

Ματθαίος Παπαμάνθος

Χειρουργός Οδοντίατρος

Διδάκτωρ Τμήματος Ιατρικής

Σχολής Επιστημών Υγείας, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ ΑΠΟ ΤΑ
ΟΡΘΟΠΑΝΤΟΜΟΓΡΑΦΗΜΑΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ
ΕΙΔΙΚΟΥ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Σωκράτης Βαρυτιμίδης, Καθηγητής (συν-επιβλέπων)
2. Καίτη Καραγιάννη-Νικοπούλου, Καθηγήτρια (συν-επιβλέπουσα)
3. Κωνσταντίνος Μαλίζος, Καθηγητής-Διευθυντής

Λάρισα, Οκτώβριος 2017

Ευχαριστήρια

Η παρούσα διατριβή αφιερώνεται με αγάπη

- στη μνήμη των γονέων μου Κωνσταντίνου και Μαρίκας Παπαμάνθου
- στην κόρη μου Κωνσταντίνα-Μαρία Παπαμάνθου

Ιδιαίτερα θέλω να ευχαριστήσω

- τον Καθηγητή Ορθοπαιδικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Βαρυτιμίδη Σωκράτη, για την αμέριστη βοήθεια και τις πολύτιμες συμβουλές του στην εκπόνηση της παρούσης διατριβής με την ιδιότητα του συν-επιβλέποντος.
- την Καθηγήτρια Οδοντιατρικής του ΕΚΠΑ κα Καραγιάννη-Νικοπούλου Καίτη, για την έμπνευση του περιεχομένου του ερευνητικού πονήματος και του τίτλου της διατριβής καθώς και για την αμέριστη βοήθεια και τις πολύτιμες συμβουλές της ως συν-επιβλέπουσα στην εκπόνηση της παρούσας διατριβής.
- τον Καθηγητή Ορθοπαιδικής και Διευθυντή της Ορθοπαιδικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Μαλίζο Κων/νο για τις πολύτιμες συμβουλές και τη στήριξή του στο όλο ερευνητικό πόνημα.

Πίνακας περιεχομένων

A/ ΕΙΣΑΓΩΓΗ	4
B/ ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	6
1. Οστίτης ιστός: Δομή και οστική ανακατασκευή	7
1.1 Φυσιολογική δομή του οστίτη ιστού	8
1.2 Φυσιολογική οστική ανακατασκευή	10
2. Οστεοπόρωση	13
2.1 Οστεοπόρωση – γενικά	14
2.2 Αιτιολογία και Ταξινόμηση Οστεοπόρωσης	15
2.3 Παράγοντες Κινδύνου Οστεοπόρωσης	16
2.4 Επιδημιολογία Οστεοπόρωσης	18
2.5 Κλινική Εικόνα Οστεοπόρωσης	20
2.6 Απεικονιστική Διάγνωση Οστεοπόρωσης	21
2.7 Εργαστηριακός Έλεγχος Οστεοπόρωσης	23
2.8 Στοματικές Εκδηλώσεις της Οστεοπόρωσης	24
2.9 Ακτινομορφομετρικοί Δείκτες Οστεοπόρωσης	26
2.10 Θεραπεία Οστεοπόρωσης	30
Γ/ ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	33
1. Γενικά	34
2. Υλικά και Μέθοδοι	36
3. Αποτελέσματα	46
Δ/ ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	61
Ε/ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	71

Α/ ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οστεοπόρωση αποτελεί τη συχνότερη μεταβολική νόσο των οστών. Οστική απώλεια σχετιζόμενη με την ηλικία εμφανίζεται με την πάροδο της ηλικίας τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Οστική απώλεια κατά την περίοδο της εμμηνόπαυσης εμφανίζεται στο 30% περίπου των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Δηλαδή η οστεοπόρωση αποτελεί ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα υγείας των γυναικών μέσης και τρίτης ηλικίας.

Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου σχετίζεται με την ηλικία, το φύλο, τη φυλή και εμφανίζεται συχνότερα στην Καυκάσια φυλή και στη Μογγολοειδή φυλή, δηλαδή σε Ιάπωνες και Κινέζους. Επίσης υπάρχουν αρκετοί προδιαθεσικοί παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου. Οι παράγοντες αυτοί είναι γενετικοί, περιβαλλοντικοί (κάπνισμα, φυσική δραστηριότητα, διατροφή), ο εμμηνορροϊκός κύκλος, η λήψη φαρμάκων, ενδοκρινικές διαταραχές, αιματολογικές νόσοι, ρευματολογικές νόσοι. Η έλλειψη οιστρογόνων και η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή προκαλεί απώλεια στο σπογγώδες οστό, ενώ οι παραθυροειδείς ορμόνες επιδρούν στο συμπαγές οστό.

Στον φυσιολογικό οστίτη ιστό, παρατηρείται μια συνεχής εναπόθεση οστού από τους οστεοβλάστες με ταυτόχρονη απορρόφηση οστού από τους οστεοκλάστες (remodeling). Όταν οι οστεοκλάστες εμφανίζουν αυξημένη δραστηριότητα σε σχέση με τους οστεοβλάστες τότε παρατηρείται οστεοπενία ή οστεοπόρωση. Η οστεοπόρωση, δηλαδή η γενικευμένη μείωση της οστικής πυκνότητας των οστών, έχει σαν αποτέλεσμα την αλλαγή της μικρο-αρχιτεκτονικής τους. Η δομική αυτή αλλαγή έχει σαν αποτέλεσμα την αλλαγή της μηχανικής αντοχής του οστού. Έτσι στους ασθενείς που πάσχουν από οστεοπόρωση, φόρτιση του οστού που φυσιολογικά δεν δημιουργεί καμία επίπτωση είναι δυνατόν να προκαλέσει αυτόματα κατάγματα, πόνο, δυσλειτουργία, ακόμη και θνησιμότητα.

Δηλαδή η οστεοπόρωση αποτελεί μια «σιωπηλή νόσο», με τεράστιες οικονομικές και κοινωνικές επιπτώσεις. Για το λόγο αυτό είναι πολύ σημαντική η πρόωπη διάγνωση και η έγκαιρη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών. Η διάγνωση της οστεοπόρωσης γίνεται κυρίως με την μέθοδο DXA (Dual energy x-ray

absorptiometry), σύμφωνα με τα κριτήρια που έχει καθορίσει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας WHO.

Τα τελευταία χρόνια το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει στραφεί στο να διερευνηθεί η πιθανότητα διάγνωσης της οστεοπόρωσης από την μελέτη των οδοντιατρικών ακτινογραφημάτων. Αυτό συμβαίνει γιατί η περιοχή του στοματογναθικού συστήματος αποτελεί την πιο συχνά ακτινογραφούμενη περιοχή του ανθρωπίνου σώματος. Ειδικότερα, μελετούνται και αναλύονται ψηφιοποιημένα πανοραμικά ακτινογραφήματα και με τη βοήθεια εξειδικευμένων ηλεκτρονικών προγραμμάτων γίνονται ακριβείς μετρήσεις οι οποίες μπορούν να μας δώσουν μια πρώτη εκτίμηση για το αν το άτομο του οποίου η ακτινογραφία μελετάται ανήκει σε ομάδα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση οστεοπόρωσης.

Ο σκοπός της μελέτης μας είναι ο έλεγχος της αξιοπιστίας ειδικού ηλεκτρονικού υπολογιστικού προγράμματος εντοπισμού ασθενών με οστεοπόρωση από τα ορθοπαντομογραφήματα.

Β/ ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Οστίτης ιστός:

Δομή και οστική ανακατασκευή

2. Οστεοπόρωση

1. Οστίτης ιστός:

Δομή και οστική ανακατασκευή

1.1 Φυσιολογική δομή του οστίτη ιστού

1.2 Φυσιολογική οστική ανακατασκευή

1.1 Φυσιολογική δομή του οστίτη ιστού

Ξεκινώντας την αναφορά μας στη δομή του οστίτη ιστού, υπενθυμίζουμε ότι αυτός αποτελείται από τεσσάρων ειδών κύτταρα (οστεοβλάστης, οστεοκύτταρο, επενδυτικό κύτταρο και οστεοκλάστη) και από μεσοκυττάρια ουσία.

Ι) **Τα οστικά κύτταρα** είναι τα εξής:

Οστεοβλάστες: Τα βασικότερα κύτταρα του οστίτη ιστού. Προέρχονται από αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα, τα οποία, ανάλογα με τα ερεθίσματα που δέχονται, διαφοροποιούνται σε προ-οστεοβλάστες και εν συνεχεία σε οστεοβλάστες. Οι οστεοβλάστες έχουν μεγάλη ικανότητα να παράγουν πρωτεΐνες: συνθέτουν κολλαγόνο τύπου I, οστεοκαλσίνη και κρυστάλλους υδροξυαπατίτη. Επίσης, είναι κύτταρα πλούσια σε αλκαλική φωσφατάση (ALP) και έχουν υποδοχείς για παραθορμόνη (PTH), βιταμίνη D και οιστρογόνα. Βασική λειτουργία τους αποτελεί λοιπόν η παραγωγή του οστίτη ιστού, ενώ ταυτόχρονα ελέγχουν και τη διατήρηση και διατροφή της οστικής μάζας (διαμέσου των οστεοκυττάρων), τις οστεοκλάστες και τη φυσιολογική οστεοκλαστική δραστηριότητα του οστού (διαμέσου των επενδυτικών κυττάρων).

Οστεοκύτταρα: Κυτταρική μορφή στην οποία εξελίσσονται οι οστεοβλάστες που έχουν ολοκληρώσει την παραγωγή του οστίτη ιστού και βρίσκονται εν ηρεμία. Αυτοί οι οστεοβλάστες κατά τη διάρκεια της οστικής αναδόμησης και στη φάση της οστικής ανοικοδόμησης εγκλωβίζονται μέσα στον οστίτη ιστό, τον οποίο οι ίδιοι παρήγαγαν, αποκτώντας σφηνοειδές σχήμα και άφθονες λεπτές προεξοχές που τους φέρνουν σε επαφή μεταξύ τους. Μετατρέπονται έτσι σε οστεοκύτταρα με βασική λειτουργία την θρέψη του ιστού που τα περιβάλλει (εγκλωβίζει) και την περιοστεοκυτταρική οστεόλυση, ανάλογα με τα μηνύματα που παίρνουν από την επιφάνεια.

Επενδυτικά κύτταρα (Lining cells): Κύτταρα προερχόμενα επίσης από τους εν ηρεμία οστεοβλάστες, όχι όμως κατά την διάρκεια της οστικής αναδόμησης, όπως τα οστεοκύτταρα, αλλά στο τέλος αυτής. Τα επενδυτικά κύτταρα καλύπτουν εξωτερικά τις ενδοοστικές επιφάνειες και τις δοκίδες του οστού. Κάτω από αυτά βρίσκεται ένα

στρώμα μη ασβεστοποιημένου κολλαγόνου ιστού, που φαίνεται να έχει ως κύρια λειτουργία του την προστασία της οστικής μάζας από τυχαία δράση των οστεοκλαστών.

Οστεοκλάστες: Πολυπύρηννα κύτταρα μεγέθους 20-200μ (μεγαλύτερα από τους οστεοβλάστες). Γενικά θεωρείται ότι προέρχονται από τη συνένωση δύο ή περισσότερων μονοκυττάρων ή κάποιων άλλων κυττάρων της μυελομονοκυτταρικής σειράς. Μελέτες των αντιγόνων επιφανείας των δύο κυττάρων (οστεοκλάστης και μονοκύτταρου) δεν απέδειξαν την προέλευση της οστεοκλάστης από συνένωση μονοκυττάρων. Υπάρχει όμως η πιθανότητα τα δύο αυτά κύτταρα να προέρχονται από ένα κοινό προγονικό κύτταρο^{1,2,3}. Χαρακτηριστικό των οστεοκλαστών είναι η πτυχωτή (κροσσωτή) μεμβράνη τους που τους βοηθά να προσκολλώνται στο οστόν. Οι οστεοκλάστες είναι πλούσιοι σε λυσοσωμικά ένζυμα και σε όξινη φωσφατάση, έχουν άφθονους υποδοχείς καλσιτονίνης στη μεμβράνη τους και ο ρόλος τους είναι η απορρόφηση του υγιούς οστού (σε αντίθεση με το νεκρό οστόν που απορροφάται από τα μακροφάγα) και η αποικοδόμηση του οστού στην 3η φάση της οστικής αναδόμησης². Έτσι, η οστεοκλάστη δεν μπορεί να ταξινομηθεί στο σύστημα των φαγοκυττάρων. Φαίνεται όμως ότι ο αριθμός των οστεοκλαστών καθορίζεται, τουλάχιστον εν μέρει, από την ένταση της αποδομητικής δραστηριότητας στο οστόν (η μεγαλύτερη αποδομητική δραστηριότητα συνεπάγεται και μεγαλύτερο αριθμό των οστεοκλαστών στο οστόν). Οι οστεοκλάστες αυξάνουν λοιπόν σε αριθμό και αποκτούν έντονη δραστηριότητα μετά την επίδραση της παραθορμόνης και της βιταμίνης D, ενώ καταστέλλονται από την καλσιτονίνη. Η αύξηση της δραστηριότητας των οστεοκλαστών επιφέρει αύξηση στην ποσότητα ασβεστίου, προλίνης και όξινης φωσφατάσης στο πλάσμα.

II) Η μεσοκυττάρια ουσία αποτελείται κατά 35% από οργανικά και κατά 65% από ανόργανα συστατικά.

Τα οργανικά συστατικά εκπροσωπούνται κατά 90% από το Κολλαγόνο τύπου I. Περιλαμβάνουν επιπλέον, πρωτείνες πλούσιες σε γ-καρβοξυγλουταμικό οξύ, οστεοκαλσίνη (1-2%), οστεονεκτίνη, πρωτεογλυκάνες, γλυκοσαμινογλυκάνες και λιπίδια.

Τα ανόργανα συστατικά του οστού αποτελούνται κυρίως από ασβέστιο και φωσφόρο σε μορφή κρυστάλλων υδροξυαπατίτη. Περιλαμβάνουν επίσης, σημαντικά ποσά νατρίου, καλίου και μαγνησίου, καθώς και κάποια μεταλλικά ιχνοστοιχεία (σε μικρές βέβαια ποσότητες). Υπολογίζεται ότι στα οστά περιέχεται το 99% του Ασβεστίου του οργανισμού.

1.2 Φυσιολογική οστική ανακατασκευή

Ο οστίτης είναι ένας ιστός μεταβολικά ενεργός. Ανανεώνεται (ανακατασκευάζεται) διαρκώς με αντικατάσταση μικρών τμημάτων του (των οστικών μικρομονάδων) από νεοσχηματισμένο οστόν: διαδικασία που ονομάζεται **Οστική Ανακατασκευή** (ή Οστικός Ανασχηματισμός ή Οστική Αναδόμηση, Bone Remodeling). Η διαδικασία αυτή διατηρεί αφενός τη φυσιολογική δομή και σύσταση του ώριμου οστίτη ιστού (διά της επιδιόρθωσης των μικροφθορών των μικρομονάδων) και αφετέρου την ομοιοστασία (σταθερότητα) του ιονισμένου ασβεστίου του εξωκυττάριου χώρου, κατ' επέκταση την ομοιοστασία του ασβεστίου του οργανισμού στο σύνολό του. Με άλλα λόγια είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση, προσαρμογή και συντήρηση των οστών.

Υπάρχει ένα εύρος τιμών σχετικών παραμορφώσεων (set points), μέσα στο οποίο η οστική ανακατασκευή ισορροπεί, αναγνωρίζοντας τα ανάλογα φορτία σαν φυσιολογικά. Μέσα σ' αυτό το εύρος παραμορφώσεων όσο οστόν απορροφάται τόσο παράγεται και εναποτίθεται. Σε περίπτωση αυξημένης καταπόνησης ή αποφόρτισης, η ανακατασκευή ενεργοποιείται μ' ένα μηχανισμό διακόπτη (on - off) και προκαλεί θετικό ή αρνητικό ισοζύγιο οστού αντίστοιχα. Στο φλοιώδες οστόν η οστική ανακατασκευή λαμβάνει χώρα στα αβέρσια συστήματα, στο δε σπογγώδες στις οστεοδοκίδες, που το καθιστούν το πλέον μεταβολικά δραστικό, λόγω αυξημένου εμβαδού επιφανείας.

Φυσιολογικά, κατά τη διάρκεια ενός έτους, περίπου το 20% του οστίτη ιστού ανανεώνεται και το 80% της κάθε οστικής επιφάνειας βρίσκεται στη φάση ηρεμίας. Στον ενήλικο, το οστόν ανανεώνεται μέσω της απορρόφησης του παλαιού οστού από τις οστεοκλάστες και της συνεπακόλουθης εναπόθεσης νέου οστού από τις

οστεοβλάστες. Κατά την τρίτη με τέταρτη δεκαετία της ζωής γυναίκες και άνδρες αρχίζουν να χάνουν οστό με ρυθμό 0,3 - 0,5% κατ' έτος. Κατά την εμμηνόπαυση - φυσική ή προκλητή – στις γυναίκες ο ρυθμός της οστικής απώλειας αυξάνει. Σ' ένα μεγάλο όμως ποσοστό παρεκκλίνει από τα όρια της φυσιολογικής απώλειας για να φτάσει το 5-10% στα σπογγώδη, ως επί το πλείστον, οστά (σπονδυλικά σώματα) με περιόδους ύφεσης και έξαρσης του φαινομένου. Με τη γήρανση ακολουθεί χαμηλότερος ρυθμός οστικής απώλειας της τάξης του 1 -2% ανά έτος, απώλεια που θεωρείται φυσιολογική λόγω ηλικίας και για τα δύο φύλα και δεν συνοδεύεται από συμπτωματολογία. Η ποσότητα του οστού που σχηματίζεται σε κάθε κύκλο ανακατασκευής μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας στον άνθρωπο, πιθανόν λόγω μειωμένης σε σχέση με τις ανάγκες στρατολόγησης οστεοβλαστών. Πάντως, η φυσιολογική απώλεια οστικής μάζας ποικίλλει από άτομο σε άτομο και εξαρτάται από εθνότητες και γεωγραφικές περιοχές.

Η οστική ανακατασκευή εξελίσσεται σε πέντε φάσεις που αλληλοδιαδέχονται η μία την άλλη με ταχύτητα που ποικίλλει ανάλογα με τις ανάγκες του οστού για ανανέωση. Οι φάσεις αυτές είναι:

η φάση **ηρεμίας** (quiescent phase)

η φάση **ενεργοποίησης** (activation phase)

η φάση **οστικής απορρόφησης** (resorption phase)

η φάση **κυτταρικής αναστροφής** (reversal phase) και

η φάση **οστικής παραγωγής** (formation phase).

Κεντρική θέση στην όλη διεργασία της οστικής ανακατασκευής κατέχουν οι εξής δύο φάσεις: (α) η φάση της *οστικής απορρόφησης*, όπου κυριαρχεί η οστεοκλάστη και καταστρέφεται το «παλαιό» οστόν, και (β) η φάση της *οστικής παραγωγής* όπου σημαντικό ρόλο διαδραματίζει ο οστεοβλάστης ενώ παράλληλα δημιουργείται το «νέο» οστόν.

Σε όλες τις φάσεις της οστικής ανακατασκευής, γενικοί παράγοντες, όπως προσταγλανδίνες, λεμφοκίνες και άλλες ουσίες, επηρεάζουν τη διεργασία της οστικής ανακατασκευής και καθορίζουν την ένταση και τη χρονική διάρκεια της κάθε φάσεως.

Οι παθήσεις που επηρεάζουν την οστική ανακατασκευή είναι πολλές, αλλά η κυριότερη από πλευράς συχνότητας είναι η οστεοπόρωση. Η οστεοπόρωση είναι το αποτέλεσμα ανισορροπίας μεταξύ οστικής απορρόφησης οστικής πλάσης με υπεροχή

της οστικής απορρόφησης, που είτε λόγω αυξημένης παραγωγής οστεοκλαστών είτε λόγω ανεπαρκούς παραγωγής οστεοβλαστών έχει σαν συνέπεια τη σταδιακή απώλεια της οστικής μάζας. Οι ορμόνες του φύλου ασκούν την αντιστεοπορωτική τους δράση, τουλάχιστον εν μέρει, ρυθμίζοντας την ανάπτυξη των οστικών κυττάρων στο μυελό των οστών και ίσως το ρυθμό του κυτταρικού θανάτου τους. Ως εκ τούτου, η φάση της ταχείας οστικής απώλειας που παρατηρείται με την πτώση των ορμονών του φύλου διαφέρει από εκείνη της γήρανσης, όχι μόνο όσον αφορά στη χρονική στιγμή, αλλά και όσον αφορά στις κυτταρικές διαταραχές. Στους άνδρες προφανώς, η πρώτη φάση είναι συγκεκαλυμμένη καθώς υφίσταται μόνο μια βραδεία και προοδευτική μείωση της παραγωγής ανδρογόνων, σε αντίθεση με τη ξαφνική απόσυρση των οιστρογόνων, η οποία συμβαίνει κατά την εμμηνόπαυση.

Πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι πολλοί από τους παράγοντες που ρυθμίζουν την οστική ανακατασκευή και εκκρίνονται από τα φυσιολογικά κύτταρα του οστικού μικρο-περιβάλλοντος μπορούν να παραχθούν και από καρκινικά κύτταρα, σε υπερβολικές μάλιστα ποσότητες, αλλοιώνοντας έτσι τη φυσιολογική λειτουργία του οστού, όπως την περιγράψαμε, αλλά και την οστική μικρο-αρχιτεκτονική⁴. Η παραγωγή λοιπόν των ουσιών που μόλις αναφέρθηκαν αποτελεί την απαρχή της δράσεως των μεταστατικών καρκινικών κυττάρων στο οστόν.

2. Οστεοπόρωση

- 2.1 Οστεοπόρωση – γενικά
- 2.2 Αιτιολογία και Ταξινόμηση Οστεοπόρωσης
- 2.3 Παράγοντες Κινδύνου Οστεοπόρωσης
- 2.4 Επιδημιολογία Οστεοπόρωσης
- 2.5 Κλινική Εικόνα Οστεοπόρωσης
- 2.6 Απεικονιστική Διάγνωση Οστεοπόρωσης
- 2.7 Εργαστηριακός Έλεγχος Οστεοπόρωσης
- 2.8 Στοματικές Εκδηλώσεις της Οστεοπόρωσης
- 2.9 Ακτινομορφομετρικοί Δείκτες Οστεοπόρωσης
- 2.10 Θεραπεία Οστεοπόρωσης

2.1 Οστεοπόρωση - γενικά

Η **οστεοπόρωση** είναι μία από τις πιο συχνές σκελετικές παθήσεις και προσβάλλει ένα σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού παγκοσμίως. Πρόκειται για μία χρόνια συστηματική πάθηση του μεταβολισμού των οστών, κατά την οποία παρατηρείται σταδιακή μείωση της πυκνότητας (χαμηλή οστική μάζα) και ποιότητάς τους (αλλοίωση της αρχιτεκτονικής του οστού), ώστε αυτά με την πάροδο του χρόνου να γίνονται πιο εύθραυστα και λεπτά. Έτσι προκαλείται αυξανόμενος κίνδυνος κατάγματος των οστών, καθώς μειώνεται η ανθεκτικότητα και η ελαστικότητά τους.

Πριν το έτος 1982 ουσιαστικά δεν υπήρχε σοβαρή ενασχόληση της ιατρικής με την Οστεοπόρωση, ούτε αξιόπιστες διαγνωστικές μέθοδοι, ούτε σοβαρές θεραπείες. Στα ιατρικά βιβλία, σπάνια έβλεπες πάνω από μικρή παράγραφο για την πάθηση αυτή. Θεωρούνταν ένα "φυσιολογικό" επακόλουθο των "γηραλέων" ατόμων της τρίτης ηλικίας, που "με το παραμικρό πέφτουν και σπάνε τα κόκκαλα". Τότε κυκλοφορούσαν στο εμπόριο ελάχιστα σκευάσματα ασβεστίου πχ MEGA CALCIUM® Sandoz, συνδυασμοί με βιταμίνη D3 (πχ Frubiose Calcium) και σκεύασμα Αλφακαλσιδόλης προμεταβολίτης της Βιταμίνης D3 (ONE ALPHA®Leo Denmark).

Η ενεργοποίηση και η χρηματοδότηση ερευνών μάλλον άρχισε μετά από το μεγάλο πρόβλημα οστεοπόρωσης που εμφάνιζαν οι Αμερικανοί και Σοβιετικοί κοσμοναύτες μετά από πολύμηνη παραμονή τους στο διαστημικό σταθμό Skylab (NASA) και MIR (CCCP). Αποκορύφωμα ήταν το παθολογικό κάταγμα Κνήμης που έκανε ένας Σοβιετικός κοσμοναύτης μόλις πάτησε το πόδι του στη γή στο Κοσμοδρόμιο του Μπαϊκονούρ στο Καζαχστάν. Έκτοτε, όπως βλέπουμε στις ειδήσεις τους αστροναύτες τους παίρνουν αγκαλιά μόλις βγουν τόσο γιατί ζαλίζονται όσο και γιατί μπορεί να σπάσουν κάποιο κόκκαλο. Πρόσφατα σε όλα τα διαστημόπλοια και στον Διεθνή Διαστημικό σταθμό ISS είναι εφοδιασμένα με όργανα γυμναστικής ώστε οι αστροναύτες να διατηρούν την οστική πυκνότητα όσο καιρό βρίσκονται σε έλλειψη βαρύτητας.

Το έτος 1982 σταδιακά εμφανίσθηκε η μέθοδος της Οστεοπυκνομετρίας με απλή ή διπλή δέσμη φωτονίων (αρχικά στο κερκιδικό οστό) και το έτος 1986 κυκλοφόρησε στην Ελλάδα το πρώτο σκεύασμα χοίρειας Καλσιτονίνης

(STOPOROS®) της Roussel. Το 2004 κυκλοφόρησε μηχανήμα μέτρησης οστικής πυκνότητας στο κερκιδικό οστό με υπερήχους.

Μέχρι το έτος 1995 ο επίσημος ορισμός της Οστεοπόρωσης στη βιβλιογραφία γινόταν με διαγνωστικά κριτήρια κλινικά και ακτινολογικά (απλών ακτινογραφιών). Ήδη όμως είχε αρχίσει η διάδοση της χρήσης των μηχανημάτων Διπλής Φωτονιακής Απορροφησιομέτρησης (DPA, DEXA).

Από το έτος 1995 μετά το παγκόσμιο Συνέδριο Οστεοπόρωσης, η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας όρισε την οστεοπόρωση με βάση τον στατιστικό δείκτη Z-score της μέτρησης Οστικής Πυκνότητας. Πρόκειται για το στατιστικό δείκτη σύγκρισης με άτομα της ίδιας ηλικίας, εθνικότητας και φύλου. Αυτό κράτησε μέχρι το έτος 2001.

Από το έτος 2001, μετά το παγκόσμιο Συνέδριο Οστεοπόρωσης, η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας όρισε την οστεοπόρωση με βάση τον στατιστικό δείκτη T-score της μέτρησης Οστικής Πυκνότητας. Πρόκειται για το στατιστικό δείκτη σύγκρισης με νέα άτομα, ίδιας εθνικότητας και φύλου. Αυτό ισχύει μέχρι σήμερα 2011.

Έτσι η ισχύουσα διαβάθμιση σήμερα είναι:

- Άτομα με T-score $\leq (-2,5)$: έχουν Οστεοπόρωση
- Άτομα με T-score μεταξύ $(-2,5)$ και $(-1,0)$: έχουν Οστεοπενία
- Άτομα με T-score $\geq (-1,0)$ είναι Φυσιολογικά.

Η διαβάθμιση αυτή δυστυχώς έφερε μία σύγχυση στους ασθενείς που αδυνατούν να κατανοήσουν τη διαφορά μεταξύ οστεοπενίας και οστεοπόρωσης. Πρέπει να διασαφηνισθεί, ότι η Οστεοπενία και η **Οστεοπόρωση** είναι **η ίδια νόσος** σε διαφορετικές βαθμίδες και αμφότερες απαιτούν φαρμακευτική αντιμετώπιση.

2.2 Αιτιολογία και Ταξινόμηση Οστεοπόρωσης

Η **Οστεοπόρωση** είναι δυνατό να διαιρεθεί σε δύο κατηγορίες: Την γενικευμένη μορφή και την τοπική μορφή. Η **γενικευμένη μορφή** υποδιαιρείται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή Οστεοπόρωση⁵.

Στην **πρωτοπαθή οστεοπόρωση** ανήκουν: α) Η μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, β) Η γεροντική οστεοπόρωση και γ) Η ιδιοπαθής οστεοπόρωση, που

εμφανίζεται σε αγόρια και κορίτσια στην εφηβική ηλικία, αλλά και σε νεαρούς ενήλικες άνδρες και γυναίκες, και έχει σχετικά περιορισμένη χρονική διάρκεια.

Η **Δευτεροπαθής Οστεοπόρωση** προκαλείται πάντοτε από συγκεκριμένη πάθηση, όπως η νόσος του Cushing, ο διαβήτης, ο υπερπαραθυρεοειδισμός, η χρήση κορτικοειδών, η δρεπανοκυτταρική αναιμία, το πολλαπλό μυέλωμα, η παρατεταμένη ακινητοποίηση, κ.ά.

Η **Τοπική μορφή οστεοπόρωσης**: Σ' αυτήν ανήκουν η οστεοπόρωση μετά από ακινητοποίηση καταγμάτων, η οστεοπόρωση ή οστική ατροφία Sudeck (αλγοδυστροφία), η ιδιοπαθής παροδική οστεοπόρωση μιας άρθρωσης, κυρίως του ισχίου κ.ά.

2.3 Παράγοντες Κινδύνου Οστεοπόρωσης

Από τους παράγοντες αυτούς, η χαμηλή Οστική Πυκνότητα (ΟΠ) θεωρείται ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης κινδύνου καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δεν εμφανίζουν άλλα σημεία ή συμπτώματα της νόσου. Επιπλέον, η ηλικία είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης κινδύνου για κάταγμα, σε άτομα άνω των 65 ετών, ανεξάρτητα από την τιμή της ΟΠ.

Η μακρόχρονη θεραπεία με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών ως αιτία οστικής απώλειας διερευνήθηκε από τους von Wörm και συν. (1992). Η απώλεια της πυκνότητας του οστού της κάτω γνάθου και του πήχεως αναλύθηκαν σε σχέση με περιοδοντικούς δείκτες όπως η μικροβιακή πλάκα, η αιμορραγία των ούλων και η απώλεια πρόσφυσης, σε 17 ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών για 12 μήνες. Παρατηρήθηκε ένα ποσοστό οστικής απώλειας 5,6%/έτος και στις δύο περιοχές, αν και οι μεταβολές στις κλινικές περιοδοντικές παραμέτρους δεν ήταν στατιστικά σημαντικές⁶.

Οι γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της πυκνότητας των οστών, της σκελετικής γεωμετρίας και της διαδικασίας του οστικού ανασχηματισμού⁷.

Πολλά γονίδια και οι σχετιζόμενοι φαινότυποι τους που ελέγχουν την οστική πυκνότητα και την οστική μάζα έχουν αναγνωριστεί ως υπεύθυνα. Διαπιστώθηκε ότι

ένα ποσοστό 50-80% από τους φαινοτύπους που έχουν μελετηθεί είναι κληρονομικά μεταβιβαζόμενοι και ότι ένας μεγάλος αριθμός γονιδίων δυνητικά μπορεί να εμπλακεί στην παθογένεια της οστεοπορώσης⁸.

Οι Παράγοντες κινδύνου (risk factors) για οστεοπόρωση διακρίνονται σε κύριους και δευτερεύοντες. Έχουν αναγνωριστεί αρκετοί κύριοι ή δευτερεύοντες, τροποποιήσιμοι ή μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για την οστεοπόρωση (Πίνακας 2*) που περιλαμβάνουν τη χαμηλή ΟΠ, το οικογενειακό ιστορικό, το ιστορικό κατάγματος, το χαμηλό σωματικό βάρος και το κάπνισμα^{9,10,11}.

Οι Κύριοι παράγοντες κινδύνου είναι:

1. η ελαττωμένη κορυφαία οστική μάζα και
2. ο αυξημένος ρυθμός οστικής απώλειας.

Η οστεοπόρωση βασικά προκαλείται από την διαταραχή στην ισορροπία ανάμεσα στην οστεοπαραγωγή και την οστική αποδόμηση που συνεχίζεται δια βίου στον ανθρώπινο σκελετό. Φυσιολογικά η οστική μάζα (πυκνότητα) αυξάνεται προοδευτικά όσο ο σκελετός αναπτύσσεται και εξακολουθεί να αυξάνεται μέχρι την ηλικία των 35 περίπου ετών, οπότε φθάνει στο μέγιστο επίπεδο. Η κορυφαία αυτή οστική μάζα (peak bone mass) επηρεάζεται σημαντικά από τη διατροφή, το φύλο, τη φυλή, τη μυϊκή άσκηση και βεβαίως τη φυσιολογική λειτουργία των διαφόρων οργάνων του σώματος. Έτσι, η κορυφαία οστική μάζα στους άνδρες είναι 20-30% μεγαλύτερη παρά στις γυναίκες και 10-20% μεγαλύτερη στη μαύρη φυλή σε σχέση προς την λευκή. Μετά την ηλικία των 35 περίπου ετών αρχίζει βαθμιαία απώλεια οστικής μάζας που αποτελεί φυσιολογικό φαινόμενο και συνεχίζεται με διακυμάνσεις σε όλη την υπόλοιπη ζωή. Ο ρυθμός απώλειας είναι αρχικά ίδιος στους άνδρες και στις γυναίκες και κυμαίνεται από 0,3-0,5% το χρόνο. Το φυσιολογικό αυτό ρυθμό απώλειας ακολουθεί στις γυναίκες φάση επιταχυνόμενης οστικής απώλειας της τάξεως του 2-3% το χρόνο, που αρχίζει στην περίοδο της εμμηνόπαυσης και συνδέεται στενά με την ελάττωση του επιπέδου των οιστρογόνων στο αίμα. Η φάση αυτή σύμφωνα με τις υπάρχουσες μέχρι σήμερα γνώσεις διαρκεί 6-10 χρόνια, οπότε επανέρχεται σε βραδύ ρυθμό οστικής απώλειας που φθάνει το 0,3-0,5%. Σε μερικές γυναίκες (20%) ο ρυθμός αυτός οστικής απώλειας είναι μεγαλύτερος του 3% (έως 7%) (fast bone losers). Στις γυναίκες αυτές η οστεοπόρωση πρέπει έγκαιρα να

διαγνωσθεί και να αντιμετωπισθεί. Όταν η κορυφαία οστική μάζα (πυκνότητα) είναι μεγάλη και ο ρυθμός οστικής απώλειας φυσιολογικός, δε δημιουργείται οστεοπόρωση. Οστεοπόρωση δημιουργείται, όταν η οστική μάζα ενός ατόμου που φθάνει το μέγιστο στην ηλικία των 35 περίπου ετών είναι χαμηλή ή όταν ο ρυθμός οστικής απώλειας είναι αυξημένος ή υπάρχει συνδυασμός και των δύο. Γι' αυτό η φιλοσοφία της σύγχρονης αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης συγκεντρώνεται στους δύο αυτούς στόχους, δηλαδή την μεγιστοποίηση της κορυφαίας οστικής μάζας (πρωτογενής πρόληψη) και την ελαχιστοποίηση των οστικών απωλειών (δευτερογενής πρόληψη). Τελευταία φαίνεται ότι εκτός από το επίπεδο της οστικής μάζας σημασία έχει και η ποιότητα του οστού στη μάζα που μένει.

Οι Δευτερεύοντες παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση οστεοπόρωσης είναι:

- Εμμηνόπαυση στις γυναίκες. Φυσιολογική ή χειρουργική λόγω ελάττωσης του επιπέδου των οιστρογόνων.
- Χρόνια ανεπαρκής πρόσληψη ασβεστίου αλλά και ανεπαρκής απορρόφησης του από το έντερο και καθήλωσή του στα οστά (κυρίως λόγω έλλειψης βιταμίνης D).
- Ο περιορισμός της φυσιολογικής κίνησης (βάδισμα, τρέξιμο), που είναι αποτέλεσμα της μηχανοποίησης της ζωής μας (αυτοκίνητα, ηλεκτρικά πλυντήρια, ηλεκτρικές σκούπες, πλυντήρια πιάτων κτλ), στερεί το μυοσκελετικό σύστημα από το σπουδαιότερο ερέθισμα που συμβάλλει στη διάπλαση και ανακατασκευή του σκελετού σε όλη τη διάρκεια της ζωής.
- Η υπερβολική εντούτοις άσκηση σε νέα κορίτσια, αθλήτριες, μπορεί να προκαλέσει αμηνόρροια με αποτέλεσμα ελάττωση τις οστικής πυκνότητας.
- Αυξημένη κατανάλωση πρωτεϊνών (κρεατοφαγία), διότι αυξάνει την αποβολή ασβεστίου από τα ούρα. Είναι ένας από τους παράγοντες που εξηγεί τη μεγαλύτερη συχνότητα οστεοπόρωσης στις χώρες της Δύσης.
- Το κάπνισμα. Υπάρχουν σήμερα σαφείς ενδείξεις ότι σε καπνίστριες γυναίκες ο ρυθμός οστικής απώλειας είναι αυξημένος με αποτέλεσμα αυξημένη συχνότητα καταγμάτων στους σπονδύλους. Το τελευταίο πιθανώς οφείλεται σε: α) επιτάχυνση καταστροφής των οιστρογόνων, β) ελάττωση της δραστηριότητας των οστεοβλαστών και γ) πρόωρη εμμηνόπαυση.
- Κατάχρηση οινοπνευματωδών ποτών συνδυάζεται πολύ συχνά με οστεοπόρωση τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες. Αυτό οφείλεται πιθανώς σε άμεση τοξική δράση του οινοπνεύματος πάνω στους οστεοβλάστες καθώς και στην

ελάττωση της απορρόφησης του ασβεστίου από το έντερο, επειδή το οινόπνευμα επηρεάζει τον μεταβολισμό της βιταμίνης D.

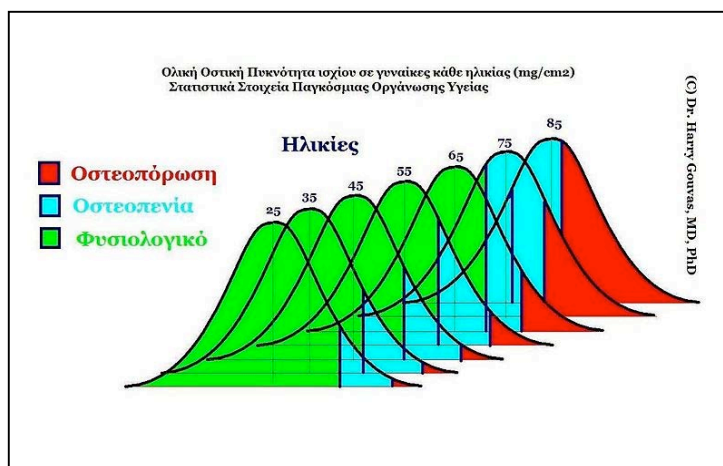
- Κατάχρηση καφέ, τσαγιού, επειδή προκαλούν ασβεστιουρία.
- Το φύλο. Η οστεοπόρωση είναι συχνότερη στις γυναίκες παρά στους άνδρες.
- Η φυλή. Παρατηρείται συχνότερα στους λευκούς παρά στους μαύρους, επειδή οι τελευταίοι έχουν μεγαλύτερη οστική μάζα.
- Οικογενής προδιάθεση. Υπάρχουν οικογένειες με πολλά μέλη που πάσχουν από οστεοπόρωση χωρίς να διαπιστώνεται παθολογική αιτία.
- Ιδιοσυστασία. Η οστεοπόρωση είναι συχνότερη σε μικρόσωμες λεπτές γυναίκες, με ξανθά μαλλιά και λεπτή επιδερμίδα. Σπάνια παρατηρείται σε παχιές γυναίκες. Το αυξημένο σωματικό βάρος ελαττώνει το ρυθμό οστικής απώλειας, α) λόγω μηχανικής επιβάρυνσης της σπονδυλικής στήλης και των κάτω άκρων και β) επειδή μεγάλες ποσότητες λίπους συμβάλλουν στην μετατροπή των επινεφριδιακών ανδρογόνων σε οιστρογόνα. Η παρατήρηση της σημασίας της βαρύτητας έγινε στους αστροναύτες, οι οποίοι είχαν οστική απώλεια της τάξεως του 1 % την εβδομάδα, παρά τις πολλές άλλες δραστηριότητές τους και την επαρκή πρόσληψη Ca.

2.4 Επιδημιολογία Οστεοπόρωσης

Επιπολασμός -Συχνότητα: Από μελέτες που έγιναν στις Η.Π.Α. έχει αποδειχθεί ότι 29% των γυναικών, δηλαδή το 1/3 περίπου, και 18% των ανδρών ηλικίας 45-79 ετών παρουσιάζουν κάποιου βαθμού οστεοπόρωση. Στην Ελλάδα έχει βρεθεί ότι σε άτομα άνω των 60 χρόνων 19% των γυναικών και 11 % των ανδρών παρουσιάζουν οστεοπόρωση.

Ένα αυξανόμενο ποσοστό γυναικών και ανδρών θα προσβληθεί από τη νόσο προϋούσης της ηλικίας του πληθυσμού¹². Επιπλέον, οι οικονομικές επιπτώσεις από τα οστεοπορωτικά κατάγματα αυξάνονται παγκοσμίως καθώς η ηλικία του πληθυσμού συνεχίζει να μεγαλώνει^{13,14}. Ο επιπολασμός των καταγμάτων έχει αυξηθεί και στα δύο φύλα¹⁵. Περίπου 30-50% των γυναικών και 15-30% των ανδρών θα υποστούν οστεοπορωτικό κάταγμα στη διάρκεια της ζωής τους^{11,16}. Τα επιδημιολογικά στοιχεία εδραιώνουν ότι η επίπτωση της νόσου αυξάνεται σταθερά και τα επόμενα χρόνια ο αριθμός των οστεοπορωτικών καταγμάτων αναμένεται να διπλασιαστεί.

Η οστική απώλεια εξελίσσεται ραγδαία στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση καθώς τα επίπεδα των οιστρογόνων ελαττώνονται. Αν και ο ρυθμός της οστικής απώλειας διαφέρει μεταξύ των πληθυσμών και των μεθόδων εκτίμησης, κάποιες μελέτες αναφέρουν μία βαθμιαία μείωση της μετεμμηνοπαυσιακής οστικής μάζας κατά 0,5-1,0% το χρόνο¹⁰.



Πίνακας: Επιπολασμός (συχνότητα) οστεοπόρωσης (Βάσει Στατιστικής WHO) - Σχέδιο: Χαράλαμπος Γκούβας, 2011

2.5 Κλινική Εικόνα Οστεοπόρωσης

Η οστεοπόρωση - όπως και η υπέρταση - εξελίσσεται προοδευτικά για μακρό χρονικό διάστημα χωρίς κλινικές εκδηλώσεις. Έχει χαρακτηριστικά λεχθεί ότι «αν η υπέρταση είναι ο ύπουλος δολοφόνος, η οστεοπόρωση είναι ο ύπουλος κλέφτης»⁵. Διάχυτοι, επίμονοι, ήπιας έντασης πόνοι στην πλάτη (ραχιαλγία), ιδιαίτερα σε γυναίκες άνω των 45 ετών, ή στην οσφυϊκή χώρα (οσφυαλγία) αποτελούν τις πρώτες κλινικές εκδηλώσεις¹⁷. Μερικές φορές μεσολαβούν οξεία επώδυνα επεισόδια που οφείλονται σε μικροδοκιδικά κατάγματα ιδίως στους θωρακικούς σπονδύλους. Ο πόνος σ' αυτές τις περιπτώσεις επεκτείνεται ζωστηροειδώς θωρακικά κατά μήκος των πλευρών, δεν βελτιώνεται με την κατάκλιση και υποχωρεί μετά 3-4 εβδομάδες. Έρευνες στις Η.Π.Α. έδειξαν ότι η οστεοπόρωση είναι υπεύθυνη για την οσφυαλγία σε 15% των ατόμων ηλικίας άνω των 50 ετών και σε 50% εκείνων που πέρασαν τα 75.

Καθώς η πάθηση προχωρεί, οι κινήσεις της ΣΣ περιορίζονται σε μεγάλο βαθμό και είναι επώδυνες¹⁸. Αρκετά συχνά σε μεγάλης ηλικίας άτομα παρατηρείται προοδευτική παραμόρφωση της ΣΣ σε κάμψη (χαρακτηριστική κύφωση). Πολλές

φορές αιφνίδιος πόνος στην θωρακική ή οσφυϊκή μοίρα της ΣΣ, κατά τη διάρκεια μιας φυσιολογικής κίνησης ή άρσης μικρού βάρους, αποτελεί την πρώτη κλινική εκδήλωση, που οδηγεί σε έλεγχο και διάγνωση της πάθησης με την αποκάλυψη ενός συμπίεστικού κατάγματος. Το κάταγμα αυτό μπορεί να αφορά σε ένα ή περισσότερους σπονδύλους, οπότε:

- α) Οδηγεί σε ελάττωση του ύψους του ατόμου που μπορεί προοδευτικά να φθάσει τα 10 ή και 20 εκ.
- β) Εφόσον η εντόπιση είναι στη θωρακική μοίρα της ΣΣ, προκαλεί μόνιμη παραμόρφωση σε πρόσθια κάμψη (κύφωση). Η κύφωση σε ακραίες περιπτώσεις μπορεί να φέρει το θώρακα σε επαφή με τις λαγόνιες ακρολοφίες.
- γ) Δημιουργεί παραλυτικό ειλέο σε σπάνιες περιπτώσεις, αν το κάταγμα εντοπίζεται στη θωρακο-οσφυϊκή μοίρα της ΣΣ λόγω ερεθισμού από το οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα¹⁹.

Εκτός από τα κατάγματα της ΣΣ η οστεοπόρωση είναι αιτία, στο μεγαλύτερο ποσοστό (70%), των διατροχαντηρίων καταγμάτων και εκείνων του αυχένα του μηριαίου, καθώς και των καταγμάτων του περιφερικού άκρου της κερκίδας ή του κεντρικού άκρου του βραχιονίου. Δεν πρέπει όμως να λησμονείται ότι σημαντικό ρόλο στην πρόκληση αυτών των καταγμάτων παίζουν οι συχνές πτώσεις στα ηλικιωμένα άτομα, λόγω της διαταραχής της ισορροπίας και της μυϊκής ασυνεργίας. Το 20-30% των κρεβατιών στις ορθοπαιδικές κλινικές καταλαμβάνεται από ηλικιωμένα άτομα με κάταγμα διατροχαντήριο ή αυχένα μηριαίου, γεγονός το οποίο προσδιορίζει την έκταση των οικονομικών και κοινωνικών επιπτώσεων από την οστεοπόρωση.

2.6 Απεικονιστική Διάγνωση Οστεοπόρωσης

Η ποιότητα και η πυκνότητα ενός οστού καθορίζει την ανθεκτικότητά του. Ο προσδιορισμός αυτών των δύο παραμέτρων και η έγκαιρη διάγνωση της οστεοπόρωσης γίνεται κυρίως μέσω της μέτρησης της οστικής πυκνότητας. Η

μέτρηση της Οστικής πυκνότητας σε συσχετισμό με την ηλικία ενός ατόμου αποτελεί ταυτόχρονα και ένα προγνωστικό δείκτη κινδύνου παθολογικού κατάγματος⁹.

Το 1994 κυκλοφόρησε το πρώτο μηχάνημα μέτρησης οστικής πυκνότητας με υπερήχους στην πτέρνα. Το 2004 κυκλοφόρησε μηχάνημα μέτρησης οστικής πυκνότητας με υπερήχους στο κερκιδικό οστό. Σήμερα, ο προσδιορισμός της οστικής πυκνότητας στηρίζεται σήμερα κυρίως στην Εξέταση **DEXA** (Dual-Energy X-ray Absorptiometry – Απορρόφηση Ακτινοβολίας X Διπλής Ενέργειας ή Οστεοπυκνόμετρηση Διπλής Φωτονιακής Απορρόφησης) που εμφανίστηκε το 1987.

Η εξέταση στο μηχάνημα αυτό πρέπει να γίνεται σε:

- όλες τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ηλικίας μέχρι των 65 ετών που παρουσιάζουν ένα ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου για οστεοπορωτικό κάταγμα. (πλην της εμμηνόπαυσης)
- όλες τις γυναίκες άνω των 65 ετών ανεξάρτητα από τους παράγοντες κινδύνου που παρουσιάζουν
- όλες τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έχουν υποστεί κάποιο κάταγμα.(για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση και να προσδιοριστεί η βαρύτητα της νόσου)
- όλες τις γυναίκες που θα υποβληθούν σε θεραπεία για Οστεοπόρωση, εάν η οστική πυκνόμετρηση πρόκειται να βοηθήσει στην απόφαση
- όλες τις γυναίκες που ακολούθησαν θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα για μεγάλο χρονικό διάστημα
- άνδρες, που έχουν παθολογικό νόσημα συνδεδεμένο με οστεοπόρωση (πχ υπερθυρεοειδισμός, μακροχρόνια χρήση κορτιζόνης, σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική ανεπάρκεια, σύνδρομο δυσαπορρόφησης, ηπατική ανεπάρκεια, κατάχρηση αλκοόλ, κατάχρηση τσιγάρου, παρατεταμένη καθιστική ζωή, κλπ
- γυναίκες και παιδιά που έχουν ένα από τους παραπάνω παθολογικούς λόγους.

Από τη μέτρηση, που καταγράφει την οστική πυκνότητα ως «πυκνότητα περιοχής» σε gr/cm² προκύπτουν δύο τιμές: η τιμή «T» και η τιμή «Z». Η τιμή «T» προκύπτει από την αφαίρεση της μέσης οστικής πυκνότητας ενός πληθυσμού αναφοράς νεαρών ενηλίκων από την οστική πυκνότητα του εξεταζόμενου ατόμου και τη διαίρεση του αποτελέσματος με τη σταθερή απόκλιση (standard deviation, SD) του πληθυσμού. Η τιμή «Z» συγκρίνει την οστική πυκνότητα του ασθενούς με εκείνη ενός πληθυσμού

πανομοιότυπου με τον εξεταζόμενο ως προς τη φυλή, το φύλο και την ηλικία¹⁰ και αποτελεί την προσαρμογή της «T» τιμής. Κατά την WHO - World Health Organization δηλαδή την ΠΟΥ - Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας η ισχύουσα διαβάθμιση είναι η κάτωθι^{9,20}.

- Άτομα με T-score μικρότερο (-2,5): έχουν Οστεοπόρωση
- Άτομα με T-score μεταξύ (-2,5) και (-1,0): έχουν Οστεοπενία
- Άτομα με T-score μεγαλύτερο (-1,0) είναι Φυσιολογικά.

Η **ψηφιακή ακτινογραφία** που απεικονίζει τις μεταβολές στο ύψος και την πυκνότητα του φατνιακού οστού, τροποποιήθηκε πρόσφατα για να παρέχει ποσοτική εκτίμηση της οστικής απώλειας²¹. Επιπλέον, η μέθοδος της ψηφιακής ηλεκτρονικής ανάλυσης εικόνας (computer-assisted densitometric image analysis, CADIA) χρησιμοποιείται για την εκτίμηση των μεταβολών της πυκνότητας στην κορυφή και παρακείμενες περιοχές του μεσοδόντιου φατνιακού οστού και η παρουσίαση των αποτελεσμάτων γίνεται με τη βοήθεια αλγορίθμων^{10,22}.

Διάγνωση Οστεοπόρωσης με μαθηματικό τύπο: Από το έτος 2001 μερικές διεθνείς δημοσιεύσεις προσπάθησαν να συσχετίσουν την οστεοπόρωση με την ηλικία και το βάρος. Τελικά κατέληξαν σε ένα απλό μαθηματικό τύπο, ο οποίος ανακοινώθηκε στο Πανελλήνιο Συνέδριο της Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών (EMMO) που έγινε στο Hilton στις 22+23+24 Απριλίου 2005. Ο τύπος έχει ως εξής: (BAΡΟΣ-ΗΛΙΚΙΑ) X 0,2 = X. Εάν το X>1 (=υγιής), +1>X>-3 (=ο ασθενής χρειάζεται εξέταση) και X<-3 (=οστεοπόρωση). Η ακρίβεια της μεθόδου είναι σχετικώς καλή¹⁷.

2.7 Εργαστηριακός Έλεγχος Οστεοπόρωσης

Δυστυχώς η Οστεοπόρωση δεν διαγιγνώσκεται με μία ειδική εξέταση αίματος. Το Ασβέστιο ορού αίματος δεν έχει καμία σχέση με την Οστεοπόρωση και συνεπώς δεν αποτελεί διαγνωστικό δείκτη. Όμως, το παρακολουθούμε σε ασθενείς υπό θεραπεία για τον κίνδυνο της Υπερασβεστιαϊμίας. Η Υδροξυπρολίνη παράγεται από αποδόμηση του κολλαγόνου των οστών και απεκκρίνεται δια των ούρων (10%). Η συλλογή εντούτοις της Υδροξυπρολίνης των ούρων του 24ωρου για μέτρηση αποτελεί χρονοβόρο εργασία, γι' αυτό σήμερα προτιμάται η μέτρηση της σχέσης

υδροξυπρολίνης-κρεατινίνης που γίνεται σε μικρή ποσότητα ούρων. Σε περιπτώσεις οστεοπόρωσης με ταχεία οστική αποδόμηση είναι δυνατό να διαπιστωθεί αύξηση του ασβεστίου και της υδροξυπρολίνης των ούρων. Στον ορό του αίματος ελέγχονται η Αλκαλική φωσφατάση και η Οστεοκαλσίνη που αποτελούν δείκτες οστεοβλαστικής δραστηριότητας και κατά συνέπεια σχηματισμού νέου οστού. Η Αλκαλική φωσφατάση υδρολύει τα φωσφορικά άλατα και επιτρέπει την εναπόθεση κρυστάλλων υδροξυαπατίτη επί του νεοσχηματιζόμενου οστεοειδούς. Εκτός από την οστεοβλαστική δραστηριότητα υπάρχουν και άλλες αιτίες αύξησης της αλκαλικής φωσφατάσης που είναι δυνατό να καταστήσουν δύσκολη την αξιολόγησή της. Γι' αυτό σήμερα αναπτύχθηκαν τεχνικές μέτρησης της αλκαλικής φωσφατάσης που προέρχεται ειδικά από το οστό (Οστικό κλάσμα, Bone Alkaline Phosphatase). Η Οστεοκαλσίνη (Gla πρωτεΐνη) είναι μια μη κολλαγονική πρωτεΐνη που παράγεται αποκλειστικά από τους οστεοβλάστες και επομένως αποτελεί ένα ευαίσθητο δείκτη οστεοβλαστικής δραστηριότητας. Τελευταία χρησιμοποιούνται μέθοδοι ανίχνευσης κλασμάτων πεπτιδίων στο πλάσμα του αίματος που ίσως αποδειχθούν χρήσιμοι δείκτες οστικής δόμησης¹⁸.

2.8 Στοματικές Εκδηλώσεις της Οστεοπόρωσης

2.8.1 ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΤΙΔΑΣ

Η οστεοπόρωση και η περιοδοντίτιδα αποτελούν δύο νοσολογικές οντότητες με πολλά κοινά χαρακτηριστικά.

Σε ένα πολύ σημαντικό άρθρο της Ξ. Δερέκα²³, η συγγραφέας κάνει ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας για τον συσχετισμό των δύο αυτών νοσημάτων και των υποκείμενων βιολογικών μηχανισμών τους.

Η κα Δερέκα καταγράφει ότι τα διεθνή ερευνητικά δεδομένα δεν συνδέουν άμεσα την BMD του φατνιακού οστού με την οστεοπόρωση, αν και η χαμηλή συστηματική οστική μάζα στις γυναίκες με ανεπάρκεια οιστρογόνων είναι πιθανό να επηρεάζει την BMD του φατνιακού οστού.

Καταλήγει δε ότι, οι ερευνητές συμφωνούν πως χρειάζονται περισσότερες, προοπτικές, καλά σχεδιασμένες και ευρείας κλίμακας μελέτες για να προσδιοριστεί

με ακρίβεια ο ρόλος της οστεοπενίας στην επίπτωση και βαρύτητα της περιοδοντικής νόσου

2.8.2 ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ ΚΑΙ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΟΔΟΝΤΩΝ

Η οστεοπόρωση και η περιοδοντίτιδα αποτελούν χρόνια νοσήματα που παρουσιάζουν αρκετές ομοιότητες. Αμφότερα περιλαμβάνουν το φαινόμενο της οστικής απορρόφησης με κοινούς παράγοντες κινδύνου: ηλικία, κάπνισμα, συστηματικά συνυπάρχοντα νοσήματα και διατροφή.

Πολλές μελέτες έχουν προσπαθήσει να συσχετίσουν την οστεοπόρωση με την απώλεια δοντιών. Συνολικά, το θέμα παραμένει ακόμα αμφισβητούμενο.

Οι Krall et al²⁴, έδειξαν ότι η εξωγενής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D μειώνει την οδοντική απώλεια. Το ίδιο ισχύει και για τη θεραπεία με οιστρογόνα, η οποία φαίνεται να προστατεύει την πυκνότητα τόσο της ΟΜΣΣ όσο και της κάτω γνάθου, όπως έδειξαν οι έδειξαν οι Jacobs et al 1996²⁵.

Οι Nicopoulou-Karayanni et al²⁶ έδειξαν ότι η οστεοπόρωση είτε του ισχίου είτε της ΟΜΣΣ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για απώλεια των δοντιών, συνολικά 1-2 δοντιών ανάλογα με την ηλικία.

Οι Taguchi et al²⁷ αναφέρουν ότι η οστεοπόρωση μπορεί να επηρεάζει τον αριθμό των δοντιών που χάνονται σε άτομα με χρόνια περιοδοντίτιδα. Αυτό μπορεί να εξηγεί και το μεγαλύτερο ποσοστό νωδών ασθενών σε κάποιες μελέτες (Kribbs et al²⁸, Mohammad et al²⁹).

Οι Yoshihara et al³⁰ βρήκαν ένα ήπιο συσχετισμό μεταξύ BMD και επιδείνωσης της περιοδοντικής νόσου, και σε νεότερη μελέτη τους (Yoshihara et al³¹) βρήκαν συσχετισμό μεταξύ BMD του οστού της πτέρνας και του αριθμού των εναπομενόντων δοντιών.

Οποσδήποτε, υπάρχουν διαφορές στην απώλεια δοντιών ανάμεσα στις διάφορες εθνικότητες, συσχετιζόμενες με τη διατροφή, την πρόσληψη καφεΐνης, τη χρήση αλκοόλ, την περιεκτικότητα των τροφών σε ασβέστιο, όλοι παράγοντες στενά συνδεδεμένοι επίσης με την οστεοπόρωση. Κάποιο ρόλο φαίνεται να παίζει και η ηλιοφάνεια και έκθεση στον ήλιο ως κύριου παράγοντα μετατροπής ης προβιταμίνης D σε ενεργό βιταμίνη.

2.8.3 ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ ΤΗΣ ΓΝΑΘΟΥ ΑΠΟ ΧΡΗΣΗ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΩΝ

Για πρώτη φορά το 2003, οι Wang et al³² ανέφεραν σε 3 γυναίκες με καρκίνο μαστού και χημειοθεραπεία, οστεονέκρωση του φατνιακού οστού.

Στη βιβλιογραφία συνεχίζουν να βλέπουν το φως της δημοσιότητας, μέχρι πρόσφατα, αναφορές οστεονέκρωσης των γνάθων σε καρκινοπαθείς ασθενείς υπό αγωγή με διφωσφονικά. Συνοπτικά, η οστεονέκρωση των γνάθων φαίνεται να αφορά κυρίως σε καρκινοπαθείς ασθενείς (στην πλειοψηφία τους με πολλαπλούν μυέλωμα, καρκίνο μαστού ή καρκίνο προστάτη και σπανιότερα καρκίνο πνεύμονα, πλασματοκύτωμα, λευχαιμία και λειομυοσάρκωμα μήτρας) και προχωρημένη μεταστατική νόσο, πολλοί από τους οποίους υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία και λαμβάνουν αγωγή με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών³³.

Ωστόσο, δεν λείπουν οι αναφορές μη-ογκολογικών ασθενών που λαμβάνουν διφωσφονικά για οστεοπόρωση και παρουσιάζουν οστεονέκρωση των γνάθων. Το φαινόμενο θα μπορούσε να σχετίζεται κυρίως, αλλά όχι απόλυτα, με την ενδοφλέβια χορήγηση κατά την οποία η ποσότητα διφωσφονικού είναι ιδιαίτερα αυξημένη. Ωστόσο, ο αριθμός των περιστατικών είναι πολύ μικρός για εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

2.9 Ακτινομορφομετρικοί Δείκτες Οστεοπόρωσης

Σε ένα ανθρώπινο οστό, το σύνολο των οργανικών αλάτων που αποτελούνται κυρίως από υδροξυαπατίτη του ασβεστίου αποτελεί μια σημαντική παράμετρο που έχει ενδιαφέρον για πολλαπλούς λόγους. Μια αξιόπιστη μέτρηση της ποσότητας αυτής θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για παράδειγμα στη διάγνωση και την παρακολούθηση της θεραπείας σε διάφορες νόσους που προκαλούν απομετάλλωση του οστού όπως η οστεομαλάκυνση, η οστεοπόρωση και η οστεοπενία. Μία ακτινολογική εικόνα ενός οστού μπορεί να δώσει εικόνα απομετάλλωσης αλλά δεν μπορεί να δώσει ακριβή μέτρηση (αριθμητική τιμή) της απώλειας ή της διαφοράς από σημείο σε σημείο των μεταλλικών αλάτων, ιδιαίτερα σε ένα ποσοστό απώλειας (ή διαφοράς) από 60-30%. Διάφοροι ακτινομορφολογικοί δείκτες έχουν αναπτυχθεί για τον προσδιορισμό της ποιότητας και της ποσότητας του σκελετού. Από αυτούς, ο σημαντικότερος είναι η

Οστική Μάζα, της οποίας η μέτρηση γίνεται με οστική πυκνομετρία ή DXA. Επίσης αναφέρονται και δείκτες των οποίων η μέτρηση γίνεται με την πανοραμική ακτινογραφία της γνάθου.

1. Οστική Ανόργανη Πυκνότητα ή απλώς Οστική Πυκνότητα ή απλώς Οστική Μάζα (BMD – Bone Mineral Density or Bone Density or BM -Bone Mass), ή Δείκτης Οστικής Μάζας (BMI - Bone Mass Index)

Οστική πυκνότητα είναι η ποσότητα ανόργανης οστικής ύλης ανά μονάδα όγκου του οστού. Αποδίδεται με μέτρηση της μάζας ανά κυβικό εκατοστό του οστού και μετράται από μία εξέταση που ονομάζεται πυκνομετρία (densitometry) ή DXA (dual-energy x-ray absorptiometry). Είναι ανώδυνη απεικονιστική εξέταση με μικρή έκθεση σε ακτινοβολία. Οι μετρήσεις γίνονται στην ΟΜΣΣ και το μηριαίο οστό. Υπάρχει ένας στατιστικός συσχετισμός μεταξύ μειωμένης πυκνότητας ενός οστού και του κινδύνου να υποστεί αυτό το οστό παθολογικό κάταγμα. Έτσι, η BMD χρησιμοποιείται σήμερα ευρέως ως ένας έμμεσος δείκτης οστεοπόρωσης και κινδύνου παθολογικού κατάγματος.

2. Οστική Ανόργανη Περιεκτικότητα (BMC – Bone Mineral Content)

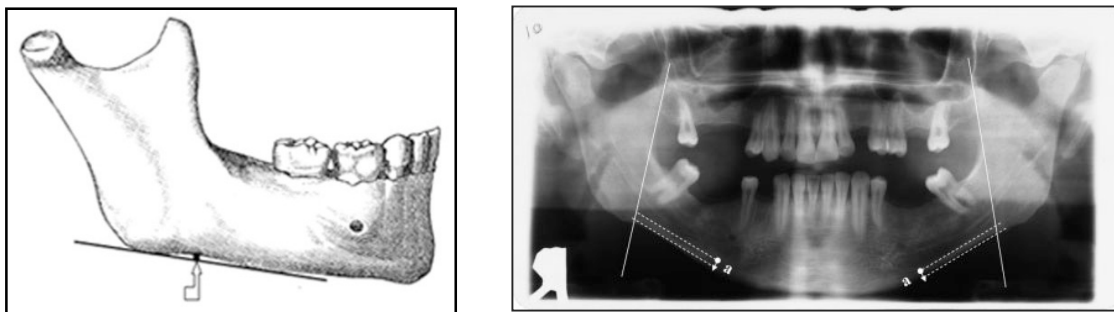
Η Bone mineral content είναι το μέτρο της μάζας ενός οστού, εκφράζει δηλαδή ποσότητα οστού. Είναι σημαντική για τον προσδιορισμό της αύξησης ενός οστού κατά την περι-ηβική ηλικία.

Συγκρίνοντας την BMD με την BMC, η πρώτη εκφράζει πυκνότητα οστού (ποσότητα ανά μονάδα όγκου) σημαντική κυρίως για τον προσδιορισμό απώλειας οστού κατά την εμμηνόπαυση, ενώ η δεύτερη εκφράζει ποσότητα οστού, σημαντική για τον προσδιορισμό της αύξησης ενός οστού κατά την περι-ηβική ηλικία. Η Bone mineral content είναι το μέτρο της μάζας ενώ η BMD εκφράζει την ποσότητα ανόργανης ύλης που υπάρχει σε συγκεκριμένο τμήμα του οστού (ή και ανά μονάδα όγκου του οστού)

3. AI – Antegonial Index

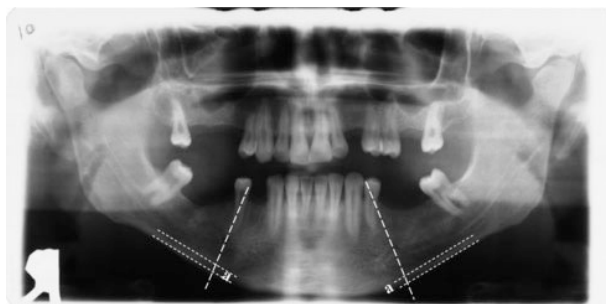
Είναι η μέτρηση του πάχους του φλοιού στην περιοχή μπροστά από τη γωνία της γνάθου, σε ένα σημείο που εντοπίζεται από την επέκταση μιας γραμμής “best fit” στο

πρόσθιο χείλος του κατιόντος κλάδου της γνάθου και κάτω από το κατώτερο χείλος της γνάθου, στην πανοραμική ακτινογραφία (Dagistan et al³⁴).

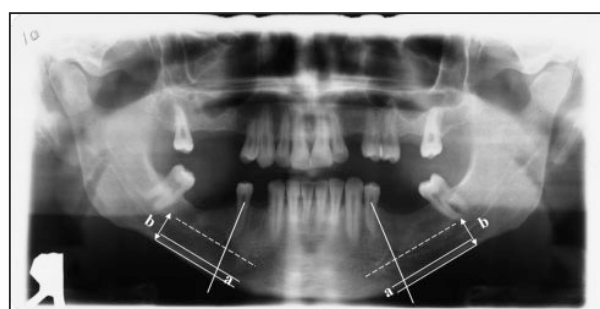


4. MI – Mental Index

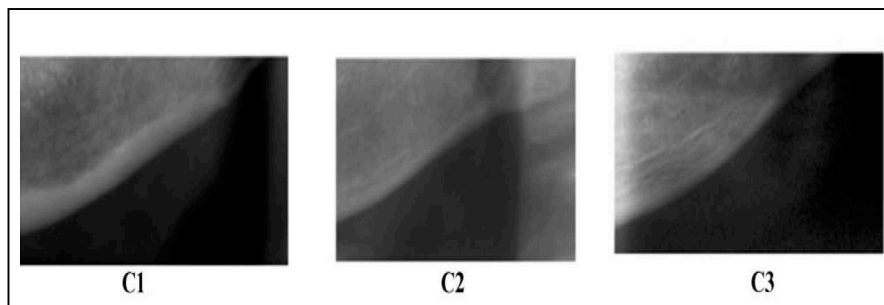
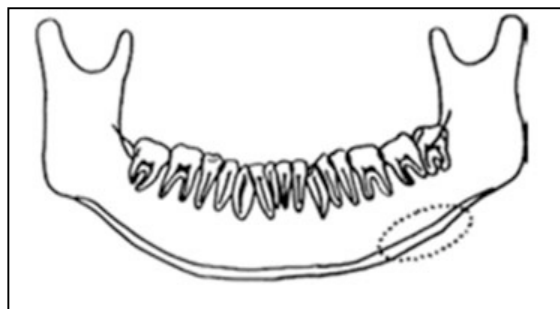
Είναι η μέτρηση του πάχους του φλοιού στο γενειακό τρήμα της γνάθου, με την εξής μέθοδο: εντοπίζεται το γενειακό τρήμα και χαράσσεται μια γραμμή που περνάει από το κέντρο του γενειακού τρήματος και είναι κάθετη στην εφαπτομένη του κατώτερου χείλους της γνάθου. Εκφράζει το μέσο όρο του MCW του φλοιού της κάτω γνάθου άμφω κάτω από τα δύο γενειακά τρήματα³⁴.



5. **PMI: Panoramic Mandibular Index** = MCW/απόσταση μεταξύ γενειακού τρήματος και κατώτερου ορίου της κάτω γνάθου³⁴.



6. MCI: Mandibular Cortical Index (ποιοτικός δείκτης): εκφράζει απεικονιστικά στην πανοραμική ακτινογραφία, το βαθμό πώρωσης της γνάθου και εκφράζεται από το BMD (περιλαμβάνει τρεις κατηγορίες, C1: το φλοιώδες πέταλο της γνάθου είναι ομοιογενές χωρίς να περιλαμβάνει κάποιες πορωτικές αλλοιώσεις και έχει σαφές ανώτερο όριο, C2 στο εσωτερικό όριο του φλοιώδους πετάλου έχουμε δαντελωτές ή ελλειψοειδείς αλλοιώσεις, C3: όπως το προηγούμενο αλλά επιπλέον με αλλοιώσεις και μέσα στη μάζα του φλοιώδους πετάλου) – ίδε εικόνα³⁵.



7. MCW: Mandibular Cortical Width (ποσοτικός δείκτης) : είναι ποσοτικός δείκτης του φλοιού της κάτω γνάθου και μετράται ως εξής: από το κέντρο του γενειακού τρήματος φέρνουμε την κάθετο στην εφαπτομένη του κατώτερου χείλους του φλοιώδους πετάλου της κάτω γνάθου. Στην περιοχή αυτή μετράμε το πάχος του φλοιώδους πετάλου πάνω στην κάθετο που φέραμε και αυτό αποτελεί τον δείκτη MCW.



2.10 Θεραπεία Οστεοπόρωσης

Η θεραπεία της Οστεοπόρωσης άλλαξε ριζικά τα τελευταία 20 χρόνια, και ήδη δρομολογούνται περαιτέρω εξελίξεις. Πράγματι, πριν το έτος 1982 ουσιαστικά δεν υπήρχε σοβαρή ενασχόληση της ιατρικής με την Οστεοπόρωση, ούτε αξιόπιστες διαγνωστικές μέθοδοι, ούτε αξιόπιστες θεραπείες: στην ιατρική βιβλιογραφία συναντούσε κανείς πάνω από μικρή παράγραφο για την πάθηση αυτή. Θεωρούνταν ένα "φυσιολογικό" επακόλουθο των ατόμων της τρίτης ηλικίας, με έφεση στα εύκολα κατάγματα από πτώση. Στο εμπόριο κυκλοφορούσαν ελάχιστα σκευάσματα ασβεστίου όπως το Mega-Calcium (® Sandoz), κάποιοι συνδυασμοί με βιταμίνη D3 (πχ Frubiose Calcium) και το σκεύασμα Αλφακαλσιδόλης, ενός προμεταβολίτη της Βιταμίνης D3 (One Alpha®, Leo Denmark). Η ενεργοποίηση και η χρηματοδότηση ερευνών σε μεγάλη κλίμακα άρχισε με την εμφάνιση του μεγάλου προβλήματος οστεοπόρωσης που εμφάνιζαν οι Αμερικανοί και Σοβιετικοί κοσμοναύτες μετά από πολύμηνη παραμονή τους στο διαστημικό σταθμό Skylab (NASA) και MIR (CCCP) αντίστοιχα.

Σε ότι αφορά την εξέλιξη των φαρμακευτικών σκευασμάτων, το 1986 κυκλοφόρησε στην Ελλάδα το πρώτο σκεύασμα χοίρειας Καλσιτονίνης (Stoporos® Roussel).

Ένα χρόνο μετά (1987) κυκλοφόρησε η καλσιτονίνη σολωμού (Miacalcic® - Sandoz) σε ενέσιμη μορφή. Το 1988 κυκλοφόρησε σε ενέσιμη μορφή η ανθρώπινη καλσιτονίνη (Cibacalcin® - Ciba) αλλά γρήγορα αποδείχθηκε ότι ήταν λιγότερο ισχυρή από την καλσιτονίνη σολωμού. Παράλληλα κυκλοφόρησε το συνθετικό οιστρογόνο-προγεστερινοειδές για πρόληψη οστεοπόρωσης, η Tibolone (Livial® - Organon Ολλανδίας) και αργότερα το φάρμακο Ραλοξιφένη (Evista® - Lilly, USA).

Το έτος 1990 κυκλοφόρησε στη Γαλλία το πρώτο διφωσφονικό άλας το Etidronate Disodium (Didronel®). Το έτος 1992 κυκλοφόρησαν τα ρινικά σκευάσματα καλσιτονίνης σολωμού, αρχικά το Miacalcic nasal spray και μετά το Calcynar spray.

Επίσης το 1992 για πρώτη φορά κυκλοφόρησε Ασβέστιο σε per os μορφή και ευχάριστη γεύση το (Calcioral® - Nycomed). Το 1994 κυκλοφόρησε το πρώτο μηχανήμα μέτρησης οστικής πυκνότητας με υπερήχους στην πτέρνα.

Το 1994 κυκλοφόρησε το σκεύασμα Φθοριούχου Νατρίου Flurexil® της Ciba αλλά γρήγορα φάνηκε ότι παράγει μη ποιοτικό οστό και απεσύρθη. Το έτος 1996 κυκλοφόρησαν τα διφωσφονικά άλατα 2ης γενιάς σε ημερήσια χορήγηση όπως Aledronate (Fosamax®) και Residronate (Actonel®), τα οποία από το 2001 κυκλοφόρησαν και σε συσκευασία εβδομαδιαίας χορήγησης.

Το 2004 κυκλοφόρησε το ενέσιμο, υποδόριας χορήγησης, φάρμακο Teriparatide (Forstreo® - Lilly, USA), κλάσμα της παραθορμόνης.

Το έτος 2005 κυκλοφόρησε το σκεύασμα Strontium Ranelate (Protelos®).

Το έτος 2007 κυκλοφόρησε το διφωσφονικό άλας Ibadronate (Bonviva® - Roche) μηνιαίας χορήγησης.

Το έτος 2011 κυκλοφόρησε το ενέσιμο φάρμακο υποδόριας χορήγησης άπαξ ανά εξάμηνο, Denosumab (Prolia® - Amgen Europe BV).

Ωστόσο, παρ' όλα τα παραπάνω σημαντικά φαρμακευτικά σκευάσματα, το πρόβλημα δεν έχει βρει την οριστική του θεραπευτική λύση: η Οστεοπόρωση σήμερα απλώς αντιμετωπίζεται, δεν θεραπεύεται 100%.

Για το τρέχον έτος 2011 οι συστάσεις της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας για τη θεραπεία εγκατεστημένης Οστεοπόρωσης (Tscore<-2,5) αναφέρουν πρέπει να περιέχει τρία φάρμακα¹⁹ :

1. **Ένα βασικό φάρμακο:** μπορεί να είναι ένα από τα Calcitonin, Aledronate, Residronate, Ibadronate, Strontium Ranelate, Teritaparide, Denosumab
2. **Βιταμίνη D3: Cholicalciferol** 800 IU ημερησίως, ή **Alphacalcidol** (One Alpha®) 1μg ημερησίως,
3. **Ασβέστιο** 1000mg ημερησίως

Τα Διφωσφονικά (διφωσφονικά άλατα) είναι από τα βασικά φάρμακα σήμερα στη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Τα κυριότερα είναι το Aledronate, το Residronate, και το Ibandronate. Αν και οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές τους ιδιότητες δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί, θεωρείται πως ασκούν μία ισχυρή ανασταλτική δράση στους οστεοκλάστες επιφέροντας απόπτωση. Πιθανή θεωρείται και η δράση τους κατά της νέο-αγγειογένεσης και κατά των νεοπλασιών των οστών. Εκτός της οστεοπόρωσης χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος και των

μεταστατικών όγκων των οστών που έχουν ως πρωτοπαθή εστία το μαστό, τον προστάτη και τον πνεύμονα³⁶.

Ως σπάνιες επιπλοκές της μακροχρόνιας χορήγησης των διφωσφονικών (φαρμάκων) θεωρούνται οι οστεονεκρώσεις των οστών στις γνάθους, οι οποίες είναι αρχικά ασυμπτωματικές, μιμούμενες οδοντιατρικά προβλήματα ρουτίνας, σε ότι αφορά το άλγος, όπως η τερηδόνα και η περιοδοντική νόσος, και κάποια στιγμή οδηγούν τη γνάθο σε παθολογικό κάταγμα. Γι αυτό σήμερα, εφιστάται η προσοχή των ασθενών που λαμβάνουν διφωσφονικά άλατα να ενημερώνουν τον οδοντίατρο εάν πρόκειται να υποβληθούν σε οδοντιατρική επέμβαση³⁷.

Το Denosumab (Prolia® - Amgen Europe BV) είναι ένα νέο φάρμακο, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, που κυκλοφόρησε το 2011. Δρα στον παράγοντα του Rank και αδρανοποιεί τους οστεοκλάστες. Χορηγείται με μία ένεση υποδόρια κάθε 6 μήνες.

Γ/ ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Γενικά
2. Υλικά και Μέθοδοι
3. Αποτελέσματα

1. Γενικά

Η επιτυχημένη αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης βασίζεται κυρίως στην έγκαιρη διάγνωση και θεραπευτική παρέμβαση. Η έγκαιρη διάγνωση είναι επωφελής τόσο για τον ασθενή, καθώς ελαχιστοποιεί το ποσοστό των καταγμάτων και εξασφαλίζει καλύτερη ποιότητα ζωής, όσο και για το σύστημα δημόσιας υγείας, δεδομένου ότι μειώνεται η διάρκεια και το κόστος νοσηλείας.

Με βάση όλα τα παραπάνω είναι προφανές ότι η ανάπτυξη ενός προγράμματος πληθυσμιακού ελέγχου χαμηλού κόστους για την οστεοπόρωση έχει πολύ μεγάλη σημασία. Για το λόγο αυτό, τις τελευταίες δεκαετίες, σημειώθηκαν αρκετές προσπάθειες να αναπτυχθούν εναλλακτικά εργαλεία πληθυσμιακού ελέγχου για τον εντοπισμό γυναικών με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης³⁸.

Κάθε χρόνο εκτελείται ένας τεράστιος αριθμός πανοραμικών ακτινογραφιών στα πλαίσια των αναγκών οδοντιατρικής περίθαλψης³⁹. Αυτό το γεγονός αποτέλεσε το ερέθισμα για την ανάπτυξη έρευνας, με σκοπό το συσχετισμό της πανοραμικής εικόνας με την διακρίβωση οστεοπόρωσης ή οστεοπενίας σε γυναίκες, με τη χρήση διάφορων ακτινομορφομετρικών δεικτών^{35,40,41,42,43}, σημαντικότεροι από τους οποίους είναι οι εξής:

1. Βαθμός Απορρόφησης Φατνιακής Απόφυσης (M/M-Alveolar Bone Resorption Degree). Είναι ένας δείκτης που εκφράζει τις μεταβολές της φατνιακής απόφυσης της γνάθου, με την έννοια της «υποχώρησης», «λέπτυνσης», «σμίκρυνσης», όλες εκείνες τις αλλοιώσεις που έχουν αντανάκλαση στη στήριξη των οδόντων.
2. Μορφοκλασματική Διάσταση (FD – Fractal Dimension). Ο δείκτης αυτός αποτελεί το αριθμητικό μέτρο της πυκνότητας των οστικών δοκίδων ενός οστού.
3. Δείκτης του Φλοιώδους Πετάλου της Κάτω Γνάθου (MCI – Mandibular Cortical Index). Πρόκειται για ποιοτικό δείκτη που εκφράζει το πόσο ομοιόμορφα συμπαγές είναι το φλοιώδες πέταλο της κάτω γνάθου.
4. Πάχος του Φλοιώδους Πετάλου της Κάτω Γνάθου (MCW – Mandibular Cortical Width). Πρόκειται για ποσοτικό δείκτη του πάχους του φλοιώδους πετάλου της κάτω γνάθου.

5. Πανοραμικός Δείκτης Κάτω Γνάθου (PMI – Panoramic Mandibular Index).

Εκφράζει το κλάσμα MCW/A , όπου A = η απόσταση μεταξύ γενειοκού τρήματος και κατώτερου χείλους του φλοιού της κάτω γνάθου.

Οι δείκτες αυτοί συνήθως επιδεικνύουν καλή ευαισθησία^{44,45}, αλλά χαμηλή ειδικότητα γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε υψηλά ψευδώς θετικά ποσοστά και περιττές παραπομπές για εξετάσεις μετρήσεως οστικής πυκνότητας (DXA)^{46,47}.

Ειδικά σε ότι αφορά στην Μορφοκλασματική Διάσταση (FD), οι Alman et al⁴⁸ αναφέρουν σε πρόσφατη δημοσίευσή τους ότι αποτελεί ένα καλό δείκτη χαμηλής οστικής πυκνότητας (BMD – Bone Mass Density) σε γυναίκες και άνδρες, με καλή ευαισθησία και ειδικότητα.

Η παρούσα μελέτη μας επικεντρώνεται στη μελέτη του δείκτη MCW σε ένα πληθυσμιακό δείγμα Ελληνίδων γυναικών. Ο στόχος μας ήταν να εκτιμήσουμε τη διαγνωστική ακρίβεια του δείκτη MCW στη διάγνωση οστεοπόρωσης, όταν αυτός μετράται με χρήση του λογισμικού επεξεργασίας απεικονίσεων Emago.

2. Υλικά και Μέθοδοι

Από το Μάρτιο του 2009 έως τον Απρίλιο του 2011, στο Τμήμα Οδοντιατρικής του Αχιλλοπούλειου Γενικού Νοσοκομείου Βόλου στην Ελλάδα προσήλθαν συνολικά 954 γυναίκες ασθενείς για προγραμματισμένη ή έκτακτη οδοντιατρική περίθαλψη. Από αυτές, οι 599 χρειάστηκε να υποβληθούν σε πανοραμική ακτινογραφία. Από τις 599 που υποβλήθηκαν σε πανοραμική ακτινογραφία, 343 εθελόντριες, αφού ενημερώθηκαν εκτενώς για τη μελέτη μας, συγκατατέθηκαν να συμμετάσχουν σε αυτήν.

Τα κριτήρια επιλογής των ασθενών ήταν:

1. ενήλικες γυναίκες, ηλικίας 45-75 ετών
2. ασθενείς των Ε.Ι. του Οδοντιατρικού Τμήματος του Αχιλλοπούλειου Νοσοκομείου Βόλου που να χρειάζονται τη διενέργεια πανοραμικής α/α
3. ενυπόγραφη έγκριση συμμετοχής μετά από πλήρη ενημέρωση από τον υπεύθυνο της μελέτης .
4. να μην υπάρχει κάποιο από τα κριτήρια αποκλεισμού.

Τελικά επιλέχθηκαν 315 (91,8%) από τις 343 ασθενείς, ενώ αποκλείστηκαν 28 (8,2%) διότι δεν πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης.

Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν:

1. Προηγούμενη διάγνωση οστεοπόρωσης
2. Οποιαδήποτε άλλη μεταβολική νόσος των οστών
3. Λήψη φαρμακευτικής αγωγής που επηρεάζει το μεταβολισμό των οστών
4. Κακή πανοραμική ακτινογραφία.

Η ηλικία των επιλεγμένων γυναικών που εντάχθηκαν στη μελέτη κυμαινόταν από 45 έως 75 έτη (μέσος όρος 59,64 με στατιστική Σταθερή Απόκλιση (SD): $\pm 8,19$). Ο παρακάτω πίνακας περιγράφει την κατανομή της ηλικίας στις τρεις ομάδες ασθενών που προέκυψαν μετά τη διενέργεια DXA.

Ομάδα	N	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	Εύρος ηλικίας 45 - 75 ετών
Φυσιολογικές	106	56,54	+/- 7,48	
Οστεοπενικές	103	58,94	+/- 7,81	
Οστεοπορωτικές	106	63,53	+/- 7,76	
Σύνολο δείγματος	315	59,64	+/- 8,19	

Οι 315 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη, είχαν την εξής εμμηνοπαυσιακή κατάσταση:

- 293 (93,3%) ήταν μετεμμηνοπαυσιακές και
- 22 (6,7%) ήταν περιεμμηνοπαυσιακές.

Όλες οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη είχαν υποβληθεί αρχικά σε μία πανοραμική ακτινογραφία (OPG).

Οι πανοραμικές ακτινογραφίες (OPGs) ελήφθησαν χρησιμοποιώντας για όλες τις ασθενείς το ίδιο πανοραμικό ακτινογραφικό μηχάνημα (το Orthopantomograph OP100©, Instrumentarium, PaloDEX Group Oy, Finland) στα 10 mA και 15s και η τάση κυμάνθηκε μεταξύ 60kV και 75kV αναλόγως την ασθενή. Για τη λήψη και τη μελέτη της απεικόνισης χρησιμοποιήθηκε ένα σύστημα φωτοδιεγειρόμενης πλάκας φωσφόρου (ADC Solo©, Agfa, Morstel, Belgium). Οι πανοραμικές απεικονίσεις αποθηκεύτηκαν σε μορφή JPEG και καθορίστηκε το μέγεθος των pixels ώστε να είναι όσο το δυνατόν ποιοτικότερες.

Κατά την λήψη των OPGs και με σκοπό να ελεγχθεί η μεγέθυνση των απεικονίσεων, χρησιμοποιήθηκε ένα αντικείμενο αναφοράς. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς ανάμεσα στα δόντια τους και πιο συγκεκριμένα μεταξύ των αριστερών προγομφίων τους, συγκρατούσαν έναν πλαστικό στοματοδιαστολέα ο οποίος περιείχε ένα μεταλλικό σφαιρίδιο διαμέτρου 3,175 χιλιοστών. Γνωρίζοντας την πραγματική διάσταση του

μεταλλικού σφαιριδίου και μετρώντας την «απεικονιστική» του διάσταση (παραμόρφωση), διά αναγωγής προέκυπτε η μεγέθυνση των διαστάσεων της κάτω γνάθου και των επιμέρους ανατομικών της λεπτομερειών.

Σύμφωνα με τις Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Επιτροπής περί Προτύπων Ποιότητας για την Πανοραμική Ακτινογραφία, οι απεικονίσεις OPGs χαμηλής ποιότητας αποκλείστηκαν από τη μελέτη⁴⁹.

Ο δείκτης MCW (Mandibular Cortical Width) αξιολογήθηκε στις OPGs από δύο Ακτινολόγους-Οδοντιάτρους και έναν Χειρουργό-Οδοντίατρο, οι οποίοι ενήργησαν ως ανεξάρτητοι παρατηρητές χωρίς να γνωρίζουν τα αποτελέσματα DXA αναφοράς των ασθενών της μελέτης και βέβαια χωρίς να γνωρίζουν ο καθένας τις αξιολογήσεις-μετρήσεις του MCW των άλλων δύο παρατηρητών.

Η μέτρηση των τιμών MCW από τρεις ανεξάρτητους παρατηρητές κρίθηκε απαραίτητη για τον προσδιορισμό του βαθμού συμφωνίας μεταξύ παρατηρητών. Ο βαθμός συμφωνίας μεταξύ παρατηρητών είναι σημαντικός παράγοντας της αξιοπιστίας του δείκτη, αφού στη μελέτη μας ο MCW διερευνάται ως πιθανό διαγνωστικό εργαλείο (ίδε παρακάτω στις μεθόδους στατιστικής ανάλυσης την παράγραφο του ελέγχου αξιοπιστίας).

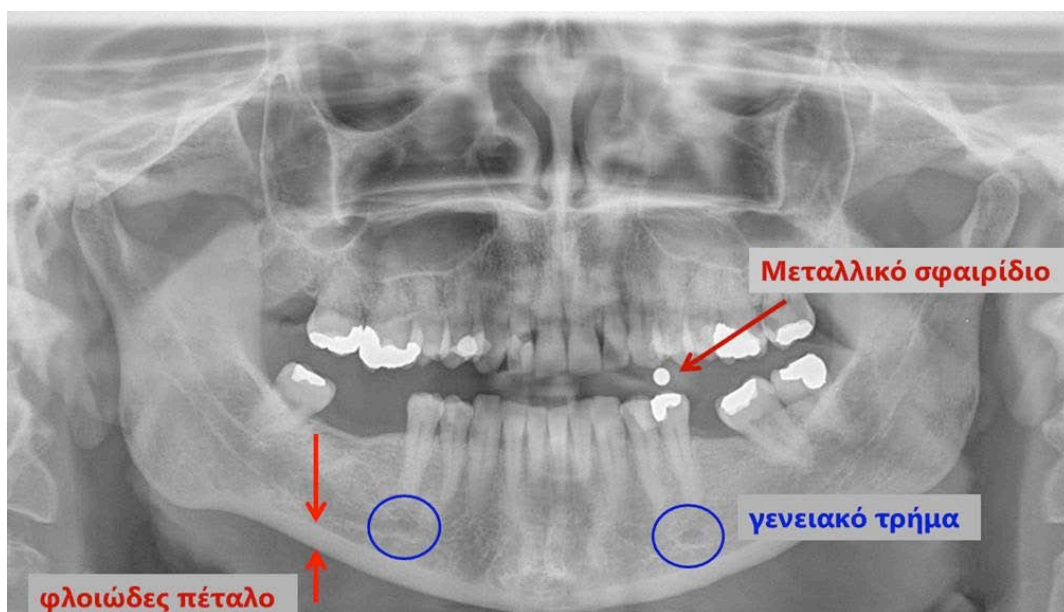
Οι OPGs μελετήθηκαν και το MCW μετρήθηκε με χρήση επίπεδων οθονών υπολογιστών (TFT) καθημερινής χρήσης.

Όλοι οι παρατηρητές μέτρησαν το πάχος του φλοιώδους πετάλου της κάτω γνάθου (MCW) κάτω από το γενειακό τρήμα αμφοτερόπλευρα, χρησιμοποιώντας το λογισμικό Emago (Emago©, Oral Diagnostic Systems - ACTA / Oral Radiology, Amsterdam, Nederland).

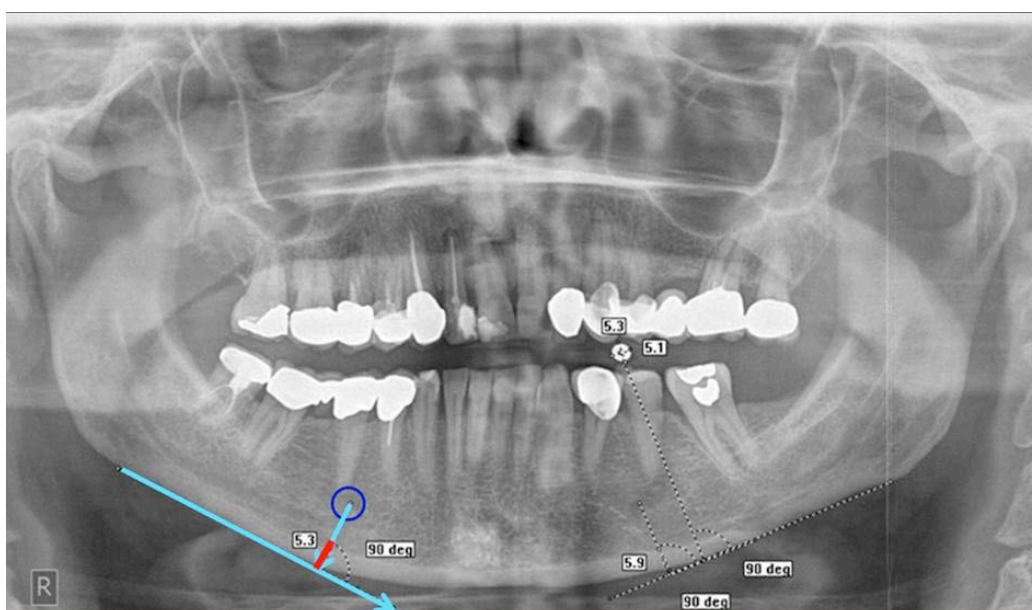
Οι παρατηρητές έπρεπε, σύμφωνα με τις οδηγίες που τους δόθηκαν, να πραγματοποιήσουν τις μετρήσεις του MCW χρησιμοποιώντας τη μέθοδο που περιγράφεται λεπτομερώς από τους Ledgerton et al⁵⁰, και η οποία χρησιμοποιήθηκε επίσης και σε μία σημαντική διεθνή μελέτη με ελληνική συμμετοχή, τη μελέτη OSTEODENT^{47,51} ως εξής: «Από το μέσο του γενειακού τρήματος ως το κάτω χείλος της κάτω γνάθου φέρεται μία γραμμή, η οποία είναι κάθετη στην εφαιπόμενη στο κάτω χείλος σε αυτό το σημείο. Το πάχος του φλοιώδους οστού (MCW) μετράται

κατά μήκος αυτής της γραμμής, και συγκεκριμένα από το κάτω χείλος του σώματος της κάτω γνάθου έως το έσω άκρο του φλοιού» (Εικόνα 1). Αυτός ο τρόπος μέτρησης του MCW είναι παγκοσμίως αποδεκτός μέχρι σήμερα και για πρώτη φορά τον εισήγαγαν οι Taguchi et al το 1993⁵² ενώ επιβεβαιώθηκε εκ νέου από τους ίδιους σε μεταγενέστερες μελέτες⁵³.

Εικόνα 1: Δείγμα απεικόνισης για τη μέτρηση του πάχους του φλοιώδους πετάλου της κάτω γνάθου (MCW)



Εικόνα 2: Τρόπος μέτρησης του πάχους του φλοιώδους πετάλου της κάτω γνάθου (MCW)



Ο κάθε παρατηρητής μέτρησε ξεχωριστά το MCW και στις δύο πλευρές της κάτω γνάθου με τον προ-περιγραφέντα τρόπο⁴⁷. Στη συνέχεια, υπολογίστηκε ο μέσος όρος των αμφοτερόπλευρων μετρήσεων για κάθε ασθενή.

Την ίδια ημέρα με την προηγηθείσα πανοραμική ακτινογραφία οι ενταχθείσες στη μελέτη ασθενείς υποβλήθηκαν σε εξέταση DXA στο ισχίο και την οσφυϊκή μοίρα (L1 έως L4) της σπονδυλικής στήλης, ώστε να εξασφαλιστεί πλήρως η αξιοπιστία της διάγνωσης οστεοπόρωσης.

Οι εξετάσεις DXA πραγματοποιήθηκαν από τον ίδιο ακτινολόγο με χρήση του ακτινογραφικού Lunar DPX Protm (GE-Healthcare, Wisconsin, USA).

Οι τιμές Οστικής Πυκνότητας (BMD) ταξινομήθηκαν ως φυσιολογικές τιμές (T-score ≥ -1.0), τιμές οστεοπενίας (T-score μεταξύ -1,0 και -2,5) και τιμές οστεοπόρωσης (T-score $\leq -2,5$), σύμφωνα με τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ).

ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΗΣ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Για τη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό STATISTICA 8.0 για Windows (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA).

Η σύγκριση μεταξύ των τιμών MCW στις τρεις ομάδες της μελέτης, πραγματοποιήθηκε μέσω του παραδείγματος της Πολυμεταβλητής Ανάλυσης Διακύμανση(ANOVA) και με τη χρήση του MedCalc 11 για Windows.

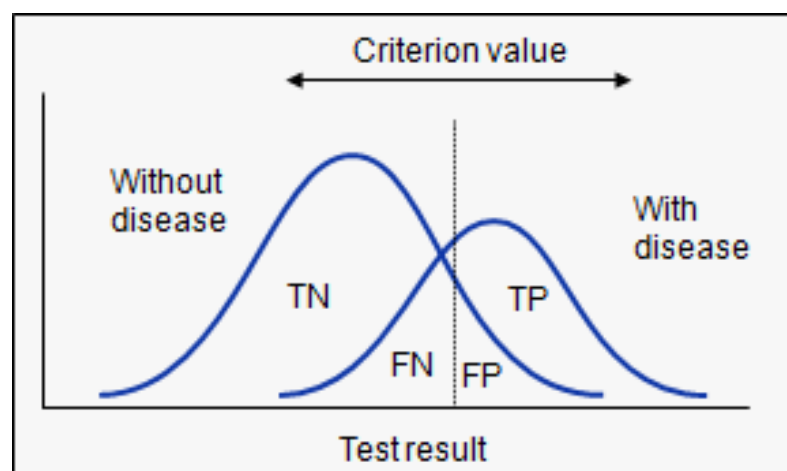
Για να μετρηθεί η διαγνωστική ακρίβεια του MCW για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση των καμπυλών λειτουργικού χαρακτηριστικού δείκτη (ROC). Οι περιοχές κάτω από τις καμπύλες ROC (Az) υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας επίσης το λογισμικό Medcalc® (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium).

Τέλος, για να αξιολογήσουμε σωστά τη συμφωνία μεταξύ των παρατηρητών εφαρμόστηκε ο δείκτης συμφωνίας (concordance correlation coefficient).

1. Στατιστική ανάλυση με καμπύλες ROC (Receiver Operator Characteristic)

Η διαγνωστική ικανότητα μιας δοκιμασίας ή αλλιώς η ακρίβεια της δοκιμασίας να διακρίνει μεταξύ των παθολογικών και των φυσιολογικών περιστατικών μπορεί να αξιολογηθεί με την ανάλυση με καμπύλες ROC^{54,55}. Οι καμπύλες ROC μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για τη σύγκριση δύο ή περισσότερων διαγνωστικών μεθόδων⁵⁶.

Όταν εξετάζουμε τα αποτελέσματα ενός διαγνωστικού τεστ σε δύο πληθυσμούς, ο ένας με την ασθένεια και ο άλλος υγής, σπάνια παρατηρούμε τέλει διαχωρισμό μεταξύ των ομάδων. Μάλιστα η διασπορά των αποτελεσμάτων επικαλύπτεται όπως φαίνεται στο παρακάτω γράφημα:



Για κάθε σημείο στην κλίμακα μέτρησης που επιλέγουμε για να διαχωρίσουμε τους δύο πληθυσμούς, θα υπάρχουν κάποιοι ασθενείς (στην περίπτωσή μας με οστεοπόρωση) που θα κατηγοριοποιηθούν σωστά (TP = True Positive fraction / αληθώς θετικά περιστατικά) αλλά και κάποιοι ασθενείς που θα κατηγοριοποιηθούν ψευδώς ως υγιείς (FN = False Negative fraction / ψευδώς αρνητικά περιστατικά). Από την άλλη πλευρά κάποιοι υγιείς θα κατηγοριοποιηθούν σωστά (TN = True Negative fraction / αληθώς αρνητικά περιστατικά) αλλά και κάποιοι υγιείς θα κατηγοριοποιηθούν ως ασθενείς (FP = False Positive fraction / ψευδώς θετικά περιστατικά).

Οι τέσσερις περιπτώσεις, (TP, FP, TN, FN), παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα:

Ασθένεια					
Τεστ	Ναι	n	Όχι	n	Σύνολο
Θετικό	Αληθώς θετικό (TP)	α	Ψευδώς θετικό (FP)	γ	$\alpha + \gamma$
Αρνητικό	Ψευδώς αρνητικό (FN)	β	Αληθώς αρνητικό (TN)	δ	$\beta + \delta$
Σύνολο		$\alpha + \beta$		$\gamma + \delta$	

Όπου ορίζονται οι παρακάτω στατιστικοί δείκτες:

Ευαισθησία	α $\alpha + \beta$	Ειδικότητα	δ $\gamma + \delta$
Θετικός λόγος πιθανότητας	Ευαισθησία $1 - \text{Ειδικότητα}$	Αρνητικός λόγος πιθανότητας	$1 - \text{Ευαισθησία}$ Ειδικότητα
Θετική προγνωστική τιμή	α $\alpha + \gamma$	Αρνητική προγνωστική τιμή	δ $\beta + \delta$

Επεξηγώντας τον παραπάνω πίνακα έχουμε τα εξής:

Ευαισθησία: είναι η πιθανότητα ότι το τεστ θα βγει θετικό όταν η ασθένεια είναι παρούσα (ποσοστιαία αναλογία αληθώς θετικών περιστατικών, δηλαδή το κλάσμα $\alpha / (\alpha + \beta)$)

Ειδικότητα: είναι η πιθανότητα ότι το τεστ θα βγει αρνητικό όταν η ασθένεια δεν είναι παρούσα (ποσοστιαία αναλογία αληθώς αρνητικών περιστατικών, δηλαδή το κλάσμα $\delta / (\gamma + \delta)$)

Θετικός λόγος πιθανότητας: είναι ο λόγος ανάμεσα στην πιθανότητα ένα τεστ να βγει θετικό όταν υπάρχει νόσος και στην πιθανότητα να βγει θετικό όταν δεν υπάρχει νόσος, δηλαδή: το κλάσμα $\text{Αληθώς θετικά} / \text{Ψευδώς θετικά} = \text{Ευαισθησία} / (1 - \text{Ειδικότητα})$

Αρνητικός λόγος πιθανότητας: είναι ο λόγος ανάμεσα στην πιθανότητα ένα τεστ να βγει αρνητικό όταν υπάρχει νόσος και στην πιθανότητα να βγει αρνητικό όταν δεν

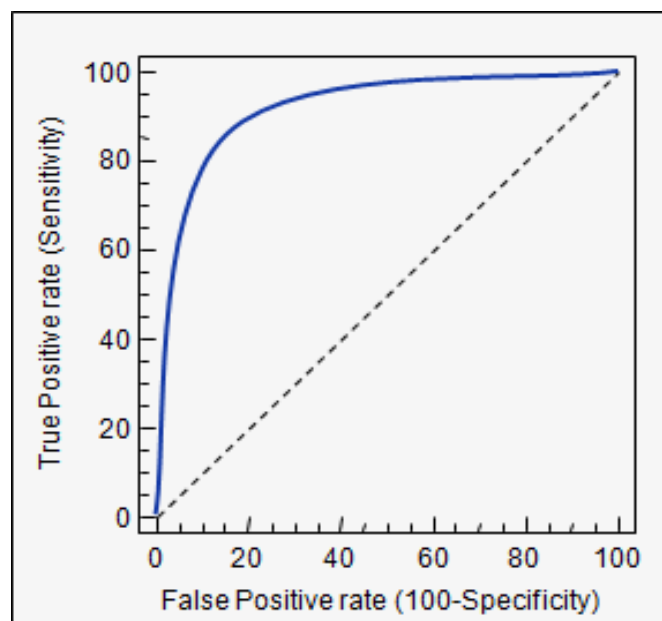
υπάρχει νόσος, δηλαδή το κλάσμα **Ψευδώς αρνητικά / Αληθώς αρνητικά = (1-Ευαισθησία) / Ειδικότητα**

Θετική προγνωστική τιμή: είναι η πιθανότητα ύπαρξης ασθένειας όταν το τεστ είναι θετικό, δηλαδή το κλάσμα $\alpha / (\alpha + \gamma)$

Αρνητική προγνωστική τιμή: Η πιθανότητα μη ύπαρξης ασθένειας όταν το τεστ είναι αρνητικό, δηλαδή το κλάσμα $\delta / (\beta + \delta)$

Η καμπύλη ROC

Σε μια καμπύλη ROC ο θετικός λόγος πιθανότητας (Ευαισθησία) παριστάνεται γραφικά ως προς τον αρνητικό λόγο πιθανότητας (100-Ειδικότητα) για διάφορες τιμές της κλίμακας μέτρησης. Κάθε σημείο στη καμπύλη ROC αντιπροσωπεύει ένα ζεύγος ευαισθησίας/ειδικότητας που αντιστοιχεί στη συγκεκριμένη μέτρηση. Ένα τεστ με τέλειο διαχωρισμό όπου οι τιμές των δύο πληθυσμών δεν επικαλύπτονται έχει γραφική παράσταση που η καμπύλη ROC περνάει από το επάνω αριστερό σημείο των αξόνων (100% ευαισθησία, 100% ειδικότητα) όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα. Για το λόγο αυτό όσο πλησιέστερα βρίσκεται η καμπύλη ROC στο επάνω αριστερό σημείο τόσο μεγαλύτερη η ακρίβεια του διαγνωστικού τεστ⁵⁵.



2. Έλεγχος συμφωνίας μεταξύ αξιολογητών (παρατηρητών)

Σκοπός

Η επιλογή του δείκτη συμφωνίας μεταξύ των τριών παρατηρητών είναι ουσιαστική για την παρούσα μελέτη αλλά αποτελεί και σημαντικό κριτήριο για την αξιολόγηση άλλων μελετών με παρόμοιο αντικείμενο. Ο λόγος είναι ότι σε περίπτωση που προκύψει σχέση ανάμεσα στο δείκτη MCW και την οστεοπόρωση οι μετρήσεις του δείκτη αυτού πρέπει να είναι αξιόπιστες μέσα από ένα σταθμισμένο, κοινά αποδεκτό πρωτόκολλο μέτρησης.

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε ο Concordance Correlation Coefficient. Με αυτό το δείκτη συμφωνίας ελέγχουμε κατά πόσον οι βαθμολογίες δύο αξιολογητών συμπίπτουν με τη γραμμή των 45° από την τομή των αξόνων και κατά πόσο απέχουν από την θεωρητική αυτή γραμμή. Με τον δείκτη αυτό που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη, αποφεύγεται το κοινό σφάλμα που προκύπτει όταν χρησιμοποιούνται άλλοι συμβατικοί δείκτες. Ο δείκτης αυτός υπερτερεί άλλων όπως ο γραμμικός δείκτης συνάφειας Pearson ή ακόμα και ο βελτιωμένος δείκτης Pearson που προτείνεται από τους Devlin και Horner⁵⁷.

Πράγματι, με τη χρήση του απλού, γραμμικού δείκτη συνάφειας Pearson, με ζεύγη τιμών (2,4), (4,8), (6,12), (7,14) προκύπτει τέλεια συμφωνία ($r=1,00$), ενώ σαφέστατα η γραμμή παλινδρόμησης αποκλίνει κατά πολύ από την γραμμή των 45°. Αντίθετα, ο concordance correlation coefficient για τα ίδια ακριβώς ζεύγη τιμών μας δίνει ως αποτέλεσμα 0,36 που είναι ιδιαίτερα χαμηλό αναδεικνύοντας έτσι την πραγματική ασυμφωνία μεταξύ δύο αξιολογητών.

Αποτελέσματα

Ο concordance correlation coefficient ρ_c ^{58,59} αξιολογεί το βαθμό με τον οποίο ζεύγη τιμών συμπίπτουν στη γραμμή των 45° από την τομή των αξόνων. Περιλαμβάνει ένα δείκτη ακρίβειας ρ και ένα δείκτη ορθότητας C_b , όπου $\rho_c = \rho C_b$ όπου

- ρ είναι ο δείκτης συνάφειας Pearson που αξιολογεί πόσο κάθε παρατήρηση αποκλίνει από τη βέλτιστη γραμμή παλινδρόμησης και αποτελεί μέτρηση ακρίβειας (precision) και

- C_b που είναι δείκτης της απόκλισης της βέλτιστης γραμμής παλινδρόμησης από τις 45° και αποτελεί μέτρηση ορθότητας.

Κλίμακα μέτρησης

Ο McBride⁶⁰ προτείνει την παρακάτω κατηγοριοποίηση των τιμών του δείκτη συμφωνίας (concordance correlation coefficient) για συνεχείς μεταβλητές:

Τιμή ρ_c	Μέγεθος συμφωνίας
< 0,90	Χαμηλή
0,90 – 0,95	Μέτρια
0,95 – 0,99	Σημαντική
>0,99	Σχεδόν τέλεια

3. Αποτελέσματα

Τα στάδια της διερεύνησης στη μελέτη μας ήταν τα εξής:

1. Ταξινόμηση των ασθενών της μελέτης σε φυσιολογικές, οστεοπενικές και οστεοπορωτικές με βάση τις τιμές DXA.
2. Μέτρηση των τιμών του MCW στις πανοραμικές ακτινογραφίες και σύγκριση αυτών με την κατηγοριοποίηση των ασθενών σε φυσιολογικές, οστεοπενικές και οστεοπορωτικές με βάση τις τιμές DXA
3. Ανάλυση ROC (Receiver Operator Curve) των τιμών κατηγοριοποίησης MCW.
4. Μετα-ανάλυση της συμφωνίας μεταξύ των τριών αξιολογητών για τις μετρήσεις και την κατηγοριοποίηση MCW

1. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΣΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ, ΟΣΤΕΟΠΕΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΤΙΚΕΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΙΣ ΤΙΜΕΣ DXA.

Από τις εξετάσεις DXA στις οποίες υποβλήθηκαν οι ασθενείς της μελέτης μας, ως οστεοπορωτικοί καθορίστηκαν οι ασθενείς με τιμή Οστικής Πυκνότητας της τάξης του T- score $\leq -2,5$ είτε στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης είτε στο ισχίο.

Ετσι, με βάση τα αποτελέσματα της DXA οι 315 ασθενείς μας ταξινομήθηκαν ως εξής (βλ. πίνακα 1):

- α) φυσιολογικές: 106 ασθενείς (33,6 %)
- β) οστεοπενικές: 103 ασθενείς (32,7 %)
- γ) οστεοπορωτικές: 106 ασθενείς (33,6 %)

Πίνακας 1: Τιμές DXA Ισχίου και DXA Σπονδυλικής Στήλης στις οστεοπενικές, οστεοπορωτικές και φυσιολογικές ομάδες ασθενών

Ασθενείς		Τιμές DXA ισχίου					Τιμές DXA ΟΜΣΣ				
Group	N	Mean	Std.Dev	Std.Err	-95%	+95%	Mean	Std.Dev	Std.Err	-95%	+95%
Σύνολο	315	-0.68	1.18	0.07	-0.81	-0.55	-1.37	1.58	0.09	-1.55	-1.19
Φυσιολ.	106	0.40	0.87	0.08	0.24	0.57	0.32	1.08	0.10	0.11	0.53
Οστεο- πενικοί	103	-0.78	0.75	0.07	-0.93	-0.64	-1.47	0.67	0.07	-1.60	-1.34
Οστεο- πορωτικ	106	-1.68	0.80	0.08	-1.83	-1.52	-2.99	0.60	0.06	-3.11	-2.87

DXA: dual energy X-ray absorptiometry, Std.Dev. = Standard Deviation, Std. Err. = Standard Error

Όπως φαίνεται από τον παραπάνω πίνακα, οι τιμές της DXA Ισχίου και οι αντίστοιχες της DXA Σπονδυλικής στήλης ήταν παρόμοιες μεταξύ τους στην ομάδα των Φυσιολογικών ενώ διέφεραν στις άλλες δύο ομάδες (Οστεοπενίας και Οστεοπόρωσης). Οι διαφορές αυτές ήταν στατικά σημαντικές ($p=0,0000$).

2. ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ ΤΟΥ MCW ΣΤΙΣ ΠΑΝΟΡΑΜΙΚΕΣ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΕΣ ΚΑΙ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΥΤΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ, ΟΣΤΕΟΠΕΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΤΙΚΕΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΙΣ ΤΙΜΕΣ DXA

Όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο «υλικό και μέθοδοι», κατά την λήψη των OPGs και με σκοπό να ελεγχθεί η μεγέθυνση των απεικονίσεων, χρησιμοποιήθηκε ένα αντικείμενο αναφοράς. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς ανάμεσα στα δόντια τους και πιο συγκεκριμένα μεταξύ των αριστερών προγομφίων τους, συγκρατούσαν έναν πλαστικό στοματοδιαστολέα ο οποίος περιείχε ένα μεταλλικό σφαιρίδιο διαμέτρου 3,175 χιλιοστών. Γνωρίζοντας την πραγματική διάσταση του μεταλλικού σφαιριδίου και μετρώντας την «απεικονιστική» του διάσταση (παραμόρφωση), διά αναγωγής προέκυπτε η μεγέθυνση των διαστάσεων της κάτω γνάθου και των επιμέρους ανατομικών της λεπτομερειών. Οι παράγοντες αυτοί εφαρμόστηκαν στις μετρήσεις MCW των παρατηρητών ώστε να αποδώσουν διορθωμένες μετρήσεις προς ανάλυση.

Με βάση την παραπάνω μεθοδολογία, στις πανοραμικές ακτινογραφίες που χρησιμοποιήθηκαν για τις μετρήσεις του MCW, η μέση ακτινογραφική μεγέθυνση (παραμόρφωση) του σφαιριδίου, που παρατηρήθηκε και προσδιορίστηκε από όλους τους παρατηρητές ήταν 0,854.

Η μέση τιμή του MCW που μετρήθηκε από τους τρεις παρατηρητές τόσο δεξιά όσο και αριστερά φαίνεται στους παρακάτω πίνακες (2) και (3).

Πίνακας 2: Τιμές MCW δεξιά (MCW-R)

(N= αριθμός ασθενών, MO: Μέσος Όρος τιμών MCW, TA: Τυπική Απόκλιση, ΤΣ=Τυπική Σύγκλιση)

Ομάδα	N	MO	TA	ΤΣ	-95%	+95%
	315	3,38	0,72	0,04	3,30	3,46
Φυσιολογικές	106	3,81	0,67	0,06	3,68	3,94
Οστεοπενικές	103	3,47	0,50	0,05	3,37	3,56
Οστεοπορωτικές	106	2,86	0,61	0,06	2,74	2,98

Όπως φαίνεται από τον παραπάνω πίνακα, οι διαφορές των τιμών στην δεξιά πλευρά της κάτω γνάθου (MCW-R) μεταξύ των ομάδων ήταν εμφανείς και στατιστικά σημαντικές: οι φυσιολογικές γυναίκες είχαν τις μεγαλύτερες τιμές, οι οστεοπενικές τις ενδιάμεσες και οι οστεοπορωτικές τις χαμηλότερες τιμές. Ανάλυση ισχύος (power analysis) έδειξε ότι οι παραπάνω διαφορές έχουν ισχύ 0,95 και κατά συνέπεια μπορούν να θεωρηθούν τελείως αξιόπιστες.

Πίνακας 3: Τιμές MCW αριστερά (MCW-L)

Ομάδα	N	MO	TA	ΤΣ	-95%	+95%
	315	3,45	0,68	0,04	3,37	3,52
Φυσιολογικές	106	3,85	0,60	0,06	3,74	3,97
Οστεοπενικές	103	3,56	0,47	0,05	3,47	3,66
Οστεοπορωτικές	106	2,93	0,59	0,06	2,82	3,04

Όπως φαίνεται από τον παραπάνω πίνακα, και στην αριστερή πλευρά της κάτω γνάθου (MCW-L) οι διαφορές των τιμών μεταξύ των ομάδων ήταν εμφανείς και στατιστικά σημαντικές: οι φυσιολογικές γυναίκες είχαν τις μεγαλύτερες τιμές, οι οστεοπενικές τις ενδιάμεσες και οι οστεοπορωτικές τις χαμηλότερες τιμές. Ανάλυση ισχύος (power analysis) έδειξε ότι οι παραπάνω διαφορές έχουν ισχύ 0,97 και κατά συνέπεια μπορούν να θεωρηθούν τελείως αξιόπιστες

Στον επόμενο πίνακα, καταγράφονται συνοπτικά τα αποτελέσματα των μέσων τιμών του MCW τόσο αριστερά όσο και δεξιά.

Πίνακας 4: Συνοπτικός πίνακας τιμών MCW-R και MCW-L

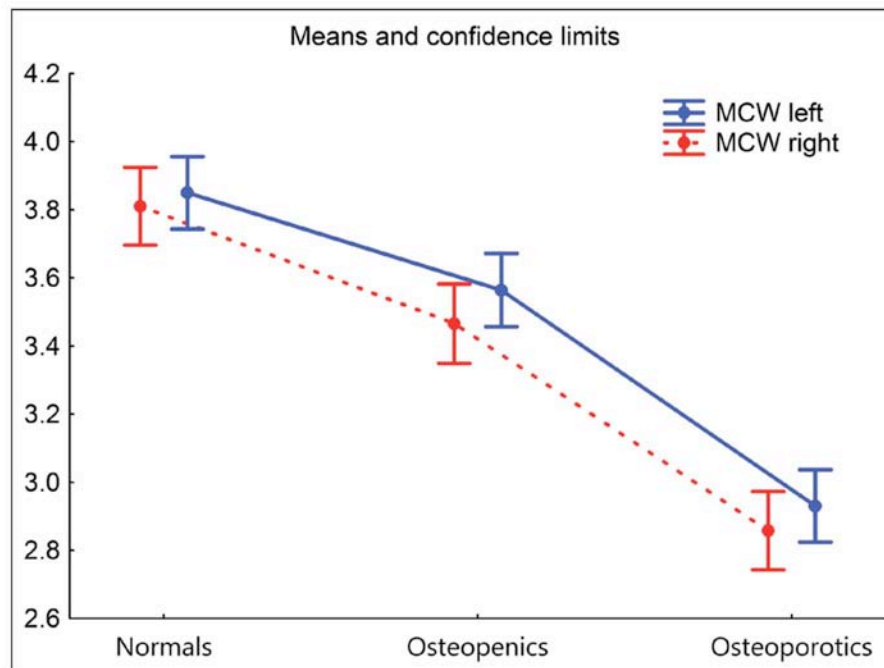
Patients		Τιμές MCW δεξιά (mm)					Τιμές MCW αριστερά (mm)				
Group	N	Mean	Std.Dev	Std.Err	-95%	+95%	Mean	Std.Dev	Std.Err	-95%	+95%
Total	315	3.38	0.72	0.04	3.30	3.46	3.45	0.68	0.04	3.37	3.52
Normals	106	3.81	0.67	0.06	3.68	3.94	3.85	0.60	0.06	3.74	3.97
Osteo-Penics	103	3.47	0.50	0.05	3.37	3.56	3.56	0.47	0.05	3.47	3.66
Osteo-Porotics	106	2.86	0.61	0.06	2.74	2.98	2.93	0.59	0.06	2.82	3.04
Std.Dev. = Standard Deviation, Std. Err. = Standard Error											

Όπως φαίνεται στον παραπάνω Πίνακα, οι φυσιολογικοί ασθενείς είχαν τη υψηλότερη τιμή MCW ακολουθούμενοι με μικρή διαφορά από τους οστεοπενικούς, ενώ οι ασθενείς με οστεοπόρωση είχαν τη μικρότερη τιμή με διαφορά σχεδόν μίας μονάδας από τις άλλες δύο ομάδες, ήτοι 0,95 λιγότερο από τους φυσιολογικούς και 0,61 λιγότερο από τους οστεοπενικούς. Αντίθετα, μεταξύ των φυσιολογικών και των οστεοπενικών ασθενών η μέση διαφορά τιμής του MCW ήταν στο ήμισυ (0,34).

Τόσο στις μετρήσεις τιμών MCW δεξιά όσο και σε εκείνες αριστερά οι αριθμητικές διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές (Wilks $\lambda=0,64$, $F4=35,20$, $p=0,00$) και το αποτέλεσμα ήταν στατιστικά σημαντικό ($F2=68,56$, $p=0,00$ και $F2=75,75$, $p=0,00$ αντίστοιχα).

Σύμφωνα με όλα τα παραπάνω, οι τιμές MCW είτε δεξιά είτε αριστερά διαχωρίζουν σε επίπεδο μέσου όρου **με τιμή – όριο 3,24 mm** τις ομάδες της μελέτης, δηλαδή τις Φυσιολογικές, Οστεοπενικές και Οστεοπορωτικές

Τα αποτελέσματα παριστάνονται γραφικά στο γράφημα που ακολουθεί.



Γράφημα 1: Μέσες τιμές και όρια εμπιστοσύνης για τις μετρήσεις του πάχους του φλοιώδους πετάλου της κάτω γνάθου (MCW) για τις τρεις ομάδες.

Και από το παραπάνω γράφημα είναι προφανές ότι οι τιμές MCW σαφώς διαφοροποιούν συνολικά τις οστεοπορωτικές ασθενείς από τις οστεοπενικές και τις φυσιολογικές.

Όμως, η διαφοροποίηση αυτή είναι μέγιστη μεταξύ φυσιολογικών και των οστεοπορωτικών γυναικών και λιγότερο σαφής μεταξύ φυσιολογικών και οστεοπενικών και μεταξύ οστεοπενικών και οστεοπορωτικών.

Συμπέρασμα 1^ο :

Μεταξύ φυσιολογικών και οστεοπενικών ασθενών, οι τιμές του MCW παραμένουν απλώς ενδείξεις και δεν μπορούν να διαχωρίσουν ικανοποιητικά τις πρώτες από τις δεύτερες.

Αντιθέτως στις οστεοπορωτικές γυναίκες, οι τιμές MCW συνιστούν έναν ισχυρό δείκτη παρουσίας οστεοπόρωσης και διαχωρίζουν σαφώς τις γυναίκες αυτές από εκείνες που είναι φυσιολογικές ή οστεοπενικές.

3. ΑΝΑΛΥΣΗ ROC (RECEIVER OPERATOR CURVE) ΤΩΝ ΤΙΜΩΝ ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗΣ MCW.

Οι παραπάνω παρατηρήσεις διερευνήθηκαν περαιτέρω μέσω μιας ανάλυσης ROC χρησιμοποιώντας την κατηγοριοποίηση DXA ως την πλέον αξιόπιστη (golden standard). Από την ανάλυση αυτή προέκυψαν τα παρακάτω αποτελέσματα.

3^A/ Ανάλυση ROC για την ευαισθησία και την ειδικότητα της μεθόδου μας

Περιοχή κάτωθεν καμπύλης (AUC) για MCW δεξιά				
ΣΥΓΚΡΙΝΟΜΕΝΕΣ ΟΜΑΔΕΣ	ROC curve (AUC)	Sensitivity	Specificity	CUT-OFF POINTS
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ vs. ΟΣΤΕΟΠΕΝΙΚΟΙ	0.656	74.76	57.55	Osteopenic ≤ 3.68
ΟΣΤΕΟΠΕΝΙΚΟΙ vs. ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΤΙΚΟΙ	0.800	72.64	77.66	Osteoporotic ≤ 3.12
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ vs. ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΤΙΚΟΙ	0.862	83.96	74.53	Osteoporotic ≤ 3.30
ROC curve = Receiver Operator Characteristic Curve, AUC = Area Under the Curve, MCW =Mandibular Cortical Width				

Πίνακας 5: ROC ανάλυση των τιμών MCW-R για την περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) και αντίστοιχα cut-off points

Περιοχή κάτωθεν καμπύλης (AUC) για MCW αριστερά				
ΣΥΓΚΡΙΝΟΜΕΝΕΣ ΟΜΑΔΕΣ	ROC curve (AUC)	Sensitivity	Specificity	CUT-OFF POINTS
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ vs. ΟΣΤΕΟΠΕΝΙΚΟΙ	0.643	66.99	60.38	Osteopenic ≤ 3.78
ΟΣΤΕΟΠΕΝΙΚΟΙ vs. ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΤΙΚΟΙ	0.810	77.36	73.79	Osteoporotic ≤ 3.24
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ vs. ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΤΙΚΟΙ	0.868	77.36	85.85	Osteoporotic ≤ 3.24
ROC curve = Receiver Operator Characteristic Curve, AUC = Area Under the Curve, MCW =Mandibular Cortical Width				

Πίνακας 6: ROC ανάλυση των τιμών MCW-L για την περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) και αντίστοιχα cut-off points

Περιοχή κάτωθεν καμπύλης (AUC) για μέση τιμή MCW (δεξιά και αριστερά)				
ΣΥΓΚΡΙΝΟΜΕΝΕΣ ΟΜΑΔΕΣ	ROC curve (AUC)	Sensitivity	Specificity	CUT-OFF POINTS
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ vs. ΟΣΤΕΟΠΕΝΙΚΟΙ	0.656	66.99	62.26	Osteopenic ≤ 3.69
ΟΣΤΕΟΠΕΝΙΚΟΙ vs. ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΤΙΚΟΙ	0.809	80.19	72.82	Osteoporotic ≤ 3.24
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ vs. ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΤΙΚΟΙ	0.872	80.19	81.13	Osteoporotic ≤ 3.24
ROC curve = Receiver Operator Characteristic Curve, AUC = Area Under the Curve, MCW =Mandibular Cortical Width				

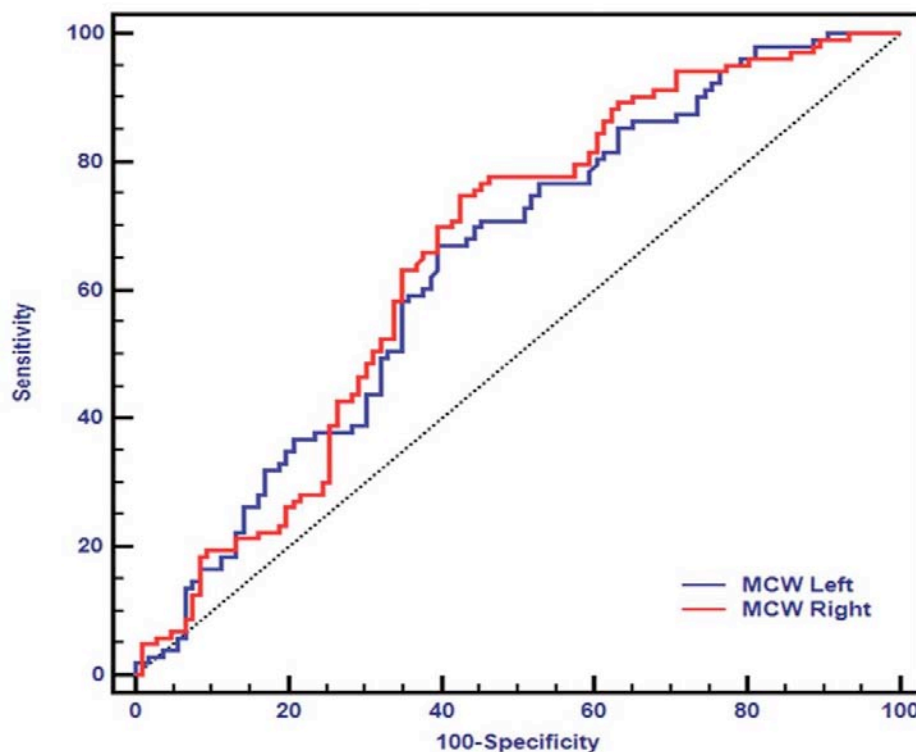
Πίνακας 7: ROC ανάλυση των μέσων τιμών MCW (αριστερά/δεξιά) για την περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) και αντίστοιχα cut-off points

Σύμφωνα με τα παραπάνω, για τη μέθοδό μας έχουμε:

- Ευαισθησία της μεθόδου μας: 80,19
- Ειδικότητα της μεθόδου μας: 81,13

Συμπέρασμα 2^ο : Η μέθοδός μας παρουσίασε καλή ευαισθησία και καλή ειδικότητα.

3^B/ Ανάλυση ROC της διαφοράς τιμών MCW: φυσιολογικές vs οστεοπενικές



Γράφημα 2: Ανάλυση καμπυλών λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (ROC), φυσιολογικών έναντι οστεοπενικών ασθενών.

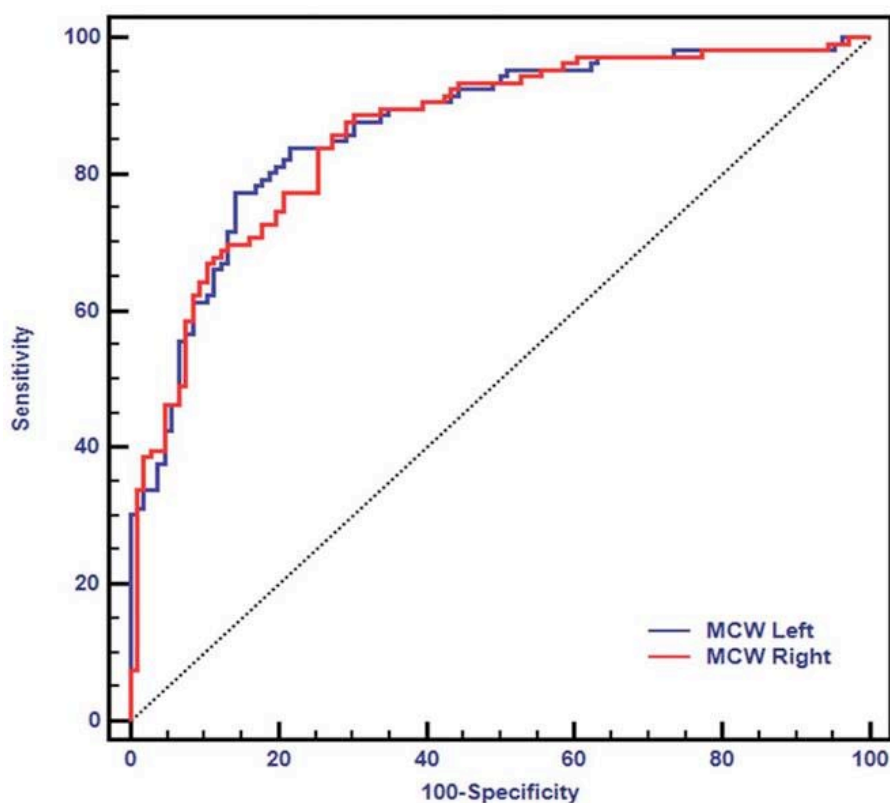
Στο παραπάνω γράφημα φαίνεται ότι η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) κυμάνθηκε μεταξύ 0,643 και 0,656

	AUC*	SE a	95% CI b
MCW_L	0,643	0,0382	0,573 to 0,707
MCW_R	0,656	0,0382	0,587 to 0,720

Με τις τιμές ROC να κυμαίνονται μεταξύ 0.643 και 0.656, το στατιστικό μέγεθος καταγράφεται μέτριο αλλά ενδεικτικό ότι οι τιμές MCW διαφοροποιούν τις φυσιολογικές από τις οστεοπενικές γυναίκες.

Συμπέρασμα 3^ο: Η διαφοροποίηση μεταξύ φυσιολογικών και οστεοπενικών είναι υπαρκτή αλλά όχι ιδιαίτερα έντονη

3^Γ/ Ανάλυση ROC της διαφοράς τιμών MCW: οστεοπενικές vs οστεοπορωτικές



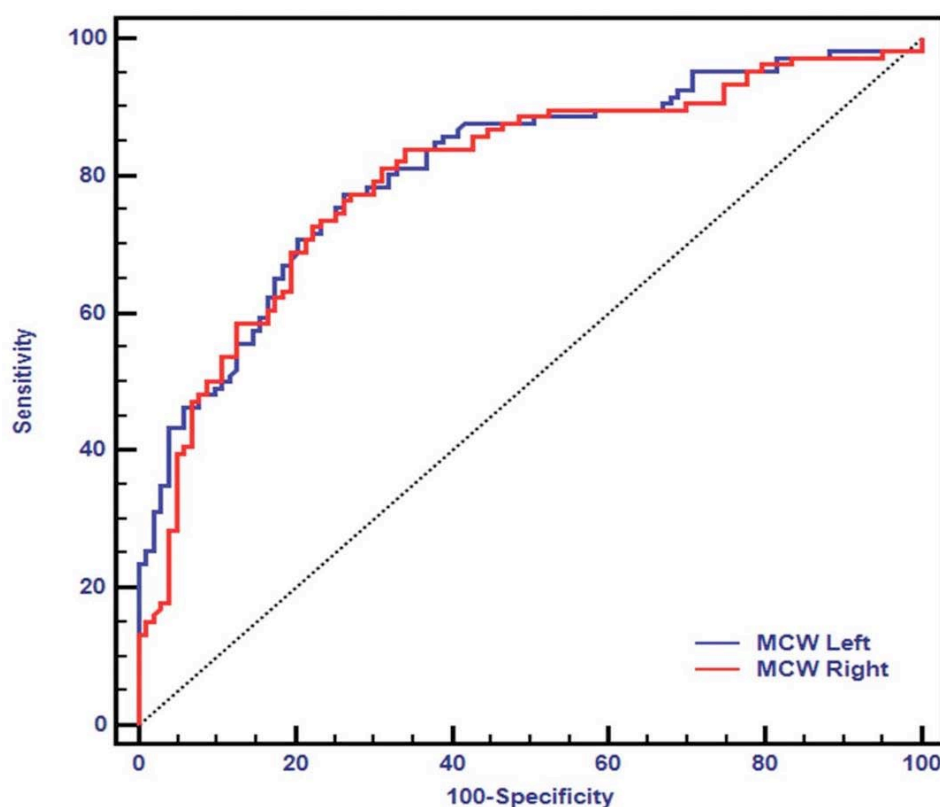
Γράφημα 3: Ανάλυση καμπυλών λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (ROC), οστεοπενικών έναντι οστεοπορωτικών υποκειμένων.

Στο παραπάνω γράφημα φαίνεται ότι η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) κυμάνθηκε μεταξύ 0,810 και 0,800

	AUC*	SE a	95% CI b
MCW_L	0,810	0,0299	0,750 to 0,861
MCW_R	0,800	0,0312	0,739 to 0,852

Με τις τιμές ROC να κυμαίνονται μεταξύ 0.810 και 0.800, το στατιστικό μέγεθος καταγράφεται ικανοποιητικά μεγάλο και σαφέςστα ενδεικτικό ότι οι τιμές MCW διαφοροποιούν τις οστεοπενικές από τις οστεοπορωτικές

3^Δ/ Ανάλυση ROC της διαφοράς τιμών MCW: φυσιολογικές vs οστεοπορωτικές



Γράφημα 4: Ανάλυση των καμπυλών χαρακτηριστικού λειτουργικού δέκτη, φυσιολογικά έναντι οστεοπορωτικών υποκειμένων.

Στο παραπάνω γράφημα φαίνεται ότι η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) κυμάνθηκε μεταξύ 0,868 και 0,862

	AUC*	SE a	95% CI b
MCW_L	0,868	0,0248	0,815 to 0,911
MCW_R	0,862	0,0253	0,808 to 0,905

Με τις τιμές ROC να κυμαίνονται μεταξύ 0.868 και 0.862, το μέγεθος καταγράφεται ιδιαίτερα μεγάλο και σαφέστατα ενδεικτικό ότι οι τιμές MCW διαφοροποιούν τις φυσιολογικές από τις οστεοπορωτικές.

Συμπέρασμα 4^ο: από τα παραπάνω 3Γ και 3Δ, συμπεραίνεται ότι η διαφοροποίηση μεταξύ φυσιολογικών/οστεοπενικών και οστεοπορωτικών είναι σαφής και ουσιαστική.

ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ ΤΩΝ ΑΝΑΛΥΣΕΩΝ ROC

Τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν τις αρχικές παρατηρήσεις με την έννοια ότι οι τιμές του MCW διαφοροποιούνται ικανοποιητικά μεταξύ των φυσιολογικών και των οστεοπενικών ασθενών και σχεδόν απόλυτα ικανοποιητικά μεταξύ των φυσιολογικών και των οστεοπορωτικών ασθενών και η αντίστοιχη ανάλυση ROC επιβεβαιώνει και εκείνη το γεγονός.

Πράγματι, η ανάλυση ROC ενίσχυσε τα ευρήματα του παραδείγματος Ανάλυσης Διασποράς (ANOVA) και επικύρωσε ότι η σαφέστερη διαφοροποίηση είναι μεταξύ των φυσιολογικών και των οστεοπορωτικών ασθενών, ενώ η διαφοροποίηση μεταξύ των φυσιολογικών και των οστεοπενικών ασθενών δεν είναι τόσο ισχυρή και καθοριστική.

4. ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΣΥΜΦΩΝΙΑΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΡΙΩΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΤΩΝ ΓΙΑ ΤΙΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ MCW.

Στις μετρήσεις που πραγματοποίησαν οι τρεις ανεξάρτητοι παρατηρητές, υπήρξε σύγκλιση των δύο από αυτούς και σχετική απόκλιση των δύο ως προς τον τρίτο. Παρ' όλα αυτά, και των τριών παρατηρητών οι μετρήσεις του MCW διαχώριζαν σαφώς τις οστεοπορωτικές από τις φυσιολογικές γυναίκες.

Με βάση το συνολικό συμπέρασμα που συνάγαμε από την ανάλυση ROC, μπορούμε να τις ομαδοποιήσουμε και να διαπιστώσουμε εάν το ανώτατο όριο του 3,24 είναι λειτουργικό είτε στις δεξιές είτε στις αριστερές μετρήσεις του MCW και στους τρεις παρατηρητές.

1 ^{ος} Αξιολογητής: ταξινόμηση των ασθενών βασισμένη στο cut off point 3.24			
	Φυσιολογικοί ασθενείς	Οστεοπενικοί ασθενείς	Οστεοπορωτικοί ασθενείς
Μετρήσεις στη Δεξιά Γνάθο			
Φυσιολογικοί	66	48	16
Ποσοστό % γραμμής πίνακα	50,77%	36,92%	12,31%
Οστεοπορωτικοί	40	55	90
Ποσοστό % γραμμής πίνακα	21,62%	29,73%	48,65%
ΣΥΝΟΛΟ	106	103	106
Μετρήσεις στην Αριστερή Γνάθο			
Φυσιολογικοί	67	54	17
Ποσοστό % γραμμής πίνακα	48,55 %	39,13 %	12,32 %
Οστεοπορωτικοί	39	49	89
Ποσοστό % γραμμής πίνακα	22,03 %	27,68 %	50,28 %
ΣΥΝΟΛΟ	106	103	106

2 ^{ος} Αξιολογητής: ταξινόμηση των ασθενών βασισμένη στο cut off point 3.24			
	Φυσιολογικοί ασθενείς	Οστεοπενικοί ασθενείς	Οστεοπορωτικοί ασθενείς
Μετρήσεις στη Δεξιά Γνάθο			
Φυσιολογικοί	61	31	14
Ποσοστό % γραμμής πίνακα	57,55 %	29,25 %	13,21 %
Οστεοπορωτικοί	45	72	92
Ποσοστό % γραμμής πίνακα	21,53 %	34,45 %	44,02 %
ΣΥΝΟΛΟ	106	103	106
Μετρήσεις στην Αριστερή Γνάθο			
Φυσιολογικοί	63	36	13
Ποσοστό % γραμμής πίνακα	56,25 %	32,14 %	11,61 %
Οστεοπορωτικοί	43	67	93
Ποσοστό % γραμμής πίνακα	21,18 %	33,00 %	45,81 %
ΣΥΝΟΛΟ	106	103	106

3 ^{ος} Αξιολογητής: ταξινόμηση των ασθενών βασισμένη στο cut off point 3.24			
	Φυσιολογικοί ασθενείς	Οστεοπενικοί ασθενείς	Οστεοπορωτικοί ασθενείς
Μετρήσεις στη Δεξιά Γνάθο			
Φυσιολογικοί	99	94	60
Ποσοστό % γραμμής πίνακα	39,13 %	37,15 %	23,72 %
Οστεοπορωτικοί	7	9	46
Ποσοστό % γραμμής πίνακα	11,29 %	14,52 %	74,19 %
ΣΥΝΟΛΟ	106	103	106
Μετρήσεις στην Αριστερή Γνάθο			
Φυσιολογικοί	101	101	70
Ποσοστό % γραμμής πίνακα	37,13 %	37,13 %	125,74 %
Οστεοπορωτικοί	5	2	36
Ποσοστό % γραμμής πίνακα	11,63 %	4,65 %	83,72 %
ΣΥΝΟΛΟ	106	103	106

Από τους παραπάνω πίνακες έχουμε λοιπόν τις εξής παρατηρήσεις:

1^{ος} Παρατηρητής: 88% σωστή αναγνώριση των φυσιολογικών/οστεοπενικών

48-50% σωστή αναγνώριση των οστεοπορωτικών

2^{ος} Παρατηρητής: 87% σωστή αναγνώριση των φυσιολογικών/οστεοπενικών

44-46% σωστή αναγνώριση των οστεοπορωτικών

3^{ος} Παρατηρητής: 74-77% σωστή αναγνώριση των φυσιολογικών/οστεοπενικών

74-84% σωστή αναγνώριση των οστεοπορωτικών

Αποτελέσματα: Ο έλεγχος συμφωνίας μεταξύ των αξιολογητών έδειξε την έλλειψη ικανοποιητικής συμφωνίας όπως αυτό φαίνεται και στους παρακάτω πίνακες:

Concordance correlation coefficient

Variable Y	MCW_L Παρατηρητής 1
Variable X	MCW_L Παρατηρητής 2
Concordance correlation coefficient	0,4834

Concordance correlation coefficient

Variable Y	MCW_L Παρατηρητής 1
Variable X	MCW_L Παρατηρητής 3
Concordance correlation coefficient	0,4362

Concordance correlation coefficient

Variable Y	MCW_L Παρατηρητής 2
Variable X	MCW_L Παρατηρητής 3
Concordance correlation coefficient	0,4235

Concordance correlation coefficient

Variable Y	MCW_R Παρατηρητής 1
Variable X	MCW_R Παρατηρητής 2
Concordance correlation coefficient	0,6345

Concordance correlation coefficient

Variable Y	MCW_R Παρατηρητής 1
Variable X	MCW_R Παρατηρητής 3
Concordance correlation coefficient	0,5096

Concordance correlation coefficient

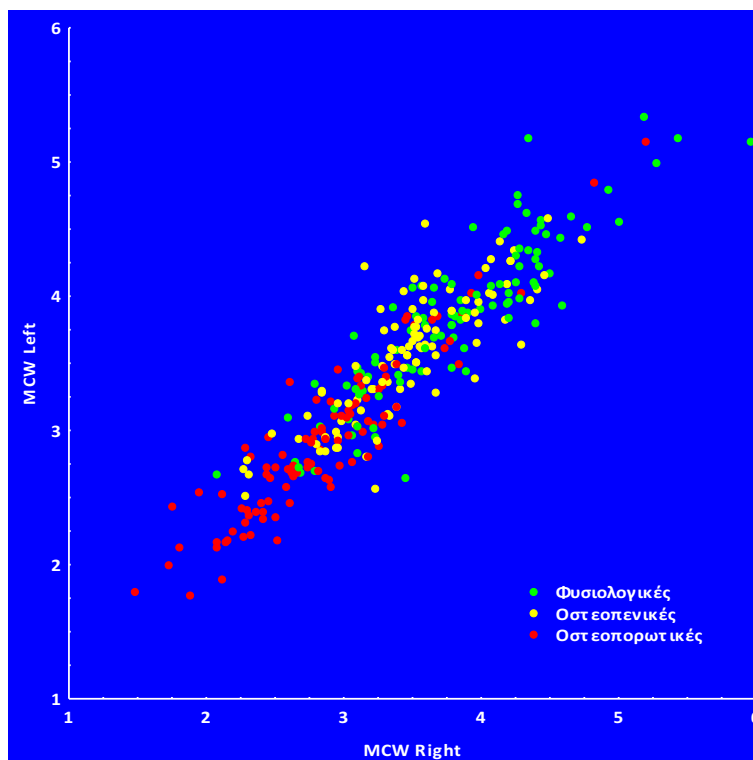
Variable Y	MCW_R Παρατηρητής 2
Variable X	MCW_R Παρατηρητής 3
Concordance correlation coefficient	0,5488

Οι δείκτες συμφωνίας κυμάνθηκαν σε χαμηλά επίπεδα από 0,42 έως 0,63. Όμως, στο Γράφημα 1 (βλ. παρακάτω) βλέπουμε ένα ικανοποιητικό διαχωρισμό μεταξύ των τριών ομάδων της μελέτης και από τις δύο μετρήσεις (δεξιά/αριστερά). Ο χαμηλός δείκτης συμφωνίας μας παραπέμπει σε ένα εγγενές πρόβλημα όλων των αξιολογήσεων που βασίζονται στη σύγχρονη ψηφιακή τεχνολογία και αυτό δεν είναι άλλο από το πρόβλημα της βαθμονόμησης μεταξύ των διαφόρων μέσων τελικής απεικόνισης που είναι οι οθόνες των Η/Υ.

Ο χαμηλός δείκτης συμφωνίας προέκυψε προφανώς από το γεγονός ότι οι ψηφιακές εικόνες αξιολογήθηκαν σε διαφορετικές οθόνες η κάθε μία εκ των οποίων είχε τα δικά της χαρακτηριστικά.

Εδώ πρέπει να σημειώσουμε ότι η συμφωνία μεταξύ των παρατηρητών θα εμφανιζόταν μεγαλύτερη εάν γινόταν χρήση άλλων μη-κατάλληλων δεικτών όπως, π.χ. ο δείκτης συνάφειας Pearson. (βλ. συζήτηση/συμπεράσματα)

Γράφημα 5



Για να επιτευχθεί μια σύγκλιση ως προς τις τελικές τιμές MCW έγινε ένας αριθμητικός συμβιβασμός και χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος των τιμών MCW από τους τρεις αξιολογητές. Οι τιμές που προέκυψαν συνοψίζονται παρακάτω:

Ομάδα	N	MCW Δεξιά					MCW Αριστερά				
		M.O.	T.A.	T.Σ.	-95%	+95%	M.O.	T.A.	T.Σ.	-95%	+95%
	315	3,38	0,72	0,04	3,30	3,46	3,45	0,68	0,04	3,37	3,52
Φυσιολογικές	106	3,81	0,67	0,06	3,68	3,94	3,85	0,60	0,06	3,74	3,97
Οστεοπενικές	103	3,47	0,50	0,05	3,37	3,56	3,56	0,47	0,05	3,47	3,66
Οστεοπορωτικές	106	2,86	0,61	0,06	2,74	2,98	2,93	0,59	0,06	2,82	3,04

Οι διαφορές που παρατηρήθηκαν ήταν στατιστικά σημαντικές (Wilks $\lambda=0,64$, $F_4=35,20$, $p=0,00$) και το αποτέλεσμα ήταν στατιστικά σημαντικό και για τις δύο μετρήσεις (αριστερά/δεξιά), $F_2=68,56$, $p=0,00$ και $F_2=75,75$, $p=0,00$ αντίστοιχα. Τέλος, οι διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές και για τις δύο μετρήσεις μεταξύ και των τριών ομάδων της έρευνας (LSD test) όπως άλλωστε φαίνεται και στο Γράφημα 5.

Δ/ ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Πολλές ερευνητικές προσπάθειες έχουν κατά καιρούς γίνει για τον συσχετισμό κάποιου ή κάποιων ακτινομορφομετρικών δεικτών με την οστεοπενία και την οστεοπόρωση.

Τα αποτελέσματα όλων αυτών των ερευνητικών μελετών απέδωσαν αντιφατικά συμπεράσματα σε ό,τι αφορά τη χρησιμότητα αυτών των δεικτών στη διάγνωση ή την πρόβλεψη ύπαρξης οστεοπόρωσης. Οι σημαντικότερες από αυτές τις μελέτες αναφέρονται παρακάτω.

Οι Mohajery and Brooks⁶¹ μέτρησαν το πάχος του οστικού φλοιού στη γωνία της κάτω γνάθου, στο έδαφος του ιγμόρειου άντρου και στο σκληρό ενδοφατνιακό πέταλο (lamina dura) του οστικού φατνίου. Δεν βρήκαν σημαντικές διαφορές σε καμία από τις μετρήσεις του πάχους του οστικού φλοιού μεταξύ των φυσιολογικών και των οστεοπορωτικών ασθενών

Οι Dagistan et al³⁴, μελέτησαν τις τιμές των MI (Mental Index), PMI (Panoramic Mandibular Index) και AI (Antegonial Index) και τον συσχετισμό τους με την ύπαρξη οστεοπόρωσης σε 40 άνδρες (20 φυσιολογικούς και 20 οστεοπορωτικούς). Τα αποτελέσματα της μελέτης τους έδειξαν ότι και οι τρεις προαναφερθέντες δείκτες ήταν χαμηλότεροι στους οστεοπορωτικούς άνδρες και μάλιστα με στατιστική σημαντικότητα: MI ($P < 0.001$), AI ($P < 0.01$) and PMI ($P < 0.05$). Με βάση τα αποτελέσματα αυτά πρότειναν την χρήση των MI, PMI και AI ως υποβοηθητική μέθοδο διάγνωσης οστεοπόρωσης χρήσιμη για άνδρες ασθενείς. Ωστόσο, πρότειναν επίσης ότι για επιβεβαίωση αυτών των συμπερασμάτων χρειάζονται περαιτέρω μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών.

Πολλές μελέτες ασχολήθηκαν με το MCI (Mandibular Cortical Index) εκ των οποίων σημαντικότερες ήταν οι μελέτες των Drozdowska et al⁴¹, Yasar et al⁶², Gulsahi et al⁶³, Cakur et al³⁵, και Gulsahi et al⁶⁴.

Οι Drozdowska et al⁴¹, μελέτησαν το MCI σε 30 υγιείς, μετεμμηνοπαυσιακές νωδές γυναίκες ηλικίας 48-71 ετών. Οι συγγραφείς αυτοί συμπέραναν ότι με τον MCI μπορεί να διαφοροποιηθούν τρεις βαθμοί αλλοιώσεων του φλοιού της κάτω γνάθου αλλά ο δείκτης αυτός δεν μπορεί να διαφοροποιήσει ικανοποιητικά τις φυσιολογικές από τις οστεοπενικές και τις οστεοπορωτικές γυναίκες.

Στη μελέτη των Yasar and Akgunlu⁶², μελετήθηκαν οι MCI (Mandibular Cortical Index) και MCW (Mandibular Cortical Width) σε 48 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 40-64 ετών, από τις οποίες 27 οστεοπορωτικές και 21 υγιείς. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι σε ό,τι αφορά το MCI παρατηρήθηκε μία στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση των τιμών του μεταξύ των οστεοπορωτικών και των υγιών ατόμων. Αντίθετα, σε ό,τι αφορά στο MCW δεν υπήρξε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ως άνω ομάδων.

Οι Gulsahi et al⁶³, στη μελέτη τους σε 1863 ασθενείς (εκ των οποίων 698 άνδρες και 1165 γυναίκες), ηλικίας άνω των 20 ετών, συμπέραναν ότι, σε νωδούς ασθενείς ανεξαρτήτως φύλου, η συνύπαρξη αλλοιώσεων βαθμού C3 του MCI, μαζί με MI <3mm και PMI <0.30 μπορεί να σηματοδοτεί υψηλό κίνδυνο για οστεοπόρωση και κατά συνέπεια τέτοιοι ασθενείς θα πρέπει να παραπέμπονται για τον περαιτέρω καθιερωμένο έλεγχο οστεοπόρωσης.

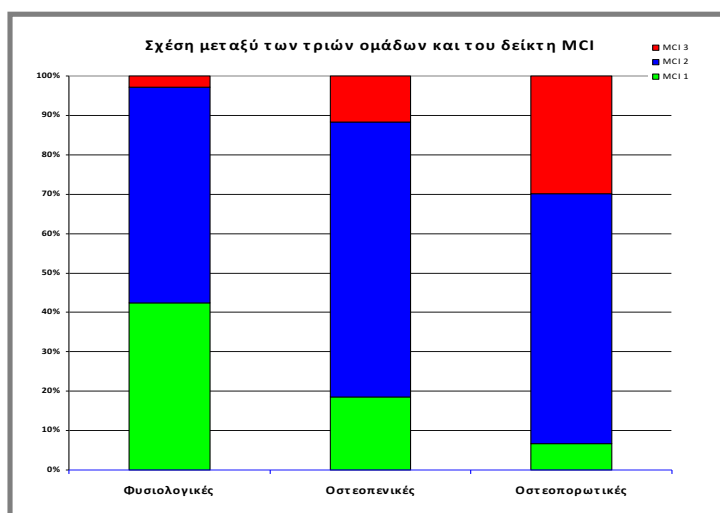
Στη μελέτη των Cakur et al³⁵, σε 80 οστεοπορωτικές γυναίκες, ηλικίας 42-68 ετών, τα συμπεράσματα είναι παρόμοια με εκείνα της προαναφερθείσας μελέτης των Drozdowska et al: το MCI αποτελεί μεν ένα απλό και εύχρηστο δείκτη τριών βαθμών αλλοιώσεων του φλοιού της κάτω γνάθου, αλλά δεν είναι ικανός να αποκαλύψει γυναίκες με κίνδυνο οστεοπόρωσης, δεν μπορεί να συσχετιστεί σε μεγάλο βαθμό με τα αποτελέσματα της DXA και συνεπώς δεν θα έπρεπε να χρησιμοποιείται ως δείκτης της οστικής κατάστασης του ασθενούς.

Σε μία νεότερη μελέτη των Gulsahi et al⁶⁴, έγινε προσπάθεια συσχετισμού των τιμών DXA με τους δείκτες MCI, MI και PMI, σε 49 νωδούς ασθενείς (18 άνδρες και 31 γυναίκες). Το τελικό τους συμπέρασμα ήταν ότι κανείς από τους δείκτες αυτούς δεν μπορούσε να συσχετιστεί με στατιστική σημαντικότητα με το BMD (Bone Mass Density) της άνω ή της κάτω γνάθου ($P > 0.05$).

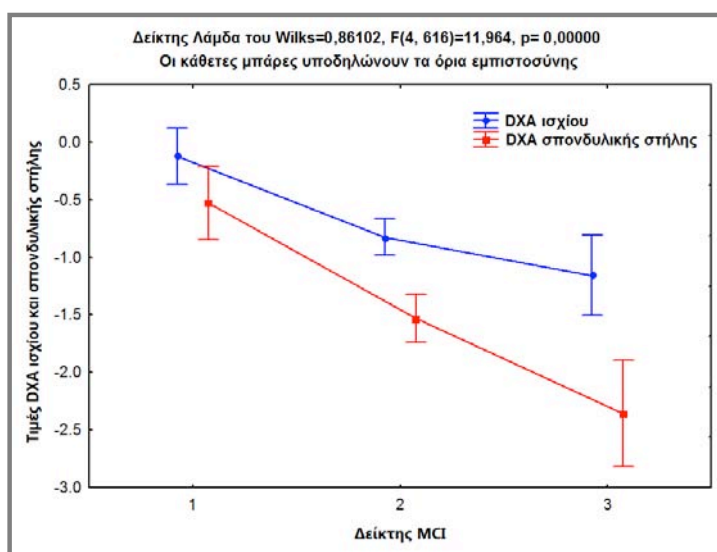
Στο 67^ο Πανελλήνιο Ορθοπαιδικό Συνέδριο που έγινε στην Αθήνα (12-16 Οκτωβρίου 2011) παρουσιάστηκε μία μελέτη από τους Παπαμάνθο και συν. που αφορούσε την εκτίμηση της πιθανότητας εμφάνισης οστεοπόρωσης σε δείγμα Ελληνικού πληθυσμού με την εφαρμογή του δείκτη MCI. Η μελέτη συμπεριελάμβανε 312 γυναίκες, ηλικίας 45-75 ετών, στις οποίες συσχετίστηκε ο MCI με τα αποτελέσματα της DXA. Οι ερευνητές κατέληξαν στα εξής συμπεράσματα:

1. Ο δείκτης MCI συσχετίζεται με την ύπαρξη ή όχι οστεοπόρωσης (διάγραμμα ΖΩ)
2. Η συσχέτιση του δείκτη MCI είναι μεγαλύτερη με τις τιμές DXA της σπονδυλικής στήλης, παρά με εκείνες του ισχίου (βλ. Διάγραμμα ΧΨ).
3. Ο δείκτης MCI είναι χρήσιμος ως ένδειξη πιθανής οστεοπόρωσης αλλά η τελική διάγνωση πρέπει να βασίζεται στην εξέταση DXA.
4. Αν δείκτης MCI τυποποιηθεί λεπτομερέστερα θα αυξηθεί η διαγνωστική του ικανότητα.

Γράφημα 6



Γράφημα 7



Σε ότι αφορά το συσχετισμό του Mandibular Cortical Width (MCW) με την ύπαρξη οστεοπόρωσης, έχουν δημοσιευθεί πολλές έρευνες από τις οποίες οι σημαντικότερες αναφέρονται παρακάτω.

Οι Roberts et al⁴³, σε μία πρόσφατη μεγάλη ανασκόπηση, μελέτησαν τις πανοραμικές τομογραφίες 4.949 ατόμων (2.386 άνδρες και 2.563 γυναίκες) ηλικίας 15-94 ετών. Οι συγγραφείς της μελέτης επιχείρησαν να συσχετίσουν τον MCW με την απώλεια οστικής μάζας του ισχίου συνεπεία της ηλικίας. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι, στους ασθενείς της μελέτης αυτής, το πρότυπο ελάττωσης του MCW σε σχέση με την ηλικία ήταν παρόμοιο με το πρότυπο απώλειας οστού από το ισχίο, ιδιαίτως σε γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 42,5 ετών. Συμπέραναν λοιπόν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της μείωσης του MCW και της απώλειας οστικής μάζας του ισχίου συνεπεία της ηλικίας⁷.

Η μελέτη των Karayanni et al⁴⁷, ήταν μία πολυκεντρική έρευνα (συμμετείχαν 5 ερευνητικά Πανεπιστημιακά κέντρα, συγκεκριμένα, Athens, Manchester, Leuven, Malmo, Amsterdam) και συμπεριέλαβε 653 γυναίκες ηλικίας 45–70 ετών (μέσης ηλικίας 54.95) εκ των οποίων 512 (78,4%) είχαν φυσιολογική BMD και 141 (21,6 %) είχαν οστεοπορωτικές τιμές BMD.

Στη μελέτη αυτή έγινε συσχετισμός του MCW (το οποίο μετρήθηκε από πέντε ανεξάρτητους παρατηρητές) με την ευρεθείσα BMD και με το κλινικό εργαλείο εκτίμησης κινδύνου οστεοπόρωσης “Osteoporosis Index of Risk” (OSIRIS) που περιγράφηκε από τους Sedrine et al⁶⁵.

Το OSIRIS αποτελεί ένα κλινικό εργαλείο εκτίμησης του κινδύνου οστεοπόρωσης που βασίζεται σε τέσσερις μεταβλητές: ηλικία, σωματικό βάρος, λήψη φαρμάκων ορμονικής υποκατάστασης και ιστορικό προηγηθέντος κατάγματος χαμηλής κλινικής επιβάρυνσης.

Η μελέτη έδωσε δύο σημαντικά αποτελέσματα:

1. το OSIRIS φάνηκε στατιστικά να έχει μεγαλύτερη διαγνωστική αξία από την ακτινολογική μέτρηση του MCW. Αυτό, κατά τη γνώμη των συγγραφέων, δείχνει ότι η προσπάθεια διερεύνησης του κινδύνου οστεοπόρωσης με μέτρηση του MCW στις πανοραμικές ακτινογραφίες δεν υποστηρίζεται από τα αποτελέσματά τους, λαμβάνοντας μάλιστα υπόψιν και την έκθεση σε ακτινοβολία και το οικονομικό κόστος. Αντιθέτως, η μέτρηση του MCW, λένε οι συγγραφείς, θα μπορούσε να αποτελέσει μία εναλλακτική μέθοδο διαπίστωσης κινδύνου οστεοπόρωσης, εφαρμοζόμενη σε ασθενείς που ήδη έχουν υποβληθεί σε πανοραμική ακτινογραφία για συνήθεις οδοντιατρικούς σκοπούς.
2. η προσθήκη του OSIRIS ως τεστ παρακολούθησης συνακόλουθο της μέτρησης του MCW, θα μπορούσε να χρησιμοποιείται μόνο υποβοηθητικά, στην περίπτωση που επιθυμούμε να έχουμε την υψηλότερη δυνατή ειδικότητα στην διερεύνηση κινδύνου οστεοπόρωσης.

Στη μελέτη των Alman et al⁴⁸, μία από τις λίγες μελέτες που περιελάμβαναν και άνδρες και γυναίκες, συμμετείχαν συνολικά 241 άτομα, από τα οποία εκτιμήθηκαν τελικά τα 56 (το κριτήριο ήταν, το υπό μελέτη άτομο να έχει υποβληθεί σε πανοραμική ακτινογραφία εντός έξι μηνών από την τελευταία του εξέταση DXA).

Καταγράφηκαν δύο βασικά ευρήματα:

1. Ο δείκτης MCW συσχετιζόταν σε μεγαλύτερο ποσοστό με την οστεοπενία στις γυναίκες παρά στους άνδρες.
2. Το όριο για τον προσδιορισμό του βαθμού της οστεοπενίας (οστεοπενία έναντι σοβαρής οστεοπενίας) θα πρέπει να καθοριστεί συνεκτιμώντας το φύλο και την ηλικία του ασθενούς.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι, στην παραπάνω μελέτη, δεν συμμετείχαν οστεοπορωτικές γυναίκες και, επιπροσθέτως, ότι ο αριθμός των ατόμων ήταν σχετικά μικρός για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα (56 άτομα εκ των οποίων , 39 άνδρες και μόνον 17 γυναίκες), ζήτημα το οποίο αναγνωρίζεται και από τους ίδιους τους συγγραφείς, οι οποίοι συμπερασματικά προτείνουν ότι «θα πρέπει να διενεργηθεί περαιτέρω διερεύνηση σε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών ώστε να υπάρξει η ικανότητα να προσδιοριστούν να κατώτατα όρια από ομάδες διαφορετικού φύλου και ηλικίας».

Η μελέτη των Arifin et al⁶⁶, αποτελεί την πρώτη προσπάθεια σύγκρισης των μετρήσεων του δείκτη MCW που πραγματοποιούνται με το χέρι με εκείνες που υποβοηθούνται από υπολογιστή με χρήση ψηφιοποιημένων πανοραμικών ακτινογραφιών.

Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι η μόνη ουσιαστική διαφορά μεταξύ των μετρήσεων του MCW που πραγματοποιούνται με το χέρι με εκείνες που υποβοηθούνται από υπολογιστή είναι η ταχύτητα της μεθόδου στην υποβοηθούμενη από υπολογιστή μέτρηση.

Σημειώνουν επίσης ότι ακόμα και με την υποβοηθούμενη από υπολογιστή μέθοδο οι οδοντίατροι έπρεπε να προσδιορίσουν οι ίδιοι το γενειακό τμήμα. Είναι, συνεπώς, εύλογο ότι ο κάθε οδοντίατρος έχει διαφορετική εμπειρία, γεγονός που, τελικά επηρεάζει την ακρίβεια στον εντοπισμό της θέσης του γενειακού τμήματος και αυτή η διαφορετική εμπειρία αποτυπώνεται και στο χαμηλό ποσοστό συμφωνίας μεταξύ των εκτιμητών το οποίο παρατηρήθηκε στη μελέτη τους.

Μία μελέτη των Damilakis and Vlasiadis⁶⁷, είναι ίσως η πρώτη που συγκρίνει τρεις διαφορετικούς ακτινομορφομετρικούς δείκτες στην αναγνώριση γυναικών (n=151) με χαμηλό BMD.

Οι δείκτες αυτοί ήταν το MCW, το κλάσμα M/M και ο PMI και οι γυναίκες διαφοροποιήθηκαν σύμφωνα με την ταξινόμηση του ΠΟΥ σε φυσιολογικές, οστεοπενικές και οστεοπορωτικές με μετρήσεις DXA στη σπονδυλική στήλη, τον αυχένα του μηριαίου οστού.

Το συμπέρασμά τους ήταν ότι το MCW ήταν πιο αποτελεσματικό από τους άλλους δύο δείκτες, αλλά όχι απόλυτα ικανοποιητικό δεδομένου ότι η ιδανική τιμή ορίου (cut-off point) παρουσίαζε χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα.

Σε ότι αφορά το ιδανικό όριο για τη χρήση των τιμών του MCW ως αξιόπιστου δείκτη εκτίμησης της πιθανότητας για χαμηλή BMD και οστεοπόρωση, υπάρχουν δύο τιμές οι οποίες αναφέρονται στη βιβλιογραφία. Η πρώτη είναι τα 3mm (Karayanni et al. και Horner et al.)^{47,68} και η δεύτερη τα 4mm (White et al και Klemetti et al)^{69,70}. Ειδικά οι Klemetti et al αναφέρουν την τιμή των 4mm ως «βέλτιστη αλλά όχι επαρκή από μόνη της για μια σωστή ταξινόμηση» για την κατάταξη των γυναικών σε τρεις ομάδες, δηλ. φυσιολογικών, οστεοπενικών και οστεοπορωτικών.

Σε ό,τι αφορά τη συμφωνία μεταξύ των παρατηρητών, οι Taguchi et al⁷¹ δημοσίευσαν ένα άρθρο για μία εκτενή μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε μέσω διαδικτύου με 60 συμμετέχοντες χρησιμοποιώντας έναν απλό κανόνα ταξινόμησης σε 3 ομάδες και ανέφεραν τα ποσοστά που θεωρούν εκείνοι ικανοποιητικά για τη συμφωνία μεταξύ των παρατηρητών (Kappa > 0.6), αλλά πάλι υπήρξε ένας απολύτως μη-ικανοποιητικός συνδυασμός αφενός υψηλής ευαισθησίας αφετέρου χαμηλής ειδικότητας ο οποίος κατέστησε ανώφελη την όλη διαδικασία.

Στην παρούσα μελέτη, προκειμένου να εξαλειφθούν οι παραπάνω αδυναμίες, για τον έλεγχο της συμφωνίας μεταξύ των παρατηρητών:

1. χρησιμοποιήθηκαν απόλυτες τιμές MCW.
2. χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης συμφωνίας (concordance correlation coefficient) .

Ο concordance correlation coefficient είναι καταλληλότερος για αυτούς τους σκοπούς σε σύγκριση με πιο γενικούς συντελεστές, όπως ο συντελεστής συσχέτισης Pearson ή ακόμη και ο πιο βελτιωμένος δείκτης που προτείνουν οι Devlin και Horner⁵⁷, διότι όχι μόνο ελέγχει τη συμφωνία μεταξύ ζευγών τιμών αλλά λαμβάνει υπόψη και την απόκλιση από την ιδανική γραμμή των 45°. Με τη χρήση αυτού του δείκτη αποφεύγεται το κοινό λάθος που γίνεται όταν χρησιμοποιούνται δείκτες όπως ο δείκτης Pearson.

Για παράδειγμα, όταν χρησιμοποιείται σαν συντελεστής συσχετισμού ο γραμμικός δείκτης συνάφειας Pearson τα ζεύγη (2, 4), (4, 8), (6, 12), και (7, 15) δίνουν ένα απόλυτο $r = 1,0$, ενώ η γραμμή παλινδρόμησης αποκλίνει έντονα από τη θέση των 45°. Ο συντελεστής συσχέτισης συμφωνίας^{58,59}, από την άλλη, δίνει τιμή 0,36 για το ακριβές σύνολο ζευγών, μία τιμή που αποτυπώνει ακριβέστερα τη συμφωνία μεταξύ

δύο εκτιμητών. Ο McBride προτείνει την ακόλουθη κατηγοριοποίηση των τιμών του συντελεστή συσχέτισης συμφωνίας: < 0,90 χαμηλή, 0,90-0,95 μέτρια, 0,95-0,99 σημαντική, >0,99 σχεδόν απόλυτη⁶⁰.

Στην παρούσα μελέτη το ποσοστό συμφωνίας δεν ήταν ικανοποιητικό (κυμάνθηκε μεταξύ 0,42 και 0,63). Θεωρούμε ότι τα υψηλότερα επίπεδα συμφωνίας τα οποία αναφέρονται σε άλλες μελέτες ίσως αποτελούν «προϊόν» της μεθόδου που χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση αυτής της συμφωνίας.

Το χαμηλό επίπεδο συμφωνίας μεταξύ των παρατηρητών της παρούσας μελέτης καταδεικνύει ένα εγγενές πρόβλημα σε όλες τις εκτιμήσεις οι οποίες βασίζονται στην ψηφιακή τεχνολογία, δηλ. στην τελική προβολή που είναι η οθόνη του υπολογιστή. Δηλαδή, αυτό το χαμηλό επίπεδο συμφωνίας ήταν πιθανότατα το αποτέλεσμα διαφορετικών τύπων οθόνης υπολογιστή και αναλύσεων οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν από τον κάθε παρατηρητή. Πρέπει να σημειωθεί ότι το ποσοστό συμφωνίας μεταξύ των παρατηρητών θα ήταν υψηλότερο εάν είχαμε χρησιμοποιήσει μία διαφορετική μέθοδο ανάλυσης για την εκτίμηση της συμφωνίας αυτής, όπως η μέθοδος Pearson. Θεωρούμε την επιλογή αυτού του συγκεκριμένου δείκτη ως κρίσιμη για την εγκυρότητα της μελέτης. Εάν το MCW χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο ανίχνευσης ή ακόμα και ως διαγνωστικό εργαλείο, η συμφωνία μεταξύ των παρατηρητών πρέπει να είναι στο υψηλότερο δυνατό επίπεδο έτσι ώστε τα αποτελέσματα να καταστούν συγκρίσιμα.

Σε μία πρόσφατη έρευνα, οι Kavitha et al⁷², έδειξαν πώς η επεξεργασία απεικονίσεων μπορεί να ενισχύσει τη δυνατότητα ανάγνωσης των πανοραμικών ακτινογραφιών ώστε να δώσουν τιμές υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας (90,9 και 83,8 αντίστοιχα) στην αναγνώριση γυναικών με χαμηλή BMD. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένες αδυναμίες σε αυτήν τη μέθοδο και η τελική ταξινόμηση ήταν ανεπαρκής ώστε να διαχωρίσει τις φυσιολογικές γυναίκες από τις οστεοπενικές, κάτι στο οποίο η παρούσα μελέτη αντιμετώπισε επίσης προβλήματα. Θα ήταν ενδιαφέρον εάν πραγματοποιούνταν περαιτέρω έρευνες με χρήση του αλγορίθμου των Kavitha et al και των προτάσεών μας σε ό,τι αφορά τη ρύθμιση των οθονών και την τυποποίηση των μετρήσεων στο μέλλον.

Συμπέρασμα

Με τιμές ROC οι οποίες κυμαίνονται μεταξύ 0,800 και 0,868 και μίας πλήρως συμμετρικής καμπύλης (ευαισθησία 80,19 και ειδικότητα 81,13), μπορούμε με ασφάλεια να διαπιστώσουμε ότι ο δείκτης MCW είναι μια αξιόπιστη ένδειξη παρουσίας οστεοπόρωσης.

Η επέκταση των ευρημάτων παρόμοιων μελετών σε έναν νέο πληθυσμό, τον ελληνικό στην προκειμένη περίπτωση, θεωρείται σημαντική εάν ο δείκτης MCW πρόκειται να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο ρουτίνας στην διαπίστωση κινδύνου οστεοπόρωσης σε άτομα τα οποία έχουν υποβληθεί σε πανοραμική ακτινογραφία για οδοντιατρικούς σκοπούς.

Επίσης, περιλαμβάνοντας και οστεοπενικά άτομα στη μελέτη μας καταδείξαμε την ανάγκη ανάπτυξης λεπτομερέστερων διαδικασιών έτσι ώστε να διαφοροποιούνται με αξιόπιστο τρόπο οι οστεοπενικοί από τους φυσιολογικούς ασθενείς, συνεισφέροντας έτσι στον έγκαιρο εντοπισμό πιθανής ανάπτυξης οστεοπόρωσης.

Συμπερασματικά θεωρούμε ότι ο δείκτης MCW δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αποκλειστικό εργαλείο διάγνωσης της οστεοπόρωσης και να αντικαταστήσει την DXA. Παράλληλα, καθώς ένας μεγάλος αριθμός γυναικών παγκοσμίως υποβάλλονται σε πανοραμική ακτινογραφία για οδοντιατρικούς σκοπούς, η μέτρηση του δείκτη MCW σε αυτά τα άτομα μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο για την έγκαιρη διάγνωση μιας οστεοπορωτικής βλάβης η οποία βρίσκεται σε εξέλιξη. Στη συνέχεια θα χρειαστούν οπωσδήποτε περαιτέρω διαγνωστικές εξετάσεις για να αξιολογηθεί η οστεοπόρωση, πρωτίστως δε μία εξέταση DXA.

Τέλος, αναγνωρίσαμε την έλλειψη κατάλληλης ρύθμισης των οθονών ως μία πηγή σφαλμάτων στις μετρήσεις του MCW. Αυτό το εύρημα θα βοηθήσει στη βελτίωση των διαδικασιών και θα ενισχύσει τη διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου.

Προτείνεται η ανάπτυξη τυποποιημένων κριτηρίων για την εκτίμηση ακτινογραφιών προκειμένου να προσδιοριστεί ο δείκτης MCW, τα οποία θα πρέπει να περιλαμβάνουν τα εξής:

1. Ιατρικές οθόνες
2. Τη χρήση ψηφιακής απεικόνισης και διασύνδεσης πληροφοριών ιατρικού τύπου (DICOM) ως μίας πιο αξιόπιστης επιλογής έναντι της μορφής απεικόνισης του τύπου της απωλεστικής συμπίεσης εικόνων (JPEG).

3. Παρόμοιες συνθήκες παρατήρησης σε ό,τι αφορά τον περιβάλλοντα φωτισμό, κλπ.
4. Βαθμονόμηση της κάθε οθόνης τουλάχιστον μία φορά πριν τη χρήση.

Θεωρούμε ότι αυτά τα κριτήρια θα βελτίωναν σημαντικά τη συμφωνία μεταξύ των παρατηρητών και, επιπλέον, θα βελτίωναν σίγουρα την εγκυρότητα του δείκτη MCW ως μιας ισχυρής εναλλακτικής λύσης αντί του DXA.

----//-----

Ε/ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jones SJ, Hogg NM, Shapiro IM, Slusarenko M, Boyde A. Cells with Fc receptors in the cell layer next to osteoplasts and osteoclasts on bone. *Metab Bone Dis Rel Res* 19812: 357-362.
2. Loutit JF, Marshall MJ, Nisbet NW, Vaughan JM. Versatile stem cells in bone marrow. *Lancet* II, 1982;1090-1093.
3. Loutit JF, Nisbet NW. The origin of osteoclasts. *Immunobiology* 1982;161:193-203.
4. Boyce BF. Normal bone remodelling and its disruption in metastatic bone disease. *Bone Metastases, Diagnosis and Treatment*, RD Rubens and Fogelman (Eds), Springer–Verlag, 1991.
5. Χαράλαμπος Γκούβας: "Η Ιστορία της Οστεοπόρωσης", αδημοσίευτο άρθρο, 2010.
6. von Wowern N, Klausen, B, Olgaard, K. Steroid-induced mandibular bone loss in relation to marginal periodontal changes. *Journal of Clinical Periodontology* 1992;19:182-186.
7. Jin H, Ralston SH. Genetics of osteoporosis. *Current Rheumatology Reports* 2005;7:66-70.
8. Williams FM, Spector TD. Recent advances in the genetics of osteoporosis. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions* 2006;6:27-35.
9. Brown JP, Josse RG. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *Canadian Medical Association Journal* 2002;167 (Suppl. 10):S1-34.
10. Jeffcoat M. The association between osteoporosis and oral bone loss. *Journal of Periodontology* 2005;76:2125-2132.
11. Geurs NC. Osteoporosis and periodontal disease. *Periodontology* 2000;44:29-43
12. Kuo LC, Polson AM, Kang T. Associations between periodontal diseases and systemic diseases: a review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. *Public Health* 2008;122:417-433.
13. Lips P. Epidemiology and predictors of fractures associated with osteoporosis. *The American Journal of Medicine* 1997;103:3S-11S.

14. Delmas PD, Khaltayev N, Arriagada M, et al. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions* 2005;**5**:105-109 (Editorial).
15. Pietschmann P, Rauner M, Sipos W, Kersch-Schindl K. Osteoporosis: an age-related and gender-specific disease—a mini-review. *Gerontology* 2008;**55**:3-12.
16. Randell A, Sambrook PN, Nguyen TV, et al. Direct clinical and welfare costs of osteoporotic fractures in elderly men and women. *Osteoporosis International* 1995;**5**:427-432.
17. Πανελλήνιο Συνέδριο της Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών (EMMO), Hilton, 22+23+24 Απριλίου 2005: "Διάγνωση Οστεοπόρωσης με απλό μαθηματικό τύπο" Βιβλίο προγράμματος, και δημοσίευση στην πρώτη σελίδα της Ελευθεροτυπίας.
18. Χαράλαμπος Γκούβας: "Οστεοπόρωση: Ιστορία, Διάγνωση και Θεραπεία", αδημοσίευτο άρθρο, 2011.
19. World Health Organization: 1994.
20. Jeffcoat MK, Reddy MS, Magnusson I, et al. Efficacy of quantitative digital subtraction radiography using radiographs exposed in a multicenter trial. *Journal of Periodontal Research* 1996;**31**:157-160.
21. Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Patil KD. Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic/osteopenic women. *Osteoporosis International* 1999;**10**:34-40.
22. World Health Organization: "Principles guideline in Osteoporosis Treatment", year 2011.
23. Ξ. Δερέκα. Συσχέτιση μεταξύ οστεοπόρωσης και περιοδοντίτιδας. *Περιοδοντικά Ανάλεκτα*, 2009;**20**(5):1-19.
24. Krall EA, Wehler C, Garcia RI, Harris SS, Dawson-Hughes B. Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *The American Journal of Medicine* 2001;**111**:452–456.
25. Jacobs R, Ghyselen J, Koninckx P, van Steenberghe D. Long-term bone mass evaluation of mandible and lumbar spine in a group of women receiving hormone replacement therapy. *European Journal of Oral Science* 1996;**104**:10–16.
26. Nicopoulou-Karayanni K, Tzoutzoukos P, Mitsea A, et al. Tooth loss and osteoporosis: the osteodent study. *J Clin Periodontol* 2009;**36**:109-97.

27. Taguchi A, Tanimoto K, Suei Y, Otani K, Wada T. Oral signs as indicators of possible osteoporosis in elderly women. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics* 1995;80:612–616.
28. Kribbs PJ. Comparison of mandibular bone in normal and osteoporotic women. *Journal of Prosthetic Dentistry* 1990;63:218–222.
29. Mohammad AR, Hooper DA, Vermilyea SG, Mariotti A, Preshaw PM. An investigation of the relationship between systemic bone density and clinical periodontal status in post- menopausal Asian-American women. *International Dental Journal* 2003;53:121–125.
30. Yoshihara A, Seida Y, Hanada N, Myiazaki H. A longitudinal study of the relationship between periodontal disease and bone mineral density in community dwelling older adults. *Journal of Clinical Periodontology* 2004;31:680–684.
31. Yoshihara A, Seida Y, Hanada N, Kanashima K, Myiazaki H. The relationship between bone mineral density and the number of remaining teeth in community-dwelling older adults. *Journal of Oral Rehabilitation* 2005;32:735–740.
32. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003, 61:1104–1107.
33. Πολυμέρης ΑΔ, Πολυμέρη ΑΑ, Παπαπέτρου ΠΔ. Διφωσφονικά και οστεονέκρωση των γνάθων. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2006;23(1):97-98.
34. Dagistan S, Bilge OM. Comparison of antegonial index, mental index, panoramic mandibular index and mandibular cortical index values in the panoramic radiographs of normal males and male patients with osteoporosis. *Dentomaxillofac Radiol* 2010;39:290–4.
35. Cakur B, Dagistan S, et al. Reliability of mandibular cortical index and mandibular bone mineral density in the detection of osteoporotic women. *Dentomaxillofac Radiol*, 2009;38:255-61.
36. The Lancet Oncology magazine <http://oncology.thelancet.com>.
37. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol*. 2006 Jun;7(6):508-14.
38. White SC. Oral radiographic predictors of osteoporosis. *Dentomaxillofac Radiol*. 2002; 31: 84-92.
39. Taguchi A. Triage screening for osteoporosis in dental clinics using panoramic radiographs. *Oral Dis*. 2010; 16: 316-327.

40. Hastar E, Yilmaz HH, Orhan H. Evaluation of mental index, mandibular cortical index and panoramic mandibular index on dental panoramic radiographs in the elderly. *Eur J Dent.* 2011; 5:60-67.
41. Drozdowska B, Pluskiewicz W, Tarnawska B. Panoramic-based mandibular indices in relation to mandibular bone mineral density and skeletal status assessed by dual energy X-ray absorptiometry and quantitative ultrasound. *Dentomaxillofac Radiol.* 2002; 31: 361-367.
42. Leite AF, Figueiredo PT, Guia CM, Melo NS, de Paula AP. Correlations between seven panoramic radiomorphometric indices and bone mineral density in postmenopausal women. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010; 109: 449-456.
43. Roberts M, Yuan J, Graham J, Jacobs R, Devlin H. Changes in mandibular cortical width measurements with age in men and women. *Osteoporos Int.* 2011; 22: 1915-1925.
44. Richy F, Gourlay M, Ross PD, Sen SS, Radican L, De Ceulaer F, et al. Validation and comparative evaluation of the osteoporosis self-assessment tool (OST) in a Caucasian population from Belgium. *QJM.* 2004; 97: 39-46.
45. Gourlay ML, Miller WC, Richy F, Garrett JM, Hanson LC, Reginster JY. Performance of osteoporosis risk assessment tools in postmenopausal women aged 45-64 years. *Osteoporosis Int.* 2005; 16: 921-927.
46. Pongchaiyakul C, Nguyen ND, Eisman JA, Nguyen TV. Clinical risk indices, prediction of osteoporosis, and prevention of fractures: diagnostic consequences and costs. *Osteoporosis Int.* 2005; 16: 1444-1450.
47. Karayianni K, Horner K, Mitsea A, Berkas L, Mastoris M, Jacobs R, et al. Accuracy in osteoporosis diagnosis of a combination of mandibular cortical width measurement on dental panoramic radiographs and a clinical risk index (OSIRIS): the OSTEODENT project. *Bone.* 2007; 40: 223-229.
48. Alman AC, Johnson LR, Calverley DC, Grunwald GK, Lezotte DC, Hokanson JE. Diagnostic capabilities of fractal dimension and mandibular cortical width to identify men and women with decreased bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2012; 23: 1631- 1636.
49. European Commission. Radiation Protection 136. European Guidelines on Radiation Protection in Dental Radiology. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 2004, 59.

50. Ledgerton D, Horner K, Devlin H, Worthington H. Radiomorphometric indices of the mandible in a British population. *Dentomaxillofac Radiol.* 1999; 28: 173-181.
51. Horner K, Allen P, Graham J, Jacobs R, Boonen S, Pavitt S, et al. The relationship between the OSTEODENT index and hip fracture risk assessment using FRAX. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010; 110: 243-249.
52. Taguchi A, Tanimoto K, Suei Y, Wada T. Tooth loss and mandibular osteopenia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995; 79: 127-132.
53. Taguchi A, Suei Y, Sanada M, Higashi Y, Ohtsuka M, Nakamoto T, et al. Detection of vascular disease risk in women by panoramic radiography. *J Dent Res.* 2003; 82: 838-843.
54. Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Seminars in Nuclear Medicine* 1978;8:283-298.
55. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clinical Chemistry* 1993;39:561-577.
56. Griner PF, Mayewski RJ, Mushlin AI, Greenland P. Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures. *Annals of Internal Medicine* 1981;94:555-600.
57. Devlin H, Horner K. Mandibular radiomorphometric indices in the diagnosis of reduced skeletal bone mineral density. *Osteoporosis Int.* 2002; 13: 373-378.
58. Lin L.I-K. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics* 1989;45:255-268.
59. Lin L.I-K. A note on the concordance correlation coefficient. *Biometrics* 2000;56:324-325.
60. McBride. A proposal for strength-of-agreement criteria for Lin's Concordance Correlation Coefficient. NIWA Client Report: HAM2005-062, 2005.
61. Mohajery M, Brooks SL. Oral radiographs in the detection of early signs of osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;73(1):112-7.
62. Yaşar F, Akgünlü F. The differences in panoramic mandibular indices and fractal dimension between patients with and without spinal osteoporosis. *Dentomaxillofac Radiol.* 2006; 35: 1-9.
63. Gulsahi A, Yüzügüllü B, Imirzalioglu P, Genç Y. Assessment of panoramic radiomorphometric indices in Turkish patients of different age groups, gender

- and dental status. *Dentomaxillofac Radiol* 2008;37(5):288-92. doi: 10.1259/dmfr/19491030
64. Gulsahi A, Paksoy CS, Ozden S, Kucuk NO, Cebeci AR, Genc Y. Assessment of bone mineral density in the jaws and its relationship to radiomorphometric indices. *Dentomaxillofac Radiol*. 2010;39(5):284-9. doi: 10.1259/dmfr/20522657.
 65. Sedrine WB, Chevallier T, Zegels B, Kvasz A, Micheletti MC, Gelas B, Reginster JY. Development and assessment of the Osteoporosis Index of Risk (OSIRIS) to facilitate selection of women for bone densitometry. *Gynecol Endocrinol*. 2002;16(3):245-50.
 66. Arifin AZ, Asano A, Taguchi A, Nakamoto T, Ohtsuka M, Tsuda M, et al. Computer-aided system for measuring the mandibular cortical width on dental panoramic radiographs in identifying postmenopausal women with low bone mineral density. *Osteoporos Int*. 2006;17:753-759.
 67. Damilakis J, Vlasidis K. Have panoramic indices the power to identify women with low BMD at the axial skeleton? *Phys Med*. 2011;27(1):39-43. doi: 10.1016/j.ejmp.2010.03.002. Epub 2010 Mar 31.
 68. Horner K, Devlin H, Harvey L. Detecting patients with low skeletal bone mass. *J Dent*. 2002;30:171-175.
 69. White SC, Taguchi A, Kao D, Wu S, Service SK, Yoon D, Swei Y, et al. Clinical and panoramic predictors of femur bone mineral density. *Osteoporos Int*. 2005;16:339-346.
 70. Klemetti E, Kolmakov S, Kröger H. Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. *Scand J Dent Res*. 1994;102:68-72.
 71. Taguchi A, Asano A, Ohtsuka M, Nakamoto T, Swei Y, Tsuda M, et al; OSPD International Collaborative Group. Observer performance in diagnosing osteoporosis by dental panoramic radiographs: results from the osteoporosis screening project in dentistry (OSPD). *Bone* 2008;43:209-213.
 72. Kavitha MS, Asano A, Taguchi A, Kurita T, Sanada M. Diagnosis of osteoporosis from dental panoramic radiographs using the support vector machine method in a computer-aided system. *BMC Med Imaging*. 2012 Jan 16;12:1. doi: 10.1186/1471-2342-12-1.

--///--