



Acta Orthopaedica et Traumatologica Hellenica



**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ
ΚΑΙ ΤΡΑΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ**

Βραβείο Ακαδημίας Αθηνών 2004

Τριμηνιαία έκδοση • Τόμος 67 • Τεύχος 2 • Απρίλιος - Μάιος - Ιούνιος 2016 • ΑΘΗΝΑΙ

www.acta-ortho.gr

www.eexot.gr

**HELLENIC ASSOCIATION OF ORTHOPAEDIC SURGERY
AND TRAUMATOLOGY**

Athens Academy Award 2004

Quarterly edition • Volume 67 • Number 2 • April - May - June 2016 • ATHENS

ISSN 2241-4347

ΚΩΔ. ΕΝΤΥΠΟΥ: 013970



ΕΚΔΟΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ:

ΜΕΛΗ:

ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ ΝΙΚΟΛΑΟΣ
ΓΡΙΒΑΣ Β. ΘΕΟΔΩΡΟΣ
ΕΥΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ - ΣΕΡΓΙΟΣ
ΚΑΤΕΡΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ
ΚΟΡΡΕΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ
ΚΟΥΛΑΛΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ
ΜΑΡΚΕΑΣ Γ. ΝΙΚΟΛΑΟΣ
ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ ΑΝΔΡΕΑΣ
ΜΑΧΑΙΡΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
ΜΕΓΑΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ
ΜΠΑΜΠΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
ΞΕΝΑΚΗΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ
ΠΑΠΑΔΑΚΗΣ ΣΤΑΜΑΤΙΟΣ
ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΠΟΥΛΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

EDITORIAL BOARD

EDITOR IN CHIEF: ΠΑΡΑΙΩΑΝΝΟΥ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

MEMBERS:

BABIS GEORGIOS
EVAGELOPOULOS DIMITRIOS - SERGIOS
GRIVAS THEODOROS
KATEROS KONSTANTINOS
KORRES DIMITRIOS
KOULALIS DIMITRIOS
MACHERAS GEORGIOS
MARKEAS G. NIKOLAOS
MAVROGENIS ANDREAS
MEGAS PANAGIOTIS
PARADAKIS STAMATIOS
TRIANTAFYLOPOULOS IOANIS
XENAKIS THEODOROS



Ι Δ Ι Ο Κ Τ Η Τ Η Σ :

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

Βραβείο Ακαδημίας Αθηνών 2004

Φθέμινγκ 20 (Ν. Φιλοθέη), 151 23 Μαρούσι, Αθήνα, Τηλ.: 210-685.4156, Fax: 210-685.4187

Website: www.eexot.gr, e-mail: info@eexot.gr

www.acta-ortho.gr

Εθνική Αναγνώριση του Acta Orthopaedica et Traumatologica Hellenica:

Σύμφωνα με την Απόφ. ΚΕΣΥ αριθμ. 2339/9-05-2008, Νόμος 2256/94, άρθρο 1 παρ. 2, ΦΕΚ 1287/2-07-2008

οι δημοσιευμένες εργασίες των ιατρών αποτελούν κριτήριο συγκριτικής αξιολόγησης για την κατάληψη θέσης του κλάδου ιατρών ΕΣΥ.

ΕΚΔΟΤΗΣ: Έλενα Λαγανά

Διεύθυνση Marketing και Διαφημιστικού Τμήματος: Νατάσα Παπαθανασίου

Σύμβουλοι Διαφήμισης και Επικοινωνίας: Έννα Ζεντέλη, Έφη Παπαγεωργοπούλου

Διεύθυνση Σύνταξης: Μαρία Γκελντή

Επιμέλεια-Διόρθωση κειμένων: Άννα Ραπάνη

Υπεύθυνος Παραγωγής: Μιχάλης Σπυρόπουλος

ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΑΥΚΑΣ: ΑΓ. ΓΕΩΡΓΙΟΥ 4, 153 42 ΑΓ. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ - ΤΗΛ./ FAX: 210 6777590

E-mail: kafkas@otenet.gr, Website: www.kafkas-publications.com

ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΑΥΚΑΣ
KAFKAS
KAFKAS PUBLICATIONS

PUBLISHED BY KAFKAS MEDICAL PUBLICATIONS: AG. GEORGIOY 4, 153 42 AG. PARASKEVI - TEL./FAX: 21067 77 590

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

AYDINU UFUK
COMBALIA ANDRES
ROSE PETER
RUGGIERI PIETRO
SEIBELROCK KLAUS
TURCOTTE ROBERT
ULLRICH CHRISTOFER
VILLAS -TOMÉ CARLOS
ΒΕΡΕΤΤΑΣ ΔΙΟΝΥΣΙΟΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ
ΓΡΙΒΑΣ Β. ΘΕΟΔΩΡΟΣ
ΚΑΝΑΒΑΚΗΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ
ΚΑΠΕΤΑΝΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
ΚΟΡΟΒΕΣΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ
ΜΑΛΙΖΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ
ΜΗΤΣΟΥ ΑΡΓΥΡΙΟΣ
ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΠΟΥΛΟΣ ΗΛΙΑΣ
ΠΑΠΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ
ΣΑΠΚΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
ΤΣΙΡΙΚΟΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ
ΤΥΛΛΙΑΝΑΚΗΣ ΜΙΝΩΑΣ,
ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΥ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ

ΚΡΙΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ANGELINI ANDREA
COLL MESA LUIS
FLIGGER ΙΩΑΝΝΗΣ
HALDI LOUMBNA
HANTES MIHAIL
LOSENSKY JAN PRAGUE
ΑΓΓΟΥΡΑΚΗΣ ΠΑΥΛΟΣ
ΑΛΕΞΑΚΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ
ΑΝΤΩΝΟΓΙΑΝΝΑΚΗΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ
ΒΑΪΟΠΟΥΛΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ ΙΩΑΝΝΗΣ
ΓΕΩΡΓΑΚΟΥΛΙΑΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ
ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΣ ΧΡΗΣΤΟΣ
ΓΚΛΙΑΤΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ
ΓΡΙΒΑΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ
ΔΑΛΙΑΝΑ ΖΩΗ
ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ
ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ ΘΕΟΛΟΓΟΣ
ΚΑΖΑΚΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ
ΚΑΡΑΔΗΜΑΣ ΙΩΑΝΝΗΣ
ΚΟΚΚΙΝΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ
ΚΟΡΜΑΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ
ΚΩΣΤΑΚΟΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ
ΛΥΚΟΜΗΤΡΟΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ
ΜΑΓΝΗΣΑΛΗΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ
ΜΑΣΤΡΟΚΑΛΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ
ΜΙΧΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

ΜΠΑΔΕΚΑΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ
ΜΠΑΜΠΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
ΜΠΑΣΙΑΡΗΣ ΧΑΡΑΡΑΛΑΜΠΟΣ
ΜΠΕΛΤΣΙΟΣ ΜΙΧΑΗΛ
ΜΠΕΝΕΤΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ
ΝΙΚΟΛΑΟΥ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ
ΝΙΚΟΛΟΠΟΥΛΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ-ΣΑΒΒΑΣ
ΝΤΟΥΝΗΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ
ΠΑΛΑ ΕΛΙΖΑ
ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ
ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
ΠΑΠΑΗΛΙΟΥ ΙΩΑΝΝΗΣ
ΠΑΠΑΚΩΣΤΑΣ ΙΩΑΝΝΗΣ
ΠΑΠΑΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣ ΙΩΣΣΗΦ
ΠΑΤΡΙΚΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
ΠΑΤΣΙΑΟΥΡΑΣ ΘΩΜΑΣ
ΠΑΥΛΙΔΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ
ΠΕΤΣΑΤΩΔΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
ΣΚΟΠΑ ΧΡΥΣΟΥΛΑ
ΣΤΑΜΑΤΗΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ
ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΠΟΥΛΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ
ΤΡΟΒΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
ΤΣΑΜΤΣΙΟΥΡΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ
ΦΑΝΔΡΙΔΗΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ
ΧΑΝΤΖΩΚΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ
ΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΣ ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ

SCIENTIFIC COMMITTEE

AYDINU UFUK
CHRISTODOULOU ANASTASIOS
COMBALIA ANDRES
GRIVAS B THEODOROS
ΚΑΝΑΒΑΚΗΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ
ΚΑΠΕΤΑΝΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
ΚΟΡΟΒΕΣΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ
ΜΑΛΙΖΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ
ΜΗΤΣΟΥ ΑΡΓΥΡΙΟΣ
ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΠΟΥΛΟΣ ΕΛΙΑΣ
ΠΑΠΑΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ
ROSE PETER
RUGGIERI PIETRO
SAPKAS GEORGE
SEIBELROCK KLAUS
TSIRIKOS ATHANASIOS
TURCOTTE ROBERT
TYLLIANAKIS MINOS
ULLRICH CHRISTOFER
VERETTAS DIONYSIOS ALEXANDROS
VILLAS -TOMÉ CARLOS

REVIEWERS

AGGOURAKIS PAVLOS
ALEXAKIS DEMETRIOS
ANGELINI ANDREA
ANTONOGIANNAKIS EMMANOUIL
BABIS GEORGE
BADEKAS ATHANASIOS
BASARIIS CHARALAMPOS
BELTSIOS MICHAEL
BENETOS IOANNIS
CHRONOPOULOS EFSTATHIOS
COLL MESA LUIS
DALIANA ZOI
DIMITRIADIS DEMETRIOS
DOUNIS ELEFTHERIOS
FANDRIDIS EMMANOUIL
FLIGGER IOANNIS
GEORGAKOULIAS NIKOLAOS
GIANNAKOPOULOS CHRISTOS
GLIATIS IOANNIS
GRIVAS THEODOROS
HALDI LOUMBNA
HANTES MIHAIL
HATZOKOS IPPOKRATIS
IOANNIDIS GEORGE
IOANNIDIS THEOLOGOS
KARADIMAS IOANNIS
KAZAKOS KONSTANTINOS
KOKKINIS KONSTANTINOS

KORMAS THEODOROS
KOSTAKOS ATHANASSIOS
LOSENSKY JAN PRAGUE
LYKOMITROS VASSILIOS
MAGNISALIS EVANGELOS
MASTROKALOS DEMETRIOS
MICHOS IOANNIS
NIKOLAOU VASSILIOS
NIKOLOPOULOS KONSTANTINOS-SAVVAS
PALA ELISA
PARADOPOULOS ANTONIOS
PARADOPOULOS GEORGE
PARAILIOU IOANNIS
PARAKOSTAS IOANNIS
PARAPARASKEVAS IOSSIF
PATSIKOURAS THOMAS
PAVLIDIS NIKOLAOS
PATRIKOS GEORGE
PETSATODIS GEORGE
SKOPA CHRYSOULA
STAMATIS EMMANOUIL
TRIANATAFYLOPOULOS IOANNIS
TROVAS GEORGE
TSAMTSIOURIS KONSTANTINOS
VAIOPOULOS GEORGE
VASSILIOU IOANNIS



**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ**

Βραβείο Ακαδημίας Αθηνών 2004

**ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ
2016**

Πρόεδρος	Παναγιώτης Α. Ευσταθίου
Πρόεδρος 2015	Θεόφιλος Σ. Καραχάλιος
Α΄ Αντιπρόεδρος	Παντελής Κ. Νικολάου
Β΄ Αντιπρόεδρος	Σταμάτιος Α. Παπαδάκης
Γενικός Γραμματέας	Θεόδωρος Π. Κορμάς
Ταμίας	Κωνσταντίνος Θ. Κατέρος
Ειδικός Γραμματέας	Οδυσσέας Α. Παξινός
Εκπρόσωπος Μακεδονίας – Θράκης	Αλέξανδρος Α. Ελευθερόπουλος
Εκπρόσωπος Εκτάκτων Μελών	Δημήτριος Ε. Μαντάκος

**EXECUTIVE BOARD
OF THE HELLENIC ASSOCIATION OF
ORTHOPAEDIC SURGERY AND TRAUMATOLOGY
2016**

President	Panagiotis A. Efstathiou
Immediate Past President	Theophilus S. Karachalios
President Elect	Pantelis K. Nicholaou, MD, DSc
Vice-President	Stamatios A. Papadakis, M.D., PhD
Secretary	Theodore P. Kormas
Treasurer	Konstantinos T. Kateros
Deputy Secretary	Odysseas A. Paxinos, M.D., PhD
Council Members	Alexandros A. Eleftheropoulos, M.D. Dimitrios E. Mantakos

Ελληνική Χειρουργική Ορθοπαιδική και Τραυματολογία

Τόμος 67 • Τεύχος 2 • 2016

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<i>Αμφοτερόπλευρο πρόσθιο εξάρθρωμα ώμου συνεπεία κάκωσης χαμηλής ενέργειας: Συνεκτίμηση της κλινικής εικόνας και των απεικονιστικών μεθόδων, περιγραφή μιας περίπτωσης και ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας</i>	
Κωνσταντίνος Χ. Αγγούρης	45
<i>Δυσπλασία Meyer: Αποτελεί αληθινή αιτία χωλότητας στα παιδιά;</i>	
Νικόλαος Γ. Μαρκέας, Παναγιώτης Σαμέλης, Λεωνίδας Δημόπουλος, Δημήτριος Μπουγιουκλής, Χρήστος Μήρτσιος	48
<i>Η επίδραση του Σακχαρώδους Διαβήτη στην πώρωση των καταγμάτων</i>	
Ηλιάνα Ροϊλίου, Ιωάννης Τριανταφυλλόπουλος, Νικόλαος Παπαϊωάννου	53
<i>Μελέτη της αλληλεπίδρασης κυττάρου - εξωκυττάριας μήτρας και της μεταγωγής μηχανικών σημάτων στα ανθρώπινα χονδροκύτταρα</i>	
Αγγελική Μήνια, Παναγούλα Κόλλια, Λεωνίδας Αλεξόπουλος	60

Acta Orthopaedica Traumatologica Hellenica

Volume 67 • Number 2 • 2016

CONTENTS

Bilateral anterior shoulder dislocation due to low energy trauma: Evaluation of the clinical signs and imaging methods. A case report and review of literature

Konstantinos Ch Angouris 67

Meyer Dysplasia: Is it a true cause resulting in children's limping?

Nikolaos G. Markeas, Panagiotis Samelis, Leonidas Dimopoulos, Dimitrios Bougiouklis, Christos Mirtsios 70

Diabetes Mellitus and Fracture Healing

Iliana Roilou, Ioannis Triantafyllopoulos, Nikolaos Papaioannou 75

Study of cell - ECM interaction and mechanotransduction in human chondrocytes

Angeliki Minia, Panagoula Kollia, Leonidas Alexopoulos 82

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

- Το Acta Orthopaedica et Traumatologica Hellenica δέχεται άρθρα που αναφέρονται και συμβάλλουν στην πρόοδο της ορθοπαιδικής και τα οποία προέρχονται από την Ελλάδα και το εξωτερικό.
- Τα άρθρα γίνονται δεκτά μόνο για αποκλειστική δημοσίευση στο Acta Orthopaedica et Traumatologica Hellenica.
- Οι δημοσιευμένες εργασίες και οι εικόνες γίνονται ιδιοκτησία του επιστημονικού περιοδικού.
- Εργασίες που δημοσιεύονται, καθώς και σχήματα, φωτογραφίες, διαφάνειες και CD που υποβάλλονται προς δημοσίευση, δεν επιστρέφονται.

Υποβολή εργασίας

Όταν αποστέλλεται για δημοσίευση ένα άρθρο πρέπει να συνοδεύεται από τα παρακάτω:

1. Μία συνοδευτική επιστολή η οποία θα περιέχει την ακόλουθη παράγραφο, υπογεγραμμένη από όλους τους συγγραφείς: "Ο (οι) κάτωθι υπογεγραμμένοι (-οι) συγγραφείς της υποβαλλόμενης προς κρίση εργασίας της παρούσης μεταθέτει (-ουν), εκχωρεί (-ουν), ή άλλως μεταβιβάζει (-ουν) κάθε δικαίωμα πνευματικής ιδιοκτησίας στο Acta Orthopaedica et Traumatologica Hellenica και συνηγορεί ότι αυτό κατέχει όλα τα δικαιώματα ως προς το υποβαλλόμενο υλικό. Ο(οι) συγγραφείς (-είς) βεβαιώνει (-ουν) επιπρόσθετα ότι το άρθρο είναι πρωτότυπο και δεν τελεί υπό κρίση σε άλλο επιστημονικό περιοδικό, καθώς και ότι το υλικό αυτό δεν έχει προηγουμένως δημοσιευθεί". Αυτή η συμφωνία πρόκειται να τεθεί σε ισχύ μόνο στην περίπτωση που μία τέτοια εργασία δημοσιευθεί στο περιοδικό. Όταν στο άρθρο υπάρχουν περισσότεροι από έναν συγγραφείς, πρέπει η επιστολή να περιέχει επίσης την ακόλουθη πρόταση: "Καθένας από τους συγγραφείς συνηγορεί ότι έχει αναγνώσει και εγκρίνει το τελικό κείμενο".
2. Το πρωτότυπο κείμενο και τρία πλήρη αντίγραφα του κειμένου, με εικόνες (τέσσερα πλήρη σελ). Αυτά τα τέσσερα πλήρη σελ θα χρησιμοποιηθούν από τους κριτές. Οι εργασίες οι οποίες παραλαμβάνονται προς κρίση δεν επιστρέφονται.
3. Δύο συνοδευτικά εξώφυλλα σε κάθε εργασία. Το πρώτο εξώφυλλο πρέπει να περιέχει τον τίτλο της εργασίας, το όνομα και τη διεύθυνση κάθε συγγραφέα, ενώ το δεύτερο πρέπει να συμπεριλαμβάνει μόνο τον τίτλο της εργασίας. Το κέντρο στο οποίο έλαβε χώρα η μελέτη δεν πρέπει να αναφέρεται πουθενά στο κείμενο.
4. Η εργασία πρέπει να αποστέλλεται και σε ηλεκτρονική μορφή, σε CD, στο οποίο το κείμενο θα είναι γραμμένο σε WORD.

Τρόπος συγγραφής

Τα κείμενα πρέπει να είναι δακτυλογραφημένα με διπλό διάστιχο και άνετα περιθώρια. Γενικά, ένα άρθρο θα πρέπει να αποτελείται από τα ακόλουθα:

1. Μία περίληψη από 200 έως 300 λέξεις, η οποία θα περιλαμβάνει: Σκοπό, Μέθοδο, Αποτελέσματα και Συμπεράσματα. Επίσης, θα πρέπει να αναφέρεται η κλινική σημασία της υποβαλλόμενης εργασίας. Η περίληψη προηγείται του κυρίως κειμένου της εργασίας. Η περίληψη δεν είναι απαραίτητη όταν υποβάλλονται περιγραφές περιπτώσεων (case report).
2. Η εργασία θα πρέπει, κατά κανόνα, να αποτελείται από μία Εισαγωγή, ένα κεφάλαιο με τον τίτλο Υλικό και Μέθοδος, ένα κεφάλαιο με τον τίτλο Αποτελέσματα και τη Συζήτηση. Η Εισαγωγή θα πρέπει να διατυπώνει την υπόθεση η οποία οδήγησε στη διενέργεια της μελέτης και το συγκεκριμένο σκοπό της εν λόγω μελέτης. Πρέπει να περιλαμβάνει επίσης μία σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Το κεφάλαιο Υλικό και Μέθοδος θα πρέπει να περιλαμβάνει δημογραφικά στοιχεία του πληθυσμιακού δείγματος στο οποίο στηρίχθηκε η μελέτη, να καθορίζει την περίοδο κατά τη διάρκεια της οποίας διενεργήθηκε, τα κριτήρια που ελήφθησαν υπόψη, τις ενδείξεις για την εγχειρητική διαδικασία και το χρόνο της παρακολούθησης. Το κεφάλαιο με τίτλο Αποτελέσματα θα πρέπει να παρέχει μία λεπτομερή έκθεση των δεδομένων που προέκυψαν από τη μελέτη. Είναι αυτονόητο ότι όλα τα δεδομένα που παρατίθενται στην εργασία πρέπει να συμφωνούν με εκείνα της περιλήψης, καθώς και με εκείνα που εμπεριέχονται στις εικονογραφήσεις, τις λεζάντες ή τους πίνακες. Η Συζήτηση θα πρέπει να περιλαμβάνει μία ανασκόπηση της σχετικής με το αντικείμενο βιβλιογραφίας, με ταυτόχρονη έμφαση σε προηγούμενα δεδομένα που συμφωνούν ή είναι σε αντιπαράθεση με αυτά της παρούσας εργασίας. Η συζήτηση θα πρέπει επίσης να διατυπώνει τα πλεονεκτήματα, καθώς και τις αδυναμίες της μελέτης.
3. Οι εικόνες πρέπει να είναι ασπρόμαυρες ιλουστράσιόν εκτυπώσεις φωτογραφιών και πρωτότυπων σχεδίων ή σχεδιαγραμμάτων. Στην πίσω όψη κάθε εικόνας πρέπει να επικολλητάι αυτοκόλλητη ετικέτα, στην οποία να αναφέρεται ο αριθμός της εικόνας και ο τίτλος της εργασίας (όχι το όνομα των συγγραφέων ή το όνομα του ιδρύματος). Μολιόντι το περιοδικό αποθαρρύνει την υποβολή εικόνων που έχουν δημοσιευθεί σε άλλα περιοδικά, σε περίπτωση που τέτοιου είδους εικόνες θεωρηθούν απαραίτητες, ο συγγραφέας οφείλει να συμπεριλάβει μια επιστολή προερχόμενη από τον αρχικό κάτοχο του πνευματικού δικαιώματος, η οποία παρέχει άδεια για την ανατύπωση της εικονογράφησης. Επίσης, στην επιστολή αυτή πρέπει να παρέχεται ολοκληρωμένη ενημέρωση για την προηγούμενη δημοσίευση, περιλαμβάνοντας τη συγκεκριμένη σελίδα στην οποία εμφανίζεται η εικονογράφηση.
4. Οι λεζάντες για όλες τις εικόνες θα πρέπει να υποβάλλονται σε ξεχωριστό κείμενο και να είναι δακτυλογραφημένες σε διπλό διάστημα. Να επεξηγήτε επακριβώς τι απεικονίζει κάθε εικονογράφηση και όχι να αναφέρετε απλά, όπως για παράδειγμα "μία μετεγχειρητική ακτινογραφία". Οι μικροφωτογραφίες να υποβάλλονται μεγεθυμένες.
5. Η βιβλιογραφία να υποβάλλεται σύμφωνα με το σύστημα Vancouver. Ο βιβλιογραφικός δηλαδή πίνακας και οι βιβλιογραφικές παραπομπές του κειμένου πρέπει να συμπίπτουν απολύτως, έτσι ώστε όσοι συγγραφείς και εργασίες αναφέρονται στο κείμενο

να αναγράφονται και στον πίνακα με τη σειρά αναφοράς τους και όχι αλφαβητικά.

Στις αναφορές σε άρθρα από περιοδικά πρέπει να αναγράφονται τα ονόματα των συγγραφέων, ο τίτλος της εργασίας, το περιοδικό όπου έχει δημοσιευθεί η εργασία, το έτος δημοσίευσης, ο τόμος του περιοδικού, το τεύχος και οι σελίδες (η πρώτη και η τελευταία).

Παράδειγμα: Adams JC. Recurrent dislocation of the shoulder. J Bone Joint Surg. (Br) 1948;30B(4):261-4.

Όταν πρόκειται για βιβλίο, η σειρά που πρέπει να ακολουθείται είναι η εξής: πρώτα το όνομα του συγγραφέα, μετά ο τίτλος του βιβλίου, η έκδοση, ο τόπος έκδοσης, ο εκδοτικός οίκος και η χρονολογία έκδοσης.

Παράδειγμα: Ford MJ, Munro JF. Introduction to clinical examination. 7th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone. 2000.

Όταν πρόκειται για κεφάλαιο βιβλίου, αναφέρεται ως εξής: Catagni M. Classification and treatment of nonunion. In: Bianchi-Maiocchi A, Aronson J, editors. Operative principles of Ilizarov: Fracture treatment, nonunion, osteomyelitis, deformity correction. Baltimore: Williams and Wilkins; 1992. p. 190-198.

Όταν παραθέτετε αποσπάσματα από ένα βιβλίο να αναφέρεστε στις συγκεκριμένες σελίδες που χρησιμοποιούνται, εκτός και εάν έχει χρησιμοποιηθεί ολόκληρο το βιβλίο.

Κατά τη συγγραφή του κειμένου πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη οι παρακάτω οδηγίες:

- α. Να γράφετε ολογράφως τους μικρότερους από το 100 αριθμούς, εκτός από τα ποσοστά επί τοις εκατό, τις μοίρες και τα δεκαδικά ψηφία. Ο αριθμητής και παρονομαστής θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται σε όλα τα ποσοστά επί τοις εκατό. Να στρογγυλεύετε τα ποσοστά όταν ο παρονομαστής είναι μικρότερος από το 100. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ποσοστά όταν η τιμή τους είναι μικρότερη από το είκοσι.
- β. Όλες οι μετρήσεις θα πρέπει να εκφράζονται σε μονάδες των διεθνών προτύπων.
- γ. Κατά κανόνα δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται συντομογραφίες ή ακρωνύμια.
- δ. Για λέξεις που τοποθετούνται εντός εισαγωγικών, τα οποία υποδεικνύουν ότι έχουν άλλο νόημα από αυτό που ανευρίσκεται σε κάποιο λεξικό, θα πρέπει να αναφέρεται η ακριβής τους έννοια.
- ε. Η λέξη "σημαντικός" θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για να περιγράψει μία στατιστική σημαντικότητα. Απαιτείται μία τιμή p όταν χρησιμοποιείται η συγκεκριμένη λέξη.

Στατιστική

1. Οι στατιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν θα πρέπει να περιγράφονται στο κεφάλαιο Υλικό-Μέθοδος.
2. Η διατύπωση ότι "δε βρέθηκε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων" δεν μπορεί να αναφέρεται, εκτός και εάν έχει πραγματοποιηθεί μία στατιστική ανάλυση και η τιμή του α ή του βήτα έχει καταγραφεί. Απαιτείται ένας ικανός αριθμός ασθενών (τουλάχιστον 60, και συχνά περισσότεροι, σε κάθε ομάδα ή υπο-ομάδα), για να γίνει μια τέτοια διατύπωση. Εάν δεν έχει πραγματοποιηθεί μια τέτοιου είδους στατιστική ανάλυση, ο συγγραφέας θα πρέπει να χρησιμοποιεί τη διατύπωση: "Με τα διαθέσιμα στοιχεία δεν είναι δυνατόν να καθοριστεί καμία σημαντική διαφορά".
3. Η χρήση της λέξης "συσχέτιση" απαιτεί αναφορά στο συντελεστή συσχέτισης r του Pearson product-moment.

Συγκατάθεση

Όλα τα κείμενα που ασχολούνται με τη μελέτη ανθρώπινων δεδομένων θα πρέπει να συμπεριλαμβάνουν μια δήλωση, όπου θα αναφέρεται ότι οι ασθενείς έχουν δώσει τη συγκατάθεσή τους και η μελέτη έχει εγκριθεί από κάποια αρμόδια επιτροπή.

Συγγραφική ιδιότητα

Πρέπει να γίνει απόλυτα κατανοητό ότι κάθε συγγραφέας έχει συμμετάσχει στο σχεδιασμό της μελέτης, έχει συνεισφέρει στη συλλογή των δεδομένων, έχει λάβει μέρος στη συγγραφή του χειρόγραφου και λαμβάνει πλήρη ευθύνη για το περιεχόμενο της εργασίας. Συνήθως δε θα πρέπει να αναφέρονται περισσότεροι από έξι συγγραφείς. Άτομα που έχουν συνεισφέρει μόνο σε ένα τμήμα της εργασίας ή έχουν προσφέρει προς ανασκόπηση μερικές μόνο περιπτώσεις θα πρέπει να αναφέρονται σε μια υποσημείωση του κειμένου.

Το περιοδικό δεν επιτρέπει τη χρήση τέτοιων υποσημειώσεων για την απόδοση ευχαριστιών σε άτομα που συνεισέφεραν σε γραμματειακό και τεχνικό ή άλλο επίπεδο στα πλαίσια της κανονικής τους εργασίας, για την οποία αμείφθηκαν.

Κατοχύρωση πνευματικών δικαιωμάτων

Το υλικό που δημοσιεύεται στο περιοδικό κατοχυρώνεται ως πνευματική ιδιοκτησία. Ως γενικός κανόνας ισχύει ότι θα δίνεται άδεια σε αναγνωρισμένα ιατρικά επιστημονικά περιοδικά για την ανατύπωση οποιουδήποτε κειμένου ή τμήματος κειμένου, εάν πρώτα χορηγείται η άδεια από το περιοδικό.

Κρίση εργασιών

Τα κείμενα των εργασιών παραλαμβάνονται και ελέγχονται από τη συντακτική επιτροπή του περιοδικού και αποστέλλονται στους κριτές. Εργασία που έχει απορριφθεί συνήθως επιστρέφεται περίπου σε δύο μήνες.

Διεύθυνση αλληλογραφίας:

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

Για το περιοδικό: "ACTA ORTHOPAEDICA ET TRAUMATOLOGICA HELLENICA"

A. Φλέμιγκ 20, 151 23 Μαρούσι, Τηλ.: +30 210 685.4156, Fax: +30 210 685.4187, Website: www.eexot.gr

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

- The Acta Orthopaedica et Traumatologica Hellenica welcomes articles that contribute to orthopaedic knowledge from all sources in all countries.
- Articles are accepted only for exclusive publication in the Acta Orthopaedica et Traumatologica Hellenica.
- Publication does not constitute official endorsement of opinions presented in articles. Published articles and illustrations become the property of the journal.
- Published articles, as well as figures, photos, slides and CD's that are submitted for publication, are not returnable.

Submission of manuscript

When you send an article, the following items must be submitted:

1. The original manuscript and three duplicate manuscripts complete with illustrations. These four complete sets are necessary for reviewers. The editorial process cannot begin unless they are received. Manuscripts of accepted articles will not be returned.
2. A copy of the letter granting approval from the institutional review board or the animal utilisation study committee.
3. Two cover sheets, to comply with our policy of blinded peer review. The first sheet must contain the title of the manuscript, the name and the address of each author; the second must include only the title of the manuscript. Page headers can include the title but not the authors' names. The institution at which the study was done cannot be mentioned in the text.

Preparation of manuscript

Manuscripts must be typewritten, double-spaced with wide margins. In general, an article should consist of the following:

1. A structured abstract of no more than 200 to 300 words, consisting of four paragraphs, with the headings Background (the hypothesis of the study must be clearly stated here), Methods, Results and Conclusions. A fifth paragraph, headed Clinical Relevance, should be added for basic-science articles. The abstract will precede the text of the published paper. An abstract is not needed for case reports.
2. The body, which consists of: Introduction: State the problem that led to the study, including a concise review of only the relevant literature. State your hypothesis and the purpose of the study. Materials and Methods: Describe the study design (prospective or retrospective, inclusion and exclusion criteria, duration of study) and the study population (demographics, length of follow-up). Results: Provide a detailed report on the data obtained during the study. All data in the text must be consistent throughout the manuscript, including any illustrations, legends, or tables. Discussion: Be succinct. What does your study show? Is your hypothesis affirmed or refuted? Discuss the importance of this article with regard to the relevant world literature; a complete literature review is unnecessary. Analyse your data and discuss its strengths, its weaknesses and the limitations of the study.
3. Illustrations, which can be photographs or black-and-white drawings and which should be professionally drawn or photographed. Each illustration should have a label on the back that indicates the number of the figure, the title of the article (but not the authors' names or the name of the institution) and the top of the figure. Do not write directly on the back of a figure and do not scratch a figure by using paperclips. Colour illustrations will be considered. If you are submitting illustrations electronically, files must be in PC format, not Macintosh, and submitted on a 3.5-inch floppy disc, standard 100MB Zip disc or CD-ROM or sent by e-mail. If submitting by e-mail, please use ZIP compression. Images must be in TIFF, EPS or PSD format. Halftone images must have a minimum resolution of 300 ppi (pixels per inch) and line-art drawings must have a minimum resolution of 1200 ppi. Do not submit colour figures electronically; we cannot vouch for the quality of the colour reproduction. The journal discourages submission of illustrations that have been published elsewhere. When such illustrations are deemed essential, the author must include a letter, from the original holder of the copyright, granting permission to reprint the illustration. Give full information about the previous publication, including the page on which the illustration appeared.
4. Legends for all illustrations submitted, listed in order and typed double-spaced. Explain what each illustration shows.
5. The bibliography should be submitted according to the Vancouver system. That means that the references made in the text and at the end of it must coincide, so that the authors and articles referred to in the text are also quoted in the references in order of citation and not in alphabetical order. The references to journal articles must include the names of the authors, the title of the paper, the journal in which the paper has been published, the year of publication, the volume, the number and the pages (the first and the last one).

Example: Adams JC. Recurrent dislocation of the shoulder. *J Bone Joint Surg. (Br)* 1948;30B(4):261-4.

When you refer to a book, the order is the following: first the name of the author, then the title of the book, the edition, the place of publication, the publisher's name and the year of publication.

Example: Ford MJ, Munro JF. Introduction to clinical examination. 7th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone. 2000.

When you refer to a chapter in a book, it must be quoted according to the following example:

Catagni M. Classification and treatment of nonunion. In: Bianchi-Maiocchi A, Aronson J, editors. Operative principles of Ilizarov: Fracture treatment, nonunion, osteomyelitis, deformity correction. Baltimore: Williams and Wilkins; 1992. p. 190-198.

- a. The numerator and denominator should be included for all percentages. Round off percentages when the denominator is less than 200. Percentages should not be used when the value of n is less than twenty.
- b. All measurements should be given in metric or SI units, which are abbreviated.
- c. No other abbreviations or acronyms should be used.

Authorship

The order of names reflects only the preference of the authors. Each author must have participated in the design of the study, in the collection of the data, in the writing of the manuscript and must also assume full responsibility for the content of the manuscript. No more than six authors should be listed; individuals who have only contributed to one segment of the manuscript or have contributed to only some of the cases should be credited in a footnote. If there are more than six authors, the letter of transmittal must detail why the authors have taken exception to these recommendations and should state how each author has contributed to the manuscript.

Review of manuscripts

Manuscripts are evaluated by the editorial staff of the journal and are sent to outside reviewers. A manuscript that has been rejected is usually returned in approximately two months. It may take more time to make a decision regarding a paper being considered for publication.

Mailing address:

HELLENIC ASSOCIATION OF ORTHOPAEDIC SURGERY AND TRAUMATOLOGY

For the journal: "ACTA ORTHOPAEDICA ET TRAUMATOLOGICA HELLENICA"

20 A. Fleming str., 151 23 Maroussi, Athens, Greece, Tel.: +30 210 6854156, Fax: +30 210 6854187, Website: www.eexot.gr

Αμφοτερόπλευρο πρόσθιο εξάρθρωμα ώμου συνεπεία κάκωσης χαμηλής ενέργειας:

Συνεκτίμηση της κλινικής εικόνας και των απεικονιστικών μεθόδων

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΜΙΑΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΕΘΝΟΥΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Χ. ΑΓΓΟΥΡΗΣ

Επικουρικός Επιμελητής Β', Τμήμα Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Ηλείας – Νοσηλευτική Μονάδα Αμαλιάδας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το απλό εξάρθρωμα ώμου είναι ένα από τα πιο κοινά προβλήματα που καλείται να αντιμετωπίσει ο Ορθοπαιδικός. Το ταυτόχρονο αμφοτερόπλευρο εξάρθρωμα ώμου ωστόσο, είναι πολύ σπάνιο. Παρουσιάζουμε την περίπτωση ενός άνδρα 81 ετών με ένα τέτοιο εξάρθρωμα, έπειτα από κάκωση χαμηλής ενέργειας. Η κλειστή ανάταξη με ακινητοποίηση, ακολουθούμενη από πρόγραμμα φυσικοθεραπείας ήταν αρκετή για ένα καλό αποτέλεσμα.

Λέξεις κλειδιά: Αμφοτερόπλευρο, πρόσθιο, εξάρθρωμα ώμου

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ταυτόχρονο αμφοτερόπλευρο εξάρθρωμα ώμου συνήθως παρατηρείται σε ασθενείς πάσχοντες από επιληψία ή σε πάσχοντες από ηλεκτροπληξία.¹ Σε αυτές τις περιπτώσεις, όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία, συνήθως είναι οπίσθιο. Το πρόσθιο αμφοτερόπλευρο εξάρθρωμα ώμου, συνεπεία κάκωσης χαμηλής ενέργειας, είναι σίγουρα μια πολύ σπάνια κατάσταση στην οποία μπορεί να περιέλθει ένας ασθενής και να βρεθεί απρόσμενα αντιμετώπισης Ορθοπαιδικός.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Ένας ηλικιωμένος άνδρας 81 ετών προσήλθε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, έπειτα από πτώση μικρού ύ-

ψους, περίπου ενός μέτρου, για την οποία αναγκάστηκε να κρατηθεί με τα δύο χέρια από έναν στύλο, προκειμένου να ανακτήσει την ισορροπία του. Αυτό προκάλεσε ταυτόχρονο αμφοτερόπλευρο πρόσθιο εξάρθρωμα ώμου. Δεν υπήρχε ιστορικό απώλειας συνείδησης, ενώ από το ατομικό του αναμνηστικό, προϋπήρχε αρτηριακή υπέρταση και σακχαρώδης διαβήτης τύπου II.

Κατά την κλινική εξέταση, ο ασθενής είχε σαφή εικόνα εξαρθήματος των δύο ώμων με εμφανές το «σημείο της Επωμίδας», έντονο άλγος και αδυναμία κίνησης των άνω άκρων. Η νευρολογική εξέταση δεν αποκάλυψε κάποιο έλλειμμα, ειδικά στην κατανομή του μασχαλιαίου νεύρου, ενώ η αγγείωση των άνω άκρων ήταν φυσιολογική.

Ο περαιτέρω έλεγχος με απλή ακτινογραφία θώρακος ανέδειξε το ταυτόχρονο πρόσθιο εξάρθρωμα και των δύο ώμων, χωρίς την εμφανή παρουσία κατάγματος στις ωμογλήνες ή στις κεφαλές των δύο βραχιόνιων οστών (Εικόνα 1).

Επιλέχθηκε απλή αναλγησία με παρακεταμόλη και η ανάταξη των δύο εξαρτημάτων έγινε με τεχνική Kocher, με άριστη συνεργασία του ασθενούς, χωρίς να χρειαστεί επανάληψη της διαδικασίας. Η νευραγγειακή κατάσταση ήταν η ίδια με αυτή προ των χειρισμών, ενώ και οι δύο αρθρώσεις εμφάνιζαν παρόμοια ευαισθησία κατά τις παθητικές κινήσεις, χωρίς να μπορεί να αποσαφηνιστεί κάποια διαφορά. Ακολούθως, έγινε ακινητοποίηση των δύο ώμων με απλή αυχενοκαρπική ανάρτηση.

Ο ασθενής εξήλθε, αφού δεν διαπιστώθηκε κάποιου είδους υπολειπόμενη αστάθεια κλινικά ή άλλη παθολογία από τον επαναληπτικό ακτινολογικό έλεγχο. Κατά τον εβδομαδιαίο επανέλεγχο παρατηρήθηκε σταδιακή ύφεση του άλγους, καθώς και πιο γρήγορη αποκατάσταση κινητικά του δεξιού ώμου. Ο αριστερός ώμος παρουσίαζε επώδυνο εύρος κίνησης, κυρίως στο τόξο πάνω από το επί-

Διεύθυνση Αλληλεγγύης:

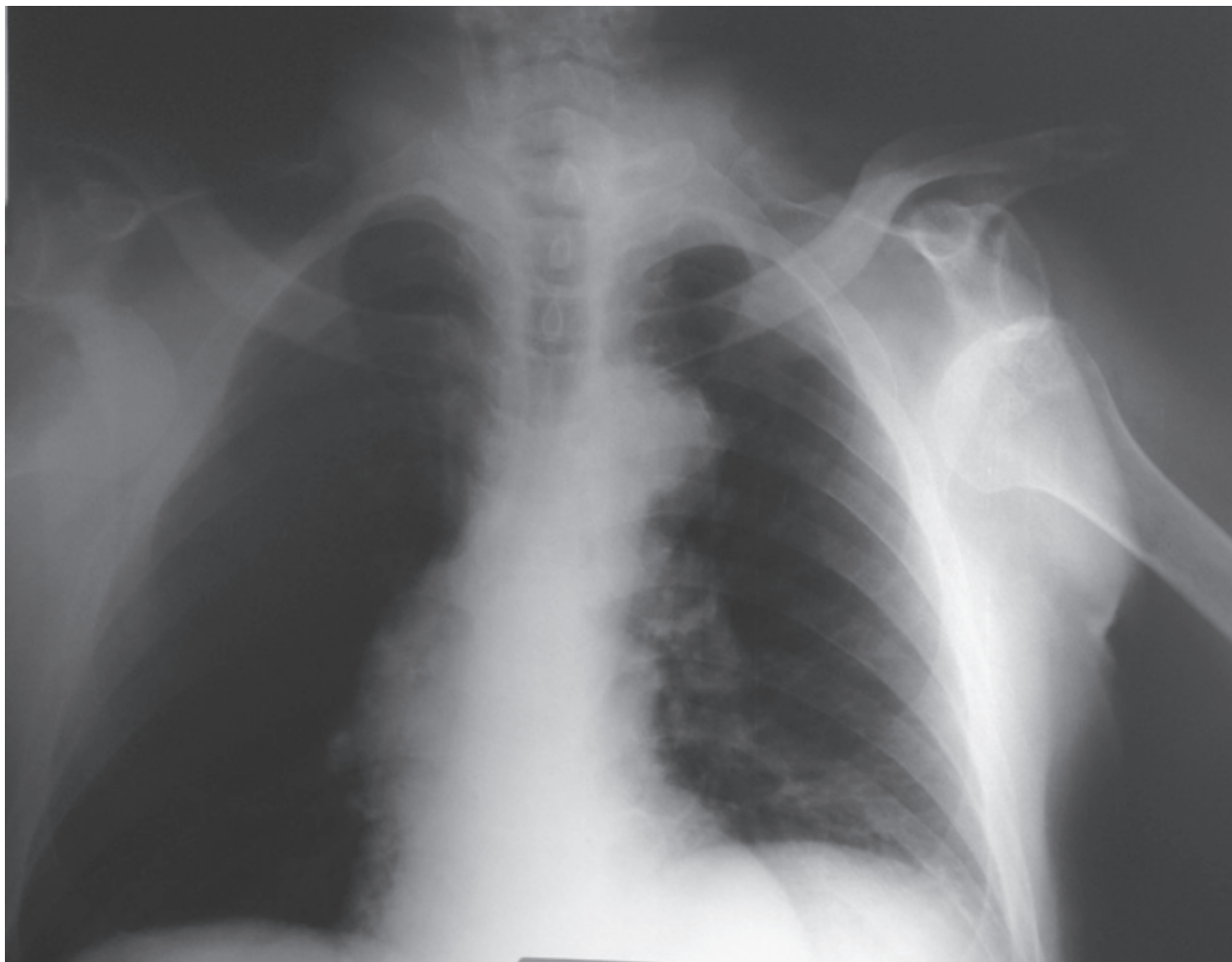
Κωνσταντίνος Χ. Αγγούρης

Επιμελητής Β' Τμήματος Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας

Γενικό Νοσοκομείο Ηλείας – Νοσηλευτική Μονάδα Αμαλιάδας

Ευαγγελίστριας 128, Τ.Κ. 27200, Αμαλιάδα – Ηλεία

Email: costasaggr@hotmail.com



Εικόνα 1. Απλή ακτινογραφία θώρακος όπου αναδεικνύεται το ταυτόχρονο πρόσθιο εξάρθρωμα και των δύο ώμων

πεδό του. Η αρχική υπόθεση, λοιπόν, ότι η κατάσταση ενός εκ των δύο αρθρώσεων θα ήταν χειρότερη, είτε λόγω προϋπάρχουσας παθολογίας, είτε λόγω βαρύτερης κάκωσης, μάλλον επιβεβαιωνόταν.

Αυτό απέδειξε η Μαγνητική Τομογραφία στην οποία υπεβλήθη ο ασθενής. Στον αριστερό ώμο διαπιστώθηκε βλάβη του πρόσθιου κάτω επιχείλιου χόνδρου τύπου Bankart – ALPSA και βλάβη τύπου Hill Sachs στο οπίσθιο, άνω έξω τμήμα της κεφαλής του βραχιονίου συνοδευόμενη από οστικό οίδημα, γεγονός που συσχετίστηκε με το μηχανισμό κάκωσης και πρόκλισης του πρόσθιου εξάρθρατος. Εκφύλιση και ρήξη παρουσίασε ο τένοντας του υπερακανθίου μυός στην τελική του μοίρα (Εικόνες 2,3). Αντίθετα, ο δεξιός ώμος παρουσίασε μόνο σημεία ήπιας εκφύλισης και τενοντοπάθειας του υπερακανθίου μυός, χωρίς άλλη ιδιαιτερή παθολογία.

Ο ασθενής ακολούθησε εντατικό πρόγραμμα φυσικοθεραπείας, κυρίως κινησιοθεραπείας και ενδυνάμωσης του πετάλιου των στροφών μυών, για το πρώτο εξάμηνο μετά την κάκωση. Σε χρονικό διάστημα ενός έτους, υπήρχε

αποκατάσταση της κίνησης σε σημαντικό βαθμό, χωρίς υπολειπόμενη αστάθεια και στους δύο ώμους, αλλά με την ύπαρξη ευαισθησίας του αριστερού ώμου σε δραστηριότητες πάνω από το επίπεδο της κεφαλής.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το αμφοτερόπλευρο εξάρθρωμα ώμου περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1902 σε ασθενείς με έντονο μυϊκό σπασμό, έπειτα από υπερβολική λήψη καμφοράς. Μέχρι το 1969 είχαν αναφερθεί λίγα μόνο περιστατικά διεθνώς, ενώ η κύρια αναφορά ήταν για το οπίσθιο αμφοτερόπλευρο εξάρθρωμα σαν συνέπεια σπασμών στους επιληπτικούς, μετά από ηλεκτροπληξία ή επεισόδιο υπογλυκαιμίας.¹ Οι ασθενέστεροι έξω στροφείς του ώμου υπερνικούνταν από τους ισχυρότερους έσω, με συνέπεια το οπίσθιο εξάρθρωμα.

Το πρόσθιο αμφοτερόπλευρο εξάρθρωμα θεωρήθηκε και αυτό σπάνιο, με κύρια αιτία τον τραυματισμό και όχι τις επιληπτικές κρίσεις ή την ηλεκτροπληξία. Μία αναδρομή στη διεθνή βιβλιογραφία αποκαλύπτει ότι δεν είναι και τόσο σπάνιο. Υπάρχουν αναφορές από το 1966 έως το 1999

Δυσπλασία Meyer

Αποτελεί αληθινή αιτία χωλότητας στα παιδιά;

ΝΙΚΟΛΑΟΣ Γ. ΜΑΡΚΕΑΣ¹, ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΣΑΜΕΛΗΣ², ΛΕΩΝΙΔΑΣ ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ³,
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΜΠΟΥΓΙΟΥΚΛΗΣ¹, ΧΡΗΣΤΟΣ ΜΗΡΤΣΙΟΣ¹

¹Β' Ορθοπαιδική Κλινική Νοσοκομείο Παιδών Αθηνών "Π. & Α. Κυριακού", ²Α' Ορθοπαιδική Κλινική Νοσοκομείο Παιδών Αθηνών "Π. & Α. Κυριακού", ³1^η Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική, Νοσοκομείο "ΑΤΤΙΚΟΝ", Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η δυσπλασία Meyer προσομοιάζει με τη νόσο Legg-Calvé-Perthes, καθώς προκαλεί πόνο και παροδική χωλότητα, ενώ στις ακτινογραφίες δείχνει αλλοιώσεις στη μηριαία κεφαλή που παραπέμπουν σε οστεοχονδρίτιδα. Περιγράφονται 3 περιπτώσεις παιδιών (5 ισχία) με χαρακτηριστικά κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα υποπλαστικής άνω μηριαίας επίφυσης και καθυστέρησης στην εμφάνιση του πυρήνα οστεώσεως. Υπήρξε προσοδευτική βελτίωση, ενώ σε χρονικό διάστημα συστηματικής παρακολούθησης 5,5 ετών, παρατηρήθηκαν πλήρης επαναγγείωση των μηριαίων κεφαλών, φυσιολογική πυκνότητα και υφή. Τελικά, η επίφυση διατήρησε τη σφαιρικότητά της με ελαφρά απώλεια του ύψους της. Συμπερασματικά, η δυσπλασία Meyer είναι μια σπάνια κατάσταση με καλοήγη κλινική πορεία που μπορεί να μιμείται άλλες σοβαρότερες παθήσεις του ισχίου, όπως τη νόσο Legg-Calvé-Perthes, τον υποθυρεοειδισμό και την επιφυσιική δυσπλασία, κυρίως σε αμφοτερόπλευρη προσβολή. Η επαγρύπνηση του ιατρού μπορεί να προλάβει ανώφελες νοσηλείες και άχρηστες θεραπείες, καταπραΰνοντας ταυτόχρονα τους φόβους των γονέων σχετικά με την πρόγνωση.

Λέξεις κλειδιά: Δυσπλασία Meyer, νόσος Legg-Calvé-Perthes, παιδιά, χωλότητα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στα 1964, ο Johannes Meyer περιέγραψε περιπτώσεις με ασυνήθεις ανωμαλίες οστεοποίησης, σε μια ομάδα παιδιών που είχαν χαρακτηριστεί ότι έπασχαν από τη νόσο Legg-Calvé-Perthes.¹ Τα ισχία αυτά παρουσίαζαν καθυστερημέ-

νη και ανώμαλη οστεοποίηση της μηριαίας κεφαλής, πλην όμως χωρίς παραμορφώσεις και συνοδά συμπτώματα. Να γιατί η αρχική ονομασία της αναπτυξιακής αυτής νόσου ήταν: "dysplasia epiphysealis capitis femoris".² Ωστόσο, αν και υπάρχει αξιοσημείωτη βιβλιογραφία αφιερωμένη στη δυσπλασία του Meyer³⁻⁸, πιθανολογείται ότι αντιπροσωπεύει μια παραλλαγή της νόσου Legg-Calvé-Perthes σε μια νεότερη ηλικιακή ομάδα ασθενών. Άλλωστε, ο Meyer στο αρχικό του άρθρο το διατύπωνε ευθαρσώς: «Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι πρόκειται για διαφορετικές νόσους». Επεσήμανε, επίσης, ότι πολλή παιδιά είχαν δυσπλασία στο ένα ισχίο, ενώ εμφάνισαν αργότερα τη συνήθη μορφή της νόσου Legg-Calvé-Perthes στο άλλο ισχίο.¹ Ισχυρίστηκε ότι οι διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις οφείλονταν σε αλλοιώσεις που σχετιζονταν με τη διαφορετική αιμάτωση της μηριαίας κεφαλής, ανάλογα με την ηλικία. Σε αυτή τη μελέτη, περιγράφονται 3 περιπτώσεις παιδιών (5 ισχία) με δυσπλασία Meyer. Πραγματοποιείται επίσης μια σύντομη αναφορά της σχετικής βιβλιογραφίας και προτείνονται κατευθυντήριες οδηγίες για την εκτίμηση αυτής της κατάστασης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στην κλινική μας, αντιμετωπίστηκαν 3 αγόρια ηλικίας 4 ετών, 2 μηνών έως 5 ετών, 6 μηνών, με επώδυνο ισχίο που αρχικά αποδόθηκε σε νόσο Legg-Calvé-Perthes. Όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν οξεία έναρξη χωλότητας ή νήσσειο βάδισμα, διάρκειας 2-7 ημερών (Πίνακας 1). Ο ασθενής 3 είχε ιστορικό αδελφής με νόσο Perthes σε ηλικία 8 ετών, η οποία αντιμετωπίστηκε με υποτροχανθήρια οστεοτομία τρεις μήνες πριν. Κατά τα άλλα, τα ιστορικά ήταν ελεύθερα. Η κλινική εξέταση αποκάλυψε μειωμένο εύρος κίνησης, κυρίως περιορισμό της έσω στροφής στο δεξιό ισχίο του ασθενούς 1, ή του αριστερού ισχίου στους ασθενείς 2 και 3, οι οποίοι παρουσίασαν αμφοτερόπλευρη προσβολή.

Οι ακτινογραφίες του ισχίου (Εικόνες 1, 2 και 4) αποκάλυψαν ποικίλες επιφυσιικές αλλοιώσεις συμβατές με τη νό-

Διεύθυνση αλληλογραφίας:

Νικόλαος Γ. Μαρκεάς

Αιγάλεω, Σικελιανού 42, 12243 Αθήνα

Email: markeasn@otenet.gr

Πίνακας 1
Κλινικά ευρήματα στη δυσπλασία Meyer

Ασθενής Φύλο/Ηλικία	Κλινική εικόνα	Κλινικά σημεία	Εργαστηριακά ευρήματα	Αρχική διάγνωση	Αρχική θεραπεία
1. Α/5χρ, 4μ	Χωλότητα (δ) σκέλους	περιορισμός έσω στροφής (δ) ισχίου	κφ	νόσος L-C-P	ουδεμία
2. Α/5χρ, 6μ	νήσσιο βάδισμα	περιορισμός έσω στροφής (αρ) ισχίου	κφ	νόσος L-C-P	ουδεμία
3. Α/4χρ, 2μ	νήσσιο βάδισμα	περιορισμός έσω στροφής (αρ) ισχίου	κφ	νόσος L-C-P	ουδεμία

Πίνακας 2
Απεικονιστικά ευρήματα των ισχίων στη δυσπλασία Meyer

Ασθενής	Προσβεβλημένη πλευρά	Ακτινογραφίες	Υπερηχογράφημα	MRI
1.	Δεξιά	Μικρή, ανώμαλη επίφυση με διαυγαστική βλάβη	Ενδοαρθρική συλλογή	Δεν έγινε
2.	Άμφω	Επιπέδωση (δ) μηρ. κεφαλής, ανώμαλη επίφυση με διαυγαστική βλάβη αριστερά	Ενδοαρθρική συλλογή	Πολυάριθμοι πυρήνες οστέωσης
3.	Άμφω	Μικρή, ανώμαλη επίφυση με διαυγαστικές βλάβες	Δεν έγινε	Δεν έγινε

σο Legg-Calvé-Perthes (Πίνακας 2), όπως είναι οι μικρές ανώμαλες επιφύσεις με ύπαρξη ακτινοδιαυγαστικής βλάβης στη δεξιά μηριαία κεφαλή στον ασθενή 1 ή μόνο στην αριστερή μηριαία κεφαλή σε αμφοτερόπλευρες εντοπίσεις (ασθενείς 2 και 3). Οι εργαστηριακές αιματολογικές εξετάσεις ήταν όλες φυσιολογικές, ενώ το υπερηχογράφημα ανέδειξε ενδοαρθρική συλλογή στο επώδυνο ισχίο. Η μαγνητική τομογραφία πραγματοποιήθηκε στον ασθενή 2 και αποκάλυψε πολυάριθμους πυρήνες οστέωσης στις μηριαίες κεφαλές. Η φυσιολογική απεικόνιση του οστικού μυελού απέκλεισε το οίδημα και την ισχαιμία και επιβεβαίωσε τη διάγνωση της δυσπλασίας Meyer (Εικόνα 3).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σε όλους τους ασθενείς, η χωλότητα υποχώρησε χωρίς ουσιαστική θεραπεία μέσα σε 1-3 εβδομάδες. Παρόλα αυτά, στη διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου, όλοι οι ασθενείς περιορίσαν τις φυσικές τους δραστηριότητες. Ο ασθενής 2 έλαβε μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα από το στόμα (ibuprofen) για τις πρώτες τρεις ημέρες, παραμένοντας στο κρεβάτι σε συνεχή δερματική έλξη. Ο λοιπός οστικός έλεγχος δεν αποκάλυψε επιφυσιακή δυσπλασία οπουδήποτε αλλού στον υπόλοιπο σκελετό. Τα αποτελέσματα ελέγχου της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδέ-

να, στους ασθενείς 2 και 3, ήταν φυσιολογικά. Η μέτρηση οστικής ηλικίας, με τον άτλαντα των Greulich-Pyle, έδειξε οστική καθυστέρηση σε όλους τους ασθενείς.

Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν συστηματικά για μια περίοδο 10-25 μηνών. Τα συμπτώματα υποχώρησαν σταδιακά και ουδέποτε υποτροπίασαν. Οι ακτινογραφίες επαναλαμβάνονταν σε τακτά διαστήματα και ανέδειξαν προοδευτική βελτίωση (Εικόνες 1, 2 και 4). Παρατηρήθηκε αυτόματη αποκατάσταση, που θεωρείται τυπική της δυσπλασίας Meyer, δηλαδή τελική πυκνότητα και υφή των μηριαίων κεφαλών φυσιολογικές, πλην όμως με ελαφρά επιπέδωση του περιγράμματός τους. Ο ασθενής 3 εκτιμήθηκε στην ηλικία των 17 ετών (σχεδόν 13 χρόνια μετά την έναρξη των ενοχλημάτων). Ήταν ελεύθερος συμπτωμάτων, ενώ οι ακτινογραφίες των ισχίων του ανέδειξαν πλήρη αποκατάσταση σε αμφότερες τις μηριαίες κεφαλές (Εικόνα 5).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η δυσπλασία Meyer φαίνεται πως αποτελεί μια ξεχωριστή κλινική οντότητα -μια αναπτυξιακή πάθηση του ισχίου χωρίς συμπτώματα- η οποία αποκαθίσταται πλήρως και δεν καταλείπει δυσμορφίες, ει μη μόνο ελαφρά απώλεια του ύψους της άνω μηριαίας επίφυσης. Η αναγνώρισή της μπορεί να προλάβει ανώφελες θεραπείες. Η διάγνωση της



Εικόνα 1. Ακτινογραφίες παιδιού με δυσπλασία Meyer στο δεξιό ισχίο από την ηλικία των 5 ετών, 4 μηνών μέχρι την ηλικία των 6 ετών, 9 μηνών (follow-up 17 μήνες). Αξιοσημείωτη είναι η μικρή και με ανώμαλη παρυφή επίφυση με την ακτινοδιαυγαστική βλάβη, καθώς και η τελική της μορφή με τη φυσιολογική πυκνότητα και την ελαφρά αποπλάτυση



Εικόνα 2. Ακτινογραφίες παιδιού με δυσπλασία Meyer αμφοτέρων των ισχίων από την ηλικία των 5 ετών, 6 μηνών μέχρι την ηλικία των 7 ετών, 7 μηνών (follow-up 25 μήνες). Αξιοσημείωτη είναι η αυτόματη αποκατάσταση της δυσπλαστικής επίφυσης της μηριαίας κεφαλής, κυρίως αριστερά

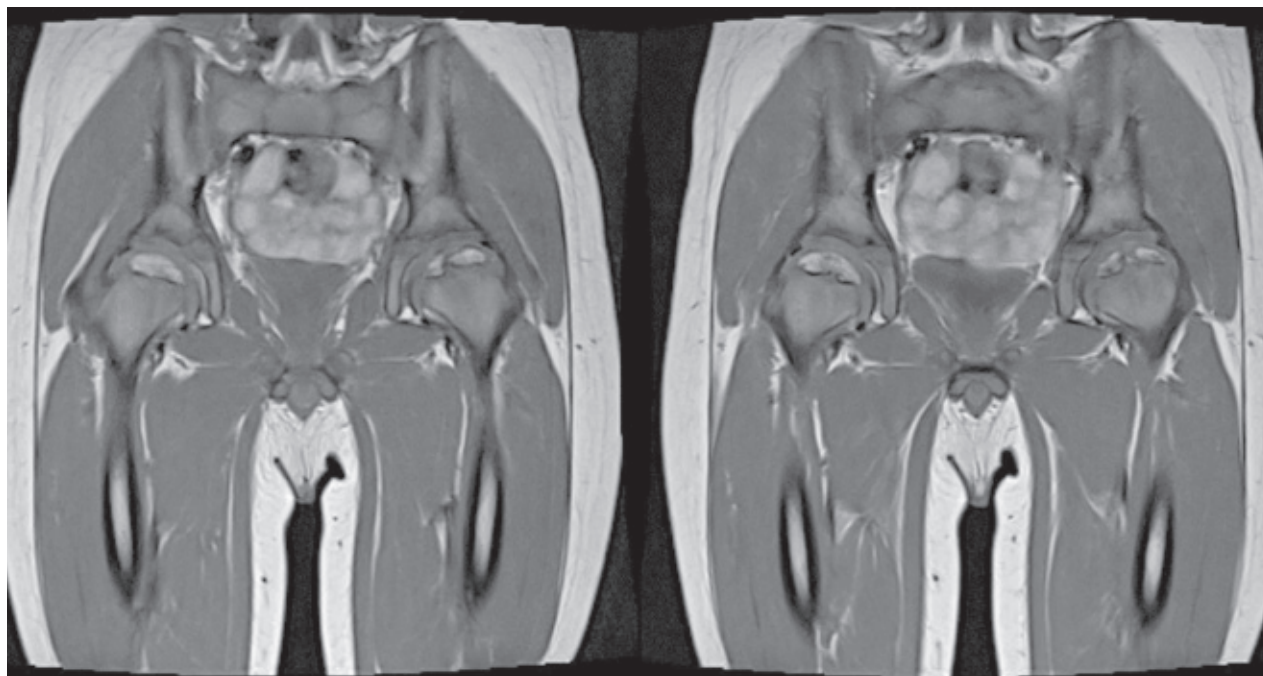
δυσπλασίας Meyer στους ασθενείς μας επιβεβαιώθηκε με την πλήρη εξαφάνιση της χωλότητας μετά από ανάπαυση και περιορισμό των δραστηριοτήτων σε όλους ή/και με το φυσιολογικό σήμα στη MRI στον ασθενή 2. Εφόσον όλοι οι ασθενείς της μελέτης μας δεν ανέφεραν άλλο επώδυνο επεισόδιο στο ατομικό τους αναμνηστικό, υποθέτουμε ότι η αιφνίδια έναρξη της χωλότητας οφειλόταν σε μια παροδική υμενίτιδα, άσχετη με τη δυσπλασία Meyer. Αντιθέτως, στη νόσο Perthes η φυσική εξέλιξη συνοδεύεται με κατακερματισμό που αυξάνει συνεχώς και μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη παραμόρφωση της μηριαίας κεφαλής, εφόσον μείνει χωρίς θεραπεία.⁹

Στη διαφορική διάγνωση, εκτός από τη νόσο Perthes, συμπεριλαμβάνεται η οστεομυελίτιδα του μηριαίου αυχένα ή/και η σπητική αρθρίτιδα του ισχίου, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν αυξημένη ΤΚΕ, αυξημένη CRP και λευκοκυττάρωση. Σε περιπτώσεις αμφοτερόπλευρης προσβολής, οφείλουμε να αποκλείσουμε την πολλαπλή δυσπλασία, τη δυσχονδροπλασία, τη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα και

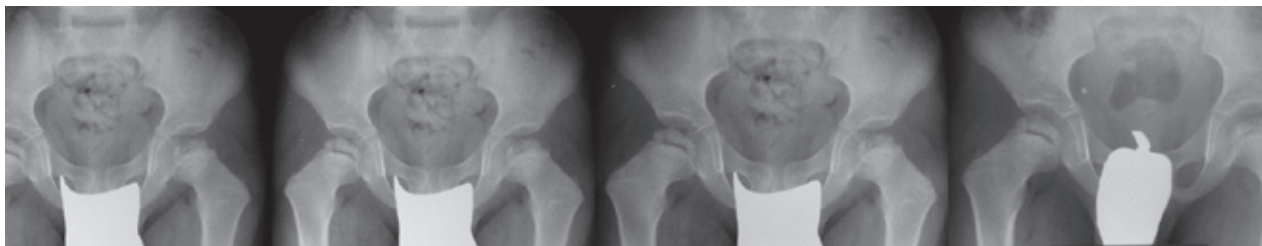
τον υποθυρεοειδισμό.^{8,9,10}

Ωστόσο, δεν είναι ξεκάθαρο το πότε η νόσος Perthes είναι μια αυθύπαρκτη οντότητα. Υπάρχουν δημοσιεύσεις παιδιών με μικρού βαθμού αλλοιώσεις, όμοιες με αυτές της νόσου Perthes, που μπορεί να συσχετίζονται με ελλειμματική αιμάτωση της μηριαίας κεφαλής. Σχεδόν όλες αυτές οι μηριαίες επιφύσεις απώλεσαν το αρχικό τους ύψος, πλην όμως είχαν άριστη τελική εξέλιξη, όμοια με αυτή της δυσπλασίας Meyer.¹¹

Η βιβλιογραφία που σχετίζεται με τη δυσπλασία Meyer είναι αξιόλογη. Η αντίληψη ότι είναι μια ξεχωριστή οντότητα που τη διακρίνει από τη νόσο Perthes, διατυπώθηκε για πρώτη φορά από τον Pedersen¹² σε μια μελέτη του 1960, όπου περιέγραψε 42 ασθενείς σε ένα σύνολο 672 περιπτώσεων (6,2%) οστεοχονδρίτιδας Perthes, με άτυπες ακτινογραφίες, όπου απουσίαζαν η κατάρρευση ή ο κατακερματισμός των μηριαίων επιφύσεων. Ο Meyer¹, στα 1964, δημοσίευσε τα ευρήματα από 30 περιπτώσεις σε ένα σύνολο 300, με ενδείξεις νόσου Perthes, όπου υπήρχε καθυστέρη-



Εικόνα 3. MRI εικόνες του ασθενούς 2, όπου αναδεικνύεται η χαμηλού σήματος υποπλασία της αριστεράς μηριαίας κεφαλής με τους πολλαπλούς πυρήνες οστέωσης, καθώς και η επιπέδωση των κεφαλών αμφοτερόπλευρα. Ο οστικός μυελός απεικονίζεται φυσιολογικός, αποκλείοντας το οίδημα και την ισχαιμία, που θα ήταν σημεία συμβατά με τη νόσο Perthes



Εικόνα 4. Ακτινογραφίες παιδιού με δυσπλασία Meyer αμφοτέρων των ισχίων από την ηλικία των 4 ετών, 2 μηνών μέχρι την ηλικία των 5 ετών (follow-up 10 μήνες μόνο). Αξιοσημείωτη είναι η απεικόνιση των μικρών και ανώμαλων επιφύσεων με τις ακτινοδιαυγαστικές θηλίδες αμφοτερόπλευρα

μένη ανάπτυξη του πυρήνα οστεώσεως της μηριαίας κεφαλής. Αυτές οι 30 περιπτώσεις (10%) ανέδειξαν οστεοποίηση μετά την ηλικία των 2 ετών και ο πυρήνας εμφάνιζε μια διάχυτη, ασαφή, κοκκώδη δομή με αδιόρατη πύκνωση, αντίθετα με ό,τι συνέβαινε στη νόσο Perthes, όπου η πρώτη ακτινολογική εκδήλωση είναι η μαζική ομοιόμορφη πύκνωση του οστίτου ιστού στην επίφυση, η οποία, κατά τα άλλα, είναι φυσιολογική σε σχήμα και μέγεθος. Η μηριαία κεφαλή και ο αυχένas αποκαθίσταντο σε 3 περίπου χρόνια. Ο Meyer ανέφερε μια αμφοτερόπλευρη προσβολή σε ποσοστό 42%, ενώ 6 περιπτώσεις μετετράπηκαν από δυσπλασία σε οστεοχονδρίτιδα σε εύλογο χρονικό διάστημα.

Οι Khermosh και Wientroub⁴ ανέφεραν 18 περιπτώσεις δυσπλασίας Meyer με 50% αμφοτερόπλευρη εντόπιση, με τα αγόρια να προσβάλλονται 5 φορές συχνότερα από όσο τα κορίτσια. Περιέγραψαν παρόμοια κλινική και ακτινολογική εικόνα, αλλά με ελαφρά επιπέδωση της μηριαίας επίφυσης, την οποία απέδωσαν σε εστιακή υποπλασία. Οι Rowe και συν.⁶ ανέφεραν μια μέση ηλικία εμφάνισης της δυσπλα-

σίας τα 2,5 έτη, μια συχνότητα 4,4% σε ένα σύνολο ασθενών με νόσο Perthes και αμφοτερόπλευρη προσβολή στο 59% των περιπτώσεων. Η ηλικία των δικών μας ασθενών κυμαινόταν από 4 έτη, 2 μήνες έως 5 έτη, 6 μήνες, ενώ τα 2/3 των περιπτώσεων είχαν αμφοτερόπλευρη εντόπιση.

Οι Muzaffar και συν.⁷ ανέφεραν μια συχνότητα 5% σε ένα σύνολο 178 ασθενών με νόσο Perthes, η αμφοτερόπλευρη εντόπιση ήταν στο 44% και το 89% των ασθενών ήταν αγόρια. Στη μελέτη μας, όλοι οι ασθενείς ήταν αγόρια. Οι Harel και συν.⁵ υποστήριξαν ότι τα κυρίαρχα συμπτώματα είναι η χωλότητα και η μείωση της εσωτερικής στροφής του πάσχοντος ισχίου, όπως ακριβώς επαναλαμβάνει η δική μας εργασία.

Η αιτιολογία της δυσπλασίας Meyer έχει σπαζοκεφαλιάσει πολλούς ερευνητές για πολλά χρόνια και, παρόλο ότι υπάρχουν πρόμαχοι της ισχαιμικής θεωρίας την οποία προτείνει ο Meyer¹, ή της συγγενούς αγγειακής θεωρίας την οποία προτείνει ο Batory³, δεν υπάρχουν αναμφισβήτητες μαρτυρίες για καμιά από αυτές. Μολταύτα, η πλή-



Εικόνα 5. Ακτινογραφία λεκάνης-ισχίων του ασθενούς 3, στην ηλικία των 17 ετών. Παρατηρείται η πλήρης ανακατασκευή αμφοτέρων των μηριαίων κεφαλών

ρης αποκατάσταση της εξελικτικής πορείας σε αυτές τις περιπτώσεις δείχνει ότι η δυσπλασία Meyer έχει εκδηλώσεις που ισότιμα παραπέμπουν στη νόσο του Perthes, ή την αποκλείουν. Είναι φανερό ότι χρειάζεται περαιτέρω έρευνα, ιδιαίτερα σε αναζήτηση ενός πιθανού ορμονικού παράγοντα, που θα δικαιολογεί τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στα αγόρια.

Με τις τρέχουσες γνώσεις μας γύρω από τη δυσπλασία Meyer, ο όρος *δυσπλασία* φαντάζει πλέον ως ψευδεπίγραφος, καθώς η υποκείμενη παθολογία είναι μάλλον μια αστοχία στην ανάπτυξη του πυρήνα οστεώσεως της μηριαίας κεφαλής. Η αυστηρή ερμηνεία της λέξεως «δυσπλασία» είναι η ελλιπής ανάπτυξη της άρθρωσης, που έχει ως αποτέλεσμα την παραμόρφωση ή την αποδιοργάνωση του ισχίου.⁷ Στη δυσπλασία Meyer, η καθυστέρηση οστέωσης της κεφαλής του μηριαίου στη διάρκεια της ανάπτυξης του παιδιού, καταλήγει σε δευτερογενή πυρήνα οστεώσεως, ο οποίος είναι ουσιαστικά φυσιολογικός, χωρίς σημαντική παραμόρφωση. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα της μελέτης μας έδειξαν ότι μπορεί να απομείνει στο τέλος μια επιπέδωση της μηριαίας κεφαλής, γεγονός το οποίο μας ωθεί στη συστηματική και μακρόχρονη παρακολούθηση των περισσότερων ασθενών μας, προκειμένου να εκτιμήσουμε τις απώτερες συνέπειες της δυσπλασίας στη σχέση κεφαλής-κοτύλης.

Εν κατακλείδι, η απάντηση στο αρχικό ερώτημα (η δυσπλασία Meyer αποτελεί αληθινή αιτία χωλότητας στα παιδιά;) είναι **ΟΧΙ**. Η δυσπλασία Meyer διαγνώστηκε ως τυχαίο εύρημα σε όλους τους ασθενείς της μελέτης μας, σε περιπτώσεις μάλιστα που νομίζαμε ότι επρόκειτο για ασθενείς με νόσο Perthes. Τα κλινικά συμπτώματα (χωλότητα ή/και νήσσιο βάδισμα) και τα κλινικά σημεία (περιορισμός έσω στροφής του ισχίου) οφείλονταν μάλλον σε παροδική υμενίτιδα, παρά στη δυσπλασία Meyer. Ουδείς ασθενής ανέφερε πόνο που να αντανakλά στην έσω επιφάνεια του μηρού μέχρι το γόνατο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η δυσπλασία Meyer είναι μια σπάνια κατάσταση με καλοήγη κλινική πορεία που μπορεί να μιμείται άλλες σοβαρότερες παθήσεις του ισχίου, όπως τη νόσο Perthes, τον υποθυρεοειδισμό και την επιφυσιική δυσπλασία, κυρίως σε αμφοτερόπλευρη προσβολή. Οφείλουμε να την έχουμε διαρκώς στο νου σε περιπτώσεις παιδιών κάτω των 6 ε-

τών με άτυπη έναρξη κατακερματισμού του πυρήνα οστεώσεως της μηριαίας κεφαλής. Δεν απαιτείται θεραπεία, πλην όμως, η εξέλιξη της ανάπτυξης της μηριαίας κεφαλής πρέπει να εκτιμάται σε συχνά διαστήματα. Η επαγρύπνηση του ιατρού μπορεί να προλάβει ανώφελες νοσηλείες και άχρηστες θεραπείες, καταπραΰνοντας ταυτόχρονα τους φόβους των γονέων σχετικά με την πρόγνωση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Meyer J. Dysplasia epiphysealis capitis femoris. A clinical-radiological syndrome and its relationship to Legg-Calvé-Perthes disease. *Acta Orthop Scand* 1964; 34:183-197.
2. Tachdjian MO. "Legg-Calvé-Perthes disease" In John Antony Herring's (ed): *Pediatric Orthopaedics*, 4th edition, WB Saunders, 2008; Philadelphia.
3. Batory I. [Dysplasia epiphysealis capitis femoris of primary hypoplastic vessel-development of the proximal epiphysis of femur] (in German). *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1982; 120:177-190.
4. Khormosh O, Wientroub S. Dysplasia epiphysealis capitis femoris. *J Bone Joint Surg* 1991; 73-B: 621-625.
5. Harel L, Kornreich L, Ashkenazi S, Rachmel A, Karmazyn B, Amir J. Meyer dysplasia in the differential diagnosis of hip disease in young children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153:942-945.
6. Rowe SM, Chung JY, Moon ES, Yoon TR, Jung ST, Kim SS. Dysplasia epiphysealis capitis femoris. Meyer Dysplasia. *J Pediatr Orthop* 2005; 25:18-21.
7. Muzaffar N, Song H-R, Devmurari K, Modi H. Meyer's dysplasia: delayed ossification of the femoral head as a differential diagnosis in Perthes' disease. *Acta Orthop Belg* 2010; 76:608-612.
8. Vergara-Amador E, Pina M. Dysplasia epiphysealis capitis femoris. Meyer dysplasia. *Colomb Med* 2010; 41:373-376.
9. Catterall A. Legg-Calvé-Perthes disease: current problems in Orthopaedics. *Edinburg. Churchill Livingstone*, 1982.
10. Spranger J. The epiphyseal dysplasias. *Clin Orthop Related Res* 1976; 114:46-58.
11. Herring JA, Lundeen MA, Wenger DR. Minimal Perthes' disease. *J Bone Joint Surg* 1980; 62-B: 25-30.
12. Pedersen EK. Dysplasia epiphysealis capitis femoris. *J Bone Joint Surg* 1960; 42-B: 663.

Η επίδραση του Σακχαρώδους Διαβήτη στην πώρωση των καταγμάτων

ΗΛΙΑΝΑ ΡΟΪΛΟΥ¹, ΙΩΑΝΝΗΣ ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΠΟΥΛΟΣ², ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ³

¹Ειδικευόμενη Ορθοπαιδικός, Ε' Ορθοπαιδική Κλινική Γ.Ν.Α. ΚΑΤ, ²Λέκτορας Ορθοπαιδικής, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α.

³Αναπληρωτής Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α., Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος «Θ. ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) αντιπροσωπεύει ένα σύνολο μεταβολικών διαταραχών διαφορετικής αιτιολογίας και χαρακτηρίζεται από χρόνια υπεργλυκαιμία σε συνδυασμό με διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών.

Πρόκειται για μια νόσο η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα, που οφείλονται σε πληθώρα μικρο- και μακρο-αγγειακών επιπλοκών. Αποτέλεσμα αυτής της δράσης είναι ο σακχαρώδης διαβήτης να συνδέεται και με διαταραχές κατά την πώρωση των καταγμάτων.

Η πώρωση των καταγμάτων είναι μια άριστα οργανωμένη βιολογική διαδικασία, με σκοπό την αποκατάσταση της λύσης του οστίτη ιστού, οδηγώντας στον σχηματισμό και στην ανακατασκευή του καταγματικού πώρου. Δεδομένης της αύξησης του αριθμού των καταγμάτων λόγω της επιμήκυνσης του προσδόκιμου επιβίωσης, αλλήλ και της γήρανσης του πληθυσμού, η ιατρική κοινότητα οφείλει να είναι ενήμερη για τους παράγοντες εκείνους που παρεμποδίζουν τη φυσιολογική εξέλιξη της πώρωσης των καταγμάτων, έτσι ώστε να είναι σε θέση να τους ελαχιστοποιήσει.

Ο σκοπός της παρούσης ανασκόπησης είναι να εξετάσει τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, μέσω των οποίων ο ΣΔ επιδρά στον οστικό μεταβολισμό, να παραθέσει στοιχεία σχετικά με τον καταγματικό κίνδυνο των ασθενών με ΣΔ, και τέλος να εκτιμήσει τα νεότερα δεδομένα όσον αφορά στην επίδραση της νόσου στην πώρωση του κατάγματος, τόσο σε κυτταρικό, όσο και σε κλινικό επίπεδο.

Λέξεις Κλειδιά: Σακχαρώδης Διαβήτης, πώρωση καταγμάτων, οστικός μεταβολισμός

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ΣΔ αποτελεί πολυσυστηματική νόσο, η συχνότητα της οποίας εμφανίζει σταθερή αύξηση, καθώς ολόένα μεγαλύτερο ποσοστό του πληθυσμού προσβάλλεται από το μεταβολικό αυτό νόσημα. Εκτιμάται ότι η νόσος του ΣΔ πρόκειται να προσβάλει 439 εκατομμύρια ασθενείς μέχρι το 2030.¹ Ο ΣΔ σχετίζεται με την παρουσία σκελετικών διαταραχών, όπως η οστεοπενία και η οστεοπόρωση, καθώς και με διαταραχές στην πώρωση των καταγμάτων, όπως η καθυστερημένη πώρωση και η μη πώρωση ή ψευδάρθρωση. Ο σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να επηρεάσει το οστό μέσα από διάφορους μηχανισμούς. Η συσχέτιση αυτή έχει περιγραφεί, τόσο σε κλινικές, όσο και σε πειραματικές μελέτες, αν και οι παθογενετικοί μηχανισμοί που ευθύνονται για τις διαταραχές της πώρωσης είναι δύσκολο να μελετηθούν σε ανθρώπους και τα περισσότερα στοιχεία προέρχονται από πειραματικά μοντέλα, που είναι κυρίως ινσουλινοπενικά τρωκτικά.

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

Οστεοκαλσίνη και οστά

Η οστεοκαλσίνη αποτελεί την κύρια μη-κοιλιγονική πρωτεΐνη της θεμέλιας ουσίας. Παράγεται από τους οστεοβλάστες και είναι υπεύθυνη για τη στρατολόγηση και τη διαφοροποίηση των κυκλοφορούντων μονοκυττάρων και των πρόδρομων οστεοκλαστών, υποδεικνύοντας το ρόλο της στην αλληλεπίδραση οστεοκλαστών – οστεοβλαστών καθώς και στην οστική απορρόφηση.²

Σε διάφορες μελέτες που έχουν γίνει σε ασθενείς με ΣΔ, φαίνεται ότι τα επίπεδα της οστεοκαλσίνης στον ορό είναι σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με τα επίπεδα απόμων χωρίς διαβήτη. Η μελέτη των Maggio και συν.³ έδειξε ιδιαίτε-

Διεύθυνση αλληλογραφίας:

- Ι.Κ. Τριανταφυλλόπουλος, MD, MSc, PhD, FEBOT, Λέκτορας Ορθοπαιδικής ΕΚΠΑ, ΕΕΠΜΣ, Νοσ. ΚΑΤ, Αθηνάς 10, Κηφισιά
Τηλ. 210-8018123, 6937266639

- Ηλιάνα Ροϊλού, MD, MSc., 5^η Ορθοπαιδική Κλινική - Γ.Ν.Α. ΚΑΤ
Νίκης 2, Κηφισιά, Τηλ. 694 625 29 16, Email: iliroilou@yahoo.com

ρα χαμηλά επίπεδα οστεοκαλσίνης, καθώς και άλλων δεικτών οστικής παραγωγής (PINP) και απορρόφησης (CTX) σε παιδιά με ΣΔ τύπου Ι, σε σχέση με υγιή άτομα, γεγονός που επιβεβαιώνει τα αποτελέσματα προγενέστερων μελετών.⁴⁻⁸ Διερευνήθηκε για πρώτη φορά η οστική εναλλαγή κατά την περίοδο της εφηβείας, η οποία παρουσιάστηκε ιδιαίτερα μειωμένη κατά τις πρώτες τρεις φάσεις, γεγονός που είναι πιθανό να οφείλεται στην ελάττωση των οστεοβλαστικών και των οστεοκλαστικών διεργασιών, λόγω της ανεπάρκειας ινσουλίνης.³ Επιπρόσθετα, η οστεοκαλσίνη ορού, καθώς και η σκληροσίνη, φαίνεται να συνδέονται αρνητικά με τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) στον ΣΔ τύπου ΙΙ, υποδεικνύοντας κατ' αυτόν τον τρόπο ότι η χαμηλή οστική εναλλαγή, καθώς και η οστική ανεπάρκεια, μπορεί να οφείλονται στα αυξημένα επίπεδα σακχάρου. Η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώνεται σε μια μελέτη ανδρών με ΣΔ τύπου ΙΙ, κατά την οποία η ρύθμιση των τιμών του σακχάρου αίματος φάνηκε να επιφέρει αύξηση και της οστεοκαλσίνης ορού. Όσον αφορά στις μελέτες σε πειραματικά μοντέλα, διαπιστώνεται μια συσχέτιση μεταξύ της οστεοκαλσίνης και του ΣΔ τύπου ΙΙ, καθώς επίσης με έλλειψη οστεοκαλσίνης εμφάνιζαν μειωμένα επίπεδα ινσουλίνης και αυξημένα επίπεδα σακχάρου αίματος.⁹ Βέβαια, αυτά τα ευρήματα μπορεί να μην αντικατοπτρίζουν άμεσα την κλινική πράξη, καθώς οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν και άλλες μεταβολικές διαταραχές, οι οποίες, με τη σειρά τους, είναι πιθανό να επηρεάζουν τα επίπεδα της οστεοκαλσίνης.

Ο ρόλος της υπεργλυκαιμίας.

Η υπεργλυκαιμία, ανεξαρτήτου αιτιολογίας, είναι ιδιαίτερα επιβλαβής για το οστό και επηρεάζει άμεσα τις οδούς σηματοδότησης των οστεοβλαστών.¹⁰ Επάγει την παραγωγή του παράγοντα διέγερσης αποικιών των μακροφάγων (macrophage colony-stimulating factor, mCSF), του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (tumor necrosis factor, TNF-α) και του ενεργοποιητή του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα-κΒ (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL), οι οποίοι είναι –όλοι παραγόμενοι από τους οστεοβλάστες– ενεργοποιητές του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των οστεοκλαστών.¹¹

Επίδραση της ινσουλίνης και του ινσουλινοειδή αυξητικού παράγοντα στα οστά

Η έρευνα κατά τις τελευταίες δεκαετίες, σχετικά με τη δράση της ινσουλίνης στον οστικό μεταβολισμό, ενίσχυσε τον κυρίαρχο ρόλο της ως μία ισχυρή αναβολική ορμόνη.¹² Η δράση της ινσουλίνης επιτελείται μέσω του υποδοχέα της (insulin receptor, IR), ο οποίος εκφράζεται *in vivo* στα φυσιολογικά οστά και συντελεί στην αναγέννησή τους.¹³

Ο ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας (Insulin-like Growth Factor 1) αποτελεί έναν σημαντικό ρυθμιστή της οστικής κυτταρικής λειτουργίας. Ο αναβολικός του ρόλος επιτελείται μειώνοντας τη διάσπαση του κολλαγόνου, αυξάνοντας την εναπόθεση της οστικής μεσοκυττάριας ουσίας και συμμετέχοντας στην επιστράτευση της οστεοβλαστικής

σειράς.¹⁴ Η ινσουλίνη και ο IGF-1 χρησιμοποιούν από κοινού αρκετές κυτταρικές πρωτεΐνες. Επιπρόσθετα, παρουσιάζουν διασταυρούμενη αλληλεπίδραση σε δύο κύρια οστεοπρογονικά μονοπάτια, τα οποία ρυθμίζουν τη δράση του Runx2 στους οστεοβλάστες, όπως η σηματοδοτική οδός Wnt/β-κατενίνης και το μονοπάτι των οστικών μορφογενετικών πρωτεϊνών (Bone Morphogenetic Proteins, BMPs). Οι δράσεις του IGF-1 καθορίζονται από τουλάχιστον έξι διαφορετικές συνδετικές πρωτεΐνες (IGFBPs) και από IGFBP πρωτεάσες.^{15,16} Μελέτη σε ασθενείς με ΣΔ τύπου Ι, έδειξε μειωμένα επίπεδα IGF-1, γεγονός που αποδόθηκε σε ανεπαρκή χορήγηση ινσουλίνης¹⁷, ενώ σε μια άλλη έρευνα διαπιστώθηκε μειωμένη οστεοβλαστική λειτουργία.¹⁸

Στην προσπάθεια να αποσαφηνιστεί η σχέση μεταξύ του οστικού μεταβολισμού και των επιπέδων του IGF, τόσο στον ΣΔ τύπου Ι, όσο και στον ΣΔ τύπου ΙΙ, οι Jehle και συν. οδήγηθηκαν σε μία διασταυρούμενη μελέτη στην οποία μετρήθηκαν τα επίπεδα στον ορό του IGF1 και των IGFBPs-1, -3, -4 και -5.¹⁴ Στους ασθενείς με ΣΔ τύπου Ι εντοπίστηκαν σημαντικά μειωμένα επίπεδα IGF-1, ενώ υψηλά επίπεδα παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ΣΔ τύπου ΙΙ και στα υγιή άτομα που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου, δεδομένα που βρίσκονται σε συμφωνία και με προηγούμενες μελέτες.¹⁹⁻²¹ Συγκρινόμενα με το εύρος των φυσιολογικών τιμών που έχουν δημοσιευθεί, τα επίπεδα του IGF-1 σε ασθενείς με ΣΔ τύπου Ι, βρισκόντουσαν κάτω από την 20^η εκατοστιαία θέση, ενώ τα επίπεδα του IGFBP-3 ήταν κάτω από την 50^η εκατοστιαία θέση στους πάσχοντες από ΣΔ τύπου Ι και στους άντρες ασθενείς με ΣΔ τύπου ΙΙ. Διαπιστώθηκε, επίσης, ιδιαίτερη ανισορροπία μεταξύ των κυκλοφορούντων επιπέδων των IGF-1, IGFBP-1 και IGFBP-3 στους διαβητικούς ασθενείς τύπου Ι με ανεπάρκεια ινσουλίνης, σε σχέση με τα άτομα που έπασχαν από ΣΔ τύπου ΙΙ με υπολειπόμενη λειτουργία των β-παγκρεατικών κυττάρων.¹⁴ Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες σε πειραματικά μοντέλα καταδεικνύουν στον ΣΔ τύπου Ι, πέραν της μείωσης των επιπέδων της ινσουλίνης και του IGF-1, μείωση της έκφρασης της ινσουλίνης, των υποδοχέων του IGF-1, καθώς και ορισμένων σημαντικών πρωτεϊνών για την ινσουλίνη και για τη σηματοδότηση του IGF-1, τόσο στους οστεοβλάστες, όσο και στα οστεοπρογονικά κύτταρα του μυελού των οστών.^{22,23}

Ο ρόλος των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης

Η κατάσταση χρόνιας υπεργλυκαιμίας στον διαβήτη οδηγεί σε υπερβολική μη ενζυμική γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών και σε οξειδωτικό στρες, με αποτέλεσμα την παραγωγή και εναπόθεση των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (advanced glycation end products, AGEs) σε διάφορους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου και του οστού.¹² Τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης σχηματίζονται *in vivo* μέσω της αντίδρασης του Maillard.²⁴ Τα AGEs, και ειδικότερα η πεντοσιδίνη, η οποία αποτελεί ένα από τα κυριότερα προϊόντα της μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης, εναποτίθενται κυρίως σε σκελετικά σημεία χαμηλής οστικής εναλλαγής, όπως το φλοιώδες οστόν²⁵, επιβαρύνοντας με αυτόν τον τρόπο την ποιότητα και την αντο-

χή του οστού²⁶. Τα AGEs συναντώνται σε ιστούς, που διαθέτουν μακράς διάρκειας ζωής πρωτεΐνες, με αργό ρυθμό εναλλαγής, όπως το κολλαγόνο της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας του οστίτη ιστού.²⁷

Η δράση των AGEs ασκείται μεταβάλλοντας την εναλλαγή των ιστών, αλλά και επηρεάζοντας δυσμενώς τις μηχανικές ιδιότητες της θεμέλιας ουσίας. Η συσσώρευση εγκάρσιων δεσμών AGEs στον χόνδρο έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη ακαμψία και την ευθραυστότητα του ιστού.^{28,29}

Οι McCarthy και συν.³⁰ σε εργαστηριακές μελέτες διαπίστωσαν ότι η συσσώρευση των AGEs στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία του οστού ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστικών κυττάρων. Η επίδραση αυτή των AGEs φαίνεται ότι εξαρτάται από το στάδιο της οστεοβλαστικής διαφοροποίησης. Επίσης, σε μελέτη ανθρώπινων οστεοβλαστικών κυττάρων, παρουσιάζονται ενδείξεις ότι η συσσώρευση των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης στο οστό επηρεάζει τους οστεοβλάστες μέσω της ενεργοποίησης του μονοπατιού AGE-RAGE (αύξηση της έκφρασης του RAGE mRNA), επάγει την οστεοκλαστογένεση μέσω της αύξησης της έκφρασης του RANKL mRNA και βλάπτει την επιμετάλλωση της θεμέλιας ουσίας (μείωση της έκφρασης της αλκαλικής φωσφατάσης και του mRNA της οστεοκαλσίνης).³¹

Η επίδραση των AGE στην οστεοβλαστική λειτουργία είναι δυνατό να οφείλεται στην ενεργοποίηση της απόπτωσης των οστεοβλαστών μέσω του σηματοδοτικού μονοπατιού της MAP κινάσης, όπως έχει περιγραφεί σε μια μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκαν καλλιέργειες οστεοβλαστικών κυττάρων ανθρώπων και νεογνώντων επιμύων.³² Η διαπίστωση αυτή ενισχύεται και από την μελέτη των Gangooiti και συν. στην οποία χρησιμοποιήθηκαν κυτταρικές καλλιέργειες και περιγράφηκε σημαντική μείωση του οστεοβλαστικού πολλαπλασιασμού, της δραστηριότητας της αλκαλικής φωσφατάσης και της παραγωγής του κολλαγόνου τύπου Ι μέσω των AGE, ενώ ταυτόχρονα παρατηρήθηκε αυξημένη απόπτωση των οστεοβλαστών και παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS).³³

Όσον αφορά στην επίδραση των AGE στους οστεοκλάστες, φαίνεται ότι τα AGE μπορούν να μειώσουν την οστεοκλαστική δραστηριότητα, γεγονός που θα οδηγούσε σε μείωση της οστικής απορρόφησης.³⁴ Επιπλέον, οι υποδοχείς των AGEs, RAGEs, φαίνεται να αποτελούν έναν χρήσιμο παράγοντα ρύθμισης του σχηματισμού των οστεοκλαστών και η αλληλεπίδρασή τους με τα AGEs μπορεί να συνδέεται με την οστική απώλεια που παρατηρείται στον Σ.Δ.³⁵ Παρόμοια αποτελέσματα περιγράφησαν και στη μελέτη των Valcourt και συν., κατά την οποία διαπιστώθηκε ότι η οστική απορρόφηση, μέσω των οστεοκλαστών, επηρεάζεται αρνητικά από τα AGEs, κατά πάσα πιθανότητα λόγω της μείωσης της διαλυτότητας του κολλαγόνου.³⁴

Επομένως, σε ιδιαίτερες κλινικές συνθήκες, όπως στον ΣΔ, τα AGEs επιδρούν στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της οστικής ανακατασκευής εμποδίζοντας κατά πρώτον τον ομαλό σχηματισμό οστού από τους οστεοβλάστες και ενισχύοντας κατά δεύτερον την οστική απορρόφηση μέσω της

δράσης στους οστεοκλάστες. Βέβαια, χρειάζονται επιπλέον μελέτες για να αποσαφηνιστεί πλήρως η επίπτωσή τους στον οστικό μεταβολισμό.

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΓΜΑΤΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ.

Ο ΣΔ, σε συνδυασμό με χαμηλής ενέργειας κατάγματα, αποτελεί μείζον αίτιο νοσηρότητας και πρώιμης θνησιμότητας παγκοσμίως. Η διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης, όπως προαναφέρθηκε, είναι ιδιαίτερα επιβλαβής για τον οστικό μεταβολισμό των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη, γεγονός που έχει σημαντικές συνέπειες όσον αφορά στη μείωση της οστικής πυκνότητας (BMD)^{36,37} και στον αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων³⁸.

Ο ΣΔ τύπου Ι αποτελεί γνωστό παράγοντα κινδύνου για το κάταγμα του ισχίου. Συμπεριλαμβάνεται ανάμεσα στους υψηλούς παράγοντες κινδύνου πρόκλησης κατάγματος (≥ 2) που σχετίζονται με χαμηλή BMD και περιλαμβάνεται ως αιτία δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης στο εργαλείο αξιολόγησης του καταγματικού κινδύνου FRAX.³⁹ Ο κίνδυνος κατάγματος του ισχίου εμφανίζεται αυξημένος στους άντρες και στις γυναίκες που έχουν νοσηλευτεί για ΣΔ τύπου Ι. Στην μετα-ανάλυση του Vestergaard⁴⁰, ο κίνδυνος για κάταγμα του ισχίου φαίνεται να είναι υψηλότερος κατά 6.94 φορές στον ΣΔ τύπου Ι, ενώ μεγάλες σύγχρονες επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΣΔ τύπου Ι παρουσιάζουν 1,7 μέχρι και 12,25 φορές υψηλότερο κίνδυνο κατάγματος χαμηλής βίας του ισχίου σε σχέση με μη διαβητικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Επίσης, στη μελέτη των Zhukouskaya και συν., οι ασθενείς με ΣΔ τύπου Ι εμφάνισαν αυξημένη επίπτωση ασυμπτωματικών σπονδυλικών καταγμάτων.⁴¹

Σχετικά με τον ΣΔ τύπου ΙΙ, στις περισσότερες μελέτες έχει παρατηρηθεί αύξηση του καταγματικού κινδύνου⁴²⁻⁴⁶, ιδιαίτερα όσον αφορά στην περιοχή του ισχίου. Επίσης, παρουσιάζεται μια θετική συσχέτιση μεταξύ του ΣΔ τύπου ΙΙ και των καταγμάτων στην περιοχή του άκρου ποδός, ενώ δεν έχει διαπιστωθεί ιδιαίτερη συσχέτιση με τα σπονδυλικά κατάγματα και τα κατάγματα του περιφερικού αντιβραχίου, αν και ο αριθμός των υπαρχουσών μελετών είναι περιορισμένος.^{47,48}

Η ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ ΣΤΗΝ ΠΩΡΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ

Η επίδραση των τοπικών αυξητικών παραγόντων

Η ανεπαρκής παραγωγή αυξητικών παραγόντων φαίνεται να συνδέεται με τη διαταραχή της οστικής παραγωγής που παρατηρείται κατά την πώρωση του κατάγματος στον σακχαρώδη διαβήτη. Ο αριθμός των κυττάρων που εκφράζει τον βασικό αυξητικό παράγοντα ινοβλαστών (bFGF), έναν αυξητικό παράγοντα που δρα ως μιτογόνος σε οστικά κύτταρα, εμφανίζεται αυξημένος σε επίμυες την πρώτη και την τρίτη εβδομάδα μετά το κάταγμα.⁴⁹ Παρομοίως, σε πειραματικό μοντέλο ΣΔ πραγματοποιήθηκε ανοσοϊστοχημική ανάλυση τη 2^η, την 4^η και την 7^η ημέρα μετά το κάταγμα. Τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση του αριθμού των κυττά-

ρων που εκφράζουν τον αιμοπεταλιακό αυξητικό παράγοντα (Platelet-Derived Growth Factor, PDGF) και του mRNA που κωδικοποιεί τον PDGF σε σχέση με την υγιή ομάδα ελέγχου.⁵⁰ Επίσης, η μείωση της σύνθεσης διαφόρων αυξητικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των PDGF-β, TGF-β, IGF-1 και VEGF, στο σημείο του κατάγματος κατά την πρώιμη φάση της πώρωσης στο σακχαρώδη διαβήτη, έχει συσχετιστεί με τη μείωση τόσο της οστικής παραγωγής, όσο και της οστικής διαφοροποίησης, οδηγώντας τελικά σε διαταραχή της πώρωσης του κατάγματος.^{50,51} Οι Street και συν. ανέλυσαν τις αγγειογενετικές διαταραχές του αιματώματος στην καταγματική περιοχή.⁵² Παρατήρησαν μια σημαντική αύξηση των επιπέδων του VEGF και του PDGF στην περιοχή του αιματώματος σε σχέση με αυτά του πλάσματος, ενώ σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών, τα επίπεδα του PDGF στην ίδια περιοχή ήταν ιδιαιτέρως μειωμένα.

Η επίδραση του σακχαρώδους διαβήτη κατά τη φάση σχηματισμού χόνδρου

Αν και οι περισσότερες μελέτες εστιάζουν στην επίδραση του ΣΔ στο οστό, υπάρχουν ενδείξεις ότι ο ΣΔ επηρεάζει τον σχηματισμό χόνδρου κατά την πώρωση του κατάγματος, μέσω της μειωμένης διαφοροποίησης και του πολυπλασιασμού των χονδροκυττάρων.⁵³⁻⁵⁵

Σε διαβητικούς επίμυες, μετά από χορήγηση στρεπτοζωτοσίνης, παρατηρήθηκε σχηματισμός μικρότερων χόνδρινων πώρων κατά τη διαδικασία της πώρωσης, ενώ παράλληλα υπήρξε και μειωμένος πολυπλασιασμός τόσο των πρόδρομων, όσο και των σχηματισμένων χονδροκυττάρων κατά την πρώιμη φάση της πώρωσης. Σε μοριακό δε επίπεδο, παρατηρήθηκαν χαμηλά επίπεδα κολλαγόνου τύπου II και X, καθώς και οστεοποντίνης.⁵⁶

Στην προσπάθεια να αποσαφηνιστεί η επίδραση του διαβήτη στην πώρωση του κατάγματος, και ειδικότερα κατά τη φάση της μετατροπής του χόνδρινου ιστού σε οστίτη ιστό, οι Kayal και συν.⁵⁷ χρησιμοποίησαν επίμυες στους οποίους χορηγήθηκαν πολυπληθές μικρές δόσεις στρεπτοζωτοσίνης, έτσι ώστε να "μιμηθούν" μία κατάσταση ΣΔ τύπου I. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκαν κλειστά εγκάρσια κατάγματα κνήμης, τα οποία σταθεροποιήθηκαν με ενδοαυλικούς κοχλίες. Οι ιστομορφομετρικές αναλύσεις στην περιοχή του καταγματικού πώρου, έλαβαν χώρα τη 12^η, τη 16^η, και την 22^η ημέρα μετά το κάταγμα. Κατά τη 12^η ημέρα, το μέγεθος του καταγματικού πώρου και των χόνδρινων περιοχών ήταν λίγο μεγαλύτερο στην ευγλυκαιμική ομάδα, σε σχέση με την ομάδα των διαβητικών επιμύων, αν και η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Κατά τη 16^η ημέρα, ο καταγματικός πώρος και η χόνδρινη περιοχή της ομάδας ελέγχου παρουσίαζαν από διπλάσιο έως και τετραπλάσιο μέγεθος, ενώ η ομάδα των διαβητικών επιμύων εμφάνιζε τουλάχιστον διπλάσιο αριθμό οστεοκλαστών στην κεντρική περιοχή του καταγματικού πώρου. Συνεπώς, η μειωμένη ποσότητα χόνδρου που εμφάνιζε η ομάδα των διαβητικών επιμύων φαίνεται να οφείλεται στον αυξημένο αριθμό των οστεοκλαστών στο σημείο του πώρου, οι οποίοι και οδήγησαν στην απορρόφηση της επιμε-

ταλλωμένης χόνδρινης ουσίας.

Παράλληλα, μελετήθηκαν τα επίπεδα mRNA μεταλλοπρωτεϊνών τύπου ADAMTS, οι οποίες αποτελούν μία μεγάλη οικογένεια λιπικών ενζύμων τα οποία αποδομούν τις εξωκυττάρια πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας, συμπεριλαμβανομένης της πρωτεογλυκάνης αγκρεκάνης που βρίσκεται στον χόνδρο.^{58,59} Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης των Kayal και συν., τα επίπεδα των ADAMTS 4 και 5 ήταν αυξημένα στην ομάδα των διαβητικών επιμύων κατά τη 16^η ημέρα, γεγονός που θα μπορούσε να συσχετιστεί με τη μεγαλύτερη απομάκρυνση πρωτεογλυκάνης που παρατηρήθηκε στην ομάδα των διαβητικών επιμύων.

Κατά συνέπεια, η αυξημένη απομάκρυνση χόνδρου που παρατηρείται κατά τη νόσο του Σ.Δ., οδηγεί σε μείωση του μεγέθους του καταγματικού πώρου και πιθανόν συμβάλλει στον μειωμένο οστικό σχηματισμό και στη μειωμένη μηχανική αντοχή που συναντάται συχνά κατά την πώρωση των καταγμάτων σε ασθενείς με ΣΔ.

Οι διαταραχές της πώρωσης των καταγμάτων στον Σακχαρώδη Διαβήτη

Ο ΣΔ έχει συνδεθεί στενά με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών κατά την πώρωση του κατάγματος, ανεξάρτητα από το σημείο του κατάγματος. Οι Sanders και συν.⁶⁰ αναφέρουν ότι ασθενείς με κάταγμα κνήμης, μη-πρωρωμένο, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε επανορθωτική χειρουργική, εμφάνιζαν περισσότερο άλγος σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ακόμα και όταν επετεύχθη πώρωση. Επίσης, οι Court-Brown και McQueen⁶¹ διαπίστωσαν ότι ασθενείς που παρουσίαζαν μη-πώρωση κατάγματος του εγγύς βραχιονίου, είχαν παρατεταμένο χρόνο επιστροφής στις καθημερινές δραστηριότητες, σε σύγκριση με ασθενείς στους οποίους είχε επιτευχθεί πώρωση του κατάγματος.

Με σκοπό την περαιτέρω κατανόηση των παραγόντων κινδύνου που συνδέονται με τον ασθενή, συμπεριλαμβανομένου του σακχαρώδους διαβήτη, οι Hernandez και συν.⁶² πραγματοποίησαν μια κλινική δοκιμή ασθενών-μαρτύρων εκτιμώντας τις διάφορες επιπλοκές της πώρωσης των καταγμάτων. Όσον αφορά στις χειρουργικές επεμβάσεις του άκρου ποδός και της ποδοκνημικής, οι περιπτώσεις ανεπαρκούς ρύθμισης και επιπλεγμένου ΣΔ φαίνεται να παρουσιάζουν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου όσον αφορά στις μετεγχειρητικές επιπλοκές των μαλακών μορίων και της πώρωσης.⁶³⁻⁶⁷

Εντούτοις, διαθέτουμε λίγες κλινικές πληροφορίες ικανές να δείξουν ποιες από τις συννοσηρότητες του ΣΔ επιδρούν στην πώρωση του οστού. Στην μελέτη τους, οι Shibuya & συν.⁶⁸ προσπάθησαν να κατανοήσουν τους παράγοντες κινδύνου που συνδέονται με ανεπαρκή πώρωση σε έναν διαβητικό πληθυσμό. Τα αποτελέσματα ήταν κλινικώς σημαντικά και έδειξαν ότι ένας στους τέσσερις διαβητικούς ασθενείς (25,6%) θα έχει μία ή περισσότερες επιπλοκές κατά τη διαδικασία της πώρωσης. Η HbA1c έδειξε μια σημαντική συσχέτιση ως προς την παρουσία μετεγχειρητικής επιπλοκής της πώρωσης, όταν διχοτομήθηκε ως >7% ή <7%. Κατά συνέπεια βρέθηκε ότι οι ασθενείς με HbA1c >7% εί-

χαν, κατά προσέγγιση, τρεις φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν επιπλοκή κατά την πώρωση του οστού, σε σχέση με τους ασθενείς με HbA1c <7%.

Επίσης, η παρουσία μίας τουλάχιστον συννοσηρότητας συνδεόταν σημαντικά με την ανάπτυξη επιπλοκών της πώρωσης. Ειδικότερα, το 44% των νευροπαθτικών ασθενών παρουσίαζε μια ή περισσότερες επιπλοκές, ενώ είναι εντυπωσιακό το γεγονός ότι το 50% των ατόμων με επιπλοκή της πώρωσης έπασχε από νευροπάθεια. Επιπλέον, έχει περιγραφεί μεγάλη συχνότητα σοβαρών επιπλοκών στους διαβητικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους μετά από κάταγμα.⁶⁹⁻⁷⁷ Σε μελέτη που έγινε στις Η.Π.Α.⁷⁸, διαπιστώθηκε αυξημένη επίπτωση μετεγχειρητικών επιπλοκών, θνησιμότητα, περίοδος νοσηλείας, καθώς και αύξηση του κόστους κατά τη διάρκεια της νοσηλείας.

Ρύθμιση Σακχαρώδους Διαβήτη και πώρωση του κατάγματος

Η χρόνια υπεργλυκαιμία που συναντάται στη νόσο επιδρά, όπως προαναφέρθηκε, στον οστικό μεταβολισμό και οδηγεί σε διαταραχή της οστικής ανακατασκευής. Διάφορες, όμως, πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι η χορήγηση ινσουλίνης παρουσιάζει θετική επίδραση κατά τη διαδικασία της πώρωσης του κατάγματος, ιδιαίτερα όσον αφορά στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τον σχηματισμό του χόνδρου.

Στη μελέτη των Follak και συν.⁷⁹, χρησιμοποιήθηκαν διαβητικοί επίμυες BB/OK, στους οποίους χορηγήθηκε υποδορίως ινσουλίνη και στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε κάταγμα του μηριαίου οστού. Σύμφωνα με την ιστομορφομετρική, την ιστολογική και την εμβιομηχανική ανάλυση που ακολούθησε, δεν διαπιστώθηκαν διαφορές κατά την πώρωση του κατάγματος μεταξύ της ομάδας των διαβητικών επίμυων με επαρκώς ρυθμισμένες τιμές σακχάρου, σε σχέση με την ευγλυκαιμική ομάδα ελέγχου. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε άλλες μελέτες^{53,80}, γεγονός που καθιστά ιδιαίτερα σημαντικό τον γλυκαιμικό έλεγχο μέσω της ινσουλινοθεραπείας, έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι διαταραχές κατά την πώρωση του κατάγματος στους διαβητικούς ασθενείς.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Ο ΣΔ επιδρά άμεσα στον οστικό μεταβολισμό, καθώς η κατάσταση χρόνιας υπεργλυκαιμίας καταστέλλει τον οστικό σχηματισμό και ανασχεματισμό, δρώντας στους οστεοβλάστες, ενώ την ίδια στιγμή ενισχύεται η δράση των οστεοκλαστών.^{10,11,31-35} Από πειραματικές κυρίως μελέτες⁵³⁻⁵⁷, διαφαίνεται η επίδραση της νόσου και κατά τη διαδικασία της πώρωσης, ιδιαίτερα κατά την πρώιμη φάση σχηματισμού του χόνδρου, καθώς έχει παρατηρηθεί μειωμένη διαφοροποίηση και πολλαπλασιασμός των χονδροκυττάρων, όπως και μείωση του μεγέθους του καταγματικού πύρου με ταυτόχρονη παρουσία αυξημένου αριθμού οστεοκλαστών.

- Πέραν της άμεσης επίπτωσης της νόσου του ΣΔ, η οποία αφορά τη διαταραχή της πώρωσης, παρουσιάζονται και έμμεσες επιπτώσεις καθώς αυξάνεται ο αριθμός των πτώσεων και κατά συνέπεια αυξάνει ο καταγματικός κίνδυνος.³⁸

- Ο σχετιζόμενος με τον ΣΔ αυξημένος κίνδυνος επιπλοκών στην πώρωση, όπως η καθυστερημένη πώρωση και η ψευδάρθρωση, έχει βρεθεί ότι είναι ανεξάρτητος από το σημείο του κατάγματος.⁶²

- Η υπεργλυκαιμία, αλλιώς κυρίως η πλημμελής ρύθμιση του ΣΔ, αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση επιπλοκών, όχι μόνο στην πώρωση του κατάγματος, αλλά ακόμη περισσότερο μετά από χειρουργικές επεμβάσεις για την αντιμετώπιση του κατάγματος, καθώς η παρουσία μιας συννοσηρότητας συντελεί στην ανάπτυξη επιπλοκών κατά την πώρωση.⁶⁸

- Εφόσον οι διαταραχές κατά την πώρωση του κατάγματος έχουν συσχετισθεί με τη μείωση των τοπικών αυξητικών παραγόντων, είναι πιθανό να υπάρξει θετική επίδραση στη διαδικασία της πώρωσης, εστιάζοντας σε θεραπείες που θα έχουν ως στόχο την αύξηση των επιπέδων των αυξητικών παραγόντων στον καταγματικό πύρο.⁷⁷ Η τοπική στον καταγματικό πύρο χορήγηση αυτόλογων αιμοπεταλίων που περιέχουν α-κοκκία πλούσια σε αυξητικούς παράγοντες (PRP – Platelet Rich Plasma), φαίνεται να βελτιώνει τις αρνητικές επιδράσεις του ΣΔ, τόσο σε πειραματικές όσο και σε κλινικές μελέτες.^{52,81,82}

- Ο ΣΔ φαίνεται να αυξάνει την πιθανότητα καθυστερημένης πώρωσης, χωρίς όμως να επηρεάζει τη θετική έκβαση της πώρωσης, η οποία τελικώς ολοκληρώνεται.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmer PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87 (1): pp. 4-14
2. A. Patti, L. Gennari, D. Merlotti, F. Dotta and R. Nuti. "Endocrine actions of osteocalcin". *International Journal of Endocrinology* 2013;Article ID 846480, 10 pages.
3. A.B.R. Maggio, S. Ferrari, M. Kraenzlin, L.M. Marchand, V. Schwitzgebel, M. Beghetti, R. Rizzoli and N.J. Farpour-Lambert. Decreased Bone Turnover in Children and Adolescents with Well Controlled Type 1 Diabetes. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2010; 23 (7): pp. 697-707
4. Gunczler P, Lanes R, Paz-Martinez V, Martins R, Esaa S, Colmenares V & Weisinger JR. Decreased lumbar spine bone mass and low bone turnover in children and adolescents with insulin dependent diabetes mellitus followed longitudinally. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11:pp. 413-419.
5. Karaguzel G, Akcurin S, Ozdem S, Boz A & Bircan I. Bone mineral density and alterations of bone metabolism in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19:pp. 805-814.
6. Bouillon R, Bex M, Van Herck E, Laureys J, Doms L, Lesaffre E & Ravussin E. Influence of age, sex, and insulin on osteoblast function: osteoblast dysfunction in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: pp. 1194-1202.
7. Gunczler P, Lanes R, Paoli M, Martinis R, Villaroel O & Weisinger JR. Decreased bone mineral density and bone formation markers shortly after diagnosis of clinical type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14: pp. 525-528.
8. Olmos JM, Perez-Castrillon JL, Garcia MT, Garrido JC, Amado JA & Gonzalez-Macias J. Bone densitometry and biochemical bone remodeling markers in type 1 diabetes mellitus. *Bone Miner* 1994; 26:pp.1-8
9. Lee N, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn J, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007; 130: pp. 456-469

10. S. Botolin and L. R. McCabe. "Chronic hyperglycemia modulates osteoblast gene expression through osmotic and non osmotic pathways" *Journal of Cellular Biochemistry* 2006; 99 (2): pp.411–424.
11. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, et al. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2005; 165: pp. 1337-1344
12. Volha V. Zhukouskaya, Alla P. Shepelkevich and Iacopo Chiodini. "Bone Health in Type 1 Diabetes: Where We Are Now and How We Should Proceed". *Advances in Endocrinology*. 2014 Article ID 982129, 12 pages
13. Bartl R, Frisch B. (eds), In: *Osteoporosis. Chapter 28 "Osteoporosis in Medical Disciplines"*, Springer - Verlag Berlin Heidelberg 2009 p206. DOI 10.1007/978-3-540-79527-8_28
14. Jehle PM, Jehle DR, Mohan S, Böhm BO "Serum levels of insulin-like growth factor system components and relationship to bone metabolism in Type 1 and Type 2 diabetes mellitus patients" *J. Endocrinol*. 1998 Nov; 159 (2):pp. 297-306
15. Jones J & Clemmons DR Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocrine Reviews* 1995; 16:pp. 3-34
16. Rajaram S, Baylink DJ & Mohan S. Insulin-like growth factor binding proteins in serum and other biological fluids: regulations and functions. *Endocrine Reviews* 1997; 18:pp. 801–831.
17. Dills DG, Allen C, Palta M, Zaccaro DJ, Klein R & D'Alessio D. Insulin-like growth factor-I is related to glycemic control in children and adolescents with newly diagnosed insulin-dependent diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995; 80:pp. 2139–2143.
18. Bouillon R, Bex M, Van Herck E, Laureys J, Dooms L, Lesa re E & Ravussin E. Influence of age, sex, and insulin on osteoblast function and dysfunction in diabetes mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995; 80:pp. 1194–1202.
19. Crosby SR, Tsigos C, Anderton CD, Gordon Young RJ & White A. Elevated plasma insulin-like growth factor binding protein-1 levels in type I (insulin-dependent) diabetic patients with peripheral neuropathy. *Diabetologia* 1992; 35:pp. 868–872.
20. Hilding A, Brismar K, Degerblad M, Thore'n M & Hall K. Altered relation between circulating levels of insulin-like growth factor-binding protein-1 and insulin in growth hormone-deficient patients and insulin dependent diabetic patients compared with that in healthy subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995; 80:pp. 2646–2652.
21. Strasser-Vogel B, Blum WF, Past R, Kessler U, Hoefflich A, Meiler B & Kiess W. Insulin-like growth factor (IGF)-I and -II and IGF-binding proteins-1, -2, and -3 in children and adolescents with diabetes mellitus: correlation with metabolic control and height attainment. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995; 80:pp. 1207–1213.
22. M. Hie, N. Iitsuka, T. Otsuka, and I. Tsukamoto. "Insulin-dependent diabetes mellitus decreases osteoblastogenesis associated with the inhibition of Wnt signaling through increased expression of Sost and Dkk1 and inhibition of Akt activation," *International Journal of Molecular Medicine* 2011; 28 (3): pp. 455–462.
23. G Hein, C Weiss, G Lehmann, T Niwa, G Stein, S Franke. Advanced glycation end product modification of bone proteins and bone re-modelling: hypothesis and preliminary immunohistochemical findings. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:pp. 101–104.
24. Lapolla A, Traldi P, Fedele D. Importance of measuring products of non-enzymatic glycation of proteins. *Clin Biochem*. 2005; 38:pp. 103–115
25. P. Odetti, S. Rossi, F. Monacelli et al. "Advanced glycation end products and bone loss during aging" *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005; 1043:pp. 710–717.
26. M.J.Silva, M.D.Brodth, M.A.Lynchetal. "Type 1 diabetes in young rats leads to progressive trabecular bone loss, cessation of cortical bone growth, and diminished whole bone strength and fatigue life" *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009; 24 (9): pp.1618–1627.
27. DeGroot J, Verzijl N, Wenting-Van Wijk MJ, Bank RA, Lafeber FP, Bijlsma JW, TeKoppele JM. Age-related decrease in susceptibility of human articular cartilage to matrix metalloproteinase-mediated degradation: the role of advanced glycation end products. *Arthritis Rheum* 2001; 44:pp. 2562– 2571
28. Verzijl N, DeGroot J, Ben ZC, Brau-Benjamin O, Maroudas A, Bank RA, Mizrahi J, Schalkwijk CG, Thorpe SR, Baynes JW, Bijlsma JW, Lafeber FP, TeKoppele JM. Cross linking by advanced glycation end products increases the stiffness of the collagen network in human articular cartilage: a possible mechanism through which age is a risk factor for osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:pp. 114–123
29. Chen AC, Temple MM, Ng DM, Verzijl N, DeGroot J, TeKoppele JM, Sah RL. Induction of advanced glycation end products and alterations of the tensile properties of articular cartilage. *Arthritis Rheum* 2002; 46:pp. 3212–3217
30. McCarthy AD, Etcheverry SB, Bruzzone L, Lettieri G, Barrio DA, Cortizo AM. Non-enzymatic glycosylation of a type I collagen matrix: effects on osteoblastic development and oxidative stress. *BMC Cell Biol* 2001 ;2:16
31. Sybille Franke, Heide Siggelkow, Gunter Wolf, Gert Hein. Advanced glycation end products influence the mRNA expression of RAGE, RANKL and various osteoblastic genes in human osteoblasts. *Archives of Physiology and Biochemistry* 2007; 113 (3) :pp.154-161
32. Alikhani M, Alikhani Z, Boyd C, MacLellan CM, Raptis M, et al. Advanced glycation end products stimulate osteoblast apoptosis via the MAP kinase and cytosolic apoptotic pathways. *Bone* 2007; 40:pp. 345-353.
33. Gangoiti MV, Cortizo AM, Arnol V, Felice JI, McCarthy AD. Opposing effects of bisphosphonates and advanced glycation end-products on osteoblastic cells. *Eur J Pharmacol* 2008; 600:pp. 140-147.
34. Valcourt U, Merle B, Gineyts E, Viguet-Carrin S, Delmas PD, et al. Non-enzymatic glycation of bone collagen modifies osteoclastic activity and differentiation. *J Biol Chem* 2007; 282: 5691-5703.
35. Ke-Hong Ding, Zai-Zhao Wang, Mark W Hamrick, Zhong-Bin Deng, et al. Disordered osteoclast formation in RAGE-deficient mouse establishes an essential role for RAGE in diabetes related bone loss. *Biochemical and Biophysical Res Com* 2006; 340(4):pp. 1091-1097
36. McNair P, Madsbad S, Christensen MS et al. Bone mineral loss in insulin-treated diabetes mellitus: studies on pathogenesis. *Acta Endocrinol* 1979; 90:pp. 463–472
37. McNair P, Christiansen C, Christensen MS et al. Development of bone mineral loss in insulin-treated diabetes: a 1 1/2 years follow-up study in sixty patients. *European Journal of Clinical Investigation* 1981; 11:pp.55–59
38. Forsen L, Meyer HE, Midthjell K et al. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey. *Diabetologia* 1999; 42:pp.920–925
39. Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Sola M, del Rio L, et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int* 2001; 12:pp. 811-822
40. Vestergaard P. "Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta analysis " *Osteoporosis International*. 2007;18 (4):pp. 427–444.
41. V. V. Zhukouskaya, C. Eller-Vainicher, V. V. Vадzianava et al. "Prevalence of morphometric vertebral fractures in patients with type 1 diabetes." *Diabetes Care* 2013; 36(6):pp. 1635–1640
42. Janghorbani M, Feskanich D, Willett WC, Hu F. Prospective study of diabetes and risk of hip fracture: the Nurses Health Study. *Diabetes Care* 2006; 29(7): pp. 1573-1578
43. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, Strotmeyer ES, Robbins J,

- Rodrigues BL, Johnson KC, Margolis KL. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(9): pp. 3404-3410
44. De Liefde IJ, van der Klift M, de Laet CE, van Daele PL, Hofman A, Pols HA. Bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int*. 2005; 16 (12): pp. 1713-1720
 45. Melton LJ 3rd, Leibson CL, Achenbach SJ, Therneau TM, Khosla S. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. *J Bone Miner Res* 2008; 23 (8): pp. 1334-1342
 46. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 2005; 48(7): pp. 1292-1299
 47. Vestergaard P. "Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes —a meta analysis " *Osteoporosis International*. 2007; 18 (4):pp. 427-444
 48. Janghorbani M, van Dam R, Willett W, Hu F. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007; 166: pp. 495-505.
 49. Kawaguchi H, Kurokawa T, Hanada K, et al. Stimulation of fracture repair by recombinant human basic fibroblast growth factor in normal and streptozotocin-diabetic rats. *Endocrinology* 1994; 135(2): pp. 774-781
 50. Tyndall WA, Beam HA, Zarro C, O'Connor JP, Lin SS. Decreased platelet derived growth factor expression during fracture healing in diabetic animals. *Clin Orthop Relat Res* 2003; 408: pp. 319-330
 51. Gandhi A, Dumas C, O'Connor JP, et al. The effects of local platelet rich plasma delivery on diabetic fracture healing. *Bone* 2006; 38(4): pp. 540-546.
 52. Street JT, Wang JH, Wu QD, et al. The angiogenic response to skeletal injury is preserved in the elderly. *J Orthop Res* 2001;19(6):pp. 1057-1066
 53. Gandhi A, Beam HA, O'Connor JP, Parsons JR, Lin SS. The effects of local insulin delivery on diabetic fracture healing. *Bone* 2005; 37:pp. 482-490
 54. Gooch HL, Hale JE, Fujioka H, Balian G, and Hurwitz SR. Alterations of cartilage and collagen expression during fracture healing in experimental diabetes. *Connect Tissue Res* 2000; 41(2):pp. 81-91
 55. Topping R, Bolander M, and Balian G. Type X collagen in fracture callus and the effects of experimental diabetes. *Clin Orthop*. 1994; 308: pp. 220-228
 56. Ogasawara A, Nakajima A, Nakajima F, Goto K, Yamazaki M. Molecular basis for affected cartilage formation and bone union in fracture healing of the streptozotocin-induced diabetic rat. *Bone* 2008; 43(5):pp. 832-839
 57. Kayal RA, Tsatsas A, Bauer MA, Allen B, Al-Sebaei MO, Kakar S, Leone CW, et al. Diminished bone formation during diabetic fracture healing is related to the premature resorption of cartilage associated with increased osteoclast activity. *J Bone Miner Res*. 2007; 22:pp. 560-568
 58. Apte SS. A disintegrin-like and metalloprotease (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motifs: The ADAMTS family. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004; 36:pp. 981-985.
 59. Lee ER. Proteolytic enzymes in skeletal development: Histochemical methods adapted to the study of matrix lysis during the transformation of a "cartilage model" into bone. *Front Biosci*. 2006; 11:pp. 2538-2553.
 60. Sanders D W, Galpin R D, Hosseini M, MacLeod M D. Morbidity resulting from the treatment of tibial nonunion with the Ilizarov frame. *Can J Surg* 2002; 45 (3):pp. 196-200
 61. Court-Brown C M, McQueen M M. Nonunions of the proximal humerus: their prevalence and functional outcome. *J Trauma* 2008; 64 (6):pp. 1517-1521.
 62. Hernandez R K, Do T P, Critchlow C W, Dent R E, Jick S S. Patient related risk factors for fracture healing complications in the United Kingdom General Practice Research Database. *Acta Orthopaedica* 2012; 83(6):pp. 653-660
 63. Myers TG, Lowery NJ, Frykberg RG, Wukich DK. Ankle and hindfoot fusions: comparison of outcomes in patients with and without diabetes. *Foot Ankle Int*. 2012; 33:pp. 20-28
 64. Perlman MH, Thordarson DB. Ankle fusion in a high risk population: an assessment of nonunion risk factors. *Foot Ankle Int*. 1999; 20:pp. 491-496
 65. Wukich DK, Belczyk RJ, Burns PR, Frykberg RG. Complications encountered with circular ring fixation in persons with diabetes mellitus. *Foot Ankle Int*. 2008; 29:pp. 994-1000
 66. Wukich DK, Shen JY, Ramirez CP, Irrgang JJ. Retrograde ankle arthrodesis using an intramedullary nail: a comparison of patients with and without diabetes mellitus. *J Foot Ankle Surg*. 2011; 50:pp. 299-306
 67. Younger AS, Awwad MA, Kalla TP, de Vries G. Risk factors for failure of transmetatarsal amputation in diabetic patients: a cohort study. *Foot Ankle Int*. 2009; 30:pp. 1177-1182
 68. Shibuja N, Humphers JM, Fluhman BL, Jupiter DC. Factors associated with nonunion, delayed union, and malunion in foot and ankle surgery in diabetic patients. *J Foot Ankle Surg*. 2013; 52:pp. 207-211
 69. Flynn JM, Rodriguez-del Rio F, Piza PA. Closed ankle fractures in the diabetic patient. *Foot Ankle Int*. 2000; 21:pp. 311-319
 70. Blotter RH, Connolly E, Wasan A, Chapman MW. Acute complications in the operative treatment of isolated ankle fractures in patients with diabetes mellitus. *Foot Ankle Int*. 1999; 20:pp. 687-694
 71. Connolly JF, Csencsitz TA. Limb threatening neuropathic complications from ankle fractures in patients with diabetes. *Clin Orthop Relat Res*. 1998; 348:pp. 212-219
 72. Holmes GB Jr, Hill N. Fractures and dislocations of the foot and ankle in diabetics associated with Charcot joint changes. *Foot Ankle Int*. 1994; 15:pp. 182-185
 73. Pinzur MS. Transarticular stabilization for malunited fracture of the distal tibia in diabetics with loss of protective sensation. *Foot Ankle Int*. 2001; 22:pp. 706-710
 74. Thompson RC Jr, Clohisey DR. Deformity following fracture in diabetic neuropathic osteoarthropathy. Operative management of adults who have type-I diabetes. *J Bone Joint Surg Am*. 1993; 75:pp. 1765-1773
 75. White CB, Turner NS, Lee GC, Haidukewych GJ. Open ankle fractures in patients with diabetes mellitus. *Clin Orthop Relat Res*. 2003; 414:pp. 37-44
 76. Donley BG, Philbin T, Tomford JW, Sferra JJ. Foot and ankle infections after surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 2001; 391:pp. 162-170
 77. Marks RM. Complications of foot and ankle surgery in patients with diabetes. *Clin Orthop Relat Res*. 2001; 391:pp. 153-161
 78. Ganesh SP, Pietrobon R, Cecilio WA, Pan D, Lightdale N, Nunley JA. The impact of diabetes on patient outcomes after ankle fracture. *J Bone Joint Surg Am* 2005 Aug; 87(8): pp. 1712-8
 79. Follak N., Kloting I., Merk H. Influence of diabetic metabolic state on fracture healing in spontaneously diabetic rats. *Diabetes metabolism res* 2005; 21: pp. 228-296
 80. Beam HA, Parsons JR, Lin SS. The effects of blood glucose control upon fracture healing in the BB Wistar rat with diabetes mellitus. *J Orthop Res* 2002; 20: pp. 1210-6
 81. David N. Paglia MS, Siddhant K. Mehta BS, Kristen Mason BS, Eric A. Breitbart MD, Aaron Wey BS, Andrew Park MS et al. Diabetes affects fracture healing at cellular level. *J of Foot and Ankle Res*. 2010; Nov.
 82. Gandhi A, Bibbo C, Pinzur M, Lin SS. The role of platelet-rich plasma in foot and ankle surgery. *Foot Ankle* 2005; 10(4):pp. 621-637

Μελέτη της αλληλεπίδρασης κυττάρου - εξωκυττάριας μήτρας και της μεταγωγής μηχανικών σημάτων στα ανθρώπινα χονδροκύτταρα

ΑΓΓΕΛΙΚΗ ΜΗΝΙΑ^{1,2}, ΠΑΝΑΓΟΥΛΑ ΚΟΛΛΙΑ¹, ΛΕΩΝΙΔΑΣ ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ²

¹Τομέας Γενετικής & Βιοτεχνολογίας, Τμήμα Βιολογίας, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα
²Σχολή Μηχανολόγων Μηχανικών, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, Αθήνα, Ελλάδα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι τραυματισμοί του αρθρικού χόνδρου και οι εκφυλιστικές ασθένειες των αρθρώσεων αποτελούν πηγή πόνου για εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχει θεραπεία για την πλήρη αποκατάσταση της λειτουργικότητας της άρθρωσης. Η επίδραση της μηχανικής φόρτισης στην ομοιοστάση και τον μεταβολισμό του χόνδρου έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών σε παγκόσμιο επίπεδο για την κατανόηση των φυσιολογικών και παθολογικών επιδράσεων των βιομηχανικών παραγόντων στη φυσιολογία του χόνδρου. Τα κύτταρα του ιστού, τα χονδροκύτταρα, ανταποκρίνονται στο μηχανικό φορτίο ως μέσο ρύθμισης της ανάπτυξης, της κυτταρικής διαφοροποίησης και του μεταβολισμού στην εξωκυττάρια μήτρα του χόνδρου. Καθοριστικό ρόλο στις αποκρίσεις των χονδροκυττάρων παίζει η μεταγωγή μηχανικών σημάτων, που είναι η διαδικασία με την οποία τα εμβιομηχανικά σήματα μετατρέπονται σε χημικά σήματα και, μέσω σηματοδοτικών μονοπατιών, ρυθμίζουν την κυτταρική δραστηριότητα και συμπεριφορά. Η μελέτη της μεταγωγής των μηχανικών σημάτων από τα χονδροκύτταρα βρίσκεται στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος εδώ και 30 χρόνια, καθώς η κατανόηση των μηχανισμών που ενεργοποιούνται σε φυσιολογικές ή παθολογικές καταστάσεις αποτελεί καθοριστικό βήμα για την ανάπτυξη προσεγγίσεων, τόσο για τη μηχανική των ιστών, όσο και για τη θεραπεία ασθενειών του χόνδρου, όπως της οστεοαρθρίτιδας. Στην παρού-

σα εργασία, παρουσιάζεται η πρόοδος που έχει σημειωθεί στη μελέτη της αλληλεπίδρασης κυττάρου και εξωκυττάριας μήτρας, καθώς και στη μελέτη της μεταγωγής μηχανικών σημάτων από τα χονδροκύτταρα, με στόχο την κατανόηση των μηχανισμών που λαμβάνουν χώρα κατά τη φόρτιση του αρθρικού χόνδρου.

Λέξεις κλειδιά: Αλληλεπίδραση, κύτταρο, εξωκυττάρια μήτρα, ανθρώπινα χονδροκύτταρα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο χόνδρος είναι ένας αδιαφανής, λευκός, ελαστικός, συνδετικός ιστός, ο οποίος αποτελείται από ένα είδος κυττάρων, τα χονδροκύτταρα. Διαδραματίζει καθοριστικό μηχανικό ρόλο στις αρθρώσεις, καθώς παρέχει μία λεία επιφάνεια, η οποία επιτρέπει τη φυσιολογική κίνηση της άρθρωσης με ταυτόχρονη ελαχιστοποίηση της φθοράς. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα χονδροκύτταρα συνθέτουν και διατηρούν τα σημαντικά συστατικά της εξωκυττάριας μήτρας που προσδίδουν στο χόνδρο τις μηχανικές του ιδιότητες. Ωστόσο, σε παθολογικές καταστάσεις, όπως είναι η οστεοαρθρίτιδα, τα χονδροκύτταρα εμφανίζουν ανισορροπία ανάμεσα στις αναβολικές και καταβολικές δραστηριότητες, με αποτέλεσμα να παρατηρούνται εκφυλιστικές αλλοιώσεις στην εξωκυττάρια μήτρα.^{1,2} Η φυσιολογική σωματική άσκηση σε υγιείς ενήλικες μειώνει τον κίνδυνο της λέπτυνσης και φθοράς του χόνδρου, προτείνοντας έναν προστατευτικό ρόλο για τη φόρτιση της άρθρωσης σε ένα φυσιολογικό, βιοχημικό και εμβιομηχανικό περιβάλλον.³ Αντίθετα, παράγοντες όπως η παχυσαρκία, ο τραυματισμός και η βλάβη στην άρθρωση, οι οποίοι είναι παράγοντες κινδύνου για την οστεοαρθρίτιδα⁴, παίζουν σημαντικό ρόλο

Διεύθυνση αλληλεπικοινωνίας:

Αγγελική Μήνια, aminia05@gmail.com

Παναγούλα Κόλλια, pankollia@gmail.com

Λεωνίδας Αλεξόπουλος, leo@mail.ntua.gr

στην ανάπτυξη και εξέλιξη της ασθένειας, όταν βρεθούν σε ένα διαφορετικό βιοχημικό περιβάλλον⁵. Τα χονδροκύτταρα ανταποκρίνονται στη μηχανική φόρτιση ως μέσο ρύθμισης της ανάπτυξης, της κυτταρικής διαφοροποίησης και του μεταβολισμού στην εξωκυττάρια μήτρα του χόνδρου κατά την ανάπτυξη και την ωρίμανση. Ως εκ τούτου, η μηχανική φόρτιση διεγείρει τη σύνθεση των συστατικών της εξωκυττάριας μήτρας. Ωστόσο, οι αποκρίσεις των χονδροκυττάρων στη μηχανική φόρτιση εξαρτώνται από παραμέτρους όπως η συχνότητα, το ιστορικό και το επίπεδο της φόρτισης. Καθοριστικό ρόλο στις αποκρίσεις των χονδροκυττάρων παίζει η μεταγωγή μηχανικών σημάτων που είναι η διαδικασία με την οποία τα εμβιομηχανικά σήματα μετατρέπονται σε χημικά σήματα, και μέσω σηματοδοτικών μονοπατιών ρυθμίζουν την κυτταρική δραστηριότητα και συμπεριφορά. Στην παρούσα εργασία παρουσιάζεται η πρόοδος που έχει σημειωθεί στη μελέτη της αλληλεπίδρασης κυττάρου και εξωκυττάριας μήτρας και της μεταγωγής μηχανικών σημάτων στα χονδροκύτταρα, με στόχο την κατανόηση των μηχανισμών που λαμβάνουν χώρα κατά τη φόρτιση του αρθρικού χόνδρου.

ΑΡΘΡΙΚΟΣ ΧΟΝΔΡΟΣ

Σύνθεση του αρθρικού χόνδρου

Ο αρθρικός χόνδρος αποτελεί τύπο του υαλώδους χόνδρου και εντοπίζεται στις αρθρώσεις και μεταξύ των μεσοσπονδύλιων δίσκων. Σε αντίθεση με τους υπόλοιπους τύπους του υαλώδους χόνδρου, ο αρθρικός χόνδρος δεν περιβάλλεται από το περιχόνδριο και δεν διαθέτει αγγειακό σύστημα. Ως εκ τούτου, ο αρθρικός χόνδρος στηρίζεται στη διάχυση, μέσω της επιφάνειάς του, για την ανταλλαγή αερίων και θρεπτικών συστατικών, καθιστώντας τον έναν υποξικό ιστό, με τάση οξυγόνου που κυμαίνεται από 10% στην επιφάνεια, έως 1% στα βαθύτερα στρώματα.⁶ Η χορήγηση του οξυγόνου και των θρεπτικών συστατικών πραγματοποιείται μέσω ενός λεπτού στρώματος υγρού, το οποίο ονομάζεται αρθρικό υγρό και εντοπίζεται ανάμεσα στις επιφάνειες του χόνδρου στις αρθρώσεις. Μέσω του αρθρικού υγρού είναι δυνατή η προμήθεια οξυγόνου και θρεπτικών, καθώς και η απομάκρυνση διοξειδίου του άνθρακα και παραπροϊόντων του μεταβολισμού. Αποτελείται μόνο από ένα είδος κυττάρων, τα χονδροκύτταρα, τα οποία περιβάλλονται από την εξωκυττάρια μήτρα. Τα χονδροκύτταρα αποτελούν μόνο το 1% του συνολικού όγκου του αρθρικού χόνδρου, αλλά είναι ιδιαίτερα σημαντικά, καθώς ευθύνονται για την παραγωγή και τη διατήρηση της εξωκυττάριας μήτρας.

Εξωκυττάρια μήτρα

Η εξωκυττάρια μήτρα αποτελείται από τα χονδροκύτταρα και έχει ζωτικό ρόλο, καθώς είναι υπεύθυνη για τη διαμόρφωση του χόνδρου και για τις μηχανικές του ιδιότητες. Αποτελείται από 2 συστατικά: το υγρό του ιστού και τα δομικά μακρομόρια. Το υγρό του ιστού αποτελείται, κατά κύριο λόγο, από νερό μαζί με μικρές πρωτεΐνες και μεταβολίτες. Επίσης, περιέχει μεγάλο αριθμό κατιόντων προ-

κειμένου να διατηρείται η ισορροπία με τις αρνητικά φορτισμένες πρωτεογλυκάνες. Τα δομικά μακρομόρια της εξωκυττάριας μήτρας είναι τα εξής: κολληγόνο, πρωτεογλυκάνες και μη κολληγονούχες πρωτεΐνες. Το κολληγόνο αντιστοιχεί στο 60% του ιστού, ενώ οι πρωτεογλυκάνες στο 25%-35% και οι μη κολληγονούχες πρωτεΐνες και οι γλυκοπρωτεΐνες στο 15%-20%.⁷

Περικυτταρική μήτρα

Η φυσιολογία των χονδροκυττάρων επηρεάζεται από διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως τη σύσταση της μήτρας, διαλυτούς μεσοληβντές (π.χ. αυξητικοί παράγοντες, κυτοκίνες) και βιοφυσικούς παράγοντες που δημιουργούνται από τη μηχανική φόρτιση της άρθρωσης.^{8,9} Εξαιτίας της έλλειψης αγγειακού συστήματος στον ενήλικο αρθρικό χόνδρο, το προσκείμενο περικυτταρικό περιβάλλον των χονδροκυττάρων φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της κυτταρικής δραστηριότητας. Κάθε χονδροκύτταρο περιβάλλεται από την περικυτταρική μήτρα, η οποία, μαζί με τα έγκλειστα κύτταρα, ονομάζεται χόνδρον.^{10,11} Παρόλο που η πλήρης λειτουργία της περικυτταρικής μήτρας στο χόνδρο δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί, τα υπάρχοντα δεδομένα προτείνουν ότι η περικυτταρική μήτρα λειτουργεί ως μεταγωγέας βιομηχανικών και βιοχημικών σημάτων για το χονδροκύτταρο.^{12,13,14} Τα αποτελέσματα από θεωρητικά μοντέλα^{15,16,17} και πειραματικές μελέτες^{18,19} προτείνουν ότι η εξωκυττάρια και η περικυτταρική μήτρα παίζουν σημαντικό λειτουργικό ρόλο στη ρύθμιση των μηχανικών και φυσικοχημικών περιβαλλόντων σε πολυπληθή στάδια, και αυτό επηρεάζει τον μεταβολισμό των χονδροκυττάρων, την ομοιοστάση του χόνδρου και τη γενικότερη υγεία της άρθρωσης.²⁰

ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΦΟΡΤΙΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΜΟΡΦΩΣΗ ΤΟΥ ΙΣΤΟΥ

Στον υγιή χόνδρο, η μοναδική σύνθεση και η πολύπλοκη δομή της εξωκυττάριας μήτρας παρέχουν ειδικές μηχανικές ιδιότητες που επιτρέπουν στον ιστό να αντέχει την παραμόρφωση, λόγω της κυκλικής φόρτισης, καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής.²¹ Κατά τη φόρτιση του χόνδρου, ο οποίος είναι υψηλά ενυδατωμένος ιστός, το νερό εκτοπίζεται σταδιακά από αυτόν, προκαλώντας άμεσες παραμορφώσεις του ιστού, του κυττάρου και του πυρήνα.²² Ως εκ τούτου, τα χονδροκύτταρα υπόκεινται σε διακυμάνσεις της εξωκυττάριας ωσμωτικότητας, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση καταρρακτών ενδοκυτταρικής σηματοδότησης και την οξεία μεταβολή του όγκου που ακολουθείται από ενεργή ρύθμιση του όγκου, περιλαμβάνοντας την αναδιάρθρωση της κυτταροσκελετικής F-ακτίνης, καθώς και τη μεταφορά ουσιών και την είσοδο ιόντων ασβεστίου (Ca^{2+}), η οποία ενισχύεται με την απελευθέρωση Ca^{2+} από τις ενδοκυτταρικές «αποθήκες» ασβεστίου (ενδοπλασματικό δίκτυο, μιτοχόνδρια).⁵ Μελέτες της μεταγωγής μηχανικών σημάτων σε χονδροκύτταρα, έχουν δείξει ότι ιόντα νατρίου (Na^+) αρχικά εισέρχονται στα κύτταρα και προκαλούν εκπόλωση της μεμβράνης, η οποία ακολουθείται από αύξηση της συγκέ-

ντρωσης του ενδοκυττάριου ασβεστίου (Ca^{2+}), με αποτέλεσμα την υπερπόλωση της μεμβράνης. Η υπερπόλωση αυτή οδηγεί στο άνοιγμα των εξαρτημένων από ιόντα ασβεστίου καναλιών καλίου (K^+) και στην έξοδο καλίου από το κύτταρο, προκειμένου η μεμβράνη να επανέλθει στο δυναμικό ηρεμίας της, που κυμαίνεται από -41 έως -12 mV.²³

Χρησιμοποιώντας δείκτες φθορισμού για τη μέτρηση της συγκέντρωσης του ενδοκυττάριου ασβεστίου με φθορισμομετρία ή με συνεστιακή μικροσκοπία, προτάθηκε ότι η παροδική αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου είναι ένα από τα πρώιμα γεγονότα κατά τη μεταγωγή μηχανικών σημάτων.^{24,25,26} Η δημιουργία των κυμάτων ασβεστίου οδηγεί στην απελευθέρωση και άλλων ενδοκυττάρων μινυμάτων, όπως της τριφωσφορικής ινοσιτόλης (IP_3) και της διακυλογλυκερόλης (DAG), ενεργοποιώντας καταρράκτες κινασών.²⁷ Αυτοί οι ενεργοποιημένοι καταρράκτες κινασών παίζουν θεμελιώδη ρόλο στη διατήρηση του φαινοτύπου των χονδροκυττάρων, ρυθμίζοντας την έκφραση και την ενεργότητα, γενικών και ειδικών για τα χονδροκύτταρα μεταγραφικών παραγόντων (π.χ Sox γονίδια)²⁸, οι οποίοι ενεργοποιούν γονίδια ειδικά για τα χονδροκύτταρα, που σχετίζονται με τη διαφοροποίηση, την ανάπτυξη και την επιβίωση των κυττάρων εντός της εξωκυττάριας μήτρας.

Η μηχανική φόρτιση προκαλεί παραμόρφωση, η οποία ορίζεται σε μία διάσταση ως η μεταβολή του πάχους διαιρούμενη με το αρχικό πάχος. Η μέτρηση των παραμορφώσεων του χόνδρου, σε συνθήκες φόρτισης που λαμβάνουν χώρα σε ζωντανούς οργανισμούς (*in vivo*), είναι αρκετά δύσκολη. Ωστόσο, οι σύγχρονες εξελίξεις στην απεικόνιση, όπως η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI), μόνη της ή σε συνδυασμό με την υψηλής ταχύτητας διπλή ακτινοσκόπηση, κατέστησαν εφικτή την πραγματοποίηση μετρήσεων κατά τη διάρκεια ή μετά από διάφορες δραστηριότητες.^{29,30,31,32,33,34,35} Αυτές οι μελέτες καταδεικνύουν ότι οι παραμορφώσεις που υφίσταται ο χόνδρος, εξαρτώνται τόσο από την ανατομική του θέση εντός της άρθρωσης, όσο και από τη συγκεκριμένη δραστηριότητα που πραγματοποιείται. Για παράδειγμα, ένα σύντομο τρέξιμο των 20 λεπτών οδηγεί σε παροδικές παραμορφώσεις του χόνδρου της τάξεως του 20%, στις περιοχές που φέρουν το βάρος του μηριαίου οστού, ενώ στην κνήμη παρατηρούνται παραμορφώσεις της τάξεως του 30% μετά τη δραστηριότητα.³¹ Εξαιτίας της διφασικής φύσης του χόνδρου, ο ιστός εμφανίζει σημαντική γλίσσοελαστική συμπεριφορά και απαιτείται χρόνος ώστε να επανέλθει στο αρχικό του ύψος μετά τη φόρτιση. Επομένως, η επαναλαμβανόμενη φόρτιση του ιστού κατά τη διάρκεια της ημέρας, χωρίς το χρόνο ανάκαμψης στο αρχικό του ύψος, έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του πάχους του χόνδρου από το πρωί έως το βράδυ. Αυτή η συσσωρευμένη παραμόρφωση αντιστρέφεται κατά τη διάρκεια της νύχτας.³⁶

Η παραμόρφωση του χόνδρου ποικίλλει σημαντικά σε περίπτωση τραυματισμού και ασθένειας και αυτά τα τροποποιημένα μοτίβα φόρτισης είναι πιθανό να επηρεάσουν επικείμενη εξέλιξη της οστεοαρθρίτιδας. Σε άτομα με υψηλό δείκτη μάζας σώματος –παράγοντας κινδύνου για την οστεοαρθρίτιδα– η ημερήσια παραμόρφωση του χόνδρου στην

έσω κνήμη αυξάνει σημαντικά από 3% έως 5%.³⁰ Ένα άλλο παράδειγμα είναι η αύξηση των παραμορφώσεων στο γόνατο, στην περίπτωση ταυτόχρονης απώλειας του πρόσθιου χιαστού συνδέσμου.³⁷ Τα παραδείγματα αυτά καταδεικνύουν τη σημασία της μηχανικής φόρτισης του χόνδρου στην υγεία του ιστού και υπογραμμίζουν τον κρίσιμο ρόλο της στην κατανόηση της παθογένειας του χόνδρου.

ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΦΟΡΤΙΣΗΣ ΣΤΑ ΧΟΝΔΡΟΚΥΤΤΑΡΑ

Τα χονδροκύτταρα ανταποκρίνονται στο μηχανικό φορτίο ως μέσο ρύθμισης της ανάπτυξης, της κυτταρικής διαφοροποίησης και του μεταβολισμού στην εξωκυττάρια μήτρα του χόνδρου, κατά την ανάπτυξη και την ωρίμανση. Η μηχανική φόρτιση διεγείρει τη σύνθεση των συστατικών της εξωκυττάριας μήτρας. Ωστόσο, διάφοροι τύποι φορτίων μπορούν να προκαλέσουν παθολογικές αποκρίσεις.^{38,39,40} Πιο συγκεκριμένα, τα φυσιολογικά επίπεδα δυναμικής φόρτισης (10% - 20%) επάγουν τη σύνθεση των συστατικών της εξωκυττάριας μήτρας, περιλαμβανομένων των πρωτεογλυκανών και του κολλαγόνου. Οι αποκρίσεις των χονδροκυττάρων στη μηχανική φόρτιση εξαρτώνται από παραμέτρους όπως η συχνότητα, το ιστορικό και το επίπεδο της φόρτισης. Για παράδειγμα, τα υπερφυσιολογικά επίπεδα φόρτισης (>20%) δεν επάγουν τη σύνθεση των συστατικών της μήτρας⁴¹, ενώ το στατικό φορτίο αναστέλλει αυτή τη σύνθεση⁴². Οι επιδράσεις των μηχανικών τάσεων και παραμορφώσεων στη βιοσύνθεση και την ομοιοστάση των χονδροκυττάρων, έχουν μελετηθεί τόσο σε ζωντανούς οργανισμούς (*in vivo*), όσο και σε κύτταρα (*in vitro*). Το στατικό φορτίο οδηγεί σε μείωση της περιεκτικότητας σε γλυκοζαμινογλυκάνες (GAG), καθώς και της σύνθεσης των πρωτεογλυκανών.^{43,44} Σε δοκίμια ιστού, η στατική συμπίεση προκαλεί μείωση της βιοσύνθεσης^{45,46,47} και μπορεί να οδηγήσει ακόμα και στον κυτταρικό θάνατο⁴⁸. Το στατικό φορτίο επιπέδου 50% σε δοκίμια χόνδρου οδηγεί σε φωσφορυλίωση και ενεργοποίηση των πρωτεϊνών p38 και ERK⁴⁹, οι οποίες στα χονδροκύτταρα έχουν συνδεθεί με καταβολικά σήματα^{50,51,52,53}. Σε μελέτες που έχουν γίνει σε τριδιάστατες καλλιέργειες, όπου χρησιμοποιούνται κύτταρα εγκλεισμένα σε κατάλληλο υλικό (π.χ. αгарόζη), έχει δείχθει ότι το στατικό φορτίο επιπέδου 50% οδηγεί σε μείωση της σύνθεσης των πρωτεογλυκανών, ανάλογα με την ημέρα της καλλιέργειας και τη δημιουργία εξωκυττάριας μήτρας γύρω από τα χονδροκύτταρα.⁵⁴ Αντιθέτως, η δυναμική συμπίεση σε συχνότητες μεγαλύτερες από 0,001Hz προκαλεί αύξηση της πρωτεϊνοσύνθεσης και της σύνθεσης των πρωτεογλυκανών.^{47,55,56} Σε πειράματα σε κύτταρα (*in vitro*), η ιντερλευκίνη 1 βήτα ($\text{IL } 1\beta$) διεγείρει την απελευθέρωση προφλεγμονωδών μεσοληβτίνων, όπως του νιτρικού οξέος (NO), της προσταγλανδίνης (PG) E2 και της κυκλιο-οξυγενάσης 2 (COX 2). Η άσκηση δυναμικής συμπίεσης με παραμόρφωση 15% και συχνότητα 1Hz εξουδετερώνει την παραγωγή αυτών των προφλεγμονωδών μεσοληβτίνων.⁵⁷ Η μηχανική διέγερση των κυττάρων, επίσης, ανταγωνίζεται τις φλεγμονώδεις και καταβολικές αποκρίσεις που επάγονται από

την IL1 β και τον TNF α , όπως την ενεργοποίηση της COX2 και γονιδίων που σχετίζονται με τον καταβολισμό του χόνδρου.^{58,59} Αυτή η επωφελής επίδραση της μηχανικής φόρτισης οφείλεται στην αναστολή του μεταγραφικού παράγοντα NF – κ B, ο οποίος δεν εισέρχεται στον πυρήνα για να ενεργοποιήσει τα γονίδια – στόχους.⁶⁰ Επομένως, η απόκριση των χονδροκυττάρων στα μηχανικά φορτία εξαρτάται από το είδος, το επίπεδο και τη συχνότητα του φορτίου.

ΜΕΤΑΓΩΓΗ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΣΗΜΑΤΩΝ ΣΤΑ ΧΟΝΔΡΟΚΥΤΤΑΡΑ – ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΙΚΑ ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ

Η μεταγωγή μηχανικών σημάτων είναι η διαδικασία με την οποία τα εμβιομηχανικά σήματα μετατρέπονται σε χημικά σήματα και μέσω σηματοδοτικών μονοπατιών ρυθμίζουν την κυτταρική δραστηριότητα και συμπεριφορά.⁶¹ Τα χονδροκύτταρα αντιλαμβάνονται τις αλληγές που επάγονται μηχανικώς στην εξωκυττάρια μήτρα και αντιδρούν σε αυτές ως εξής: 1) ανιχνεύουν τις μηχανικές επιδράσεις κυρίως μέσω αλληλεπιδράσεων κυττάρου – μήτρας, 2) επεξεργάζονται τα εξωκυτταρικά σήματα χρησιμοποιώντας ενδοκυτταρικά σηματοδοτικά μονοπάτια, 3) ρυθμίζουν τη μεταγραφή και 4) συνθέτουν τα κατάλληλα δομικά και σηματοδοτικά μόρια.

Η μεταγωγή μηχανικών σημάτων στα χονδροκύτταρα ξεκινάει από το σημείο επαφής της κυτταρικής μεμβράνης με την εξωκυττάρια μήτρα και η επεξεργασία αυτών των μηχανικών σημάτων περιλαμβάνει κατάλληλους υποδοχείς όπως κανάλια ιόντων και ιντεγκρίνες.⁶² Για παράδειγμα, η διάταση της μεμβράνης που συμβαίνει στα χονδροκύτταρα κατά τη συμπίεση ή σε υπο-ώσμωντικές συνθήκες και προκαλεί διόγκωση, ενεργοποιεί τα κανάλια καλίου.^{63,64} Ένα κανάλι ιόντων ευαίσθητο στις διαφορές στην ώσμωση και στα μηχανικά σήματα, το οποίο εκφράζεται στα χονδροκύτταρα, είναι ο υποδοχέας τύπου 4 (TRPV4). Η σηματοδότηση μέσω ασεβστίου που επιτυγχάνεται με την ενεργοποίηση του TRPV4, ως απόκριση στη μηχανική φόρτιση, παίζει πρωταρχικό ρόλο στη βιοσύνθεση της μήτρας και την ελαττωμένη έκφραση καταβολικών και προφλεγμονωδών γονιδίων στα χονδροκύτταρα, έπειτα από μέτρια δυναμική φόρτιση.⁶⁵ Τα ιόντα ασεβστίου (Ca²⁺) που εισέρχονται στο κύτταρο, αλληλ και απελευθερώνονται από τις ενδοκυτταρικές «αποθήκες» ασεβστίου, λειτουργούν ως δεύτεροι μηνύτορες και παίζουν κυρίαρχο ρόλο στη ρύθμιση της μεταγωγής μηχανικών σημάτων, καθώς εμπλέκονται στη ρύθμιση πολλών σηματοδοτικών μονοπατιών. Στα μονοπάτια αυτά συμμετέχουν ο πυρηνικός παράγοντας κάρππα Β (NF – κ B), η πρωτεϊνική κινάση C, η κινάση JNK1 που φωσφορυλιώνει το μεταγραφικό παράγοντα c-JUN και συμμετέχει στο MAPK μονοπάτι, η μονοφωσφορική κυκλική αδενοσίνη (cAMP) και ο μεταγραφικός παράγοντας CREB που συνδέεται σε ένα στοιχείο απόκρισης στο κυκλικό AMP και επάγει τη μεταγραφή.⁶⁶ Επίσης, στην απόκριση των χονδροκυττάρων στη φόρτιση συμμετέχουν η κινάση ERK1/2 και η πρωτεϊνική κινάση p38, οι οποίες εμπλέκονται στο MAPK μονοπάτι.^{49,67} Ένα άλλο μονοπάτι που έχει προταθεί ότι ενεργο-

ποιείται κατά τη μηχανική φόρτιση στα χονδροκύτταρα είναι αυτό του μετασχηματιστικού αυξητικού παράγοντα βήτα (TGF- β), το οποίο εμπλέκεται σε πολλές κυτταρικές διαδικασίες, όπως την κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση. Η σηματοδότηση μέσω των ιντεγκρινών είναι εξίσου σημαντική ως απόκριση των χονδροκυττάρων στη μηχανική φόρτιση.^{68,69} Οι ιντεγκρίνες είναι υπεύθυνες για την κυτταρική προσκόλληση στα συστατικά της εξωκυττάριας μήτρας και λειτουργούν ως μοριακοί «αγωγοί» για τη μεταφορά του σήματος από και προς το κύτταρο στα σημεία τοπικής προσκόλλησης.⁷⁰

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η έλλειψη θεραπευτικών προσεγγίσεων για τον τραυματισμό του χόνδρου ή τις ασθένειες που σχετίζονται με αυτόν και η ιδιαίτερη σημασία μηχανική λειτουργία του ιστού, έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον πολλών ερευνητικών ομάδων παγκοσμίως για τη μελέτη της επίδρασης της φόρτισης στην ομοιόσταση και το μεταβολισμό του χόνδρου. Οι μελέτες αυτές έχουν καταδείξει τη σημασία των βιοχημικών και εμβιομηχανικών παραγόντων στη λειτουργία του χόνδρου και το σημαντικό ρόλο που παίζουν η φόρτιση, η φλεγμονή και οι αυξητικοί παράγοντες στα σηματοδοτικά μονοπάτια των χονδροκυττάρων. Πιο συγκεκριμένα, οι αποκρίσεις των χονδροκυττάρων στη μηχανική φόρτιση εξαρτώνται από παραμέτρους, όπως η συχνότητα, το ιστορικό και το επίπεδο της φόρτισης. Οι φορτίσεις μπορεί να είναι είτε το στατικό φορτίο, το οποίο οδηγεί σε μείωση της περιεκτικότητας σε γλυκοζαμινογλυκάνες (GAG), καθώς και της σύνθεσης των πρωτεογλυκανών^{43,44}, είτε η δυναμική συμπίεση που προκαλεί αύξηση της πρωτεϊνικής σύνθεσης και της σύνθεσης των πρωτεογλυκανών^{47,55,56}. Μέχρι σήμερα έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες προκειμένου να ερευνηθεί ο τρόπος απόκρισης των χονδροκυττάρων στις μηχανικές επιδράσεις, ώστε να κατανοηθεί ο ρόλος τους στην παθογένεια ασθενειών, όπως η οστεοαρθρίτιδα και η ρευματοειδής αρθρίτιδα.^{41,42,43,44,49,54,71,72}

Εξαιτίας της ισχυρής σύνδεσης ανάμεσα στη μηχανική φόρτιση, τη φλεγμονή και την ομοιόσταση του χόνδρου, η στόχευση των υποδοχέων και των μορίων που συμμετέχουν στη διαδικασία μεταγωγής μηχανικών σημάτων μπορεί να αποτελέσει έναν τρόπο ελέγχου της απόκρισης των χονδροκυττάρων στο τραυματικό φορτίο.⁷³ Τα πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η εμβιομηχανική και η μεταγωγή μηχανικών σημάτων στον αρθρικό χόνδρο παίζουν καθοριστικό ρόλο στην υγεία και την παθογένεια του ιστού. Παρόλα αυτά, απαιτείται περαιτέρω μελέτη για την κατανόηση των μηχανισμών σηματοδότησης στα χονδροκύτταρα τόσο στις φυσιολογικές, όσο και στις παθολογικές καταστάσεις.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Goldring, M.B., *The role of the chondrocyte in osteoarthritis*. Arthritis Rheum, 2000. 43(9): p. 1916-26.
2. Loeser, R.F., et al., *Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ*. Arthritis Rheum, 2012. 64(6): p. 1697-707.

3. Racunica, T.L., et al., *Effect of physical activity on articular knee joint structures in community-based adults*. Arthritis Rheum, 2007. 57(7): p. 1261-8.
4. Arden, N. and M.C. Nevitt, *Osteoarthritis: epidemiology*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2006. 20(1): p. 3-25.
5. Guilak, F., *Biomechanical factors in osteoarthritis*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2011. 25(6): p. 815-23.
6. Johnstone, B., et al., *Tissue engineering for articular cartilage repair--the state of the art*. Eur Cell Mater, 2013. 25: p. 248-67.
7. Martin, J.A., S.M. Ellerbroek, and J.A. Buckwalter, *Age-related decline in chondrocyte response to insulin-like growth factor-I: the role of growth factor binding proteins*. J Orthop Res, 1997. 15(4): p. 491-8.
8. Grodzinsky, A.J., et al., *Cartilage tissue remodeling in response to mechanical forces*. Annu Rev Biomed Eng, 2000. 2: p. 691-713.
9. Guilak, F., Hung, C.T., *Physical regulation of cartilage metabolism*, in *Basic Orthopaedic Biomechanics and Mechanobiology*, V.C. Mow, Huijskes, R., Editor. 2005, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 179-207.
10. Poole, C.A., S. Ayad, and J.R. Schofield, *Chondrons from articular cartilage: I. Immunolocalization of type VI collagen in the pericellular capsule of isolated canine tibial chondrons*. J Cell Sci, 1988. 90 (Pt 4): p. 635-43.
11. Vanden Berg-Foels, W.S., et al., *Helium ion microscopy for high-resolution visualization of the articular cartilage collagen network*. J Microsc, 2012. 246(2): p. 168-76.
12. Guilak, F., et al., *The pericellular matrix as a transducer of biomechanical and biochemical signals in articular cartilage*. Ann N Y Acad Sci, 2006. 1068: p. 498-512.
13. Macri, L., D. Silverstein, and R.A. Clark, *Growth factor binding to the pericellular matrix and its importance in tissue engineering*. Adv Drug Deliv Rev, 2007. 59(13): p. 1366-81.
14. Chen, C., et al., *Biomechanical properties and mechanobiology of the articular chondrocyte*. Am J Physiol Cell Physiol, 2013. 305(12): p. C1202-8.
15. Guilak, F. and V.C. Mow, *The mechanical environment of the chondrocyte: a biphasic finite element model of cell-matrix interactions in articular cartilage*. J Biomech, 2000. 33(12): p. 1663-73.
16. Alexopoulos, L.G., L.A. Setton, and F. Guilak, *The biomechanical role of the chondrocyte pericellular matrix in articular cartilage*. Acta Biomater, 2005. 1(3): p. 317-25.
17. Michalek, A.J. and J.C. Iatridis, *A numerical study to determine pericellular matrix modulus and evaluate its effects on the micromechanical environment of chondrocytes*. J Biomech, 2007. 40(6): p. 1405-9.
18. Knight, M.M., D.A. Lee, and D.L. Bader, *The influence of elaborated pericellular matrix on the deformation of isolated articular chondrocytes cultured in agarose*. Biochim Biophys Acta, 1998. 1405(1-3): p. 67-77.
19. Choi, J.B., et al., *Zonal changes in the three-dimensional morphology of the chondron under compression: the relationship among cellular, pericellular, and extracellular deformation in articular cartilage*. J Biomech, 2007. 40(12): p. 2596-603.
20. Halloran, J.P., et al., *Multiscale mechanics of articular cartilage: potentials and challenges of coupling musculoskeletal, joint, and microscale computational models*. Ann Biomed Eng, 2012. 40(11): p. 2456-74.
21. Mow, V.C., et al., *Biphasic indentation of articular cartilage-II. A numerical algorithm and an experimental study*. J Biomech, 1989. 22(8-9): p. 853-61.
22. V. C. Mow, N.M.B., L. A. Setton, F. Guilak, *Stress, Strain, Pressure and Flow Fields in Articular Cartilage and Chondrocytes*, in *Cell Mechanics and Cellular Engineering*, N.M.B. V. C. Mow, L. A. Setton, F. Guilak, Editor. 1994, Springer New York. p. 345-379.
23. Ali Mobasheri, R.B.-J., Stuart D. Carter, Pablo Martin-Vasallo, Gundula Schulze-Tanzil, and Mehdi Shakibaei., *Functional Roles of Mechanosensitive Ion Channels, β 1 Integrins and Kinase Cascades in Chondrocyte Mechanotransduction*, in *Mechanosensitivity in Cells and Tissues*, K.I. Kamkin A, Editor. 2005, Academia Publishing House Ltd.
24. D'Andrea, D.M., et al., *Lupus autoantibodies interact directly with distinct glomerular and vascular cell surface antigens*. Kidney Int, 1996. 49(5): p. 1214-21.
25. Kizer, N., X.L. Guo, and K. Hruska, *Reconstitution of stretch-activated cation channels by expression of the alpha-subunit of the epithelial sodium channel cloned from osteoblasts*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997. 94(3): p. 1013-8.
26. Wright, L.C., S. Chen, and B.D. Roufogalis, *Regulation of the activity and phosphorylation of the plasma membrane Ca^{2+} -ATPase by protein kinase C in intact human erythrocytes*. Arch Biochem Biophys, 1993. 306(1): p. 277-84.
27. Shakibaei, M., et al., *Signal transduction by beta1 integrin receptors in human chondrocytes in vitro: collaboration with the insulin-like growth factor-I receptor*. Biochem J, 1999. 342 Pt 3: p. 615-23.
28. Glasson, S.S., et al., *Deletion of active ADAMTS5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis*. Nature, 2005. 434(7033): p. 644-8.
29. Coleman, J.L., et al., *Diurnal variations in articular cartilage thickness and strain in the human knee*. J Biomech, 2013. 46(3): p. 541-7.
30. Widmyer, M.R., et al., *High body mass index is associated with increased diurnal strains in the articular cartilage of the knee*. Arthritis Rheum, 2013. 65(10): p. 2615-22.
31. Mosher, T.J., et al., *Change in knee cartilage T2 at MR imaging after running: a feasibility study*. Radiology, 2005. 234(1): p. 245-9.
32. Eckstein, F., et al., *Effect of physical exercise on cartilage volume and thickness in vivo: MR imaging study*. Radiology, 1998. 207(1): p. 243-8.
33. Eckstein, F., et al., *Functional analysis of articular cartilage deformation, recovery, and fluid flow following dynamic exercise in vivo*. Anat Embryol (Berl), 1999. 200(4): p. 419-24.
34. Eckstein, F., M. Hudelmaier, and R. Putz, *The effects of exercise on human articular cartilage*. J Anat, 2006. 208(4): p. 491-512.
35. Liu, F., et al., *In vivo tibiofemoral cartilage deformation during the stance phase of gait*. J Biomech, 2010. 43(4): p. 658-65.
36. Sanchez-Adams, J., et al., *The mechanobiology of articular cartilage: bearing the burden of osteoarthritis*. Curr Rheumatol Rep, 2014. 16(10): p. 451.
37. Van de Velde, S.K., et al., *Increased tibiofemoral cartilage contact deformation in patients with anterior cruciate ligament deficiency*. Arthritis Rheum, 2009. 60(12): p. 3693-702.
38. Kurz, B., et al., *Influence of tissue maturation and anti-*

- oxidants on the apoptotic response of articular cartilage after injurious compression.* Arthritis Rheum, 2004. 50(1): p. 123-30.
39. Patwari, P., et al., *Proteoglycan degradation after injurious compression of bovine and human articular cartilage in vitro: interaction with exogenous cytokines.* Arthritis Rheum, 2003. 48(5): p. 1292-301.
 40. Loening, A.M., et al., *Injurious mechanical compression of bovine articular cartilage induces chondrocyte apoptosis.* Arch Biochem Biophys, 2000. 381(2): p. 205-12.
 41. Wong, M., M. Siegrist, and X. Cao, *Cyclic compression of articular cartilage explants is associated with progressive consolidation and altered expression pattern of extracellular matrix proteins.* Matrix Biol, 1999. 18(4): p. 391-9.
 42. Guilak, F., et al., *The effects of matrix compression on proteoglycan metabolism in articular cartilage explants.* Osteoarthritis Cartilage, 1994. 2(2): p. 91-101.
 43. Herberhold, C., et al., *An MR-based technique for quantifying the deformation of articular cartilage during mechanical loading in an intact cadaver joint.* Magn Reson Med, 1998. 39(5): p. 843-50.
 44. Armstrong, C.G., A.S. Bahrani, and D.L. Gardner, *In vitro measurement of articular cartilage deformations in the intact human hip joint under load.* J Bone Joint Surg Am, 1979. 61(5): p. 744-55.
 45. Schneiderman, R., D. Keret, and A. Maroudas, *Effects of mechanical and osmotic pressure on the rate of glycosaminoglycan synthesis in the human adult femoral head cartilage: an in vitro study.* J Orthop Res, 1986. 4(4): p. 393-408.
 46. Gray, M.L., et al., *Mechanical and physiochemical determinants of the chondrocyte biosynthetic response.* J Orthop Res, 1988. 6(6): p. 777-92.
 47. Kim, Y.J., et al., *Mechanical regulation of cartilage biosynthetic behavior: physical stimuli.* Arch Biochem Biophys, 1994. 311(1): p. 1-12.
 48. Torzilli, P.A., X.H. Deng, and M. Ramcharan, *Effect of compressive strain on cell viability in statically loaded articular cartilage.* Biomech Model Mechanobiol, 2006. 5(2-3): p. 123-32.
 49. Fitzgerald, J.B., et al., *Shear- and compression-induced chondrocyte transcription requires MAPK activation in cartilage explants.* J Biol Chem, 2008. 283(11): p. 6735-43.
 50. Berenbaum, F., *Signaling transduction: target in osteoarthritis.* Curr Opin Rheumatol, 2004. 16(5): p. 616-22.
 51. Vincenti, M.P. and C.E. Brinckerhoff, *Transcriptional regulation of collagenase (MMP-1, MMP-13) genes in arthritis: integration of complex signaling pathways for the recruitment of gene-specific transcription factors.* Arthritis Res, 2002. 4(3): p. 157-64.
 52. Klooster, A.R. and S.M. Bernier, *Tumor necrosis factor alpha and epidermal growth factor act additively to inhibit matrix gene expression by chondrocyte.* Arthritis Res Ther, 2005. 7(1): p. R127-38.
 53. Badger, A.M., et al., *SB 203580 inhibits p38 mitogen-activated protein kinase, nitric oxide production, and inducible nitric oxide synthase in bovine cartilage-derived chondrocytes.* J Immunol, 1998. 161(1): p. 467-73.
 54. Buschmann, M.D., et al., *Mechanical compression modulates matrix biosynthesis in chondrocyte/agarose culture.* J Cell Sci, 1995. 108 (Pt 4): p. 1497-508.
 55. Sah, R.L., et al., *Biosynthetic response of cartilage explants to dynamic compression.* J Orthop Res, 1989. 7(5): p. 619-36.
 56. Korver, T.H., et al., *Effects of loading on the synthesis of proteoglycans in different layers of anatomically intact articular cartilage in vitro.* J Rheumatol, 1992. 19(6): p. 905-12.
 57. Chowdhury, T.T., et al., *Dynamic compression counteracts IL-1beta induced inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression in chondrocyte/agarose constructs.* Arthritis Res Ther, 2008. 10(2): p. R35.
 58. Gassner, R., et al., *Cyclic tensile stress exerts antiinflammatory actions on chondrocytes by inhibiting inducible nitric oxide synthase.* J Immunol, 1999. 163(4): p. 2187-92.
 59. Madhavan, S., et al., *Biomechanical signals exert sustained attenuation of proinflammatory gene induction in articular chondrocytes.* Osteoarthritis Cartilage, 2006. 14(10): p. 1023-32.
 60. Dossumbekova, A., et al., *Biomechanical signals inhibit IKK activity to attenuate NF-kappaB transcription activity in inflamed chondrocytes.* Arthritis Rheum, 2007. 56(10): p. 3284-96.
 61. Leong, D.J., et al., *Mechanotransduction and cartilage integrity.* Ann N Y Acad Sci, 2011. 1240: p. 32-7.
 62. Wang, N., J.D. Tytell, and D.E. Ingber, *Mechanotransduction at a distance: mechanically coupling the extracellular matrix with the nucleus.* Nat Rev Mol Cell Biol, 2009. 10(1): p. 75-82.
 63. Urban, J.P., A.C. Hall, and K.A. Gehl, *Regulation of matrix synthesis rates by the ionic and osmotic environment of articular chondrocytes.* J Cell Physiol, 1993. 154(2): p. 262-70.
 64. Mobasheri, A., et al., *Characterization of a stretch-activated potassium channel in chondrocytes.* J Cell Physiol, 2010. 223(2): p. 511-8.
 65. O'Connor, C.J., et al., *TRPV4-mediated mechanotransduction regulates the metabolic response of chondrocytes to dynamic loading.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2014. 111(4): p. 1316-21.
 66. Dolmetsch, R.E., et al., *Differential activation of transcription factors induced by Ca2+ response amplitude and duration.* Nature, 1997. 386(6627): p. 855-8.
 67. Fanning, P.J., et al., *Mechanical regulation of mitogen-activated protein kinase signaling in articular cartilage.* J Biol Chem, 2003. 278(51): p. 50940-8.
 68. Chai, D.H., et al., *Alpha5 and beta1 integrins regulate dynamic compression-induced proteoglycan synthesis in 3D gel culture by distinct complementary pathways.* Osteoarthritis Cartilage, 2010. 18(2): p. 249-56.
 69. Liang, W., et al., *Periodic mechanical stress stimulates the FAK mitogenic signal in rat chondrocytes through ERK1/2 activity.* Cell Physiol Biochem, 2013. 32(4): p. 915-30.
 70. Ruoslahti, E. and M.D. Pierschbacher, *New perspectives in cell adhesion: RGD and integrins.* Science, 1987. 238(4826): p. 491-7.
 71. Melas, I.N., et al., *Modeling of signaling pathways in chondrocytes based on phosphoproteomic and cytokine release data.* Osteoarthritis Cartilage, 2014. 22(3): p. 509-18.
 72. Spyropoulou, A., K. Karamesinis, and E.K. Basdra, *Mechanotransduction pathways in bone pathobiology.* Biochim Biophys Acta, 2015. 1852(9): p. 1700-8.
 73. Vincent, T.L., *Targeting mechanotransduction pathways in osteoarthritis: a focus on the pericellular matrix.* Curr Opin Pharmacol, 2013. 13(3): p. 449-54.

ENGLISH ISSUES

Bilateral anterior shoulder dislocation due to low energy trauma

Evaluation of the clinical signs and imaging methods

A CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

KONSTANTINOS CH ANGOURIS

Consultant Orthopaedic Surgeon, Department of Orthopaedics and Traumatology, General Hospital of Ilia – Amalias Hospital

ABSTRACT

Unilateral anterior shoulder dislocation is one of the most common problems encountered in orthopaedic practice. However, simultaneous bilateral anterior dislocation of the shoulders is a quite rare condition. We present an 81 years old man, who had such a dislocation, after low energy trauma. Closed reduction and immobilization, followed by rehabilitation protocol, restored the arc of motion in both shoulders.

Keywords: *Bilateral, anterior, shoulder dislocation*

INTRODUCTION

Simultaneous bilateral anterior dislocation of the shoulders is a quite rare condition that usually affects patients suffering from epilepsy or people accidentally affected by electrocution.¹ The majority of these cases are posterior. The anterior bilateral dislocation due to low energy trauma is an even more rare injury that a patient may be involved in and a Orthopaedic Surgeon may inevitably treat.

CASE REPORT

An eighty one year old man was admitted to the Accident and Emergency Department of our Hospital after sustaining a low height fall, about one meter high, in which he had to grab a pillar to regain his balance. This

caused bilateral anterior shoulder dislocation. There was no history of consciousness loss and according to his past medical history, he had high blood pressure and type 2 Diabetes Mellitus.

Clinical evaluation revealed a bilateral anterior shoulder dislocation with obvious bilateral squaring of his shoulders known as epaulet sign. There was no neurovascular deficit, and as for the axillary nerve, it was examined thoroughly.

Plain radiography confirmed bilateral anterior shoulder dislocation without fracture of the glenoid of the scapulae or the head of the humerus (Figure 1).

Both shoulders were reduced with Kocher technique using only paracetamol as painkiller prior to manipulation. Following the reduction, the neurovascular status remained intact and the joints had similar sensitivity in passive motion. Both arms were immobilized in broad arm slings.

The patient was discharged since there was no remaining instability or other pathology after a post reduction radiographic evaluation. Weekly follow-ups showed a more rapid improvement of the right shoulder regarding pain and range of motion. As for the left shoulder, there was a painful arc of motion especially in case of above the head activities. An initial thought was that the condition of one of the two joints was probably worse, either due to previous pathology or due to more severe damage after the fall.

MRI scan of the left shoulder revealed a Bankart – ALPSA lesion of the anterior inferior glenoid labrum and a Hill Sachs lesion at the posterior superior part of the humeral head accompanied with bone oedema, facts that were correlated with the mechanism of injury and dislocation. The supraspinatus tendon showed degeneration and tear

Correspondence to:

Konstantinos Ch Angouris, Consultant Orthopaedic Surgeon T&O
Department of Orthopaedics and Traumatology
General Hospital of Ilia – Medical Unit of Amalias
128 Evangelistrias Str, P.C. 27200, Amalias, Greece
Email: costasagr@hotmail.com

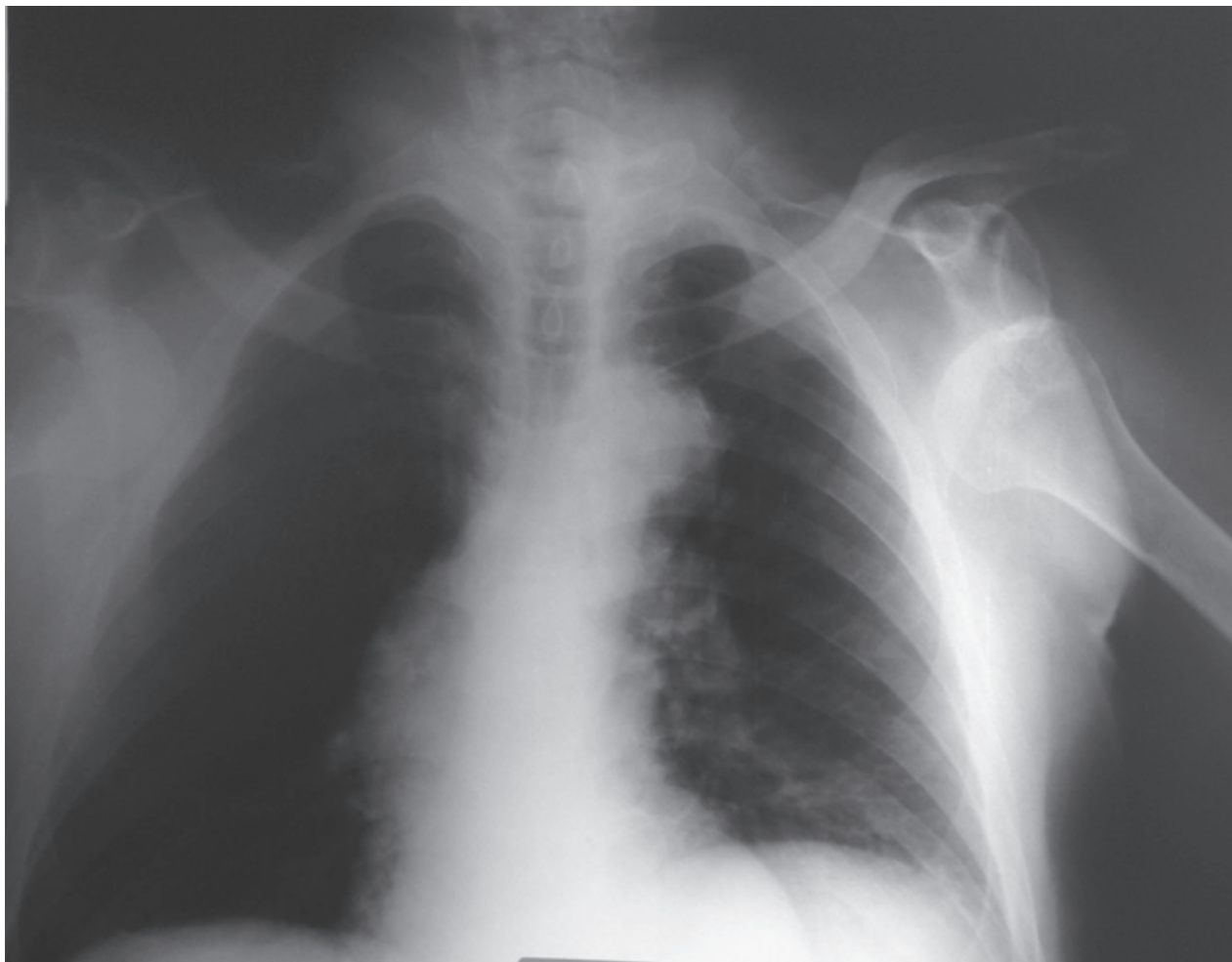


Figure 1. Plain radiography confirmed bilateral anterior shoulder dislocation

at its attachment (Figures 2,3). The right shoulder had only supraspinatus degeneration and tear at its ending part without any other severe pathology.

The patient followed intensive physiotherapy protocol mainly restoring the range of motion and strengthening the rotator cuff muscles for the first two months post injury. One year follow-up showed that there was restoration of the arc of motion in both shoulders, but there was tenderness of the left shoulder in over the head activities.

DISCUSSION

Simultaneous bilateral shoulder dislocation was first described in 1902 in patients with excessive muscular contractions as a result of camphor overdose. Evidence reports that these were mainly posterior. This was thought to be rare and, prior to 1969, only 20 cases had been reported. An imbalance between the relatively weak external rotators and the more powerful internal rotators, after involuntary muscle contracture due to seizures,

electrocution or hypoglycaemic episode, could explain the mechanism of posterior dislocation.¹ Bilateral anterior dislocation is regarded as rare and can occur after trauma rather than seizures. Dinopoulos *et al.* in 1999 found 28 cases reported since 1966.¹ Dunlop reported in 2002 44 cases, five of them being late diagnosed.² Between 1998 and 2013, there are several case reports with bilateral anterior shoulder dislocation, either with greater tuberosity fracture or not.^{3,4,5,6}

Principles of treatment and rehabilitation are about the same in all instances. Plain radiography and neurovascular status check, before and after reduction are essential. Reduction after pain relief and/or under anaesthetic is proposed. Simple immobilization in broad arm sling and physiotherapy protocol aiming the restoration of range of motion and strengthening the Rotator Cuff muscles are substantial.^{2,4} Age and the activities of every patient are very important. Dislocations in younger patients with Bankart lesion have recurrence rate up to 90% with non-operative management, while higher incidence of rotator

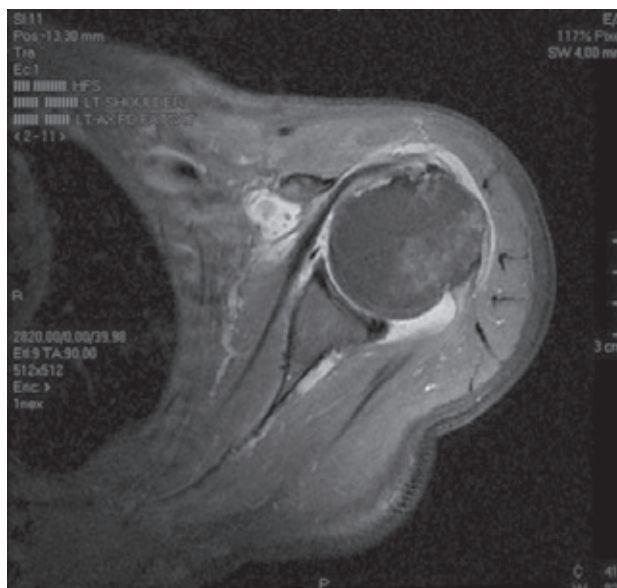


Figure 2. Bankart lesion of the anterior inferior glenoid labrum of the left shoulder



Figure 3. ALPSA lesion of the anterior inferior glenoid labrum of the left shoulder

cuff injury refers to the elderly people. Several open and arthroscopic procedures have been developed to address instability or rotator cuff tears. MRI scan is essential for detecting any other shoulder pathology prior to operative intervention.^{7,8}

CONCLUSIONS

The purpose of this study is to show a rare case in which high suspicion index, accurate history taking, examination and imaging are very important, especially in patients with consciousness loss. Bilateral anterior shoulder dislocation is the rarest of all shoulder dislocations. In such case, we may have to deal with problems such as fractures of the humeral head or the greater tuberosity or the glenoid, neurovascular injuries, and many other accompanied lesions around the shoulder joint that could lead to instability or to rotator cuff tearing and pain. Finally, we must keep in mind that no dislocation is the same regarding the final outcome, even if this is referred to the same patient and homologous joints.

REFERENCES

1. Dinopoulos HT, Giannoudis PV, Smith RM, Matthews SJ. Bilateral anterior shoulder fracture-dislocation. *Int Orthop*. 1999;23:128–30.
2. Dunlop CC. Bilateral anterior shoulder dislocation: A case report and review of the literature. *Acta Orthop Belg*. 2002;68:168–70.]
3. Singh S, Kumar S. Bilateral anterior shoulder dislocation: A case report. *Eur J Emerg Med*. 2005;12:33–5
4. Cresswell TR, Smith RB. Bilateral anterior shoulder dislocations in bench pressing: An unusual cause. *Br J Sports Med*. 1998;32:71–2.
5. Galois L, Traversari R, Girard D, Mainard D, Delagoutte JP. Asymmetrical bilateral shoulder dislocation. *SICOT Online Report*. 2003 E024 February 27th.
6. Fung DA, Menkowitz M, Chern K. Asymmetric Bilateral Shoulder Dislocation Involving a Luxatio Erecta Dislocation. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2008;37:97–8.
7. Aufderheide TP, Frascione RJ, Cicero JJ. Simultaneous bilateral anterior and posterior shoulder dislocations. *Am J Emerg Med*. 1985;3:331–3.
8. Sanjay Meena, Pramod Saini, Vivek Singh, Ramakant Kumar, and Vivek Trikha. Bilateral anterior shoulder dislocation. *J Nat Sci Biol Med*. 2013 Jul-Dec; 4(2): 499–501.

Meyer Dysplasia

Is it a true cause resulting in children's limping?

NIKOLAOS G. MARKEAS¹, PANAGIOTIS SAMELIS², LEONIDAS DIMOPOULOS³,
DIMITRIOS BOUGIOUKLIS¹, CHRISTOS MIRTISIOS¹

¹B¹ Orthopaedic Department of Athens' Children's Hospital "P. & A. Kyriakou", ²A² Orthopaedic Department of Athens' Children's Hospital "P. & A. Kyriakou", ³1st Department of Orthopaedics, ATTIKON University Hospital, Athens

ABSTRACT

Meyer dysplasia strongly mimics Legg-Calvé-Perthes' disease producing pain and transient limping as well as radiographic changes on femoral head which resemble those of osteochondritis. We describe 3 children (5 hips) with characteristic clinical and radiological findings suggesting that the cartilaginous proximal femoral epiphysis was hypoplastic, with delayed appearance of ossification center. Progressive improvement occurred and, at an average follow-up of 5.5 years, there was complete revascularization of femoral heads and normal density and texture of the epiphyseal bones. The end result was a round epiphysis with a slightly diminished height. In conclusion, Meyer dysplasia is a rare condition with a benign clinical course that may mimic other, more severe, hip diseases, as Legg-Calvé-Perthes' disease, hypothyroidism and epiphyseal dysplasia, mainly whenever bilateral changes are present. A greater awareness of this condition would prevent unnecessary hospitalization and treatment and allay parental fears regarding the prognosis.

Key words: *Meyer dysplasia, Legg-Calvé-Perthes' disease, children, limping*

INTRODUCTION

In 1964, Johannes Meyer described a group of cases in which unusual ossification abnormalities were found in a group of children thought to have Legg-Calvé-Perthes' disease.¹ These hips had delayed and irregular ossification of the capital femoral epiphysis and no deformation of the head over time, and they were usually asymptomatic. This was the reason why this developmental disorder of

the hip was initially called "dysplasia epiphysealis capitis femoris".² Although there is considerable literature devoted to Meyer disease³⁻⁸, it is very likely that this is a variation of Legg-Calvé-Perthes' disease in a younger age group. Meyer, in his original report, stated: "There is obviously no question of different diseases". He noted that many children had the dysplasia type in one hip followed by the usual type of Legg-Calvé-Perthes' disease in the other hip.¹ He postulated that the different manifestations were due to age-related changes in the blood supply to the femoral head. In this study, we describe 3 children (5 hips) who were ultimately diagnosed as having Meyer dysplasia. We also present a brief study of the relevant literature and its correlation with our findings. Finally, we suggest guidelines for the evaluation of this condition.

MATERIAL AND METHODS

In our department, 3 boys were managed (aged 4 years, 2 months to 5 years, 6 months) suffering from painful hip that initially was diagnosed as Legg-Calvé-Perthes' disease. All presented with acute onset of limping or waddling gait of 2 to 7 days' duration (Table 1). Patient 3 had a sister with history of Perthes' disease in the age of 8 years that had been treated by subtrochanteric femoral osteotomy three months ago. Other than that, the histories were unremarkable. Physical examination revealed a decreased range of motion, mainly limited internal rotation, of right hip (patient 1), or left hip in patients 2 and 3, who had bilateral involvement.

Hip radiographs (Figures 1, 2 and 4) revealed various epiphyseal changes compatible with Legg-Calvé-Perthes' disease (Table 2), like small irregular epiphyses with radiolucent lesion of right femoral head (patient 1) or on left side in bilateral involvement (patients 2 and 3). The laboratory examinations were all normal, while ultrasound revealed fluid within the painful joint. MRI was performed

Correspondence to:
Nikolaos G. Markeas
42 Sikelianou, Egaleo, 12243 Athens
Email: markeasn@otenet.gr

Table 1
Clinical findings in Meyer Dysplasia

Patient Sex/Age	Clinical presentation	Physical findings	Laboratory findings	Initial diagnosis	Initial treatment
1. M/5y, 4m	limping of right leg	Limited internal rotation of R. hip	normal	L-C-P disease	none
2. M/5y, 6m	waddling gait	Limited internal rotation of L. hip	normal	L-C-P disease	none
3. M/4y, 2m	waddling gait	Limited internal rotation of L. hip	normal	L-C-P disease	none

Table 2
Imaging findings of the hip joints in Meyer Dysplasia

Patient	Affected side	X-ray film	Ultrasound	MRI
1.	Right	Small, irregular epiphysis with radiolucent lesion	Fluid within joint	Not done
2.	Bilateral	Flattening of R. fem. head Irregular epiphysis with radiolucent lesion on Left	Fluid within joint	Multiple centers of ossification of femoral heads
3.	Bilateral	Small, irregular epiphysis with radiolucent lesions	Not done	Not done

in patient 2, revealing multiple centers of ossification of the femoral heads. The normal bone marrow intensity in all sequences ruled out oedema and ischemia and confirmed the diagnosis of Meyer dysplasia (Figure 3).

RESULTS

In all patients, the limping resolved without any treatment within 1-3 weeks. However, during this period of time, all patients limited their physical activities. The patient 2 received NSAIDs orally (ibuprofen) for the first three days after the onset of pain and remained on bed in continuous traction for the same period. Bone survey did not disclose epiphyseal dysplasias in other bones in any of the children. Results of thyroid function tests in patient 2 and 3 were normal. Bone age (by Greulich and Pyle atlas) was retarded in all patients.

All patients were followed-up for a period of 10-25 months. Their symptoms subsided gradually and have never recurred. The radiographs were performed periodically showing gradual improvement (Figures 1, 2 and 4). There was spontaneous healing which is typical of dysplasia epiphysealis capitis femoris, meaning final normal density and texture but slightly flattened contour of femoral head. The patient 3 was estimated in the age of 17 years (almost

13 years after the onset of symptoms). He was free of any symptoms, while the radiographs of his hips showed complete remodeling of both femoral heads (Figure 5).

DISCUSSION

Dysplasia epiphysealis capitis femoris (DECF or Meyer dysplasia) appears to be a definite entity, a symptomless developmental disorder of the hip, which heals completely and leaves no trace except for slight loss of epiphyseal height. Its recognition may avoid unnecessary treatment. The diagnosis of Meyer dysplasia in our patients was confirmed by complete resolution of the limping after rest and limitation of any activities for all of them, and/or by the normal bone marrow signal on magnetic resonance imaging in patient 2. Since all our patients had been asymptomatic in the past, we assumed that the acute onset of limping may have been due to an acute event, such as toxic synovitis, unrelated to Meyer dysplasia. In Legg-Calvé-Perthes' disease, by contrast, the natural course is associated with increased fragmentation that may result in permanent deformity of the femoral head if left untreated.⁹

Other differential diagnoses, except Legg-Calvé-Perthes' disease, point to infectious processes (osteomyelitis and/or septic arthritis of the hip) that in some children may



Figure 1. Radiographs of a child with Meyer's dysplasia of right hip, from the age of 5, 4 months to 6 years, 9 months (follow-up 17 months). Note the small, irregular epiphysis with radiolucent lesion and the end result with normal density and texture but slightly flattened



Figure 2. Radiographs of a child with Meyer's dysplasia of bilateral hips, from 5 years, 6 months to 7 years, 7 months (follow-up 25 months). Note the pattern of spontaneous healing which is typical of dysplasia epiphysealis capitis femoris, mainly on the left side

be accompanied by elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR), increased CRP and leukocytosis. In cases of bilateral presentation, we must rule out another type of multiple dysplasia, dyschondroplasia, arthritis and hypothyroidism.^{8,9,10}

However, it is not clear whether Perthes' disease is a single aetiological entity. There are descriptions of children with minimal Perthes-like changes, which may correlate with the segmental blood supply of the femoral head. Almost all those hips lost some epiphyseal height but had good results according to the final outcome in dysplasia epiphysealis capitis femoris.¹¹

The literature related to Meyer's dysplasia is considerable. The notion that DECF is a separate entity distinct from Legg-Calvé-Perthes' disease (LCPD), was first put forward by Pedersen¹² in a study in 1960, wherein he described 42 patients in a group of 672 cases (6.2%) labeled as LCPD, having atypical pattern of radiographs showing no collapse or gross fragmentation of the capital

femoral epiphysis. Meyer¹, in 1964, reported his findings of 30 cases in a group of 300, labeled as LCPD showing delayed development of the epiphyseal nucleus. These 30 cases (10%) showed ossification only after 2 years of age and the nucleus appeared as a diffuse granular structure with inconspicuous condensation, unlike LCPD where the first radiological sign of the disease is massive uniform condensation of the bone tissue in the epiphysis, which is otherwise normal in shape and size. The femoral head and neck structure eventually normalized in about 3 years. Meyer also reported a bilateral incidence of 42% in his series. Six cases shifted from DECF to LCPD over a period of time.

Khermish and Wientroub⁴ reported 18 cases of DECF with 50% bilateral involvement with boys being affected five times more often than girls. They described an essentially similar clinicoradiological picture but with slight flattening of the femoral epiphysis, which they attributed to focal hypoplasia. Rowe *et al*⁶ reported a mean age at

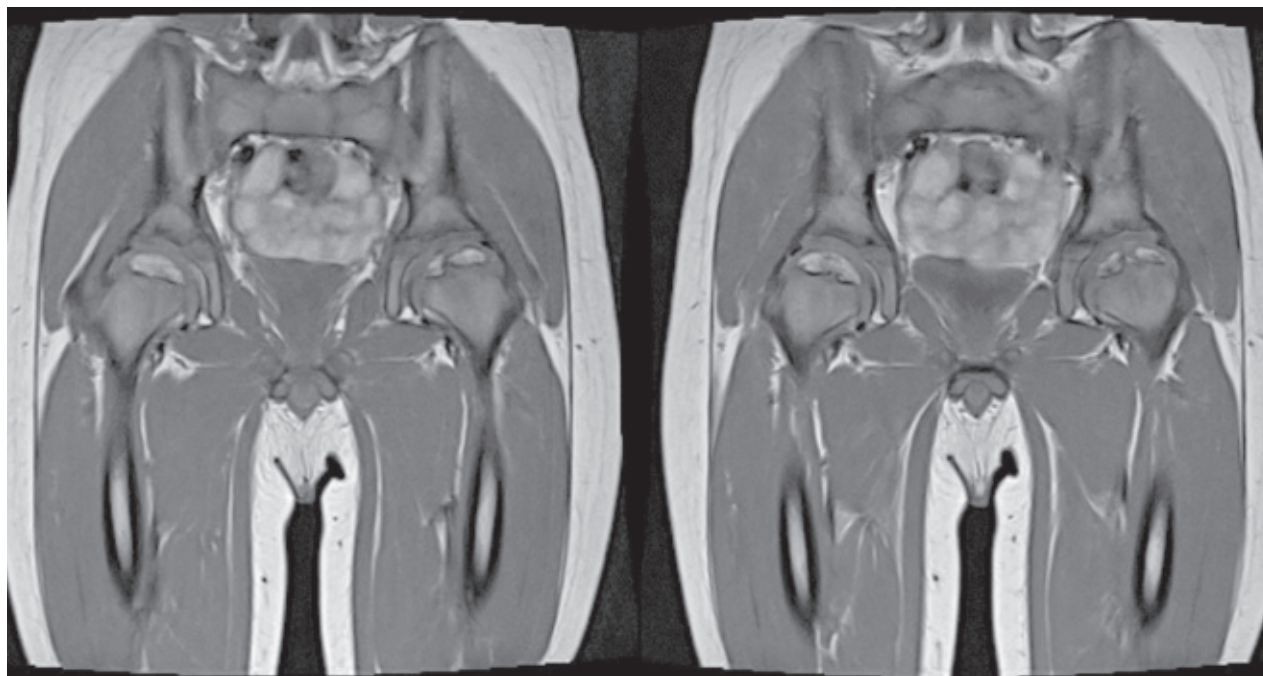


Figure 3. MRI images of patient 2, showing low signal intensity hypoplasia with multiple centers of ossification of left femoral head and flattening bilaterally. There is normal bone marrow intensity, ruling out edema and ischemia, both of which would be compatible with Perthes' disease

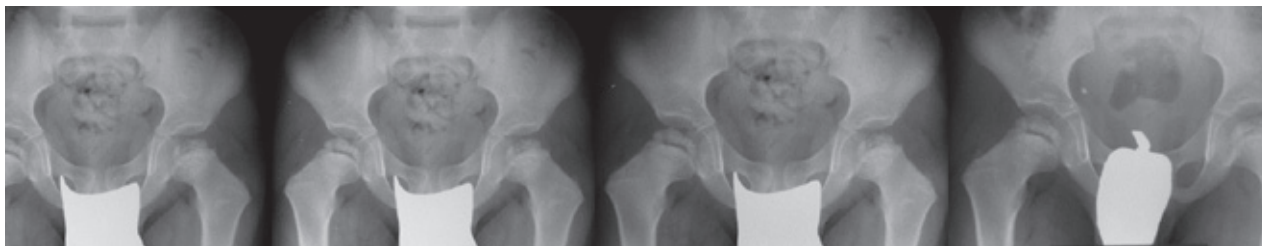


Figure 4. Radiographs of a child with Meyer's dysplasia of bilateral hips, from the age of 4, 2 months to 5 years (follow-up 10 months only). Note the small and irregular epiphyses with radiolucent lesions on both sides

presentation of 2.5 years, an incidence of 4.4% among a group of LCPD patients and bilateral involvement in 59%. Note that our patients' age ranged from 4 years, 2 months to 5 years, 6 months and that the 2/3 of our cases had bilateral involvement.

Muzaffar *et al*⁷ showed an incidence of 5% in a group of 178 LCPD patients, bilateral incidence was noticed in 44% of the cases and 89% were male. In our study, all patients were boys. Harel *et al*⁸ indicated the symptoms of limp and restricted rotation as the presenting features. Our study tends to confirm these findings.

The aetiology of dysplasia epiphysealis capitis femoris has puzzled many researchers over the years and even though there are proponents of the ischemic theory proposed by Meyer¹ and of the congenital vascular theory proposed by Batory³, conclusive evidence for both is lacking. However, the complete resolution of the disease process in these cases, points to the fact that DECF has features which are both conforming and contrary to LCPD. It is clear that

further investigations are necessary, more specifically into a possible hormonal cause in view of the preponderance of male cases.

With the current knowledge of Meyer dysplasia, the term *dysplasia* seems a misnomer as the underlying pathology is a lack in development of ossification of the femoral head. The strict meaning of dysplasia is a defective development of the hip joint resulting in deformation of the shape or organization of the hip joint.⁷ In Meyer dysplasia, delayed ossification of the head of the femur during growth of the child eventually leads to a secondary ossified nucleus which is essentially normal without any significant sequelae or deformities. However, our results have shown that there may be flattening of the femoral head in DECF and even though this may not be the cause in every patient, regular and prolonged follow-up is needed to assess the long term results on the head-acetabular relationship.

Finally, the answer of the initial question ("Is Meyer



Figure 5. Radiograph of pelvis and hips of patient 3, in the age of 17 years. Note the complete remodeling of both femoral heads

dysplasia a true cause resulting in children's limping?" should be **NO**. Meyer dysplasia was diagnosed by chance in all patients of our study and was diagnosed in cases referred to our hospital as Perthes' disease. The clinical symptoms (limping and/or waddling gait) and signs (limited internal rotation of hip joint) were due to transient synovitis rather than to Meyer dysplasia. Pain radiating to the thigh or knee was never described.

CONCLUSIONS

Meyer dysplasia is a rare condition with a benign clinical course that may mimic other, more severe, hip diseases, as Legg-Calvé-Perthes' disease, hypothyroidism and epiphyseal dysplasia, mainly whenever bilateral changes are present. This condition must be kept in mind in children below six years of age with atypical onset of fragmenting of the ossification center of the femoral head. No treatment is required, but the evolution of the development of the femoral head should be closely watched. A greater awareness of this condition would prevent unnecessary hospitalization and treatment and allay parental fears regarding the prognosis.

REFERENCES

1. Meyer J. Dysplasia epiphysealis capitis femoris. A clinical-radiological syndrome and its relationship to Legg-Calvé-Perthes disease. *Acta Orthop Scand* 1964; 34:183-197.
2. Tachdjian MO. "Legg-Calvé-Perthes disease" In John Antony Herring's (ed): *Pediatric Orthopaedics*, 4th edition, WB Saunders, 2008; Philadelphia.
3. Batory I. [Dysplasia epiphysealis capitis femoris of primary hypoplastic vessel-development of the proximal epiphysis of femur] (in German). *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1982; 120:177-190.
4. Khormosh O, Wientroub S. Dysplasia epiphysealis capitis femoris. *J Bone Joint Surg* 1991; 73-B: 621-625.
5. Harel L, Kornreich L, Ashkenazi S, Rachmel A, Karmazyn B, Amir J. Meyer dysplasia in the differential diagnosis of hip disease in young children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153:942-945.
6. Rowe SM, Chung JY, Moon ES, Yoon TR, Jung ST, Kim SS. Dysplasia epiphysealis capitis femoris. Meyer Dysplasia. *J Pediatr Orthop* 2005; 25:18-21.
7. Muzaffar N, Song H-R, Devmurari K, Modi H. Meyer's dysplasia: delayed ossification of the femoral head as a differential diagnosis in Perthes' disease. *Acta Orthop Belg* 2010; 76:608-612.
8. Vergara-Amador E, Pina M. Dysplasia epiphysealis capitis femoris. Meyer dysplasia. *Colomb Med* 2010; 41:373-376.
9. Catterall A. Legg-Calvé-Perthes disease: current problems in Orthopaedics. Edinburgh. Churchill Livingstone, 1982.
10. Spranger J. The epiphyseal dysplasias. *Clin Orthop Related Res* 1976; 114:46-58.
11. Herring JA, Lundeen MA, Wenger DR. Minimal Perthes' disease. *J Bone Joint Surg* 1980; 62-B: 25-30.
12. Pedersen EK. Dysplasia epiphysealis capitis femoris. *J Bone Joint Surg* 1960; 42-B: 663.

Diabetes Mellitus and Fracture Healing

ILIANA ROILOU¹, IOANNIS TRIANTAFYLLOPOULOS², NIKOLAOS PAPAIOANNOU³

¹5th Orthopaedic Clinic, General Hospital of Athens "KAT", Greece

²Lecturer in Orthopaedics, School of Medicine, University of Athens, Greece

³Associate Professor of Orthopaedics, School of Medicine, University of Athens, Greece, Laboratory of Research of the Musculoskeletal System of the School of Medicine, University of Athens, Greece

ABSTRACT

According to the World Health Organization (WHO), Diabetes Mellitus (DM) constitutes a metabolic disorder of multiple aetiology and it is characterized by chronic hyperglycemia with disturbances of carbohydrates, fat and protein metabolism. It is a disease that is associated with high rate of morbidity and mortality due to the numerous micro and macro-vascular complications. Moreover, diabetes mellitus is correlated with impaired fracture healing. Fracture healing is a well-organized biologic process which is aiming to repair the bone tissue damage and leads to formation and remodeling of fracture callus. Ageing of population leads inevitably to increased incidence of fractures, therefore, medical community should be aware of the factors that could prohibit the normal process of fracture healing. The aim of this study is to examine the pathophysiological mechanisms through which DM affects bone metabolism, to produce evidence about the fracture risk of diabetic patients and finally to estimate the latest data with reference to the disease effects on fracture healing on both cellular and clinical level.

Key words: Diabetes Mellitus, fracture healing, bone metabolism

INTRODUCTION

Diabetes mellitus (DM) is a systematic disease with a stable increase in frequency. It is estimated that the disease of DM is going to affect 439 millions of patients by 2030.¹ Diabetes mellitus causes bone disorders including

osteopenia and osteoporosis as well as complications on fracture healing, such as delayed union or non union.

Diabetes mellitus has an impact on the bone through various mechanisms. This correlation has been reported in both clinical and experimental studies, although the pathogenetic mechanisms responsible for the disorders in fracture healing are difficult to be studied on humans and most of the results are extrapolated from experimental models consisted mostly of diabetic rodents.

BONE METABOLISM AND DIABETES MELLITUS

Osteocalcin and Bone Metabolism

Osteocalcin is the main non collagen protein of the extracellular matrix. It is produced by osteoblasts and promotes recruitment and differentiation of circulating monocytes and osteoclast precursors suggesting its role on osteoblast-osteoclast interaction, as well as bone resorption.²

According to different studies on patients suffering from DM, it is reported that the serum osteocalcin levels are significantly lower related to the levels of people without diabetes. The Maggio *et al.* study revealed significantly decreased levels of osteocalcin and other main markers of bone formation and resorption to children with DM type I, compared to healthy controls.⁴⁻⁸ The bone turnover during puberty was for the first time examined, which appeared to be significantly decreased during the first three phases which probably is due to reduce of osteoblast and osteoclast activities secondary to inefficient levels of insulin.³ As for the studies on experimental models, there is a correlation demonstrated between osteocalcin and DM type II, as the mice lacking in osteocalcin showed decreased levels of insulin and increased levels of blood glucose.⁹ Definitely, these findings might not reflect directly the clinical practice since these patients demonstrate other metabolic disorders as well, which probably affect the osteocalcin levels. In addition the osteocalcin serum and sclerostin appeared to be negatively related to the

Correspondence to:

- I.K.Triantafyllopoulos, MD, MSc, PhD, FEBOT, Lecturer of Orthopaedics, LRMS, Medical School, University of Athens
Tel/fax: +30 210 612 4007, Mob.: +30 6937266639

Email: sportdoc@otenet.gr

- Iliana Roilou, MD, MSc., 5th Orthopedic Clinic - General Hospital of Athens "KAT"

Mob.: +30 694 625 2916, Email: iliroilou@yahoo.com

levels of glycosylated hemoglobin (HbA1c) in DM type II, showing that the low bone turnover and the bone deficiency may be caused by elevated glycemic levels. This remark is confirmed in a study of males suffering from DM type II, in which the regulation of blood glucose levels caused increase in serum osteocalcin levels.

The role of hyperglycemia

Hyperglycemia, irrespectively of its etiology, is particularly detrimental for bone and affects the osteoblast signaling pathways.¹⁰ It induces the production of macrophage colony-stimulating factor (mCSF), tumor necrosis factor (TNF- α) and the receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL), which are all produced by osteoblasts and activate the proliferation and the differentiation of osteoclasts.¹¹

The Role of insulin and insulin-like growth factor

Research during the last decades concerning the action of insulin on the bone metabolism enhanced its significant role as a strong metabolic hormone.¹² The action of insulin is expressed through each receptor (insulin receptor, IR) which is expressed *in vivo* on a normal bone and contributes to the regeneration of the bones.¹³

Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) is an important regulator of bone cell function. Its anabolic role is performed by decreasing collagen degradation, increasing bone matrix deposition and participating in osteoblastic cell recruitment.¹⁴ Insulin and IGF-1 utilize many of the same cellular proteins. Additionally, they are in position to cross-talk with major pro-osteogenic pathways, which regulate the action of Runx2 in osteoblasts, such as the signaling pathway Wnt/ β -catenin and the Bone Morphogenetic Proteins (BMPs) pathways. The effects of IGF-1 are defined by at least six different IGF-binding proteins (IGFBPs) and IGFBP proteases.^{15,16} As for DM, a study in type I diabetics showed decreased levels of IGF-1 which was attributed to inefficient insulinization¹⁷, while another study revealed decreased osteoblastic function¹⁸.

In an attempt to clarify the connection between the bone metabolism and the levels of IGF-1 in DM type I and type II, Jehle *et al* performed a cross-sectional study, in which they measured the levels of serum IGF-1 and of IGFBPs -1, -3, -4 and -5.¹⁴ Significantly decreased levels of IGF-1 were observed in diabetic patients type I, while high levels were noticed on the diabetic patients type II and the control subjects, facts which are in accordance with previous studies.¹⁹⁻²¹

Comparing the width of normal rates which have been published, the levels of IGF-1 in type I diabetics were below the 20th percentile, while the levels of IGFBP-3 were below the 50th percentile in the ones suffering from diabetes mellitus type I and the male patients with diabetes mellitus type II. It was also found an imbalance in the circulated levels of IGF-1, IGFBP-1 and IGFBP-3 in the diabetic patients type I with deficient insulin function, comparing to diabetic subjects type II with residual β -cell function.¹⁴ In addition,

recent studies on experimental models show on diabetes mellitus type I, apart from the decreased insulin levels and IGF-1, decreased expression of insulin, of IGF-1 receptors as well as of certain significant proteins for the insulin and IGF-1 signaling both on osteoblast and the osteogenic cells of bone marrow.^{22,23}

Advanced glycation end products

The state of chronic hyperglycemia leads to extreme non enzymatic glycation of the proteins and to oxidative stress and as a result the advanced glycation end products (AGEs) are accumulated in different tissues including the bone.¹² The advanced glycation end products are formed *in vivo* through the so-called Maillard reaction.²⁴ The AGEs and especially pentosidine, which consist one of the main products of non enzymic glycation, aggravate in that way the quality and bone strength.²⁶ The AGEs appear on tissues which contain long-lived proteins with low bone turnover, such as collagen in the extracellular matrix of bone tissue.²⁷ The effect of AGEs is conducted not only by modifying tissue turnover, but also adversely affecting the mechanical properties of bone matrix. The accumulation of AGE cross-links in cartilage causes increase stiffness and fragility of the tissue.^{28,29}

McCarthy *et al.*³⁰ during laboratory studies noticed that the accumulation of AGEs on the extracellular bone matrix regulates the proliferation and differentiation of osteoblastic cells. In addition, an *in vitro* study of human osteoblasts presented evidence that the accumulation of advanced glycation end products in bone affects the osteoblasts through the activation of the AGE-RAGE pathway (RAGE mRNA up-regulation), induces the osteoclastogenesis through the increased expression of RANKL mRNA and deteriorates the matrix mineralization (down-regulation of alkaline phosphatase and osteocalcin mRNA).³¹

The effect of AGE on osteoblastic function is assumed to be due to the activation of osteoblast apoptosis, via the MAP kinase pathway, as reported in a study using human osteoblast cultures and newborn mice.³² This finding is also supported by the Gangoiiti *et al.* study in which there were used cell cultures and there was noticed significant decrease of osteoblastic proliferation, of the alkaline phosphatase activity and the production of collagen type I through the AGE. At the same time, increased osteoblastic apoptosis and production of reactive species were observed.³³

As for the effect of AGE on osteoclasts, it seems that AGE can decrease the osteoclastic activity that could lead to decreased bone resorption.³⁴ Furthermore, the AGEs receptors, RAGEs, probably consist a useful factor of osteoclast formation and their interaction with AGEs can be connected with diabetic bone loss.³⁵ Similar results were also described in the Valcourt *et al.* study, during which, it was demonstrated that bone resorption, by osteoclasts, is impaired by the AGEs, probably due to the decrease of collagen solubility.³⁴

In particular, clinical conditions such as diabetes mellitus,

the AGEs affect the pathophysiological mechanism of bone remodeling, hindering firstly the normal bone formation by the osteoblasts and secondly reinforcing the bone resorption through the osteoclasts action. Certainly more studies are needed in order to definitely clarify their effect on bone metabolism.

DIABETES MELLITUS AND FRACTURE RISK

Diabetes in combination with low-trauma fractures consists a major factor of morbidity and untimely mortality worldwide. The disorder of glucose metabolism, as it was referred above, is significantly detrimental to the bone metabolism, a fact that has serious consequences on the decrease of bone mineral density (BMD)^{36,37} and the increased fracture risk³⁸.

Diabetes mellitus type I consists a known risk factor of hip fracture. It is included in the highest risk factors for fracture (≥ 2) which are related with low BMD and is considered as a cause of secondary osteoporosis in the fracture risk assessment tool, FRAX.³⁹ The risk of hip fracture is appeared to be increased on males and females who have hospitalized for diabetes mellitus type I. In the meta-analysis of Vestergaard⁴⁰, the risk of hip fracture appeared to be 6.94 times higher on D.M. type I, while great current epidemiological studies have shown that postmenopausal women with D.M. type I show 1.7 to 12.25 times increased risk for low-trauma fracture compared to non diabetic postmenopausal women. Additionally in the study of Zhukouskaya *et al.* the patients with DM type I showed increased impact of asymptomatic vertebral fractures.⁴¹

As for diabetes mellitus type II, increased fracture risk has been noticed in most of the studies⁴²⁻⁴⁶, particularly on the hip site. In addition, it is noticed a positive association between D.M. type II and foot fractures, while it has not been noticed any particular association with vertebral fractures and fractures of the distal forearm, although the number of the existing studies is limited.^{47,48}

THE EFFECT OF DIABETES MELLITUS ON FRACTURE HEALING

The influence of local growth factors

The inefficient production of growth factors seems to be connected with the disorder of bone formation which is noticed during fracture healing in diabetes mellitus. The number of cells that express the basic fibroblast growth factor (bFGF), a growth factor which acts as mitogen to bone cells *in vitro*, appears increased in rats during the first and the third week after fracture.⁴⁹ Similarly, on experimental models with spontaneous development of diabetes there was conducted immunohistochemical analysis on the second, forth and the seventh day after fracture. The results showed decrease in the number of cells which express the platelet derived growth factor (PDGF) and the mRNA levels which codifies for PDGF, in relation to the healthy control group.⁵⁰ Moreover, the decrease of the composition of various growth factors

of crucial meaning, which has been observed, including the PDGF- β , TGF- β , IGF-1 and the VEGF at the fracture site during the early phase of fracture healing in diabetes mellitus, has been associated with the decrease of bone formation and bone differentiation as well, leading finally to impaired fracture healing.^{50,51}

Street *et al.* had a goal to analyze the angiogenic effects on the hematoma of the fracture site.⁵² There was noticed a significant increase of VEGF and PDGF levels in fracture hematoma in comparison with the plasma levels, whereas on the patients over 65, the PDGF levels on the same site were particularly decreased.

The impact of diabetes mellitus during the cartilage phase

Although most studies focus on the impact of diabetes mellitus on the bone, there is evidence that diabetes mellitus affects the cartilage formation during fracture healing through the decreased differentiation and the proliferation of chondrocytes.⁵³⁻⁵⁵ On diabetic rats, after a treatment protocol of streptozotocin, there was noticed a formation of smaller cartilaginous calluses during the process of healing, while at the same time there was a decreased proliferation on both chondroprogenitor cells and chondrocytes in the early stage of healing. On molecular level, low levels of collagen type II and X, as well as osteopontin, were observed.⁵⁶

Trying to clarify the impact of DM on fracture healing and especially during the stage of transition from cartilage to bone, Kayal *et al.*⁵⁷ used a low-dose treatment protocol of streptozotocin in mice, in order to induce a type I diabetic condition. After that, closed simple transverse fractures of the tibia were performed and were fixed by intramedullary pins. Histomorphometric analysis on the area of the fracture callus was conducted on the 12th, 16th and the 22nd day after the fracture. On the 12th day the size of the fracture callus and the cartilage area was a little larger on the normoglycemic group in comparison with the diabetic one, although this difference was not statistically significant. On the 16th day, the fracture callus and the cartilage area of the control group appeared from double to quadruple size, whereas the diabetic group showed at least double number of osteoclasts in the central region of the callus. Thus, the reduced amount of cartilage that showed the diabetic group seems to exist due to the increased number of osteoclasts in the region of the callus, that led to the resorption of mineralized cartilage.

At the same time, the mRNA levels of ADAMTS-type metalloproteinases were examined, which consist of a large family of lytic enzymes that degrade extracellular matrix proteins, including the aggrecan proteoglycan which is in cartilage.^{58,59} According to the findings of the Kayal *et al.* study, the ADAMTS 4 and 5 levels were increased in the diabetic group on the 16th day, a fact that could be connected with the enhanced removal of proteoglycan which was observed in the diabetic group. Therefore, the increased degeneration of cartilage that is reported in the

DM disease, leads to a decrease of the fracture callus size and probably contributes to the reduced bone formation and to the decreased mechanical strength that is often described during fracture healing in diabetic patients.

Complications of the fracture healing on the diabetic patient

Diabetes mellitus has been closely connected with an increased risk of complications on fracture healing irrelevantly of the fracture site. Sanders *et al.*⁶⁰ reported that patients with non-union fracture of the tibia who had undergone reconstructive surgery mentioned more pain compared with the control group even after healing of the fracture had been completed. Also Court-Brown & McQueen⁶¹ found that the patients with non union of the proximal humerus had extended time before they returned to their daily activities comparing to the patients whose fracture healing had been completed. We suppose that various factors contribute to the creation of complications in the fracture healing.

Aiming to further understanding of the risk factors related to the patients, including the disease of DM, Hernandez *et al.*⁶² conducted a population based case-control study evaluating the various complications of fracture healing. As for the foot and ankle surgery, significant postoperative complications especially from the soft tissues as well as from fracture healing were noticed.⁶³⁻⁶⁷

In their study Shibuya *et al.*⁶⁸ tried to understand the risk factors that are related with poor healing in the diabetic population. The results were clinically significant and showed that one of four diabetic patients (25,6%) will suffer one or more complications during the healing process. During the regression analysis, HbA1c levels were significantly correlated with fracture healing complications at the cut-off point of 7%. Patients with HbA1c >7% had three times higher probability to present a complication during fracture healing compared to patients with HbA1c levels <7%.

The presence of at least one comorbidity factor was significantly associated with the presentation of bone healing complications. Forty four percent of neuropathic patients suffered one or more complications, while 50% of the people with bone healing complication suffered from neuropathy. Furthermore, a great occurrence of serious complications to diabetic patients during their hospitalization after fracture has been reported.⁶⁹⁻⁷⁸

Effect of blood glucose control on fracture healing

Diabetes mellitus is a systematic disease which is associated with impaired fracture healing. Chronic hyperglycemia which is presented in the disease affects bone metabolism and leads to disorder of bone remodeling. Various experimental studies show that treatment with insulin has a positive effect in fracture healing process, especially regarding the cellular proliferation and the cartilage formation.

In a study of Follak *et al.*⁷⁹ diabetic rats BB/OK with a closed femoral fracture were treated with subcutaneous insulin

administration. According to the histomorphometrical, histological and biomechanical analyses, there were no differences in the fracture healing process between the well-compensated diabetic animals and the normoglycemic control animals. Similar results were reported in other studies as well^{53,80}, a fact that renders the control of blood glucose levels through insulin treatment quite significant, in order to limit the complications of fracture healing in diabetes.

CONCLUSIONS

Diabetes mellitus affects bone metabolism as chronic hyperglycemia suppresses bone formation and bone remodeling by acting directly to osteoblasts, while at the same time osteoclast activity is enhanced.

Experimental studies^{53,57} have shown the effect of the disease during the fracture healing process. Particularly in the early phase of cartilage formation, it has been noticed decreased differentiation and proliferation of chondrocytes, as well as a reduction of fracture callus size with increased number of osteoclasts.

The disease of diabetes mellitus is related to impaired fracture healing, but at the same time it is associated with increased frequency of falls, having as a result an increased fracture risk.³⁸ The complications of fracture healing related to DM, such as delayed union or malunion, has been found to be irrelevant to the fracture site.⁶²

Hyperglycemia, but mostly poorly controlled and complicated diabetes, consists of significant risk factors for the occurrence of complications not only to the fracture healing, but even more after surgery, since the presence of comorbidities contributes to the development of fracture healing complications.⁶⁸

Fracture healing impairment has been related to the decrease of local growth factors. It is therefore a focused research on growth factor therapies.⁸¹ Treatment with platelet rich plasma (PRP), derived from autologous blood with increased concentration of platelets containing growth factors, seems to improve the negative effects of diabetes mellitus in experimental and clinical studies.^{81,82}

Results from clinical and experimental studies have shown the detrimental effect of uncontrolled DM disease on fracture healing. However, a well-controlled DM may delay the healing process but does not lead to non-union.

REFERENCES

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmer PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87 (1): pp. 4-14
2. A. Patti, L. Gennari, D. Merlotti, F. Dotta and R. Nuti. "Endocrine actions of osteocalcin". *International Journal of Endocrinology* 2013;Article ID 846480, 10 pages.
3. A.B.R. Maggio, S. Ferrari, M. Kraenzlin, L.M. Marchand, V. Schwitzgebel, M. Beghetti, R. Rizzoli and N.J. Farpour-Lambert. Decreased Bone Turnover in Children and Adolescents with Well Controlled Type 1 Diabetes. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2010;

- 23 (7): pp. 697-707
4. Gunczler P, Lanes R, Paz-Martinez V, Martins R, Esaa S, Colmenares V & Weisinger JR. Decreased lumbar spine bone mass and low bone turnover in children and adolescents with insulin dependent diabetes mellitus followed longitudinally. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11:pp. 413-419.
5. Karaguzel G, Akcurin S, Ozdem S, Boz A & Bircan I. Bone mineral density and alterations of bone metabolism in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19:pp. 805-814.
6. Bouillon R, Bex M, Van Herck E, Laureys J, Doms L, Lesaffre E & Ravussin E. Influence of age, sex, and insulin on osteoblast function: osteoblast dysfunction in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: pp. 1194-1202.
7. Gunczler P, Lanes R, Paoli M, Martinis R, Villaroel O & Weisinger JR. Decreased bone mineral density and bone formation markers shortly after diagnosis of clinical type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14: pp. 525-528.
8. Olmos JM, Perez-Castrillon JL, Garcia MT, Garrido JC, Amado JA & Gonzalez-Macias J. Bone densitometry and biochemical bone remodeling markers in type 1 diabetes mellitus. *Bone Miner* 1994; 26:pp.1-8
9. Lee N, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn J, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007; 130: pp. 456-469
10. S. Botolin and L. R. McCabe. "Chronic hyperglycemia modulates osteoblast gene expression through osmotic and non osmotic pathways" *Journal of Cellular Biochemistry* 2006; 99 (2): pp.411-424.
11. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, et al. Systematic review and meta-analysis of short -acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2005; 165: pp. 1337-1344
12. Volha V. Zhukouskaya, Alla P. Shepelkevich and Iacopo Chiodini. "Bone Health in Type 1 Diabetes: Where We Are Now and How We Should Proceed". *Advances in Endocrinology.* 2014 Article ID 982129, 12 pages
13. Bartl R., Frisch B. (eds), In: *Osteoporosis.* Chapter 28 "Osteoporosis in Medical Disciplines", Springer - Verlag Berlin Heidelberg 2009 p206. DOI 10.1007/978-3-540-79527-8_28
14. Jehle PM, Jehle DR, Mohan S, Böhm BO "Serum levels of insulin-like growth factor system components and relationship to bone metabolism in Type 1 and Type 2 diabetes mellitus patients" *J. Endocrinol.* 1998 Nov;159 (2):pp. 297-306
15. Jones J & Clemmons DR Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocrine Reviews* 1995; 16:pp. 3-34
16. Rajaram S, Baylink DJ & Mohan S. Insulin-like growth factor binding proteins in serum and other biological fluids: regulations and functions. *Endocrine Reviews* 1997; 18:pp. 801-831.
17. Dills DG, Allen C, Palta M, Zaccaro DJ, Klein R & D'Alessio D. Insulin-like growth factor-I is related to glycemic control in children and adolescents with newly diagnosed insulin-dependent diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995; 80:pp. 2139-2143.
18. Bouillon R, Bex M, Van Herck E, Laureys J, Doms L, Lesaffre E & Ravussin E. Influence of age, sex, and insulin on osteoblast function and dysfunction in diabetes mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995; 80:pp. 1194-1202.
19. Crosby SR, Tsigos C, Anderton CD, Gordon Young RJ & White A. Elevated plasma insulin-like growth factor binding protein-1 levels in type I (insulin-dependent) diabetic patients with peripheral neuropathy. *Diabetologia* 1992; 35:pp. 868-872.
20. Hilding A, Brismar K, Degerblad M, Thoren M & Hall K. Altered relation between circulating levels of insulin-like growth factor-binding protein-1 and insulin in growth hormone-deficient patients and insulin dependent diabetic patients compared with that in healthy subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995; 80:pp. 2646-2652.
21. Strasser-Vogel B, Blum WF, Past R, Kessler U, Hoeflich A, Meiler B & Kiess W. Insulin-like growth factor (IGF)-I and -II and IGF-binding proteins-1, -2, and -3 in children and adolescents with diabetes mellitus: correlation with metabolic control and height attainment. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995; 80:pp. 1207-1213.
22. M. Hie, N. Iitsuka, T. Otsuka, and I. Tsukamoto. "Insulin-dependent diabetes mellitus decreases osteoblastogenesis associated with the inhibition of Wnt signaling through increased expression of Sost and Dkk1 and inhibition of Akt activation," *International Journal of Molecular Medicine* 2011; 28 (3): pp. 455-462.
23. G Hein, C Weiss, G Lehmann, T Niwa, G Stein, S Franke. Advanced glycation end product modification of bone proteins and bone re-modelling: hypothesis and preliminary immunohistochemical findings. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:pp. 101-104.
24. Lapolla A, Traldi P, Fedele D. Importance of measuring products of non-enzymatic glycation of proteins. *Clin Biochem.* 2005; 38:pp. 103-115
25. P. Odetti, S. Rossi, F. Monacelli et al. "Advanced glycation end products and bone loss during aging" *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2005;1043:pp. 710-717.
26. M.J.Silva, M.D.Brodt, M.A.Lynchetal. "Type 1 diabetes in young rats leads to progressive trabecular bone loss, cessation of cortical bone growth, and diminished whole bone strength and fatigue life" *Journal of Bone and Mineral Research.* 2009; 24 (9): pp.1618-1627.
27. DeGroot J, Verzijl N, Wenting-Van Wijk MJ, Bank RA, Lafeber FP, Bijlsma JW, TeKoppele JM. Age-related decrease in susceptibility of human articular cartilage

- to matrix metalloproteinase-mediated degradation: the role of advanced glycation end products. *Arthritis Rheum* 2001; 44:pp. 2562–2571
28. Verzijl N, DeGroot J, Ben ZC, Brau-Benjamin O, Maroudas A, Bank RA, Mizrahi J, Schalkwijk CG, Thorpe SR, Baynes JW, Bijlsma JW, Lefeber FP, TeKoppele JM. Cross linking by advanced glycation end products increases the stiffness of the collagen network in human articular cartilage: a possible mechanism through which age is a risk factor for osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:pp. 114–123
 29. Chen AC, Temple MM, Ng DM, Verzijl N, DeGroot J, TeKoppele JM, Sah RL. Induction of advanced glycation end products and alterations of the tensile properties of articular cartilage. *Arthritis Rheum* 2002; 46:pp. 3212–3217
 30. McCarthy AD, Etcheverry SB, Bruzzone L, Lettieri G, Barrio DA, Cortizo AM. Non-enzymatic glycosylation of a type I collagen matrix: effects on osteoblastic development and oxidative stress. *BMC Cell Biol* 2001 ;2:16
 31. Sybille Franke, Heide Siggelkow, Gunter Wolf, Gert Hein. Advanced glycation end products influence the mRNA expression of RAGE, RANKL and various osteoblastic genes in human osteoblasts. *Archives of Physiology and Biochemistry* 2007; 113 (3) :pp.154-161
 32. Alikhani M, Alikhani Z, Boyd C, MacLellan CM, Raptis M, et al. Advanced glycation end products stimulate osteoblast apoptosis via the MAP kinase and cytosolic apoptotic pathways. *Bone* 2007; 40:pp. 345-353.
 33. Gangoiti MV, Cortizo AM, Arnol V, Felice JI, McCarthy AD. Opposing effects of bisphosphonates and advanced glycation end-products on osteoblastic cells. *Eur J Pharmacol* 2008; 600:pp. 140-147.
 34. Valcourt U, Merle B, Gineys E, Viguet-Carrin S, Delmas PD, et al. Non-enzymatic glycation of bone collagen modifies osteoclastic activity and differentiation. *J Biol Chem* 2007; 282: 5691-5703.
 35. Ke-Hong Ding, Zai-Zhao Wang, Mark W Hamrick, Zhong-Bin Deng, et al. Disordered osteoclast formation in RAGE-deficient mouse establishes an essential role for RAGE in diabetes related bone loss. *Biochemical and Biophysical Res Com* 2006; 340(4):pp. 1091-1097
 36. McNair P, Madsbad S, Christensen MS et al. Bone mineral loss in insulin-treated diabetes mellitus: studies on pathogenesis. *Acta Endocrinol* 1979; 90:pp. 463–472
 37. McNair P, Christiansen C, Christensen MS et al. Development of bone mineral loss in insulin-treated diabetes: a 1 1/2 years follow-up study in sixty patients. *European Journal of Clinical Investigation* 1981; 11:pp.55–59
 38. Forsen L, Meyer HE, Midthjell K et al. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trondelag Health Survey. *Diabetologia* 1999; 42:pp.920–925
 39. Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Sola M, del Rio L, et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int* 2001; 12:pp. 811-822
 40. Vestergaard P. "Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes —a meta analysis " *Osteoporosis International*. 2007;18 (4):pp. 427–444.
 41. V. V. Zhukouskaya, C. Eller-Vainicher, V. V. Vadzianava et al. "Prevalence of morphometric vertebral fractures in patients with type 1 diabetes." *Diabetes Care* 2013; 36(6):pp. 1635–1640
 42. Janghorbani M, Feskanich D, Willett WC, Hu F. Prospective study of diabetes and risk of hip fracture: the Nurses Health Study. *Diabetes Care* 2006; 29(7): pp. 1573-1578
 43. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, Strotmeyer ES, Robbins J, Rodrigues BL, Johnson KC, Margolis KL. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(9): pp. 3404-3410
 44. De Liefde I.I, van der Klift M, de Laet CE, van Daele PL, Hofman A, Pols HA. Bone mineral density and fracture risk in type -2 diabetes mellitus : the Rotterdam Study. *Osteoporos Int*. 2005; 16 (12): pp. 1713-1720
 45. Melton LJ 3rd, Leibson CL, Achenbach SJ, Therneau TM, Khosla S. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. *J Bone Miner Res* 2008; 23 (8): pp.1334-1342
 46. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 2005; 48(7): pp. 1292-1299
 47. Vestergaard P. "Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes —a meta analysis " *Osteoporosis International*. 2007; 18 (4):pp. 427–444
 48. Janghorbani M, van Dam R, Willett W, Hu F. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007; 166: pp. 495-505.
 49. Kawaguchi H, Kurokawa T, Hanada K, et al. Stimulation of fracture repair by recombinant human basic fibroblast growth factor in normal and streptozotocin-diabetic rats. *Endocrinology* 1994; 135(2): pp. 774-781
 50. Tyndall WA, Beam HA, Zarro C, O'Connor JP, Lin SS. Decreased platelet derived growth factor expression during fracture healing in diabetic animals. *Clin Orthop Relat Res* 2003; 408: pp.319-330
 51. Gandhi A, Doumas C, O'Connor JP, et al. The effects of local platelet rich plasma delivery on diabetic fracture healing. *Bone* 2006; 38(4): pp. 540-546.
 52. Street JT, Wang JH, Wu QD, et al. The angiogenic response to skeletal injury is preserved in the elderly. *J Orthop Res* 2001;19(6):pp. 1057-1066
 53. Gandhi A, Beam HA, O'Connor JP, Parsons JR, Lin SS. The effects of local insulin delivery on diabetic fracture healing. *Bone* 2005; 37:pp. 482-490

54. Gooch HL, Hale JE, Fujioka H, Balian G, and Hurwitz SR. Alterations of cartilage and collagen expression during fracture healing in experimental diabetes. *Connect Tissue Res* 2000; 41(2):pp. 81-91
55. Topping R, Bolander M, and Balian G. Type X collagen in fracture callus and the effects of experimental diabetes. *Clin Orthop*.1994; 308: pp. 220-228
56. Ogasawara A, Nakajima A, Nakajima F, Goto K, Yamazaki M. Molecular basis for affected cartilage formation and bone union in fracture healing of the streptozotocin-induced diabetic rat. *Bone* 2008; 43(5):pp. 832-839
57. Kayal RA, Tsatsas D, Bauer MA, Allen B, Al-Sebaei MO, Kakar S, Leone CW, et al. Diminished bone formation during diabetic fracture healing is related to the premature resorption of cartilage associated with increased osteoclast activity. *J Bone Miner Res*.2007; 22:pp. 560-568
58. Apte SS. A disintegrin-like and metalloprotease (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motifs: The ADAMTS family. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004; 36:pp. 981-985.
59. Lee ER. Proteolytic enzymes in skeletal development: Histochemical methods adapted to the study of matrix lysis during the transformation of a "cartilage model" into bone. *Front Biosci*. 2006; 11:pp. 2538-2553.
60. Sanders D W, Galpin R D, Hosseini M, MacLeod M D. Morbidity resulting from the treatment of tibial nonunion with the Ilizarov frame. *Can J Surg* 2002; 45 (3):pp. 196-200
61. Court-Brown C M, McQueen M M. Nonunions of the proximal humerus: their prevalence and functional outcome. *J Trauma* 2008; 64 (6):pp. 1517-1521.
62. Hernandez R K, Do T P, Critchlow C W, Dent R E, Jick S S. Patient related risk factors for fracture healing complications in the United Kingdom General Practice Research Database. *Acta Orthopaedica* 2012; 83(6):pp. 653-660
63. Myers TG, Lowery NJ, Frykberg RG, Wukich DK. Ankle and hindfoot fusions: comparison of outcomes in patients with and without diabetes. *Foot Ankle Int*. 2012; 33:pp. 20-28
64. Perlman MH, Thordarson DB. Ankle fusion in a high risk population: an assessment of nonunion risk factors. *Foot Ankle Int*.1999; 20:pp. 491-496
65. Wukich DK, Belczyk RJ, Burns PR, Frykberg RG. Complications encountered with circular ring fixation in persons with diabetes mellitus. *Foot Ankle Int*. 2008; 29:pp. 994-1000
66. Wukich DK, Shen JY, Ramirez CP, Irrgang JJ. Retrograde ankle arthrodesis using an intramedullary nail: a comparison of patients with and without diabetes mellitus. *J Foot Ankle Surg*. 2011; 50:pp. 299-306
67. Younger AS, Awwad MA, KallaTP, de Vries G. Risk factors for failure of transmetatarsal amputation in diabetic patients: a cohort study. *Foot Ankle Int*. 2009; 30:pp. 1177-1182
68. Shibuja N, Humphers JM, Fluhman BL, Jupiter DC. Factors associated with nonunion, delayed union, and malunion in foot and ankle surgery in diabetic patients. *J Foot Ankle Surg*. 2013; 52:pp. 207-211
69. Flynn JM, Rodriguez-del Rio F, Piza PA. Closed ankle fractures in the diabetic patient. *Foot Ankle Int*. 2000; 21:pp. 311-319
70. Blotter RH, Connolly E, Wasan A, Chapman MW. Acute complications in the operative treatment of isolated ankle fractures in patients with diabetes mellitus. *Foot Ankle Int*. 1999; 20:pp. 687-694
71. Connolly JF, Csencsitz TA. Limb threatening neuropathic complications from ankle fractures in patients with diabetes. *Clin Orthop Relat Res*. 1998; 348:pp.212-219
72. Holmes GB Jr, Hill N. Fractures and dislocations of the foot and ankle in diabetics associated with Charcot joint changes. *Foot Ankle Int*. 1994; 15:pp. 182-185
73. Pinzur MS. Transarticular stabilization for malunited fracture of the distal tibia in diabetics with loss of protective sensation. *Foot Ankle Int*. 2001; 22:pp. 706-710
74. Thompson RC Jr, Clohisy DR. Deformity following fracture in diabetic neuropathic osteoarthropathy. Operative management of adults who have type-I diabetes. *J Bone Joint Surg Am*. 1993; 75:pp. 1765-1773
75. White CB, Turner NS, Lee GC, Haidukewych GJ. Open ankle fractures in patients with diabetes mellitus. *Clin Orthop Relat Res*. 2003; 414:pp. 37-44
76. Donley BG, Philbin T, Tomford JW, Sferra JJ. Foot and ankle infections after surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 2001; 391:pp. 162-170
77. Marks RM. Complications of foot and ankle surgery in patients with diabetes. *Clin Orthop Relat Res*. 2001; 391:pp. 153-161
78. Ganesh SP, Pietrobon R, Cecilio WA, Pan D, Lightdale N, Nunley JA. The impact of diabetes on patient outcomes after ankle fracture. *J Bone Joint Surg Am* 2005 Aug; 87(8): pp. 1712-8
79. Follak N., Kloting I., Merk H. Influence of diabetic metabolic state on fracture healing in spontaneously diabetic rats. *Diabetes metab res rev* 2005; 21: pp.228-296
80. Beam HA, Parsons JR, Lin SS. The effects of blood glucose control upon fracture healing in the BB Wistar rat with diabetes melitus. *J Orthop Res* 2002; 20: pp. 1210-6
81. David N, Paglia MS, Siddhant K, Mehta BS, Kristen Mason BS, Eric A. Breitbart MD, Aaron Wey BS, Andrew Park MS et al. Diabetes affects fracture healing at cellular level. *J of Foot and Ankle Res*.2010; Nov.
82. Gandhi A, Bibbo C, Pinzur M, Lin SS. The role of platelet-rich plasma in foot and ankle surgery. *Foot Ankle* 2005; 10(4):pp. 621-637

Study of cell - ECM interaction and mechanotransduction in human chondrocytes

ANGELIKI MINIA^{1,2}, PANAGOULA KOLLIA¹, LEONIDAS ALEXOPOULOS²

¹Department of Genetics & Biotechnology, Faculty of Biology, National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

²Mechanical Engineering Department, National Technical University of Athens (NTUA), Athens, Greece

ABSTRACT

Articular cartilage injuries and degenerative joint diseases constitute a source of pain for millions of people worldwide. However, there is no treatment available to restore joint functionality. The effect of mechanical load on cartilage homeostasis and metabolism is of great interest for many researchers worldwide in order to understand the physiologic and pathologic effects of biomechanical factors on cartilage physiology. Chondrocytes respond to mechanical load as a means of regulating growth, cellular differentiation and metabolism in the cartilage matrix. Chondrocytes responses depend on mechanotransduction, the process by which biomechanical signals are converted to chemical signals and regulate cell activity and behavior via signaling pathways. The study of mechanotransduction in chondrocytes is in the spotlight for thirty years as the understanding of mechanisms activated under physiologic or pathologic conditions is an important step towards developing tissue engineering approaches and therapeutic interventions for cartilage diseases, such as osteoarthritis. This review presents the recent progress on cell – extracellular matrix (ECM) interaction and mechanotransduction in chondrocytes in order to understand the mechanisms that take place under mechanical loading of articular cartilage.

Keywords: Cell, ECM, interaction, human chondrocytes

INTRODUCTION

Articular cartilage is a white, elastic, connective tissue which consists of a single type of cells called chondrocytes. It has an important mechanical role in diarthrodial joints as it provides a smooth, lubricated surface that is responsible for joint articulation with minimum wear. Under normal physiologic conditions, chondrocytes synthesize and maintain pivotal extracellular matrix (ECM) components that give articular cartilage its form and mechanical properties. However, under pathologic conditions, such as osteoarthritis, the balance between anabolic and catabolic activities is disrupted in chondrocytes causing degenerative changes in the cartilage matrix.^{1,2} In healthy adults, physical activity reduces the risk of cartilage destruction suggesting the protective role of joint loading in a physiologic biochemical and biomechanical environment.³ On the other hand, risk factors for osteoarthritis such as obesity, trauma and joint injury⁴, serve a critical role in the development and progression of the disease when they occur in a different biochemical environment⁵. Chondrocytes respond to mechanical load as a means of regulating growth, cellular differentiation and metabolism in the cartilage matrix throughout development and maturation. The mechanical loading of chondrocytes, therefore, stimulates the synthesis of extracellular matrix components. Moreover, the responses of chondrocytes to mechanical loading are highly dependent on frequency, strain - rate and loading amplitude. Chondrocytes perceive mechanically induced changes in the ECM and respond to mechanical stimuli via a signal transduction system. The process by which biomechanical signals are converted to chemical signals and regulate cell activity and behavior via signaling pathways is called mechanotransduction and

Correspondence to:
Angeliki Minia, aminia05@gmail.com
Panagoula Kollia, pankollia@gmail.com
Leonidas Alexopoulos, leo@mail.ntua.gr

plays a crucial role in chondrocytes responses. In this review, we discuss the recent progress regarding the cell-ECM interactions and mechanotransduction in chondrocytes aiming to understand the mechanisms that occur during the loading of articular cartilage.

ARTICULAR CARTILAGE

Composition of articular cartilage

Articular cartilage is a type of hyaline cartilage which is located within diarthrodial joints and between the intervertebral disks. Unlike to other types of hyaline cartilage, it is not surrounded by perichondrium and lacks vascular system. Therefore, gas and nutrients exchange takes place via diffusion, rendering articular cartilage, a hypoxic tissue with oxygen tension ranging from 10% in the surface to 1% in deeper layers.⁶ The provision of oxygen and nutrients is performed via a thin layer of fluid called synovial fluid, which is located between the opposing cartilage surfaces at the joints. Synovial fluid is responsible for supplying chondrocytes in adult articular cartilage with oxygen and nutrients and removing carbon dioxide and metabolic waste products. Articular cartilage consists of a single cell type, chondrocytes, which are surrounded by an extracellular matrix framework. Chondrocytes contribute about only 1% to the total volume of articular cartilage, but they are crucial as they are responsible for the production and maintenance of the extracellular matrix.

EXTRACELLULAR MATRIX

The extracellular matrix consists of chondrocytes and serves a vital role being responsible for cartilage formation and its mechanical properties. It is composed of two components; the tissue fluid and the structural macromolecules. Tissue fluid mainly consists of water, with small proteins and metabolites. It also contains a large number of cations in order to balance negatively charged proteoglycans. The main structural macromolecules of the extracellular matrix are collagen, representing 60% of the tissue, proteoglycans (25%-35%) and non-collagenous proteins and glycoproteins 15%-20%.⁷

PERICELLULAR MATRIX

Chondrocyte physiology is influenced by several environmental factors, such as matrix composition, soluble mediators (e.g. growth factors and cytokines) and biophysical factors generated by mechanical loading of the joint.^{8,9} The lack of vascular system in the adult articular cartilage highlights the importance of chondrocyte immediate pericellular environment in cell activity regulation. Each chondrocyte is surrounded by a pericellular matrix that, in combination with the enclosed cells, is called chondron.^{10,11} Although the complete function of the pericellular matrix in cartilage is not clear yet, the existing data suggest that the pericellular matrix acts as a transducer of biomechanical and biochemical signals for the chondrocyte.^{12,13,14} The results of theoretical models^{15,16,17} and experimental stud-

ies^{18,19} support that both the extracellular and pericellular matrix play an important functional role in the regulation of the mechanical and physiochemical environments, which affect chondrocyte metabolism, cartilage homeostasis and overall joint health²⁰.

MECHANICAL LOADING AND CARTILAGE DEFORMATION

In healthy cartilage the unique composition and the intricate structure of the extracellular matrix provide specific mechanical properties enabling the tissue to withstand a lifetime of cyclic loading deformation.²¹ Cartilage is a highly hydrated tissue and during its loading, water is progressively squeezed out of the tissue causing direct tissue, cellular and nuclear deformation.²² Thus, chondrocytes can be subjected to fluctuations in extracellular osmolarity leading to activation of intracellular signaling cascades and acute volume changes. The subsequent active volume regulation causes cytoskeletal F-actin restructuring, as well as solute transport and extracellular calcium ions (Ca^{2+}) influx, which is amplified by release from intracellular stores (endoplasmic reticulum, mitochondria).⁵ Studies on chondrocytes mechanotransduction have demonstrated that sodium ions (Na^+) first enter the cells, resulting in depolarisation of the membrane, followed by elevation in intracellular calcium (Ca^{2+}) that causes membrane hyperpolarization. This leads to the opening of Ca^{2+} activated potassium ions (K^+) channels which results in K^+ efflux in order to restore the resting membrane potential (-41 to -12 mV).²³

Using fluorescent indicators to measure intracellular Ca^{2+} by fluorimetry or confocal microscopy in chondrocytes, it has been proposed that a transient increase in intracellular calcium is one of the earliest events in mechanotransduction.^{24,25,26} The production of calcium waves leads to the release of other intracellular messengers such as inositol triphosphates (IP3) and diacylglycerol (DAG), activating kinase cascades.²⁷ These activated kinase cascades play a fundamental role in maintaining the chondrocyte phenotype by regulating the expression of general and chondrocyte specific transcription factors (e.g Sox genes).²⁸ The latter activate chondrocyte specific genes related to differentiation, growth and survival of these cells in the extracellular matrix.

Mechanical loading is responsible for the deformation of the cartilage and it is reported as strain, defined in one dimension as the change in thickness divided by the original thickness. The measurement of cartilage strains under *in vivo* loading has been quite difficult. However, imaging techniques, such as magnetic resonance imaging (MRI), alone or in combination with high-speed dual-fluoroscopy, have been developed in recent years enabling measurements of cartilage deformation during or after various activities.^{29,30,31,32,33,34,35} These studies demonstrate that cartilage strains depend on both the anatomic location within the joint as well as the particular activity performed. For example, a short run of twenty minutes leads to transient

cartilage strains of 20% in areas bearing the weight of the femur. On the other hand, in the tibia, strains of 30% are observed after activity.³¹ The biphasic nature of cartilage is responsible for the significant viscoelastic behavior of the tissue and the necessary recovery time to its original height after loading. Thus, cartilage thickness decreases from morning to evening under the repeated loading of the tissue during the day with no available time for recovery, whereas this deformation is restored during the night.³⁶

In cases of injury and disease, cartilage deformation varies considerably and these altered loading patterns are likely to take part in osteoarthritis (OA) progression. In adults with high body mass index, a known risk factor for osteoarthritis, the cartilage deformation in the medial tibia increases from 3% to 5%.³⁰ Another example is the increased knee strains, observed in case of simultaneous loss of the anterior cruciate ligament.³⁷ These examples illustrate the importance of mechanical loading on cartilage health and highlight its crucial role toward understanding cartilage pathology.

EFFECTS OF LOAD ON CHONDROCYTES

Chondrocytes respond to mechanical load as a means of regulating growth, cellular differentiation and metabolism in the cartilage matrix throughout development and maturation. The mechanical loading of chondrocytes, therefore, stimulates the synthesis of extracellular matrix components. However, certain types of loading can provoke pathologic responses.^{38,39,40} Particularly, physiologic magnitudes of dynamic compression (10%-20%) induce the synthesis of extracellular matrix components, including proteoglycans and collagen. The responses of chondrocytes to mechanical loading are highly dependent on frequency, strain - rate and loading amplitude. For example, super-physiologic magnitudes of loading (>20%) do not induce the production of extracellular matrix molecules⁴¹ while static loading inhibits matrix synthesis⁴². The effects of mechanical stresses and strains to biosynthesis and homeostasis of chondrocytes have been studied *in vivo* and *in vitro*. Static compression has been found to decrease proteoglycan and protein synthesis.^{43,44} In cartilage explants, static compression decreases biosynthesis of macromolecules^{45,46,47} and may even lead to cell death⁴⁸. Other studies conducted in cartilage explants have shown that static loading of 50% strain induces the phosphorylation and activation of p38 and ERK⁴⁹; proteins that take part in chondrocyte catabolism^{50,51,52,53}. Studies conducted in three - dimensional cultures with cells encapsulated in appropriate material (e.g agarose) have demonstrated that static loading of 50% strain leads to reduction of the proteoglycan synthesis according to the duration of the culture and the formation of the extracellular matrix around chondrocytes.⁵⁴ On the contrary, dynamic compression at frequencies greater than 0,001Hz stimulates proteoglycan and protein synthesis.^{47,55,56} *In vitro*, proinflammatory cytokine interleukin (IL)-1 β stimulates the release of proinflammatory mediators

such as nitric oxide (NO), prostaglandin (PG)E2, and cyclooxygenase (COX)-2. Chowdhury and associates showed that dynamic compression of chondrocytes at 15% strain and 1Hz counteracts the production of these IL-1 β -induced mediators.⁵⁷ Mechanical stimulation of chondrocytes also antagonizes IL-1 β and TNF- α -induced inflammatory and catabolic responses, such as upregulated COX-2 and genes involved in cartilage catabolism.^{58,59} As a result, mechanical load acts beneficially for cartilage due to the inhibition of the transcription factor nuclear factor-kappa-B (NF- κ B) to translocate into the nucleus and activate target - genes.⁶⁰

CHONDROCYTE MECHANOTRANSDUCTION – SIGNALING PATHWAYS

Mechanotransduction is the process by which biomechanical signals are converted to chemical signals and regulate cell activity and behavior via signaling pathways. Chondrocytes perceive mechanically induced changes in the ECM and respond to them. Firstly, chondrocytes detect mechanical stimuli through cell-matrix interactions and then process them using intracellular signaling pathways which regulate the transcription and synthesis of appropriate structural and signaling molecules.

Chondrocyte mechanotransduction is initiated at the interface between the cell membrane and extracellular matrix, and the processing of these mechanical signals involves mechanoreceptors such as ion channels and integrins.⁶² For example, the membrane stretch that occurs in chondrocytes under compression or hypo-osmotic conditions causing swelling, activates potassium channels.^{63,64} An osmo-mechanosensitive ion channel which is highly expressed in articular chondrocytes is the transient receptor potential vallinoid 4 (TRPV4). Moderate dynamic loading activates TRPV4 – mediated Ca²⁺ signaling that mediates the biosynthesis of matrix and the decreased expression of catabolic and proinflammatory genes in chondrocytes.⁶⁵ Calcium ions that enter the cell or are released from the intracellular stores act as second messengers, serving a critical role in the regulation of mechanotransduction and multiple signaling pathways. These pathways include some major mechanotransduction players such as nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B), protein kinase C, c-JUN N-terminal kinase 1 (JNK1) and cyclic adenosine monophosphate response element-binding protein (CREB).⁶⁶ Kinase ERK1/2 and protein kinase p38, members of the MAPK pathway, also participate in chondrocytes response to mechanical loading.^{49,67} Furthermore, it has been suggested that the mechanical load in chondrocytes activates the transforming growth factor beta (TGF- β) signaling pathway which controls many cellular processes such as proliferation and cellular differentiation. Integrin signaling is equally important in mediating the responses of chondrocytes to loading.^{68,69} Integrins are transmembrane receptors responsible for the cell adhesion to extracellular matrix components and act as mechanotransducers for force transmission via focal adhesions.⁷⁰

CONCLUSIONS

The lack of therapeutic approaches for cartilage injury or associated diseases, in combination with the important mechanical function of the tissue, have attracted the interest of many research groups worldwide in order to investigate the effect of loading to cartilage homeostasis and metabolism. These studies have demonstrated the importance of biochemical and biomechanical factors on cartilage function and the crucial roles of loading, inflammation and growth factors on chondrocyte signaling pathways. In particular, the responses of chondrocytes to mechanical loading are highly dependent on frequency, strain - rate and loading amplitude. The mechanical strains could be either static loading that leads to a decrease of glycosaminoglycans (GAG) and proteoglycan synthesis^{43,44} or dynamic compression which stimulates protein and proteoglycan synthesis^{47,55,56}. To date, several studies have been conducted to investigate the responses of chondrocytes to mechanical effects in order to understand their role in the pathology of diseases such as osteoarthritis and rheumatoid arthritis.^{41,42,43,44,49,54,71,72}

Targeting of receptors and molecules involved in the signal transduction system may provide a means of controlling the response of chondrocytes to mechanical loading and disease, given the strong connection between mechanical load, inflammation and cartilage homeostasis.⁷³ State of the art data indicate that biomechanics and mechanotransduction in the articular cartilage have a primary role in cartilage health and pathology. Nevertheless, further research is necessary in order to understand chondrocyte signaling both in physiologic and pathologic conditions.

REFERENCES

- Goldring, M.B., *The role of the chondrocyte in osteoarthritis*. Arthritis Rheum, 2000. 43(9): p. 1916-26.
- Loeser, R.F., et al., *Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ*. Arthritis Rheum, 2012. 64(6): p. 1697-707.
- Racunica, T.L., et al., *Effect of physical activity on articular knee joint structures in community-based adults*. Arthritis Rheum, 2007. 57(7): p. 1261-8.
- Arden, N. and M.C. Nevitt, *Osteoarthritis: epidemiology*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2006. 20(1): p. 3-25.
- Guilak, F., *Biomechanical factors in osteoarthritis*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2011. 25(6): p. 815-23.
- Johnstone, B., et al., *Tissue engineering for articular cartilage repair--the state of the art*. Eur Cell Mater, 2013. 25: p. 248-67.
- Martin, J.A., S.M. Ellerbroek, and J.A. Buckwalter, *Age-related decline in chondrocyte response to insulin-like growth factor-I: the role of growth factor binding proteins*. J Orthop Res, 1997. 15(4): p. 491-8.
- Grodzinsky, A.J., et al., *Cartilage tissue remodeling in response to mechanical forces*. Annu Rev Biomed Eng, 2000. 2: p. 691-713.
- Guilak, F., Hung, C.T., *Physical regulation of cartilage metabolism*, in *Basic Orthopaedic Biomechanics and Mechano-Biology*, V.C. Mow, Huijskes, R., Editor. 2005, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 179-207.
- Poole, C.A., S. Ayad, and J.R. Schofield, *Chondrons from articular cartilage: I. Immunolocalization of type VI collagen in the pericellular capsule of isolated canine tibial chondrons*. J Cell Sci, 1988. 90 (Pt 4): p. 635-43.
- Vanden Berg-Foels, W.S., et al., *Helium ion microscopy for high-resolution visualization of the articular cartilage collagen network*. J Microsc, 2012. 246(2): p. 168-76.
- Guilak, F., et al., *The pericellular matrix as a transducer of biomechanical and biochemical signals in articular cartilage*. Ann N Y Acad Sci, 2006. 1068: p. 498-512.
- Macri, L., D. Silverstein, and R.A. Clark, *Growth factor binding to the pericellular matrix and its importance in tissue engineering*. Adv Drug Deliv Rev, 2007. 59(13): p. 1366-81.
- Chen, C., et al., *Biomechanical properties and mechanobiology of the articular chondrocyte*. Am J Physiol Cell Physiol, 2013. 305(12): p. C1202-8.
- Guilak, F. and V.C. Mow, *The mechanical environment of the chondrocyte: a biphasic finite element model of cell-matrix interactions in articular cartilage*. J Biomech, 2000. 33(12): p. 1663-73.
- Alexopoulos, L.G., L.A. Setton, and F. Guilak, *The biomechanical role of the chondrocyte pericellular matrix in articular cartilage*. Acta Biomater, 2005. 1(3): p. 317-25.
- Michalek, A.J. and J.C. Iatridis, *A numerical study to determine pericellular matrix modulus and evaluate its effects on the micromechanical environment of chondrocytes*. J Biomech, 2007. 40(6): p. 1405-9.
- Knight, M.M., D.A. Lee, and D.L. Bader, *The influence of elaborated pericellular matrix on the deformation of isolated articular chondrocytes cultured in agarose*. Biochim Biophys Acta, 1998. 1405(1-3): p. 67-77.
- Choi, J.B., et al., *Zonal changes in the three-dimensional morphology of the chondron under compression: the relationship among cellular, pericellular, and extracellular deformation in articular cartilage*. J Biomech, 2007. 40(12): p. 2596-603.
- Halloran, J.P., et al., *Multiscale mechanics of articular cartilage: potentials and challenges of coupling musculoskeletal, joint, and microscale computational models*. Ann Biomed Eng, 2012. 40(11): p. 2456-74.
- Mow, V.C., et al., *Biphasic indentation of articular cartilage--II. A numerical algorithm and an experimental study*. J Biomech, 1989. 22(8-9): p. 853-61.
- V. C. Mow, N.M.B., L. A. Setton, F. Guilak, *Stress, Strain, Pressure and Flow Fields in Articular Cartilage and Chondrocytes*, in *Cell Mechanics and Cellular Engineering*, N.M.B. V. C. Mow, L. A. Setton, F. Guilak, Editor. 1994, Springer New York. p. 345-379.
- Ali Mobasheri, R.B.-J., Stuart D. Carter, Pablo Martin-Vasallo, Gundula Schulze-Tanzil, and Mehdi Shakibaei., *Functional Roles of Mechanosensitive Ion Channels, β 1 Integrins and Kinase Cascades in Chondrocyte Mechanotransduction*, in *Mechanosensitivity in Cells and Tis-*

- sues, K.I. Kamkin A, Editor. 2005, Academia Publishing House Ltd.
24. D'Andrea, D.M., et al., *Lupus autoantibodies interact directly with distinct glomerular and vascular cell surface antigens*. Kidney Int, 1996. 49(5): p. 1214-21.
 25. Kizer, N., X.L. Guo, and K. Hruska, *Reconstitution of stretch-activated cation channels by expression of the alpha-subunit of the epithelial sodium channel cloned from osteoblasts*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997. 94(3): p. 1013-8.
 26. Wright, L.C., S. Chen, and B.D. Roufogalis, *Regulation of the activity and phosphorylation of the plasma membrane Ca(2+)-ATPase by protein kinase C in intact human erythrocytes*. Arch Biochem Biophys, 1993. 306(1): p. 277-84.
 27. Shakibaei, M., et al., *Signal transduction by beta1 integrin receptors in human chondrocytes in vitro: collaboration with the insulin-like growth factor-I receptor*. Biochem J, 1999. 342 Pt 3: p. 615-23.
 28. Glasson, S.S., et al., *Deletion of active ADAMTS5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis*. Nature, 2005. 434(7033): p. 644-8.
 29. Coleman, J.L., et al., *Diurnal variations in articular cartilage thickness and strain in the human knee*. J Biomech, 2013. 46(3): p. 541-7.
 30. Widmyer, M.R., et al., *High body mass index is associated with increased diurnal strains in the articular cartilage of the knee*. Arthritis Rheum, 2013. 65(10): p. 2615-22.
 31. Mosher, T.J., et al., *Change in knee cartilage T2 at MR imaging after running: a feasibility study*. Radiology, 2005. 234(1): p. 245-9.
 32. Eckstein, F., et al., *Effect of physical exercise on cartilage volume and thickness in vivo: MR imaging study*. Radiology, 1998. 207(1): p. 243-8.
 33. Eckstein, F., et al., *Functional analysis of articular cartilage deformation, recovery, and fluid flow following dynamic exercise in vivo*. Anat Embryol (Berl), 1999. 200(4): p. 419-24.
 34. Eckstein, F., M. Hudelmaier, and R. Putz, *The effects of exercise on human articular cartilage*. J Anat, 2006. 208(4): p. 491-512.
 35. Liu, F., et al., *In vivo tibiofemoral cartilage deformation during the stance phase of gait*. J Biomech, 2010. 43(4): p. 658-65.
 36. Sanchez-Adams, J., et al., *The mechanobiology of articular cartilage: bearing the burden of osteoarthritis*. Curr Rheumatol Rep, 2014. 16(10): p. 451.
 37. Van de Velde, S.K., et al., *Increased tibiofemoral cartilage contact deformation in patients with anterior cruciate ligament deficiency*. Arthritis Rheum, 2009. 60(12): p. 3693-702.
 38. Kurz, B., et al., *Influence of tissue maturation and anti-oxidants on the apoptotic response of articular cartilage after injurious compression*. Arthritis Rheum, 2004. 50(1): p. 123-30.
 39. Patwari, P., et al., *Proteoglycan degradation after injurious compression of bovine and human articular cartilage in vitro: interaction with exogenous cytokines*. Arthritis Rheum, 2003. 48(5): p. 1292-301.
 40. Loening, A.M., et al., *Injurious mechanical compression of bovine articular cartilage induces chondrocyte apoptosis*. Arch Biochem Biophys, 2000. 381(2): p. 205-12.
 41. Wong, M., M. Siegrist, and X. Cao, *Cyclic compression of articular cartilage explants is associated with progressive consolidation and altered expression pattern of extracellular matrix proteins*. Matrix Biol, 1999. 18(4): p. 391-9.
 42. Guilak, F., et al., *The effects of matrix compression on proteoglycan metabolism in articular cartilage explants*. Osteoarthritis Cartilage, 1994. 2(2): p. 91-101.
 43. Herberhold, C., et al., *An MR-based technique for quantifying the deformation of articular cartilage during mechanical loading in an intact cadaver joint*. Magn Reson Med, 1998. 39(5): p. 843-50.
 44. Armstrong, C.G., A.S. Bahrani, and D.L. Gardner, *In vitro measurement of articular cartilage deformations in the intact human hip joint under load*. J Bone Joint Surg Am, 1979. 61(5): p. 744-55.
 45. Schneiderman, R., D. Keret, and A. Maroudas, *Effects of mechanical and osmotic pressure on the rate of glycosaminoglycan synthesis in the human adult femoral head cartilage: an in vitro study*. J Orthop Res, 1986. 4(4): p. 393-408.
 46. Gray, M.L., et al., *Mechanical and physiochemical determinants of the chondrocyte biosynthetic response*. J Orthop Res, 1988. 6(6): p. 777-92.
 47. Kim, Y.J., et al., *Mechanical regulation of cartilage biosynthetic behavior: physical stimuli*. Arch Biochem Biophys, 1994. 311(1): p. 1-12.
 48. Torzilli, P.A., X.H. Deng, and M. Ramcharan, *Effect of compressive strain on cell viability in statically loaded articular cartilage*. Biomech Model Mechanobiol, 2006. 5(2-3): p. 123-32.
 49. Fitzgerald, J.B., et al., *Shear- and compression-induced chondrocyte transcription requires MAPK activation in cartilage explants*. J Biol Chem, 2008. 283(11): p. 6735-43.
 50. Berenbaum, F., *Signaling transduction: target in osteoarthritis*. Curr Opin Rheumatol, 2004. 16(5): p. 616-22.
 51. Vincenti, M.P. and C.E. Brinckerhoff, *Transcriptional regulation of collagenase (MMP-1, MMP-13) genes in arthritis: integration of complex signaling pathways for the recruitment of gene-specific transcription factors*. Arthritis Res, 2002. 4(3): p. 157-64.
 52. Klooster, A.R. and S.M. Bernier, *Tumor necrosis factor alpha and epidermal growth factor act additively to inhibit matrix gene expression by chondrocyte*. Arthritis Res Ther, 2005. 7(1): p. R127-38.
 53. Badger, A.M., et al., *SB 203580 inhibits p38 mitogen-activated protein kinase, nitric oxide production, and inducible nitric oxide synthase in bovine cartilage-derived chondrocytes*. J Immunol, 1998. 161(1): p. 467-73.
 54. Buschmann, M.D., et al., *Mechanical compression modulates matrix biosynthesis in chondrocyte/agarose*

- culture. *J Cell Sci*, 1995. 108 (Pt 4): p. 1497-508.
55. Sah, R.L., et al., *Biosynthetic response of cartilage explants to dynamic compression*. *J Orthop Res*, 1989. 7(5): p. 619-36.
 56. Korver, T.H., et al., *Effects of loading on the synthesis of proteoglycans in different layers of anatomically intact articular cartilage in vitro*. *J Rheumatol*, 1992. 19(6): p. 905-12.
 57. Chowdhury, T.T., et al., *Dynamic compression counteracts IL-1beta induced inducible nitric oxide synthase and cyclo-oxygenase-2 expression in chondrocyte/agarose constructs*. *Arthritis Res Ther*, 2008. 10(2): p. R35.
 58. Gassner, R., et al., *Cyclic tensile stress exerts antiinflammatory actions on chondrocytes by inhibiting inducible nitric oxide synthase*. *J Immunol*, 1999. 163(4): p. 2187-92.
 59. Madhavan, S., et al., *Biomechanical signals exert sustained attenuation of proinflammatory gene induction in articular chondrocytes*. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006. 14(10): p. 1023-32.
 60. Dossumbekova, A., et al., *Biomechanical signals inhibit IKK activity to attenuate NF-kappaB transcription activity in inflamed chondrocytes*. *Arthritis Rheum*, 2007. 56(10): p. 3284-96.
 61. Leong, D.J., et al., *Mechanotransduction and cartilage integrity*. *Ann N Y Acad Sci*, 2011. 1240: p. 32-7.
 62. Wang, N., J.D. Tytell, and D.E. Ingber, *Mechanotransduction at a distance: mechanically coupling the extracellular matrix with the nucleus*. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009. 10(1): p. 75-82.
 63. Urban, J.P., A.C. Hall, and K.A. Gehl, *Regulation of matrix synthesis rates by the ionic and osmotic environment of articular chondrocytes*. *J Cell Physiol*, 1993. 154(2): p. 262-70.
 64. Mobasheri, A., et al., *Characterization of a stretch-activated potassium channel in chondrocytes*. *J Cell Physiol*, 2010. 223(2): p. 511-8.
 65. O'Connor, C.J., et al., *TRPV4-mediated mechanotransduction regulates the metabolic response of chondrocytes to dynamic loading*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014. 111(4): p. 1316-21.
 66. Dolmetsch, R.E., et al., *Differential activation of transcription factors induced by Ca2+ response amplitude and duration*. *Nature*, 1997. 386(6627): p. 855-8.
 67. Fanning, P.J., et al., *Mechanical regulation of mitogen-activated protein kinase signaling in articular cartilage*. *J Biol Chem*, 2003. 278(51): p. 50940-8.
 68. Chai, D.H., et al., *Alphav and beta1 integrins regulate dynamic compression-induced proteoglycan synthesis in 3D gel culture by distinct complementary pathways*. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010. 18(2): p. 249-56.
 69. Liang, W., et al., *Periodic mechanical stress stimulates the FAK mitogenic signal in rat chondrocytes through ERK1/2 activity*. *Cell Physiol Biochem*, 2013. 32(4): p. 915-30.
 70. Ruoslahti, E. and M.D. Pierschbacher, *New perspectives in cell adhesion: RGD and integrins*. *Science*, 1987. 238(4826): p. 491-7.
 71. Melas, I.N., et al., *Modeling of signaling pathways in chondrocytes based on phosphoproteomic and cytokine release data*. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014. 22(3): p. 509-18.
 72. Spyropoulou, A., K. Karamesinis, and E.K. Basdra, *Mechanotransduction pathways in bone pathobiology*. *Biochim Biophys Acta*, 2015. 1852(9): p. 1700-8.
 73. Vincent, T.L., *Targeting mechanotransduction pathways in osteoarthritis: a focus on the pericellular matrix*. *Curr Opin Pharmacol*, 2013. 13(3): p. 449-54.

ΕΚΛΙΠΟΝΤΕΣ ΣΥΝΑΔΕΛΦΟΙ



ΕΙΣ ΜΝΗΜΗΝ ΓΕΡΑΣΙΜΟΥ ΘΕΟΔΩΡΑΤΟΥ 1952-2016

Στις 22-5-2016 έφυγε αιφνιδίως από τη ζωή ο ΓΕΡΑΣΙΜΟΣ (ΜΑΚΗΣ) ΘΕΟΔΩΡΑΤΟΣ, εκλεκτός συνάδελφος, συνεργάτης και φίλος.

Ο εκλιπών γεννήθηκε το 1952 και σπούδασε στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών. Εκπαιδεύθηκε στην Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική του Νοσοκομείου ΚΑΤ (1980-1983), απ' όπου έλαβε και τη διδακτορική του διατριβή. Στην Πανεπιστημιακή Κλινική διακρίθηκε τόσο για τα προσωπικά του χαρίσματα, όσο και για την εργατικότητα και την κατάρτισή του. Εν συνεχεία, για μια τριετία, εργάστηκε στην Ορθοπαιδική Κλινική του Νοσοκομείου Παπαδημητρίου, όπου απέκτησε ιδιαίτερη εμπειρία στην Ψυχρά Ορθοπαιδική. Το 1986, με την εφαρμογή του ΕΣΥ και την ίδρυση της Ορθοπαιδικής Κλινικής του Νοσοκομείου Ε.Ε.Σ., διορίζεται Επιμελητής Β'. Στην Κλινική αυτή εργάστηκε επί 30 συναπτά έτη, τα τελευταία οκτώ ως Διευθυντής.

Ο ΓΕΡ. ΘΕΟΔΩΡΑΤΟΣ, θα έλεγα ότι αφιέρωσε τη ζωή του στην υπηρεσία της Κλινικής και ευρύτερα του Νοσ. Ε.Ε.Σ., συμβάλλοντας στην οργάνωση και στην εν γένει εξέλιξή της. Ασχολήθηκε ιδιαίτερα με το Τραύμα και υπήρξε από τους πρωτοπόρους των ενδομυελικών πλώσεων στον τόπο μας με μαζικό χειρουργικό έργο, εκπαίδευση συναδέλφων και πληθώρα ομιλιών, ανακοινώσεων και δημοσιεύσεων. Επίσης, ιδιαίτερα ασχολήθηκε με την αντικατάσταση των μεγάλων αρθρώσεων.

Πέρα όμως από τις αναφερθείσες οργανωτικές και επιστημονικές - χειρουργικές ικανότητές του, ο ΓΕΡ. ΘΕΟΔΩΡΑΤΟΣ υπήρξε άνθρωπος αρχών και ουσίας, πρότυπο ιατρού και συναδέλφου. Συνέδεσε το όνομά του με την ανιδιοτελή προσφορά στον πάσχοντα και τη διδασκαλία και εκπαίδευση των νέων ιατρών.

Ο εκλιπών άφησε πρόωρα πίσω την αγαπητή σύζυγό του Αριέτα και τα άξια παιδιά του Ντορίνα και Ηλία. Στην οικογένειά του, όπως και στην Ορθοπαιδική Κλινική, άφησε δυσαναπλήρωτο κενό. Την απώλειά του θα απαλύνουν οι αρετές, το παράδειγμα και η απεγάδιαστη ζωή του.

Τιμώντας τη μνήμη του, στην αίθουσα χειρουργείου της Ορθοπαιδικής Κλινικής του Νοσοκομείου Ε.Ε.Σ. εδόθη το όνομα ΓΕΡΑΣΙΜΟΣ ΘΕΟΔΩΡΑΤΟΣ.

Ι. Σ. Μαρής
