

ΧΡΥΣΟΥΛΑ ΛΙΑΚΟΥ

“Μεταβολές των επιπέδων σκληροστίνης κατά το φυσιολογικό εμμηνορρυσιακό κύκλο”

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΥΠΟΘΕΣΗ / ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα, μέσω των φυλετικών ορμονών, και κυρίως των οιστρογόνων, κατέχει ενεργό ρόλο στη ρύθμιση του οστικού μεταβολισμού και τη διατήρηση της ποιότητας του οστού από την εμμηναρχή και έκτοτε σε όλη τη διάρκεια της ζωής της γυναίκας.

Τα οστεοκύτταρα ρυθμίζουν την οστική αναδιαμόρφωση, εκφράζοντας μόρια, όπως η σκληροστίνη (προϊόν του γονιδίου SOST), που δρα ως ανταγωνιστής του κανονικού μονοπατιού σηματοδότησης Wnt μέσω δέσμευσης των συνυποδοχέων LRP5 ή/και 6 και συνεπώς της αποτροπής σχηματισμού του ενεργοποιητικού συμπλόκου Wnt - Fz - LRP5/6. Με τον τρόπο αυτό, εμποδίζεται η μεταγραφή γονιδίων-στόχων του μονοπατιού Wnt, με αποτέλεσμα την αναστολή του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των οστεοβλαστών, την αυξημένη απόπτωσή τους και πιθανόν τη ρύθμιση της έκφρασης OPG/RANKL από αυτούς, οδηγώντας έμμεσα σε αύξηση της οστεοκλαστογένεσης. Έτσι, μέσω της έκφρασής της σκληροστίνης, τα οστεοκύτταρα έχουν τη δυνατότητα να ρυθμίζουν το σχηματισμό και τη δραστηριότητα των οστεοβλαστών .

Μελέτες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν αναδείξει τα οιστρογόνα σε πιθανούς ρυθμιστές της παραγωγής σκληροστίνης, μεταβολές στην έκφραση της οποίας φαίνεται να δρουν ως διαμεσολαβητές της προστατευτικής ή μη δράσης των οιστρογόνων στα οστά. Παρά το αυξημένο ενδιαφέρον για την πρωτεΐνη αυτή, δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και καμία που να εξετάζει εάν η διακύμανση των φυλετικών ορμονών καθ' όλη τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου συνοδεύεται από μεταβολές στα επίπεδα της σκληροστίνης. Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε το τελευταίο ερώτημα καθώς και η πιθανή σχέση των μεταβολών της σκληροστίνης με τις μεταβολές του P1NP και του CTX.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Πρόκειται για κλινική συγχρονική μελέτη παρατήρησης υγιών προεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Στη μελέτη συμμετείχαν, εθελοντικά, 18 γυναίκες καυκάσιας φυλής, ηλικίας άνω των 30 ετών, με σταθερό εμμηνορρυσιακό κύκλο που δε λάμβαναν αντισυλληπτικά δισκία. Κατά τη διαλογή οι συμμετέχουσες στη μελέτη υποβλήθηκαν σε πλήρη αιματολογικό έλεγχο οστικού μεταβολισμού. Κατά τη διάρκεια του κύκλου οι γυναίκες υποβάλλονταν σε αιμοληψία ανά δύο ημέρες από την έναρξη του καταμήνιου κύκλου ως την πρώτη ημέρα του επόμενου, ώστε να προσδιοριστούν τα επίπεδα φυλετικών ορμονών [οιστραδιόλη, FSH, LH και

σφαιρίνη που δεσμεύει τις φυλετικές ορμόνες (SHBG)], σκληροστίνης, CTX και P1NP στον ορό. Οι ανωθυλακιορρηκτικοί κύκλοι αποκλείστηκαν έπειτα από προσδιορισμό των επιπέδων προγεστερόνης κατά το μέσον της ωχρινικής φάσης (prog <5 ng/mL). Οι συμμετέχουσες στη μελέτη συμπλήρωσαν, επίσης, ερωτηματολόγια διατροφής 24ώρου (για 3 καθημερινές ημέρες και μία ημέρα Σαββατοκύριακου) και άσκησης ανά εβδομάδα (International Physical Activity Questionnaire – IPAQ, Long Last 7 Days Self-Administered Format For Use With Young and Middle-Aged Adults 15-69 years). Κάθε συμμετέχουσα συμπλήρωσε έντυπο συγκατάθεσης συμμετοχής στη μελέτη και το πρωτόκολλο σχεδιάστηκε σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι και εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Νοσοκομείου ΚΑΤ .

Κάθε κύκλος εξομοιώθηκε στις 29 ημέρες. Η ημέρα όπου παρατηρήθηκε η αιχμή της LH ορίστηκε ως ημέρα 0, η πρώτη ημέρα της εμμήνου ρύσεως ορίστηκε ως ημέρα -14, και η τελευταία ημέρα πριν την έναρξη της επόμενης εμμηνορρυσίας ορίστηκε ως ημέρα +14. Οι ενδιάμεσες επισκέψεις ορίστηκαν ως ημέρες ± 11 , ± 9 , ± 7 , ± 5 , ± 3 με βάση τα χρονικά τους μεσοδιαστήματα, όπως αυτά προέκυψαν μετά την εξομοίωση των κύκλων. Συνολικά δηλαδή είχαμε 13 δείγματα σε κάθε γυναίκα και το δείγμα μας είχε ισχύ 91% να αναδείξει μεταβολή 20% (SD 20%) στους υπό εξέταση δείκτες (σκληροστίνη, P1NP και CTX), με επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=5\%$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη στατιστική ανάλυση περιλήφθηκαν τα δεδομένα από 14, τελικά, γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη. Μια αποχώρησε αμέσως μετά την πρώτη επίσκεψη λόγω αδυναμίας συμμόρφωσης με το πρόγραμμα της μελέτης, στη δεύτερη διαγνώστηκε πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός κατά τη διαλογή, η τρίτη έμεινε έγκυος κατά τη διάρκεια της μελέτης, ενώ η τελευταία αποκλείστηκε μετά την ολοκλήρωση της μελέτης καθώς διαπιστώθηκε ότι ο κύκλος της ήταν ανωθυλακιορρηκτικός. Ο μέσος όρος ηλικίας τους ήταν, τα $34,6 \pm 4,5$ έτη (ε.τ. 30-46), ενώ ο μέσος ΔΜΣ ήταν $22,19 \pm 2,48$ kg/m²(ε.τ. 18,87-25,73). Τα επίπεδα 25-(OH)D₃ ορού ήταν υψηλότερα από 20 ng/mL σε όλες τις συμμετέχουσες, ενώ όλοι οι κύκλοι που μελετήθηκαν ήταν ωθυλακιορρηκτικοί, όπως διαπιστώθηκε από το εύρος τιμών των επιπέδων προγεστερόνης κατά το μέσο της ωχρινικής φάσης (μέση τιμή $17,82 \pm 7,24$ ng / ml, εύρος 6,1-29,7). Η μέση ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου ($1093,45 \pm 241,57$ mg/ημέρα, ε.τ. 756,58 – 1481,97) και βιταμίνης D ($1030 \pm$ IU) ήταν σύμφωνες με τις διεθνείς επιστημονικές οδηγίες, ενώ η μέση ενεργειακή δαπάνη ανά ημέρα ήταν $648,85 \pm 450,83$ kcal/ημέρα (ε.τ. 76,57 - 1063,52)

Η μέση διάρκεια του κύκλου ήταν $26,79 \pm 2,86$ ημέρες (ε.τ., 23-35). Η LH, η FSH και η E2 παρουσίασαν τη γνωστή κυκλική τους διακύμανση ($p= 0,000$), εμφανίζοντας μεσοκυκλική αιχμή. Η σκληροστίνη δε φάνηκε να παρουσιάζει στατιστικά σημαντική μεταβολή κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου ($p =0,18$). Αντιθέτως, τα επίπεδα P1NP φάνηκε να μεταβάλλονται σημαντικά ($p = 0.000$) και περαιτέρω ανάλυση, μεταξύ των υποφάσεων του κύκλου, έδειξε ότι τα επίπεδα P1NP ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα κατά την πρώιμη

κα μέση παραγωγική φάση σε σύγκριση με τη μέση ωχρινική φάση ($p = 0.007$, $p = 0,006$). Ομοίως, τα επίπεδα CTX φάνηκε επίσης να μεταβάλλονται κατά τον καταμήνιο κύκλο ($p=0.004$) και τα μέσα επίπεδά του κατά τη διάρκεια της μέσης παραγωγικής φάσης ήταν σημαντικά υψηλότερα έναντι αυτών της μέσης ωχρινικής φάσης ($p 0,047$).

Κατά την περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων μας δε διαπιστώθηκε ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της οιστραδιόλης και του P1NP ή του CTX. Ωστόσο, διαπιστώσαμε αρνητική συσχέτιση ($r = -0,624$, $p=0,017$) των επιπέδων οιστραδιόλης κατά την ωορρηξία με την ποσοστιαία μεταβολή των επιπέδων του CTX (αρνητικό πρόσημο) από την αιχμή της LH έως και τη μέση ωχρινική φάση (t +9). Δεν παρατηρήθηκε επίσης συσχέτιση της σκληροστίνης με την ηλικία, το ΔΜΣ ή τη φυσική δραστηριότητα (ενεργειακή δαπάνη ανά ημέρα). Όπως ήταν αναμενόμενο, διαπιστώθηκε ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ των δύο δεικτών οστικής εναλλαγής, P1NP και CTX σε όλες τις χρονικές στιγμές που εξετάστηκαν στον κύκλο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα μελέτη δείχνει ότι τα επίπεδα της σκληροστίνης ορού δε μεταβάλλονται κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού εμμηνορρυσιακού κύκλου, παρά τη διακύμανση των φυλετικών ορμονών. Ωστόσο, σε συμφωνία με παλαιότερες μελέτες, οι κυκλικές μεταβολές των φυλετικών ορμονών φάνηκε να επηρεάζουν τους δείκτες οστικής εναλλαγής P1NP και CTX.

ΛΕΞΕΙΣ - ΚΛΕΙΔΙΑ: σκληροστίνη, εμμηνορρυσιακός κύκλος, CTX, P1NP