



Πανεπιστήμιο Κρήτης
Σχολή Επιστημών Υγείας
Τμήμα Ιατρικής
Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής



Διαπανεπιστημιακό Διατμηματικό Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών στην
Ιατρική Φυσική-Ακτινοφυσική

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΜΕ ΘΕΜΑ

**ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΜΕΘΟΔΩΝ ΠΑΡΑΠΟΜΠΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΓΙΑ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ
ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ DXA**

ΤΗΣ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑΣ

ΕΛΕΝΗΣ - ΘΕΑΝΟΥΣ ΣΑΜΑΡΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Ι. ΔΑΜΗΛΑΚΗΣ

ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ-ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ Π.Κ.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Γενικό Μέρος

1.	Εισαγωγή	5
2.	Οστά	6
2.1.	Μικροσκοπική σύσταση των οστών.....	8
2.2.	Μακροσκοπική σύσταση των οστών.....	10
2.3.	Οστική ανακατασκευή	13
3.	Οστεοπόρωση	17
3.1.	Κλινική της οστεοπόρωσης	18
3.2.	Παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση	20
3.3.	Οστική πυκνότητα	22
3.4.	Συσχέτιση της οστικής πυκνότητας με τον κίνδυνο εμφάνισης καταγμάτων	24
3.5.	Αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης.....	25
3.5.1	Οιστρογόνα.....	26
3.5.2	Διφωσφονικά.....	26
3.5.3	Παραθορμόνη	26
3.5.4	Ασβέστιο και βιταμίνη D	27
3.5.5	Καλσιονίνη	27
3.5.6	Στεροειδή αναβολικά	27
3.6.	Στατιστικά στοιχεία για την οστεοπόρωση	29
3.6.1	Κάταγμα στο ισχίο.....	31
3.6.2	Κάταγμα στη σπονδυλική στήλη	32
3.7.	Μέθοδοι παραπομπής ασθενών για εξετάσεις οστικής πυκνότητας	33
3.7.1	Osteoporosis Self-Assessment Tool (OST).....	34
3.7.2	Osteoporosis Risk Assessment Instrument (ORAI).....	34
3.7.3	Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation (SCORE).....	35
3.7.4	Osteoporosis Index of Risk (OSIRIS).....	36
3.7.5	Study of Osteoporotic fractures (SOF SURF)	36
4.	Μέθοδοι εκτίμησης της οστικής πυκνότητας	38
4.1.	Υπολογιστική τομογραφία (Quantitative Computed Tomography-QCT).....	39

4.2.	Ποσοτική Υπερηχοτομογραφία (Quantitative Ultrasound-QUS).....	40
4.3.	Βιοχημικοί οστικοί δείκτες (Biochemical markers)	48
4.4.	Απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging, MRI) ...	49
4.5.	Ακτινομετρία (Radiogrammetry)	50
4.6.	Εκτίμηση της οστεοπόρωσης με τη βοήθεια ακτινογραφίας (Radiographic Absorptiometry-RA)	51
4.7.	Μονοφωτονική απορροφησιομετρία (Single Photon Absorptiometry-SPA) ...	52
4.8.	Διφωτονική απορροφησιομετρία (Dual Photon Absorptiometry-DPA).....	53
4.9.	Φωτονική απορροφησιομετρία ακτίνων-Χ μιας ενέργειας (Single X-ray Absorptiometry-SXA)	54
4.10.	Φωτονική απορροφησιομετρία ακτίνων-Χ δύο ενεργειών (Dual X-ray Absorptiometry-DXA).....	55
4.11.	Μαθηματικό υπόβαθρο της απορροφησιομετρίας DPA και DXA	57
5.	Υλικά και μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν	63
5.1.	Ασθενείς	64
5.2.	Το μηχάνημα DXA.....	66
5.3.	Μηχάνημα Υπερήχων	74
5.4.	Αιματολογικές εξετάσεις	76
5.5.	Ερωτηματολόγια εκτίμησης κινδύνου για οστεοπορωτικά κατάγματα.....	77
5.6.	Στατιστική επεξεργασία	78
5.6.1	Στατιστικές παράμετροι	78
5.6.2	Έλεγχοι υποθέσεων για ένα ή περισσότερα δείγματα	79
5.6.3	Έλεγχος γραμμικής παλινδρόμησης	80
5.6.4	Εκτίμηση της ικανότητας διαχωρισμού φυσιολογικών και παθολογικών ασθενών	81
5.7.	Μετρήσεις - αποτελέσματα.....	85
5.7.1	Συσχέτιση των αποτελεσμάτων	90
5.7.2	Βραχύχρονη επαναληψιμότητα	100
5.7.3	ROC ανάλυση.....	100
6.	Συζήτηση των αποτελεσμάτων.....	106
7.	Συμπεράσματα	112
8.	Βιβλιογραφία	113

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οστεοπόρωση στο Δυτικό κόσμο αναγνωρίζεται ως νόσος με τεράστιο κοινωνικό και οικονομικό κόστος. Η οστεοπόρωση είναι η πιο κοινή μεταβολική διαταραχή των οστών και χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική μάζα και αλλοίωση του οστίτη ιστού, με συνέπεια την αύξηση της οστικής ευθραυστότητας και του κινδύνου κατάγματος. Η οστεοπόρωση είναι μία νόσος με μεγάλο επιπολασμό. Υπολογίζεται ότι το 20% των γυναικών άνω των 50 ετών πάσχουν από οστεοπόρωση. Το ποσοστό αυτό ξεπερνά το 50% για γυναίκες άνω των 80 ετών. Η αύξηση του προσδόκιμου ζωής σημαίνει ότι ο αριθμός των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών αυξάνεται. Υπολογίζεται ότι στην Ευρώπη ο αριθμός των γυναικών ηλικίας άνω των 50 ετών θα αυξηθεί κατά 30% μεταξύ του 1990 και 2025.

Ο προληπτικός έλεγχος για την οστεοπόρωση όλων των γυναικών άνω των 50 ετών θεωρείται αδύνατος. Ο προληπτικός έλεγχος γίνεται συνήθως με τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας στο μηχάνημα απορροφησιομετρίας ακτίνων-Χ δύο ενεργειών. Ωστόσο, η μέτρηση της οστικής πυκνότητας είναι ακατάλληλη για προληπτικό έλεγχο. Η μέθοδος DXA δεν είναι διαδεδομένη σε όλο τον κόσμο, ακόμη και σε ευρωπαϊκές χώρες, απαιτεί την παρουσία εξειδικευμένου ακτινολόγου, έχει μεγάλο κόστος και επιβαρύνει τον εξεταζόμενο με δόση ακτινοβολίας. Η μέθοδος DXA ενδείκνυται για την ακριβή μέτρηση της οστικής πυκνότητας και όχι για προληπτικό έλεγχο μεγάλου πληθυσμού¹. Χρειάζεται να αναπτυχθούν κατάλληλα εργαλεία, τα οποία θα προεπιλέγουν τους ασθενείς για εξετάσεις μέτρησης της οστικής πυκνότητας. Τα εργαλεία αυτά οφείλουν να έχουν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, να παρέχουν γρήγορα την πληροφορία στον ιατρό, να μην επιβαρύνουν τον εξεταζόμενο με ιοντίζουσα ακτινοβολία και να έχουν μικρό οικονομικό κόστος. Τα εργαλεία που σήμερα χρησιμοποιούνται είναι η εξέταση της ποσοτικής υπερηχομετρίας και ερωτηματολόγια, η ανάπτυξη των οποίων βασίσθηκε στους παράγοντες κινδύνου για την οστεοπόρωση.

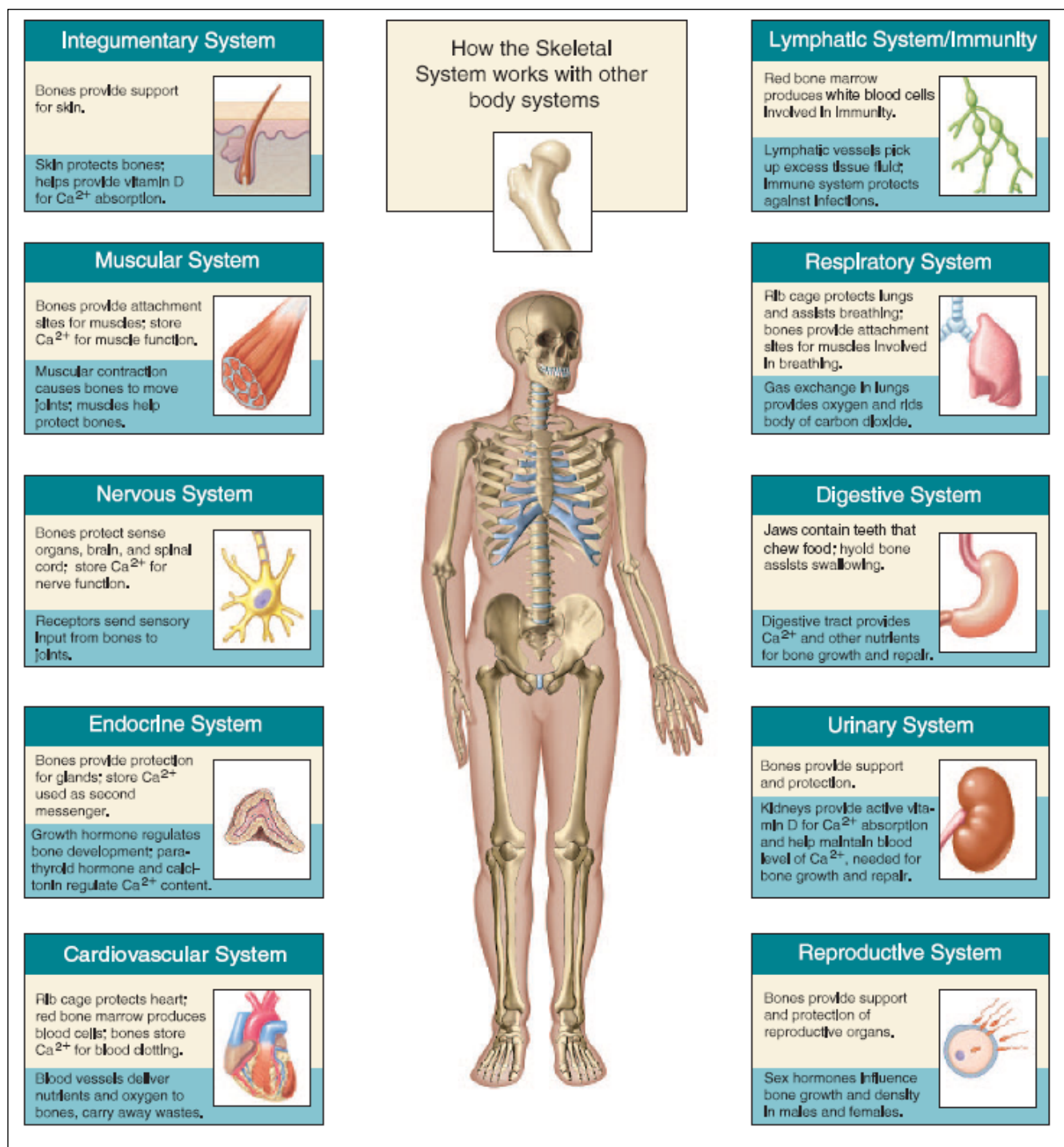
Σκοπός της προτεινόμενης μελέτης είναι να εξετασθεί η διαγνωστική αξία α) της ποσοτικής υπερηχομετρίας με το μηχάνημα Achilles InSight β) των επιπέδων ασβεστίου και φωσφόρου στο αίμα γ) των επιπέδων των οιστρογόνων δ) του δείκτη OST και ε) του ερωτηματολογίου OSIRIS ως εργαλεία προεπιλογής των ασθενών για την παραπομπή τους για εξετάσεις οστικής πυκνότητας. Μετρήσεις αναφοράς θα αποτελέσουν τα αποτελέσματα της απορροφησιομετρίας ακτίνων-Χ δύο ενεργειών.

2. ΟΣΤΑ

Τα οστά αποτελούν εξειδικευμένο συνδετικό ιστό με τρεις κύριες λειτουργίες:

- ο **Μηχανική λειτουργία**. Τα οστά των κάτω άκρων στηρίζουν όλο το σώμα, ενώ η λεκάνη στηρίζει τον κορμό. Με τη βοήθεια μυών και αρθρώσεων, τα οστά βοηθούν στην κίνηση του σώματος.
- ο **Μεταβολική λειτουργία**. Στα έμβρυα, όλα τα οστά περιέχουν ερυθρό μυελό τον οστών, ο οποίος παράγει ερυθρά κύτταρα. Στον ενήλικα μόνο ορισμένα οστά περιέχουν ερυθρό μυελό τον οστών. Όλα τα οστά «αποθηκεύουν» μέταλλα, όπως ασβέστιο και φωσφόρο.
- ο **Προστατευτική λειτουργία**. Τα οστά του κρανίου και τα πλευρά προστατεύουν τον εγκέφαλο και την καρδιά και τους πνεύμονες, αντίστοιχα.

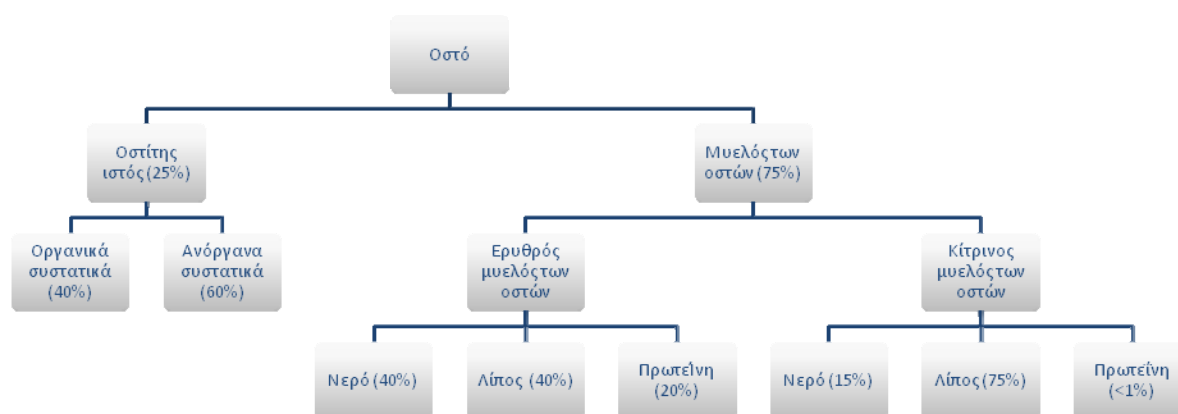
Η εικόνα 2.1² δείχνει τον τρόπο με τον οποίο το σκελετικό σύστημα συνεργάζεται με τα άλλα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού. Σε αυτήν την εικόνα αναφέρονται όλα τα συστήματα του ανθρώπινου σώματος. Στο ροζ πλαίσιο περιγράφεται η λειτουργία των οστών προς όφελος των άλλων συστημάτων και στο πράσινο πλαίσιο το αντίστροφο. Γίνεται λοιπόν αντιληπτός ο σημαντικός ρόλος των οστών για τη λειτουργία όλου του οργανισμού.



Εικόνα 2.1: Αλληλεπίδραση του σκελετικού συστήματος με τα άλλα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού.

2.1. Μικροσκοπική σύσταση των οστών

Τα οστά αποτελούνται κατά 25% από τον οστίτη ιστό και 75% από τον μυελό των οστών, ο οποίος διακρίνεται σε ερυθρό και κίτρινο μυελό των οστών³. Ο μυελός των οστών είναι μαλακό οργανικό υλικό, το οποίο πληροί τις κοιλότητες των οστών. Αποτελείται από συνδετικό ιστό, μυελοειδή ιστό, λιποκύτταρα, κολποειδή (αιμοφόροι δίαυλοι αποτελούμενοι από μεγάλα ακανόνιστα αποστομωτικά αγγεία) και λεμφικό ιστό. Ο κίτρινος μυελός των οστών χαρακτηρίζεται από τη μεγάλη περιεκτικότητα σε λιποκύτταρα, ενώ ο ερυθρός αποτελείται κυρίως από ερυθροποιητικό ιστό. Η αναλογία του ερυθρού προς τον κίτρινο μυελό διαφέρει μεταξύ των σκελετικών περιοχών. Η αύξηση της ηλικίας προξενεί μείωση και προοδευτική αντικατάσταση του ερυθρού μυελού από τον κίτρινο.



Πίνακας 2.1: Σύσταση των οστών

Ο οστίτης ιστός αποτελείται από ένα οργανικό τμήμα (40%) και ανόργανα συστατικά (60%). Το οργανικό τμήμα περιλαμβάνει:

- τα κύτταρα του οστίτη ιστού (οστεοβλάστες, οστεοκύτταρα και οστεοκλάστες). Οι οστεοβλάστες είναι υπεύθυνοι για την παραγωγή των οστεοπαραγωγικών κυττάρων που παράγουν τη μεσοκυττάρια ουσία.
- τα κολλαγόνα ινίδια που αποτελούν το 90-95% της οργανικής ουσίας. Οι κολλαγόνες ίνες παράγονται από τους οστεοβλάστες. Εκτείνονται κατά μήκος της γραμμής της εκτατικής δύναμης έτσι ώστε να διευκολύνουν την εναπόθεση αλάτων ασβεστίου. Η μεγάλη αντοχή των οστών σε δυνάμεις που τείνουν να προκαλέσουν την έκταση τους αποδίδεται στο κολλαγόνο.

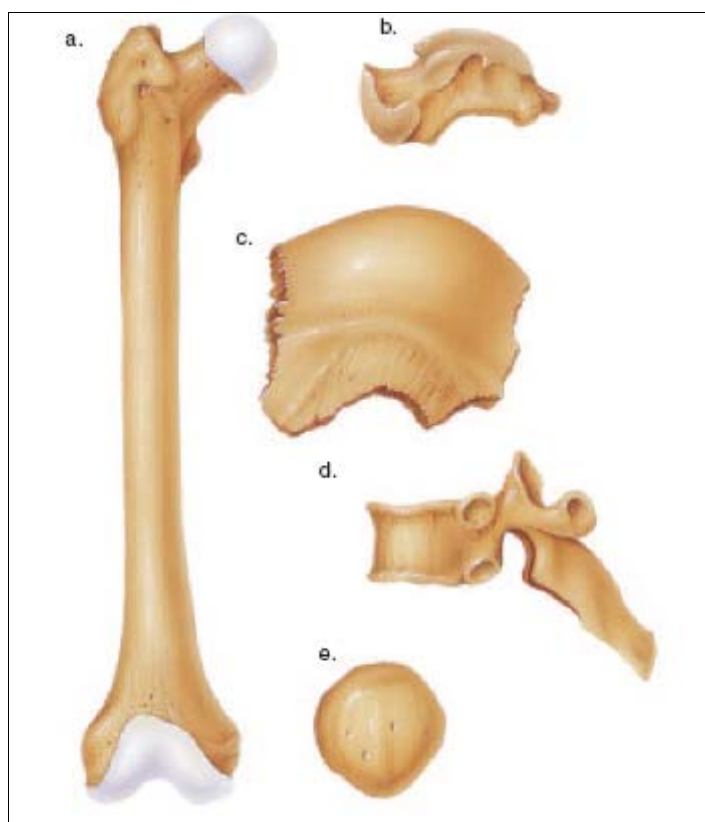
- ο τη θεμέλια ουσία, η οποία αποτελείται από το εξωκυττάριο υγρό και πρωτεΐνες. Η ακριβής λειτουργία των δύο αυτών συστατικών δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Εκτιμάται ότι συμβάλλουν στον έλεγχο της εναπόθεσης αλάτων ασβεστίου. Τα κολλαγόνα ινίδια και η θεμέλια ουσία συνιστούν τη μεσοκυττάρια ουσία του οστίτη ιστού.

Τα ανόργανα συστατικά των οστών είναι κρυσταλλικά άλατα που εναποτίθενται στην οργανική ουσία των οστών. Αποτελούνται κυρίως από το φωσφορικό ασβέστιο σε ποσοστό 80-90% που βρίσκεται με τη μορφή μικροσκοπικών κρυστάλλων υδροξυαπατίτη $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Το υπόλοιπο των ανόργανων συστατικών αποτελείται από κρυστάλλους ανθρακικού ασβεστίου (CaCO_3), φθοριούχο ασβέστιο (CaF_2), χλωριούχο ασβέστιο (CaCl_2), φωσφορικό μαγνήσιο (MgP) και αλκαλικά άλατα.

2.2. Μακροσκοπική σύσταση των οστών

Ο ανθρώπινος σκελετός αποτελείται από 206 οστά. Αν ταξινομηθούν σύμφωνα με το σχήμα τους προκύπτουν οι έξι παρακάτω ομάδες:

- ο τα πλατιά οστά (π.χ. η ωμοπλάτη και τα οστά του κρανίου)
- ο τα μακρά οστά (π.χ. τα οστά των άνω άκρων)
- ο τα βραχέα οστά (π.χ. τα οστά της σπονδυλικής στήλης)
- ο τα οστά ακανόνιστου σχήματος (π.χ. τα οστά του καρπού)
- ο τα στρογγυλά οστά και
- ο οι πλευρές, οι οποίες δεν ανήκουν σε καμιά από τις παραπάνω κατηγορίες.



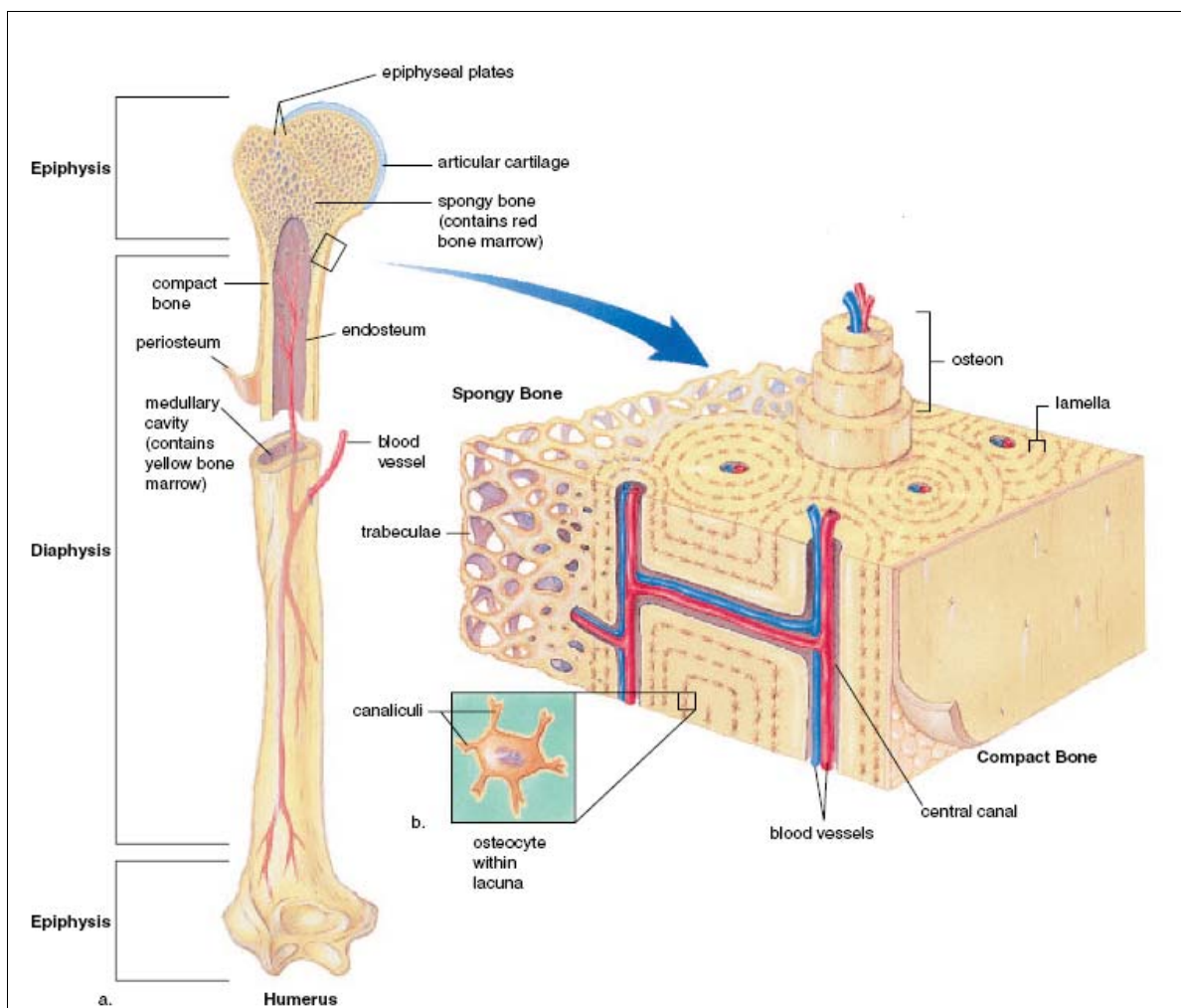
Εικόνα 2.2: Ταξινόμηση των οστών ανάλογα με το σχήμα τους: a. μακρύ οστό, b. βραχύ οστό, c. πλατύ οστό, d. οστό ακανόνιστου σχήματος, e. στρογγυλό οστό.

Τα μακρά οστά αποτελούνται από:

- ο το *περιόστεο* (periosteum), το οποίο αποτελείται από δυο στιβάδες: την έξω ή ινοελαστική που είναι φορέας αγγείων και νεύρων και χρησιμεύει στην πρόσφυση των μυών και την έσω ή οστεογενετική (στοιβάδα των οστεοβλαστών).
- ο την *οστέινη ουσία*, η οποία διακρίνεται σε *φλοιώδη* ή *συμπαγή* (cortical bone) και *σπογγώδη* ή *δοκιδώδη* (trabecular bone). Η σκελετική μάζα

αποτελείται κατά 80% από συμπαγή οστίτη ιστό και κατά 20% από σπογγώδη. Η αναλογία μεταξύ συμπαγούς και δοκιδώδους οστίτη ιστού είναι διαφορετική μεταξύ των οστών. Τα οστά του σκελετικού άξονα (όπως το κρανίο, το στέρνο, η σπονδυλική στήλη και οι πλευρές) περιέχουν μεγαλύτερο ποσοστό σπογγώδους οστού από αυτό της θωρακικής και πυελικής ζώνης. Τα πλατιά οστά και τα άκρα των μακρών οστών περιέχουν περισσότερο δοκιδώδη ιστό από άλλες περιοχές του σκελετού. Ο συμπαγής οστίτης ιστός εντοπίζεται ως επί το πλείστον στο κεντρικό τμήμα των μακρών οστών, τη λεγομένη *διάφυση* (diaphysis).

- ο την *σπογγώδη οστέινη ουσία* περιέχει λιγοστούς *οστέωνες* και αποτελείται κυρίως από *οστέινα πετάλια* (lamellar bone) και *δοκίδες* (trabeculae) με ακανόνιστο προσανατολισμό. Ανάμεσα στα πετάλια και τις δοκίδες βρίσκονται οι *κυψέλες*, όπου βρίσκεται ο *μυελός των οστών* (μυελικός χώρος). Ο σπογγώδης ιστός είναι αραιότερος από το συμπαγή με συνέπεια η δομή του να καταστρέφεται ευκολότερα. Μικροσκοπικά ο ιστός σε σπογγώδες και σύμπαγες οστό είναι ο ίδιος.
- ο τα *αγγεία* των οστών, τα οποία ξεκινούν από το περίοστεο και τροφοδοτούν κυρίως τις εξωτερικές στιβάδες δια μέσου της τροφοφόρου αρτηρίας η οποία εισχωρεί στη μάζα του οστού από το τροφοφόρο τρημα και διακλαδίζεται σε ανερχόμενο και κατερχόμενο κλάδο. Η τροφοφόρος αρτηρία τροφοδοτεί το μυελό των οστών και τις κεντρικές στιβάδες της φλοιώδους ουσίας καταλήγοντας στη *μετάφυση*.
- ο τα *νεύρα* των οστών, τα οποία βρίσκονται στο περίοστεο και συνοδεύουν την τροφοφόρο αρτηρία στο εσωτερικό του οστού.



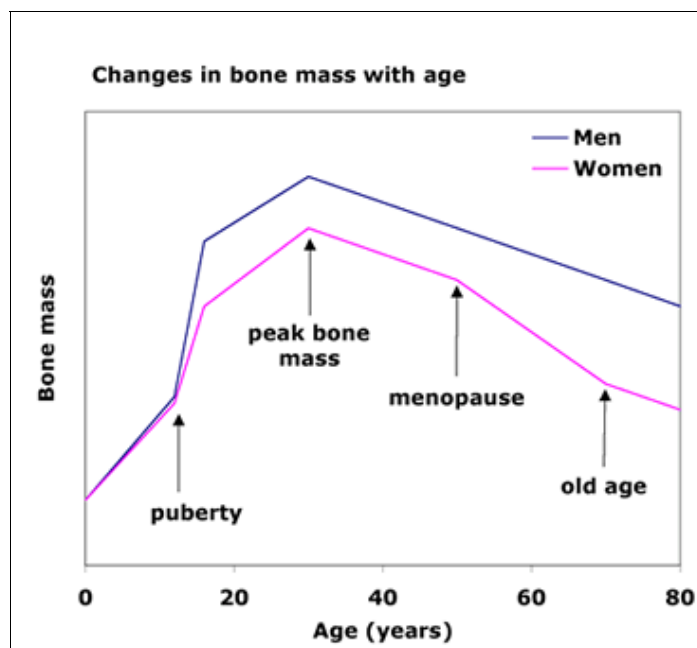
Εικόνα 2.3: α. ανατομία ενός μακρίου οστού β. λεπτομερής ανατομία σπογγώδους και δοκιδώδους οστού.

2.3. Οστική ανακατασκευή

Το οστό είναι ένας ζωντανός και μεταβολικά ενεργός ιστός σε όλη τη διάρκεια της ζωής. Ανανεώνεται συνεχώς από δύο αντίθετες δράσεις που είναι γνωστές σαν *αποδόμηση* (resorption) και *αναδόμηση* (formation). Η δυναμική διαδικασία που ρυθμίζει την ισορροπία της απορρόφησης του παλαιού οστού από τους οστεοκλάστες και της απόθεσης του νέου οστού, που παράγεται από τις οστεοβλάστες, ονομάζεται *οστική ανακατασκευή* ή *οστικός ανασχηματισμός* (bone remodelling).

Η οστική μάζα συνδέεται άμεσα με την ηλικία. Αυξάνει σταδιακά τα πρώτα 30-35 έτη της ζωής του ανθρώπου, φθάνοντας μια κορυφαία τιμή, παραμένει στάσιμη για μια περίοδο και στη συνέχεια αρχίζει προοδευτικά να μειώνεται λόγω γήρανσης, με συνέπεια τη μηχανική εξασθένηση των οστών και την αυξημένη ευπάθεια τους σε κατάγματα, δηλαδή την οστεοπόρωση. Στην οστική απώλεια λόγω της γήρανσης συμβάλλει η ελάττωση της αυξητικής ορμόνης και η καταστολή της αναβολικής λειτουργίας των πρωτεϊνών του σώματος με συνέπεια τη μη ικανοποιητική εναπόθεση θεμέλιας ουσίας των οστών.

Η *κορυφαία οστική μάζα* (peak bone mass) είναι το μέγιστο ποσό οστικής μάζας που επιτυγχάνεται κατά την ωριμότητα του σκελετού (εικόνα 2.4). Θεωρείται πιθανό γενετικοί παράγοντες να καθορίζουν την κορυφαία οστική μάζα. Διατροφικοί παράγοντες (όπως πρόσληψη ασβεστίου) και η άσκηση παίζουν σημαντικό ρόλο στη δημιουργία μεγάλης κορυφαίας οστικής μάζας: όσο περισσότερη οστική μάζα επιτευχθεί κατά τη νεαρή ηλικία, τόσο μεγαλύτερο είναι απόθεμα που υπάρχει για το υπόλοιπο της ζωής. Δεν υπάρχει απόλυτη συμφωνία για την ακριβή ηλικία στην οποία ο σκελετός φθάνει την κορυφαία οστική μάζα (θεωρητικά βρίσκεται μεταξύ των 20 και 30 ετών). Οι άνδρες επιτυγχάνουν υψηλότερη κορυφαία οστική μάζα σε σύγκριση με τις γυναίκες, ενώ εμφανίζουν σταθερό ρυθμό απωλειών μετά την ηλικία των 40 ετών σε αντίθεση με τις γυναίκες, στις οποίες η μετεμμηνοπαυσιακή έλλειψη οιστρογόνων αυξάνει το ρυθμό μείωσης της οστικής μάζας.



Εικόνα 2.4: Η οστική μάζα σε συνάρτηση με την ηλικία.

Η απώλεια του ασβεστίου από τα οστά είναι εντονότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες, ιδιαίτερα μετά την εμμηνόπαυση. Η παύση της λειτουργίας των ωοθηκών αποτελεί σημαντικό παράγοντα απώλειας οστικής μάζας. Οι γυναικείες γεννητικές ορμόνες, τα οιστρογόνα, ευνοούν τη συγκράτηση ασβεστίου στα οστά. Τα οιστρογόνα είναι ορμόνες, οι οποίες παράγονται στις ωοθήκες και έχουν προστατευτική δράση στο σκελετό εξ αιτίας της διεγερτικής επίδρασης τους στους οστεοβλάστες. Μετά την εμμηνόπαυση η συγκέντρωση των οιστρογόνων μειώνεται σημαντικά και η ορμονική ισορροπία του οργανισμού διαταράσσεται. Συνέπεια αυτού είναι η ταχεία απώλεια της οστικής μάζας. Η έλλειψη οιστρογόνων οδηγεί σε ραγδαία αύξηση του αριθμού των οστεοκλαστών και στην πρόκληση μιας αφύσικα μεγάλης κοιλότητας αποδόμησης, η οποία δε συνοδεύεται από αντίστοιχη αύξηση της δραστηριότητας των οστεοβλαστών. Με αυτόν τον τρόπο διαταράσσεται η δομική ακεραιότητα και η μικροαρχιτεκτονική του οστού (επηρεάζονται κυρίως τα δοκιδώδη οστά). Η μείωση της έκκρισης οιστρογόνων εξηγεί το ότι στην ηλικία των 50 ετών η οστική απώλεια στις γυναίκες είναι υψηλότερη από την αντίστοιχη απώλεια στους άνδρες. Σε φυσιολογικές γυναίκες, ο ρυθμός απώλειας της οστικής μάζας πριν την εμμηνόπαυση είναι περίπου 1% το χρόνο, ενώ αμέσως μετά αυξάνεται περίπου στο 3-6% ανά έτος. Ο γρήγορος αυτός ρυθμός απώλειας διαρκεί πέντε έως δέκα χρόνια μετά την εμμηνόπαυση και επανέρχεται σε χαμηλότερους ρυθμούς (περίπου 2% ανά έτος). Στους άνδρες, ο ρυθμός απώλειας είναι σταθερός και ανεξάρτητος της ηλικίας. Κυμαίνεται μεταξύ 0.8-1% το χρόνο. Η χορήγηση

ορμονών στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση μειώνει ή ακόμη και σταματά την απώλεια οστική ιστού, επιβραδύνοντας τη διαδικασία της οστικής ανακατασκευής. Η δράση των οιστρογόνων είναι σημαντική γιατί συμβάλλουν στην ενεργητική εντερική απορρόφηση του ασβεστίου.

Ασβέστιο

Το ασβέστιο συμμετέχει στη δόμηση του ανθρώπινου σώματος και αντιπροσωπεύει το 1.5 έως 2% του συνολικού σωματικού βάρους ενός ενήλικου ατόμου. Το 99% περίπου του συνολικού ασβεστίου βρίσκεται συγκεντρωμένο στο σκελετό. Το υπόλοιπο ασβέστιο κατανέμεται στο πλάσμα του αίματος και τους μαλακούς ιστούς. Στα οστά το ασβέστιο βρίσκεται σε δύο μορφές την άμορφη, η οποία αποτελεί μια μικτή φάση που περιέχει ένυδρο φωσφορικό τριασβέστιο και μονόξινο φωσφορικό ασβέστιο, και την κρυσταλλική, η οποία αποτελείται από κρυστάλλους υδροξυαπατίτη. Η σχέση εναπόθεσης του ασβεστίου στα οστά σε σχέση με το φωσφόρο είναι 2.2:1. Τα νεαρά οστά περιέχουν περισσότερο την άμορφη μορφή, η οποία σχηματίζεται πρώτη κατά τη δημιουργία του οστού, ενώ τα ενήλικα οστά περιέχουν περισσότερο την κρυσταλλική μορφή. Στο πλάσμα το ασβέστιο περιέχεται με τη μορφή ιόντων ή δεσμευμένο σε πρωτεΐνες, κυρίως στην αλβουμίνη. Η ιοντισμένη μορφή αντιπροσωπεύει το 47% περίπου του ασβεστίου του πλάσματος. Η συγκέντρωση του ιοντισμένου ασβεστίου στο πλάσμα ελέγχεται ομοιοστατικά προκειμένου να διατηρηθεί σε στενά όρια, φυσιολογικά μεταξύ 9.2 και 11 mg/100 ml. Η ομοιοστασία αυτή εξασφαλίζεται ορμονικά και η διατήρηση της σε αυστηρά όρια τιμών στο πλάσμα είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική εξέλιξη αρκετών λειτουργιών, όπως η πήξη του αίματος, η νευρομυϊκή διεγερσιμότητα, η ενεργοποίηση ενζυμικών συστημάτων και η διέγερση έκκρισης ορμονών.

Η διαδικασία της οστικής ανακατασκευής υπόκειται σε στενό ορμονικό και μηχανικό έλεγχο ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού. Ο ρυθμός της ανακατασκευής των οστών διαφέρει ανάλογα με την ηλικία. Σε ένα παιδί ο σκελετός είναι δυνατόν να ανανεωθεί πλήρως σε χρονικό διάστημα δύο χρόνων, ενώ σε έναν ενήλικα η διαδικασία μπορεί να διαρκέσει δέκα χρόνια. Η πρόσληψη του ασβεστίου κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του ανθρώπου είναι πολύ μεγαλύτερη από την απώλεια του. Κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής η πρόσληψη είναι περίπου ίση με την απώλεια του, ενώ με την αύξηση της ηλικίας η απώλεια είναι μεγαλύτερη από τη πρόσληψη. Επιπλέον, τα οστά λειτουργούν ως «αποθήκη

ασβεστίου» από την οποία αντλείται ασβέστιο, ώστε η συγκέντρωση του εξωκυττάριου ασβεστίου να παραμένει σταθερή ανεξάρτητα από την πρόσληψη του. Η έλλειψη ασβεστίου μπορεί να διαφύγει της προσοχής για μεγάλο χρονικό διάστημα έως ότου γίνει αντιληπτό από σκελετικά κατάγματα.

Η έλλειψη ασβεστίου οφείλεται σε χαμηλή πρόσληψη, χαμηλή απορρόφηση, υψηλές απώλειες ή σε οποιοδήποτε συνδυασμό των παραπάνω και οδηγεί αναπόφευκτα σε καταστροφή των οστών αν δεν αποκατασταθεί η ισορροπία. Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που επηρεάζουν την ισορροπία του ασβεστίου στα ηλικιωμένα άτομα. Η πρόσληψη και η απορρόφηση του ασβεστίου είναι μειωμένη, η απέκκριση του αυξάνεται και ταυτόχρονα ο ρυθμός αναρρόφησης των οστών είναι πολύ μεγαλύτερος από το ρυθμό σχηματισμού τους. Η ικανότητα του σώματος να προσαρμόζεται στις διαφορετικές καταστάσεις πρόσληψης ασβεστίου μέσω των ορμονών μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας και είναι ουσιαστικά ανύπαρκτη μετά την ηλικία των 80 ετών. Συνέπεια του φαινομένου αυτού, που εμφανίζεται κυρίως στις γυναίκες και ιδιαίτερα μετά την εμμηνόπαυση, είναι η εξασθένηση της μηχανικής αντοχής των οστών, κατάσταση γνωστή ως οστεοπόρωση.

Μετά την εμμηνόπαυση απαιτείται πρόσληψη ασβεστίου κατά 50% μεγαλύτερη της προεμμηνόπαυσιακής. Το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των Η.Π.Α. αλλά και άλλοι Οργανισμοί θεωρούν ότι λήψη 1000 έως 1500 mg ασβεστίου ημερησίως που ξεκινά πριν το στάδιο της εμμηνόπαυσης μειώνει την πιθανότητα προσβολής από οστεοπόρωση στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση⁴⁵.

Φωσφόρος

Ο φωσφόρος στον ανθρώπινο σώμα κυμαίνεται μεταξύ 500 και 800 gr και από αυτό το 85-90% βρίσκεται στο σκελετό. Ο φωσφόρος απορροφάται από τον δωδεκαδάκτυλο και το λεπτό έντερο. Ο φωσφόρος μειώνει την απέκκριση ασβεστίου με τα ούρα είτε αυξάνοντας τη νεφρική επαναρρόφηση του είτε αυξάνοντας το σχηματισμό της οστικής μάζας. Η απορρόφηση του φωσφόρου εξαρτάται γραμμικά από την πρόσληψή του. Η εντερική απορρόφηση ασβεστίου επηρεάζεται από τη σχέση ασβεστίου προς φωσφόρο στη διατροφή του ανθρώπου. Σχετικές μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι σχέση ασβεστίου προς φωσφόρο της τάξης του 2:1 φαίνεται ότι μεγιστοποιεί την απορρόφηση του πρώτου και ελαχιστοποιεί την απώλεια του από τα οστά. Αν και οι αποδείξεις για τον άνθρωπο είναι λιγότερο σαφείς, ο λόγος Ca/P στη διατροφή του θα πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 2:1 και 1:2 γίνεται δε ιδανική στην τιμή 1:1.

3. ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

Η οστεοπόρωση είναι μία νόσος που χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική μάζα και αλλοίωση της μικροαρχιτεκτονικής του οστίτη ιστού, με αποτέλεσμα την αύξηση της οστικής ευθρυπτότητας και του κινδύνου κατάγματος. Η οστεοπόρωση αναφέρεται ως σιωπηλή (ασυμπτωματική) νόσος, διότι η διάγνωση της γίνεται συνήθως μετά την εμφάνιση ενός σχετιζόμενου κατάγματος. Τα οστεοπορωτικά κατάγματα έχουν σημαντικές επιπτώσεις στους ασθενείς όσον αφορά:

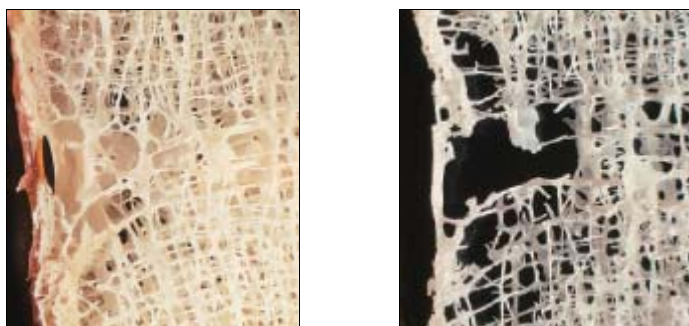
- ο τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επικείμενων οστεοπορωτικών καταγμάτων
- ο τη νοσηρότητα (κύφωση και αναπηρία) και
- ο τη θνησιμότητα.

3.1. Κλινική της οστεοπόρωσης

Η οστεοπόρωση αποτελεί χρόνια σκελετική μεταβολική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μειωμένη σκελετική ισχύ ώστε να προδιαθέτει την ανάπτυξη καταγμάτων ακόμη και χωρίς επαρκές τραύμα. Η σκελετική ισχύς εκφράζεται με δύο ιδιότητες των οστών:

- ο την *οστική πυκνότητα* και
- ο την *οστική ποιότητα*.

Η πρώτη εκφράζεται σε γραμμάρια οστικών ανόργανων αλάτων ανά μονάδα της προβαλλόμενης επιφάνειας του οστού (*επιφανειακή πυκνότητα*), ενώ η δεύτερη προσδιορίζεται με βάση την αρχιτεκτονική του οστού, το ρυθμό σχηματισμού και αποδόμησης του, τη συσσώρευση τραυματισμών και τον εμπλουτισμό του οστού με μεταλλικά ιχνοστοιχεία. Η προοδευτική απώλεια της οστικής μάζας καθιστά τα οστά λιγότερο ανθεκτικά και πιο εύθραυστα με επακόλουθο την ελάττωση της μηχανικής τους αντοχής. Ευνοείται λοιπόν η πρόκληση οστεοπορωτικών καταγμάτων, που έχει ως επακόλουθο τον πόνο, την παραμόρφωση έως και την απώλεια της κινητικότητας. Σε προχωρημένο στάδιο οστεοπόρωσης τα κατάγματα γίνονται χωρίς να ασκηθεί στα οστά αξιόλογη δύναμη (*αυτόματα κατάγματα*).



Εικόνα 3.1: Υγιές και οστεοπορωτικό οστό

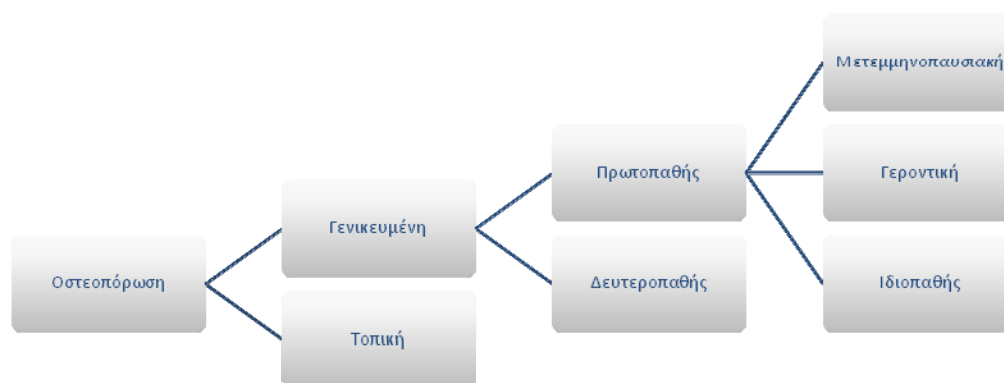
Η οστεοπόρωση διαιρείται σε δύο κατηγορίες: τη *γενικευμένη* και την *τοπική* οστεοπόρωση. Η γενικευμένη οστεοπόρωση υποδιαιρείται σε *πρωτοπαθή* (primary) και *δευτεροπαθή* (secondary).

Στην πρωτοπαθή ανήκουν:

- ο Η *μετεμμηνοπαυσιακή* οστεοπόρωση, που αφορά μόνο γυναίκες και εμφανίζεται έως και 15 έτη μετά την εμμηνόπαυση (συνήθως 6-10 χρόνια). Είναι η συχνότερη μορφή οστεοπόρωσης με κλινικά συμπτώματα που περιλαμβάνουν εμφανή απώλεια σπογγώδους οστού,

λέπτυνση του φλοιώδους οστού και κατάγματα στον καρπό και τους σπονδύλους.

- Η *γεροντική* οστεοπόρωση, που αφορά άνδρες και γυναίκες ηλικίας άνω των 70 ετών, στους οποίους διαπιστώνεται αρμονική απώλεια μεταξύ φλοιώδους και σπογγώδους οστού.
- Η *ιδιοπαθής* οστεοπόρωση, που αφορά κυρίως νεαρά άτομα και των δυο φύλων και είναι αγνώστου αιτιολογίας. Εμφανίζεται σπάνια, με κλινικά συμπτώματα το κάταγμα, τη χαμηλή οστική μάζα, την υπερασβεσταιμία και τον υψηλό ή χαμηλό οστικό μεταβολισμό.



Διάγραμμα 3.1: Διάκριση της οστεοπόρωσης

Η δευτεροπαθής οστεοπόρωση είναι μια μορφή της νόσου στην οποία διαπιστώνεται ένας σαφώς αναγνωρισμένος μηχανισμός αιτιολόγησης. Προκαλείται πάντοτε από κάποια πάθηση. Στην τοπική οστεοπόρωση ανήκουν η οστεοπόρωση από ακινητοποίηση καταγμάτων, η ιδιοπαθής παροδική οστεοπόρωση μιας άρθρωσης (κυρίως του ισχίου) και άλλες.

3.2. Παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα ενός ατόμου να υποστεί ένα οστεοπορωτικό κάταγμα. Οι κυριότεροι παράγοντες είναι:

- Το φύλο: Οι γυναίκες έχουν διπλάσια πιθανότητα να υποστούν ένα οστεοπορωτικό κάταγμα από ότι οι άνδρες. Αυτό συμβαίνει γιατί οι γυναίκες εμφανίζουν ταχεία απώλεια οστικής μάζας κατά την εμμηνόπαυση, η οποία διαρκεί για 5 έως 10 χρόνια.
- Η ηλικία: Η οστική απώλεια αυξάνεται λόγω της γήρανσης
- Η φυλή: Η οστεοπόρωση επηρεάζει περισσότερο τα άτομα που ανήκουν στην Καυκάσια και την Ασιατική φυλή.
- Χαμηλό σωματικό βάρος: Χαμηλός δείκτης μάζας σώματος σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα οστεοπορωτικού κατάγματος. Πιθανόν αυτό να είναι αποτέλεσμα των χαμηλής παραγωγής των οιστρογόνων στο λιπώδη ιστό, του χαμηλού μηχανικού φορτίου στο σκελετό και της μεταβολικής επίδρασης στη σωματική σύσταση. Για τους λευκούς, η πιθανότητα για κάταγμα στο ισχίο αυξάνεται αν ο δείκτης μάζας σώματος είναι κάτω από 19 kg/m^2 .
- Προηγούμενο κάταγμα: Ένα οστεοπορωτικό κάταγμα αυξάνει την πιθανότητα για μελλοντικά κατάγματα. Άνδρες και γυναίκες που είχαν υποστεί κάταγμα στο αντιβράχιο έχουν διπλάσια πιθανότητα να υποστούν κάταγμα σε οποιαδήποτε περιοχή του σώματος.
- Κάπνισμα: Το κάπνισμα μειώνει την οστική πυκνότητα μέσω της πρόωρης εμμηνόπαυσης και του χαμηλού σωματικού βάρους
- Αλκοόλ: Η υψηλή κατανάλωση οινοπνεύματος μπορεί να είναι επιζήμια για τα οστά, αφού επηρεάζει άμεσα τους οστεοβλάστες και το μεταβολισμό του ασβεστίου και των πρωτεϊνών, τη λειτουργία των γονάδων και την κινητικότητα. Ωστόσο, μέτρια κατανάλωση οινοπνεύματος δεν έχει συσχετισθεί με αυξημένη πιθανότητα κατάγματος.
- Διατροφή: Διαιτητικοί παράγοντες επηρεάζουν την κορυφαία οστική μάζα και το ρυθμό μείωσης της οστικής μάζας αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο κατάγματος. Το ασβέστιο και η βιταμίνη D είναι ιδιαίτερα σημαντικοί παράγοντες και η έλλειψη τους μπορεί να αποκατασταθεί.

Στον πίνακα 3.1 παρατίθενται κάποιοι παράγοντες κινδύνου για την οστεοπόρωση. Οι παράγοντες αυτοί είναι χωρισμένοι σε δύο κατηγορίες, ανάλογα με το αν επηρεάζουν άμεσα ή έμμεσα την οστική πυκνότητα.

Άμεση επιρροή στη BMD	Έμμεση επιρροή στη BMD
Γυναικείο φύλο	Αύξηση της ηλικίας
Καυκάσια/Ασιάτικη φυλή	Προηγούμενο κάταγμα
Υπογοναδισμός	Χαμηλό BMI
Ακινητοποίηση	Κάπνισμα
Κατάχρηση οινοπνεύματος	Θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή
Δίαιτα πτωχή σε ασβέστιο	Υψηλός ρυθμός οστικής απώλειας
Ανεπάρκεια βιταμίνης D	Αυξημένος κίνδυνος πτώσης
Χρήση φαρμάκων (π.χ. κυκλοσπορίνη, υποκατάστατα θυρεοειδικών ορμονών)	
Ενδοκρινείς ασθένειες (π.χ. σύνδρομο Cushing, υπερ-/υπό-θυρεοειδισμός)	
Άλλες ασθένειες (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα, πολλαπλό μυέλωμα)	

Πίνακας 3.1: Παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση ανάλογα με την επιρροή τους στην πυκνότητα

Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την οστική απώλεια μπορούν να επίσης να διακριθούν σε ενδογενείς ή εξωγενείς. Οι ενδογενείς παράγοντες περιλαμβάνουν την εθνικότητα, το φύλο, την ηλικία και το οικογενειακό ιστορικό καταγμάτων, ενώ οι εξωγενείς τον υπογοναδισμό, κάπνισμα, χαμηλό σωματικό βάρος κ.λπ..

3.3. Οστική πυκνότητα

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ/World Health Organization, WHO) θέσπισε κριτήρια για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης βάσει της οστικής πυκνότητας. Ως *οστική πυκνότητα* ορίζεται η πυκνότητα των οστικών ανόργανων αλάτων (Bone mineral density, BMD) η οποία είναι επιφανειακή πυκνότητα και ορίζεται ως η συνολική ποσότητα οστικών ανόργανων αλάτων στην μετρούμενη *περιοχή ενδιαφέροντος* (Region Of Interest, ROI) διαιρούμενη με την προβαλλόμενη επιφάνεια της μετρούμενης περιοχής. Οι μονάδες της BMD είναι gr/cm^2 .

Τα αποτελέσματα της BMD για κάθε ασθενή ερμηνεύονται σύμφωνα με τα επίπεδα αναφοράς της BMD ανάλογα με την εθνικότητα και το φύλο του ασθενή. Για τη δημιουργία των επιπέδων αναφοράς τα δεδομένα συλλέγονται από επιλεγμένες ομάδες πληθυσμού και συνοψίζονται με τη μορφή της μέσης τιμής και της τυπικής απόκλισης από τη μέση τιμή, για κάθε ηλικία ή εύρος ηλικιών. Τα αποτελέσματα της BMD εκφράζονται μέσω των παραμέτρων T-score και Z-score. Το T-score εκφράζει την απόκλιση της μετρούμενης τιμής της οστικής πυκνότητας από τη μέση τιμή αναφοράς για νεαρά άτομα (20-39 ετών) ίδιου φύλου:

$$T - score = \frac{\text{Μετρηθείσα τιμή BMD} - \text{Μέση τιμή BMD νεαρών υγιών ατόμων}}{\text{Τυπική απόκλιση μέσης τιμής για νεαρά υγιή άτομα}}$$

Αντίστοιχα, το Z-score εκφράζει την απόκλιση της μετρούμενης τιμής της οστικής πυκνότητας από τη μέση τιμή αναφοράς για άτομα ίδιου φύλου και ίδιας ηλικίας:

$$Z - score = \frac{\text{Μετρηθείσα τιμή BMD} - \text{Μέση τιμή BMD ατόμων ίδιας ηλικίας}}{\text{Τυπική απόκλιση μέσης τιμής για άτομα ίδιας ηλικίας}}$$

Ο ΠΟΥ με βάση το T-score χώρισε σε 4 διαγνωστικές κατηγορίες τις γυναίκες μετεμμηνοπαυσιακής ηλικίας (Πίνακας 3.2).

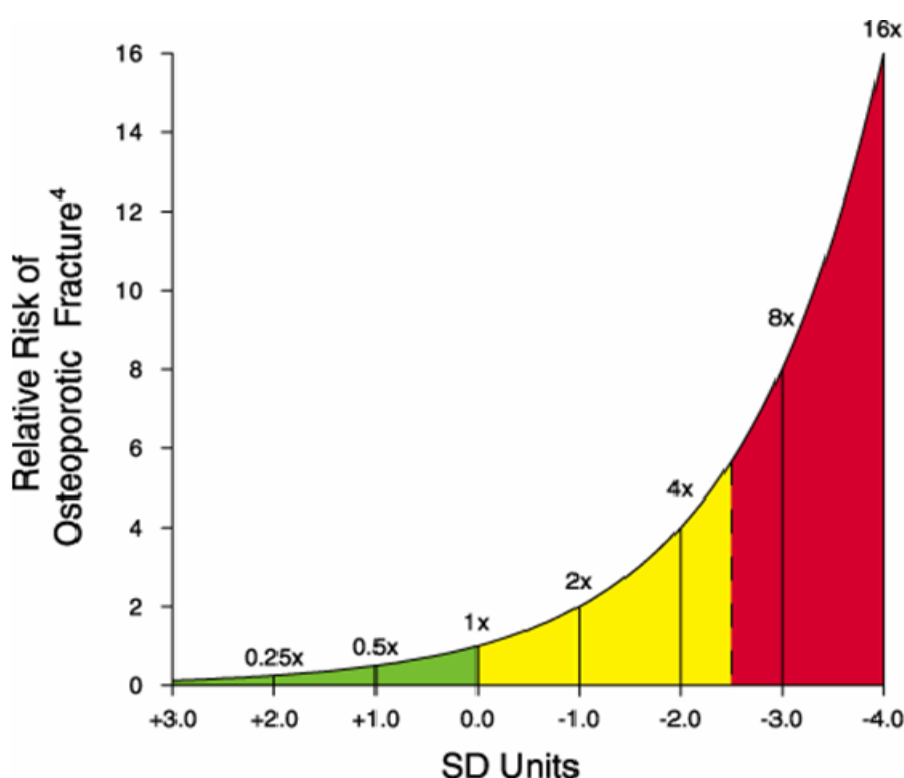
Κατηγορία	Κριτήρια
Φυσιολογικό	$T\text{-score} \geq -1$
Οστεοπενία	$-1 \leq T\text{-score} \leq -2.5$
Οστεοπόρωση	$T\text{-score} \geq -2.5$
Σοβαρή οστεοπόρωση	$T\text{-score} \geq -2.5$ και οστεοπορωτικό κάταγμα

Πίνακας 3.2: Κριτήρια του ΠΟΥ για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης

3.4. Συσχέτιση της οστικής πυκνότητας με τον κίνδυνο εμφάνισης καταγμάτων

Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας επιτρέπει την ποσοτικοποίηση του κινδύνου πρόκλησης οστεοπορωτικού κατάγματος. Η οστική μάζα είναι ο καθοριστικός παράγοντας για την αντοχή του οστού. Έχει διαπιστωθεί πως η συχνότητα πρόκλησης των καταγμάτων σπονδυλικής στήλης σχετίζεται άμεσα με την οστική πυκνότητα στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου.

Ο κίνδυνος κατάγματος εκφράζεται σαν σχετικός κίνδυνος (relative risk, RR) και αυξάνει περίπου 1.5-2 φορές για μείωση της οστικής πυκνότητας κατά μια σταθερή απόκλιση σε σχέση με την μέγιστη οστική πυκνότητα των νεαρών υγιών ατόμων. Αυτό σημαίνει ότι σε μια γυναίκα με T-score = -1.0 αντιστοιχεί τιμή σχετικού κινδύνου 1.5, δηλαδή έχει 50% μεγαλύτερη πιθανότητα να υποστεί μελλοντικά κάταγμα από μία άλλη γυναίκα με T-Score = 0.



Διάγραμμα 3.2: Ο σχετικός κίνδυνος κατάγματος λόγω οστεοπόρωσης αυξάνει περίπου 1.5-2 φορές για μείωση της οστικής πυκνότητας κατά μια σταθερή απόκλιση σε σχέση με εκείνη των νεαρών υγιών ατόμων.

3.5. Αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης

Η αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης μπορεί να γίνει με δύο τρόπους:

- *Πρόληψη*, που έχει ως στόχο τη μεγάλη οστική μάζα και ξεκινά από την παιδική ηλικία. Η πλούσια διατροφή σε ασβέστιο και η άσκηση προλαμβάνουν την οστεοπόρωση.
- *Θεραπεία*. Τα φάρμακα της οστεοπόρωσης μπορούν να χωρισθούν σε τρεις μεγάλες κατηγορίες: αυτά που είναι υπεύθυνα για την αναστολή της οστικής απορρόφησης και αυτά που έχουν αναβολική δράση ώστε να διεγείρουν την οστεοβλαστική δραστηριότητα και αυτά που έχουν διπλή δράση (Πίνακας 3.3)

Δράση φαρμάκου	Φάρμακο
Αναστολή της οστικής απορρόφησης	Ασβέστιο Οιστρογόνα Διφωσφονικά Καλσιτονίνη Στεροειδή Αναβολικά
Διέγερση της οστικής αναδόμησης	Παραθορμόνη Φθόριο

Πίνακας 3.3: Φάρμακα κατά της οστεοπόρωσης

Το ιδανικό φάρμακο κατά της οστεοπόρωσης θα πρέπει να έχει τα εξής χαρακτηριστικά⁶:

- Να αυξάνει την οστική μάζα
- Να έχει γραμμική σχέση δόσης και απόκρισης στη θεραπεία
- Να αυξάνει την οστική πυκνότητα σε όλα τα σημεία του σκελετού, που έχουν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος
- Να μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων κατά τις κλινικές μελέτες
- Να είναι ασφαλές και ανεκτό

- ο Να ενδείκνυται για όλους τους τύπους οστεοπόρωσης

Τα πιο διαδεδομένα φάρμακα κατά της οστεοπόρωσης:

3.5.1 Οιστρογόνα

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης αποτελούσε την πιο διαδεδομένη θεραπεία για τα οστεοπορωτικά άτομα. Για μεγάλο χρονικό διάστημα υπήρχαν ενδείξεις ότι προλάμβαναν τη μείωση της οστικής μάζας καθώς και τον κίνδυνο εμφάνισης οστεοπορωτικού κατάγματος. Η χρήση τους αφορούσε αποκλειστικά περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και όχι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (περίπου 60 ετών), διότι τα οφέλη της ορμονικής υποκατάστασης χάνονταν στο διάστημα που μεσολαβούσε μεταξύ της εμμηνόπαυσης και της θεραπείας. Ωστόσο, αποδείχθηκε ότι η συγκεκριμένη θεραπεία είχε απαράδεκτα υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και καρκίνου του μαστού.

3.5.2 Διφωσφονικά

Τα διφωσφονικά είναι σταθερά ανάλογα ανόργανων πυροφωσφορικών αλάτων. Ελαττώνουν τον οστικό μεταβολισμό και είναι ισχυροί αναστολείς των οστεοκλαστών. Έτσι, αυξάνουν την οστική πυκνότητα και μειώνουν τον κίνδυνο κατάγματος. Δεν έχει αποδειχθεί ότι όλα τα διφωσφονικά έχουν την ίδια επίδραση στα σπονδυλικά και μη σπονδυλικά κατάγματα. Μελέτες δείχνουν ελάττωση της συχνότητας των σπονδυλικών παραμορφώσεων και μείωση κατά 50% του κινδύνου μελλοντικών καταγμάτων σε ασθενείς με εγκατεστημένη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Υπάρχουν τρεις γενεές διφωσφονικών: πρώτη είναι η εθινοδράτη, δεύτερη η αλλενδρονάτη και η παμιδρονάτη και τρίτη η ρισινοδράτη.

3.5.3 Παραθορμόνη

Η παραθορμόνη αποτελεί νέα θεραπευτική προσέγγιση αντιμετώπισης της μέτριας και της σοβαρής οστεοπόρωσης. Η δράση της παραθορμόνης διαφέρει από τις προηγούμενες θεραπείες, γιατί διεγείρει τον σχηματισμό νέου οστού αλλά και την απορρόφηση του ανάλογα με την δόση αυξάνοντας ή ελαττώνοντας την οστική

μάζα. Η δράση της είναι αξιόλογη κυρίως στο σκελετικό ιστό με υψηλό ποσοστό δοκιδώδους ιστού. Πρόσφατες μελέτες φανερώνουν μείωση του κίνδυνου πρόκλησης νέων καταγμάτων κατά 65-69%, καθώς και αύξηση της BMD στην ΟΜΣΣ σε ποσοστό 13,7% σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

3.5.4 Ασβέστιο και βιταμίνη D

Η πρόσληψη ασβεστίου έχει αποδειχθεί ότι συνδέεται στενά με την οστική μάζα. Τα υγιή οστά απαιτούν δίαιτα πλούσια σε ασβέστιο καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής. Ανεπαρκής πρόσληψη ασβεστίου κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης συνδέεται με χαμηλή κορυφαία οστική μάζα. Το ασβέστιο και η βιταμίνη D αποδείχθηκε ότι μειώνουν το ρυθμό οστικής απώλειας στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και γυναίκες άνω των 65 ετών. Πρόσφατες μελέτες όμως απέτυχαν να αποδείξουν τη θετική δράση λήψης ασβεστίου σε συνδυασμό ή μη με τη βιταμίνη D για γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας.

3.5.5 Καλσιτονίνη

Η καλσιτονίνη επιφέρει μείωση της οστικής απορρόφησης και αυξάνει την οστική πυκνότητα σε χρονικό διάστημα ενός έως πέντε ετών. Μειώνει τον κίνδυνο των σπονδυλικών καταγμάτων κατά 20%. Η επίδραση της καλσιτονίνης είναι μεγαλύτερη στους οστεοπορωτικούς ασθενείς που έχουν ταχύτερο οστικό μεταβολισμό. Η καλσιτονίνη φαίνεται να μειώνει τον πόνο από οστεοπορωτικό κάταγμα της σπονδυλικής στήλης. Το φάρμακο ωστόσο έχει παρενέργειες όπως ναυτία, διάρροια και εξάψεις και αντενδείκνυται σε ασθενείς με αλλεργίες.

3.5.6 Στεροειδή αναβολικά

Τα στεροειδή αναβολικά μπορούν να αυξήσουν την οστική μάζα στην οστεοπόρωση αυξάνοντας τον σχηματισμό οστού. Ταυτόχρονα όμως αυξάνουν και τη μυϊκή μάζα, γεγονός που έχει ευεργετική δράση στον σκελετό. Φαίνεται ακόμα ότι μειώνουν τη συχνότητα μελλοντικών καταγμάτων. Το κύριο μειονέκτημα των αναβολικών φαρμάκων είναι ότι η μακροχρόνια χρήση τους είναι περιορισμένη λόγω των παρενεργειών που προκαλούν.

Οι κυριότερες ομάδες ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία κατά της οστεοπόρωσης είναι^{7,8}:

- Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πολλαπλά σπονδυλικά κατάγματα (αφού αποκλειστούν άλλα νοσήματα)
- Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με T-Score < -2.5, με ή χωρίς οστεοπορωτικό κάταγμα
- Ασθενείς με T-score < -2 από εξέταση DXA στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ) και το ισχίο ακόμα και όταν δεν έχουν άλλους παράγοντες κινδύνου για κάταγμα
- Ασθενείς με T-score < -1.5 από εξέταση DXA στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ) και το ισχίο με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου για κάταγμα
- Ηλικιωμένα άτομα με ιστορικό κατάγματος στη σπονδυλική στήλη ή το ισχίο
- Άνδρες με οστεοπόρωση διαγνωσμένη με DXA, με ή χωρίς προηγούμενα οστεοπορωτικά κατάγματα
- Ασθενείς οι οποίοι ακολουθούν αγωγή με κορτικοστεροειδή.

3.6. Στατιστικά στοιχεία για την οστεοπόρωση

Η οστεοπόρωση είναι μια συστηματική σκελετική ασθένεια, που χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική πυκνότητα και αλλοίωση της μικροαρχιτεκτονικής του οστού, με επακόλουθο την αύξηση της πιθανότητας οστεοπορωτικού κατάγματος. Τα κατάγματα έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Η οστεοπόρωση είναι τρεις φορές πιο συχνή στις γυναίκες από ότι στους άνδρες, εξαιτίας της χαμηλότερης κορυφαίας οστικής μάζας και των ορμονικών αλλαγών κατά την περίοδο της εμμηνόπαυσης. Επιπλέον, οι γυναίκες έχουν μεγαλύτερο προσδόκιμο ζωής και για αυτό παρατηρείται μεγαλύτερη μείωση της οστικής πυκνότητας. Ο πίνακας 3.4 δείχνει την πιθανότητα διάγνωσης της οστεοπόρωσης (T-score < -2.5) για τις Καυκάσιες γυναίκες ανάλογα με την ηλικία^{9,10}.

Ηλικία (έτη)	Σημείο μέτρησης οστικής πυκνότητας	
	Οποιοδήποτε σημείο* (%)	Ισχίο (%)
30-39	0	0
40-49	0	0
50-59	14.8	3.9
60-69	21.6	8.0
70-79	38.5	24.5
80+	70	47.5
≥50	30.3	16.2

Πίνακας 3.4: Ποσοστό λευκών οστεοπορωτικών γυναικών ανάλογα με την ηλικία (*οποιοδήποτε σημείο: μικρότερη οστική πυκνότητα από μετρήσεις σε ΟΜΣΣ, ισχίο και κερκίδα)

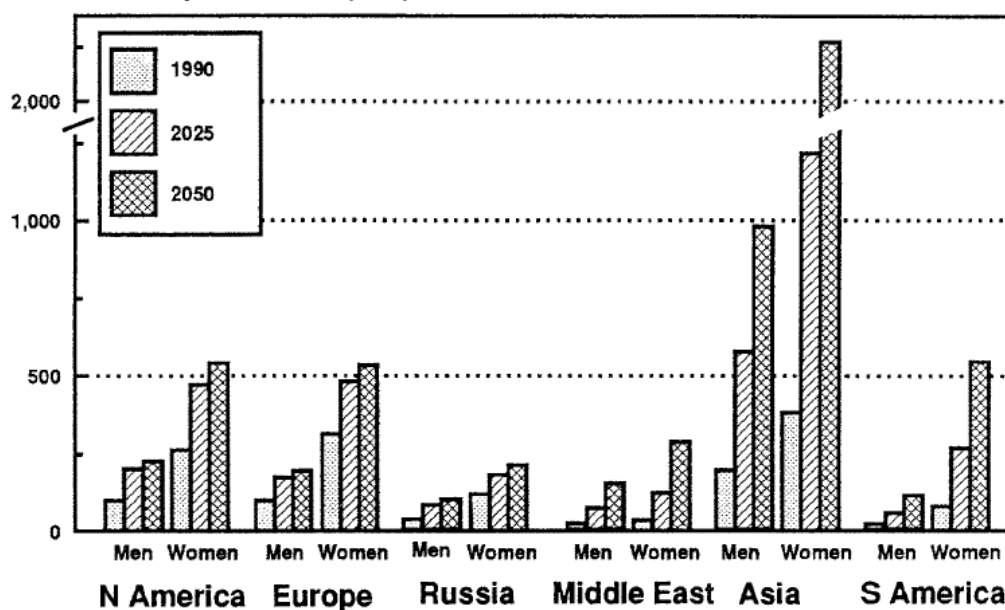
Ο πίνακας 3.5 δείχνει την επιβίωση του ατόμου σε έτη μετά από ένα οστεοπορωτικό κάταγμα στην ηλικία των 50 ετών.

Σημείο κατάγματος	Γυναίκες	Άνδρες
Εγγύς μηριαίο	17.5	6.0
Σπονδυλική στήλη	15.6	5.0
Αντιβράχιο	16.0	2.5
Οποιοδήποτε από τα παραπάνω	39.7	13.1

Πίνακας 3.5: Επιβίωση των ατόμων (yr) μετά από κάταγμα

Η αύξηση του προσδόκιμου ζωής σε πολλά μέρη του πλανήτη, σημαίνει ότι οι γυναίκες περνούν το 1/3 της ζωής τους μετά την εμμηνόπαυση και επομένως και ο αριθμός των μετεμμηνόπαυσιακών γυναικών αυξάνεται. Υπολογίζεται ότι στην Ευρώπη ο αριθμός των γυναικών ηλικίας άνω των 50 ετών αναμένεται να αυξηθεί κατά 30-40% μεταξύ του 1990 και 2025. Ο αντίστοιχος αριθμός για τους άνδρες είναι ακόμη υψηλότερος (50%). Η αυξητική αυτή τάση σημειώνεται σε όλο τον κόσμο. Στη Β. Αμερική, η αναλογία των ατόμων άνω των 50 ετών αναμένεται να διπλασιαστεί. Περίπου 1.3-1.7 εκατομμύρια κατάγματα στο ισχίο καταγράφηκαν το 1990. Το 2025, ο αριθμός αυτός αναμένεται να αυξηθεί περίπου στα 3 εκατομμύρια. Το *διάγραμμα 3.3* δείχνει τον αριθμό των καταγμάτων (σε χιλιάδες) για άνδρες και γυναίκες στα έτη 1990, 2025 και 2050.

Number of hip fractures (000)

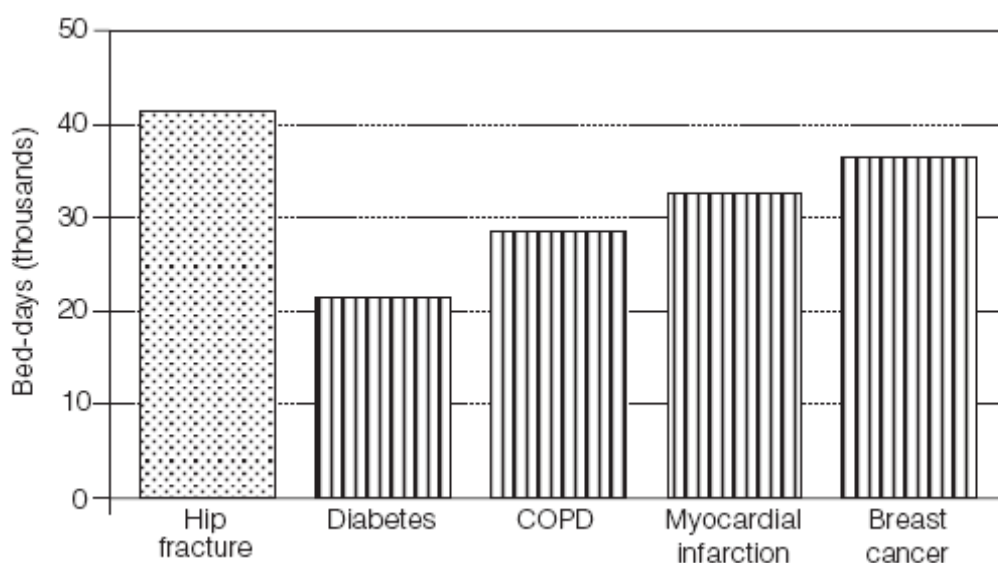


Διάγραμμα 3.3: Αύξηση των καταγμάτων του ισχίου για άνδρες και γυναίκες

3.6.1 Κάταγμα στο ισχίο

Στο Δυτικό κόσμο, τα κατάγματα στο ισχίο αυξάνουν εκθετικά με την αύξηση της ηλικίας. Από το σύνολο των καταγμάτων στο ισχίο, το 98% αφορά σε άτομα ηλικίας άνω των 35 ετών και το 80% αυτών αφορά σε γυναίκες.

Το κάταγμα του ισχίου είναι το πιο σοβαρό οστεοπορωτικό κάταγμα. Τα περισσότερα κατάγματα προήλθαν από πτώση και αφορούσαν άτομα με χαμηλή οστική πυκνότητα. Κάποια όμως από τα κατάγματα του ισχίου γίνονται αυτόματα. Η πιθανότητα επιβίωσης είναι 14% και 20% για τις Καυκάσιες γυναίκες στην Ευρώπη και την Αμερική, αντίστοιχα και πιθανόν να αυξηθεί αφού η θνησιμότητα εξαιτίας άλλων ασθενειών μειώνεται. Στις περισσότερες χώρες, τα ποσοστά των καταγμάτων στους άνδρες είναι μικρότερα. Τα κατάγματα του ισχίου προκαλούν πόνο και απαιτούν νοσηλεία. Στις περισσότερες χώρες, ο μέσος χρόνος νοσηλείας είναι 30 ημέρες. Το χρονικό διάστημα αυτό είναι περίπου ίσο με το χρονικό διάστημα νοσηλείας για καρκίνο του μαστού και καρδιαγγειακά νοσήματα (διάγραμμα 3.4).



Διάγραμμα 3.4: Ημέρες κατάληψης κλινών σε νοσηλευτικά ιδρύματα για διάφορα νοσήματα

Τα κατάγματα στο ισχίο έχουν υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας, που εξαρτώνται μερικώς από την ηλικία του ασθενή και τη φαρμακευτική αγωγή. Περίπου το 20% των ασθενών αποδημούν μέσα σε χρονικό

διάστημα ενός χρόνου από το κάταγμα και μόνο το 1/3 επανακτά την πλήρη λειτουργία του ισχίου.

Τα κατάγματα στο ισχίο ανήλθαν το 1990 σε 1.66 εκατομμύρια παγκοσμίως (περίπου τα 1.19 εκατομμύρια κατάγματα συνέβησαν σε γυναίκες). Διαπιστώθηκε επίσης ότι υπάρχει κάποια συσχέτιση των καταγμάτων με την εποχή στην οποία συνέβησαν (κατά τη διάρκεια του χειμώνα συμβαίνουν περισσότερα κατάγματα) για τις εύκρατες περιοχές. Ωστόσο, τα περισσότερα κατάγματα συμβαίνουν σε εσωτερικούς χώρους και όχι λόγω ολίσθησης σε παγωμένο έδαφος.

Τα παραπάνω στοιχεία ισχύουν κυρίως για την Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (Η.Π.Α.). Σε χώρες της Ασίας, της Νότιας Αμερικής και στην Κίνα, τα κατάγματα στο ισχίο είναι σπανιότερα, ενώ στην Αφρική τα ποσοστά είναι εξαιρετικά χαμηλά. Οι διακυμάνσεις αυτές φαίνεται ότι οφείλονται σε περιβαλλοντικούς λόγους. Ακόμη, παρατηρούνται μεγάλες διαφορές στα ποσοστά των καταγμάτων μεταξύ Καυκάσιων ανδρών και γυναικών σε διαφορετικές χώρες, γεγονός που αποδεικνύει ότι υπάρχουν σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν την οστεοπόρωση εκτός από την έλλειψη οιστρογόνων.

3.6.2 Κάταγμα στη σπονδυλική στήλη

Οι μελέτες που έχουν γίνει έως σήμερα αποδεικνύουν ότι τα οστεοπορωτικά κατάγματα είναι συχνότερα στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Μεταξύ των ηλικιών 60-90, η πιθανότητα ενός οστεοπορωτικού κατάγματος αυξάνεται στις γυναίκες αυξάνεται 20 φορές, ενώ στους άνδρες 10 φορές. Τα κατάγματα στη σπονδυλική στήλη, που διαγιγνώσκονται, υποβαθμίζουν την ποιότητα της ζωής του ασθενή. Ωστόσο, δεν έχουν τις ίδιες επιπτώσεις με τα κατάγματα του ισχίου. Περίπου το 4% των γυναικών με κάταγμα στη σπονδυλική στήλη χρειάζεται βοήθεια στην καθημερινή δραστηριότητα. Τα κατάγματα της σπονδυλικής στήλης σπάνια οδηγούν σε νοσηλεία του ασθενή και αντίθετα με τα κατάγματα του ισχίου δεν αυξάνουν την πιθανότητα πρόωρου θανάτου.

3.7. Μέθοδοι παραπομπής ασθενών για εξετάσεις οστικής πυκνότητας

Η οστεοπόρωση αποτελεί τεράστιο πρόβλημα υγείας διεθνώς. Οι ιατρικές, οικονομικές και κοινωνικές επιπτώσεις απειλούν τόσο την ποιότητα ζωής όσο και την ίδια τη ζωή των ασθενών με οστεοπορωτικά κατάγματα. Η οστεοπόρωση αναμένεται να αυξηθεί κατά 40% μέχρι το 2025. Ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια, η οστεοπόρωση έχει αναγνωριστεί ως νόσος και πολλοί γενικοί ιατροί παραπέμπουν τους ασθενείς για μέτρηση της οστικής μάζας. Ο προληπτικός έλεγχος για την οστεοπόρωση περιλαμβάνει έναν πολύ μεγάλο αριθμό εξεταζόμενων. Όμως, τώρα προκύπτουν άλλοι προβληματισμοί: χρειάζονται όλοι οι εξεταζόμενοι την εξέταση; μήπως κάποιοι που κινδυνεύουν καθυστερούν να υποβληθούν στην εξέταση λόγω της αυξημένης ζήτησης; μήπως κάποιοι επιβαρύνονται οικονομικά από μια εξέταση που δεν χρειάζεται πραγματικά;

Η οστική πυκνότητα μπορεί να προσδιορισθεί με διάφορες μεθόδους. Η πιο ενδεδειγμένη μέθοδος μέτρησης είναι η μέθοδος της απορροφησιομετρίας ακτίνων-Χ δύο ενεργειών (Dual X-ray Absorptiometry, DXA) στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ) και το ισχίο του εξεταζόμενου. Ωστόσο, η μέθοδος DXA δεν είναι διαδεδομένη και προσιτή σε όλο τον κόσμο, ακόμη και σε ευρωπαϊκές χώρες, απαιτεί την παρουσία εξειδικευμένου ακτινολόγου, έχει μεγάλο κόστος και επιβαρύνει τον εξεταζόμενο με δόση ακτινοβολίας. Η μέθοδος DXA ενδείκνυται για την ακριβή μέτρηση της οστικής πυκνότητας και της οστεοπόρωσης και όχι για προληπτικό έλεγχο μεγάλου πληθυσμού². Η DXA έχει χαμηλή ευαισθησία (30%) και υψηλή ακρίβεια (80%), γεγονός που ενισχύει την άποψη ότι πρέπει να παραπέμπονται για τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας αποκλειστικά άτομα υψηλού κινδύνου¹¹. Ποιος είναι όμως αυτός που θα καθορίσει τα άτομα υψηλού κινδύνου για οστεοπόρωση;

Η απάντηση είναι ότι εξεταζόμενοι οφείλουν να υποβληθούν σε έναν έλεγχο προεπιλογής για τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας πριν την εξέταση της οστικής πυκνότητας. Ο έλεγχος αυτός θα αναδείξει ποια είναι τα άτομα που έχουν υψηλό κίνδυνο για οστεοπορωτικό κάταγμα. Ο έλεγχος προεπιλογής μπορεί να γίνει είτε με μια εξέταση υπερήχων είτε με τη συμπλήρωση ενός ερωτηματολογίου, τα οποία θα αξιολογήσει στη συνέχεια ο κλινικός ιατρός και θα παραπέμψει για πλήρη έλεγχο της οστικής τους κατάστασης^{12,13}.

Οι υπέρηχοι ως εργαλεία προληπτικού ελέγχου για την οστική πυκνότητα έχουν πολλά πλεονεκτήματα. Χρησιμοποιούν μη ionτίζουσα ακτινοβολία άρα δεν επιβαρύνουν τον εξεταζόμενο με δόση ακτινοβολίας. Τα περισσότερα μηχανήματα

είναι μικρά σε μέγεθος, εύχρηστα και δίνουν άμεσα το αποτέλεσμα της εξέτασης. Τέλος, είναι οικονομικά τόσο όσον αφορά το κόστος της αγοράς τους όσο και το κόστος της εξέτασης για τους ασθενείς.

Οι κλινικοί παράγοντες κινδύνου προσδιορίστηκαν από επιδημιολογικές μελέτες (πίνακας 3.1). Πολλοί δείκτες κινδύνου αναπτύχθηκαν βάσει των παραγόντων κινδύνου με στόχο όχι τη διάγνωση της οστεοπόρωσης ή τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας αλλά τον προσδιορισμό εκείνων των ατόμων που έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν χαμηλή οστική πυκνότητα. Οι δείκτες αυτοί είναι απλά ερωτηματολόγια και αλγόριθμοι για να βοηθήσουν τους ειδικούς να επιλέξουν τα άτομα που χρειάζονται έλεγχο της οστικής μάζας. Οι δείκτες αυτοί μπορούν επίσης να λειτουργήσουν ως εργαλεία προεπιλογής των ασθενών για την παραπομπή τους σε εξέταση μέτρησης της οστικής πυκνότητας^{2,14}. Στο κεφάλαιο αυτό περιγράφονται κάποια από τα ερωτηματολόγια εκτίμησης του κινδύνου για οστεοπορωτικά κατάγματα.

3.7.1 Osteoporosis Self-Assessment Tool (OST)

Το ερωτηματολόγιο OST βασίζεται σε δύο μόνο παραμέτρους: το σωματικό βάρος και την ηλικία του εξεταζόμενου. Ο υπολογισμός του δείκτη γίνεται ως εξής:

$$0.2 \times \text{Βάρος (kg)} - 0.2 \times \text{Ηλικία (yr)}.$$

Ο αριθμός που προκύπτει γίνεται ακέραιος αφαιρώντας το τελευταίο ψηφίο.

Ο δείκτης κινδύνου OST εξαρτάται από τον πληθυσμό (Καυκάσια ή φυλή) και τη θέση για τη οποία υπολογίζεται. Για τη Καυκάσια φυλή:

Δείκτης OST	Κίνδυνος για χαμηλή οστική πυκνότητα
Τιμή > +2	Χαμηλός κίνδυνος
-3 < τιμή < +2	Μεσαίος κίνδυνος
Τιμή < -3	Υψηλός κίνδυνος

Ο δείκτης αυτός έχει αναπτυχθεί ξεχωριστά για γυναίκες που ανήκουν στην Ασιατική φυλή και ονομάζεται OSTA.

3.7.2 Osteoporosis Risk Assessment Instrument (ORAI)

Ο δείκτης ORAI βασίζεται σε τρεις παραμέτρους: το σωματικό βάρος, την ηλικία και τη χρήση οιστρογόνων. Για τον υπολογισμό του δείκτη ακολουθείται το παρακάτω σύστημα:

- +2 για χρήση οιστρογόνων στο παρελθόν,
- +9 για σωματικό βάρος μικρότερο των 60 kg ή +3 για σωματικό βάρος μεταξύ 60 και 70 kg ή 0 για σωματικό βάρος άνω των 70 kg,
- +15 για ηλικία εξεταζόμενου άνω των 75 ετών ή +9 για ηλικία μεταξύ 65 και 74 ετών ή +5 για ηλικία μεταξύ 55 και 64 ετών ή 0 για ηλικία μεταξύ 45 και 54 ετών.

Ανάλογα με την τιμή που προκύπτει για το δείκτη ORAI, καθορίζεται ο κίνδυνος για χαμηλή οστική πυκνότητα.

Δείκτης ORAI	Κίνδυνος για χαμηλή οστική πυκνότητα
Τιμή < 9	Χαμηλός κίνδυνος
9 < τιμή < 17	Μεσαίος κίνδυνος
Τιμή > 17	Υψηλός κίνδυνος

3.7.3 Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation (SCORE)

Ο δείκτης SCORE βασίζεται σε έξι παραμέτρους: τη φυλή, τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, το σωματικό βάρος, την ηλικία, τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και το ιστορικό κατάγματος χαμηλής ενέργειας. Για τον υπολογισμό του δείκτη ακολουθείται το παρακάτω σύστημα:

- Πρόσθεση 5 πόντων αν ο εξεταζόμενος ανήκει σε οποιαδήποτε φυλή εκτός της μαύρης
- Πρόσθεση 4 πόντων αν ο εξεταζόμενος υποφέρει από ρευματοειδή αρθρίτιδα
- Πρόσθεση 4 πόντων για κάθε κατάγμα χαμηλής ενέργειας (καρπός, ισχίο και πλευρά) σε ηλικία άνω των 45 ετών (μέχρι 12 πόντοι)
- Πρόσθεση 1 πόντου αν ο εξεταζόμενος έκανε οποιαδήποτε στιγμή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης
- Πολλαπλασιασμός του πρώτου ψηφίου της ηλικίας του εξεταζόμενου με 3
- Πολλαπλασιασμός του σωματικού βάρους του εξεταζόμενου με -1 για κάθε 4.5 kg

Δείκτης SCORE	Κίνδυνος για χαμηλή οστική πυκνότητα
Τιμή < 7	Χαμηλός κίνδυνος
7 < τιμή < 15	Μεσαίος κίνδυνος
Τιμή > 15	Υψηλός κίνδυνος

3.7.4 Osteoporosis Index of Risk (OSIRIS)

Ο δείκτης OSIRIS^{15,16} βασίζεται σε τέσσερις παραμέτρους: το σωματικό βάρος, την ηλικία, τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και το ιστορικό κατάγματος χαμηλής ενέργειας. Για τον υπολογισμό του δείκτη ακολουθείται η παρακάτω μέθοδος:

- Η ηλικία του εξεταζομένου πολλαπλασιάζεται με -0.2 και η τιμή που προκύπτει γίνεται ακέραιος αριθμός.
- Το σωματικό βάρος του εξεταζόμενου πολλαπλασιάζεται με +0.2 και η τιμή που προκύπτει γίνεται ακέραιος αριθμός.
- Πρόσθεση 2 πόντων για τρέχουσα θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης
- Αφαίρεση 2 πόντων για ιστορικό κατάγματος χαμηλής ενέργειας.

Δείκτης OSIRIS	Κίνδυνος για χαμηλή οστική πυκνότητα
Τιμή >1	Χαμηλός κίνδυνος
-3 < τιμή < 1	Μεσαίος κίνδυνος
Τιμή < -3	Υψηλός κίνδυνος

3.7.5 Study of Osteoporotic fractures (SOF SURF)

Ο δείκτης SOFSURF προέκυψε από δεδομένα της μελέτης για οστεοπωρωτικά κατάγματα (Study of Osteoporotic fractures). Ο SOFSURF βασίζεται επίσης σε τέσσερις παραμέτρους: το σωματικό βάρος, την ηλικία, κάπνισμα και ιστορικό κατάγματος μετά την εμμηνόπαυση. Για τον υπολογισμό του δείκτη ακολουθείται το παρακάτω σύστημα:

- Πρόσθεση 0.2 πόντων για κάθε χρόνο αν ο εξεταζόμενος είναι άνω των 65 ετών ή αφαίρεση 0.2 πόντων για κάθε χρόνο αν ο εξεταζόμενος είναι κάτω των 65 ετών.

- Πρόσθεση 3 πόντων αν το σωματικό βάρος του εξεταζόμενου είναι κάτω των 59 kg ή πρόσθεση 1 πόντου αν το σωματικό βάρος του εξεταζόμενου είναι μεταξύ των 59 και 68 kg
- Πρόσθεση 1 πόντου αν ο εξεταζόμενος καπνίζει
- Πρόσθεση 1 πόντου για ιστορικό κατάγματος μετά την εμμηνόπαυση.

Δείκτης SOFSURF	Κίνδυνος για χαμηλή οστική πυκνότητα
Τιμή < 0	Χαμηλός κίνδυνος
0 < τιμή < 4	Μεσαίος κίνδυνος
Τιμή > 4	Υψηλός κίνδυνος

Εκτός από τους παραπάνω δείκτες εκτίμησης κινδύνου για χαμηλή οστική πυκνότητα, υπάρχουν και άλλοι, οι οποίοι βασίζονται στη διατροφή του εξεταζόμενου, στον τρόπο ζωής του εξεταζόμενου ή απλά στο σωματικό βάρος του εξεταζόμενου, όπως ο δείκτης ρΒ.

Πολλές μελέτες έχουν γίνει για να διαπιστωθεί αν οι δείκτες αυτοί είναι αξιόπιστοι και μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια ως εργαλεία προληπτικού ελέγχου για την οστεοπόρωση. Οι μελέτες αφορούσαν τη συσχέτιση των δεικτών με τα αποτελέσματα της εξέτασης DXA και τη ικανότητα διαχωρισμού των ατόμων με χαμηλή οστική πυκνότητα από τα φυσιολογικά άτομα.

4. ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ

Σε αυτό το κεφάλαιο, θα περιγραφούν οι μέθοδοι για τον προσδιορισμό της οστικής πυκνότητας. Υπάρχει μεγάλο εύρος μεθόδων για τον προσδιορισμό της, οι οποίες βασίζονται στη χρήση X- ή γ-ακτινών, υπερήχων, μαγνητικής αποκατάστασης και βιοχημικών δεικτών. Οι μέθοδοι χαρακτηρίζονται από ακριβείς μετρήσεις, σταθερή βαθμονόμηση και χαμηλή δόση ακτινοβολίας. Συγκεκριμένα, θα αναφερθούν οι παρακάτω μέθοδοι:

- Υπολογιστική τομογραφία
- Ποσοτική υπερηχομετρία
- Βιοχημικοί οστικοί δείκτες
- Απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού
- Ακτινομετρία
- Ακτινογραφία
- Μονοφωτονική απορροφησιομετρία
- Διφωτονική απορροφησιομετρία
- Φωτονική απορροφησιομετρία ακτίνων-Χ μιας ενέργειας
- Φωτονική απορροφησιομετρία ακτίνων-Χ δύο ενεργειών

Η μέθοδος της ποσοτικής υπερηχομετρίας και της φωτονικής απορροφησιομετρίας ακτίνων-Χ δύο ενεργειών θα περιγραφούν αναλυτικά.

4.1. Υπολογιστική τομογραφία (Quantitative Computed Tomography-QCT)

Η ποσοτική υπολογιστική τομογραφία είναι η μόνη εξέταση που μπορεί να αναπαράγει σε τρισδιάστατη μορφή ογκομετρική πυκνότητα σπογγώδους ή φλοιώδους οστού. Η ποσοτική υπολογιστική τομογραφία παρέχει τομογραφικές εικόνες και μετρά την BMD ως πραγματική ογκομετρική πυκνότητα (volumetric density) σε μονάδες (gr/cm^3). Συνήθως χρησιμοποιείται για εξετάσεις στη σπονδυλική στήλη, το ισχίο και τον καρπό. Τελευταίες βελτιώσεις έχουν ελαττώσει την υψηλή δόση ακτινοβολίας και αυξήσει την ακρίβεια της μεθόδου. Η ποσοτικοποίηση της οστικής πυκνότητας βασίζεται στην εξασθένηση των ακτίνων-Χ καθώς διαπερνούν το σώμα του ασθενούς. Κάθε τομή του CT, ανεξάρτητα από το πάχος της, μπορεί να δώσει τρισδιάστατη πληροφορία και επομένως οστική πυκνότητα.

Η υπολογιστική τομογραφία παρέχει εικόνες στις οποίες υπολογίζεται η τιμή του γραμμικού συντελεστή εξασθένησης μ για κάθε pixel της εικόνας. Οι τιμές του μ δίνονται σε μονάδες Hounsfield (HU), ώστε ο αέρας να έχει γραμμικό συντελεστή εξασθένησης ίσο με $\text{HU}=-1000$ και το νερό $\text{HU}=0$. Η γραμμική συσχέτιση μεταξύ HU και BMD προσδιορίζεται μέσω κατάλληλου ομοιώματος βαθμονόμησης το οποίο βρίσκεται τοποθετημένο πάνω στην εξεταστική τράπεζα μεταξύ λυχνίας και εξεταζόμενου κατά τη διάρκεια της σάρωσης. Η QCT είναι αναγνωρισμένη τεχνική μέτρησης της οστικής πυκνότητας τόσο στον άξονα της σπονδυλικής στήλης όσο και στον περιφερικό σκελετό. Χάρη στις εγκάρσιες τομές είναι η τεχνική μπορεί να προσδιορίσει την οστική πυκνότητα χωριστά για το φλοιώδες και το σπογγώδες οστό. Εφαρμόζεται συνήθως στην σπονδυλική στήλη για τη μέτρηση του σπογγώδους οστού σε διαδοχικούς σπονδύλους. Τυπικά εκτιμώνται δυο με τέσσερις σπόνδυλοι στο εύρος των οσφυϊκών σπονδύλων O1-O4.

Η περιφερική ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (peripheral QCT) αποτελεί μια από τις πρώτες μεθόδους μέτρησης της οστικής πυκνότητας. Χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας στην περιοχή της κερκίδας. Στην αρχή η σάρωση πραγματοποιείτο με πηγή ραδιονουκλιδίου ^{125}I , ενώ πλέον χρησιμοποιούνται αποκλειστικά λυχνίες ακτίνων-Χ. Η pQCT προσφέρει τη δυνατότητα επιλεκτικής μέτρησης μόνο του σπογγώδους οστού χωρίς την παρεμβολή εκφυλιστικών αλλοιώσεων με σχετικά χαμηλή δόση ακτινοβολίας¹⁷.

4.2. Ποσοτική Υπερηχοτομογραφία (Quantitative Ultrasound-QUS)

Από τα τέλη του 1980, έχουν αναπτυχθεί πολλές συσκευές υπερήχων για τη μέτρηση της οστικής μάζας^{4,18}. Ο προσδιορισμός της οστικής πυκνότητας είναι εφικτός μέσω τεχνικών εγκάρσιας και αξονικής διάδοσης των κυμάτων. Τα ηχητικά κύματα κατά τη διείσδυση τους στον ιστό εξασθενούν. Η εξασθένηση εξαρτάται από το πάχος και το είδος του ιστού. Τα οστά αντανακλούν το μεγαλύτερο ποσοστό της ενέργειας που προσπίπτει στην επιφάνειά τους, δηλαδή η δέσμη των υπερήχων εξασθενεί σε μεγάλο βαθμό καθώς διέρχεται από αυτά. Με την αύξηση της συχνότητας των υπερήχων η εξασθένηση αυξάνει, για αυτό σε εξετάσεις εκτίμησης της οστικής μάζας είναι απαραίτητο να χρησιμοποιούνται χαμηλές συχνότητες. Η τεχνική εγκάρσιας διάδοσης χρησιμοποιείται σε συσκευές, οι οποίες μετρούν την εξασθένηση των υπερήχων ευρέος φάσματος και την ταχύτητα τους. Οι υπέρηχοι είναι ιδιαίτερα ευνοϊκή μέθοδος, αφού ο ασθενής δεν επιβαρύνεται με ιοντίζουσα ακτινοβολία.

Η περιοχή μέτρησης είναι συνήθως το οστό της πτέρνας. Η πτέρνα έχει την υψηλότερη αναλογία σε σπογγώδες οστό (~90%). Τα σπογγώδη οστά έχουν υψηλότερο ρυθμό αλλαγής μεταβολισμού σε σχέση με αυτόν των συμπαγών οστών. Επομένως, η πτέρνα αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της κατάστασης του σκελετού. Ακόμη, είναι εύκολα προσπελάσιμη με μικρό στρώμα επικάλυψης μαλακού ιστού, σημαντική απαίτηση για την ακριβή εκτίμηση του υπερήχου. Οι μεσοπλευρικές επιφάνειες του οστού είναι σχεδόν επίπεδες και παράλληλες εξασφαλίζοντας ιδιότητες καλής διέλευσης των υπερήχων.

Ο ήχος ορίζεται ως ένα κύμα πίεσης ΔP κάποιου μέσου το οποίο μεταδίδεται από σημείο σε σημείο στο χώρο με ορισμένη ταχύτητα. Αποτέλεσμα αυτής της διάδοσης είναι η μεταφορά ενέργειας χωρίς την οριστική μετακίνηση των σωματιδίων του υλικού μέσου διαδόσεως. Οι ήχοι παράγονται από ταλαντούμενες πηγές, οι οποίες εξαναγκάζουν τα μόρια του γειτονικού μέσου σε συμπίεση και αρραίωση. Η ακουστική διαταραχή επαναλαμβάνεται περιοδικά σε ίσα χρονικά διαστήματα. Η απλούστερη μορφή μιας τέτοιας κίνησης είναι η απλή αρμονική. Στα υγρά, ο ήχος διαδίδεται μόνο με διαμήκη κύματα, ενώ στα στερεά και με εγκάρσια (στις επιφάνειες τους). Οι μαλακοί ιστοί, όσον αφορά τον ήχο, έχουν συμπεριφορά υγρών, σε αντίθεση από τα συμπαγή οστά, τα οποία συμπεριφέρονται σαν στερεά. Οι υπέρηχοι είναι μηχανικά κύματα. Οι συχνότητές τους (20 kHz-100 MHz) κυμαίνονται πάνω από το ακουστικό εύρος του ανθρώπου. Η παραγωγή και η λήψη τους, στο εύρος που χρησιμοποιείται στην ιατρική (0.1-20 MHz, με τιμή για την

εκτίμηση της οστικής κατάστασης γύρω στο 1 MHz), στηρίζεται στο πιεζοηλεκτρικό φαινόμενο, κατά το οποίο ηλεκτρική ενέργεια μετατρέπεται σε μηχανική (υπερηχητική) και αντίστροφα. Την ιδιότητα αυτή την παρουσιάζουν ορισμένα φυσικά ή συνθετικά υλικά, τα πιεζοηλεκτρικά υλικά. Η μηχανική παραμόρφωση που προκαλείται στον κρύσταλλο από τα ηχητικά κύματα προκαλεί την εμφάνιση διαφοράς τάσης στα άκρα του κρυστάλλου. Αντίστροφα, οι πιεζοηλεκτρικοί κρύσταλλοι έχουν την ιδιότητα να αλλάζουν το σχήμα τους όταν σε αυτούς εφαρμόζεται ηλεκτρική τάση: εκτείνονται και συμπιέζονται ανάλογα με την πολικότητα του ρεύματος με αποτέλεσμα την παραγωγή των ηχητικών κυμάτων. Η τάση που εμφανίζεται στον κρύσταλλο ανιχνεύεται από ηλεκτρόδια που βρίσκονται κατά μήκος των άκρων του.

Λίγα κρυσταλλικά υλικά στην φύση παρουσιάζουν την ιδιότητα του πιεζοηλεκτρισμού και το πιο συνηθισμένο είναι ο χαλαζίας. Σήμερα, για την παραγωγή υπερήχων, χρησιμοποιούνται συνθετικά κεραμικά τα οποία θερμαίνονται σε υψηλή θερμοκρασία μέσα σε ισχυρό ηλεκτρικό πεδίο ώστε να αποκτήσουν πιεζοηλεκτρικές ιδιότητες. Με αυτόν τον τρόπο, τα μικρά δίπολα που αποτελούν τον κρύσταλλο ευθυγραμμίζονται. Τα υλικά αυτά έχουν μεγάλη σταθερά λήψης (η διαφορά δυναμικού που παράγεται από δεδομένη πίεση) και σταθερά εκπομπής (η πίεση που παράγεται από δεδομένη διαφορά δυναμικού). Το πάχος του κρυστάλλου καθορίζει την φυσική του συχνότητα, η οποία ονομάζεται *θεμελιώδης*. Στις ιατρικές εφαρμογές χρησιμοποιούνται συνήθως κεραμικοί κρύσταλλοι με κύρια συστατικά τον μόλυβδο και εστέρες ζirkονίου και τιτανίου (PZT), σε μορφή δίσκου διαμέτρου 1-2 cm και πάχους περίπου 1 mm.

Το μέγεθος και η μορφή της δέσμης μπορούν να υπολογιστούν με την αρχή του Huygens, σύμφωνα με την οποία κάθε σημείο στην επιφάνεια του πομπού δρα ως σημειακή πηγή εκπομπής κύματος. Σε οποιαδήποτε απόσταση, η τομή της δέσμης είναι το άθροισμα των επιμέρους κυμάτων. Θέτοντας ως a την ακτίνα του πομπού και λ το μήκος κύματος της υπερηχητικής δέσμης, μπορούμε να χωρίσουμε τον χώρο μπροστά από τον πομπό σε δύο περιοχές:

α) το *εγγύς πεδίο*, το οποίο εκτείνεται σε αποστάσεις από τον πομπό μικρότερες από a^2/λ . Σε αυτή την περιοχή, η διαφορά φάσης των επιμέρους κυμάτων είναι μεγαλύτερες από 2π , οπότε συμβάλλουν μεταξύ τους καταστρεπτικά ή ενισχυτικά. Η μορφή της δέσμης είναι ένα πολύπλοκο άθροισμα ομόκεντρων δακτυλίων, το πλάτος κύματος των οποίων μεταβάλλεται μεταξύ μιας μέγιστης τιμής και της μηδενικής. Η διάμετρος της δέσμης είναι ίση με την διάμετρο του πομπού.

β) το μακρινό πεδίο, το οποίο εκτείνεται σε αποστάσεις μεγαλύτερες από α^2/λ . Σε αυτή την περιοχή, οι διαφορές φάσης είναι μικρότερες και τα κύματα συμβάλλουν καταστρεπτικά μεταξύ τους, σχηματίζοντας δέσμη κωνικής μορφής. Η ένταση της δέσμης εξασθενεί σύμφωνα με τον νόμο του αντιστρόφου τετραγώνου. Οι υπερηχητικές δέσμες στην διάγνωση εστιάζονται είτε με την εφαρμογή ακουστικού φακού είτε με την χρήση καμπύλου κρυστάλλου. Με την εστίαση επιτυγχάνονται στενές δέσμες και αυξημένη ένταση στην εστιακή περιοχή. Για να πετύχουμε πιο κατευθυνόμενη δέσμη μπορούμε να αυξήσουμε την διάμετρο του κρυστάλλου και την συχνότητα του κύματος. Η μεγάλη διάμετρος της πηγής μπορεί να χειροτερεύσει την πλάγια διακριτική ικανότητα, ενώ η αύξηση της συχνότητας αυξάνει την εξασθένηση της υπερηχητικής ενέργειας.

Ένα ηχητικό κύμα αναπαρίσταται από ένα συνεχές ημιτονοειδές κύμα μίας μόνο συχνότητας. Στην πράξη αυτό που μετράται συνήθως είναι ηχητικά σήματα τα οποία είτε εξασθενούν γρήγορα είτε αποτελούνται από ένα μόνο στενό παλμό.

Συνήθως στην ιατρική πρακτική, γίνεται χρήση υπερηχητικών παλμών, οι οποίοι μπορούν να παρασταθούν, με ανάλυση Fourier, ως άθροισμα κυμάτων διαφορετικών συχνοτήτων.

$$A(f) = \int_{-\infty}^{+\infty} F(t) \exp(-2 \pi i f t) dt \quad (\text{Εξίσωση 4.2.1})$$

όπου $A(f)$ ο μετασχηματισμός Fourier του σήματος, ο οποίος δίνει πληροφορίες για το πλάτος και την φάση του κύματος συναρτήσει της συχνότητας. Το πλεονέκτημά του είναι ότι απλουστεύει την ανάλυση του σήματος. Όσο συντομότερος είναι ο παλμός, τόσο πιο ευρύ είναι το φάσμα κατανομής των συχνοτήτων. Γενικά, παλμός διάρκειας τ sec θα έχει μεγάλη ισχύ σε συχνότητες έως $1/\tau$ Hz.

Όταν ηχητικό κύμα διαδίδεται χωρίς απώλειες σε υλικό μέσο, όπως είναι το καθαρό νερό, η εξασθένηση του οφείλεται μόνο στην απόκλιση της δέσμης με το βάθος στο απόμακρο πεδίο. Στη διάδοση του κύματος μέσα σε πραγματικό υλικό, όπως είναι τα βιολογικά υλικά, η ένταση της δέσμης εξασθενεί εκθετικά. Αυτό οφείλεται στην απόκλιση της δέσμης στο απόμακρο πεδίο, στη σκέδαση που υφίσταται στο μέσο και στην απορρόφηση μέρους της ενέργειας από το υλικό και την μετατροπή της σε άλλης μορφής ενέργεια (θερμότητα, χημική ενέργεια, κ.λπ.).

Καθώς η υπερηχητική δέσμη διέρχεται από τον ιστό, το φάσμα των συχνοτήτων αλλάζει. Οι υψηλότερες συχνότητες απορροφώνται εκλεκτικά και η δέσμη 'μαλακώνει'. Έχει παρατηρηθεί ότι το αίμα εξασθενεί τους υπερήχους ελάχιστα και ακολουθείται από το λίπος, τον εγκέφαλο, τα νεφρά, το ήπαρ, τους μύες, τα οστά και τους πνεύμονες. Η εξασθένηση αυξάνει με την αύξηση του

ποσοτού πρωτεΐνης και κολλαγόνου και την μείωση της περιεκτικότητας σε νερό. Η απορρόφηση ενέργειας στο υλικό εξαρτάται από τρεις παράγοντες: το ιξώδες, τον χρόνο επαναφοράς του υλικού και τη συχνότητα του ήχου. Το αυξανόμενο ιξώδες περιορίζει την ελεύθερη κίνηση των σωματιδίων και η εσωτερική τριβή αυξάνει. Μόρια με μεγάλο χρόνο επαναφοράς στη θέση ηρεμίας τους καταναλώνουν περισσότερη ενέργεια. Τέλος, η αύξηση της συχνότητας συνεργεί στην δράση των δύο παραπάνω μηχανισμών.

Μπορούμε να περιγράψουμε την εξασθένηση των υπερήχων με την ακόλουθη σχέση:

$$I(x)=I_0\exp[-\mu(f)x] \quad (\text{Εξίσωση 4.2.2})$$

όπου $\mu(f)$ είναι ο συντελεστής εξασθένησης (dB/cm) που εξαρτάται από την συχνότητα (f), I_0 είναι η ένταση του προσπίπτοντος κύματος και $I(x)$ είναι η έντασή του σε απόσταση x . Ο κυρίαρχος μηχανισμός εξασθένησης στο σπογγώδες οστό είναι η σκέδαση, ενώ στο συμπαγές οστό κυριαρχεί η απορρόφηση. Η εξασθένηση των υπερήχων μετράται σε λογαριθμική κλίμακα με μονάδα το ντεσιμπέλ, dB. Συνεπώς η διαφορά δύο εντάσεων σε τιμές dB, θα είναι:

$$\text{dB1}-\text{dB2} = 10\log_{10}(I_1/I_2) \text{ dB} \quad (\text{Εξίσωση 4.2.3})$$

Πρακτικά, ο ήχος μετράται μέσω του πλάτους πίεσης P . Η ένταση είναι ανάλογη του τετραγώνου του πλάτους, οπότε η προηγούμενη εξίσωση γίνεται:

$$\text{dB1}-\text{dB2} = 20 \log_{10} (P_1/P_2) \text{ dB} \quad (\text{Εξίσωση 4.2.4})$$

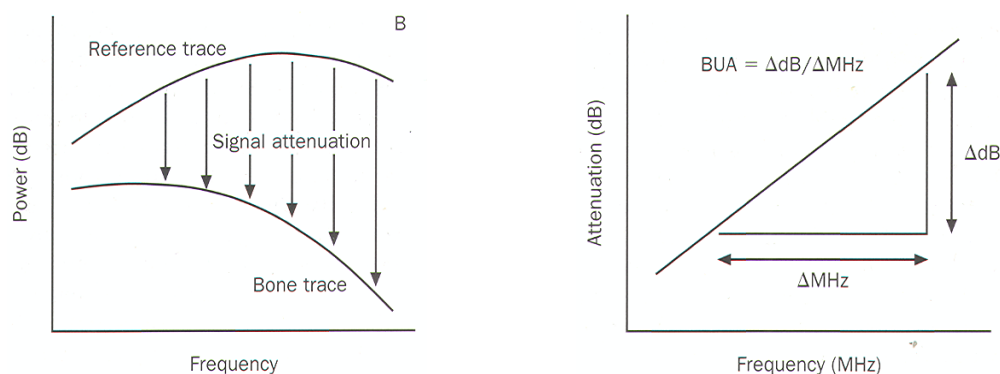
Όταν η δέσμη υπερήχων χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της οστικής μάζας, η μηχανική ενέργεια εκπέμπεται και ανακλάται από τους ιστούς. Καθώς η μηχανική ενέργεια του υπερήχου αλληλεπιδρά με το οστό, το συμπαγές και το σπογγώδες δίκτυο ταλαντώνονται σε μικροκλίμακα. Το σχήμα, η ένταση και η ταχύτητα του κύματος προοδευτικά διαφοροποιούνται κατά την διάδοσή τους, δηλαδή οι υπέρηχοι επηρεάζονται από την οστική δομή. Συνεπώς, το οστό μπορεί να χαρακτηριστεί με βάση την ταχύτητα και την εξασθένηση των υπερήχων.

Τα συστήματα που χρησιμοποιούν αυτή την μέθοδο για την εκτίμηση της οστικής κατάστασης αποτελούνται από ένα πομπό και ένα δέκτη μεταξύ των οποίων τοποθετείται το υπό εξέταση σημείο του σώματος μέσα σε δοχείο που περιέχει νερό. Η εξασθένηση που υφίσταται η δέσμη μετά από την διέλευσή της από υλικό πάχους x , προκύπτει από τις (2), (4) ως εξής:

$$\begin{aligned} \text{dB0} - \text{dBx} &= 20 \log_{10}(e) \mu(f)x \text{ dB} \Rightarrow \\ \text{dB0}-\text{dBx} &= \mu\text{dB}(f)x \text{ dB} \end{aligned} \quad (\text{Εξίσωση 4.2.5})$$

Παρατηρούμε δηλαδή ότι η εξασθένηση εκφρασμένη σε dB αυξάνεται γραμμικά με το πάχος. Ένας αναλυτής συχνότητας χρησιμοποιείται για την μέτρηση

του φάσματος του εκπεμπόμενου παλμού μικρής διάρκειας (0.5 msec). Το γινόμενο των μdB και του πάχους του οστού x προκύπτει από την σύγκριση των φασμάτων έντασης με και χωρίς την παρουσία του οστού. Με αυτόν τον τρόπο διορθώνεται η επίδραση της μορφής παλμού, της μορφής δέσμης, της αποδοτικότητας του πομπού και της εξασθένησης στο δοχείο νερού. Όταν η διαφορά των σημάτων (η εξασθένηση των υπερήχων στο οστό), παρασταθεί γραφικά με τη συχνότητα προκύπτει μια ευθεία γραμμή, η κλίση της οποίας έχει μονάδες dB/MHz και αναφέρεται ως *εξασθένηση υπερήχων ευρείας ζώνης* (Broadband Ultrasound Attenuation, BUA). Για το εύρος συχνοτήτων 0.1-1 MHz, που χρησιμοποιείται στην εκτίμηση της οστικής κατάστασης, μελέτες έχουν δείξει ότι καλή διαφοροποίηση μεταξύ φυσιολογικών και ατόμων που έχουν υποστεί οστεοπορωτικό κάταγμα στο ισχίο εμφανίζεται για συχνότητες μεταξύ 0.2-0.6 MHz.



Εικόνα 4.1: Εξασθένηση υπερήχων ευρείας ζώνης

Η *ταχύτητα διάδοσης* του υπερηχητικού κύματος, (Speed Of Sound, SOS), μέσω του οστού ορίζεται διαιρώντας την απόσταση που διανύθηκε (π.χ. η διάμετρος του οστού ή το μήκος του οστού) με τον χρόνο διέλευσης. Η απορρέουσα ταχύτητα μετράται σε μέτρα ανά δευτερόλεπτο (m/sec) και εξαρτάται από τα μηχανικά χαρακτηριστικά του μέσου διάδοσης και από τον τρόπο διάδοσης. Ο συνήθης τρόπος διάδοσης των υπερήχων μέσω του οστού είναι με την μορφή διαμήκων κυμάτων. Σε υλικά με υψηλό συντελεστή ελαστικότητας, όπως το οστό, τα κύματα μπορούν να διαδοθούν και μέσω εγκάρσιων κυμάτων. Η πολυσύνθετη φύση του οστού (μη-ισοτροπικό, ετερογενές, προκαλεί διασπορά) καθιστά δύσκολη την διεξαγωγή μιας σχέσης μεταξύ των μηχανικών χαρακτηριστικών του οστού και της ταχύτητας. Παρόλα αυτά, σαν πρώτη προσέγγιση και υπό συγκεκριμένες συνθήκες, η ταχύτητα του ήχου μπορεί να σχετιστεί με τα μηχανικά χαρακτηριστικά ενός υλικού μέσω της εξίσωσης:

$$\text{SOS} = (E/\rho)^{1/2} \quad (\text{Εξίσωση 4.2.6})$$

όπου E είναι ο *συντελεστής ελαστικότητας*, που δίνει ένα μέτρο της αντίστασης στην παραμόρφωση και ρ η φυσική πυκνότητα του οστού. Τα υλικά αντιστέκονται στην διάδοση των υπερήχων μέσω της χαρακτηριστικής ακουστικής αντίστασής τους, Z . Η *ακουστική αντίσταση* ή *εμπέδηση* καθορίζεται από σταθερές του υλικού μέσου και ισούται με το γινόμενο της πυκνότητας του μέσου επί την ταχύτητα του ήχου σε αυτό.

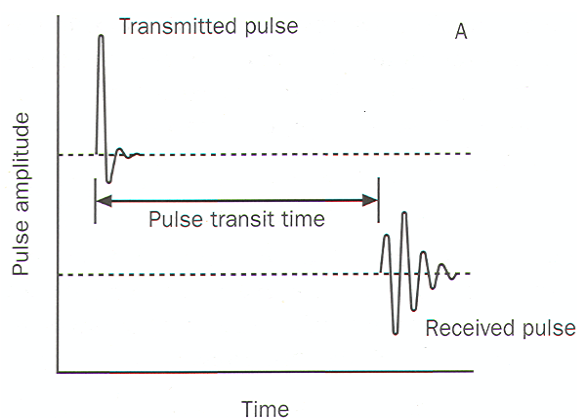
$$Z = \rho c \quad (\text{Εξίσωση 4.2.7})$$

Η σπουδαιότητα αυτής της ποσότητας οφείλεται στον καθοριστικό της ρόλο στο ποσοστό της ηχητικής ενέργειας που θα ανακλαστεί στην διαχωριστική επιφάνεια (επιφάνεια επαφής) δύο διαφορετικών υλικών. Το ποσοστό αυτό είναι ανάλογο με τη διαφορά των ακουστικών αντιστάσεων των δύο υλικών, π.χ. η υπερβολικά μεγάλη διαφορά στις αντιστάσεις αέρα-ιστού ή ιστού-οστού προκαλεί σχεδόν πλήρη ανάκλαση της ηχητικής ενέργειας.

Κλινικά η μέτρηση της ταχύτητας μπορεί να επιτευχθεί είτε με *τεχνικές ανάκλασης* είτε με *τεχνικές διέλευσης*, χρησιμοποιώντας πιεζοηλεκτρικούς μετατροπείς μεγάλης διαμέτρου (περίπου 19 mm). Η τεχνική της ανάκλασης χρησιμοποιεί έναν μόνο μετατροπέα για μετάδοση και λήψη του σήματος. Ο παραγόμενος υπερηχητικός παλμός διαδίδεται μέσα στο υλικό, ανακλάται σε κάποια εσωτερική επιφάνεια και επιστρέφει για να ανιχνευθεί από τον ίδιο μετατροπέα. Το μειονέκτημα της τεχνικής ανάκλασης είναι το χαμηλό σήμα έντασης των ανακλώμενων κυμάτων και η επαγόμενη δυσκολία στην πραγματοποίηση ακριβών μετρήσεων της ταχύτητας ή της εξασθένησης του κύματος. Στην τεχνική της διέλευσης ο ένας μετατροπέας ενεργεί ως πομπός των ανιχνευόμενων υπερηχητικών σημάτων μετά την διέλευσή τους μέσω του οστού και ο άλλος ως δέκτης των σημάτων. Σε κλινικές εφαρμογές στο σκελετό, η πιο διαδεδομένη μέθοδος είναι αυτή της διέλευσης.

Στην κλινική εφαρμογή η ίδια μέτρηση υπερηχητικής ταχύτητας μπορεί να αναφέρεται με τρεις διαφορετικούς όρους, όπως ταχύτητα του ήχου, φαινόμενη ταχύτητα του ήχου (apparent velocity of ultrasound, AVS) και ταχύτητα διέλευσης υπερήχου (ultrasound transmission velocity, UTV). Για το οστό της πτέρνας έχουν χρησιμοποιηθεί τρεις διαφορετικές μέθοδοι υπολογισμού της ταχύτητας, οδηγώντας σε ταχύτητα πτέρνας (limb ή heel velocity, που αναφέρεται στο οστό της πτέρνας συν τον μαλακό ιστό), ταχύτητα οστού (bone velocity, που αναφέρεται στο οστό της πτέρνας μόνο) και ταχύτητα χρόνου πτήσης (time-of-flight velocity, TOF, μεταξύ των μετατροπέων οι οποίοι τοποθετούνται σε σταθερή απόσταση). Οι τρεις

μέθοδοι υπολογισμού της ταχύτητας παράγουν ελαφρώς διαφορετικές τιμές, αλλά σχετίζονται μεταξύ τους.



Εικόνα 4.2: Ταχύτητα του ήχου

Οι παράμετροι BUA και SOS συσχετίζονται με συντελεστή συσχέτισης -0.7 . Αυτή η μέτρια συσχέτιση υποδηλώνει ότι οι δύο παράμετροι επηρεάζονται από τα διαφορετικά χαρακτηριστικά του οστού. Δύο κατασκευαστές μηχανημάτων υπερήχων, η Lunar Corporation (Madison, Wisc.) και η Hologic Inc. (Waltham, Mass.), επέλεξαν να συνδυάσουν μαθηματικά τις παραμέτρους BUA και SOS δημιουργώντας υπολογίσιμες μεταβλητές που αποδίδονται με τους όρους *ακαμψία* (Stiffness) και *δείκτης ποσοτικών υπερήχων* (quantitative ultrasound index, QUI), αντίστοιχα. Ο σκοπός της δημιουργίας αυτών των συνδυαστικών παραμέτρων ήταν η συνένωση της διαγνωστικής πληροφορίας κάθε μέτρησης σε μία πιο ισχυρή παράμετρο και η βελτίωση της επαναληψιμότητας στην μέτρηση της BUA.

Η παράμετρος Stiffness λαμβάνεται εκφράζοντας τις τιμές των BUA και SOS σε μία κινητή εκατοστιαία κλίμακα, έτσι ώστε υγιείς νεαροί ενήλικες να έχουν μέσο όρο τιμών στο 100% και τα ηλικιωμένα οστεοπορωτικά άτομα περίπου 60%. Οι αλγόριθμοι που χρησιμοποιούνται για την μετατροπή των τιμών των BUA και SOS σε εκατοστιαίο ποσοστό των αναμενόμενων φυσιολογικών τιμών για νεαρά άτομα είναι:

$$\text{BUA: } \%Y\text{NBUA} = \frac{(\text{BUA} - 50)}{75} \cdot 100\% \quad (\text{Εξίσωση 4.2.8})$$

$$\text{SOS: } \%Y\text{NSOS} = \frac{(\text{SOS} - 1380)}{180} \cdot 100\% \quad (\text{Εξίσωση 4.2.9})$$

Η Stiffness υπολογίζεται από τον αριθμητικό μέσο όρο των τιμών %YN:

$$Stiffness = \frac{\%YNBUA + \%YNSOS}{2} \quad (\text{Εξίσωση 4.2.10})$$

Συνδυάζοντας τις τρεις προηγούμενες εξισώσεις προκύπτει μία άμεση σχέση μεταξύ της *Stiffness* και των τιμών BUA και SOS:

$$Stiffness = 0.667 \times BUA + 0.278 \times SOS - 417 \quad (\text{Εξίσωση 4.2.11})$$

Η δεύτερη συνδυαστική παράμετρος, ο δείκτης QUI, προκύπτει από διαφορετικό αλγόριθμο, ο οποίος αποδίδει ίσα βάρη στις τιμές των BUA και SOS:

$$QUI = 0.41 \times (BUA + SOS) - 571 \quad (\text{Εξίσωση 4.2.12})$$

4.3. Βιοχημικοί οστικοί δείκτες (Biochemical markers)

Η διάγνωση της οστεοπόρωσης δεν εξαρτάται μόνο από το επίπεδο της οστικής μάζας αλλά και από το ρυθμό μείωσης της μάζας. Ο ρυθμός της οστικής απώλειας μπορεί σήμερα να εντοπισθεί έμμεσα και έγκαιρα με τον προσδιορισμό των βιοχημικών οστικών δεικτών, μέσω μίας απλής εξέτασης αίματος ή ούρων. Οι οστικοί δείκτες διακρίνονται σε δείκτες οστικής παραγωγής (αλκαλική φωσφατάση και οστεοκαλσίνη) και δείκτες οστικής απορρόφησης (π.χ. C-τελοπεπτιδίο, πυριδινολίνη). Οι οστικοί δείκτες είναι ένζυμα ή συστατικά της θεμέλιας ουσίας του οστού που απελευθερώνονται στο αίμα κατά τη διαδικασία της οστικής ανακατασκευής. Οι δείκτες αυτοί αρχίζουν να μεταβάλλονται πριν τις μεταβολές της οστικής πυκνότητας που ακολουθούν τη θεραπεία και δίνουν τη δυνατότητα για έγκαιρη πρόβλεψη του ρυθμού της οστικής απώλειας, του κινδύνου καταγμάτων και την παρακολούθηση της θεραπείας. Οι κυριότερες εφαρμογές των οστικών δεικτών είναι:

- Προσδιορίζουν τον ρυθμό της οστικής απώλειας και έτσι μπορούν να αναγνωρισθούν τα άτομα με αυξημένο κίνδυνο για οστεοπόρωση
- Εντοπίζουν τον υψηλό ρυθμό οστικής εναλλαγής σε ασθενείς με χαμηλή οστική μάζα ώστε να επιλεγεί η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή
- Προβλέπουν τον κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος
- Παρακολουθούν την αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας.

Ο προσδιορισμός των βιοχημικών οστικών δεικτών, ιδιαίτερα όταν συνδυαστεί με τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας, συμβάλλει σημαντικά στην έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών που βρίσκονται σε κίνδυνο για οστεοπόρωση. Οι δείκτες είναι χρήσιμοι στην κλινική πράξη για την πρόβλεψη και την παρακολούθηση μιας θεραπευτικής αγωγής, την αναπροσαρμογή της δόσης ή και τη διακοπή μιας θεραπείας¹⁹.

4.4. Απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging, MRI)

Η απεικόνιση του μαγνητικού συντονισμού μπορεί να παράγει τρισδιάστατες εικόνες επιλεγμένων ανατομικών περιοχών του σώματος με υψηλή διακριτική ικανότητα. Το σήμα που παράγεται στο οστό είναι μικρό σε αντίθεση με τα σχετικά μεγάλα σήματα που παράγονται από τον ερυθρό μυελό των οστών και τους περιβάλλοντες μαλακούς ιστούς, γεγονός που σημαίνει ότι είναι δυνατόν να παραχθούν υψηλής διακριτικής ικανότητας εικόνες δοκιδώδων περιοχών. Τέτοιες περιοχές μπορούν στην συνέχεια να ποσοτικοποιηθούν από την άποψη μορφολογικών παραμέτρων, όπως ο χώρος που καταλαμβάνεται από το δοκιδώδες αναφορικά με τον όγκο της περιοχής ενδιαφέροντος. Σημαντικές συσχετίσεις που έχουν γίνει μεταξύ τέτοιων παραμέτρων και μεταβολών στις τιμές της οστικής πυκνότητας για το οστό της πτέρνας δείχνουν ότι ο υψηλής διακριτικής ικανότητας MRI μπορεί να έχει δυναμική χρήση στην ποσοτική εκτίμηση της δοκιδώδους δομής. Εξαιτίας του υψηλού κόστους, η τεχνική είναι αδύνατον να χρησιμοποιηθεί στην καθημερινή κλινική χρήση και παραμένει εργαλείο έρευνας για μελέτες των δομικών μεταβολών που συμβαίνουν στα οστά κατά την οστεοπόρωση¹¹.

4.5. Ακτινομετρία (Radiogrammetry)

Η ακτινομετρία, η οποία εμφανίστηκε στις αρχές του 1960, ήταν η πρώτη τεχνική που αναπαριστούσε ημι-ποσοτικά την οστική απώλεια. Η μέθοδος αποδείχθηκε πιο αποτελεσματική σε ασθενείς με σημαντική απώλεια φλοιώδους οστού. Η χαμηλή ακρίβεια της τεχνικής οφειλόταν στη αδυναμία απεικόνισης του ακριβούς σημείου του κατάγματος και του ακριβούς ορίου του ενδοόστεου, το οποίο σε οστεοπορωτικά άτομα είναι ασαφές. Η υπολογιστική ανάλυση των εικόνων με τις ψηφιακές ακτινογραφίες ώθησε ξανά την έρευνα. Η ψηφιακή ακτινομετρία μείωσε τα υποκειμενικά λάθη και αύξησε την ακρίβεια, ενώ τα νέα συστήματα παρέχουν ανάλυση για τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της τεχνικής είναι επισφαλή. Μελέτες έχουν αποδείξει ότι η ακτινομετρία μπορεί να διαγνώσει οστεοπενία στον αυχένα του ισχίου, τον καρπό και τη σπονδυλική στήλη, ενώ όταν το T-score είναι χαμηλότερο από -2.5, δηλαδή σε περίπτωση οστεοπόρωσης, έχει χαμηλή συσχέτιση με τα αποτελέσματα του DXA σε μετρήσεις στο ισχίο και τη σπονδυλική στήλη (χαμηλή ευαισθησία (34%) και υψηλή ειδικότητα (95%)). Περισσότερες μελέτες πρέπει να πραγματοποιηθούν ώστε η διαγνωστική αξία της μεθόδου να αποδειχτεί¹¹.

4.6. Εκτίμηση της οστεοπόρωσης με τη βοήθεια ακτινογραφίας (Radiographic Absorptiometry-RA)

Η τεχνική αυτή είναι η πρώτη ποσοτική τεχνική για τον προσδιορισμό της οστικής μάζας και περιλαμβάνει και τους δύο τύπους οστών (φλοιώδη ή σπογγώδη). Μετρά την οστική πυκνότητα του οστού πάνω σε ένα φιλμ ακτίνων-Χ, το οποίο στη συνέχεια αναλύεται με τη βοήθεια ενός οπτικού πυκνομέτρου. Η απλότητα της μεθόδου έρχεται σε αντίθεση με τα προβλήματα που προκύπτουν λόγω της διακύμανσης στην ποιότητα της ακτίνας, την απόκριση του φιλμ και το πάχος του μαλακού ιστού γύρω από το οστό, τα οποία συμβάλλουν σε σφάλμα 9-10%. Ένα μειονέκτημα είναι ότι η μέθοδος περιορίζεται σε ακτινογραφίες του μετακαρπίου και των φαλάγγων των δακτύλων. Πρόσφατες βελτιώσεις στη συγκεκριμένη μέθοδο έχουν αναζωπυρώσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας. Συγκεκριμένα, έχουν κατασκευαστεί συστήματα υψηλής ανάλυσης, τα οποία είναι μικρού μεγέθους και επιβαρύνουν τον εξεταζόμενο με χαμηλή δόση ακτινοβολίας⁴.

4.7. Μονοφωτονική απορροφησιμετρία (Single Photon Absorptiometry-SPA)

Η φωτονική απορροφησιμετρία αναπτύχθηκε από τους Cameron και Sorenson το 1963. Τα πρώτα όργανα χρησιμοποιούσαν μια ραδιενεργή πηγή που εξέπεμπε φωτόνια μίας ενέργειας, όπως ^{125}I (28 keV) ή ^{241}Am (60 keV). Τα εξεταζόμενα μέρη έπρεπε να βυθιστούν σε νερό ή σε άλλο μέσο με πυκνότητα παρόμοια με αυτή του μαλακού ιστού. Το πρώτο (1970) εμπορικά SPA πυκνόμετρο είχε τη δυνατότητα για μετρήσεις στην κερκίδα, την πτέρνα, το ισχίο και το βραχιόνιο.

Η ποσότητα οστικής μάζας μπορεί να υπολογισθεί σύμφωνα με την εξίσωση 4.7.1. Το I_0 αντιστοιχεί στην προσπίπτουσα ένταση διαμέσου του μαλακού ιστού, το I_1 στην ένταση διαμέσου του οστού και του μαλακού ιστού, μ είναι ο συντελεστής εξασθένησης μάζας, ρ η πυκνότητα. Οι δείκτες B και S αναφέρονται στο οστό (bone) και στο μαλακό ιστό (soft tissue), αντίστοιχα⁴.

$$M_B = \frac{\rho_B \ln\left(\frac{I_0}{I_1}\right)}{(\mu_B \rho_B - \mu_S \rho_S)} \quad (\text{Εξίσωση 4.7.1})$$

4.8. Διφωτονική απορροφησιμετρία (Dual Photon Absorptiometry-DPA)

Η αντικατάσταση της μονοχρωματικής πηγής με μια διχρωματική αποτέλεσε σημαντική πρόοδο για την οστική πυκνομετρία, γιατί επέτρεπε μετρήσεις σε κρίσιμα σημεία, όπως το ισχίο και η ΟΜΣΣ, χωρίς την απαραίτητη εμβάπτιση σε υλικό σταθερού ισοδύναμου πάχους μαλακού ιστού. Αρχικά χρησιμοποιήθηκαν είτε δύο ραδιενεργές πηγές είτε μια που εξέπεμπε φωτόνια δύο ενεργειών (^{125}I (28 keV) και ^{241}Am (60 keV) ή ^{241}Am (60 keV) και ^{137}Cs (662 keV) ή ^{153}Gd (44 και 100 keV). Τα συστήματα DPA είχαν τη δυνατότητα να εκτιμούν τη σωματική σύσταση και τα ολικά οστικά ανόργανα άλατα, το λίπος και τον αδύνατο ιστό, χρησιμοποιώντας το μοντέλο τριών σωματικών διαμερισματικών. Κύριο μειονέκτημα της μεθόδου αυτής ήταν ότι απαιτούσαν μεγάλους χρόνους εξέτασης (20-40 min) για σαρώσεις ισχίου και ΟΜΣΣ και είχαν χαμηλή διακριτική ικανότητα (4-8 mm).

Η παρακάτω εξίσωση βρίσκεται σε πλήρη αντιστοιχία με την *εξίσωση 4.7.1* και οι δείκτες L και H αναφέρονται στη χαμηλή (low energy) και υψηλή ενέργεια (high energy) φωτονίων, αντίστοιχα⁴.

$$M_B = \frac{\ln\left(\frac{I_{0L}}{I_{1L}}\right) - \ln\left(\frac{I_{0H}}{I_{1H}}\right) \left(\frac{\mu_{SL}}{\mu_{SH}}\right)}{\mu_{BL} - \mu_{BH} (\mu_{SL} - \mu_{SH})} \quad (\text{Εξίσωση 4.7.2})$$

4.9. Φωτονική απορροφησιμετρία ακτίνων-Χ μιας ενέργειας (Single X-ray Absorptiometry-SXA)

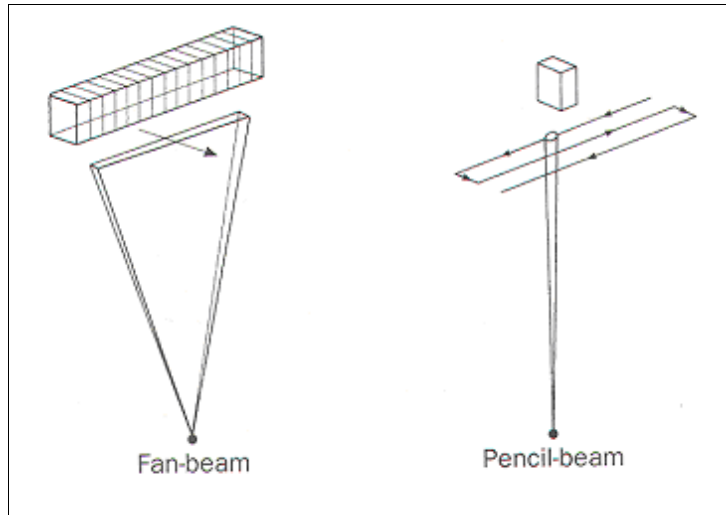
Οι τεχνικές φωτονικής απορροφησιμετρίας μειονεκτούσαν λόγω της ραδιενεργούς πηγής, η οποία απαιτούσε συχνή αντικατάσταση και βαθμονόμηση. Επιπλέον, η χαμηλή ροή φωτονίων απαιτούσε μεγάλους χρόνους ακτινοβολήσης και δυσκόλευε τη χωρική ανάλυση. Τα παραπάνω προβλήματα ξεπεράστηκαν με την αντικατάσταση της ραδιενεργούς πηγής με μια λυχνία εκπομπής ακτίνων-Χ χαμηλής ενέργειας (40 kV_p). Τα συστήματα αυτά συνοδεύονταν από ανιχνευτές κατάλληλους για τις μετρήσεις υψηλών ρυθμών ροής φωτονίων. Η μέθοδος SXA έδινε πιο ακριβή αποτελέσματα και αποδείχθηκε πολύτιμη στη διάγνωση της οστεοπόρωσης⁴.

4.10. Φωτονική απορροφησιμετρία ακτίνων-Χ δύο ενεργειών (Dual X-ray Absorptiometry-DXA)

Η μέθοδος DXA βασίζεται στη μέθοδο της φασματοσκοπίας ακτίνων-Χ, δηλαδή στη μέτρηση της διάδοσης ακτίνων-Χ με υψηλές και χαμηλές ενέργειες. Η μέθοδος DXA είναι παρόμοια με τη μέθοδο DPA αλλά ο χρόνος της εξέτασης μειώνεται λόγω της αύξησης του αριθμού των φωτονίων, ενώ παράλληλα βελτιώνεται η εικόνα και η ακρίβεια. Η μέθοδος DXA δίνει τη δυνατότητα να διαχωριστεί το οστό από το μαλακό ιστό. Μειονέκτημα της DXA αποτελεί το πολυενεργειακό φάσμα των ακτίνων-Χ. Τα σφάλματα που προκαλεί η σκλήρυνση της δέσμης στις μετρήσεις είναι: α) για μια συγκεκριμένη οστική πυκνότητα, το μετρούμενο ποσό διαφοροποιείται λόγω του πάχους του μαλακού ιστού και β) για συγκεκριμένο πάχος μαλακού ιστού, η μέτρηση της πυκνότητας δεν έγκειται σε γραμμική κλίμακα. Μπορεί να εκτιμήσει την οστική πυκνότητα για του ισχίου, της σπονδυλικής στήλης αλλά και των άκρων.

Η παραγωγή φωτονίων δύο ενεργειών υλοποιείται είτε με φίλτρα απορρόφησης κορυφών ή με εναλλαγή της τάσης εκπομπής (kV_p switching). Τα φίλτρα απορρόφησης είναι κατασκευασμένα από Κέριο (ή Δημήτριο) (Ce) και Σαμάριο (Sm) και διαχωρίζουν την πολυενεργειακή ακτίνα-Χ σε δύο ακτίνες, μία χαμηλής και μία υψηλής ενέργειας, δίνοντας ένα φάσμα παρόμοιο με αυτό του ^{154}Gd . Οι δέσμες που προκύπτουν είναι σχεδόν μονοχρωματικές, οπότε αποφεύγονται προβλήματα που σχετίζονται με τη σκλήρυνση της δέσμης. Ο δεύτερος τρόπος διφωτονικής ακτινοβολίας είναι η εναλλαγή της τάσης μεταξύ υψηλών και χαμηλών kV_p . Η κατανομή του φάσματος με αυτόν τον τρόπο παραγωγής είναι πλατύτερη και απαιτείται η βαθμονόμησή τους με φίλτρα που αναπαριστούν το οστό και το μαλακό ιστό.

Η πρώτη γενιά των μηχανημάτων DXA χρησιμοποιούσε έναν κατευθυντήρα οπής (pinhole collimator) που παρήγαγε μια λεπτή δέσμη ακτινοβολίας (pencil beam), η οποία ανιχνευόταν από έναν ανιχνευτή τοποθετημένο στο βραχίονα σάρωσης του μηχανήματος. Νεότερα συστήματα χρησιμοποιούν ευρεία δέσμη (fan beam). Στην τεχνική αυτή η δέσμη περνά από μία λεπτή σχισμή και ανιχνεύεται από συστοιχία ανιχνευτών που εδράζονται γραμμικά στο βραχίονα της σάρωσης. Η σάρωση γίνεται σε μία διεύθυνση, σε αντίθεση με την τεχνική pencil-beam (δύο διευθύνσεις) και ο χρόνος της εξέτασης μειώνεται σημαντικά⁴.



Εικόνα 4.3: Τεχνικές ευρείας και στενής δέσμης

4.11. Μαθηματικό υπόβαθρο της απορροφησιομετρίας DPA και DXA

Οι σαρωτές απορροφησιομετρίας ακτίνων-Χ αποκτούν δεδομένα κατά μήκος μιας συγκεκριμένης γραμμής σάρωσης (άξονας x) κατά πλάτος του σώματος και στη συνέχεια γίνεται κατά μήκος του άξονα (άξονας y), επαναλαμβάνοντας την ίδια διαδικασία. Η σάρωση raster οδηγεί στην λήψη μιας εικόνας σάρωσης που αποτελείται από εικονοστοιχεία (pixels), κάθε ένα με συγκεκριμένη τιμή x και y. Η οστική πυκνότητα ποσοτικοποιείται ως συνάρτηση των x και y, με χρήση των παρακάτω αλγορίθμων.

Κατά την διάρκεια της ανάλυσης της σάρωσης, αλγόριθμοι επεξεργασίας εικόνας αναγνωρίζουν τα όρια μεταξύ των ανατομικών περιοχών, επιτρέπουν τον καθορισμό των περιοχών ενδιαφέροντος και στη συνέχεια υπολογίζουν την μέση τιμή του BMD στις περιοχές αυτές σε gr/cm^2 . Η BMC υπολογίζεται με τον πολλαπλασιασμό της BMD με την προβαλλόμενη επιφάνεια (cm^2) της ανατομικής περιοχής.

Αλληλεπίδραση των φωτονίων με τον μαλακό ιστό και το οστό

Όταν μία δέσμη διέρχεται μέσω ενός υλικού εξασθενεί μέσω αλληλεπιδράσεων φωτοηλεκτρικού φαινομένου και φαινομένου Compton. Ο βαθμός εξασθένησης εξαρτάται από την ενέργεια των φωτονίων, τα άτομα και το πάχος του υλικού. Για ομοιογενές υλικό με μαζικό συντελεστή εξασθένησης μ (cm^2/gr), πυκνότητα ρ (gr/cm^3) και πάχος w (cm) στο σημείο (x, y), η διερχόμενη ένταση I σχετίζεται με την προσπίπτουσα ένταση I_0 σύμφωνα με την σχέση:

$$I = I_0 \cdot e^{-\mu w} \quad (\text{Εξίσωση 4.11.1})$$

Πρακτικά η ύλη είναι ανομοιογενής και αποτελείται από υλικά, με διαφορετικό μαζικό συντελεστή εξασθένησης, πυκνότητα και πάχος. Θεωρώντας ότι η δέσμη διέρχεται μέσω N διαφορετικών υλικών, η εξίσωση 4.11.1 γίνεται:

$$I = I_0 \cdot e^{-\sum_{i=1}^N \mu_i \rho_i w_i} \quad (\text{Εξίσωση 4.11.2})$$

Απορροφησιομετρία μονής ενέργειας (μονού φωτονίου και ακτίνων-Χ μιας ενέργειας):

Για τα συστήματα SPA και SXA, θεωρούμε ότι στην τελευταία εξίσωση υπάρχουν μόνο δύο υλικά που συνεισφέρουν στην εξασθένηση, το οστό και ο μαλακός ιστός. Επομένως η εξίσωση (2) γίνεται:

$$I = I_0 \cdot e^{-(\mu_s \rho_s w_s + \mu_b \rho_b w_b)} \quad (\text{Εξίσωση 4.11.3})$$

όπου οι δείκτες s και b αντιστοιχούν στο μαλακό ιστό (soft tissue) και το οστό (bone) αντίστοιχα. Λογαριθμίζοντας την εξίσωση, προκύπτει:

$$\ln(I/I_0) = \mu_s \rho_s w_s + \mu_b \rho_b w_b \quad (\text{Εξίσωση 4.11.4})$$

Για την απλοποίηση της τελευταίας εξίσωσης:

$$J = \mu_s \rho_s w_s + \mu_b \rho_b w_b \quad (\text{Εξίσωση 4.11.5})$$

Εάν το ολικό πάχος $W = w_s + w_b$ μέσω του μαλακού ιστού και του οστού διατηρείται σταθερό, τοποθετώντας το αντιβράχιο του ασθενούς σε μέσο ισοδύναμο μαλακού ιστού, όπως το νερό, η τελευταία εξίσωση γράφεται:

$$J = \mu_s \rho_s (W - w_b) + \mu_b \rho_b w_b \quad (\text{Εξίσωση 4.11.6})$$

Και το πάχος του οστού w_b στο σημείο (x, y) μπορεί να υπολογιστεί:

$$w_b = \frac{J - \mu_s \rho_s W}{\mu_b \rho_b - \mu_s \rho_s} \quad (\text{Εξίσωση 4.11.7})$$

Το επίπεδο της βασικής γραμμής μεταβίβασης στο σχήμα όπου η δέσμη τέμνει μόνο μαλακό ιστό και το ισοδύναμο υλικό, δίνεται από την εξίσωση:

$$J_s = -\ln(I_s/I_0) = \mu_s \rho_s W \quad (\text{Εξίσωση 4.11.8})$$

Αντικαθιστώντας με J_s στην εξίσωση (7) απλοποιείται η εξίσωση δίνοντας:

$$w_s = \frac{J - J_s}{\mu_b \rho_b - \mu_s \rho_s} \quad (\text{Εξίσωση 4.11.9})$$

Η BMD στο σημείο (x, y) σε gr/cm^2 δίνεται από τη σχέση:

$$\text{BMD} = \rho_b w_b = \frac{\rho_b (J - J_s)}{\mu_b \rho_b - \mu_s \rho_s} \quad (\text{Εξίσωση 4.11.10})$$

Απορροφησιμετρία διπλής ενέργειας (διπλού φωτονίου και ακτίνων-Χ δύο ενεργειών):

Για συστήματα DPA και DXA είναι χρήσιμο να αντικαταστήσουμε τους όρους $\rho_s w_s$ και $\rho_b w_b$ στην εξίσωση (3) με M_s και M_b που δείχνουν τις επιφανειακές πυκνότητες μαλακού ιστού και οστού στο σημείο (x, y) σε μονάδες gr/cm^2 . Για κάθε ενέργεια φωτονίου, υπάρχουν τώρα δύο εξισώσεις μεταβίβασης. Εάν οι τονισμένες μεταβλητές δηλώνουν τη δέσμη ακτινοβολίας χαμηλής ενέργειας και οι μη τονισμένες μεταβλητές δηλώνουν τη δέσμη ακτινοβολίας υψηλής ενέργειας, οι δύο εξισώσεις γράφονται:

$$\text{Χαμηλής ενέργειας : } I' = I'_0 \exp[-(\mu'_s M_s + \mu'_b M_b)] \quad (\text{Εξίσωση 4.11.11a})$$

$$\text{Υψηλής ενέργειας : } I = I_0 \exp[-(\mu_s M_s + \mu_b M_b)] \quad (\text{Εξίσωση 4.11.11b})$$

Όπως παραπάνω είναι χρήσιμο να αντικατασταθούν οι λογαριθμικοί παράγοντες διέλευσης με J δίνοντας τις δύο εξισώσεις:

$$J' = \mu'_s M_s + \mu'_b M_b \quad (\text{Εξίσωση 4.11.12a})$$

$$J = \mu_s M_s + \mu_b M_b \quad (\text{Εξίσωση 4.11.12b})$$

Με την προϋπόθεση ότι οι τέσσερις συντελεστές εξασθένησης είναι γνωστοί, οι εξισώσεις (12a) και (12b) είναι δύο ταυτόχρονες εξισώσεις οι οποίες καθιστούν δυνατό τον υπολογισμό των επιφανειακών πυκνοτήτων του οστού και του μαλακού ιστού από τους παράγοντες διέλευσης που μετρώνται στις δύο ενέργειες φωτονίων. Λύση των δύο εξισώσεων δίνει:

$$M_b = \frac{J' - (\mu'_s / \mu_s) J}{\mu'_b - (\mu'_s / \mu_s) \mu_b} \quad (\text{Εξίσωση 4.11.13a})$$

$$M_s = \frac{(\mu'_b / \mu_b) J - J'}{(\mu'_b / \mu_b) \mu_s - \mu'_s} \quad (\text{Εξίσωση 4.11.13b})$$

Η εξίσωση (13a) αποτελεί την βάση για τον καθορισμό της BMD στα συστήματα DPA και DXA. Η αξία της υπόκειται στην θεώρηση ότι οι συντελεστές εξασθένησης για το οστό και τον μαλακό ιστό είναι γνωστοί και για τις δύο ενέργειες. Όμως, η σύσταση του μαλακού ιστού ποικίλει από άτομο σε άτομο εξαιτίας των ποικίλων αναλογιών λιπώδους και αδύνατου ιστού, οπότε δεν είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν καθορισμένες τιμές των μ'_s και μ_s . Για πρακτικούς λόγους, θεωρείται ότι το μη-λιπώδες και το λιπώδες μέρος είναι ομοιόμορφα καταναμημένα σε όλη την έκταση του μαλακού ιστού του εξεταζομένου. Ορίζοντας τον 'R-παράγοντα' R_s ως:

$$R_s = \mu'_s / \mu_s \quad (\text{Εξίσωση 4.11.14})$$

Η εξίσωση 4.11.13a γίνεται:

$$M_b = \frac{J' - R_s J}{\mu'_b - R_s \mu_b} \quad (\text{Εξίσωση 4.11.15})$$

Στο τμήμα της γραμμής σάρωσης που αντιστοιχεί σε μαλακό ιστό και όπου δεν παρουσιάζεται οστό, $M_b = 0$ και η εξίσωση 4.11.15 μπορεί να δώσει το R_s ως λόγο των λογαρίθμων των συντελεστών εξασθένησης:

$$R_s = J'_s / J_s \quad (\text{Εξίσωση 4.11.16})$$

όπου ο δείκτης s δηλώνει ότι οι μετρήσεις εξασθένησης αφορούν τον μαλακό ιστό. Πρακτικά, η επόμενη επαναλαμβανόμενη διαδικασία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση γραμμής-προς-γραμμή του R_s και τον υπολογισμό της BMD:

- Εκτίμηση του R_s , υπολογίζοντας για παράδειγμα τον μέσο όρο των J'_s / J_s για όλα τα σημεία κατά μήκος της γραμμής σάρωσης.
- Υπολογισμός της BMD για κάθε σημείο μέσω της εξίσωσης 4.11.15
- Διαχωρισμός των μετρούμενων σημείων σε pixels οστού και μαλακού ιστού, με την εφαρμογή κατωφλίου.
- Επαναυπολογισμός του R_s υπολογίζοντας τον μέσο όρο της εξίσωσης 4.11.16 για όλα τα pixels που έχουν χαρακτηριστεί ως μαλακός ιστός.
- Επαναλαμβάνονται τα βήματα 2-4 έως ότου το R_s να σταματήσει να μεταβάλλεται.
- Εξομαλύνονται οι άκρες του οστού για να εξαλειφθούν απομονωμένα σημεία οστού που παράγονται από θόρυβο.
- Εκθέτονται τα σημεία οστού και μαλακού ιστού για να εγκριθούν από τον χειριστή.
- Καθορίζονται οι περιοχές ενδιαφέροντος.
- Καθορίζεται η προβαλλόμενη περιοχή οστού, καταμετρώντας όλα τα pixels που έχουν σηματοδοτηθεί ως οστό σε κάθε περιοχή ενδιαφέροντος.
- Καθορίζεται η BMD σε κάθε περιοχή ενδιαφέροντος υπολογίζοντας τον μέσο όρο των τιμών της BMD για όλα τα ξεχωριστά pixels οστού.
- Υπολογίζεται η BMC ως: $BMC = BMD \times \text{Area}$.
- Αναγράφονται τα αποτελέσματα και τυπώνεται η αναφορά.

Η τιμή του R_s σχετίζεται με το κλάσμα του λίπους και παρέχει μία βάση για μετρήσεις του σώματος. Αυτή η μέθοδος είναι ακριβής μόνο για ομοιόμορφη κατανομή λίπους. Στην πραγματικότητα, το λίπος τείνει να συσσωρεύεται στον υποδόριο λιπώδη ιστό και σε θυλάκια λίπους στην περιοχή της κοιλιάς. Ωστόσο, θεωρώντας ότι η σύσταση του μαλακού ιστού στα σημεία της γραμμής αναφοράς κατά μήκος της γραμμής

σάρωσης είναι αντιπροσωπευτική του μαλακού ιστού που καλύπτει το οστό, η μέθοδος εξακολουθεί να αποτελεί πολύ καλή προσέγγιση.

Σφάλματα στην εκτίμηση του R_s απορρέουν αρχικά από σφάλματα ακρίβειας. Παρόλα αυτά, σφάλματα επαναληψιμότητας μπορεί να προκύψουν αν μεταξύ διαδοχικών μετρήσεων πραγματοποιηθούν σημαντικές μεταβολές στην σύσταση του σώματος⁴.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΑΝ

Στο κεφάλαιο αυτό περιγράφονται τα υλικά και οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για την πραγματοποίηση της μελέτης. Το πρώτο μέρος αφορά τους ασθενείς και θέτει τα κριτήρια σύμφωνα με τα οποία συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Τα μηχανήματα της οστικής μέτρησης (Prodigy Pro™, GE Medical Systems Lunar Corporation, Madison, Wisconsin) και της ποσοτικής υπερηχογραφίας Achilles InSight GE, USA) περιγράφονται στο δεύτερο μέρος. Ακόμη περιλαμβάνονται οι αιματολογικές εξετάσεις στις οποίες υποβλήθηκαν οι εξεταζόμενοι και η περιγραφή των ερωτηματολογίων. Τέλος, περιγράφεται η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων, που περιλαμβάνει τους ελέγχους που πραγματοποιήθηκαν (F-test, T-test, έλεγχος γραμμικής παλινδρόμησης) και η ανάλυση ROC.

5.1. Ασθενείς

Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε σύνολο 50 γυναικών της καυκάσιας φυλής ηλικίας 41-82 ετών. Η παραπομπή για έλεγχο οστεοπυκνόμετρίας έγινε σε συνεργασία με το θεράποντα Ιατρό Ορθοπεδικής κατόπιν της εξέτασης των ασθενών στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία ή στην ορθοπεδική κλινική.

Ο έλεγχος περιελάμβανε μετρήσεις οστικής πυκνότητας στις κάτωθι ανατομικές περιοχές:

- ο στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης
- ο στο αριστερό και δεξί μηριαίο

Οι μετρήσεις της οστικής πυκνότητας με το σύστημα DXA λειτουργούν ως μετρήσεις αναφοράς για τη μελέτη, καθώς θεωρείται «gold standard» τεχνική για την εκτίμηση της οστεοπόρωσης.

Ο έλεγχος περιελάμβανε επίσης:

- ο Μέτρηση της οστικής πυκνότητας με το μηχάνημα υπερήχων Achilles Insight
- ο Μέτρηση των επιπέδων ασβεστίου και φωσφόρου στο αίμα
- ο Μέτρηση των επιπέδων των οιστρογόνων στο αίμα

Τέλος, οι ασθενείς συμπλήρωναν τα ερωτηματολόγια OST και OSIRIS για την εκτίμηση της πιθανότητας οστεοπορωτικού κατάγματος.

Για τις ανάγκες της μελέτης το σύνολο του δείγματος δείγμα διαχωρίστηκε κάθε φορά σε επί μέρους ομάδες με κριτήριο:

- ο το T-score. Με βάση αυτό το κριτήριο, προέκυψαν 2 ομάδες: γυναίκες με T-score ≥ -1.5 που θεωρούνται *φυσιολογικές* και γυναίκες με T-score < -1.5 που σύμφωνα με το χρειάζονται θεραπεία για την οστεοπόρωση και από δω και στο εξής θεωρούνται *οστεοπορωτικές*.
- ο την εμμηνόπαυση. Με βάση το κριτήριο της εμμηνόπαυσης, το δείγμα χωρίστηκε σε τρεις ομάδες. *Προεμμηνοπαυσιακές* γυναίκες (γυναίκες χωρίς διαταραχές στην έμμηνο ρύση), *περιεμμηνοπαυσιακές* γυναίκες (γυναίκες που είναι στην εμμηνόπαυση για μέγιστο χρονικό διάστημα 5 ετών) και *μετεμμηνοπαυσιακές* γυναίκες (γυναίκες που είναι στην εμμηνόπαυση για τουλάχιστον 5 έτη).

Πριν την μέτρηση, όλες οι εξεταζόμενες κλήθηκαν να συμπληρώσουν προσωπικό ερωτηματολόγιο με σκοπό τη διερεύνηση πιθανών δευτεροπαθών

αιτίων οστεοπόρωσης ή οστεοπορωτικού κατάγματος. Οι ερωτήσεις αφορούσαν δημογραφικά στοιχεία, καθώς και δεδομένα του ιατρικού τους ιστορικού όπως: τα αποτελέσματα παλαιότερων μετρήσεων οστεοπυκνομετρίας, εάν έπασχαν από πρόσφατα ή χρόνια νοσήματα, τη λήψη φαρμάκων κατά της οστεοπόρωσης, ενδεχόμενη νόσο του θυρεοειδούς αδένος (υπερθυρεοειδισμό, υποθυρεοειδισμό, υπερπαραθυρεοειδισμό) και λήψη φαρμάκων για οποιαδήποτε πάθηση του θυρεοειδούς. Γυναίκες που λάμβαναν οποιαδήποτε θεραπεία για την οστεοπόρωση αποκλείστηκαν όπως επίσης ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία για παθήσεις του θυρεοειδούς και του παραθυρεοειδούς αδένος.

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε με την έγκριση της Επιτροπής Βιοηθικής (Ethical Committee) του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου. Όλες οι εξεταζόμενες συμμετείχαν με την συγκατάθεση τους κατόπιν σχετικής ενημέρωσης για το περιεχόμενο και το σκοπό της μελέτης.

5.2. Το μηχάνημα DXA

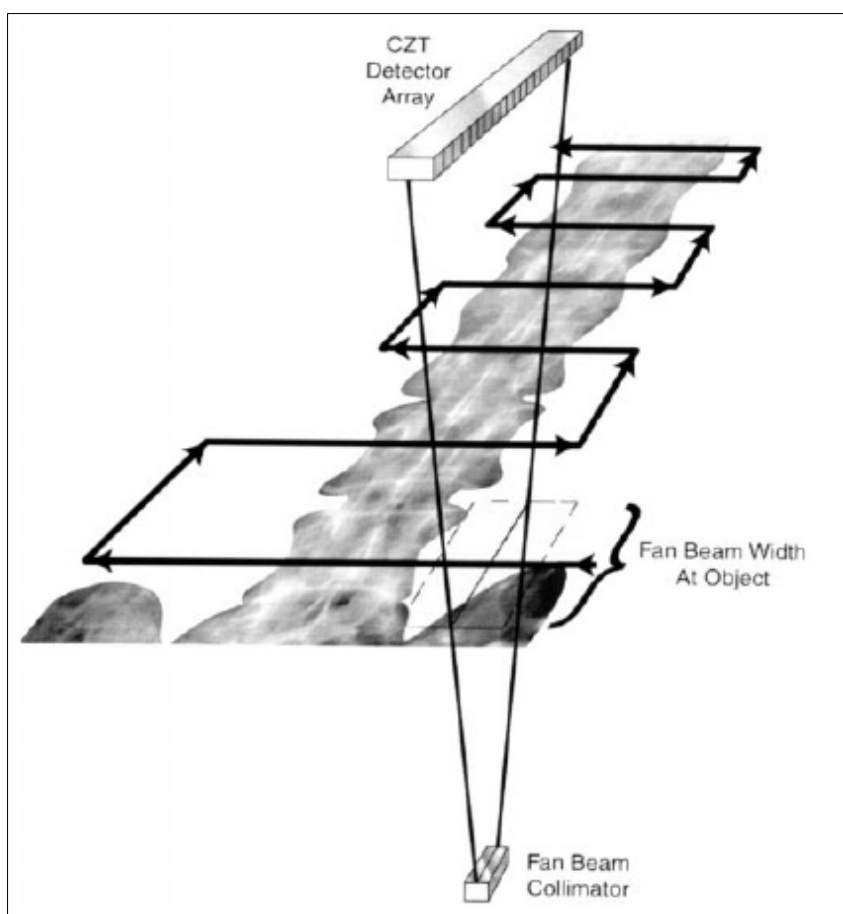
Το μηχάνημα DXA πάνω στο οποίο βασίστηκε η εργασία είναι της εταιρίας General Electric (Lunar, Prodigy) και βρίσκεται στο χώρο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου στο Ηράκλειο. Είναι ειδικό, ψηφιακό μηχάνημα τελευταίας γενιάς και εγκαταστάθηκε στο ΠΑΓΝΗ το 2005.



Εικόνα 6.1: Το μηχάνημα DXA του ΠΑΓΝΗ

Το τραπέζι σάρωσης (Εικόνα 6.1) χρησιμεύει για να ξαπλώνει ο ασθενής κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Το τραπέζι έχει διαστάσεις 262,2x109,3x128,3 cm και βάρος 272,16 kg. Το μέγιστο βάρος του ασθενούς μπορεί να είναι 136 kg. Στο εσωτερικό του τραπεζιού είναι τοποθετημένος ένας σωλήνας ακτίνων-Χ, ο οποίος παράγει την απαιτούμενη ακτινοβολία, καθώς και τα άλλα ηλεκτρονικά εξαρτήματα του μηχανήματος. Ακριβώς πάνω από το τραπέζι βρίσκεται προσαρτημένος ο βραχίονας σάρωσης. Στον βραχίονα είναι τοποθετημένη μια σειρά στερεών, ψηφιακών ανιχνευτών, που είναι κατασκευασμένοι από κάδμιο- ψευδάργυρο-τελλουρίδιο (CZT). Οι ανιχνευτές αυτοί λειτουργούν παλμικά (η ταχύτητα των παλμών είναι πολύ γρήγορη) και μπορούν να διακρίνουν τα φωτόνια χαμηλής και υψηλής ενέργειας. Μια δέσμη laser εξέρχεται από αυτόν τον βραχίονα η οποία είναι απαραίτητη για τη σωστή τοποθέτηση του εξεταζόμενου. Με τα ειδικά κουμπιά, μπορεί ο χρήστης να μετακινεί το βραχίονα μέχρι να φθάσει στην επιθυμητή περιοχή, η οποία διαφέρει για κάθε εξέταση. Το μηχάνημα DXA λειτουργεί αποκλειστικά με τον Η/Υ. Μέσω του λειτουργικού προγράμματος (Lunar, Encore,

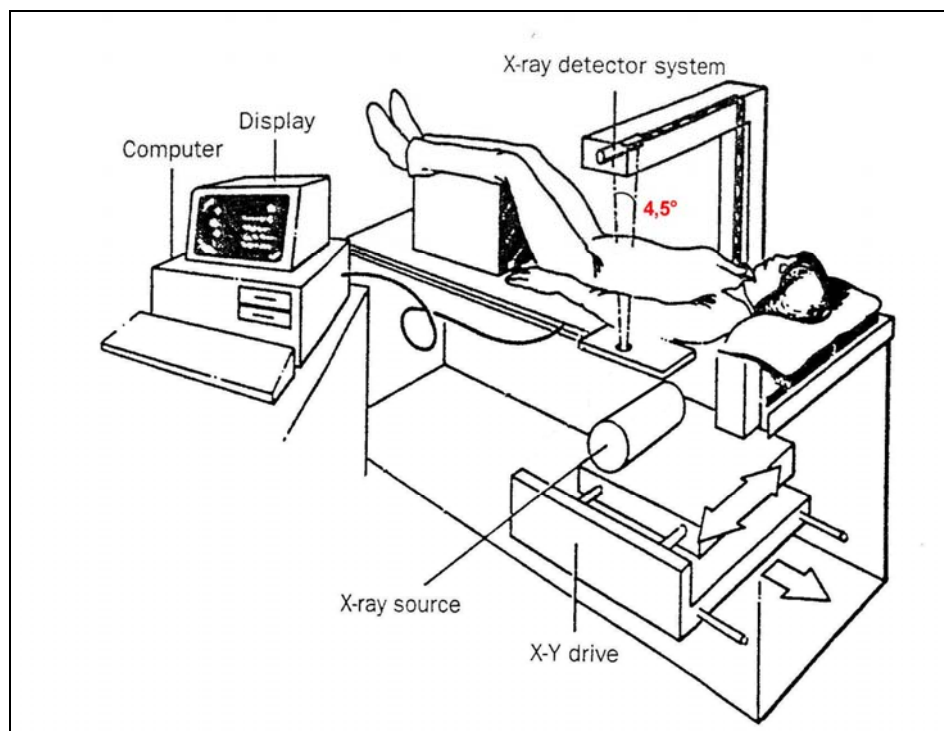
HL7), το DXA μπορεί να διεξάγει εξετάσεις στη σπονδυλική στήλη, στα ισχία, στο αντιβράχιο, σε τεχνητά μέλη καθώς και να κάνει έλεγχο ποιότητας. Το σύστημα περιλαμβάνει αυτόματη βαθμονόμηση και αυτόματο διαγνωστικό πρόγραμμα. Έχει τη δυνατότητα για SmartScan, ένα έξυπνο σύστημα σάρωσης, κατά το οποίο η απόκτηση της εικόνας ξεκινά με ολόκληρο το παράθυρο σάρωσης και αυτόματα επικεντρώνεται στο οστό προς εξέταση. Με αυτή τη λειτουργία, οι χρόνοι σάρωσης και οι περιοχές μέτρησης μειώνονται. Το μηχάνημα δεν έχει τη δυνατότητα μεγέθυνσης. Η σάρωση γίνεται μόνο μία φορά, δηλαδή δεν χρειάζεται να γίνει μια προεπισκόπηση του ασθενούς για να ληφθεί η μέτρηση.



Εικόνα 6.2: Το μηχάνημα εκπέμπει μια ευρεία δέσμη, η οποία ακολουθεί την κίνηση του μαιάνδρου

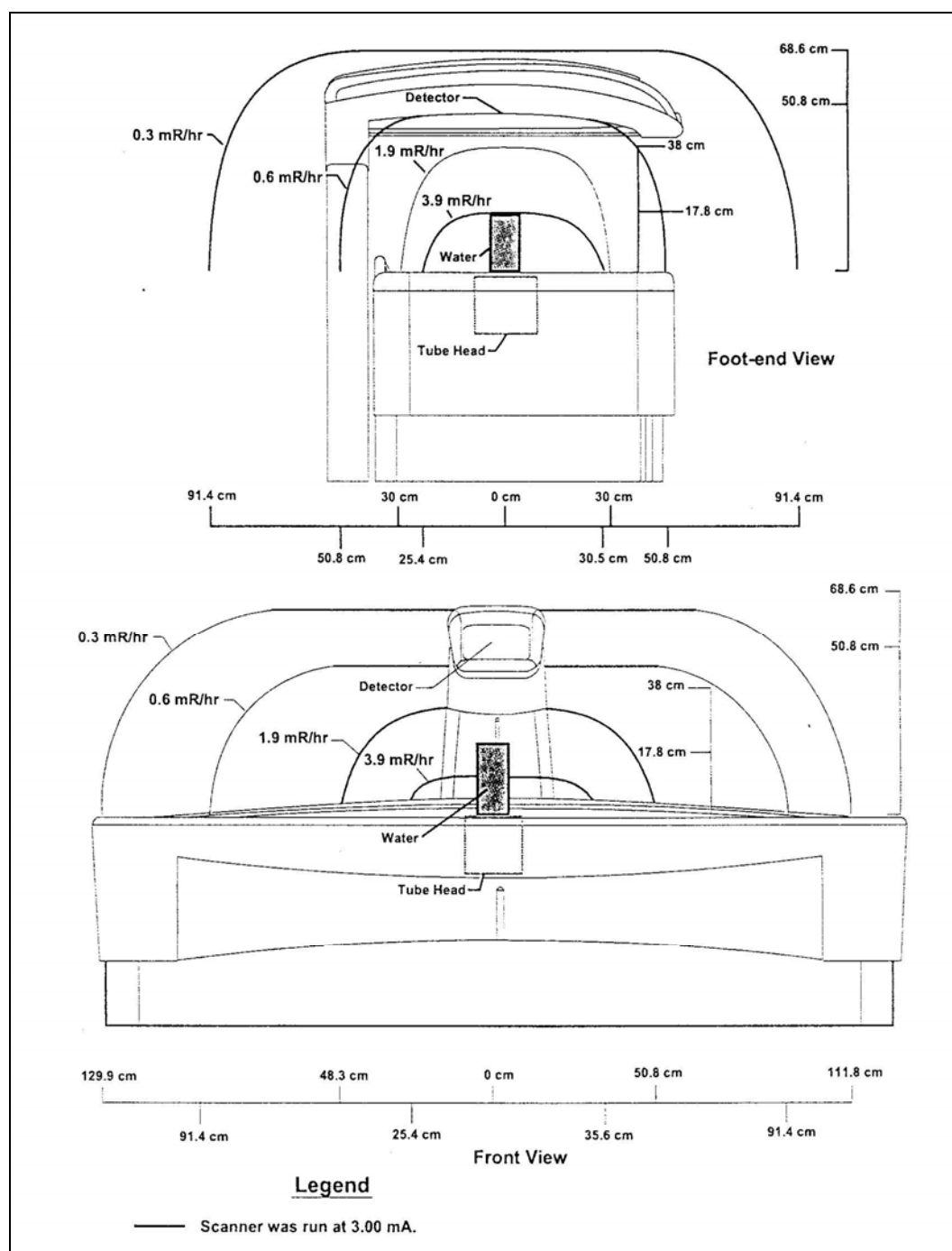
Τα χαρακτηριστικά λειτουργίας της καθοδικής λυχνίας είναι ότι λειτουργεί στα 76 kV και με ένα φίλτρο K-edge κερίου (Ce) παράγει φωτόνια ενέργειας 38 και 70 keV. Η παραγωγή των ακτίνων-X είναι ιδιαίτερα σταθερή με διακυμάνσεις $\pm 0,05\%$. Η σάρωση γίνεται με μια στενή δέσμη τύπου fan με γωνία $4,5^\circ$ (narrow angle fan beam-εικόνα 6.2). Ταυτόχρονα, η ακτίνα κινείται εγκάρσια και κατά

μήκος του ασθενή. Αυτό το είδος της ακτίνας είναι ιδιαίτερα πρακτικό, καθώς ο χρόνος εξέτασης μειώνεται και αυξάνεται η ακρίβεια των μετρήσεων αφού συνδυάζει τον τρόπο σάρωσης του pencil beam και τις ιδιότητες του fan beam.



Εικόνα 6.3: Σχέδιο του μηχανήματος DXA κατά τη διάρκεια μιας εξέτασης

Κατά τη διάρκεια της εξέτασης, το διάφραγμα ανοίγει και οι ακτίνες-Χ διέρχονται μέσω του τραπεζιού και φθάνουν στον ασθενή. Το πεδίο ακτινοβολίας στην επιφάνεια του τραπεζιού είναι 19,2x3,3 mm. Ο καθοδικός σωλήνας καλύπτεται από οξειδία του μολύβδου (lead oxide shielding), ώστε να μειώνονται τα επίπεδα της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας γύρω από το τραπέζι. Η εταιρία GE προσδιόρισε την ποσότητα της ακτινοβολίας εισόδου με ένα ηλεκτρόμετρο (Victoreen model 530 precision Electrometer/dosimeter) και θάλαμο ιονισμού (Victoreen, model 660-5 Ion Chamber), τα αποτελέσματα του οποίου φαίνονται στον πίνακα 6.2. Επιπλέον, η εικόνα 6.4 παρουσιάζει ένα ισοδοσικό διάγραμμα για τη σκεδαζόμενη ακτινοβολία. Οι μετρήσεις για αυτό έγιναν με τη βοήθεια ενός δοσιμέτρου (Survey meter Victoreen 470A) και ενός phantom νερού 20,32 cm. Γενικά, σε απόσταση ενός μέτρου με λειτουργία του μηχανήματος σε 3 mA η σκεδαζόμενη ακτινοβολία ήταν μικρότερη από 0,6 mR/hr ($\mu\text{Sv/hr}$).



Εικόνα 6.4 : Ισοδοσικό διάγραμμα

Το μηχάνημα, ανάλογα με τα δεδομένα εισόδου, καθορίζει τη λειτουργία του (modes). Ο υπολογισμός που γίνεται για να κατατάξει τους ασθενείς σε ομάδες ανάλογα με τον δείκτη μάζας σώματος (bone mass index, BMI) είναι το πηλίκο του βάρους του ασθενή σε kg προς το τετράγωνο του ύψους του (σε m):

$$BMI = \frac{\text{Βάρος}}{\text{Υψος}^2}$$

Ανάλογα με το αποτέλεσμα του παραπάνω υπολογισμού, το DXA επιλέγει αυτόματα μία από τις εξής λειτουργίες:

Λειτουργία (Modes)	Πάχος ασθενή (Patient thickness)
Παχύς (thick)	>25
Κανονικός (standard)	13-25
Αδύνατος (thin)	<13

Πίνακας 6.1: Κατάταξη των ασθενών από το λειτουργικό σύστημα του DXA με βάση το BMI

Οι εξετάσεις που μπορεί να πραγματοποιήσει το μηχάνημα DXA είναι οι εξής:

- ΠΟ σπονδυλική στήλη, η οποία περιλαμβάνει τους σπονδύλους L5 έως τον L1 και κατά την οποία η ακτινοβολία διέρχεται του ασθενή προσθοπίσθια (AP spine anterior- posterior)
- Πλευρική σπονδυλική στήλη, η οποία περιλαμβάνει τους σπονδύλους L5 έως τον L1, όπως η παραπάνω εξέταση αλλά σε αυτή την περίπτωση ο ασθενής είναι ξαπλωμένος σε εμβρυακή στάση και δέχεται την ακτινοβολία πλευρικά (lateral spine)
- ΠΟ σπονδυλική στήλη (L5-T4), η οποία περιλαμβάνει τους σπονδύλους L5 έως τον T4 και η ακτινοβολία προσπίπτει πάνω στον ασθενή προσθοπίσθια (APVA)
- Ολόσωμη, όπου το DXA σκανάρει όλο το σώμα και έχει τη δυνατότητα να προσδιορίσει την ποσότητα μαλακού ιστού, καθώς και να παράγει αναφορά για αυτή την ποσότητα με ή χωρίς λίπος (wholebody)
- Ισχίο ή διπλό ισχίο, όπου το μηχάνημα εστιάζει στον αυχένα του ισχίου. Η εξέταση του διπλού ισχίου δίνει αμφότερα αποτελέσματα για το δεξί και το αριστερό ισχίο και εμφανίζει μέσους όρους και διαφορές για τα δύο ισχία, χωρίς να χρειάζεται ο ασθενής να αλλάξει θέση. Η χρήση του μέσου όρου των δύο ισχίων μπορεί να βελτιώσει την ακρίβεια κατά 30%
- Αντιβράχιο, στην οποία μόνο το χέρι του ασθενή εκτίθεται πρωτογενώς στην ακτινοβολία από το κέντρο του καρπού έως την ωλένη (forearm)

- ο Τεχνητά μέλη. Χρησιμοποιείται για ασθενείς που έχουν εμφυτεύματα στο μηριαίο οστό (orthopaedic)
- ο Μικρό ζώο, το οποίο μπορεί να μετρήσει την οστική πυκνότητα ενός μικρού ζώου (small animal)

Ο πίνακας 5.4 δείχνει για κάθε επιλογή εξέτασης και κάθε λειτουργία του μηχανήματος την τάση και την ένταση του ρεύματος που χρειάζεται για τη λειτουργία του σωλήνα των ακτίνων-Χ, το πεδίο σάρωσης, το χρόνο ακτινοβολήσης και τη δόση εισόδου για το δέρμα, όπως αυτά μετρήθηκαν από την εταιρία κατασκευής. Η τάση έχει διακύμανση ± 3 kV, το ηλεκτρικό ρεύμα διαφέρει κατά 1% του μέγιστου ρεύματος, οι χρόνοι ακτινοβολήσης αρχίζουν με το άνοιγμα του διαφράγματος και τελειώνουν με το κλείσιμό του, τα μεγέθη των περιοχών σάρωσης και οι χρόνοι ακτινοβολήσης μειώνονται με τη λειτουργία SmartScan και όλες οι παραπάνω μετρήσεις έχουν διεξαχθεί για ασθενή ύψους 150 cm και χωρίς SmartScan. Το DXA περιλαμβάνει παιδιατρικά δεδομένα (pediatric), τα οποία επιτρέπουν στο χρήστη να λαμβάνει τιμές για την οστική πυκνότητα ατόμων ηλικίας 5-19 ετών.

Λειτουργία (Mode)		Παροχή ηλεκτρικού ρεύματος (current)		Περιοχή ακτινοβολήσης (Typical measurement area)	Χρόνος ακτινοβολήσης (Irradiation time)	Ακτινοβολία εισόδου (Skin entrance dose)
Εξέταση (Examination)	Πάχος ασθενή	kV	mA	cm ²	sec	μGy
ΠΟ Σπονδυλική						
Στήλη (AP Spine)	Thick	76	3	15,1x12	55	83
ΠΟ Σπονδυλική						
Στήλη (AP Spine)	Standard	76	3	15,1x12	29	37
ΠΟ Σπονδυλική						
Στήλη (AP Spine)	Thin	76	0,75	15,1x12	29	9
Διπλό Ισχίο	Thick	76	3	2x15,1x12	111	83

Λειτουργία (Mode)		Παροχή ηλεκτρικού ρεύματος (current)		Περιοχή ακτινοβολήσης (Typical measurement area)	Χρόνος ακτινοβολήσης (Irradiation time)	Ακτινοβολία εισόδου (Skin entrance dose)
<i>(Dual Femur)</i>						
Διπλό Ισχίο (Dual Femur)	Standard	76	3	2x15,1x12	58	37
Διπλό Ισχίο (Dual Femur)	Thin	76	0,75	2x15,1x12	58	9
Ολόσωμη (Total Body)	Thick	76	0,15	150,8x60	645	0.8
Ολόσωμη (Total Body)	Standard/ Thin	76	0,15	150,8x60	294	0,4
Πλευρική Σπονδυλική Στήλη (LVA)	Standard	76	3	15,1x12	55	83
Αντιβράχιο (Forearm)	Standard	76	0,15	13,4x10	22	2

Πίνακας 6.2: Στοιχεία εξετάσεων του μηχανήματος DXA

Προσθοπίσθια Μέτρηση της Οστικής Πυκνότητας στην ΟΜΣΣ

Μετά την ευθυγράμμιση του σώματος του ασθενή τοποθετείται στην κνήμη του πλαίσιο από αφρώδες υλικό για την ανύψωση των ποδιών του, έτσι ώστε οι μηροί του να σχηματίσουν γωνία 60°-90° με το επάνω μέρος της εξεταστικής τράπεζας. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται ο καλύτερος διαχωρισμός των σπόνδυλων. Η σάρωση ξεκινά 5 cm κάτω από τις λαγόνιες ακρολοφίες και σταματά 4 cm πάνω από το στερνό έτσι ώστε στη μέτρηση να περιλαμβάνεται το σύνολο της οσφυϊκής μοίρας (O1-O4). Η σάρωση ολοκληρώνεται στον 12^ο θωρακικό σπόνδυλο (T12). Τα αποτελέσματα περιέχουν τις τιμές BMD, BMC, T-Score, Z-score, bone area, πλάτος, ύψος για τους οσφυϊκούς σπονδύλους O1, O2, O3, O4, O1-O2, O1-O3, O2-O3, O2-

04, 03-04 και για το σύνολο 01-04. Στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκαν οι τιμές του T-Score για το σύνολο των σπονδύλων 01-04.

Εγγύς μηριαίο

Μετά την ευθυγράμμιση του σώματος του ασθενή τοποθετείται το υποπόδιο γωνίας 300 το οποίο ευθυγραμμίζεται με γραμμή αναφοράς την κεντρική γραμμή του τραπεζιού σάρωσης. Εν συνέχεια, τα δυο άκρα των ποδιών προσαρτώνται σε αυτό με ειδικούς ιμάντες, ώστε οι κνήμες και οι επιγονατίδες να είναι στραμμένες προς το εσωτερικό. Η εσωτερική στροφή συμβάλλει στην στρέψη του μείζονος τροχαντήρα, ώστε να καταστεί δυνατή η μέτρηση της οστικής πυκνότητας στην περιοχή του αυχένα του μηριαίου. Στην οθόνη του μηχανήματος κατά την εξέταση του μηριαίου οστού πρέπει να απεικονίζονται ο μείζων τροχαντήρας, ο μηριαίος αυχένας, και το ισχίο.

Τα αποτελέσματα της σάρωσης DualFemur περιέχουν τις τιμές BMD, BMC, T-Score, Z-score, bone area για τον αυχένα του μηριαίου (αριστερά, δεξιά, το μέσο όρο αριστερού και δεξιού, τη διαφορά αριστερού και δεξιού), τον τροχαντήρα (αριστερά, δεξιά, το μέσο όρο αριστερού και δεξιού, τη διαφορά αριστερού και δεξιού), τους θαλάμους (αριστερά, δεξιά, το μέσο όρο αριστερού και δεξιού, τη διαφορά αριστερού και δεξιού) και το σύνολο του μηριαίου (αριστερό, δεξί, το μέσο όρο αριστερού και δεξιού και τη διαφορά αριστερού και δεξιού)²⁰.

Στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκαν οι τιμές T-Score για το σύνολο των μηριαίων οστών.

5.3. Μηχάνημα Υπερήχων

Οι μετρήσεις της ταχύτητας του ήχου πραγματοποιήθηκαν με το σύστημα Achilles InSight Ultrasonometer. Πρόκειται για μία συσκευή που χρησιμοποιεί υπερηχητικά κύματα υψηλής συχνότητας για να εκτιμήσει την κατάσταση του οστού της πτέρνας.



Εικόνα 6.5: Σύστημα ποσοτικής υπερηχογραφίας Achilles Insight

Η κεντρική συχνότητα που χρησιμοποιεί η τεχνολογία Achilles είναι 0.5 MHz. Οι μετρήσεις πραγματοποιούνται με τον ασθενή καθιστό, με το ένα πόδι τοποθετημένο στην ειδική θέση του μηχανήματος. Το πέλμα περιβάλλεται από νερό, το οποίο εμπεριέχεται μέσα σε δύο μεμβράνες, αριστερά και δεξιά του πέλματος.

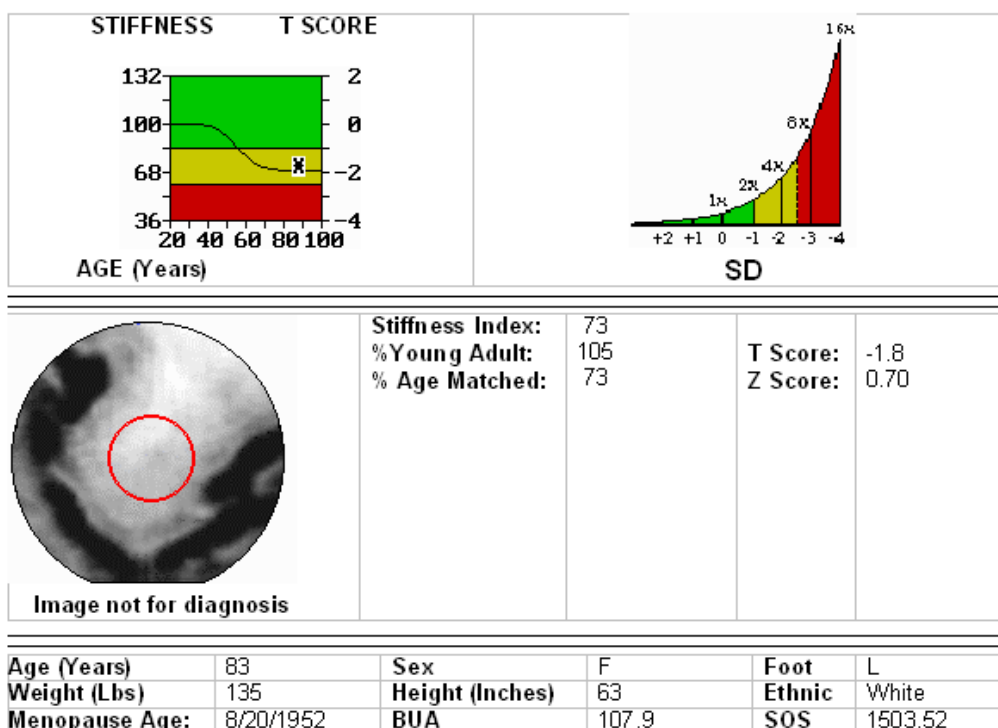
Το νερό είναι το ευνοϊκότερο μέσο για την διαβίβαση του υπερήχου. Ένας μετατροπέας από τη μία πλευρά του πέλματος μετατρέπει ένα ηλεκτρικό σήμα σε υπερηχητικό κύμα, το οποίο διαπερνά το νερό και το πέλμα του ασθενή. Ένας μετατροπέας τοποθετημένος σε συγκεκριμένη απόσταση από την άλλη πλευρά του πέλματος λαμβάνει το ηχητικό κύμα και το επαναμετατρέπει σε ηλεκτρικό σήμα το οποίο αναλύεται από το πρόγραμμα του Achilles Insight (μετασχηματισμός Fourier). Το Achilles Insight μετρά ταυτόχρονα την ταχύτητα του ήχου και την ευρέως φάσματος υπερηχητική εξασθένιση, τις οποίες συνδυάζει για να δημιουργήσει την μεταβλητή Stiffness Index.

Το Achilles Insight χρειάζεται ~3 λεπτά ανά εξέταση, είναι εύκολο στην χρήση, μπορεί να μετακινηθεί (βάρος 10 kg) και να λειτουργήσει είτε αυτόνομα είτε με ηλεκτρονικό υπολογιστή. Χρησιμοποιεί διάταξη δύο διαστάσεων με 590 μετατροπείς (590 element-array) οι οποίοι είναι ικανοί να παράγουν εικόνες σε κλάσματα του δευτερολέπτου (real-time ultrasound imaging) χωρίς την κίνησή τους.

Κλειστά συστήματα νερού (τεχνολογία Aquadry) εξασφαλίζουν την πίεση που χρειάζεται στην περιοχή μέτρησης (coupling) χωρίς την εμβάπτιση του πέλματος σε

νερό. Ευκίνητες μεμβράνες σιλικόνης διατηρούν την θερμοκρασία του νερού που περιβάλλει το πέλμα σταθερή (33°C), για αξιόπιστες μετρήσεις. Ειδικό διάλυμα βασισμένο σε διάλυμα αλκοόλης και ύδατος μεσολαβεί ανάμεσα στις μεμβράνες και το δέρμα. Το διάλυμα αυτό παρατηρήθηκε ότι παρέχει μεγαλύτερη ακρίβεια και σταθερότητα και ελαχιστοποιεί τον χρόνο μέτρησης. Το σύστημα επιτρέπει μεγάλη περιοχή απεικόνισης και παρέχει την ακρίβεια της μέτρησης με το νερό διατηρώντας τα πλεονεκτήματα της στεγνής μέτρησης. Ένα παράδειγμα αποτελέσματος μέτρησης στην περιοχή της πτέρνας με το Achilles Insight φαίνεται στη παρακάτω εικόνα 6.6.

Μετά από κάθε εξέταση το μηχάνημα Achilles Insight παράγει μια αναφορά με τα αποτελέσματα. Η αναφορά έχει την παρακάτω μορφή και περιλαμβάνει τα στοιχεία του ασθενή, την SOS, BUA, Stiffness Index καθώς και τα T-score και Z-score. Τα T-score και Z-score προκύπτουν από τον πίνακα που φαίνεται πάνω αριστερά στην εικόνα 6.6 και αντιστοιχούν στο Stiffness Index και την ηλικία του εξεταζόμενου²¹.



Εικόνα 6.6: Αναφορά των αποτελεσμάτων του Achilles Insight

5.4. Αιματολογικές εξετάσεις

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εξετάσεις αίματος για να προσδιορισθούν τα επίπεδα του ασβεστίου (Ca), του φωσφόρου (P) και της οιστραδιόλης (E2). Οι φυσιολογικές τιμές και οι τιμές αναφοράς των εξετάσεων αυτών βρίσκονται στους παρακάτω πίνακες:

Βιοχημικές εξετάσεις	Φυσιολογικές τιμές
Ca	8.2 - 10.6 mg/dl
P	2.5 - 4.2 mg/dl

Πίνακας 6.3: Φυσιολογικές τιμές βιοχημικών εξετάσεων

Έλεγχος ορμονών	Τιμές αναφοράς
E2	50 - 482 pg/ml (Παραγ. φάση)
	66 - 488 pg/ml (Μεσον κύκλου)
	51 - 376 pg/ml (Εκκριτ. φάση)
	6 - 53 pg/ml (Εμμηνόπαυση)

Πίνακας 6.4: Τιμές αναφοράς ορμονολογικών εξετάσεων

5.5. Ερωτηματολόγια εκτίμησης κινδύνου για οστεοπορωτικά κατάγματα

Τα ερωτηματολόγια που μελετήθηκαν ήταν τα OSIRIS και OST. Τα ερωτηματολόγια επιλέχθηκαν εξαιτίας της υψηλής ικανότητας να διακρίνουν τα φυσιολογικά άτομα από τα άτομα με υψηλό κίνδυνο για οστεοπορωτικό κάταγμα¹.

Το ερωτηματολόγιο OST βασίζεται σε δύο μόνο παραμέτρους: το σωματικό βάρος και την ηλικία του εξεταζόμενου. Ο υπολογισμός του δείκτη γίνεται ως εξής:

$$0.2 \times \text{Βάρος (kg)} - 0.2 \times \text{Ηλικία (yr)}.$$

Ο αριθμός που προκύπτει γίνεται ακέραιος αφαιρώντας το τελευταίο ψηφίο. Ο δείκτης κινδύνου OST εξαρτάται από τον πληθυσμό (Καυκάσια ή φυλή) και τη θέση για τη οποία υπολογίζεται. Για τη Καυκάσια φυλή:

Δείκτης OST	Κίνδυνος για χαμηλή οστική πυκνότητα
Τιμή > +2	Χαμηλός κίνδυνος
-3 < τιμή < +2	Μεσαίος κίνδυνος
Τιμή < -3	Υψηλός κίνδυνος

Ο δείκτης OSIRIS βασίζεται σε τέσσερις παραμέτρους: το σωματικό βάρος, την ηλικία, τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και το ιστορικό κατάγματος χαμηλής ενέργειας. Για τον υπολογισμό του δείκτη ακολουθείται η παρακάτω μέθοδος:

- Η ηλικία του εξεταζόμενου πολλαπλασιάζεται με -0.2 και η τιμή που προκύπτει γίνεται ακέραιος αριθμός.
- Το σωματικό βάρος του εξεταζόμενου πολλαπλασιάζεται με +0.2 και η τιμή που προκύπτει γίνεται ακέραιος αριθμός.
- Πρόσθεση 2 πόντων για τρέχουσα θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης
- Αφαίρεση 2 πόντων για ιστορικό κατάγματος χαμηλής ενέργειας.

Δείκτης OSIRIS	Κίνδυνος για χαμηλή οστική πυκνότητα
Τιμή >1	Χαμηλός κίνδυνος
-3 < τιμή < 1	Μεσαίος κίνδυνος
Τιμή < -3	Υψηλός κίνδυνος

5.6. Στατιστική επεξεργασία

5.6.1 Στατιστικές παράμετροι

Η πιο γνωστή παράμετρος κεντρικής τάσης μιας σειράς αριθμητικών τιμών είναι ο αριθμητικός μέσος (μέση τιμή). Σε μια σειρά $x_1, x_2 \dots x_N$, ο αριθμητικός μέσος δίνεται από τη σχέση:

$$\bar{x} = \frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^N x_i$$

Η διακύμανση ή δειγματική διασπορά των τιμών της μεταβλητής ενός δείγματος δίνεται από τη σχέση:

$$V = s_{N-1}^2 = \sum_{i=1}^N \frac{(x_i - \bar{x})^2}{N-1} = \frac{N \cdot \sum_{i=1}^N x_i^2 - (\sum_{i=1}^N x_i)^2}{N \cdot (N-1)}$$

Για να είναι δυνατή η σύγκριση της διακύμανσης με τη μέση τιμή της μεταβλητής του δείγματος χρησιμοποιείται η θετική τετραγωνική ρίζα αυτής, η οποία ονομάζεται τυπική απόκλιση:

$$s_{N-1} = \sqrt{\sum_{i=1}^N \frac{(x_i - \bar{x})^2}{N-1}} = \sqrt{\frac{N \cdot \sum_{i=1}^N x_i^2 - (\sum_{i=1}^N x_i)^2}{N \cdot (N-1)}}$$

Ο συντελεστής μεταβλητότητας (CV) δείχνει τη σημαντικότητα της διασποράς των τιμών μιας μεταβλητής ενός δείγματος γύρω από τη μέση τιμή των τιμών της μεταβλητής του δείγματος:

$$CV = 100 \cdot \frac{s}{\bar{x}}$$

Η βραχύχρονη επαναληψιμότητα (short-term precision) για το μηχάνημα υπερήχων Achilles InSight προσδιορίστηκε μέσω του %CV. Για τον υπολογισμό του πραγματοποιήθηκαν δύο μετρήσεις προσδιορισμού της στο μηχάνημα, με επανατοποθέτηση του εξεταζομένου μεταξύ πρώτης και δεύτερης μέτρησης. Για κάθε γυναίκα υπολογίζεται η μέση τιμή και η αντίστοιχη διακύμανση της μέσης τιμής των δυο μετρήσεων. Στη συνέχεια υπολογίζονται η μέση τιμή και η μέση

διακύμανση από όλες οι μέσες τιμές και οι διακυμάνσεις, από τις οποίες προκύπτει και ο %CV.

5.6.2 Έλεγχοι υποθέσεων για ένα ή περισσότερα δείγματα

Οι έλεγχοι μεταξύ των παραμέτρων δύο ή περισσότερων δειγμάτων έχουν σκοπό να διαπιστωθεί αν τα δείγματα προέρχονται από έναν πληθυσμό ή από δύο πληθυσμούς με σημαντικές ή όχι διαφορές μεταξύ τους, δηλαδή αν οι εξεταζόμενες παράμετροι διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ τους.

Έλεγχος των διαφορών των διακυμάνσεων δύο ανεξάρτητων δειγμάτων:

F-test: Έστω δύο τυχαία δείγματα μεγέθους N_1 , N_2 με διακυμάνσεις s_1^2 , s_2^2 . Οι λόγοι των διακυμάνσεων ορίζουν ένα δείγμα, το οποίο ακολουθεί την κατανομή F. Έτσι ορίζεται η μηδενική υπόθεση με τη βοήθεια της σχέσης:

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2}$$

για $v_1 = N_1 - 1$ και $v_2 = N_2 - 1$ βαθμούς ελευθερίας. Στον έλεγχο F-test ορίζονται η μηδενική ($H_0: s_1 = s_2$) και εναλλακτική υπόθεση ($H_1: s_1 \neq s_2$). Αν η $F < F_{0.05}$, η μηδενική υπόθεση αληθεύει στη στάθμη σημαντικότητας $P < 0.05$ και απορρίπτεται η εναλλακτική υπόθεση H_1 . Επομένως η διαφορά μεταξύ των δυο διακυμάνσεων δεν θεωρείται στατιστικά σημαντική.

Έλεγχος των διαφορών των μέσων τιμών δύο δειγμάτων:

T-test: Έστω δύο τυχαία δείγματα μεγέθους N_1 , N_2 με διακυμάνσεις s_1^2 , s_2^2 και μέσες τιμές x_1 και x_2 . Για να γίνει ο έλεγχος των διαφορών των μέσων τιμών, πρέπει να προηγηθεί έλεγχος της ισότητας των διακυμάνσεων. Στη συνέχεια, ορίζεται η μηδενική υπόθεση ($H_0: x_1 = x_2$) έναντι της εναλλακτικής ($H_1: x_1 \neq x_2$).

Για δείγματα άνισου μεγέθους με ίσες διακυμάνσεις ορίζεται:

$$t = \frac{x_1 - x_2}{\sqrt{\frac{(N_1 - 1)s_1^2 + (N_2 - 1)s_2^2}{N_1 + N_2 - 2} \cdot \left(\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}\right)}}$$

για $v = N_1 + N_2 - 2$ βαθμούς ελευθερίας. Αν $t < t_{0.05}$, η μηδενική υπόθεση αληθεύει στη στάθμη σημαντικότητας $P < 0.05$ και απορρίπτεται η εναλλακτική υπόθεση H_1 .

Επομένως η διαφορά μεταξύ των δυο μέσων τιμών δεν θεωρείται στατιστικά σημαντική.

Για δείγματα άνισου μεγέθους με άνισες διακυμάνσεις ορίζεται:

$$t^* = \frac{\frac{s_1^2}{N_1} \cdot t_1 + \frac{s_2^2}{N_2} \cdot t_2}{\frac{s_1^2}{N_1} + \frac{s_2^2}{N_2}}$$

όπου τα t_1 και t_2 δίνονται από τους πίνακες της t-κατανομής στη στάθμη σημαντικότητας P για N_1-1 και N_2-1 βαθμούς ελευθερίας αντίστοιχα. Αν $t^* < t^*_{0.05}$, η μηδενική υπόθεση αληθεύει στη στάθμη σημαντικότητας $P < 0.05$ και απορρίπτεται η εναλλακτική υπόθεση H_1 . Επομένως η διαφορά μεταξύ των δυο μέσων τιμών δεν θεωρείται στατιστικά σημαντική.

5.6.3 Έλεγχος γραμμικής παλινδρόμησης

Ως παλινδρόμηση ορίζεται η επίδραση μιας μεταβλητής επί μιας άλλης. Η παλινδρόμηση είναι μια στατιστική διαδικασία που επιτρέπει τη λήψη πληροφοριών για τις τιμές που λαμβάνει μια μεταβλητή σε σχέση με τις τιμές που παίρνει μια άλλη μεταβλητή. Ως απλή γραμμική συσχέτιση ορίζεται η σχέση που υπάρχει μεταξύ δύο μεταβλητών, χωρίς να εξετάζεται αν υπάρχει συναρτησιακή εξάρτηση μεταξύ τους.

Πραγματοποιήθηκε έλεγχος γραμμικής παλινδρόμησης (linear regression analysis) με σκοπό τον έλεγχο της συσχέτισης και τον προσδιορισμό της εξίσωσης παλινδρόμησης ανάμεσα σε δυο μεταβλητές. Τα αποτελέσματα περιλαμβάνουν:

- ο συντελεστή συσχέτισης r (correlation coefficient) ($-1 \leq r \leq 1$, τιμές του r που τείνουν στο -1 ή στο 1 φανερώνουν ισχυρή συσχέτιση),
- την τιμή P για τον έλεγχο συσχέτισης (T-test: αν $P < 0.05$, η συσχέτιση θεωρείται στατιστικά σημαντική) και
- την εξίσωση παλινδρόμησης.

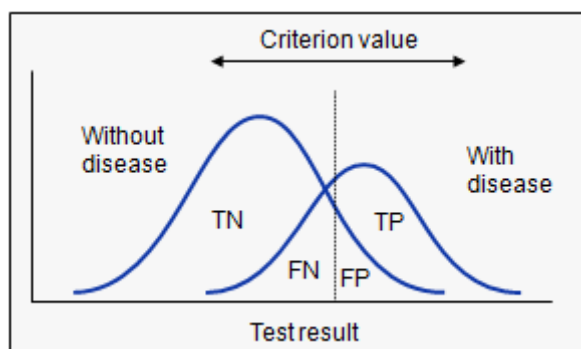
Αν $r > 0.8$, η συσχέτιση θεωρείται ισχυρή, ενώ αν $r < 0.5$ η συσχέτιση θεωρείται ασθενής.

Στα διαγράμματα περιλαμβάνονται το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (confidence interval) και το 95% διάστημα εκτίμησης (prediction interval). Το διάστημα εμπιστοσύνης δείχνει ότι υπάρχει πιθανότητα στο διάστημα αυτό να περιλαμβάνεται πραγματική και άγνωστη μέση τιμή του πληθυσμού και η διαφορά μεταξύ της μέσης τιμής του πληθυσμού και του δείγματος έχει πιθανότητα να είναι μικρότερη από 1.96 τυπικές αποκλίσεις. Τα διαστήματα εμπιστοσύνης

χρησιμοποιούνται για υποδείξουν την εγκυρότητα της παραμέτρου. Η πιθανότητα της τιμής παραμέτρου να συμπεριλαμβάνεται από τα διαστήματα εμπιστοσύνης καθορίζεται από το επίπεδο εμπιστοσύνης. Αυξάνοντας το επιθυμητό επίπεδο, το διάστημα εμπιστοσύνης «πλαταίνει». Το 95% διάστημα εκτίμησης δείχνει ότι μια μελλοντική μέτρηση θα έχει 95% πιθανότητα να ανήκει στο διάστημα αυτό^{22,23}.

5.6.4 Εκτίμηση της ικανότητας διαχωρισμού φυσιολογικών και παθολογικών ασθενών

Η ROC ανάλυση (Receiver Operating Characteristic analysis) έχει σκοπό τη διερεύνηση της ικανότητας ενός διαγνωστικού ή εργαστηριακού ελέγχου να διαχωρίζει επιτυχώς τα φυσιολογικά (without disease -normal) από τα παθολογικά περιστατικά (diseased-abnormal) μεταξύ δύο ή περισσότερων διαγνωστικών εξετάσεων. Στην παρακάτω εικόνα απεικονίζονται τα αποτελέσματα μιας εξέτασης σε δυο διαφορετικές ομάδες (without disease/with disease).



Εικόνα 6.7: Αποτελέσματα μιας εξέτασης

Η αλληλοεπικάλυψη των δυο κατανομών φανερώνει πως οι δυο ομάδες είναι αδύνατον να διαχωριστούν πλήρως με βάση τα αποτελέσματα της εξέτασης, με οποιοδήποτε κριτήριο διαχωρισμού μεταξύ των ομάδων (criterion value ή decision threshold). Για κάθε εξέταση προκύπτουν αποτελέσματα: Αληθώς θετικά (True Positive, TP), Ψευδώς θετικά (False Positive, FP), Αληθώς αρνητικά (True Negative, TN) και Ψευδώς αρνητικά (False Negative, FN).

Ασθένεια					
Αποτέλεσμα	Αληθής	n	Ψευδής	n	Σύνολο
Θετικό	Αληθώς θετικό	TP	Ψευδώς θετικό	FP	TP + FP
Αρνητικό	Αληθώς αρνητικό	TN	Ψευδώς αρνητικό	FN	TN + FN
Σύνολο		TP + TN		FP + FN	

Πίνακας 6.5: Αποτελέσματα εξετάσεων

- ο Ευαισθησία (sensitivity): η πιθανότητα να προκύψει θετικό αποτέλεσμα όταν πραγματικά υφίσταται ασθένεια (true positive rate TPR, εκφράζεται ως ποσοστό):

$$\text{Sensitivity} = (\text{TP}) / (\text{TP} + \text{FN}) = 100\% - \text{FNR}$$

- ο Ειδικότητα (specificity): η πιθανότητα να προκύψει αρνητικό αποτέλεσμα όταν πραγματικά δεν υφίσταται ασθένεια (true negative rate TNR, εκφράζεται ως ποσοστό):

$$\text{Specificity} = (\text{TN}) / (\text{TN} + \text{FP}) = 100\% - \text{FPR}$$

- ο Positive likelihood ratio (+LR): ο λόγος της πιθανότητας αληθώς θετικού αποτελέσματος (true positive rate) προς την πιθανότητα ψευδώς θετικού αποτελέσματος (false positive rate):

$$\text{PLR} = (\text{TPR}) / (\text{FPR}) = (\text{Sensitivity}) / (1 - \text{Specificity})$$

- ο Negative likelihood ratio (-LR): ο λόγος της πιθανότητας ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος (false negative rate) προς την πιθανότητα αληθώς αρνητικού αποτελέσματος (true negative rate):

$$\text{NLR} = (\text{FNR}) / (\text{TNR}) = (1 - \text{Sensitivity}) / (\text{Specificity})$$

- ο Positive predictive value (PPV ή +PV): θετικός λόγος πιθανοφανειών, η πιθανότητα ύπαρξης ασθένειας όταν το αποτέλεσμα της εξέτασης είναι θετικό:

$$\text{PPV} = (\text{TP}) / (\text{TP} + \text{FP})$$

- ο Negative predictive value (NPV ή -PV): αρνητικός λόγος πιθανοφανειών η πιθανότητα απουσίας ασθένειας όταν το αποτέλεσμα της εξέτασης είναι αρνητικό:

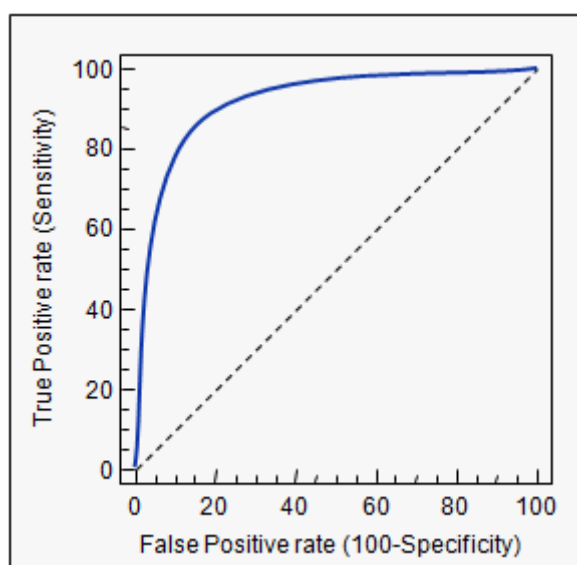
$$\text{NPV} = (\text{TN}) / (\text{TN} + \text{FN})$$

Τα παραπάνω συνοψίζονται στον πίνακα 6.6:

Ευαισθησία	TP/ TP+TN	Ειδικότητα	FP/ FP+FN
PLR	sensitivity/1- specificity	NLR	1- sensitivity/ specificity
PPV	TP/TP+FP	NPV	FP/ TN+FN

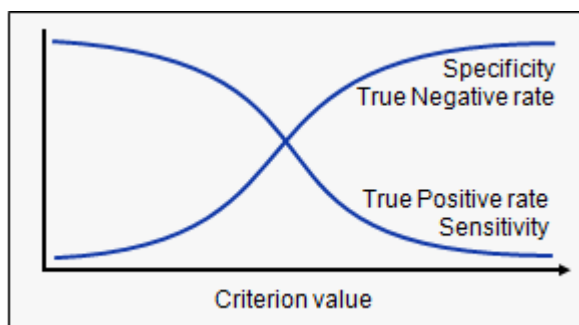
Πίνακας 6.6: Χρήσιμοι ορισμοί για την ROC ανάλυση

Στην ROC καμπύλη η ευαισθησία αποτυπώνεται γραφικά ως συνάρτηση του False positive rate (FPR = 100-Specificity) για διαφορετικά σημεία διαμερισμού (cut-off points) της μελετώμενης παραμέτρου (εικόνα 6.8). Κάθε σημείο του γραφήματος ROC αντιπροσωπεύει ένα ζεύγος Ευαισθησίας-Ειδικότητας το οποίο αντιστοιχεί σε καθορισμένο κριτήριο διαχωρισμού (εικόνα 6.9). Η επιφάνεια που περικλείεται κάτω από την καμπύλη ROC (Area Under Curve, AUC) αποτελεί μέτρο για την ικανότητα της εξέτασης να διαχωρίζει τους εξεταζόμενους (ασθενείς/υγιείς).



Εικόνα 6.8: Καμπύλη ROC

Το διαχωριστικό όριο είναι μία συγκεκριμένη τιμή της διαχωρίζουσας μεταβλητής, που επιλέγεται στην κλίμακα μέτρησης της, πάνω από την οποία οι τιμές της μεταβλητής θεωρούνται «θετικές» ή «παθολογικές» και κάτω από αυτήν «αρνητικές» ή «φυσιολογικές». Ουσιαστικά πρόκειται για την τιμή της μεταβλητής που διακρίνει τους εξεταζόμενους σε πάσχοντες ή μη από το υπό διερεύνηση νόσημα.



Εικόνα 6.9: Διαχωριστικό όριο

Στη μελέτη διερευνήθηκε η ικανότητα διαχωρισμού μεταξύ φυσιολογικών και οστεοπορωτικών ατόμων για το μηχάνημα QUS, τα ερωτηματολόγια OST και OSIRIS, το λόγο Ca/P και την οιστραδιόλη. Πραγματοποιήθηκε ακόμη, σύγκριση των καμπυλών ROC και έλεγχος για το κατά πόσο, οι παρατηρούμενες διαφορές είναι στατιστικά σημαντικές ($p < 0.05$)²⁴.

Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με τα πακέτα λογισμικού MicrosoftExcel2007 και MedCalc 8.0.

5.7. Μετρήσεις - αποτελέσματα

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μελέτης. Οι πίνακες 6.10, 6.11, 6.12 περιέχουν τα χαρακτηριστικά του δείγματος τα οποία αφορούν στα ανθρωπομετρικά στοιχεία, τις τιμές της οστικής πυκνότητας σε διάφορες ανατομικές περιοχές (ΟΜΣΣ, ισχίο), το λόγο ασβεστίου/φωσφόρου (Ca/P) και τις τιμές της οιστραδιόλης στο αίμα καθώς και τις τιμές που προκύπτουν από τα ερωτηματολόγια OSIRIS και OST για την εκτίμηση του κινδύνου της οστεοπόρωσης.

Ο πίνακας 6.10 αναφέρεται στο σύνολο του δείγματος το οποίο απαρτιζόταν από 50 γυναίκες.

	Σύνολο (N=50)
Ηλικία (έτη)	57.6 ± 10.6
Βάρος (kg)	77.3 ± 15.6
Ύψος (cm)	153.2 ± 6.6
T-score ΟΜΣΣ DXA	-0.9 ± 1.6
T-score ισχίου DXA	-0.8 ± 1.2
T-score QUS	-1.3 ± 1.8
Ca/P	2.8 ± 0.5
Οιστραδιόλη	57.6 ± 88.5
OSIRIS	3.0 ± 4.1
OST	3.9 ± 4.1

Πίνακας 6.10: Χαρακτηριστικά του συνόλου του δείγματος

Στον πίνακα 6.11 παρατίθενται τα στοιχεία των ομάδων που πρόέκυψαν μετά το διαχωρισμό των γυναικών ανάλογα με το T-score. Πρόέκυψαν έτσι δύο

ομάδες (φυσιολογικές γυναίκες, δηλ. T-score \geq -1.5 και παθολογικές γυναίκες με T-score $<$ -1.5) με τον αριθμό των φυσιολογικών να είναι μικρότερος. Οι παθολογικές γυναίκες ήταν κατά μέσο όρο γηραιότερες από τις φυσιολογικές. Το γκρουπ των φυσιολογικών γυναικών εμφάνισε σημαντικά λιγότερα έτη εμμηνόπαυσης, αποτέλεσμα που επιβεβαιώνει την επίδραση των οιστρογόνων στην οστική πυκνότητα.

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($P < 0.0001$) στο T-score των δύο ομάδων, τόσο από τις εξετάσεις DXA στην ΟΜΣΣ και ισχίο όσο και σε αυτές της υπερηχογραφίας. Τα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων ήταν επίσης στατιστικά σημαντικά για τις δύο ομάδες ($P = 0.0005$ και $P = 0.0010$ για τα OST και OSIRIS, αντίστοιχα). Όσον αφορά στη διαφορά του λόγου Ca/P αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική ($P = 0.0004$) για τις δύο ομάδες. Τα επίπεδα των οιστρογόνων δεν έχουν στατιστικά σημαντική διαφορά, εξαιτίας της μεγάλης τυπικής απόκλισης του δείγματος των φυσιολογικών γυναικών.

	Φυσιολογικές γυναίκες (T-score \geq 1.5) (N=28)	Παθολογικές γυναίκες (T-score < 1.5) (N=22)	P
Ηλικία (έτη)	52.6 \pm 8.0	64.0 \pm 10.1	P < 0.0001
Βάρος (kg)	80.9 \pm 15.7	72.7 \pm 14.5	NS
Ύψος (cm)	155.4 \pm 7.3	150.4 \pm 4.4	P = 0.0068
Έτη εμμηνόπαυσης (έτη)	6.0 \pm 8.1	14.8 \pm 12.1	P = 0.0035
T-score ΟΜΣΣ DXA	0.1 \pm 1.2	-2.1 \pm 1.1	P < 0.0001
T-score ισχίου DXA	-0.1 \pm 0.9	-1.8 \pm 0.7	P < 0.0001
T-score QUS	-0.3 \pm 1.6	-2.5 \pm 1.3	P < 0.0001
Ca/P	2.8 \pm 0.6	3.5 \pm 0.7	P = 0.0004
Οιστραδιόλη	67.8 \pm 103.1	32.0 \pm 21.8	NS
OSIRIS	4.6 \pm 3.6	0.9 \pm 3.8	P = 0.0010
OST	5.7 \pm 3.6	1.8 \pm 3.8	P = 0.0005

Πίνακας 6.11: Χαρακτηριστικά των ομάδων του δείγματος όπως προέκυψαν με κριτήριο διαχωρισμού T-score <-1.5

Στον πίνακα 6.12 παρατίθενται τα στοιχεία των ομάδων που προέκυψαν μετά το διαχωρισμό των γυναικών με κριτήριο την εμμηνόπαυση. Μεταξύ των ομάδων των προεμμηνόπαυσιακών και περιεμμηνόπαυσιακών γυναικών δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές με εξαίρεση την ηλικία των εξεταζόμενων. Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν μεταξύ των παραμέτρων των μετεμμηνόπαυσιακών και περιεμμηνόπαυσιακών γυναικών, με εξαίρεση την τιμή της οστικής πυκνότητας που προέκυψε με το μηχάνημα των υπερήχων. Οι μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες ήταν κατά μέσο όρο γηραιότερες από

τις περιεμμηνοπαυσιακές. Όσον αφορά την οστική πυκνότητα, οι μετεμμηνοπαυσιακές είχαν χαμηλότερο T-score (T-score = -1.5 και -1.4, για την ΟΜΣΣ και το ισχίο, αντίστοιχα) από τις περιεμμηνοπαυσιακές (T-score = -0.2 για την ΟΜΣΣ και το ισχίο). Τα αποτελέσματα του T-score της ποσοτικής υπερηχογραφίας και του λόγου Ca/P δεν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Αντίθετα, τα επίπεδα της οιστραδιόλης ήταν στατιστικά σημαντικά ($P=0.0197$) μεταξύ των δύο ομάδων. Τέλος, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($P<0.0001$) στα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων OST και OSIRIS.

	Προεμμηνοπαυσιακές (N=13)	P	Περίεμμηνοπαυσιακές (N=10)	P	Μετεμμηνοπαυσιακές (N=27)
Ηλικία (έτη)	46.5 ± 6.2	P = 0.0158	52.5 ± 4.2	P < 0.0001	64.9 ± 7.6
Βάρος (kg)	81.1 ± 16.4	NS	87.6 ± 14.8	P = 0.0032	71.7 ± 13.3
Ύψος (cm)	156.0 ± 6.5	NS	157.0 ± 4.3	P = 0.0004	150.4 ± 4.7
T-score ΟΜΣΣ DXA	0 ± 1.3	NS	-0.2 ± 1.9	P = 0.0231	-1.5 ± 1.3
T-score ισχίου DXA	0 ± 1.4	NS	-0.2 ± 1.3	P = 0.0051	-1.4 ± 1.0
T-score QUS	-0.7 ± 1.5	NS	-0.6 ± 1.6	NS	-1.8 ± 1.8
Ca/P	2.6 ± 0.9	NS	3.0 ± 0.6	NS	2.8 ± 0.5
Οιστραδιόλη	92.6 ± 123.8	NS	81.0 ± 118.7	P = 0.0197	24.8 ± 17.8
OSIRIS	5.8 ± 3.3	NS	5.8 ± 3.0	P < 0.0001	0.6 ± 3.3
OST	6.9 ± 3.2	NS	7.0 ± 3.1	P < 0.0001	1.4 ± 3.1

Πίνακας 6.12: Χαρακτηριστικά των ομάδων του δείγματος όπως προέκυψαν με κριτήριο διαχωρισμού την εμμηνόπαυση

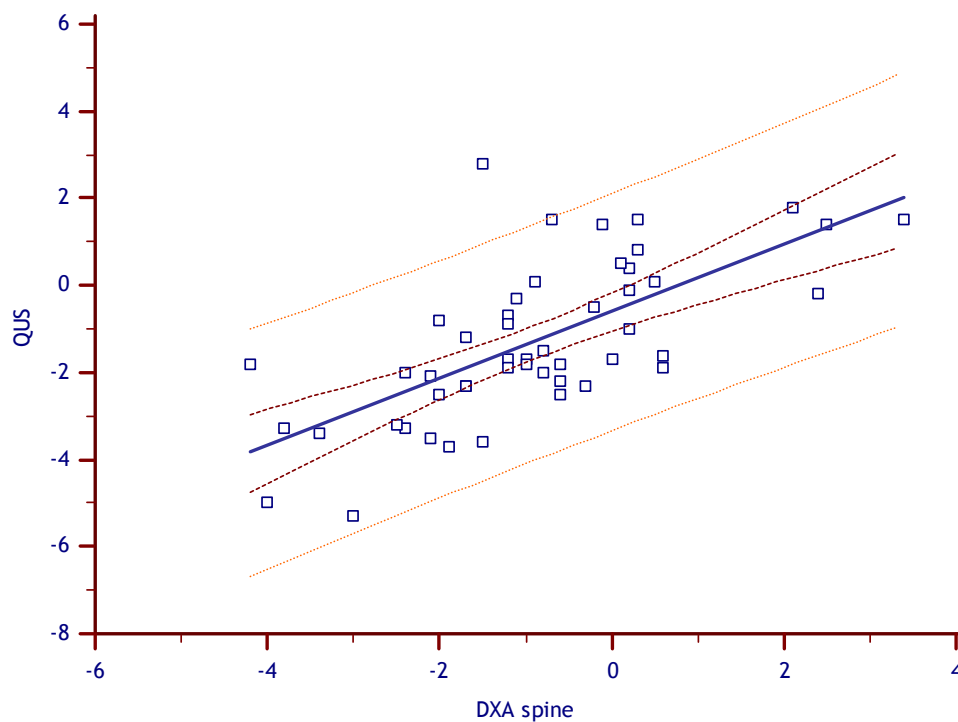
5.7.1 Συσχέτιση των αποτελεσμάτων

Στον πίνακα 6.13 παρατίθενται τα αποτελέσματα της συσχέτισης ανάμεσα στο T-score της ΟΜΣΣ και του ισχίου με το T-score της ποσοτικής υπερηχομετρίας, τα επίπεδα των οιστρογόνων, και του λόγου Ca/P στο αίμα και τα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων OST και OSIRIS. Τα αποτελέσματα ήταν στατιστικά σημαντικά για τη συσχέτιση των T-score της ΟΜΣΣ και του ισχίου με το T-score των υπερήχων, την οιστραδιόλη και τα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων OST και OSIRIS. Σε όλες τις περιπτώσεις, η συσχέτιση ήταν στατιστικά σημαντική. Η πιο ισχυρή συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ του T-score που προέκυψε από την QUS με αυτή που προέκυψε από το DXA στο ισχίο ($r=0.75$) και ακολουθεί η συσχέτιση της οιστραδιόλης με το T-score της ΟΜΣΣ με $r=0.70$. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις, η συσχέτιση κυμάνθηκε μεταξύ 0.52 και 0.68, η οποία φανέρωσε σχετικά ισχυρή συσχέτιση ($r > 0.5$). Η μόνη εξαίρεση ήταν οι συντελεστές συσχέτισης του λόγου Ca/P με τα T-score της ΟΜΣΣ και του ισχίου, που υπολογίσθηκαν 0.14 και -0.01. Η συσχέτιση αυτή ήταν ασθενής ($r < 0.5$), χωρίς ωστόσο οι τιμές των συντελεστών συσχέτισης να είναι στατιστικά σημαντικές.

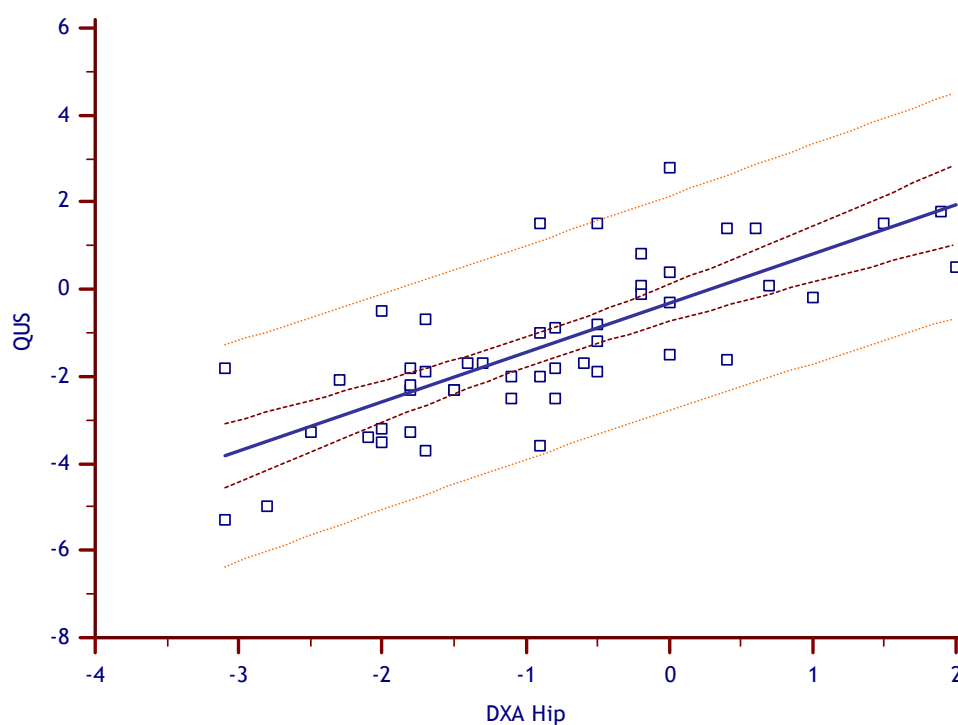
	T-score DXA ΟΜΣΣ	T-score DXA Ισχίου
T-score QUS	$y = -0.61 + 0.77 x$ $r = 0.68$ $P < 0.0001$ (N=49)	$y = -0.31 + 1.13 x$ $r = 0.75$ $P < 0.0001$ (N=49)
Ca/P	$y = 3.01 + 0.11 x$ $r = 0.14$ $P = 0.2517$ (N=35)	$y = 2.93 - 0.006 x$ $r = - 0.01$ $P = 0.9516$ (N=35)
Οιστραδιόλη	$y = 52.42 - 34.23 x$ $r = 0.72$ $P = 0.0005$ (N=20)	$y = 57.66 - 28.33 x$ $r = 0.52$ $P = 0.0186$ (N=20)
OST	$y = 5.31 + 1.60 x$ $r = 0.62$ $P < 0.0001$ (N=50)	$y = 5.70 + 2.16 x$ $r = 0.64$ $P < 0.0001$ (N=50)
OSIRIS	$y = 4.41 + 1.63 x$ $r = 0.63$ $P < 0.0001$ (N=50)	$y = 4.7193 + 2.08 x$ $r = 0.61$ $P < 0.0001$ (N=50)

Πίνακας 6.13: Εξίσωση παλινδρόμησης, συντελεστές συσχέτισης, P για το δείγμα

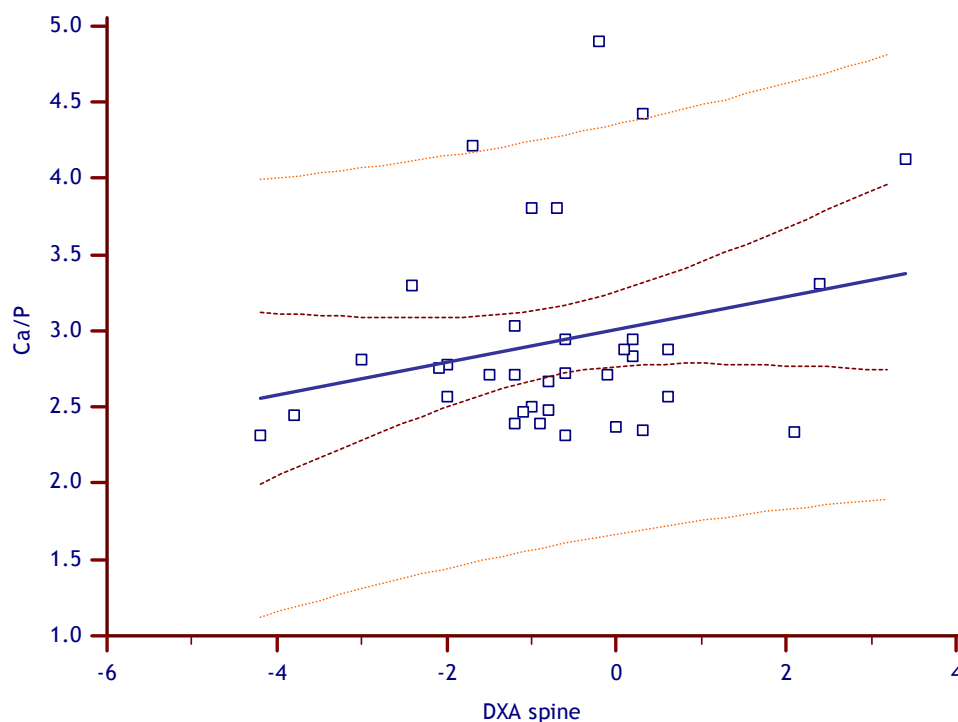
Στη συνέχεια, παρατίθενται τα διαγράμματα (6.1-6.10) με τη γραμμή παλινδρόμησης, στα οποία σημειώνονται το 95% διάστημα εμπιστοσύνης με κόκκινο χρώμα και το 95% διάστημα εκτίμησης με πορτοκαλί χρώμα.



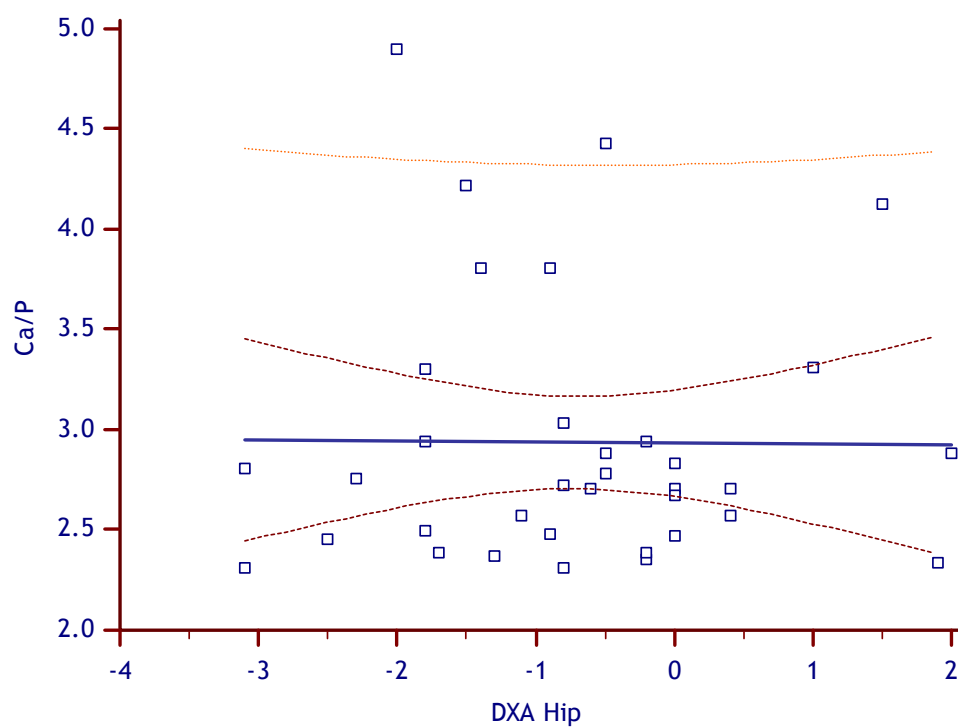
Διάγραμμα 6.1: Εξίσωση παλινδρόμησης μεταξύ του T-score από το DXA στην ΟΜΣΣ και και T-score από το μηχάνημα υπερήχων Achilles InSight



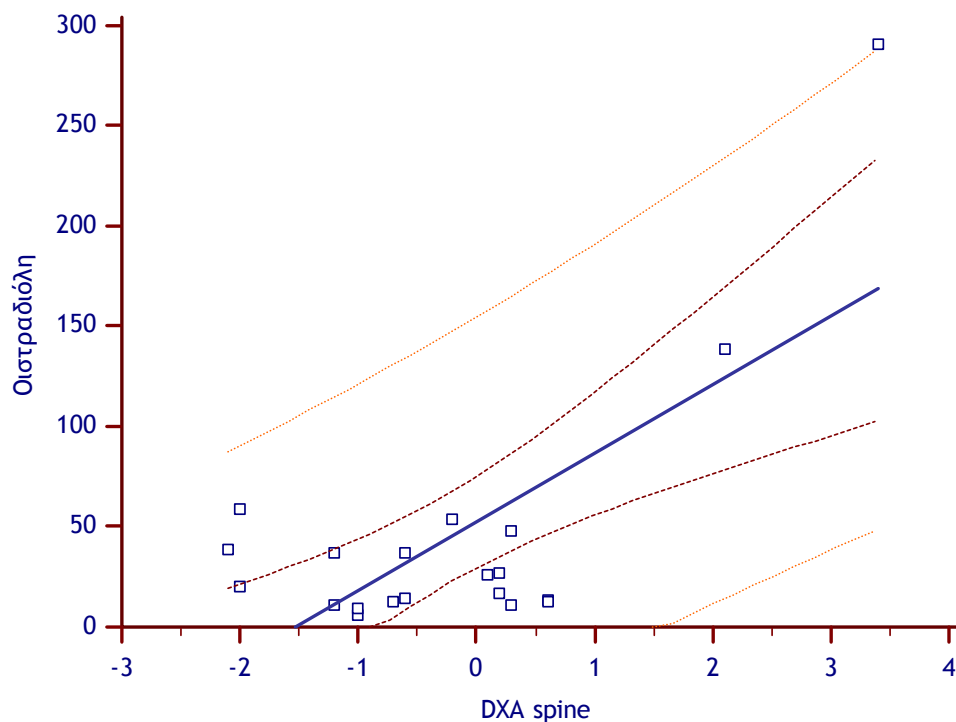
Διάγραμμα 6.2: Εξίσωση παλινδρόμησης μεταξύ του T-score από το DXA στο ισχίο και T-score από το μηχάνημα υπερήχων Achilles InSight



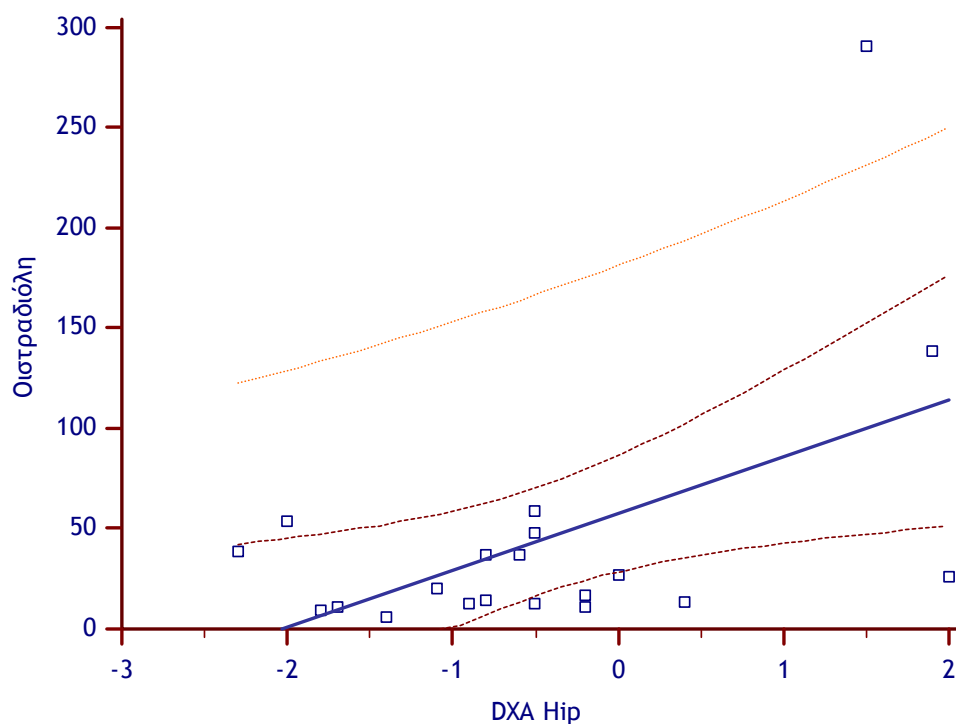
Διάγραμμα 6.3: Εξίσωση παλινδρόμησης μεταξύ του T-score από το DXA στην ΟΜΣΣ και του λόγου Ca/P



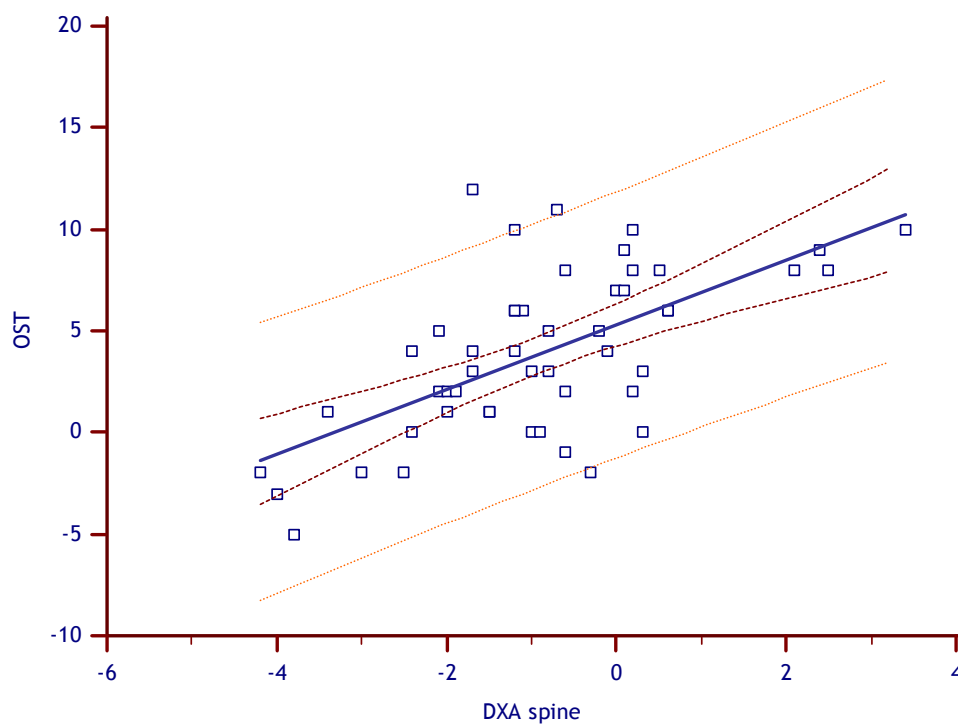
Διάγραμμα 6.4: Εξίσωση παλινδρόμησης μεταξύ του T-score από το DXA στο ισχίο και του λόγου Ca/P



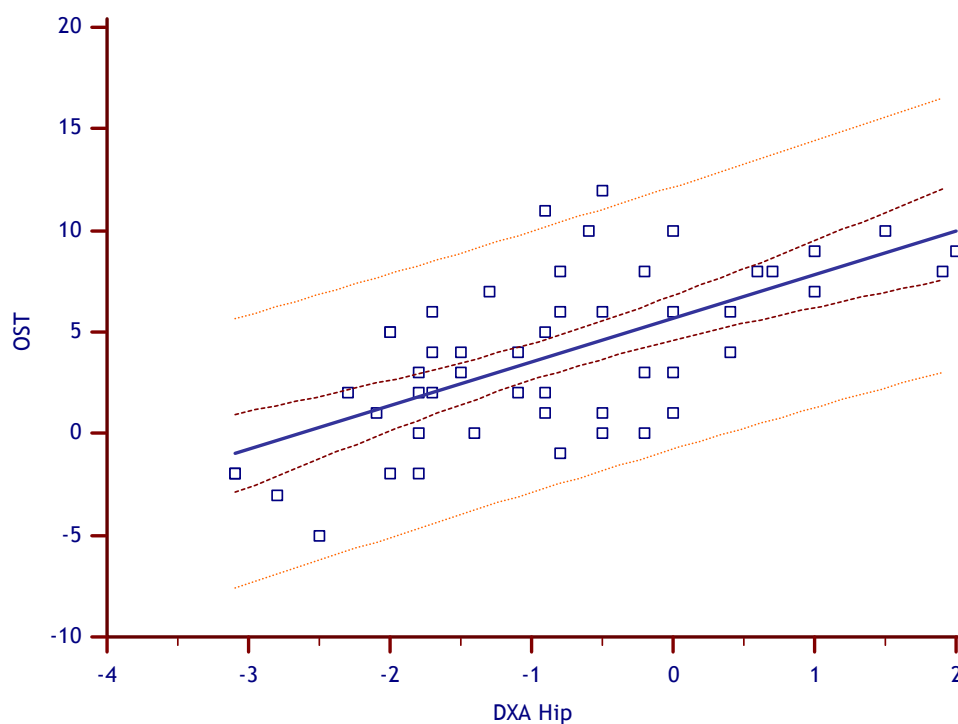
Διάγραμμα 6.5: Εξίσωση παλινδρόμησης μεταξύ του T-score από το DXA στην ΟΜΣΣ και της οιστραδιόλης



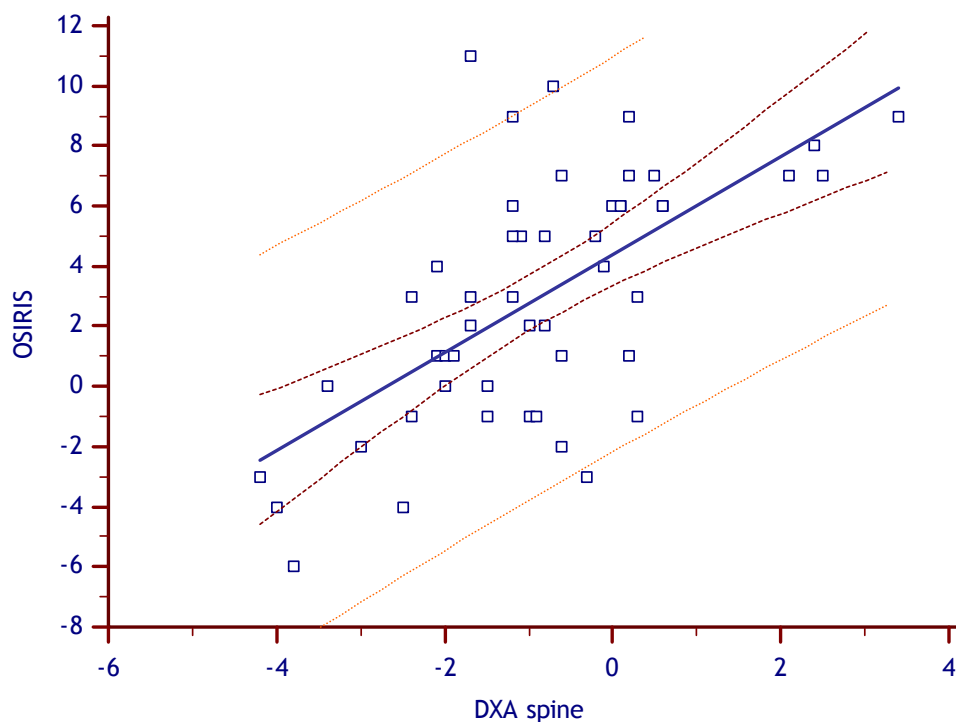
Διάγραμμα 6.6: Εξίσωση παλινδρόμησης μεταξύ του T-score από το DXA στο ισχίο και της οιστραδιόλης



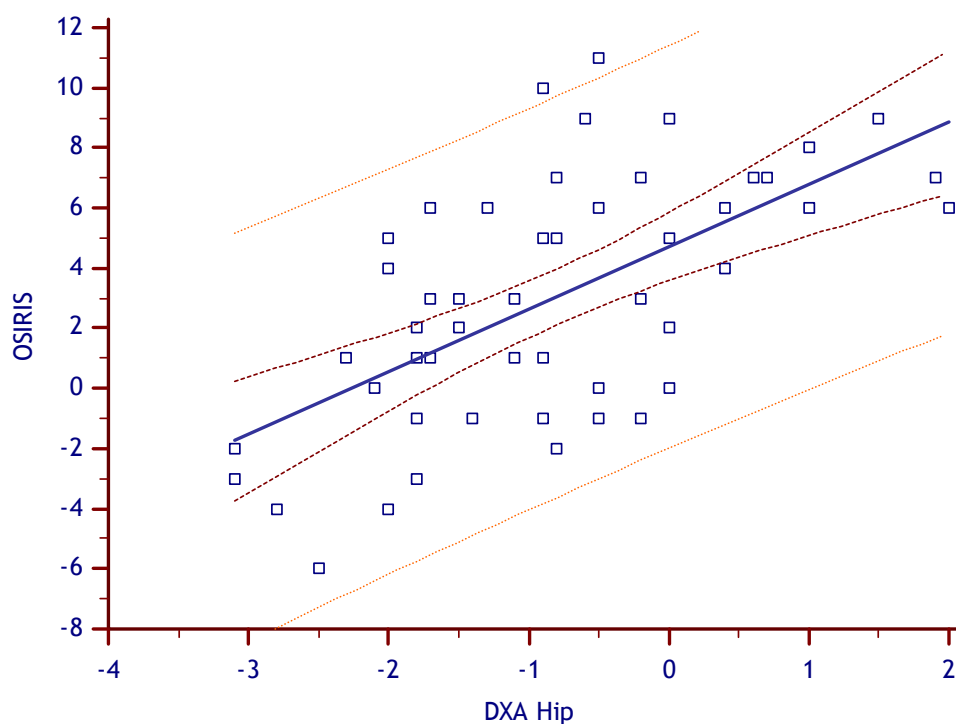
Διάγραμμα 6.7: Εξίσωση παλινδρόμησης μεταξύ του T-score από το DXA στην ΟΜΣΣ και του ερωτηματολογίου OST



Διάγραμμα 6.8: Εξίσωση παλινδρόμησης μεταξύ του T-score από το DXA στο ισχίο και του ερωτηματολογίου OST



Διάγραμμα 6.9: Εξίσωση παλινδρόμησης μεταξύ του T-score από το DXA στην ΟΜΣΣ και του ερωτηματολογίου OSIRIS

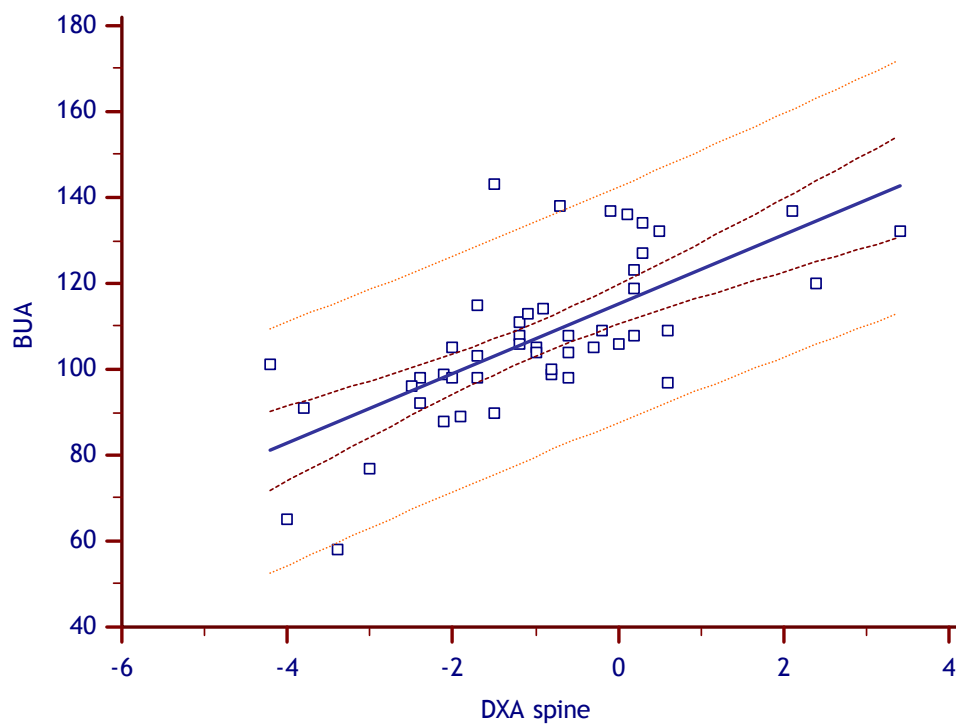


Διάγραμμα 6.10: Εξίσωση παλινδρόμησης μεταξύ του T-score από το DXA στο ισχίο και του ερωτηματολογίου OSIRIS

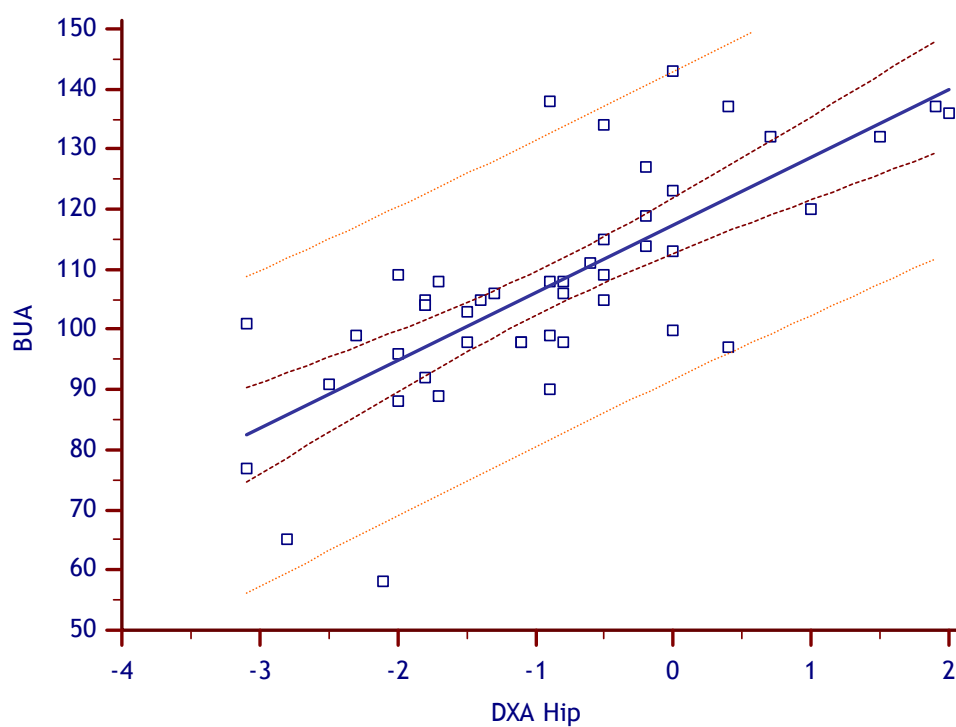
Ο πίνακας 6.14 περιλαμβάνει την εξίσωση παλινδρόμησης και το συντελεστή συσχέτισης για την BUA και SOS από τις εξετάσεις ποσοτικής υπερηχογραφίας. Παρατηρήθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της BUA και του T-score της εξέτασης DXA τόσο στο ισχίο όσο και στην ΟΜΣΣ. Σχετικά ισχυρή συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της SOS και του T-score της DXA στο ισχίο ($r = 0.60$). Ωστόσο, μεταξύ της SOS και του T-score της DXA στην ΟΜΣΣ η συσχέτιση ήταν οριακά ασθενής ($r < 0.5$). Σε όλες τις περιπτώσεις, οι συντελεστές συσχέτισης ήταν στατιστικά σημαντικοί. Παρατίθενται τα διαγράμματα (6.11-6.14) με τη γραμμή παλινδρόμησης, στα οποία σημειώνονται το 95% διάστημα εμπιστοσύνης με κόκκινο χρώμα και το 95% διάστημα εκτίμησης με πορτοκαλί χρώμα.

	T-score DXA ΟΜΣΣ	T-score DXA ισχίου
BUA	$y = 115.13 + 8.09 x$ $r = 0.68$ $P < 0.0001$ (N=47)	$y = 117.32 + 11.25 x$ $r = 0.74$ $P < 0.0001$ (N=47)
SOS	$y = 1563.99 + 10.65 x$ $r = 0.48$ $P = 0.0006$ (N=47)	$y = 1568.95 + 17.17 x$ $r = 0.60$ $P < 0.0001$ (N=47)

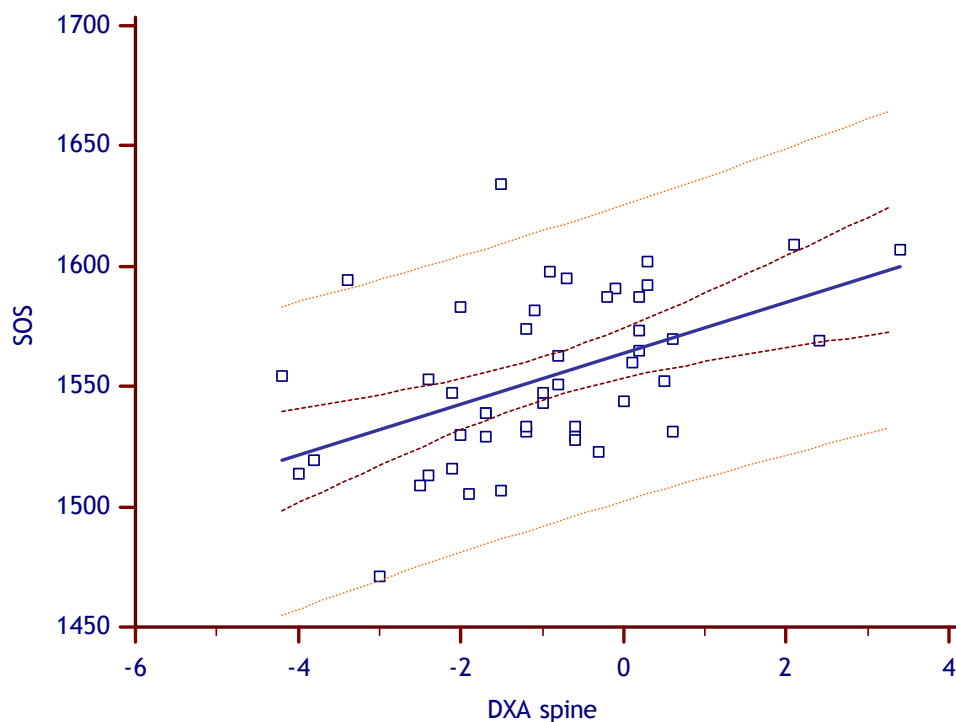
Πίνακας 6.14: Εξίσωση παλινδρόμησης, συντελεστές συσχέτισης, P για την BUA και SOS



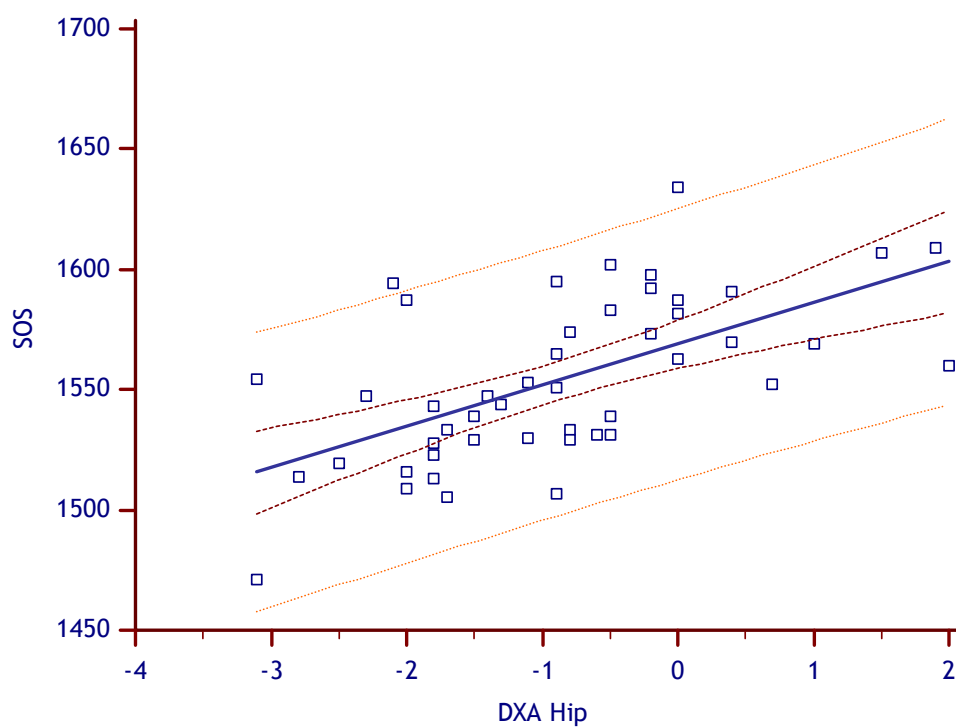
Διάγραμμα 6.11: Εξίσωση παλινδρόμησης μεταξύ του T-score από το DXA στην ΟΜΣΣ και της BUA



Διάγραμμα 6.12: Εξίσωση παλινδρόμησης μεταξύ του T-score από το DXA στο ισχίο και της BUA



Διάγραμμα 6.13: Εξίσωση παλινδρόμησης μεταξύ του T-score από το DXA στην ΟΜΣΣ και της SOS



Διάγραμμα 6.14: Εξίσωση παλινδρόμησης μεταξύ του T-score από το DXA στο ισχίο και της SOS

5.7.2 Βραχύχρονη επαναληψιμότητα

Η βραχύχρονη επαναληψιμότητα του T-score, της ταχύτητας του ήχου και της εξασθένησης υπερήχων ευρείας ζώνης παρουσιάζονται στον πίνακα 6.15. Υπολογίσθηκε η επαναληψιμότητα για το σύνολο του δείγματος και για τις ομάδες των φυσιολογικών εξεταζόμενων και των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Η επαναληψιμότητα για την SOS και την BUA τόσο για το σύνολο του δείγματος όσο και τις δύο επιμέρους ομάδες ήταν πολύ καλή. Για το όλο το δείγμα η επαναληψιμότητα του SOS υπολογίσθηκε 0.4%, ενώ για τις ομάδες των φυσιολογικών και των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών ήταν 0.2%. Η επαναληψιμότητα της BUA εκτιμήθηκε 1.7%, 1.9% και 1.8% για το σύνολο του δείγματος, τις φυσιολογικές και τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αντίστοιχα. Η επαναληψιμότητα του T-score στο μηχάνημα υπερηχογραφίας Achilles InSight δεν υπολογίστηκε εξ αιτίας του τρόπου υπολογισμού της επαναληψιμότητας. Ο παρονομαστής του CV%, δηλαδή η μέση τιμή του δείγματος δεν μπορεί να είναι μηδέν και η μέση τιμή του T-score βρισκόταν (εξ ορισμού) κοντά στο μηδέν.

	Σύνολο δείγματος (N=28)	Φυσιολογικοί εξεταζόμενοι (T-score \geq 1.5) (N=28)	Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (N=27)
SOS	0.4	0.2	0.2
BUA	1.7	1.9	1.8

Πίνακας 6.15: CV% για το σύνολο του δείγματος, τους φυσιολογικούς εξεταζόμενους και τις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες

5.7.3 ROC ανάλυση

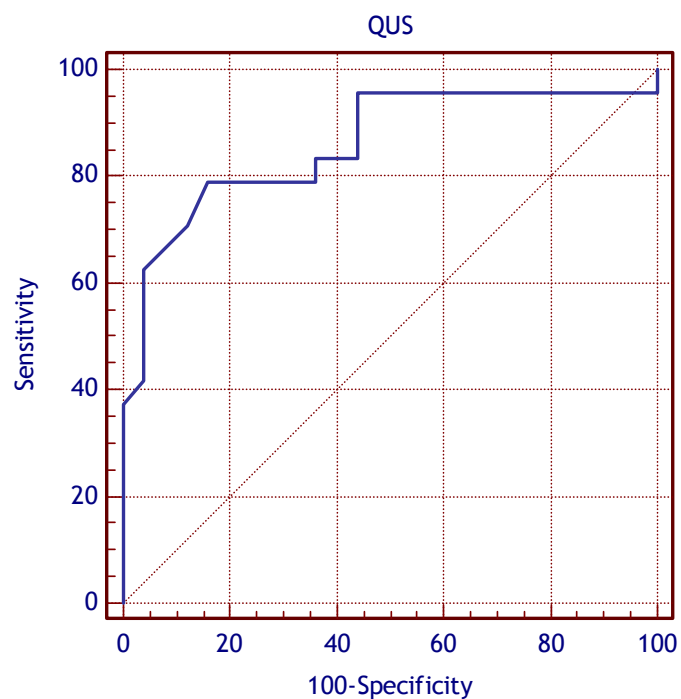
Ο πίνακας 6.16 περιλαμβάνει τα αποτελέσματα της ROC ανάλυσης η οποία πραγματοποιήθηκε με σκοπό τη διερεύνηση της ικανότητας διαχωρισμού των γυναικών με T-score μεγαλύτερο ίσο ή μικρότερο από -1.5. Ο πίνακας περιλαμβάνει το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (Area Under Curve, AUC), την ευαισθησία και την ειδικότητα, το διαχωριστικό όριο που προέκυψε και τον θετικό και αρνητικό λόγο πιθανοφανειών (+PV, -PV). Ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης που

χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό των +PV και -PV, θεωρήθηκε ίσος 20% για τις γυναίκες των 50 ετών.

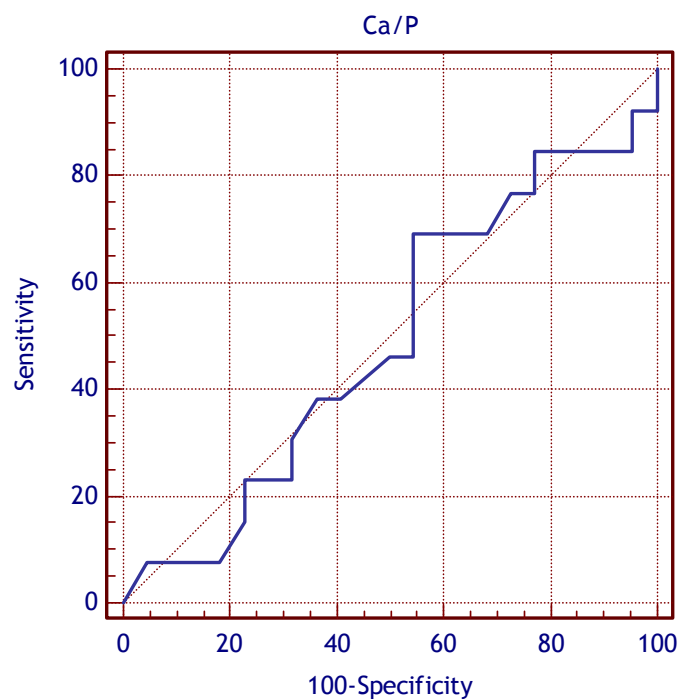
Όπως φαίνεται στον *πίνακα 6.16* και στα *γραφήματα 6.1-6.5*, η ποσοτική υπερηχογραφία εμφανίζει τη μεγαλύτερη AUC, δηλαδή είναι το καλύτερο εργαλείο προεπιλογής των ασθενών για έλεγχο της οστικής πυκνότητας. Η AUC για τα δύο ερωτηματολόγια ήταν επίσης μεγάλης (0.800 για το OST και 0.804 για το OSIRIS). Η QUS καθώς και τα δύο ερωτηματολόγια εμφάνισαν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Στις περιπτώσεις του T-score του QUS και των ερωτηματολογίων OSIRIS και OST, η παράμετρος P ήταν μικρότερη από 0.0001. Αυτό σημαίνει ότι η τιμή της AUC διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή 0.5, η οποία δείχνει αδυναμία διαχωρισμού. Διαπιστώθηκε επομένως πως αυτές οι παράμετροι έχουν την ικανότητα να διαχωρίσουν με επιτυχία τους εξεταζόμενους. Ο λόγος Ca/P και η οιστραδιόλη είχαν ιδιαίτερα μικρή AUC, που δείχνει ότι τα αποτελέσματά τους δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εργαλεία προεπιλογής. Ο θετικός λόγος πιθανοφάνειας των μεθόδων που εξετάστηκαν κυμάνθηκε μεταξύ του 24.1 και 55.3. Ο αρνητικός λόγος πιθανοφάνειας των μεθόδων κυμάνθηκε μεταξύ του 85.5 και 96.9.

Μέθοδος	AUC	95% CI	P	Sensitivity %	Specificity %	Criterion value	+PV	-PV
QUS	0.861	0.732-0.943	<0.0001	79.2	84	≤-1.8	55.3	94.2
Ca/P	0.490	0.317-0.664	0.9185	69.2	45.5	≤2.81	24.1	85.5
Οιστραδιόλη	0.536	0.303-0.757	0.8057	50	78.6	>37.3	36.9	86.3
OSIRIS	0.804	0.667-0.902	<0.0001	87.5	69.2	≤4	41.5	95.7
OST	0.800	0.662-0.899	<0.0001	91.7	65.4	≤5	39.8	96.9

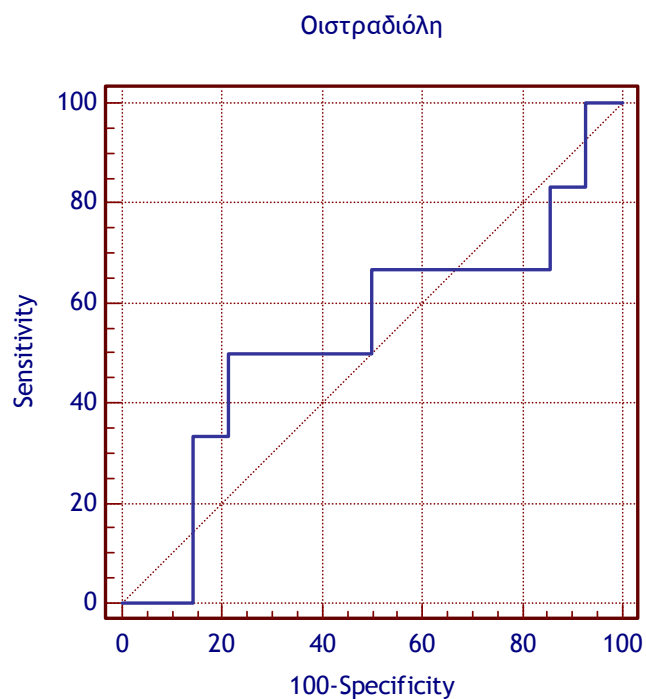
Πίνακας 6.16: AUC για όλες τις μεθόδους προεπιλογής



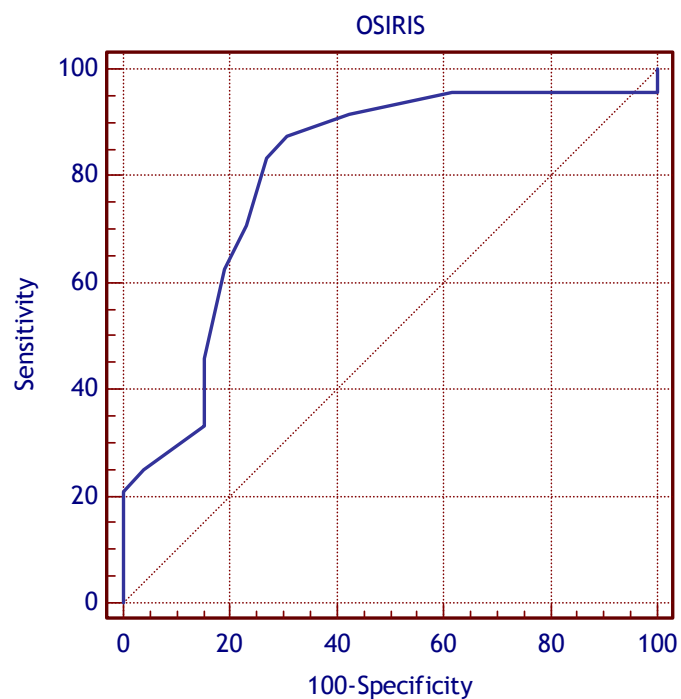
Γράφημα 6.1: Η ROC καμπύλη για το T-Score της QUS



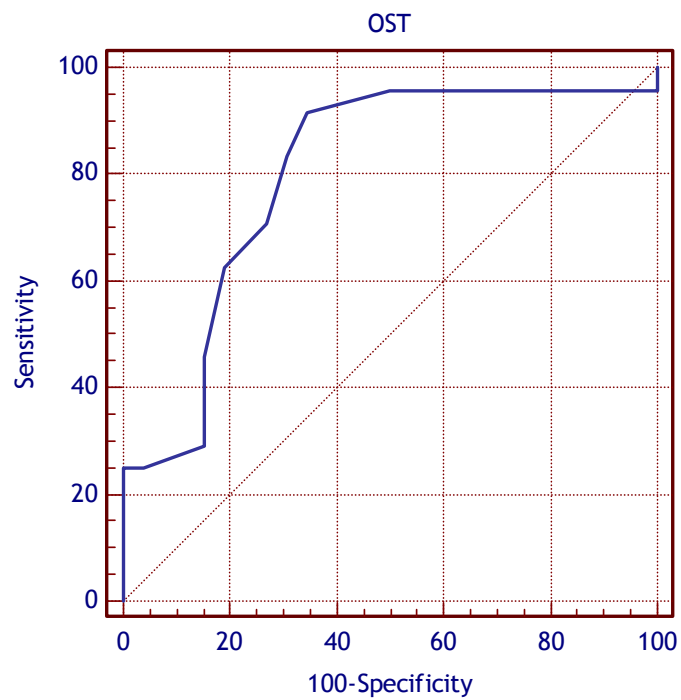
Γράφημα 6.2: Η ROC καμπύλη για το λόγο Ca/P



Γράφημα 6.3: Η ROC καμπύλη για την οιστραδιόλη



Γράφημα 6.4: Η ROC καμπύλη για το ερωτηματολόγιο OSIRIS



Γράφημα 6.5: Η ROC καμπύλη για το ερωτηματολόγιο OST

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την προεπιλογή των ασθενών για την παραπομπή τους για εξετάσεις οστικής πυκνότητας είναι η ποσοτική υπερηχογραφία και τα ερωτηματολόγια εκτίμησης του κινδύνου για οστεοπορωτικά κατάγματα. Στην παρούσα εργασία, μελετήθηκε η διαγνωστική αξία της ποσοτικής υπερηχογραφίας, ο λόγος ασβεστίου/φωσφόρου στο αίμα, τα επίπεδα των οιστρογόνων και τα ερωτηματολόγια OST και OSIRIS ως εργαλεία προεπιλογής των ασθενών για τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας. Η αξία της ποσοτικής υπερηχογραφίας έχει μελετηθεί από άλλους ερευνητές με διαφορετικά όμως μηχανήματα. Καμία μελέτη, από όσο γνωρίζουμε, δεν έχει πραγματοποιηθεί για την εκτίμηση των μεθόδων παραπομπής ασθενών για εξετάσεις οστικής πυκνότητας για τον ελληνικό πληθυσμό. Στη μελέτη, συμπεριλήφθησαν 50 υγιείς γυναίκες που υποβλήθηκαν για πρώτη φορά σε εξέταση μέτρησης οστικής πυκνότητας με DXA. Η οστική πυκνότητα που μετρήθηκε με τη μέθοδο DXA λειτούργησε ως τιμή αναφοράς (gold standard) για τη μελέτη.

Με τη βοήθεια της ROC καμπύλης, είναι δυνατή η εκτίμηση της διακριτικής ικανότητας μιας μεθόδου, η σύγκριση δύο ή περισσότερων μεθόδων για τη διάγνωση του ίδιου νοσήματος καθώς και η επιλογή του βέλτιστου διαχωριστικού ορίου μιας μεθόδου. Το σχήμα και η θέση της καμπύλης παρέχουν πληροφορία σχετικά με τη διακριτική ικανότητα της δοκιμασίας (οπτική εκτίμηση). Όσο μεγαλύτερη είναι η κυρτότητα της καμπύλης, τόσο μεγαλύτερη η διακριτική ικανότητα της δοκιμασίας. Όταν η καμπύλη βρίσκεται κοντά στη διαγώνιο, η δοκιμασία έχει μικρή ή μηδενική διακριτική ικανότητα. Ο θετικός λόγος πιθανοφάνειας μιας μεθόδου εκφράζει πόσες φορές πιο συχνά εμφανίζεται το θετικό αποτέλεσμα στους πάσχοντες σε σχέση με τους μη πάσχοντες από το νόσημα που διερευνάται. Αντίστοιχα, ο αρνητικός λόγος πιθανοφάνειας μιας μεθόδου εκφράζει πόσες φορές πιο συχνά εμφανίζεται το αρνητικό αποτέλεσμα στους μη πάσχοντες σε σχέση με τους πάσχοντες από το νόσημα. Για τη σύγκριση διαφορετικών μεθόδων, η χρήση του θετικού και του αρνητικού λόγου πιθανοφάνειας είναι πλεονεκτικότερη έναντι του τρόπου ευαισθησίας-ειδικότητας. Το βέλτιστο διαχωριστικό όριο συνίσταται στο συνδυασμό του ποσοστού των αληθώς θετικών και ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων της μεθόδου που μεγιστοποιεί την προσδοκώμενη χρησιμότητα όταν εφαρμόζεται σε ένα συγκεκριμένο κλινικό πρόβλημα¹⁶. Όταν η μέθοδος εξετάζεται για την ικανότητα προληπτικού ελέγχου, το διαχωριστικό όριο πρέπει να έχει υψηλή ειδικότητα και υψηλό αρνητικό λόγο

πιθανοφάνειας²⁵. Στη μελέτη αυτή το κριτήριο για την προεπιλογή των ασθενών για την παραπομπή τους σε εξετάσεις οστικής πυκνότητας με τη μέθοδο DXA ήταν T-score <-1.5. Αν αυτό το κριτήριο ικανοποιείται και ταυτόχρονα ο ασθενής έχει τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου για οστεοπόρωση, τότε θα πρέπει να υποβληθεί σε θεραπεία κατά της οστεοπόρωσης⁷.

Η εξέταση με υπερήχους εξ αιτίας του χαμηλού κόστους και της απουσίας ιοντίζουσας ακτινοβολίας βρίσκεται στο επίκεντρο της έρευνας. Ο ρόλος των υπερήχων ωστόσο στην καθημερινή κλινική πράξη είναι ακόμη ασαφής^{26,27,28,29}. Η έλλειψη κριτηρίων για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης με τη βοήθεια των υπερήχων, η απουσία οδηγιών για την απόφαση θεραπείας βασισμένη σε εξετάσεις υπερήχων, τα διαφορετικά μηχανήματα και οι διαφορές των αποτελεσμάτων στα διάφορα σημεία μέτρησης αποτελούν τις αιτίες της αμφιλεγόμενης χρήσης τους για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης. Από την άλλη πλευρά, οι υπέρηχοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εργαλείο προεπιλογής για τον έλεγχο της οστικής πυκνότητας³⁰. Έχει αποδειχθεί ότι οι υπέρηχοι μπορούν να διακρίνουν άτομα με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων. Μελέτες που έχουν γίνει για την χρήση των υπερήχων ως εργαλείο προεπιλογής ακόμη και στην περίπτωση περιεμμηνοπαυσιακών γυναικών έδειξαν ότι οι υπέρηχοι είναι αξιόπιστο εργαλείο για αυτόν το σκοπό³¹. Αυτή η μελέτη απέδειξε ότι η ποσοτική υπερηχομετρία μπορεί να λειτουργήσει ως εργαλείο προεπιλογής των ασθενών για την παραπομπή τους για εξετάσεις οστικής πυκνότητας.

Υψηλή ($r > 0.5$) και στατιστικά σημαντική ($P < 0.0001$) συσχέτιση προέκυψε μεταξύ του T-score, του μηχανήματος QUS με τα T-score του μηχανήματος DXA στην ΟΜΣΣ και το ισχίο. Οι συντελεστές συσχέτισης του T-score στο μηχάνημα QUS ήταν 0.68 και 0.75 με τα T-score του DXA στην ΟΜΣΣ και το ισχίο, αντίστοιχα. Η υψηλή συσχέτιση είναι αναμενόμενη, αφού οι μετρήσεις των υπερήχων επηρεάζονται άμεσα από την οστική πυκνότητα. Η BUA έδειξε υψηλότερη συσχέτιση με την οστική πυκνότητα του DXA από ό,τι η SOS. Αυτό σημαίνει ότι η επιρροή της οστικής πυκνότητας στην BUA είναι μεγαλύτερη από την αντίστοιχη στην SOS. Οι συντελεστές συσχέτισης του BUA ήταν 0.68 και 0.74 με τα T-score του DXA στην ΟΜΣΣ και το ισχίο, αντίστοιχα, ενώ οι συντελεστές συσχέτισης του SOS ήταν 0.48 και 0.60 με τα T-score του DXA στην ΟΜΣΣ και το ισχίο, αντίστοιχα. Ο Damilakis και συν.³² για το ίδιο μηχάνημα έδωσε συντελεστή συσχέτισης μεταξύ του Stiffness index και του T-score στο ισχίο με το DXA 0.75, που ισούται με αυτόν στον οποίο καταλήξαμε. Όλοι οι συντελεστές συσχέτισης που αφορούσαν το μηχάνημα Achilles InSight ήταν υψηλότερες συγκρινόμενες με τιμές που αφορούσαν σε παλιότερα

μηχανήματα του ίδιου κατασκευαστή (General Electric). Οι Frediani και συν.³³ υπολόγισαν το συντελεστή συσχέτισης μεταξύ του SI και του DXA στο ισχίο 0.50 για το μηχάνημα QUS Achilles Express. Στο ίδιο μηχάνημα, ο Gemalmaz και συν.¹⁷ υπολόγισε το συντελεστή συσχέτισης του T-score των υπερήχων 0.31 και 0.29 με το T-score στην ΟΜΣΣ και τον αυχένα του ισχίου, που δείχνει αδύναμη συσχέτιση. Ο Faulkner και συν.³⁴ για το μηχάνημα Achilles βρήκε συντελεστές συσχέτισης 0.45, 0.53 και 0.57 για το BUA, το SOS και το Stiffness Index με την οστική πυκνότητα του ισχίου στο μηχάνημα DXA. Ο Year και συν.³⁵ για το μηχάνημα Achilles βρήκε τιμές μεταξύ του 0.53 και 0.58 για τους συντελεστές συσχέτισης της BUA, της SOS και του Stiffness Index με την οστική πυκνότητα στην ΟΜΣΣ και το ισχίο σε μηχάνημα DXA. Ο Mikhail και συν.³⁶ για το μηχάνημα Achilles βρήκε τιμές μεταξύ του 0.50 και 0.64 για τους συντελεστές συσχέτισης της BUA, της SOS και του Stiffness Index με την οστική πυκνότητα στην ΟΜΣΣ και το ισχίο του μηχανήματος DXA.

Οι υπέρηχοι έχουν την υψηλότερη ικανότητα διαχωρισμού με τιμή της AUC ίση με 0.861. Υψηλή ικανότητα διαχωρισμού παρουσιάζουν όλα τα μηχανήματα των υπερήχων ή τις περιοχές μέτρησης. Ο Cook και συν.² αναφέρει τιμές της AUC μεταξύ 0.72 και 0.86 για το ισχίο και την ΟΜΣΣ στο μηχάνημα CUBA Clinical. Ο Damilakis και συν.³⁷ για την SOS αναφέρει 0.71 και 0.66 για τις φάλαγγες των δακτύλων και την κερκίδα, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι χρησιμοποιώντας τους υπερήχους μπορεί κανείς να αποφύγει την εξέταση DXA. Σε άλλη μελέτη του Damilakis και συν.¹⁹ το μηχάνημα Achilles InSight έδωσε AUC 0.74-0.77 για τον διαχωρισμό των ατόμων με ή χωρίς οστεοπορωτικό κάταγμα. Ο Mikhail και συν.²² ανέφερε AUC για το Stiffness Index 0.78 για το διαχωρισμό των οστεοπορωτικών από τα φυσιολογικά άτομα με το Achilles. Η Gemalmaz και συν.¹⁷ κατέληξε ότι η ακρίβεια στα αποτελέσματα του QUS αυξανόταν με την αύξηση της ηλικίας των εξεταζόμενων, ενώ η ευαισθησία μειωνόταν.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, η ποσοτική υπερηχομετρία είχε τον υψηλότερο συνδυασμό ειδικότητας και αρνητικού λόγου πιθανοφανειών. Αυτό σημαίνει ότι είναι το πιο αξιόπιστο εργαλείο για τον προσδιορισμό των ατόμων με υψηλό κίνδυνο για οστεοπόρωση. Το συμπέρασμα αυτό βρίσκεται σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες^{38, 39}.

Η βραχύχρονη επαναληψιμότητα του μηχανήματος της ποσοτικής υπερηχομετρίας εκτιμήθηκε σε 0.4% και 1.7% για το το SOS και το BUA για το σύνολο του δείγματος. Η επαναληψιμότητα του μηχανήματος εκτιμήθηκε και για τις ομάδες των φυσιολογικών και των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Η βραχύχρονη επαναληψιμότητα φαίνεται στον πίνακα 6.15. Η βραχύχρονη επαναληψιμότητα

εξαρτάται από την τυπική απόκλιση των υπολογισμών. Σύμφωνα με τον Glueer και συν.⁴⁰, η βραχύχρονη επαναληψιμότητα μιας τεχνικής απαιτεί τουλάχιστον 27 βαθμούς ελευθερίας, δηλαδή τουλάχιστον 28 άτομα με ένα ζεύγος μετρήσεων για κάθε άτομο. Το δείγμα των άλλων ομάδων θεωρήθηκε μικρό και η επαναληψιμότητα δεν υπολογίστηκε. Σύμφωνα με την εταιρία κατασκευής του μηχανήματος το %CV είναι κάτω από 2% για το SOS και το BUA σε ασθενείς με οστεοπόρωση. Η επαναληψιμότητα των περισσότερων μηχανημάτων ποσοτικής υπερηχογραφίας κυμαίνεται μεταξύ 0.8% και 2.5% για το BUA, ενώ το εύρος της διακύμανσης είναι μικρότερο για την SOS (0.2-0.6%). Η επαναληψιμότητα του μηχανήματος εξαρτάται από το μαλακό ιστό, το πάχος της πτέρνας και την επανατοποθέτηση του ποδιού (όσον αφορά την επαναληψιμότητα του BUA). Γενικά, η επαναληψιμότητα ενός μηχανήματος ποσοτικής υπερηχογραφίας είναι καλή. Η επαναληψιμότητα του συγκεκριμένου μηχανήματος έχει εκτιμηθεί και σε προηγούμενες μελέτες. Η Cerollaro και συν.⁴¹ συνέκρινε την επαναληψιμότητα του Achilles InSight με το Achilles plus. Για το Achilles InSight υπολόγισε 0.4 και 0.5% για την SOS και BUA και αντίστοιχα 4.1% και 2.1% για το Achilles plus. Οι τιμές αυτές δείχνουν σαφώς μεγαλύτερη ακρίβεια για το Achilles InSight από τα παλαιότερα μηχανήματα της ίδιας εταιρίας.

Στην παρούσα μελέτη, οι συντελεστές συσχέτισης για το ερωτηματολόγιο OST με το T-score στην ΟΜΣΣ και το ισχίο είναι 0.62 και 0.64, αντίστοιχα. Όσον αφορά το ερωτηματολόγιο OSIRIS, οι αντίστοιχοι συντελεστές συσχέτισης είναι 0.61 και 0.63. Στη μελέτη των Cook και συν.², οι συντελεστές συσχέτισης του ερωτηματολογίου OST με τα αποτελέσματα του DXA στην ΟΜΣΣ και το ισχίο βρέθηκαν ίσοι με 0.45 και 0.63, αντίστοιχα και του OSIRIS ίσοι με 0.63 και 0.66, αντίστοιχα. Τυχούσες διαφορές μπορεί να οφείλονται στο μηχάνημα DXA που χρησιμοποίησαν στη μελέτη τους (Hologic QDR- 4500C, Hologic Inc, Bedford, Mass.).

Η AUC που υπολογίστηκε για τα ερωτηματολόγια OSIRIS και OST σε αυτή τη μελέτη ήταν 0.802 και 0.800, αντίστοιχα. Η ευαισθησία και η ακρίβεια για το OSIRIS υπολογίστηκε 69.2% και 95.7%, ενώ οι αντίστοιχες τιμές για το OST ήταν 65.4% και 96.9%. Προηγούμενες μελέτες δείχνουν υψηλή διακριτική ικανότητα των ερωτηματολογίων. Στη μελέτη του Cook και συν.¹ τα διαχωριστικά όρια ήταν T-score < -2.5, < -2 και < -1. Για το ερωτηματολόγιο OST η AUC ισούταν με 0.716, 0.746 και 0.740, αντίστοιχα. Το ερωτηματολόγιο OSIRIS είχε AUC 0.747, 0.788 και 0.773, αντίστοιχα. Ο Richy και συν.⁴² ανέφεραν ότι το ερωτηματολόγιο OST είχε ακρίβεια 82% και ευαισθησία 44% για κριτήριο αποκοπής T-score < -2 και ακρίβεια 86% και ευαισθησία 40% για κριτήριο αποκοπής T-score < -2.5. Οι αντίστοιχες τιμές για το

ερωτηματολόγιο OSIRIS ήταν για την ευαισθησία και την ειδικότητα 58% και 73% (για διαχωριστικό όριο T-score<-2), αντίστοιχα και 64% και 69% (για διαχωριστικό όριο T-score<-2.5), αντίστοιχα. Υψηλότερες τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας αναφέρει ο Geusens και συν.⁴³. Στη μελέτη του Rud και συν.⁴⁴ συγκρίνοντας τέσσερα εργαλεία προληπτικού ελέγχου για περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, κατέληξαν ότι το πιο αξιόπιστο εργαλείο ήταν το OST.

Η παρούσα εργασία κατέληξε στο ότι το ερωτηματολόγιο OSIRIS είχε υψηλότερο συντελεστή συσχέτισης με το T-score που μετρήθηκε στο DXA από το ερωτηματολόγιο OST. Τα δύο ερωτηματολόγια έχουν υψηλή διακριτική ικανότητα να διαχωρίσουν τα φυσιολογικά άτομα από αυτά που έχουν υψηλό κίνδυνο για οστεοπόρωση, συμπέρασμα που βρίσκεται σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες. Τα ερωτηματολόγια μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εργαλεία προεπιλογής για την παραπομπή των ασθενών για οστική πυκνομετρία, αφού έχουν υψηλή ειδικότητα και υψηλό αρνητικό λόγο πιθανοφανειών.

Το πεδίο έρευνας για τα ερωτηματολόγια και την ποσοτική υπερηχομετρία και τη χρήση τους ως εργαλεία προεπιλογής των ασθενών για εξετάσεις οστικής πυκνότητας είναι ακόμη ανοικτό. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν και μελέτες^{45,46,47} που αναφέρονται στο οικονομικό όφελος των εργαλείων προεπιλογής των ασθενών για την παραπομπή τους για εξετάσεις οστικής πυκνότητας με τη μέθοδο DXA. Η εφαρμογή των μεθόδων αυτών μπορεί να μειώσει το κόστος της μη αναγκαίας θεραπείας. Ο πλέον αποτελεσματικός τρόπος μείωσης του κόστους είναι η διάκριση των γυναικών σε δύο κατηγορίες, αυτές που χρειάζονται την εξέταση DXA και θα παραπεμφθούν και αυτές που δεν χρειάζονται την εξέταση. Τα ερωτηματολόγια φαίνεται να μειώνουν σημαντικά το κόστος (έως και 55% με χρήση του ερωτηματολογίου OSIRIS). Αντίθετα, η QUS ως εργαλείο προεπιλογής αποδείχθηκε ότι δε μείωνε σημαντικά το κόστος έναντι της εξέτασης DXA. Ωστόσο, η QUS μπορεί να λειτουργήσει αποτελεσματικά στην πρόληψη της οστεοπόρωσης όταν η μέτρηση της οστικής πυκνότητας DXA είναι αδύνατη⁴⁸.

Στην παρούσα μελέτη, οι συντελεστές συσχέτισης για το λόγο Ca/P με το T-score στην ΟΜΣΣ και το ισχίο είναι 0.14 και -0.01, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά ($P>0.05$). Οι παραπάνω συντελεστές δείχνουν πολύ ασθενή συσχέτιση. Ο λόγος Ca/P στο αίμα αδυνατεί να διαχωρίσει τα οστεοπορωτικά από τα φυσιολογικά άτομα. Η τιμή της AUC ήταν 0.490 για το λόγο Ca/P. Επομένως, ο λόγος Ca/P δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο προεπιλογής των ασθενών για εξετάσεις οστικής μάζας.

Για την οιστραδιόλη, οι συντελεστές συσχέτισης είναι 0.70 και 0.52 για το T-score στην ΟΜΣΣ και το ισχίο. Ειδικά ο πρώτος συντελεστής δείχνει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των αποτελεσμάτων. Οι συντελεστές συσχέτισης για την οιστραδιόλη ήταν στατιστικά σημαντικοί. Προηγούμενες μελέτες έχουν αποδείξει ότι χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης σχετίζονται με χαμηλή οστική πυκνότητα ή και οστεοπόρωση^{49, 50, 51} τόσο σε μετεμμηνοπαυσιακές όσο και σε προεμμηνοπαυσιακές και περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η AUC ωστόσο για την οιστραδιόλη ήταν 0.536, που δείχνει ότι η οιστραδιόλη δεν μπορεί να διαχωρίσει τα οστεοπορωτικά από τα φυσιολογικά άτομα και επομένως δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο προεπιλογής των ασθενών για εξετάσεις οστικής μάζας.

Η παρούσα μελέτη υπόκειται σε κάποιους περιορισμούς. Ο αριθμός των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν ήταν πολύ μικρός (N=50). Αυτό οφειλόταν στα κριτήρια επιλογής των ασθενών, τα οποία ήταν πολύ αυστηρά και απέκλειαν το ~80% των ασθενών που υποβαλλόταν στην εξέταση DXA. Ένας άλλος περιορισμός ήταν ότι οι γυναίκες είχαν μικρό μέσο όρο ηλικίας και έτσι ο αριθμός των οστεοπορωτικών ατόμων (T-score <-2.5) ήταν πολύ μικρός. Αυτό επηρέασε και τα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου OSIRIS, το οποίο λαμβάνει υπόψη οστεοπορωτικά κατάγματα και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης.

Η μελέτη αυτή αναμένεται να ολοκληρωθεί όταν ο αριθμός των ασθενών θα ξεπεράσει το 300, ώστε όλα τα αποτελέσματα να είναι στατιστικά σημαντικά. Η έρευνα για τις μεθόδους προεπιλογής των ασθενών για την παραπομπή τους σε εξετάσεις DXA έχει πολλές προοπτικές. Ο μεγάλος αριθμός ασθενών θα επιτρέψει να διερευνηθεί η διακριτική ικανότητα των μεθόδων για διαφορετικές ηλικιακές ομάδες ή και το φύλο των εξεταζόμενων. Ακόμη είναι ενδιαφέρον να μελετηθεί η διακριτική ικανότητα στην περίπτωση που δύο ή περισσότερες μέθοδοι προεπιλογής συνδυαστούν. Τέλος, η μελέτη για τις μεθόδους προεπιλογής των ασθενών οφείλει να περιλαμβάνει και το κοινωνικοοικονομικό όφελος της εφαρμογής τους.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η ποσοτική υπερηχομετρία με το μηχάνημα Achilles InSight είναι το πιο εργαλείο για την παραπομπή των εξεταζόμενων για εξετάσεις οστικής πυκνότητας με τη μέθοδο DXA.
- Η ποσοτική υπερηχομετρία με το μηχάνημα Achilles InSight παρουσίασε υψηλή συσχέτιση με την οστική πυκνότητα που μετρήθηκε με τη μέθοδο DXA.
- Η βραχύχρονη επαναληψιμότητα του Achilles InSight υπολογίσθηκε 0.4% και 1.7% για την BUA και την SOS.
- Ο λόγος Ca/P δε συσχετίζεται με τα αποτελέσματα της οστικής πυκνότητας.
- Ο λόγος Ca/P δε μπορεί να λειτουργήσει ως εργαλείο για την παραπομπή των εξεταζόμενων για εξετάσεις οστικής πυκνότητας με τη μέθοδο DXA.
- Τα επίπεδα των οιστρογόνων στο αίμα επηρεάζουν σημαντικά την οστική πυκνότητα του ασθενή, χωρίς να μπορούν να διακρίνουν τα φυσιολογικά άτομα από τα άτομα με υψηλό κίνδυνο για οστεοπόρωση.
- Τα ερωτηματολόγια OSIRIS και OST παρουσίασαν υψηλή συσχέτιση με την οστική πυκνότητα που μετρήθηκε με τη μέθοδο DXA.
- Τα ερωτηματολόγια OSIRIS και OST μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την επιλεγμένη παραπομπή των εξεταζόμενων για εξετάσεις οστικής πυκνότητας με τη μέθοδο DXA.

8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cook RB, Collins D, Tucker J, Zioupos P. Comparison of questionnaire and quantitative ultrasound techniques as screening tools for DXA. *Osteoporos Int.* 2005;16:1565-75.
2. Mader S. *Understanding human anatomy & physiology*, , McGraw-Hill Companies, 5th Edition, 2004.
3. Blake GM, Wahner H, Fogelman I. *The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-ray Absorptiometry and Ultrasound in Clinical Practice*, Informa Healthcare; 2nd edition, 1998.
4. Kumar PJ, Clark ML. *Clinical Medicine* Saunders, 6th edition, 2005.
5. Bouillon R, Geert C, Boonen S. Ageing and calcium metabolism *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 11:2: July 1997.
6. Pearson D, Miller C. *Clinical trials in osteoporosis*, Springer-Verlag, 2nd Edition, 2007.
7. Gourlay M, Richy F, Reginster JY. Strategies for the prevention of hip fracture. *Am J Med.* 2003;115(4):309-17.
8. Επίσημος διαδικτυακός τόπος: National Osteoporosis Foundation: www.nof.org
9. WHO Technical Report Series 921, *Prevention and management of osteoporosis*, 2003.
10. Kanis JA and the WHO Study Group assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report 843 *Osteoporosis Int* 1994; 4:368-381.
11. Kanis JA, Glüer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2000;11(3):192-202.
12. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int.* 2007;18(8):1033-46.
13. Singer A. Osteoporosis diagnosis and screening. *Clin Cornerstone.* 2006;8(1):9-18.
14. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2001;12(7):519-28.
15. Reginster JY, Ben Sedrine W, Viethel P, et al. Validation of OSIRIS, a prescreening tool for the identification of women with an increased risk of osteoporosis. *Gynecol Endocrinol.* 2004;18(1):3-8.
16. Sedrine WB, Chevallier T, Zegels B, et al. 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.
17. Damilakis J, Maris TG, Karantanas AH. An update on the assessment of osteoporosis using radiologic techniques. *Eur Radiol.* 2007;17(6):1591-602.
18. Δαμηλάκης, Εφαρμογή των υπερήχων στη διαγνωστική προσέγγιση της οστεοπόρωσης, *Οστούν*, 1995;6:257-60
19. Ν.Τσακαλάκος, Η κλινική χρησιμότητα των βιοχημικών οστικών δεικτών στη διερεύνηση της οστεοπόρωσης, *Οστούν*, 1999;10(2):160-62.

20. Εγχειρίδιο λειτουργίας DXA Lunar, Prodigy, General Electric.
- 21 Εγχειρίδιο λειτουργίας Achilles InSight, General Electric.
22. Λιώκη-Λειβαδά Η, Ασημακόπουλος Ν Εισαγωγή στην εφαρμοσμένη στατιστική Εκδόσεις Συμμετρία, 2004.
23. Glantz, Stanton A. Primer of Biostatistics, McGraw-Hill, 5th Edition, 2002.
24. Πέτρογλου Ν, Σπάρος Λ. Καμπύλη ROC στη διαγνωστική έρευνα, Αρχεία ελληνικής ιατρικής, 2004;21(2):179-194.
25. Slieker MG, van der Ent CK. The diagnostic and screening capacities of peak expiratory flow measurements in the assessment of airway obstruction and bronchodilator response in children with asthma. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003; 59:2:155-159
26. Glueer CC. Quantitative Ultrasound--it is time to focus research efforts. *Bone*. 2007;40(1):9-13.
27. Glüer CC, Hans D. How to use ultrasound for risk assessment: a need for defining strategies. *Osteoporos Int*. 1999;9(3):193-5.
28. Glüer CC, Eastell R, Reid DM, et al. Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS Study. *J Bone Miner Res*. 2004;19(5):782-93.
29. Cook RB, Collins D, Tucker J, Zioupos P. The ability of peripheral quantitative ultrasound to identify patients with low bone mineral density in the hip or spine. *Ultrasound Med Biol*. 2005;31(5):625-32.
30. Gemalmaz A, Discigil G, Sensoy N, Basak O. Identifying osteoporosis in a primary care setting with quantitative ultrasound: relationship to anthropometric and lifestyle factors. *J Bone Miner Metab*. 2007;25(3):184-92.
31. Pafumi C, Chiarenza M, Zizza G, et al. Role of DEXA and ultrasonometry in the evaluation of osteoporotic risk in postmenopausal women. *Maturitas*. 2002;42(2):113-7.
32. Damilakis J, Papadokostakis G, Perisinakis K, et al. Hip fracture discrimination by the Achilles Insight QUS imaging device. *Eur J Radiol*. 2007 Jul;63(1):59-62.
33. Frediani B, Acciai C, Falsetti P, Baldi F, et al. Calcaneus ultrasonometry and dual-energy X-ray absorptiometry for the evaluation of vertebral fracture risk. *Calcif Tissue Int*. 2006;79(4):223-9
34. Faulkner KG, McClung MR, Coleman LJ, Kingston-Sandahl E. Quantitative ultrasound of the heel: correlation with densitometric measurements at different skeletal sites. *Osteoporos Int*. 1994;4(1):42-7.
35. Yeap SS, Pearson D, Cawte SA, Hosking DJ. The relationship between bone mineral density and ultrasound in postmenopausal and osteoporotic women. *Osteoporos Int*. 1998;8(2):141-6.
36. Mikhail MB, Flaster E, Aloia JF. Stiffness in discrimination of patients with vertebral fractures. *Osteoporos Int*. 1999;9(1):24-8.

37. Damilakis J, Papadokostakis G, Perisinakis K, et al. Can radial bone mineral density and quantitative ultrasound measurements reduce the number of women who need axial density skeletal assessment? *Osteoporos Int.* 2003;14(8):688-93.
38. Boonen S, Nijs J, Borghs H, Peeters H, et al. Identifying postmenopausal women with osteoporosis by calcaneal ultrasound, metacarpal digital X-ray radiogrammetry and phalangeal radiographic absorptiometry: a comparative study. *Osteoporos Int.* 2005;16(1):93-100.
39. Arana-Arri E, Gutiérrez Ibarluzea I, Ecenarro Mugaguren A, Asua Batarrita J. [Predictive value of ultra-sound densitometry as a method of selective screening for osteoporosis in primary care] *Aten Primaria.* 2007;39(12):655-9. Spanish. (Abstract).
40. Glüer CC, Blake G, Lu Y, Blunt BA, Jergas M, Genant HK. Accurate assessment of precision errors: how to measure the reproducibility of bone densitometry techniques. *Osteoporos Int.* 1995;5(4):262-70.
41. Cepollaro C, Gonnelli S, Montagnani A, et al. In vivo performance evaluation of the Achilles Insight QUS device. *J Clin Densitom.* 2005;8(3):341-6.
42. Richy F, Gourlay M, Ross PD, et al. Validation and comparative evaluation of the osteoporosis self-assessment tool (OST) in a Caucasian population from Belgium. *QJM.* 2004;97(1):39-46.
43. Geusens P, Hochberg MC, van der Voort DJ, et al. Performance of risk indices for identifying low bone density in postmenopausal women. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(7):629-37.
44. Rud B, Jensen JE, Mosekilde L, et al. Performance of four clinical screening tools to select peri- and early postmenopausal women for dual X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int.* 2005;16(7):764-72.
45. Richy F, Ethgen O, Bruyere O, et al. Primary prevention of osteoporosis: mass screening scenario or prescreening with questionnaires? An economic perspective. *J Bone Miner Res.* 2004;19(12):1955-60.
46. Ben Sedrine W, Broers P, Devogelaer JP, et al. Interest of a prescreening questionnaire to reduce the cost of bone densitometry. *Osteoporos Int.* 2002;13(5):434-42.
47. Harrison EJ, Adams JE. Application of a triage approach to peripheral bone densitometry reduces the requirement for central DXA but is not cost effective. *Calcif Tissue Int.* 2006;79(4):199-206.
48. Marín F, López-Bastida J, Díez-Pérez A, et al. Bone mineral density referral for dual-energy X-ray absorptiometry using quantitative ultrasound as a prescreening tool in postmenopausal women from the general population: a cost-effectiveness analysis. *Calcif Tissue Int.* 2004;74(3):277-83.
49. Sypniewska G, Chodakowska-Akolinska G. Bone turnover markers and estradiol level in postmenopausal women. *Clin Chem Lab Med.* 2000;38(11):1115-9.
50. Armamento-Villareal R, Villareal DT, Avioli LV, Civitelli R. Estrogen status and heredity are major determinants of premenopausal bone mass. *J Clin Invest.* 1992;90(6):2464-71.

51. Steinberg KK, Freni-Titulaer LW, DePuey EG et al. Sex steroids and bone density in premenopausal and perimenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69(3):533-9.