οστούν

΄Εκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών (ΕΕΜΜΟ)

Τόμος 13
Τεύχος 3
Ιούλιος-Αύγουστος-Σεπτέμβριος 2002

PORT PAYE HELLAS
Κ.Δ.Α.
ΕΛΛΑΣ
ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ 341/90
Θράκης 2, Μαρούσι 152 24

ISSN 1106-109X

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Τόμος 13, Τεύχος 3, Ιούλιος-Αύγουστος-Σεπτέμβριος 2002

Η επίδραση της κυκλικής ενδορρινικής χορήγησης 200IU καλσιτονίνης σολομού στην οστική πυκνότητα και στους δείκτες οστικής εναλλαγής γυναικών με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση

Ε. Κασκάνη και συν.....140

Διαχρονικές μεταβολές στη συχνότητα των καταγμάτων του ισχίου στην Ελλάδα το διάστημα 1977-1997

Ι. Πασπάτη και συν 149

Η Ιστορία των τειχών της Ακρόπολης των Αθηνών και η φυσική ιστορία της δευτερογενούς πώρωσης των καταγμάτων

Γ.Π. Λυρίτης 162

Εκπαίδευση ισορροπίας και άσκηση σε γηριατρικούς ασθενείς

M. Runge και συν 166

Ορισμένα λαχανικά (που συνήθως καταναλώνουμε) έχουν την ικανότητα να ρυθμίζουν τον μεταβολισμό των οστών

R.C. Mühlbauer και συν 173

Η παραθορμόνη και ο έλεγχος του ασβεστίου του ορού

R.V. Talmage και συν 178

Οδηγίες προς τους συγγραφείς 186

The effect of cyclical administration of 200IU intranasal salmon calcitonin on bone mineral density and bone metabolism indices in women with postmenopausal osteoporosis

E.Kaskani et al 140

Secular trends of hip fracture epidemiology in Greece during 1977-1997

I. Paspati et al 149

The history of the walls of the Acropolis of Athens and the natural history of secondary fracture healing process

G.P. Lyritis 162

Balance training and exercise in geriatric patients

M. Runge et al 166

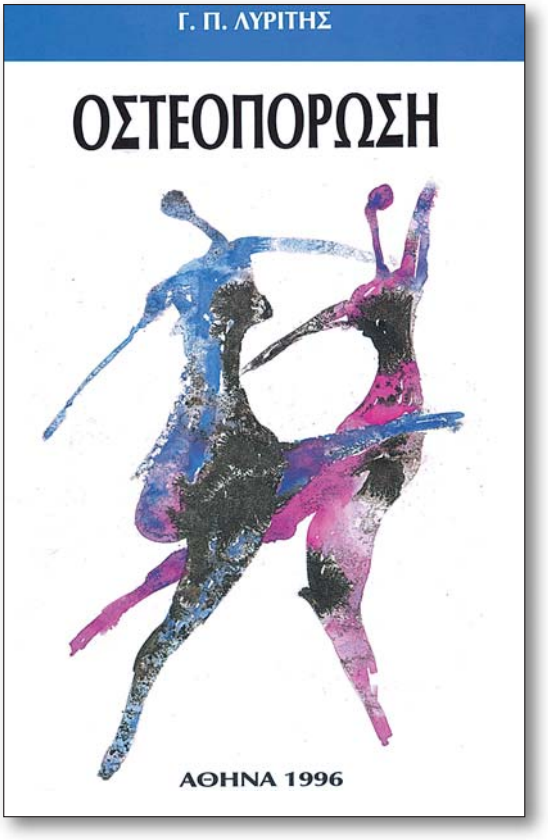
Some vegetables (commonly consumed by humans) efficiently modulate bone metabolism

R.C. Mühlbauer et al 173

Parathyroid hormone and plasma calcium control: an editorial

R.V. Talmage et al 178

Instructions to authors 186



ΟΣΤΟΥΝ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Τιμή τεύχους € 6
Ετήσια συνδρομή € 24
Φαρμακευτικές εταιρίες € 48

ΕΚΔΟΤΗΣ
Γεώργιος Λυρίτης

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ
Γεώργιος Τζάνος

ΜΕΛΗ ΕΚΔΟΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Βοσκάκη Ειρήνη	Πασπάτη Ιωάννα
Ιωακειμίδης Δημήτριος	Ράπτου Παναγιώτα
Καπετάνος Γεώργιος	Σάπκας Γεώργιος
Καραχάλιος Θεόφιλος	Τζαγκαράκης Γεώργιος
Μπάκας Ελευθέριος	Τροβάς Γεώργιος
Παπαγγελόπουλος Παναγιώτης	Χάλντη Λούμπνα
Παπαϊωάννου Νικόλαος	Χατζηδάκης Δημήτριος

ISSN 1106 109X

QUARTERLY PUBLICATION OF THE HELLENIC SOCIETY FOR THE STUDY OF BONE METABOLISM

EDITOR
George Lyritis

ASSISTANT EDITOR
George Tzanos

EDITORIAL BOARD

I. Voskaki	I. Paspati
D. Ioakimidis	P. Raptou
G. Kapetanos	G. Sapkas
Th. Karahalios	G. Tzagarakis
E. Bakas	G. Trovas
P. Papagelopoulos	L. Khaldi
N. Papaioannou	D. Hadjidakis

Συνδρομές/Διαφημίσεις: κα Φωτεινή Παχούλα, Τηλ. 210 6128606

DTP: Υλοποίηση, Τηλ 210 6142203, Παραγωγή: Press Line, Τηλ 210 5225479

Mega-Calcium Sandoz®

Γαλακτογλυκονικό ασβέστιο 5.23 g
Ανθρακικό ασβέστιο 0.80 g

Σύνθεση: Γαλακτογλυκονικό ασβέστιο 5,23 g, Ανθρακικό ασβέστιο 0,80 g. **Ιδιότητες:** Το Mega-Calcium Sandoz περιέχει 1000 mg ιονιζομένου ασβεστίου ανά δισκίο. Η υψηλή αυτή περιεκτικότης εξασφαλίζει καλύτερη εντερική απορρόφηση και αυξημένη αντιστοίχως εναπόθεση ασβεστίου στον σκελετό. Το Mega-Calcium Sandoz έχει πολύ ευχάριστη γεύση και εξαίρετη ανεκτικότητα. Ανταποκρίνεται έτσι πλήρως στις απαιτήσεις της ασβεστιοθεραπείας με μεγάλες δόσεις. **Ενδείξεις:** Αυξημένες ανάγκες σε ασβέστιο. **Δοσολογία:** Η συνήθης ημερήσια δόση είναι 500-1000 mg, που καλύπτουν τουλάχιστον το 70% της συνιστώμενης διαιτητικής πρόσληψης. Σε βαριές περιπτώσεις, μπορεί να απαιτηθούν έως 2000 mg κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας. (Τα αναβράζοντα δισκία διαλύονται σ' ένα ποτήρι νερό). **Αντενδείξεις:** Υπερευαισθησία στο φάρμακο, υπερασβεστιαιμία (π.χ. επί υπερπαραθυρεοειδισμού, υπερδοσολογίας βιταμίνης D, απασβεστωτικών νεοπλασμάτων - όπως το πλασμοκύτωμα, οστικών μεταστάσεων), βαριά νεφρική ανεπάρκεια, υπερασβεστιουρία. **Προφυλάξεις:** Σε περίπτωση ελαφράς υπερασβεστιουρίας (άνω των 300 mg/ 24ωρο), όπως επίσης επί χρονίας νεφρικής ανεπαρκείας ή όταν υπάρχει προδιάθεση νεφρολιθιάσεως, πρέπει να διενεργείται τακτικός έλεγχος της ασβεστιουρίας. Εάν θεωρηθεί αναγκαίο, πρέπει να μειωθεί η δόση ή να διακοπεί η θεραπεία. Σε ασθενείς επιρρεπείς σε σχηματισμό λίθων στις ουροφόρες οδούς, συνιστάται η λήψη αυξημένης ποσότητας υγρών. Κατά την διάρκεια της ασβεστιοθεραπείας πρέπει να αποφεύγεται η λήψη υψηλών δόσεων βιταμίνης D, εκτός εάν υπάρχει ένδειξη για τη χορήγησή της. Το περιεχόμενο σε νάτριο που είναι 0,4 g/δισκίο, πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη στους ασθενείς που χρειάζονται δίαιτα πτωχή σε νάτριο. Τα δισκία να φυλάγονται σε μέρος απρόσιτο στα παιδιά. **Αλληλεπιδράσεις:** Το Mega-Calcium Sandoz δεν πρέπει να χορηγείται πριν την παρέλευση 3 ωρών από τη λήψη τετρακυκλίνης από το στόμα ή φθοριούχων (πιθανή παρεμβαση στην απορρόφηση). Η ταυτόχρονη θεραπεία με βιταμίνη D προάγει την απορρόφηση του ασβεστίου. Η απορρόφηση του ασβεστίου από τον γαστρεντερικό σωλήνα μπορεί να ελαττωθεί από την ταυτόχρονη λήψη ορισμένων τροφών όπως είναι το σπανάκι, το ρηύ, τα πίτουρα, τα δημητριακά, το γάλα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα. Χορηγούμενο σε υψηλές δόσεις μαζί με βιταμίνη D το ασβέστιο μπορεί να ελαττώσει την ανταπόκριση προς το verapamil και πιθανόν και προς άλλους αναστολείς των διαύλων του ασβεστίου. Σε ασθενείς υπό θεραπεία με δακτυλίτιδα η χορήγηση μεγάλων δόσεων ασβεστίου από το στόμα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καρδιακής αρρυθμίας. **Παρενέργειες:** Πολύ σπάνια παρατηρούνται ελαφρές γαστρεντερικές διαταραχές (μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα ή διάρροια). **Αντιμετώπιση δηλητηριάσεως:** Δεν έχουν αναφερθεί ποτέ σοβαρές οξείες δηλητηριάσεις με Mega-Calcium Sandoz. Αν χρειαστεί, συνιστάται συμπτωματική θεραπεία. Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων Αθηνών: 210 779 3777. **Συσκευασία:** Αναβράζοντα δισκία: 2 φιαλίδια των 10 δισκίων. Λ.Τ.: 4,32 €

Ανανεωμένο

Βελτιωμένη γεύση
Άριστη διαλυτότητα
Χωρίς ίζημα

Περιλαμβάνεται στη ΛΙΣΤΑ των συνταγογραφούμενων φαρμάκων

NOVARTIS

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή. Συμπληρώστε την "**ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ**". Αναφέρατε:

- **ΟΛΕΣ** τις ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Νέα φάρμακα
- Τις **ΣΟΒΑΡΕΣ** ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Γνωστά φάρμακα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τ.Θ. 52001
144 10 Μεταμόρφωση
ΤΗΛ. 210 28 11 712
e-mail: novartis_gr@attglobal.net

Γραφείο Θεσσαλονίκης:
Βασ. Όλγας 216
551 33 Καλαμαριά
ΤΗΛ. 2310 424 039

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ: 210 282 8812

YL 10 1102/CAFF/KA Υλοποίηση

ΟΣΤΟΥΝ (2002) 13 (3): 140-148 Πρωτότυπη

Η επίδραση της κυκλικής ενδορρινικής χορήγησης 200IU καλσιτονίνης σολομού στην οστική πυκνότητα και στους δείκτες οστικής εναλλαγής γυναικών με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση

Ε. ΚΑΣΚΑΝΗ, Γ.Π. ΛΥΡΙΤΗΣ, ΧΡ. ΚΟΣΜΙΔΗΣ, Α. ΓΑΛΑΝΟΣ, Γ. ΑΝΤΥΠΑΣ, Κ. ΧΩΡΙΑΝΟΠΟΥΛΟΣ, Α. ΓΙΑΓΚΟΖΗΣ, Κ. ΙΛΙΑΔΟΥ, Α. ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗΣ, Κ. ΚΑΤΣΙΜΙΧΑΣ, Α. ΚΟΣΚΙΝΑΣ, ΑΙΚ. ΜΑΤΣΟΥΚΑ
Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο ΚΑΤ, Κηφισιά.

Περίληψη

Στην παρούσα εργασία μελετήσαμε την επίδραση της κυκλικής ενδορρινικής χορήγησης 200IU καλσιτονίνης σολομού για χρονικό διάστημα ενός έτους στην οστική πυκνότητα (ΟΠ) και στους δείκτες οστικού μεταβολισμού γυναικών με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Στη μελέτη συμμετείχαν 102 γυναίκες, οι οποίες χωρίστηκαν τυχαία σε 2 ομάδες. Οι γυναίκες της πρώτης ομάδας (n=57) ελάμβαναν 200IU καλσιτονίνης σολομού ενδορρινικά καθημερινά σε κυκλικό σχήμα διάρκειας ενός μηνός (Miacalcic nasal 200, Novartis, Basle, Switzerland), 500mg στοιχειακού ασβεστίου και 0,25μg 1α(OH) βιταμίνης D3 καθημερινά. Οι γυναίκες της δεύτερης ομάδας (n=45) ελάμβαναν μόνο ασβέστιο και βιταμίνη D στις προαναφερόμενες δόσεις. Ο έλεγχος που έγινε στην έναρξη στους 6 και 12 μήνες της μελέτης περιελάμβανε μέτρηση ΟΠ στην περιοχή της ΟΜΣΣ και του ισχίου, καθώς και έλεγχο μεταβολισμού του ασβεστίου και δεικτών οστικού μεταβολισμού (ασβέστιο ορού, ασβέστιο ούρων 24ώρου, παραθορμόνη, ολικό και οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης, οστεοκαλσίνη, ασβέστιο/κρεατινίνη ούρων 2ώρου, D-πυριδολίνη/κρεατινίνη ούρων 2ώρου). Τα χαρακτηριστικά των γυναικών στις δύο ομάδες, όσον αφορά την ηλικία, το σωματικό βάρος, το ύψος, την ΟΠ της ΟΜΣΣ και του ισχίου και τους βιοχημικούς οστικούς δείκτες, δεν παρουσίαζαν σημαντικές διαφορές κατά την έναρξη της μελέτης. Τη μελέτη ολοκλήρωσαν 91 γυναίκες (50 στην ομάδα της καλσιτονίνης και 41 στη δεύτερη ομάδα). Η ομάδα της καλσιτονίνης παρουσίασε σημαντική αύξηση της ΟΠ στην ΟΜΣΣ τόσο σε σχέση με τις αρχικές τιμές (3,02%, p=0,005), όσο και σε σχέση με τη δεύτερη ομάδα (p=0,009), καθώς επίσης αύξηση της ΟΠ στον αυχένα του μηριαίου οστού σε σχέση με τις αρχικές τιμές (3,07%, p=0,0005) και σε σχέση με τη δεύτερη ομάδα (p=0,0005), στο τρίγωνο Ward's σε σχέση με τις αρχικές τιμές (2,92%, p=0,009) και σε σχέση με τη δεύτερη ομάδα (p=0,005) και στον μείζονα τροχαντήρα σε σχέση με τις αρχικές τιμές (3,38%, p=0,007) και σε σχέση με τη δεύτερη ομάδα (p=0,01). Οι γυναίκες της ομάδας της καλσιτονίνης παρουσίασαν μείωση των τιμών ασβέστιο/κρεατινίνη ούρων 2ώρου νήστεως (6,13% μείωση, p=0,001) και των τιμών D-πυριδολίνη/κρεατινίνη ούρων 2ώρου νήστεως (6,30% μείωση, p=0,001), του οστικού κλάσματος της αλκαλικής φωσφατάσης (3,62% μείωση, p=0,003) και της παραθορμόνης (2,52% μείωση p=0,005) σε σχέση με τις αρχικές τιμές και σε σχέση με τη δεύτερη ομάδα (p<0,0005). Συμπερασματικά, η κυκλική χορήγηση 200IU καλσιτονίνης δείχνει να έχει ικανοποιητική επίδραση στον οστικό μεταβολισμό και στην ΟΠ γυναικών με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση.

Λέξεις κλειδιά: Οστική Πυκνότητα, Ενδορρινική Καλσιτονίνη Σολομού, Μετεμμηνοπαυσιακή Οστεοπόρωση, Βιοχημικοί Οστικοί Δείκτες.

The effect of cyclical administration of 200IU intranasal salmon calcitonin on bone mineral density and bone metabolism indices in women with postmenopausal osteoporosis

E. KASKANI, G.P. LYRITIS, CH. KOSMIDIS, A. GALANOS, G. ANDYPAS, K. CHORIANOPOULOS,

A. GIAGIOSIS, K. ILIADOU, A. KARAGIANNIS, K. KATSIMICHAS, A. KOSKINAS, E. MATSOUKA
Laboratory for the Research of Musculoskeletal System (LRMS), University of Athens, KAT Hospital, Kifisia, Hellas.

Summary

A multicenter prospective open randomized controlled study was conducted in order to study the effect of cyclical administration of 200IU intranasal salmon calcitonin on lumbar spine and hip bone mineral density (BMD), and biochemical markers of bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis over a period of one year. A total of 102 randomly assigned women received either 200IU nasal salmon calcitonin (Miacalcic nasal 200, Novartis, Basle, Switzerland) daily for alternative cycles of one month with one month interval, 500mg elemental calcium and 0.25μg 1α(OH)D 3 continuously (n=57 women), or only 500mg calcium and 0.25μg 1α (OH) D3 (n=45 women). BMD of the lumbar spine and hip and biochemical parameters reflecting calcium metabolism and bone turnover (serum Ca and P, PTH, total and bone specific alkaline phosphatase and osteocalcin levels, 24h urinary calcium and morning Ca/creatinine, and D-pyrilinks/creatinine ratio) were performed at baseline, 6 and 12 months. Baseline characteristics of participants, including age, body mass index, lumbar and hip BMD, and biochemical markers, were similar among the two groups. Ninety one patients completed the study (50 in the salmon calcitonin nasal spray group and 41 in the other group). Lumbar bone mineral density was increased significantly in the salmon calcitonin group from baseline (3.02%, p=0.005) and in comparison with the other group (p=0.009). Salmon calcitonin group had also a significant increase in femoral neck BMD compared with baseline values (3.07%, p=0.0005) and in comparison with the other group (p=0.0005), in Ward's triangle BMD (2.92% from baseline values, p=0.009) and in comparison with the other group (p=0.005) and in trochanter BMD (3.38% from baseline values, p=0.007) and in comparison with the other group (p=0.01). Bone specific alkaline phosphatase levels were decreased significantly from baseline in the salmon calcitonin treated group (-3.62%, p=0.003). In salmon calcitonin treated group, there was also a significant decrease in PTH serum levels compared with baseline (-2,52%, p=0.005) and in comparison with the other group (p<0.0005). Urinary Ca/creatinine and D-pyrilinks/creatinine levels were also decreased significantly from baseline in the salmon calcitonin treated group (-6.13% and -6.30% respectively, p=0.001). Cyclical treatment with 200IU intranasal salmon calcitonin provides an adequate effect on bone turnover and BMD in postmenopausal women with osteoporosis.

Keywords: Bone Mass, Nasal Salmon Calcitonin, Postmenopausal Osteoporosis, Biochemical Bone Markers.

Εισαγωγή

Λόγω της αντιοστεοκλαστικής της δράσης, η καλσιτονίνη έχει χρησιμοποιθεί ευρέως τα τελευταία 18 έτη στη θεραπεία της οστεοπόρωσης [1-5]. Η χρήση της ενδορρινικής καλσιτονίνης σολομού στην αντιμετώπιση της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης έχει μελετηθεί σε σειρά εργασιών από τις οποίες προκύπτει η ευνοϊκή δράση του φαρμάκου στην οστική πυκνότητα (ΟΠ) [1-4] και στη μείωση των σπονδυλικών καταγμάτων [6]. Στην πολυκεντρική μελέτη PROOF, διάρκειας 5 ετών, στην οποία μελετάται η συνεχής ενδορρινική χορήγηση 200 IU καλσιτονίνης σολομού στην ΟΠ και στα κατάγματα ασθενών με εγκατεστημένη οστεοπόρωση [6], η σημαντική ελάττωση των σπονδυλικών καταγμάτων (36% σε σχέση με την ομάδα control) δεν συνοδεύτηκε από ανάλογη αύξηση της ΟΠ (1,5% σε σχέση με την ομάδα control). Η μικρή σχετικά αύξηση της ΟΠ, παρά τη σημαντική ελάττωση των σπονδυλικών καταγμάτων, πιθανώς σχετίζεται με τη διαπιστωθείσα σε πολλές μελέτες μείωση της δραστικότητας της καλσιτονίνης μετά από μακροχρόνια συνεχή χορήγηση αυτής [5, 7-12] και έχει αποδοθεί σε ανάπτυξη αντισωμάτων [13-15], δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό [16,17] αλλά κυρίως σε μείωση της ευαισθησίας και του αριθμού των υποδοχέων της καλσιτονίνης στις οστεοκλάστες (down regulation phenomenon) [18,19]. Τα δεδομένα αυτά οδήγησαν στον σχεδιασμό μελετών με κυκλικά σχήματα καλσιτονίνης [12, 20-25]. Σκοπός της εργασίας μας ήταν η μελέτη της επίδρασης της κυκλικά χορηγούμενης 200 IU ενδορρινικής καλσιτονίνης σολομού στην οστική πυκνότητα (ΟΠ) και στους βιοχημικούς δείκτες οστικού μεταβολισμού γυναικών με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση.

Υλικό και μέθοδος

Μελετήθηκαν 102 γυναίκες, ηλικίας 51 έως 70 ετών, με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση (T-score < -2.5 SD σε μία από τις περιοχές μέτρησης). Οι γυναίκες δεν είχαν λάβει αγωγή με φάρμακα που επιδρούν στον οστικό μεταβολισμό για τουλάχιστον 6 μήνες πριν την έναρξη της μελέτης. Αποκλείστηκαν γυναίκες με δευτεροπαθή οστεοπόρωση, νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια, παθήσεις θυρεοειδούς, λήψη θυροξίνης, νεοπλάσματα, αιματολογικά νοσήματα και άλλες χρόνιες παθήσεις που είναι δυνατόν να επηρεάσουν τον οστικό μεταβολισμό. Η μελέτη ήταν προοπτική, ανοιχτή, διπλή, τυχαιοποιημένη.

	1η Ομάδα (200IU καλσιτονίνης) (n=57)		2η Ομάδα (n=45)		
	Μέση τιμή	S.D.	Μέση τιμή	S.D.	p-value
Ηλικία (έτη)	59,57	7,61	58,9	6,25	N.S.
Βάρος σώματος (kgr)	64,87	10,3 .	66,72	9,87	N.S.
΄Υψος (cm)	155,6	5,7 9	154,2	6,23	N.S.
BMI (Kgr/m^2)	26,73	3,89	28,09	4,13	N.S.
Οστική πυκνότητα (ΟΠ) Ο2-Ο4 (gr/cm^2)	0,847	0,113	0,875	0,124	N.S.
ΟΠ αυχένα μηριαίου (gr/cm^2)	0,717	0,112	0,722	0,09	N.S.
ΟΠ τριγώνου Ward's (gr/cm^2)	0,590	0,124	0,596	0,114	N.S.
ΟΠ μείζονα τροχαντήρα (gr/cm^2)	0,644	0,09	0,642	0,085	N.S.
Ασβέστιο ορού (8.2-10.2 mg%)	10,04	0,325	9,93	0,404	N.S.
Παραθορμόνη (15-65 pg/ml)	42,82	15,86	41,61	16,73	N.S.
Αλκαλική φωσφατάση (40-104 U/L)	200,56	57,77	217	53,65	N.S.
Οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης (25-55 ετών: 11,6-30,6 U/L) (>56 ετών: 14,8-43 U/L)	22,23	7,79	22,85	9,28	N.S.
Οστεοκαλσίνη (20-48 ng/ml)	9,97	1,10	10,24	1,04	N.S.
Ασβέστιο ούρων 24ώρου (100-250 mg/24h)	187,61	76,41	186,97	62,84	N.S.
Ασβέστιο/κρεατινίνη ούρων 2ώρου (0,02-0,17)	11,45	7,24	9,19	5,92	N.S.
D-πυριδολίνη/κρεατινίνη ούρων 2ώρου (3-7,4 nM/mM)	8,41	3,57	8,03	2,61	N.S.

Πίν. 1: Χαρακτηριστικά ασθενών κατά την ένταξή τους στη μελέτη.

Οι γυναίκες χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες. Την πρώτη ομάδα αποτελούσαν 57 γυναίκες οι οποίες έλαβαν 200 IU ενδορρινικής καλσιτονίνης σολομού καθημερινά σε κυκλικό σχήμα διάρκειας ενός μηνός (Miacalcic nasal spray 200 IU, Novartis, Basle, Switzerland), σε συνδυασμό με 500 mg στοιχειακού ασβεστίου και 0,25 μg 1α (OH) D3. Τη δεύτερη ομάδα αποτελούσαν 45 γυναίκες οι οποίες έλαβαν μόνο 500 mg στοιχειακού ασβεστίου και 0,25 μg 1α (OH) D3 καθημερινά.

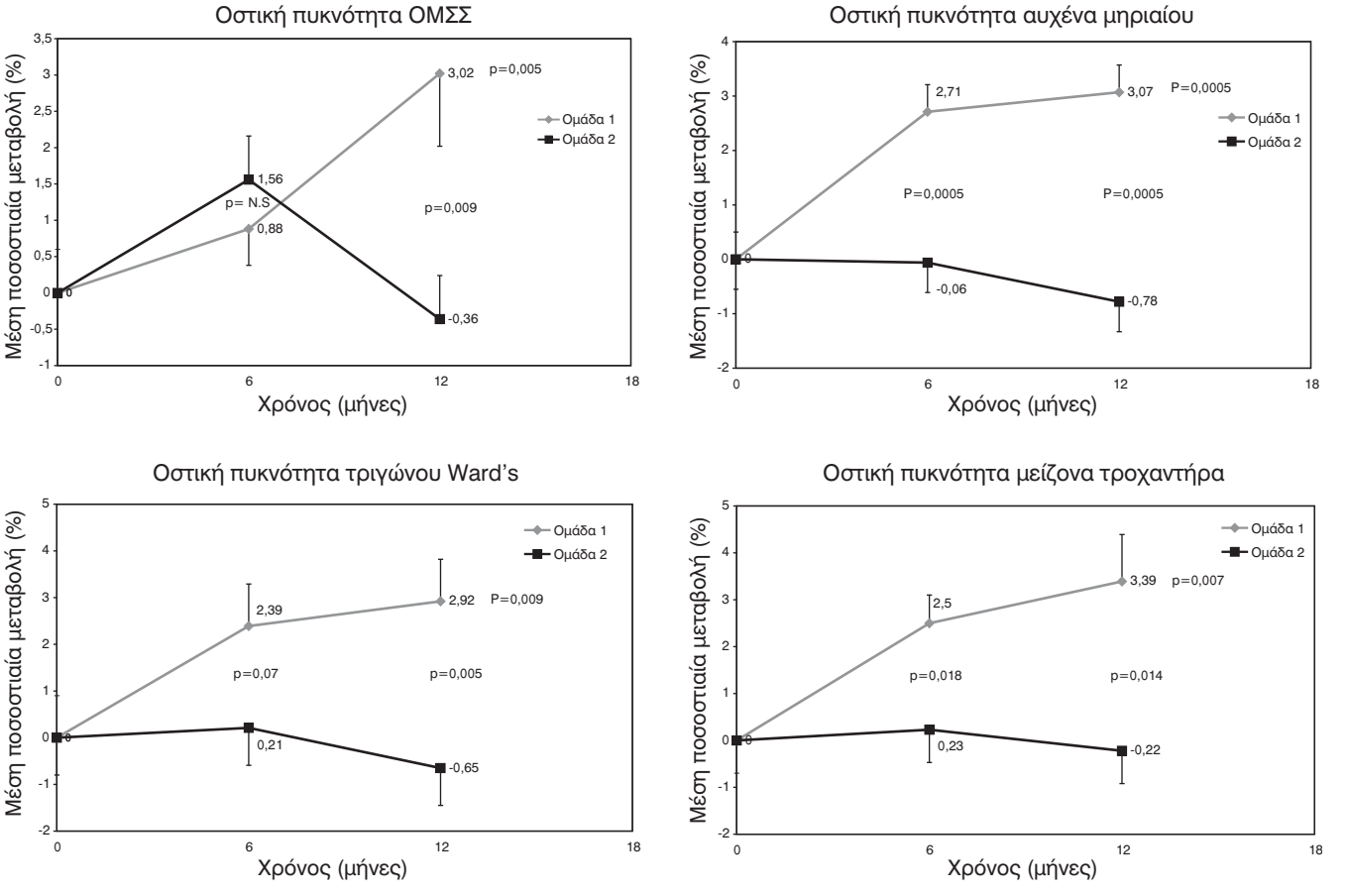
Οι παράμετροι που μελετήθηκαν κατά την έναρξη της μελέτης, στους 6 και 12 μήνες ήταν η οστική πυκνότητα (ΟΠ) στην περιοχή της ΟΜΣΣ, στον αυχένα, στο τρίγωνο Ward's και στον μείζονα τροχαντήρα του δεξιού μηριαίου, καθώς και βιοχημικές εξετάσεις που αφορούσαν στην ομοιοστασία του ασβεστίου και στον οστικό μεταβολισμό.

Η μέτρηση της ΟΠ έγινε με τη μέθοδο DEXA (Lunar inc, Madison USA) στην ΟΜΣΣ σε προσθιοπίσθια θέση και στο δεξιό ισχίο.

Ο έλεγχος της ομοιοστασίας του ασβεστίου έγινε με τον προσδιορισμό των επιπέδων του ασβεστίου, του φωσφόρου και της παραθορμόνης στον ορό, καθώς και του ασβεστίου των ούρων 24ώρου.

Ο έλεγχος του οστικού μεταβολισμού έγινε με τον προσδιορισμό των επιπέδων δεικτών οστικής παραγωγής και δεικτών οστικής απορρόφησης. Συγκεκριμένα, προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της ολικής αλκαλικής φωσφατάσης και του οστικού κλάσματος αυτής στον ορό με τη μέθοδο της χημειοφωταύγειας, τα επίπεδα της οστεοκαλσίνης στον ορό με τη μέθοδο της ηλεκτροχημειοφωταύγειας, ο λόγος ασβέστιο/κρεατινίνη και ο λόγος D-πυριδολίνη/κρεατινίνη με τη μέθοδο ELISA στα ούρα 2ώρου νήστεως.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη μέθοδο t-test για τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων και με τη μέθοδο paired t-test για τις συγκρίσεις εντός των ομάδων.



Εικ. 1: Μέση ποσοστιαία μεταβολή στην οστική πυκνότητα της ΟΜΣΣ, του αυχένα του μηριαίου, του τριγώνου Ward's και του μείζονα τροχαντήρα.

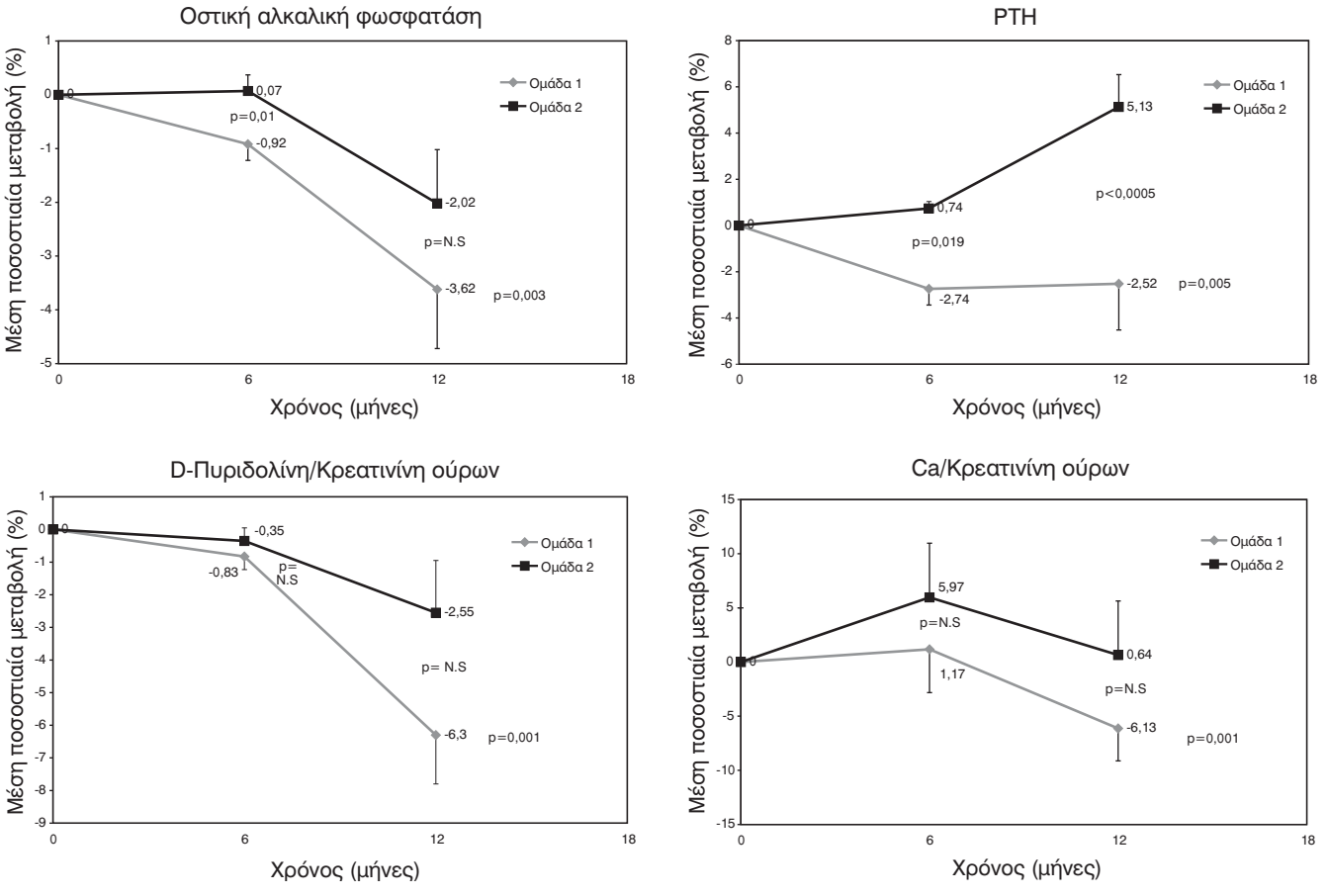
Αποτελέσματα

Τα βασικά χαρακτηριστικά των γυναικών όσον αφορά στην ηλικία, στο σωματικό βάρος, στο δείκτη μάζας σώματος, στην ΟΠ στις περιοχές μέτρησης, καθώς και στους οστικούς βιοχημικούς δείκτες δεν παρουσίαζαν διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες (Πίνακας 1).

Από τις 102 γυναίκες, οι 91 ολοκλήρωσαν τη μελέτη (ποσοστό 87,2 %). Δέκα γυναίκες (7 από την ομάδα της καλσιτονίνης και 4 από τη δεύτερη ομάδα) διέκοψαν τη μελέτη λόγω πλημμελούς συμμόρφωσης στη θεραπεία ή στον προγραμματισμένο έλεγχο. Καμία απο τις ασθενείς των δύο ομάδων δεν διέκοψε λόγω παρενεργειών ή λόγω αναποτελεσματικότητας της θεραπείας. Όλες οι υπόλοιπες ασθενείς τήρησαν πιστά το πρωτόκολλο της μελέτης όσον αφορά στην αγωγή και στις μετρήσεις.

Οστική πυκνομετρία

Η ομάδα των ασθενών που ελάμβανε ενδορρινική καλσιτονίνη σολομού παρουσίασε στους 12 μήνες στατιστικά σημαντική αύξηση της ΟΠ στην ΟΜΣΣ σε σχέση με τις αρχικές τιμές (3,02%, p=0,005) και σε σχέση με τη δεύτερη ομάδα (p=0,009). Η ομάδα που ελάμβανε καλσιτονίνη παρουσίασε επίσης από το πρώτο εξάμηνο σημαντική αύξηση της ΟΠ στον αυχένα του μηριαίου οστού σε σχέση με τις αρχικές τιμές (3,07%, p=0,0005 στους 12 μήνες) και σε σχέση με τη δεύτερη ομάδα (p=0,0005 στους 12 μήνες). Από το πρώτο εξάμηνο παρατηρήθηκε επίσης αύξηση της ΟΠ στην ομάδα της καλσιτονίνης στο τρίγωνο Ward's σε σχέση με τις αρχικές τιμές (2,92%, p=0,009 στους 12 μήνες) και σε σχέση με τη δεύτερη ομάδα (p=0,005) και στον μείζονα τροχαντήρα (3,38%, p=0,007, στους 12 μήνες) σε σχέση με τις αρχικές τιμές και σε σχέση με τη δεύτερη ομάδα (p=0,01) (Εικ. 1).



Εικ. 2: Μέση ποσοστιαία μεταβολή οστικής αλκαλικής φωσφάτασης, PTH, D-πυριδολίνης/κρεατινίνη ούρων 2h, Ca/κρεατινίνη ούρων 2h.

Βιοχημικοί οστικοί δείκτες

Οι γυναίκες που ελάμβαναν ενδορρινική καλσιτονίνη σολομού εμφάνισαν μείωση των τιμών ασβέστιο/κρεατινίνη ούρων 2ώρου στους 12 μήνες σε σχέση με τις αρχικές τιμές (6,13% μείωση, p=0,001) και των τιμών D-πυριδολίνη/κρεατινίνη ούρων 2ώρου (6,30% μείωση, p=0,001), χωρίς όμως οι τιμές να παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τη δεύτερη ομάδα. Οι γυναίκες που ελάμβαναν καλσιτονίνη παρουσίασαν επίσης μείωση στα επίπεδα του οστικού κλάσματος της αλκαλικής φωσφατάσης σε σχέση με τις αρχικές τιμές (3,62% μείωση, p=0,003) αλλά όχι σε σχέση με τη δεύτερη ομάδα (Εικ. 2).

Μείωση παρατηρήθηκε τέλος στις τιμές της παραθορμόνης στις γυναίκες που ελάμβαναν ενδορρινική καλσιτονίνη σε σχέση με τις αρχικές τιμές (2,52% μείωση, p=0,005) και σε σχέση με τη δεύτερη ομάδα (p<0,0005). Οι λοιποί δείκτες δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Συζήτηση

Η επίδραση της καλσιτονίνης στον οστικό μεταβολισμό, όπως αυτή προκύπτει από τις διάφορες μελέτες, κυμαίνεται από την απουσία ιδιαίτερης επίδρασης ή τη διατήρηση απλώς της ΟΠ και την ομαλοποίση των βιοχημικών οστικών δεικτών [1, 4, 22] έως τη μικρή ή μεγαλύτερη αύξηση της ΟΠ [2, 3, 6,12, 20, 21, 26]. Οι διαφορές στα αποτελέσματα των εργασιών πιθανόν οφείλονται στα διαφορετικά χαρακτηριστικά των πληθυσμών που συμμετέχουν στις διάφορες μελέτες, στη βαρύτητα της οστεοπόρωσης, στην ηλικία και τα έτη από την εμμηνόπαυση, στην ύπαρξη προηγούμενων καταγμάτων κ.ά ή στα διαφορετικά δοσολογικά σχήματα. Η αρχική τιμή της ΟΠ, η οποία θεωρείται ότι καθορίζει και τη βαρύτητα της οστεοπόρωσης, φαίνεται να σχετίζεται με τον βαθμό ανταπόκρισης στην αντιοστεοκλαστική αγωγή. Γυναίκες με χαμηλή ΟΠ ωφελήθηκαν περισσότερο σε σχέση με αυτές με υψηλότερη ΟΠ μετά από αγωγή με οιστρογόνα [27]. Παρόμοια αποτελέ-

σματα έχουν παρατηρηθεί και μετά από αγωγή με διφωσφονικά, όπου η θεραπεία με αλενδρονάτη μείωσε τη συχνότητα των καταγμάτων σε γυναίκες με προηγούμενα κατάγματα ή χαμηλή ΟΠ αλλά όχι σε γυναίκες με οστεοπενία ή φυσιολογική ΟΠ [28]. Η ανταπόκριση στη θεραπεία με καλσιτονίνη φαίνεται να επηρεάζεται και αυτή από τα επίπεδα της ΟΠ. Στη μελέτη των Ellerigton και συν [4] η καλσιτονίνη αποδείχθηκε δραστική στην πρόληψη της οστικής απώλειας (3.1% διαφορά σε σχέση με την ομάδα placebo) σε γυναίκες με εμμηνόπαυση για περισσότερα από 5 έτη και χαμηλές τιμές ΟΠ αλλά όχι σε αυτές με πρόσφατη εμμηνόπαυση και υψηλότερη ΟΠ. Τα ανωτέρω πιθανώς σχετίζονται με τον αυξημένο οστικό μεταβολισμό στους ασθενείς με χαμηλή ΟΠ [29, 30]. Ασθενείς με αυξημένο οστικό μεταβολισμό απαντούν ιδιαίτερα στη θεραπεία με καλσιτονίνη [26, 31]. Άλλη πιθανή εξήγηση της καλύτερης ανταπόκρισης των ασθενών με βαρύτερη οστεοπόρωση είναι η εκδοχή ότι καθώς η δράση ενός αντιοστεοκλαστικού φαρμάκου περιορίζεται στη συμπλήρωση του κενού χώρου στις θέσεις της οστικής ανακατασκευής, είναι επόμενο ασθενείς με βαρύτερη οστεοπόρωση και αυξημένο οστικό μεταβολισμό και επομένως μεγαλύτερη έκταση θέσεων οστικής ανακατασκευής να ωφελούνται περισσότερο [32]. Η λογική αυτή δεν απέχει πολύ από την άποψη του Frost ότι ανασύνταξη και συγχρονισμός της μονάδας οστικής ανακατασκευής επιτρέπει στα αντιοστεοκλαστικά φάρμακα να δράσουν σε μεγαλύτερο πεδίο [33] και οδήγησε στον σχεδιασμό κυκλικών σχημάτων.

Στην εργασία μας χρησιμοποιήσαμε κυκλικό σχήμα χορήγησης 200 IU ενδορρινικής καλσιτονίνης σολομού (ένα μήνα ναι, ένα μήνα όχι) μαζί με συνεχή χορήγηση 500 mg στοιχειακού ασβεστίου και 0,25 μg 1a(OH) D3. Η αύξηση της οστικής πυκνότητας που παρατηρήθηκε στην ΟΜΣΣ και στο μηριαίο οστούν των ασθενών που ελάμβαναν καλσιτονίνη ήταν περίπου 3%. Αύξηση της ΟΠ στο μηριαίο οστούν μετά αγωγή με καλσιτονίνη έχει αναφερθεί από τους Σκουτέλλα και συν [34] και πρόσφατα από τους Downs και συν [35]. Η αύξηση της ΟΠ στην ΟΜΣΣ είναι σχετικά μεγαλύτερη από αυτή που παρατηρήθηκε στη μελέτη PROOF [6], ενώ γενικά στις περισσότερες μελέτες σπάνια η αύξηση της ΟΠ υπερβαίνει το 2%. Στη μελέτη των Λυρίτη και συν [26], σε ασθενείς με υψηλούς δείκτες οστικής εναλλαγής, μετά από 12 μήνες συνεχούς θεραπείας με 100 IU ενδορρινικής καλσιτονίνης σολομού παρατηρήθηκε αύξηση της ΟΠ στην ΟΜΣΣ κατά 8.5%. Στη μελέτη μας οι γυναίκες ήταν οστεοπορωτικές, με μέση ηλικία 59,6 έτη περίπου, δηλαδή περισσότερο από 5 έτη σε εμμηνόπαυση και παρουσίαζαν αυξημένα επίπεδα του κλάσματος D-πυριδολίνη/κρεατινίνη. Είναι λοιπόν πιθανόν η ικανοποιητική ανταπόκριση στην αγωγή να οφείλεται εν μέρει στο προφίλ των ασθενών, όσον αφορά στην ΟΠ και στον ρυθμό οστικής εναλλαγής. Το κυκλικό όμως σχήμα που ακολουθήθηκε στη μελέτη μας και που υποστηρίζεται από αυτούς που αποδίδουν στη συνεχή χορήγηση την ανάπτυξη αντίστασης στην καλσιτονίνη [7, 8,12] φαίνεται ότι είναι αυτό που κυρίως ευθύνεται για την αύξηση της ΟΠ που παρατηρήθηκε, σε σχέση με μελέτες συνεχούς χορήγησης καλσιτονίνης [6]. Αν και η διαπιστωθείσα στις μελέτες αυτές ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι της καλσιτονίνης [13-15] δεν φαίνεται να σχετίζεται με μείωση της δραστικότητας της ορμόνης [6, 8], το «down regulation phenomenon», δηλαδή η μείωση της ευαισθησίας και του αριθμού των υποδοχέων της καλσιτονίνης στις οστεοκλάστες, συμβαίνει σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά απο επαφή αυτών με την ορμόνη και έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη δράση της στις οστεοκλάστες [18,19, 36, 37].

Στη μελέτη μας παρατηρήθηκε μείωση των οστικών δεικτών, κυρίως της οστικής απορρόφησης. Τα επίπεδα του ασβέστιο/κρεατινίνη και D-πυριδολίνη/κρεατινίνη ούρων διώρου παρουσίασαν μείωση στις γυναίκες που ελάμβαναν καλσιτονίνη περίπου 6% σε σχέση με τις αρχικές τιμές, ενώ μικρότερη μείωση (3,6%) παρατηρήθηκε και στα επίπεδα του οστικού κλάσματος της αλκαλικής φωσφατάσης που αποτελεί δείκτη οστικής παραγωγής. Στη βιβλιογραφία δεν αναφέρεται πάντα μείωση των βιοχημικών οστικών δεικτών [4, 34]. Στην εργασία μας η μείωση των δεικτών συμβαδίζει με την παρατηρηθείσα αύξηση της ΟΠ και σχετίζεται με την ικανοποιητική ανταπόκριση των γυναικών στην αγωγή. Αν και η καλσιτονίνη έχει αντιοστεοκλαστική δράση, μείωση των επιπέδων των δεικτών οστικής παραγωγής, όπως το οστικό κλάσμα της αλκαλικής φωσφατάσης, που παρατηρήθηκε στη μελέτη μας, έχει παρατηρηθεί και από άλλους ερευνητές [6]. Στη μελέτη μας οι ασθενείς που ελάμβαναν καλσιτονίνη παρουσίασαν μείωση των επιπέδων της παραθορμόνης, σε σχέση με τις αρχικές τιμές και την ομάδα που ελάμβανε μόνο ασβέστιο και βιταμίνη D. Τα επίπεδα της παραθορμόνης δεν προσδιορίζονται συχνά στις διάφορες μελέτες. Έχει, ωστόσο, παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων της παραθορμόνης στον ορό μετά από συνεχή μακροχρόνια αγωγή με καλσιτονίνη [38, 39] η οποία έχει αποδοθεί στην υπασβεστιαιμική δράση της καλσιτονίνης, με επακόλουθο τον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, ο οποίος αντιτάσσεται στη δράση της και έχει ενοχοποιηθεί για το φαινόμενο της αντίστασης στην καλσιτονίνη [16,17]. Το ενδεχόμενο αυτό δεν θεωρείται πιθανό με τις χρησιμοποιούμενες δόσεις της καλσιτονίνης και τη συγ-

χορήγηση σκευασμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D [9,10]. Σύμφωνα με τα ανωτέρω, στη μελέτη μας τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού δεν παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές καθ' όλη τη διάρκεια αυτής, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D σε συνδυασμό με κυκλικό σχήμα χορήγησης καλσιτονίνης σολομού δεν επηρέασε τα επίπεδα ασβεστίου του ορού, η μείωση των οποίων θα οδηγούσε σε αύξηση της παραθορμόνης. Αντιθέτως, τα μάλλον υψηλά επίπεδα ασβεστίου του ορού (περίπου 10 mg%), που διατηρήθηκαν σε όλη τη διάρκεια της μελέτης στις γυναίκες που ελάμβαναν το κυκλικό σχήμα, αιτιολογούν τη μείωση των επιπέδων της παραθορμόνης στην ομάδα αυτή.

Συμπερασματικά, η ικανοποιητική δράση των κυκλικών σχημάτων καλσιτονίνης θέτει το ερώτημα εάν αυτός ο τρόπος χορήγησης έχει διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης σε σχέση με το συνεχές σχήμα. Οι διαφορετικοί αυτοί μηχανισμοί μπορεί να αφορούν την αποφυγή υπορρύθμισης των υποδοχέων καλσιτονίνης, την αποφυγή σταθερής υπασβεστιαιμίας ή και την καλύτερη διέγερση των οστεοβλαστών κατά την περίοδο διακοπής της καλσιτονίνης. Είναι αναγκαίο να διεξαχθούν μακροχρόνιες συγκριτικές μελέτες με σχήματα συνεχούς και κυκλικής χορήγησης καλσιτονίνης για να αποδειχθεί η υπεροχή της κυκλικής χορήγησης στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης και στη μείωση της συχνότητας των καταγμάτων.

Correspondence
E. Kaskani
13 Pentelis Av.
152 34 Halandri, Athens, Hellas

Αλληλογραφία:
Ε. Κασκάνη
Λ. Πεντέλης 13
152 34 Χαλάνδρι

Βιβλιογραφία

1. Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C, Podenphant J, Johansen JS. Nasal calcitonin for treatment of established osteoporosis. Clin Endocrinol 30, 435-442 (1989).
2. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. Br Med J 305, 556-561 (1992).
3. Thamsborg G, Storm TL, Sykulski R, Brineh E, Nielsen HK, Sorensen OH. Effect of different doses of nasal salmon calcitonin on bone mass. Calcif Tissue Int 48, 302-307 (1991).
4. Ellerington MC, Hillard TC, Whitcroft SI, Marsh MS, Lees B, Banks LM, Whitehead MI, Stevenson JC. Intranasal salmon calcitonin for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 59, 6-11 (1996).
5. Gruber HE, Ivey JL, Baylink DJ, Matthews M, Nelp WB, Sisom K, Chesnut CH III. Long-term calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis. Metabolism 33, 295-303 (1984).
6. Chesnut CH III, Silverman SL, Andriano K, Genari HK, Gimona A, Harris S, Kiel DP, LeBoff MS, Maricic M, Miller P, Moniz C, Peacock M, Richardson P, Watts NB, Baylink DJ. Prospective, randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: The PROOF study. Am J Med 109, 267-276 (2000).
7. Gennari C, Avioli LV. In: Avioli LV (ed) The Osteoporotic Syndrome. Orlando: Grune & Stratton, 1987:121.
8. Gennari C, Gonneli S, Chierichetti SM, Piolini M, Francini G, Montagnani M, Marbach P. In: Pecile A (ed) Calcitonin 1984. Amsterdam: Excerpta Medica, 1985: 457.
9. Mazzuoli G, Passeri M, Gennari C, Minisola S, Antonelli R, Valtorta C, Palummeri E, Cervellin G, Gonnelli S, Francini G. Effects of salmon calcitonin in postmenopausal osteoporosis: A controlled double-blind clinical study. Calcif Tissue Int 38, 3-8 (1986).
10. Aloia JF, Vaswani AN, Kapoor A, Yeh JK, Cohn SH. Treatment of osteoporosis with calcitonin, with and without growth hormone. Metabolism. 34, 124-129 (1985).
11. Overgaard K, Christiansen C. Long-term treatment of established osteoporosis with intranasal calcitonin. Calcif Tissue Int 49, S60-S63 (1991).
12. Gennari C, Agnusdei D, Cepollaro C, Zacchei F, Camporeale A, Montagnani M. Effect on bone mass and bone turnover of a 2-year intermittent or continuous treatment with salmon calcitonin nasal spray in postmenopausal osteoporotic patients. Calcium regulating hormones and bone metabolism. Elsevier Science Publishers B.V., 400-406 (1992).
13. Singer FR, Fredericks RS, Minkin C. Salmon calcitonin therapy for Paget's disease of bone. Arthritis Rheum 23, 1148-1154 (1980).

14. Haddad JG, Caldwell JG Jr. Calcitonin resistance: Clinical and immunologic studies in subjects with Paget's disease of bone treated with porcine and salmon calcitonin. J Clin Invest 51, 3133-3141 (1972).
15. Muff R, Dambacher MA, Fischer JA. Formation of neutralizing antibodies during intranasal synthetic salmon calcitonin treatment of postmenopausal osteoporosis. Osteoporosis Int 1, 72-75 (1991).
16. Cohn SH, Dombrowski CS, Hauser W, Klopper J, Atkins HL. Effects of porcine calcitonin on calcium metabolism in osteoporosis. J Clin Endocr 33, 719-728 (1971).
17. Jowsey J, Riggs BL, Kelly PJ, Hoffman DL. Calcium and salmon calcitonin in treatment of osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 47, 633-639 (1978).
18. Bouizar Z, Roestene WH, Milhaud G. Down-regulation of rat kidney calcitonin receptors by salmon calcitonin infusion evidenced by autoradiography. Proc Natl Acad Sci USA 84, 5125-5218 (1987).
19. Takahashi S, Goldring S, Katz M, Hilsenbeck S, Williams R, Roodman GD. Down-regulation of Calcitonin Receptor mRNA Expression by Calcitonin during Human Osteoclast-like Cell Differentiation. J Clin Invest 95, 167-171 (1995).
20. Gonnelli S, Cepollaro C, Pondrelli C, Martini S, Rossi S, Gennari C. Ultrasound parameters in osteoporotic patients treated with salmon calcitonin: A longitudinal study. Osteoporosis Int 6, 303-307 (1996).
21. Peichl P, Rintelen B, Kumpan W, Broll H. Increase of axial and appendicular trabecular and cortical bone density in established osteoporosis with intermittent nasal salmon calcitonin therapy. Gynecol Endocricol 13, 7-14 (1999).
22. Fioretti P, Gambacciani M, Taponeco F, Melis GB, Capelli N, Spinetti A. Effects of continuous and cyclic nasal calcitonin administration in ovariectomized women. Maturitas 15, 225-232 (1992).
23. Perrone G, Galoppi P, Valente M, Capri O, D'Ubaldo C, Anelli G, Zichella L. Intranasal salmon calcitonin in postmenopausal osteoporosis: Effect of different therapeutic regimens on vertebral and peripheral bone density. Gynecol Obst Invest 33, 168-171 (1992).
24. Reginster JY, Denis D, Deroisy R, Lecart MP, DeLongueville M, Zegels B, Sarlet N, Noirfalisse P, Franchimont P. Long-Term (3 years) Prevention of Trabecular Postmenopausal Bone Loss with Low-Dose Intermittent Nasal Salmon Calcitonin. J of Bone and Mineral Research, volume 9, 69-73, (1994).
25. Overgaard K, Hansen MA, Nielsen VA, Riis BJ, Christiansen C. Discontinuous calcitonin treatment of established osteoporosis-effects of withdrawal of treatment. Am J Med 89, 1-6 (1990).
26. Lyritis GP, Magiasis B, Tsakalakos N. Prevention of bone loss in early non surgical and non osteoporotic high bone turnover patients with salmon calcitonin: the role of biochemical bone markers in monitoring high turnover patients under calcitonin treatment. Calcif Tissue Int 56:38-41 (1995).
27. Armamento-Villareal R, Civitelli R. Estrogen action on bone mass of postmenopausal women is dependent on body mass and initial bone density. J Clin Endocrinol Metab 80, 776-782 (1995).
28. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: Results from the Fracture Intervention Trial. JAMA 280, 2077-2082 (1998).
29. Slemenda CW, Hui SL, Longcope C, Johnston CC, Jr. Sex steroids and bone mass. A study of changes about the time of menopause. J Clin Invest 80, 1261-1269 (1987).
30. Christiansen C, Riis BJ, Rodbro P. Prediction of rapid bone loss in postmenopausal women. Lancet 1, 1105-1108 (1987).
31. Civitelli R, Gonnelli S, Zacchei F, Bigazzi S, Vattimo A, Avioli LV, Gennari C. Bone turnover in postmenopausal osteoporosis: Effect of calcitonin treatment. J Clin Invest 82, 1268-1274 (1988).
32. Roberto Civitelli. Calcitonin for Treatment of Osteoporosis, Second Edition. Vol. 2: 651-673 (2001).
33. Frost HM. Treatment of osteoporosis by manipulation of coherent bone cell populations. Clin Orthrop Relat Res 143, 227-244 (1979).
34. Σκουτέλας Β, Μαγιάσης Β, Κατσίρη Μ, Λυρίτης ΓΠ. Η δράση της καλσιτονίνης, της 1,25 διυδροξυ-βιταμίνης D3 (καλσιτριόλη) και του ασβεστίου στην οστική πυκνότητα άμεσα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Οστούν 7: 167-178 (1996).
35. Downs RW, Favus MJ, Walsh BW, Bell NH, Ettinger M, Wang L, Mako B, Smith ME, Gormley GJ, Melton LJ. III. Alendronate vs. intranasal calcitonin for treatment of osteoporosis in postmenopausal women. J Bone Miner Res 14, S401 (1999).

36. Wada S, Udagawa N, Nagata N, Martin TJ, Findlay DM. Calcitonin receptor down-regulation relates to calcitonin resistance in mature mouse osteoclasts. Endocrinology. 137(3):1042-8 (1996).
37. Rakopoulos M, Ikegame M, Findlay DM, Martin TJ, Moseley JM. Short treatment of osteoclasts in bone marrow culture with calcitonin causes prolonged suppression of calcitonin receptor mRNA. Bone. 17(5):447-53 (1995).
38. Jowsey J, Riggs BL, Goldsmith RS, Kelly PJ, Arnaud CD. Effects of prolonged administration of porcine calcitonin in postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 33, 752-758 (1971).
39. Ljunghall S, Gardsell P, Johnell O, Larsson K, Lindh E, Obrant K, Sernbo I. Synthetic human calcitonin in postmenopausal osteoporosis: A placebo-controlled, double-blind study. Calcif Tissue Int 49, 17-19(1991).

ΟΣΤΟΥΝ (2002) 13 (3): 149-161 Πρωτότυπη

Διαχρονικές μεταβολές στη συχνότητα των καταγμάτων του ισχίου στην Ελλάδα το διάστημα 1977-1997

Ι. ΠΑΣΠΑΤΗ, Ε. ΚΑΤΑΞΑΚΗ, Α. ΓΑΛΑΝΟΣ, Γ.Π. ΛΥΡΙΤΗΣ
Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο ΚΑΤ, Κηφισιά.

Περίληψη

Στην παρούσα εργασία μελετήσαμε τα κατάγματα του ισχίου που συνέβησαν στην Ελλάδα τα έτη 1977, 1982, 1987, 1992 και 1997 με σκοπό να προσδιορίσουμε τη συχνότητα αυτών σε σχέση με την ηλικία και το φύλο, το ρυθμό αύξησης αυτών και τις διαφορές σε διάφορες επιδημιολογικές παραμέτρους στο διάστημα των 20 ετών της μελέτης. Η συλλογή των στοιχείων έγινε με τη συνεργασία των δημοσίων και ιδιωτικών ορθοπαιδικών κλινικών της χώρας. Κατεγράφησαν μόνο τα υποκεφαλικά και διατροχαντήρια κατάγματα σε άνδρες και γυναίκες, ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών. Τα στοιχεία του πληθυσμού της χώρας αναφορικά με το σύνολο του πληθυσμού και τις ηλικιακές ομάδες ελήφθησαν από την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία. Ο απόλυτος αριθμός των καταγμάτων του ισχίου αυξήθηκε κατά 137,37% το διάστημα 1977-1997, αύξηση μεγαλύτερη της αναμενόμενης λόγω της γήρανσης του Ελληνικού πληθυσμού (1977: 5100, 1982: 6900, 1987: 9250, 1992: 10953, 1997: 12106). Τη μεγαλύτερη επιβάρυνση εμφανίζει η ομάδα των ατόμων ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών, η οποία ευθύνεται κυρίως για την αύξηση της συχνότητας των καταγμάτων. Περίπου 55% των ασθενών με κάταγμα του ισχίου το έτος 1997 ήταν ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών, ενώ αυτή η ηλικιακή ομάδα αποτελούσε μόνο το 22,49% του συνόλου το έτος 1977. Άνδρες και γυναίκες ηλικίας 50-69 (Ομάδα 1) δεν εμφάνισαν καμία μεταβολή στη συχνότητα των καταγμάτων του ισχίου στο διάστημα της μελέτης. Αντιθέτως, άνδρες και γυναίκες ηλικίας 70-79 (Ομάδα 2) εμφάνισαν σημαντική αύξηση του ρυθμού εμφάνισης των καταγμάτων κατά την πρώτη δεκαετία (1977-1987), ενώ ο ρυθμός αυτός μειώνεται σημαντικά κατά τη δεύτερη δεκαετία (1987-1997). Τέλος, η ηλικιακή ομάδα των 80 ετών και άνω (Ομάδα 3) εμφανίζει σταθερή αύξηση της συχνότητας των καταγμάτων κατά τη διάρκεια των 20 ετών, περισσότερο στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες.

Λέξεις κλειδιά: Κάταγμα του Ισχίου, Ηλικιωμένοι, Επιδημιολογία.

Secular trends of hip fracture epidemiology in Greece during 1977-1997

I. PASPATI, E. KATAXAKI, A. GALANOS, G.P. LYRITIS
Laboratory for the Research of Musculoskeletal System (LRMS), University of Athens, KAT Hospital, Kifissia 145 61, Hellas.

Summary

In our study we investigated hip fractures occurred in Greece in years 1977, 1982, 1987, 1992 and 1997 with the purpose to identify their age- and sex-specific incidence, the increase rate and the differences in several epidemiological parameters within this period of 20 years. Data collection was achieved with the cooperation of public and private orthopaedic departments all over Greece. Were recorded only the subcapital and intertrochanteric fractures in men and women above 50. Greek population details, concerning the total population and the age-groups separately were taken from the National Census Department. Absolute numbers of hip fractures in Greece showed 137.37% increase during the period 1977-1997 more than expected due to population aging (1977: 5100, 1982: 6900, 1987: 9250, 1992: 10953, 1997: 12106). The most affected age-group was that of 80 and over, which is the mainly responsible age-group for the increase of hip fracture incidence. Approximately 55% of the patients with hip fracture in 1997 were 80 and over, while this age-group was only 22.49% of patients in 1977. Men and women aged 50-69 (Group 1) did not present any change in hip fracture incidence during the 20 years of observation. On the other hand men and women aged 70-79 (Group 2) showed a significant increase of the rate of hip fracture incidence during the decade 1977-1987, while during the next decade 1987-1997 the rate of increase appears to slow down dramatically. Finally, in the group of patients aged above 80 (Group 3) there is a continuous increase of hip fracture incidence throughout the 20 years of observation, mainly in women than in men.

Keywords: Hip fracture, Elderly, Epidemiology.

Εισαγωγή

Πολλές μελέτες δείχνουν αύξηση της συχνότητας των καταγμάτων του ισχίου στις χώρες της Δύσης και αναμένεται περαιτέρω αύξηση αυτών λόγω της γήρανσης του πληθυσμού της γης, αν και υπάρχουν χώρες όπου η συχνότητα των καταγμάτων του ισχίου παρουσιάζει plateau [1-3]. Τα άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών το έτος 1900 αποτελούσαν το 1% του συνολικού πληθυσμού της γης, ενώ το 1992 αυτή η ηλικιακή ομάδα αποτελούσε το 6% του συνόλου και το 2050 αναμένεται να φθάσει το 20% [4]. Η προοδευτική γήρανση του πληθυσμού της γης οδηγεί σε αύξηση του αριθμού των ατόμων που αντιμετωπίζουν υψηλό κίνδυνο να υποστούν κάταγμα του ισχίου.

Τα κατάγματα του ισχίου στην Ελλάδα εμφάνιζαν μία μέση ετήσια αύξηση της τάξης του 7.6% το χρονικό διάστημα 1977-1992 [5, 6]. Ωστόσο, η αύξηση των καταγμάτων του ισχίου στην Ελλάδα είναι μεγαλύτερη από την αναμενόμενη λόγω της γήρανσης του πληθυσμού της χώρας πράγμα το οποίο έρχεται σε συμφωνία και με άλλες επιδημιολογικές μελέτες [7-9]. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει την ύπαρξη και άλλων παραγόντων οι οποίοι ευθύνονται για την αύξηση των καταγμάτων του ισχίου και οι οποίοι οφείλουν να μελετηθούν ώστε να καταστεί εφικτή η εφαρμογή στρατηγικών πρόληψης. Στην παρούσα εργασία μελετήσαμε τα κατάγματα του ισχίου που συνέβησαν στην Ελλάδα τα έτη 1977, 1982, 1987, 1992 και 1997 με σκοπό να προσδιορίσουμε τη συχνότητα αυτών στο σύνολο του πληθυσμού, καθώς επίσης τη συχνότητα αυτών σε σχέση με την ηλικία και το φύλο, το ρυθμό αύξησης αυτών και τις διαφορές σε διάφορες επιδημιολογικές παραμέτρους στο διάστημα των 20 ετών της μελέτης.

Υλικό και Μέθοδος

Χρησιμοποιήσαμε ένα ερωτηματολόγιο το οποίο περιελάμβανε στοιχεία σχετικά με το φύλο, την ηλικία, τον τύπο του κατάγματος, το είδος της θεραπείας, το χρόνο νοσηλείας και τον μήνα κατά τον οποίο υπέστη ο ασθενής το κάταγμα. Το ερωτηματολόγιο αυτό συμπληρώθηκε από τις ορθοπαιδικές κλινικές της χώρας, κρατικές και ιδιωτικές. Τα στοιχεία ελήφθησαν στην κάθε περίπτωση από το βιβλίο κίνησης και το βιβλίο χειρουργείου της κάθε κλινικής, έτσι ώστε να καταγράφονται όλοι οι ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύτηκαν με κάταγμα ισχίου από 01/01-31/12 τα έτη 1977, 1982, 1987, 1992 και 1997, ανεξαρτήτως του είδους της θεραπείας η οποία εφαρμόστηκε.

Κατεγράφησαν τα ενδοαρθρικά (υποκεφαλικά, διαυχενικά) και τα εξωαρθρικά (διατροχαντήρια, διαυποτροχαντήρια) κατάγματα του ισχίου σε άνδρες και γυναίκες, ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών. Τα μεμονωμένα κατάγματα του μείζονα και ελάσσονα τροχαντήρα δεν κατεγράφησαν. Τα στοιχεία του πληθυσμού της χώρας αναφορικά με το σύνολο του πληθυσμού και τις διάφορες ηλικιακές ομάδες ελήφθησαν από την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία.

Υπολογίσθηκε ο απόλυτος αριθμός των καταγμάτων που συνέβησαν στο κάθε έτος της μελέτης, συνολικά αλλά και για κάθε φύλο χωριστά. Η συχνότητα των καταγμάτων υπολογίσθηκε στο σύνολο του πληθυσμού, σε άτομα ηλικίας άνω των 50 ετών (age-adjusted incidence), για κάθε φύλο χωριστά (sex-specific incidence) και στις ηλικιακές ομάδες 50-69 (Ομάδα 1), 70-79 (Ομάδα 2), 80 ετών και άνω (Ομάδα 3) (age-specifc incidence) και εκφράσθηκε σε αριθμό καταγμάτων/100.000 πληθυσμού/έτος. Μελετήθηκαν οι διαχρονικές μεταβολές της συχνότητας των καταγμάτων του ισχίου στο σύνολο του πληθυσμού ηλικίας άνω των 50 ετών, καθώς επίσης στις τρεις ηλικιακές ομάδες στο διάστημα 1977-1997 βάσει του μοντέλου της απλής γραμμικής παλινδρόμησης. Μελετήθηκε επίσης η σχέση της συχνότητας των καταγμάτων μεταξύ των δύο φύλων. Δημιουργήθηκε εξίσωση μελλοντικής πρόβλεψης της συχνότητας των καταγμάτων του ισχίου για άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών. Ακόμη, μελετήθηκε ο ρυθμός εμφάνισης των καταγμάτων του ισχίου το χρονικό διάστημα 1977-1997. Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης κατάγματος του ισχίου (relative risk) κατά τα έτη 1977, 1982, 1987, 1992, 1997 υπολογίσθηκε διαιρώντας τη συχνότητα των καταγμάτων σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών κατά τα έτη αυτά δια της αντίστοιχης συχνότητας το έτος 1977, καθώς επίσης τη συχνότητα των καταγμάτων στα άτομα των ηλικιακών ομάδων 50-69, 70-79, 80 ετών και άνω δια της συχνότητας της αντίστοιχης ηλικιακής ομάδας το έτος 1977.

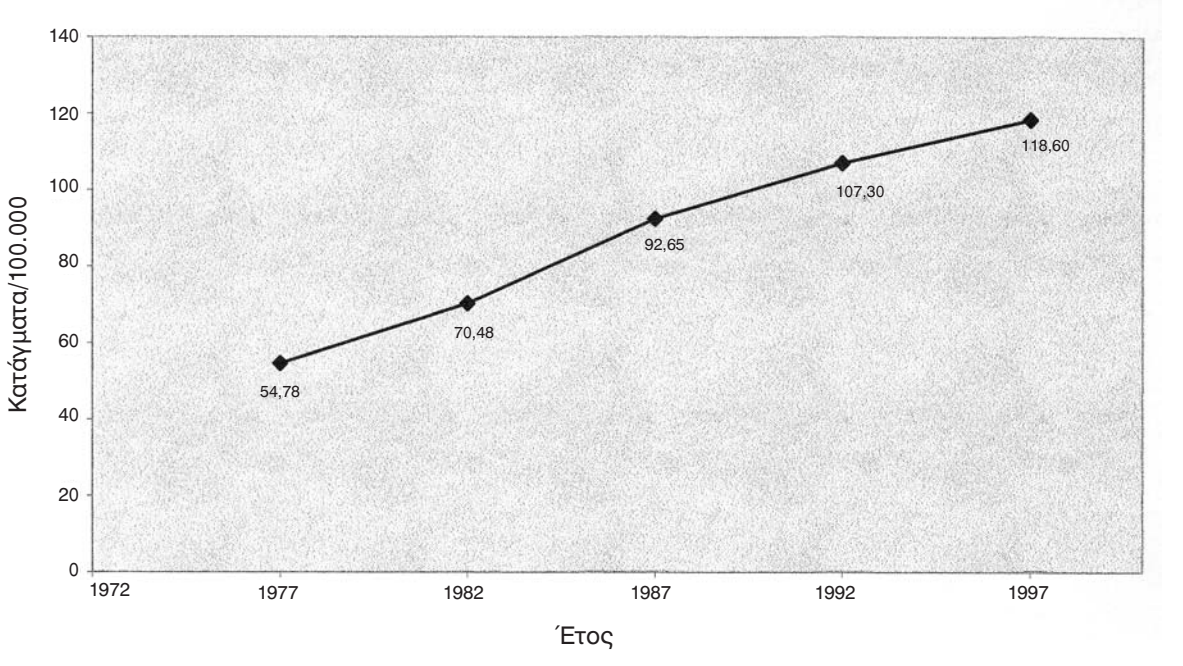
Αποτελέσματα

Απόλυτος αριθμός καταγμάτων-επίπτωση αυτών/100.000 κατοίκους

Ο απόλυτος αριθμός των καταγμάτων του ισχίου τα έτη 1977, 1982, 1987, 1992 και 1997 ήταν 5.100, 6.900, 9.250, 10.953 και 12.106, αντίστοιχα. Η επίπτωση αυτών ανά 100.000 κατοίκους στο σύνολο του πληθυσμού ήταν 54,78 - 70,48 - 92,65 - 107,30 - 118,60. Η στατιστική ανάλυση των καταγμάτων του ισχίου το διάστημα 1977-1997, βάσει του μοντέλου της απλής γραμμικής παλινδρόμησης, έδειξε έντονη γραμμική συσχέτιση του αριθμού των καταγμάτων και του χρόνου (Εικ.1). Υπήρξε μία σταθερή αύξηση του αριθμού των καταγμάτων στην Ελλάδα την εικοσαετία 1977-1997. Ο απόλυτος αριθμός των καταγμάτων του ισχίου αυξήθηκε από 5.100 το 1977 σε

Έτος	Κατάγματα	Επίπτωση/10^5	Γ>50 ετών	Α>50 ετών
1977	5.100	54,78	217,26	122,38
1982	6.900	70,48	290,07	135,30
1987	9.250	92,65	358,64	174,94
1992	10.953	107,30	407,57	203,07
1997	12.106	118,60	448,87	216,11
Αύξηση	**137,37%**	**116,50%**	**107%**	**76,59%**

Πίν. 1. Απόλυτοι αριθμοί καταγμάτων του ισχίου, επίπτωση αυτών ανά 100.000 κατοίκους/έτος στο σύνολο του πληθυσμού και σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών (age-adjusted incidence) τα έτη 1977,1982,1987,1992,1997 (Γ: γυναίκες, Α: άνδρες).



Εικ. 1. Έντονη γραμμική συσχέτιση του αριθμού των καταγμάτων του ισχίου/100.000 κατοίκους και του χρόνου, σε αμφότερα τα φύλα, κατά το διάστημα 1977-1997 (regression analysis model).

12.106 το 1997 (αύξηση κατά 137,37%). Εκφράζοντας τη συχνότητα των καταγμάτων ανά 100.000 κατοίκους ανά έτος διαπιστώνεται αύξηση από 54,78/100.000 το 1977 σε 118,68/100.00 το 1997 (αύξηση κατά 116,50%) (Πίνακας 1).

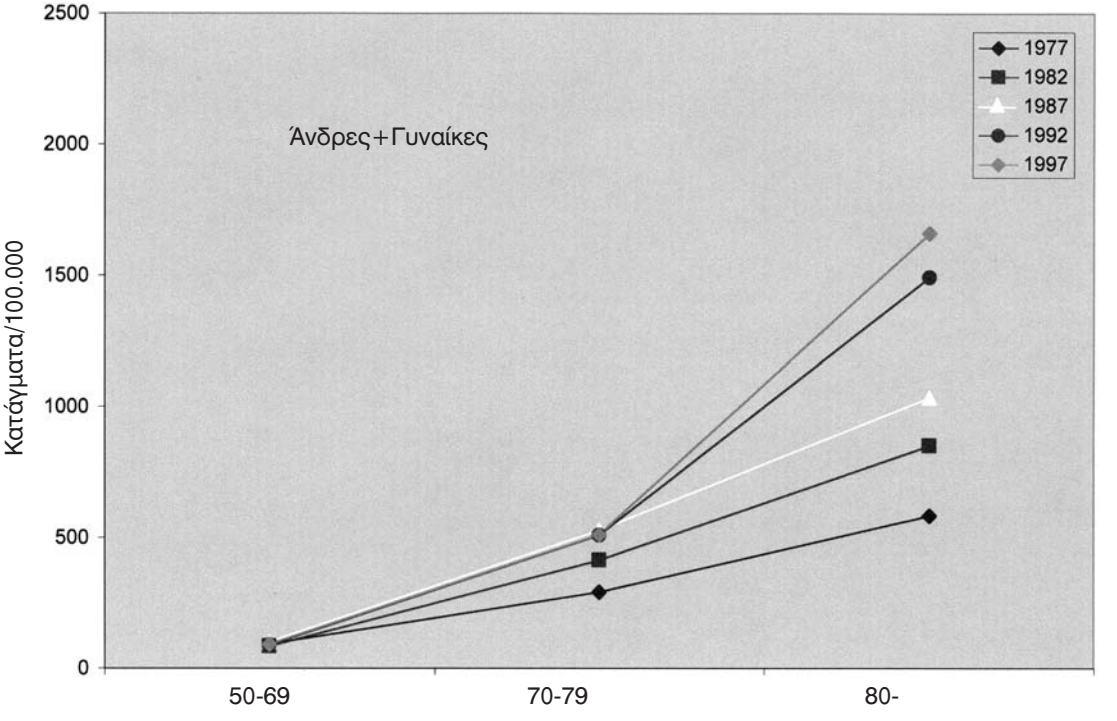
Η μέση ετήσια αύξηση του αριθμού των καταγμάτων του ισχίου στην Ελλάδα κατά την εικοσαετία 1977-1997 ήταν 6,8%, ανεξαρτήτως των δημογραφικών μεταβολών οι οποίες σημειώθηκαν το αντίστοιχο χρονικό διάστημα στον ελληνικό πληθυσμό.

Σχέση ηλικίας και αριθμού καταγμάτων

Αυξανομένης της ηλικίας αυξάνεται ο αριθμός των καταγμάτων του ισχίου και στα δύο φύλα (Εικ. 2). Άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών αντιμετωπίζουν πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστούν κάταγμα του ισχίου, σε σχέση με τα άτομα της ηλικιακής ομάδας 50-69. Η έντονη γραμμική συσχέτιση του αριθμού των καταγμάτων του ισχίου και της ηλικίας εμφανίζεται σε όλες τις καταγραφές που έγιναν εντός της εικοσαετίας 1977-1997.

Συχνότητα των καταγμάτων σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών (age-adjusted incidence)

Η συχνότητα των καταγμάτων του ισχίου/100.000 κατοίκους ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών (age-



Εικ. 2. Αυξανομένης της ηλικίας αυξάνεται ο αριθμός των καταγμάτων του ισχίου και στα δύο φύλα.

adjusted incidence) ήταν 173,54 (1977), 218,80 (1982), 273,86 (1987), 314,07 (1992) και 340,23 (1997). Πιο συγκεκριμένα, για τις γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών ήταν 217,26 - 290,07 - 358,64 - 407,57 - 448,87 και για τους άνδρες 122,38 - 135,30 - 174,94 - 203,07 - 216,11 αντίστοιχα (Πίνακας 1).

Η συχνότητα των καταγμάτων του ισχίου σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών αυξάνεται σε αμφότερα τα φύλα. Το 1977 συνέβησαν 173,54 κατάγματα/100.000 κατοίκους ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών, ενώ το 1997 συνέβησαν 340,23 κατάγματα/100.000 κατοίκους, ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών (αύξηση της τάξης του 96,05%). Στις γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών η επίπτωση των καταγμάτων του ισχίου αυξήθηκε από 217,26/100.000 το 1977 σε 448,87/100.000 το 1997 (αύξηση της τάξης του 107%). Στους άνδρες ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών η επίπτωση των καταγμάτων του ισχίου αυξήθηκε από 122,38/100.000 το 1977 σε 216,11/100.000 το 1997 (αύξηση της τάξης του 76,59%) (Πίνακας 2).

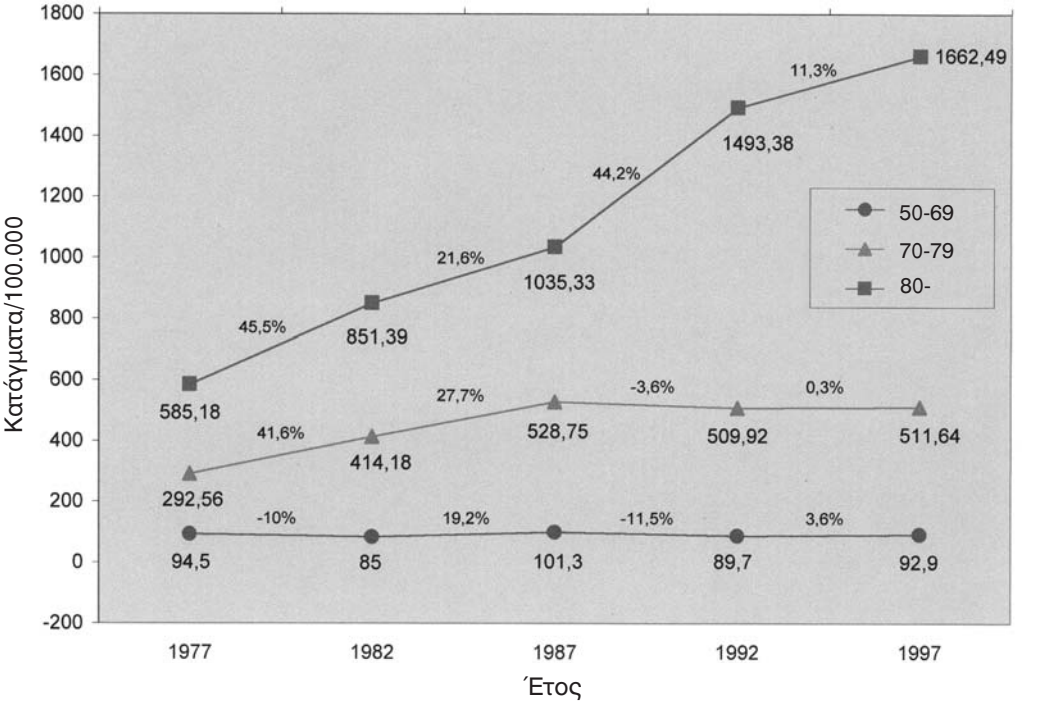
Ο ρυθμός αύξησης των καταγμάτων του ισχίου υπήρξε μεγαλύτερος από το ρυθμό αύξησης των ατόμων ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών στον πληθυσμό της Ελλάδος, το εν λόγω χρονικό διάστημα. Έτσι, ενώ τα άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών αυξήθηκαν κατά 30,4% το διάστημα 1977-1997, ο αριθμός των καταγμάτων του ισχίου σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών το ίδιο χρονικό διάστημα αυξήθηκε κατά 96,05%. Όσον αφορά στα δύο φύλα χωριστά βρέθηκε ότι οι άνδρες ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών το διάστημα 1977-1997 αυξήθηκαν κατά 31,63%, ενώ ο αριθμός των ανδρών ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών με κάταγμα του ισχίου αυξήθηκε κατά 76,59%. Στις γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών η αύξηση του αριθμού των καταγμάτων του ισχίου το χρονικό διάστημα 1977-1997 ήταν 107%. Το ποσοστό αυτό υπερβαίνει κατά πολύ την αύξηση του αριθμού των γυναικών ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών, η οποία ήταν της τάξης του 31,26%.

Έτος	Άτομα>50 ετών	Γ> 50 ετών	Α> 50 ετών
1977	173,54	217,26	122,38
1997	340,23	448,87	216,11
Αύξηση	**96,05%**	**107%**	**76,59%**

Πίν. 2. Αύξηση της συχνότητας των καταγμάτων του ισχίου σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών (age-adjusted incidence) σε αμφότερα τα φύλα κατά την εικοσαετία 1977-1997.

	Ηλικιακή ομάδα 50-69	Ηλικιακή ομάδα 70-79	Ηλικιακή ομάδα 80-
Έτος	Κατάγματα/10^5	Κατάγματα/10^5	Κατάγματα/10^5
1977	94,5	292,56	585,18
1982	85	414,18	851,39
1987	101,3	528,75	1035,33
1992	89,7	509,92	1493,38
1997	92,9	511,64	1662,49

Πίν. 3. Συχνότητα των καταγμάτων του ισχίου στις διάφορες ηλικιακές ομάδες (age-specific incidence) κατά την εικοσαετία 1977-1997.



Εικ. 3. Συχνότητα των καταγμάτων του ισχίου στις διάφορες ηλικιακές ομάδες (age-specific incidence) και μεταβολή αυτής κατά την εικοσαετία 1977-1997.

Συχνότητα των καταγμάτων στις διάφορες ηλικιακές ομάδες (age-specific incidence)

Μελετώντας τη συχνότητα των καταγμάτων στις διάφορες ηλικιακές ομάδες (age-specific incidence) διαπιστώνουμε ότι η ηλικιακή ομάδα 50-69 δεν εμφανίζει ιδιαίτερες μεταβολές στη συχνότητα των καταγμάτων του ισχίου με την πάροδο των ετών. Συγκεκριμένα, η συχνότητα των καταγμάτων στην ηλικιακή αυτή ομάδα υπολογίστηκε σε:

94,5 κατάγματα/100.000 κατοίκους/έτος το 1977
85 κατάγματα/100.000 κατοίκους/έτος το 1982
101,3 κατάγματα/100.000 κατοίκους/έτος το 1987
89,7 κατάγματα/100.000 κατοίκους/έτος το 1992
92,9 κατάγματα/100.000 κατοίκους/έτος το 1997.

Η ηλικιακή ομάδα 70-79 εμφανίζει ραγδαία αύξηση της συχνότητας των καταγμάτων κατά τη δεκαετία 1977-1987 από:

292,56 κατάγματα/100.000 κατοίκους/έτος το 1977
414,18 κατάγματα/100.000 κατοίκους/έτος το 1982
528,75 κατάγματα/100.000 κατοίκους/έτος το 1987

και έκτοτε εμφανίζει plateau:

509,92 κατάγματα/100.000 κατοίκους/έτος το 1992

Έτος	Άνδρες ηλικίας 50-69	Άνδρες ηλικίας 70-79	Άνδρες ηλικίας 80-
1977	1	1	1
1982	0,7	1,26	1,47
1987	0,9	1,72	1,73
1992	0,9	1,53	2,57
1997	1,03	1,38	1,89

Πίν. 4. Σχετικός κίνδυνος (relative risk) για έναν άνδρα να υποστεί κάταγμα του ισχίου.

Έτος	Γυναίκες ηλικίας 50-69	Γυναίκες ηλικίας 70-79	Γυναίκες ηλικίας 80-
1977	1	1	1
1982	1,01	1,5	1,45
1987	1,17	1,85	1,79
1992	0,96	1,82	2,55
1997	0,95	1,88	2,93

Πίν. 5. Σχετικός κίνδυνος (relative risk) για μία γυναίκα να υποστεί κάταγμα του ισχίου.

και 511,64 κατάγματα/100.000 κατοίκους/έτος το 1997.

Αντιθέτως, η ηλικιακή ομάδα 80 ετών και άνω εμφανίζει συνεχή αύξηση στη συχνότητα των καταγμάτων του ισχίου κατά την εικοσαετία 1977-1997:

585,18 κατάγματα/100.000 κατοίκους/έτος το 1977

851,39 κατάγματα/100.000 κατοίκους/έτος το 1982

1035,33 κατάγματα/100.000 κατοίκους/έτος το 1987

1493,38 κατάγματα/100.000 κατοίκους/έτος το 1992 και

1662,49 κατάγματα/100.000 κατοίκους/έτος το 1997 (Πίνακας 3, Εικ. 3).

Σχετικός κίνδυνος (relative risk)

Ο σχετικός κίνδυνος (relative risk) να υποστεί ένα άτομο κάταγμα του ισχίου σε ηλικία 50-69 ετών φαίνεται να παραμένει ο ίδιος κατά τη διάρκεια της μελέτης, σε σχέση με το έτος 1977. Άνδρες ηλικίας 70-79 ετών εμφανίζουν περίπου 1,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστούν κάταγμα του ισχίου σε σχέση με το 1977, ενώ οι γυναίκες ίδιας ηλικίας περίπου διπλάσιο κίνδυνο. Οι άνδρες ηλικίας 80 ετών και άνω εμφανίζουν περίπου 2,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστούν κάταγμα του ισχίου σε σχέση με το έτος 1977, ενώ οι γυναίκες αντίστοιχης ηλικίας εμφανίζουν σχεδόν τριπλάσιο κίνδυνο (Πίνακας 4, 5).

Εξίσωση μελλοντικής πρόβλεψης

Το μοντέλο της απλής γραμμικής παλινδρόμησης βάσει του οποίου έγινε η στατιστική ανάλυση της επιδημιολογίας των καταγμάτων του ισχίου δίνει τη δυνατότητα μελλοντικής πρόβλεψης της επίπτωσης των καταγμάτων του ισχίου με την εφαρμογή της ακόλουθης εξίσωσης: Incidence = - 16770 + 8,6*Year για άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών, ανεξαρτήτως του φύλου. Επιπλέον, η πρόβλεψη της επίπτωσης των καταγμάτων του ισχίου για κάθε φύλο χωριστά προκύπτει από τις ακόλουθες εξισώσεις:

Incidence = - 22706 + 11,6*Year για γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών.

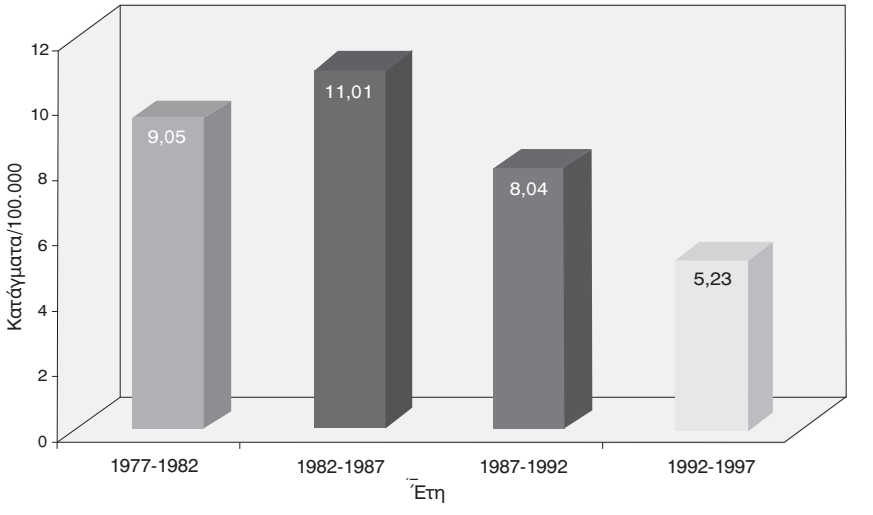
Incidence = - 9836,1 + 5,03*Year για άνδρες ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών.

Σχέση μεταξύ των δύο φύλων (sex-specific incidence)

Από τη μελέτη της σχέσης των δύο φύλων προκύπτει ότι οι γυναίκες με κάταγμα του ισχίου είναι περισσότερες των ανδρών. Συνολικά, ο αριθμός των γυναικών ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών με κάταγμα του ισχίου, κατά την εικοσαετία 1977-1997, είναι περίπου διπλάσιος εκείνου των ανδρών ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών. Στον πίνακα 6 φαίνεται η σχέση γυναικών/ανδρών στις διάφορες ηλικιακές ομάδες κατά τη διάρκεια της εικοσαετίας.

Έτος	Γυναίκες/άνδρες 50-69	Γυναίκες/άνδρες 70-79	Γυναίκες/άνδρες 80-
1977	1,61	1,67	1,72
1982	2,33	1,97	1,69
1987	2,09	1,80	1,78
1992	1,72	1,99	1,71
1997	1,50	2,28	2,67

Πίν. 6. Σχέση γυναικών/ανδρών στις διάφορες ηλικιακές ομάδες.



Εικ. 4. Ετήσιος ρυθμός αύξησης των καταγμάτων του ισχίου στην Ελλάδα το διάστημα 1977-1997.

Η σχέση γυναικών/ανδρών δεν είναι σταθερή, αλλά μεταβάλλεται με την πάροδο της ηλικίας. Αυξάνεται υπέρ των γυναικών στις ηλικιακές ομάδες 50-69 και 70-79, ενώ στην ομάδα των υπερηλίκων η σχέση αυτή εμφανίζει τάση αντιστροφής, με εξαίρεση την καταγραφή του έτους 1997 όπου φαίνεται ότι η σχέση γυναικών/ανδρών συνεχίζει να αυξάνεται και στην ομάδα των υπερηλίκων (Πίνακας 6).

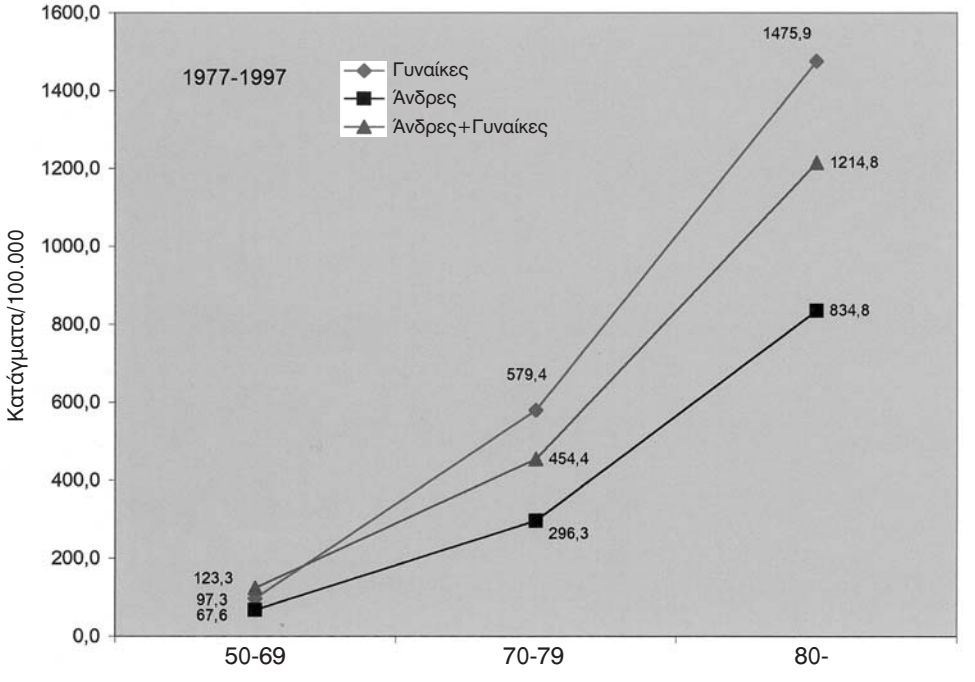
Ρυθμός αύξησης των καταγμάτων του ισχίου το διάστημα 1977-1997

Ο ρυθμός αύξησης των καταγμάτων του ισχίου σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών το διάστημα 1977-1982 ήταν 9,05 κατάγματα /100.000 κατοίκους ανά έτος, 11,01 κατάγματα /100.000 κατοίκους ανά έτος την πενταετία 1982-1987, 8,04 κατάγματα /100.000 κατοίκους ανά έτος την πενταετία 1987-1992 και 5,23 κατάγματα /100.000 κατοίκους ανά έτος την πενταετία 1992-1997 (Εικ. 4).

Συζήτηση

Το κάταγμα του ισχίου, το οποίο συνδέεται με μεγάλη θνησιμότητα και υψηλό κόστος, κοινωνικό και οικονομικό, αποτελεί το αντικείμενο πολλών επιδημιολογικών μελετών τις τελευταίες δεκαετίες και αντικείμενο αυξημένου ενδιαφέροντος εκ μέρους των διαφόρων Υπηρεσιών Υγείας ανά τον κόσμο. Βάσει των στοιχείων τα οποία αφορούν στη συχνότητα των καταγμάτων του ισχίου, έτσι όπως αυτή καταγράφεται στις διάφορες περιοχές της γης, υπολογίζεται ότι ο αριθμός των καταγμάτων του ισχίου στον κόσμο θα αυξηθεί από 1,66 εκατομμύρια κατάγματα ανά έτος το 1990 σε 6,26 εκατομμύρια κατάγματα ανά έτος το 2050 [10].

Καταγράφεται παγκοσμίως μία συνεχής αύξηση του αριθμού των καταγμάτων του ισχίου η οποία συνήθως αποδίδεται στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης και στη συνεπακόλουθη γήρανση των υπό μελέτη πληθυσμών. Πολλές επιδημιολογικές μελέ-

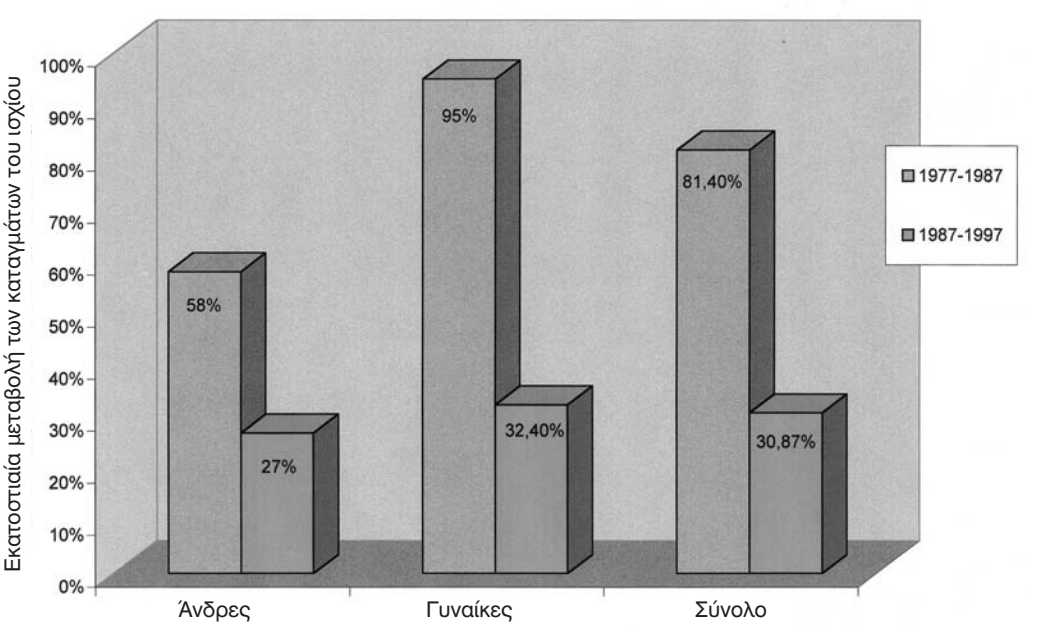


Εικ. 5. Αυξανομένης της ηλικίας αυξάνεται ο αριθμός των καταγμάτων και στα δύο φύλα και στους δύο τύπους των καταγμάτων του ισχίου.

τες, όμως, έχουν δείξει ότι ο ρυθμός αύξησης των καταγμάτων του ισχίου είναι μεγαλύτερος από τον αναμενόμενο λόγω γήρανσης των διαφόρων πληθυσμών [7-9, 11]. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με τις σημειούμενες διαφορές στη συχνότητα των καταγμάτων του ισχίου μεταξύ των διαφόρων γεωγραφικών περιοχών υποδηλώνει την ύπαρξη και άλλων αιτιολογικών παραγόντων πλην της γήρανσης. Ο προσδιορισμός των παραγόντων αυτών, οι οποίοι πιθανόν να σχετίζονται με το σύγχρονο τρόπο ζωής, τις περιβαλλοντικές παρεμβάσεις ή τις διαιτητικές συνήθειες των σύγχρονων ηλικιωμένων, θα μπορούσε να συμβάλλει στην εφαρμογή στρατηγικών πρόληψης με σκοπό τη μείωση της εμφάνισης των καταγμάτων του ισχίου.

Το κάταγμα του ισχίου είναι το περισσότερο ηλικιοεξαρτώμενο κάταγμα. Από τη μελέτη της επιδημιολογίας των καταγμάτων του ισχίου στην Ελλάδα προκύπτει σαφής η έντονη συσχέτιση του αριθμού των καταγμάτων και της ηλικίας. Αυξανομένης της ηλικίας αυξάνεται ο αριθμός των καταγμάτων και στα δύο φύλα και στους δύο τύπους των καταγμάτων του ισχίου (Εικ. 5). Άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών αντιμετωπίζουν πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστούν κάταγμα του ισχίου, σε σχέση με τα άτομα της ηλικιακής ομάδας 50-69. Συγκεκριμένα, το έτος 1997 οι γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών εμφάνιζαν περίπου 18 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστούν κάταγμα του ισχίου σε σχέση με τις γυναίκες ηλικίας 50-69 ετών και 10 φορές αντίστοιχα οι άνδρες.

Τα κατάγματα του ισχίου στην Ελλάδα εμφανίζονται με αυξανόμενο ρυθμό κατά τη δεκαετία 1977-1987 (Εικ. 6). Αντιθέτως, ο ρυθμός αύξησης των καταγμάτων του ισχίου κατά τη δεκαετία 1987-1997 εμφανίζεται μειωμένος. Παρατηρήθηκε μία δραματική αύξηση του αριθμού των καταγμάτων κατά τη δεκαετία 1977-1987 (από 5.100 κατάγματα το έτος 1977 αυξήθηκαν σε 9.250 κατάγματα το έτος 1987, αύξηση κατά 81,37%). Αντιθέτως, κατά τη δεκαετία 1987-1997 η αύξηση του αριθμού των καταγμάτων του ισχίου είναι της τάξης του 30,87%. Συγκεκριμένα, τα κατάγματα του ισχίου σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών αυξάνονται με ρυθμό 5,23 κατάγματα/100.000 κατοίκους ανά έτος κατά την πενταετία 1992-1997, έναντι 8,04 καταγμάτων/100.000 κατοίκους ανά έτος το διάστημα 1987-1992, 11,01 κατάγματα/100.000 κατοίκους ανά έτος το διάστημα 1982-1987 και 9,05 κατάγματα/100.000 κατοίκους ανά έτος το διάστημα 1977-1982 (Εικ. 4). Επομένως, τα κα-



Εικ. 6. Εκατοστιαία μεταβολή των καταγμάτων του ισχίου στην Ελλάδα το διάστημα 1977-1997.

τάγματα του ισχίου στην Ελλάδα συνεχίζουν μεν να αυξάνονται αλλά με μειούμενο ρυθμό. Το στοιχείο αυτό έρχεται εν μέρει σε συμφωνία με το plateau που παρουσιάζει ο αριθμός των καταγμάτων του ισχίου σε διάφορες μελέτες προερχόμενες από χώρες της Δύσης [1-3].

Τα κατάγματα του ισχίου σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών (age-adjusted incidence) στην Ελλάδα αυξήθηκαν κατά την εικοσαετία 1977-1997 περισσότερο από ό,τι αναμενόταν λόγω της γήρανσης του ελληνικού πληθυσμού, πράγμα το οποίο συνάδει με τη διεθνή βιβλιογραφία [7-9, 11].

Η αύξηση του αριθμού των καταγμάτων του ισχίου στην Ελλάδα κατά την εικοσαετία 1977-1997 οφείλεται ως επί το πλείστον στην αύξηση του αριθμού των γυναικών οι οποίες εμφανίζουν κάταγμα του ισχίου (αύξηση επίπτωσης κατά 107%, σε αντίθεση με εκείνη των ανδρών η οποία εμφάνισε αύξηση της τάξης του 76,59%). Ο λόγος γυναίκες/άνδρες κατά τη διάρκεια της εικοσαετίας 1977-1997, ενώ παρουσιάζεται σταθερός για την ηλικιακή ομάδα 50-69, εμφανίζει άυξηση 1,36 φορές για την ηλικιακή ομάδα 70-79 και 1,55 φορές για εκείνη των 80 ετών και άνω. Πιο συγκεκριμένα, οι υπερήλικες γυναίκες εμφάνισαν αύξηση της επίπτωσης των καταγμάτων του ισχίου κατά την εν λόγω εικοσαετία της τάξης του 192,8%, σε αντίθεση με τους υπερήλικες άνδρες οι οποίοι εμφάνισαν αύξηση της τάξης του 88,72%. Το στοιχείο αυτό έρχεται σε αντίθεση με τα ευρήματα μελετών σε άλλους πληθυσμούς τα οποία αποδίδουν την αύξηση των καταγμάτων του ισχίου στην αύξηση της επίπτωσης αυτών στους άνδρες παρά στις γυναίκες [12].

Μελετώντας τις διάφορες ηλικιακές ομάδες, διαπιστώνουμε ότι η ηλικιακή ομάδα των 50-69 ετών δεν εμφανίζει κάποια μεταβολή στην επίπτωση των καταγμάτων του ισχίου κατά την εικοσαετία 1977-1997. Αντιθέτως, η ομάδα 70-79 παρουσιάζει σημαντική αύξηση του ρυθμού εμφάνισης των καταγμάτων του ισχίου κατά τη δεκαετία 1977-1987, ενώ ο ρυθμός αυτός μειώνεται επίσης σημαντικά κατά τη δεκαετία 1987-1997 (Εικ. 3).

Η ηλικιακή ομάδα των 80 ετών και άνω εμφανίζει συνεχή αύξηση της επίπτωσης των καταγμάτων του ισχίου κατά τη διάρκεια της εικοσαετίας και φέρει το μεγαλύτερο βάρος της συνολικής αύξησης των καταγμάτων του ισχίου (Πίνακας 7). Πράγματι, το 50,2% των καταγματιών το έτος 1997 ήταν άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών, ενώ το έτος 1977 τα άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών με κάταγμα του ισχίου αποτελούσαν μόνο το 22,49% του συνόλου (Εικ. 7). Ο σχετικός κίνδυνος να υποστεί ένας άνδρας, ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών, κάταγμα του ισχίου το έτος 1997 έχει σχεδόν διπλασιαστεί σε σχέση με το έτος 1977. Όσον αφορά δε στις γυναίκες αντίστοιχης ηλικίας, ο σχετικός κίνδυνος να υποστούν κάταγμα του ισχίου σε σχέση με το έτος 1977 έχει τριπλασιαστεί (Πίνακας 4, 5). Το δεδομένο αυτό γεννά το ερώτημα εάν οι σημερινοί Έλληνες ηλικιωμένοι

Έτος	Απόλυτος αριθμός καταγμάτων ατόμων ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών	Επίπτωση καταγμάτων ατόμων ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών/10^5
1977	1.147	585,18
1982	2.029	851,39
1987	2.960	1035,33
1992	5.191	1493,38
1997	6.081	1662,49

Πίν. 7. Αύξηση του απόλυτου αριθμού και της επίπτωσης των καταγμάτων του ισχίου σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών κατά τη διάρκεια της εικοσαετίας 1977-1997.

είναι περισσότερο ευπαθείς και έχουν την τάση να υφίστανται περισσότερα κατάγματα του ισχίου από τους ηλικιωμένους των προηγούμενων γενεών, πράγμα το οποίο έρχεται σε συμφωνία και με τη διεθνή βιβλιογραφία [12].

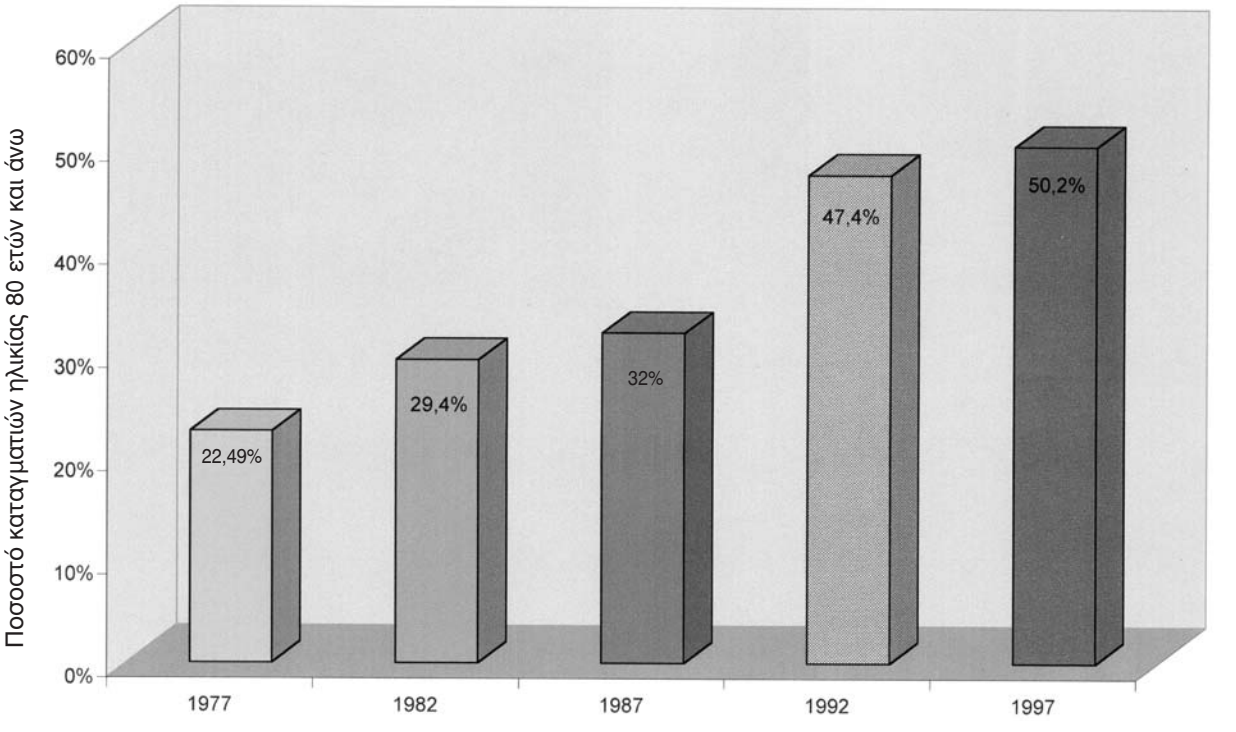
Η σταθερή επίπτωση των καταγμάτων του ισχίου στην ηλικιακή ομάδα των 50-69, με την πάροδο του χρόνου, φαίνεται ότι σχετίζεται μάλλον με ενδογενή αίτια. Η ύπαρξη γονιδιακών παραγόντων ερμηνεύει μάλλον την έλλειψη διακύμανσης στην επίπτωση των καταγμάτων του ισχίου στην ηλικιακή ομάδα των 50-69 ετών. Αυτή η ηλικιακή ομάδα δεν επηρεάζεται από τους καλούμενους παράγοντες κινδύνου της οστεοπόρωσης (διατροφή, συνήθειες κ.λπ.), καθώς επίσης δεν επηρεάζεται από περιβαλλοντικούς παράγοντες οι οποίοι μεταβάλλονται με την πάροδο των ετών (φάρμακα, περιβάλλον ζωής κ.λπ.) και δεν εμφανίζει μεταβολές στην ποιότητα ζωής.

Η ηλικιακή ομάδα των 70-79 εμφανίζει κάταγμα του ισχίου κυρίως λόγω της αυξημένης οστικής εναλλαγής και της μετεμμηνοπαυσιακής οστικής απώλειας στις γυναίκες. Αυτή η ομάδα εκτίθεται συνήθως στους παράγοντες κινδύνου της οστεοπόρωσης (διατροφή, συνήθειες, εμμηνόπαυση). Η έντονη αύξηση της επίπτωσης των καταγμάτων του ισχίου στην ηλικιακή ομάδα 70-79 κατά τη δεκαετία 1977-1987 στην Ελλάδα πιθανόν να συνιστά μακροπρόθεσμη επίδραση της πλημμελούς διατροφής των ατόμων αυτών κατά το δεύτερο παγκόσμιο πόλεμο και τον επακόλουθο εμφύλιο πόλεμο (1941-1950) [13]. Ενώ, η διατήρηση της επίπτωσης των καταγμάτων του ισχίου στην ηλικιακή ομάδα 70-79 κατά τη δεκαετία 1987-1997 στο ίδιο επίπεδο πιθανόν να αντανακλά τη διαφορετική μεταχείριση των ασθενών με οστεοπόρωση κατά το διάστημα αυτό (π.χ. φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης), καθώς επίσης την προληπτική παρέμβαση με σκοπό την αναστολή της περαιτέρω απώλειας της οστικής μάζας.

Τέλος, η ηλικιακή ομάδα των 80 ετών και άνω εμφανίζει κάταγμα του ισχίου κυρίως λόγω των διαφόρων νοσημάτων, τα οποία συνιστούν και παράγοντες κινδύνου για πτώση, όπως οι διαταραχές του ΚΝΣ και της όρασης, οι παρενέργειες των φαρμάκων τα οποία λαμβάνουν οι υπερήλικες, καθώς επίσης και της μειωμένης οστικής μάζας. Η συνεχής αύξηση του αριθμού των καταγμάτων του ισχίου σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών φαίνεται ότι σχετίζεται με τη μεγαλύτερη ευπάθεια των σημερινών Ελλήνων υπερηλίκων σε σχέση με τα άτομα ίδιας ηλικίας προηγούμενων γενεών.

Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής των Ελλήνων (αστικοποίηση του πληθυσμού, ατμοσφαιρική ρύπανση, ιδρυματοποίηση των ηλικιωμένων) φαίνεται ότι επιδρούν αρνητικά στην οστική τους μάζα αλλά και γενικότερα στη φυσική τους κατάσταση. Η συνήθης τακτική της ελληνικής οικογένειας να επιβάλλει, για κοινωνικούς συνήθως λόγους, τη μετακίνηση των ηλικιωμένων στα αστικά κέντρα, όπου διαβιούν σε χώρους μη οικείους προς αυτούς, αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης πτώσεων με πιθανή συνέπεια την πρόκληση κατάγματος του ισχίου. Η εγκατάσταση μεγάλου αριθμού Ελλήνων στις πόλεις και η εγκατάλειψη της χειρωνακτικής εργασίας από τη δεκαετία του 1950 και εντεύθεν προφανώς επέδρασε αρνητικά στην οστική αντοχή αυτών. Επίσης, οι σημερινοί Έλληνες ηλικιωμένοι εκτίθενται λιγότερο στο ηλιακό φως και έχουν πολύ μειωμένη φυσική δραστηριότητα σε σχέση με τις αντίστοιχες ηλικιακές ομάδες των προηγουμένων δεκαετιών.

Ο βαθμός της βιομηχανοποίησης των ανεπτυγμένων χωρών σε σχέση με τις μη ανεπτυγμένες χώρες ή τις γεωργικές κοινωνίες, καθώς επίσης ο βαθμός της φυσικής δραστηριότητας έχει θεωρηθεί ως παράγων υπεύθυνος των εντόνων γεωγραφικών διαφορών στη συχνότητα των καταγμάτων του ισχίου, καθώς επίσης της διαφορετικής συχνότητας της



Εικ. 7. Ποσοστό των ατόμων ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών με κάταγμα του ισχίου στο σύνολο των καταγμάτων κατά την εικοσαετία 1977-1997.

οστεοπόρωσης και των καταγμάτων του ισχίου η οποία εμφανίζεται με την πάροδο των ετών σε ένα δεδομένο πληθυσμό [14-16]. Στην Ελλάδα υπήρξε αλλαγή στη μορφή της εργασίας μεγάλου τμήματος του πληθυσμού με την εγκατάλειψη της υπαίθρου και την εγκατάσταση στις πόλεις. Ο πληθυσμός αυτός στερείται συστηματικά των ερεθισμάτων εκείνων τα οποία ασκούν ευεργετική επίδραση στην οστική αντοχή και καθίσταται ιδιαίτερα ευπαθής, ιδιαίτερα κατά την υπερήλικο ζωή. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται από διάφορες μελέτες οι οποίες επιβεβαιώνουν την αρνητική επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων στη συχνότητα των καταγμάτων του ισχίου [17].

Η χαμηλότερη οστική πυκνότητα των σύγχρονων ηλικιωμένων, η οποία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση κατάγματος του ισχίου, έχει υποστηριχθεί και από τους Lees και συν (1993) [18] οι οποίοι εξετάζοντας το σκελετό ανθρώπων οι οποίοι είχαν θαφτεί σε κρύπτη στο Λονδίνο μεταξύ των ετών 1729 και 1852, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η σύγχρονη γυναίκα ηλικίας 70 ετών έχει χαμηλότερη οστική πυκνότητα στον αυχένα του μηριαίου οστού από τη γυναίκα αντίστοιχης ηλικίας η οποία έζησε δύο αιώνες πριν.

Επιπλέον, η μεγαλύτερη χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων (ηρεμιστικά, αντικαταθλιπτικά, υπνωτικά), καθώς επίσης η αλληλεπίδραση μεταξύ των διαφόρων φαρμάκων τα οποία λαμβάνουν οι Έλληνες ηλικιωμένοι τα τελευταία χρόνια για τη θεραπεία διαφόρων παθήσεων πιθανόν να σχετίζεται με μεγαλύτερο αριθμό πτώσεων οι οποίες οδηγούν σε κάταγμα του ισχίου [19]. Τα τεκμηριωμένα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D στους Έλληνες ηλικιωμένους [20], καθώς επίσης η μη συστηματική χορήγηση βιταμίνης D και ασβεστίου στους ηλικιωμένους στη χώρα μας, ειδικά δε η έλλειψη εμπλουτισμού των μαργαρινών με βιταμίνη D, πιθανόν να αποτελεί έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου για την αυξημένη επίπτωση των καταγμάτων του ισχίου στους Έλληνες υπερήλικες.

Η φροντίδα υγείας των σημερινών ηλικιωμένων καθιστά εφικτή την επιβίωσή τους, παρά τα σοβαρά προβλήματα υγείας τα οποία αντιμετωπίζουν πολλοί από αυτούς. Η παράταση του χρόνου ζωής, η οποία οφείλεται ως επί το πλείστον στη χρήση διαφόρων φαρμάκων, δεν συνοδεύεται συνήθως από βελτίωση της ποιότητας ζωής των ηλικιωμένων. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία μίας ομάδας ευπαθών υπερηλίκων με αυξημένη τάση για πτώση [21]. Παρά το γεγονός, λοιπόν, ότι ο ρυθμός εμφάνισης των καταγμάτων του ισχίου εμφανίζει τάσεις μείωσης,

όπως άλλωστε επιβεβαιώνεται και από τα Ελληνικά δεδομένα, φαίνεται ότι το πρόβλημα των ηλικιωμένων με κάταγμα του ισχίου θα διογκώνεται συνεχώς, με όλες τις συνέπειες που αυτό επιφέρει (περισσότερες επιπλοκές, πτωχότερο λειτουργικό αποτέλεσμα, υψηλό κόστος). Δεδομένου ότι μικρή μόνο μείωση της συχνότητας των καταγμάτων του ισχίου μεταφράζεται σε μεγάλο όφελος όσον αφορά ανθρώπινες ζωές και κόστος [22], προκύπτει επιτακτική η ανάγκη λήψης και εφαρμογής δραστικών προληπτικών μέτρων (παρέμβαση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, προστασία των ηλικιωμένων έναντι των πτώσεων, προληπτική χορήγηση βιταμίνης D και ασβεστίου στους υπερήλικες, συστηματικό έλεγχο των διαφόρων νοσημάτων και των πιθανών παρενεργειών και αλληλεπιδράσεων των φαρμάκων τα οποία λαμβάνουν οι υπερήλικες, αποτελεσματική πρόληψη της οστικής απώλειας και αποφυγή των παραγόντων κινδύνου εμφάνισης οστεοπόρωσης) για την αποτελεσματική αντιμετώπιση του προβλήματος. Προληπτικά μέτρα τα οποία χρειάζεται να εφαρμοσθούν άμεσα και στη χώρα μας με σκοπό το κοινωνικό και οικονομικό όφελος που θα προκύψει από τη μείωση των καταγμάτων του ισχίου και ιδιαίτερα στους υπερήλικες οι οποίοι έχουν ανάγκη από τη συστηματική και κυρίως προληπτική φροντίδα εκ μέρους των Υπηρεσιών Υγείας.

Correspondence
I. Paspati
11 Prevezis Str.
151 21 K. Pefki, Athens, Hellas

Αλληλογραφία:
Ι. Πασπάτη
Πρεβέζης 11
151 21 Κ. Πεύκη

Βιβλιογραφία

1. Spector TD, Cooper C and Lewis AF (1990) Trends in admissions for hip fractures in England and Wales, 1969-85. Br Med J 300 (6733): 1173-4
2. Jacobsen SJ, Goldberg J, Miles TP, Brody JA, Stiers A (1991) Seasonal variation in the incidence of hip fracture among white persons aged 65 years and older in the United States, 1984-1987. Am J Epidemiol; 133(10): 996-1004
3. Rehnberg L, Nungu S, Olerud C (1992) The incidence of femoral neck fractures in women is decreasing. Acta Orthop Scand; 63 (Suppl 248): 92-3
4. Olshansky SJ, Carnes BA, Cassel CK (1993). The aging of the human species. Sci Am 268 (4): 46-52
5. Ι. Πασπάτη, Α. Γαλανός, Γ.Π. Λυρίτης (1996) Επιδημιολογία καταγμάτων ισχίου στην Ελλάδα το διάστημα 1977-1992. Οστούν (7):10-16
6. Paspati I, Galanos A, Lyritis GP (1998) Hip fracture epidemiology in Greece during 1977-1992. Calcif Tissue Int 62(6):542-7
7. Falch JA, Kaastad TS, Bohler G, Espeland J and Sundsvold O-J (1993) Secular increase and geographical differences in hip fracture incidence in Norway. Bone 14(4): 643-645
8. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA (1997) Worldwide projections for hip fracture. Osteoporos Int; 7(5): 407-13
9. Kannus P, Niemi S, Parkkari S, et al. Hip fractures in Finland between 1970 and 1997 and predictions for the future. Lancet 353: 802-805, 1999
10. Avioli L (1994) In Clinician's Manual on Osteoporosis, first edition, Science Press, 34-42 Cleveland Street, London, W1 P 5FB, UK
11. Parkkari J, Kannus P, Niemi S, Jarvinen M, Luthje P, and Vuori I (1994) Increasing age-adjusted incidence of hip fractures in Finland: The number and incidence of fractures in 1970-1991 and prediction for the future. Calcif Tissue Int 55(5): 342-345
12. Kannus P, Parkkari J, Sievanen J, Heinonen A, Vuori I and Jarvinen M (1996) Epidemiology of Hip Fractures. Bone Vol. 18, 1 S: 57S-63S
13. Λυρίτης ΓΠ, Γεωργιάδου Π, Καββαδίας Κ (1990) Συχνότητα των καταγμάτων του ισχίου στην Ελλάδα. Οστούν 1 (3/4): 419-423
14. Chalmers J, Ho KC (1970) Geographical variations in senile osteoporosis, the association with physical activity. J Bone Joint Surg Br 52(4): 667-675
15. Finsen V and Benum P (1987) Changing incidence of hip fractures in rural and urban areas of central Norway. Clin Orthop 218: 104-110
16. Melton LJ III (1993) Hip fractures: A worldwide problem today and tomorrow. Bone 14(4): S1-S8
17. Maggi S, Kelsey JL, Litrak J, Heyse SP (1991) Incidence of hip fractures in the elderly: a cross-national analysis. Osteop Int 1(4): 232-41
18. Lees B, Molleson T, Arnett TR, Stevenson JC (1993) Differences in proximal femur bone density over two centuries. Lancet 341(8846): 673-675
19. Lyritis GP, Ioakimidis D, Kiritsis G, Tsekoura M, Grivas EV (1987) The significance of osteoporo-

sis in Greece: risk factors, socioeconomical cost. Iatriki 5: 454-464
20. van der Wielen RP, Lowik MR, van den Berg H et al (1995) Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. Lancet; 346(8969): 207-10
21. Finsev V (1998) Improvements in general health among the elderly: a factor in the rising incidence of hip fractures? J Epidemiol Community Health 42(2): 200-3
22. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O Dowd KJ (1985) Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. Epidemiol Rev 7: 178-208

ΟΣΤΟΥΝ (2002) 13 (3): 162-165

Ιστορική Αναδρομή
Αναδημοσίευση από JMNI 2000, 1(1):1-3

Η Ιστορία των τειχών της Ακρόπολης των Αθηνών και η φυσική ιστορία της δευτερογενούς πώρωσης των καταγμάτων

Γ.Π. ΛΥΡΙΤΗΣ
Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο ΚΑΤ, Κηφισιά.

Περίληψη

Κατά τη διάρκεια της μακράς και περιπετειώδους ιστορίας της, η Ακρόπολη των Αθηνών έγινε μαρτύριο πολλών δραματικών γεγονότων. Τη μεγαλύτερή της καταστροφή την υπέστη κατά τη διάρκεια των Περσικών πολέμων. Υπό τη διοίκηση του βασιλέα Ξέρξη, οι Πέρσες εισέβαλλαν στην Αθήνα και μετέτρεψαν το ναό του Παρθενώνα και τα τείχη της Ακρόπολης σε ερείπια. Μετά από τη νίκη τους στη ναυμαχία της Σαλαμίνας, οι Αθηναίοι ακολούθησαν το Θεμιστοκλή στην πατρίδα και προσπάθησαν να επιδιορθώσουν τα τείχη. Η προτεραιότητά τους εξακολουθούσε να είναι η υπεράσπιση της πόλης τους. Υλικά κάθε είδους που διασώθηκαν από τα ερείπια της Ακρόπολης χρησιμοποιήθηκαν για την άμεση ανοικοδόμηση των τειχών. Αργότερα, όταν οι Αθηναίοι έγιναν ηγέτες του Ελληνικού κόσμου, αποφασίστηκε τα τείχη να ξαναχτιστούν με σωστό καλλιτεχνικό τρόπο. Ο Θεμιστοκλής πρότεινε μία μικρή περιοχή των τειχών που είχαν ανοικοδομηθεί επειγόντως να παραμείνει ανέπαφη για να υπενθυμίζει στους πολίτες το ιστορικό αυτό γεγονός. Αυτό είναι ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα της βιολογικής και μηχανικής προσαρμογής του πώρου του κατάγματος στη μυοσκελετική λειτουργία. Αφού περάσει η κρίσιμη περίοδος με τη σταθεροποίηση του κατάγματος και το σχηματισμό ενός πρωτόγονου δευτερογενούς πώρου, το άκρο που έχει υποστεί το κάταγμα επιστρέφει στη συνηθισμένη του λειτουργία. Αυξημένη μηχανική φόρτιση βοηθά την ανακατασκευή του πώρου και την αντικατάσταση του άναρχου οστού με πεταλιώδες οστούν.

Λέξεις κλειδιά: Τείχη Ακροπόλεως, Ιστορία Ιατρικής, Ακρόπολις των Αθηνών, Ανακατασκευή του Κατάγματος.

The history of the walls of the Acropolis of Athens and the natural history of secondary fracture healing process

G.P. LYRITIS
Laboratory for the Research of the Musculoskeletal System, University of Athens, KAT Hospital, Kifissia, Hellas.

Summary

During its long and adventurous history, the Acropolis of Athens has been a site of many dramatic events. It suffered its most disastrous destruction during the Persian wars. Under the command of King Xerxes, the Persians invaded Athens and ruined the Temple of the Parthenon and the walls of the Acropolis. After their victorious sea battle at Salamis, the Athenians, led by Themistocles, returned home and tried to repair the damage. Their priority still was to defend their city by restoring the walls of the Acropolis. Materials of all kinds were salvaged from the ruins of the Acropolis and used for an immediate reconstruction of the walls. Later, when the Athenians became the leaders of the Greek world, it was decided that the walls should be rebuilt in a proper artistic way. Themistocles suggested that a small section of the walls, which had formerly been a part of the urgent restoration, should remain in place so as to remind the citizens of this historical event. This is a characteristic example of the biological and mechanical adaptation of fracture callus to musculoskeletal function. After a period of urgency with the fixation of a fracture by means of a primitive secondary callus formation, the broken limb gradually returns to its usual function. Increased mechanical loading enhances the remodelling of the callus and the replacement of woven bone with lamellar bone.

Keywords: Walls of Acropolis, History of Medicine, Acropolis of Athens, Fracture Remodelling.

Η ιστορία της ανοικοδόμησης των τειχών της Αθήνας

Οι Πέρσες εισέβαλλαν στην Ελλάδα από το βορρά το 480 π.Χ. με μία τεράστια στρατιά υπό τη διοίκηση του βασιλιά Ξέρξη. Οι Έλληνες αρχικά προσπάθησαν να σταματήσουν τους Πέρσες στο στενό των Θερμοπυλών, αλλά τελικά οι 300 ειδικά επιλεγμένοι Σπαρτιάτες και ο αρχηγός τους, ο Λεωνίδας, έπεσαν ηρωικά στο πεδίο της μάχης. Ο περσικός στρατός προέλασε νότια και σύντομα έφτασε στην πόλη των Αθηνών. Κατά την εισβολή, πολλοί Αθηναίοι εγκατέλειψαν την πόλη τους. Οι γυναίκες και τα παιδιά βρήκαν καταφύγιο κυρίως στη Σαλαμίνα και στην Αίγινα αλλά και στην Τροιζήνα. Οι άντρες παρέμειναν στα πλοία τους για να σκεφτούν ποιος θα ήταν ο καλύτερος τρόπος να αντιμετωπίσουν τον εχθρό. Εν τω μεταξύ, οι Πέρσες κατέλαβαν την Αθήνα και κατέστρεψαν τα τείχη και τους ναούς όπως και τα περισσότερα σπίτια της πόλης. Τα λίγα σπίτια που απέμειναν χρησιμοποιήθηκαν για να στεγάσουν τους στρατηγούς τους. Ο αρχαίος ναός του Παρθενώνα και τα τείχη της Ακρόπολης καταστράφηκαν. Τελικά, έβαλαν φωτιά και η πόλη καταστράφηκε ολοσχερώς. Οι Αθηναίοι παρέμειναν στα πλοία τους και οδήγησαν τον ογκώδη περσικό στόλο στη στενή λωρίδα θάλασσας μεταξύ της Σαλαμίνας και της Αττικής. Η ένδοξη μάχη της Σαλαμίνας ήταν η αρχή της ήττας του περσικού στρατού. Ο βασιλιάς Ξέρξης εγκατέλειψε την Ελλάδα μετά από αυτή την καταστροφή, αλλά ο περσικός στρατός παρέμεινε κοντά για ένα ακόμη χρόνο περιμένοντας την ευκαιρία για να εκδικηθεί. Στη μάχη των Πλαταιών το 479 π.Χ. και στη ναυμαχία της Μυκάλης που ακολούθησε, οι Πέρσες ηττήθηκαν ολοκληρωτικά.

Σταδιακά οι Αθηναίοι επέστρεψαν στα σπίτια τους σε μία έρημη και κατεστραμμένη πόλη. Για την ασφάλειά τους ήταν πολύ σημαντικό να ξαναχτιστούν τα τείχη της Ακρόπολης αλλά και αυτά της πόλης. Ο ηγέτης των Αθηναίων, ο Θεμιστοκλής, διέταξε η ανοικοδόμηση να επιτευχθεί το συντομότερο δυνατό. Η διαδικασία έγινε ακόμα πιο σημαντική όταν οι ανταγωνιστές τους, οι Σπαρτιάτες, τους ζήτησαν διπλωματικά να μην ανοικοδομήσουν τα τείχη και στην περίπτωση μελλοντικής εισβολής των Περσών να καταφύγουν στην Πελοπόννησο για προστασία.

Ο Θουκιδίδης [1] και ο Πλούταρχος [2] δίνουν μία λεπτομερή περιγραφή του τρόπου με τον οποίο οι Αθηναίοι ανοικοδόμησαν τα τείχη τους χωρίς οι Σπαρτιάτες να το καταλάβουν. Τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν στην ανοικοδόμηση συμπεριλάμβαναν κομμάτια κτιρίων, κομμάτια από τις κολόνες των ναών, τούβλα και γενικά οποιοδήποτε εύκαιρο υλικό. Ο Θουκιδίδης περιγράφει έτσι την εργασία "*...αλλά να συνεχίσουν τις προσπάθειες μέχρι που τα τείχη να υψωθούν στο απαραίτητο ύψος. Και όλοι στην πόλη, συμπεριλαμβανομένων των γυναικών και των παιδιών, να βοηθήσουν στο χτίσιμο των τειχών χωρίς να λυπηθούν κανένα δημόσιο κτίριο, αλλά να χρησιμοποιήσουν οτιδήποτε....*" (Θουκ. Α,89).

"*...με αυτό τον τρόπο οι Αθηναίοι έχτισαν την πόλη και τα τείχη σε σύντομο χρονικό διάστημα. Επειδή τα θεμέλια αποτελούνται από πολλά είδη πέτρας και όχι λαξευμένες και επειδή τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν αυτά που βόλευαν εκείνη τη στιγμή, ακόμα και κολόνες από τάφους και ταφόπλακες ενσωματώθηκαν στα τείχη.....*" (Θουκ. Α,93).

Μετά τη γρήγορη ανοικοδόμηση, και όταν η Αθήνα, ασφαλής πλέον, άρχισε να ευημερεί, ξαναχτίστηκαν με σωστή αρχιτεκτονική. Αυτή τη φορά η ανοικοδόμηση κράτησε για αρκετό χρονικό διάστημα, αφού δεν υπήρχε πλέον λόγος για βιασύνη. Σύμφωνα με την παράδοση, μέρος των βόρειων τειχών, ακριβώς πάνω από την Αθηναϊκή Αγορά, παρέμεινε όπως χτίστηκε αρχικά με ενσωματωμένα κομμάτια από τον παλιό ναό του Παρθενώνα (Εικ.1).

Λέγεται ότι το παράξενο και ακόμα ορατό αυτό απομεινάρι αφέθηκε επίτηδες ανέγγιχτο ως υπενθύμιση στους πολίτες των καταστροφών που υπέστησαν από την περσική εισβολή.

Η τελεολογία της φυσικής ιστορίας της πώρωσης των καταγμάτων

Η πώρωση των καταγμάτων είναι ένα δραματικό γεγονός στη ζωή ενός σπονδυλωτού. Ένα απλό κάταγμα μπορεί εύκολα να κοστίσει τη ζωή σε ένα ζώο και αυτή η κατάληξη δεν είναι ασυνήθιστη στη φύση. Η δυσκολία στην απόκτηση της αρχικής κινητικότητας εξαρτάται κυρίως από την ικανότητα του μέλους που έχει υποστεί το κάταγμα να αντέξει την αυξημένη μηχανική φόρτιση [3]. Η απόκτηση της προϋπάρχουσας δύναμης του οστού είναι σε κάθε περίπτωση μία ιδιαίτερα χρονοβόρα διαδικασία. Ουσιαστικά, παύει προσωρινά η επώδυνη κίνηση με μία φυσιολογική ναρθηκοποίηση του κατάγματος και τον αρχικό σχηματισμό του εξωτερικού πώρου. Η μηχανική ανεπάρκεια διορθώνεται μερικώς από εκκεντρικά παραγόμενο πώρο, αποφεύγοντας το καταγματικό κενό και αυξάνοντας την εξωτερική διάμετρο του πώρου π.χ. με ένα ογκώδη πώρο. Ο εξωτερικός πώρος αποτελείται από άναρχο οστούν, χόνδρο ή συνδετικό ιστό και είναι μάλλον μαλακός κατά τα αρχικά στάδια ωρίμανσης [4].

Καθώς η ωρίμανση προχωράει οι τοπικές φορτίσεις μειώνονται και οι οστεοβλάστες ωθούνται στην παραγωγή σκληρότερου οστίτη ιστού. Ο εξωτερικός πώρος είναι μία επείγουσα διαδικασία και πρέπει να

Εικ. 1

αντικατασταθεί από πεταλιώδες οστούν αρκετά δυνατό για να αντέξει την πλήρη μυοσκελετική λειτουργία. Η διαδικασία της ανακατασκευής (remodelling) ξεκινάει στα ενδιάμεσα στάδια της επιδιόρθωσης του κατάγματος και εξαρτάται από την ωρίμανση του αγγειακού δικτύου του πώρου.

Τα αγγεία προσελκύουν οστεοκλάστες και οστεοεπαγωγικούς παράγοντες που διαφοροποιούν τα αρχέγονα κύτταρα σε οστεοβλάστες.

Το άναρχο οστούν σταδιακά αντικαθίσταται από πεταλιώδες και όλη η διαδικασία του ανασχηματισμού καταλήγει σε μία δομή που είναι μηχανικά ανθεκτική τουλάχιστον τόσο ισχυρή όσο το αρχικό ανέπαφο οστούν [5]. Το αποτέλεσμα λοιπόν της επούλωσης των καταγμάτων είναι αρχικά η επείγουσα αποκατάσταση της συνέχειας του οστού και η ουδετεροποίηση των υπερβολικών μηχανικών φορτίσεων στο σημείο του κατάγματος αλλά όχι η ανατομική αποκατάσταση.

Η γρήγορη επίτευξη της διαδικασίας επιτυγχάνεται με την παραγωγή εξωτερικού πώρου που λειτουργεί ως φυσικός νάρθηκας. Η κινητικότητα στην περιοχή του κατάγματος προωθεί την ενδοχονδρική οστεοποίηση και παράγει μεγάλο εξωτερικό πώρο. Η συμπεριφορά των αρχέγονων κυττάρων βασίζεται στις τοπικές συνθήκες σταθερότητας και αγγείωσης. Η κινητικότητα σε συνδυασμό με διαταραχή της αγγείωσης του πώρου οδηγεί στο σχηματισμό χόνδρινου πώρου. Καθώς επιτυγχάνεται σταθεροποίηση, ο εξωτερικός πώρος ωριμάζει και μετατρέπεται σε οστέινο πώρο. Αυτή η μετατροπή είναι κρίσιμη για το μέλλον του. Εάν η υπερβολική κινητικότητα συνεχιστεί για μακρύ χρονικό διάστημα ο σχηματισμός πώρου σταματά με αποτέλεσμα την υπερτροφική μη πώρωση. Από την άλλη μεριά εάν ο σχηματισμός πώρου έχει προχωρήσει αρκετά, η τελική ένωση είναι διασφαλισμένη. Για πολλούς κλινικούς γιατρούς, η ανάπτυξη άναρχου πώρου θεωρείται ως η ολοκλήρωση του φαινομένου της επιδιόρθωσης του κατάγματος. Αυτό με κανένα τρόπο δεν είναι σωστό.

Σε αυτό το στάδιο ένα κάταγμα βρίσκεται ακόμα στις αρχές της ανακατασκευής (remodelling) και για ένα μακρό οστούν η υψηλή οστική εναλλαγή στο σημείο του κατάγματος θα συνεχιστεί για πολλά χρόνια. Η τελεολογία της ανακατασκευής του κατάγματος είναι η επίτευξη των ιδανικών μηχανικών συνθηκών, συνήθως παρόμοιων με αυτές που προϋπήρχαν του κατάγματος.

Επιμέλεια Μετάφρασης
Παναγιώτα Γιαννίκου

Βιβλιογραφία

1. Thucyidides. History of the Peloponnessian War. 1986; Penguin Classics.
2. Plutarch's Lives: Themistocles and Camillus, Aristides and Cato Major, Kimon and Lucullus. Oxford World's Classics, July 1992.
3. Chao EY, Inone N, Elias JJ, Aro H. Enhancement of fracture healing by mechanical and surgical intervention. Clin Orthop 1998; 355:S168-S178.
4. Richards M, Goulet JA, Weiss JA, Waanders NA, Schaffler MB, Goldstein M. Bone regeneration and fracture healing. Experience with distraction osteogenesis model. Clin Orthop 1998; 355:S191-204.
5. Einhorn TA. Clinically applied models of bone regeneration in tissue engineering research. Clin Orthop 1999; 367: S59-67.

ΟΣΤΟΥΝ (2002) 13 (3): 166-172

Πρωτότυπη
Αναδημοσίευση από JMNI 2000, 1(1):61-65

Εκπαίδευση ισορροπίας και άσκηση σε γηριατρικούς ασθενείς

M. RUNGE, G. REHFELD, E. RESNICEK
Aerpach-Klinik Esslingen, Γερμανία.

Περίληψη

Αντικειμενικές μετρήσεις βάδισης και ισορροπίας που να ανταποκρίνονται στα κριτήρια της αξιοπιστίας και της εγκυρότητας που απαιτούνται ως βάση για προγράμματα άσκησης. Καθιερώσαμε τιμές αναφοράς για κλινικά σχετικά προγράμματα κίνησης και ισορροπίας για ηλικιωμένους ασθενείς. Χρησιμοποιούμε αυτά τα στοιχεία για να αξιολογήσουμε τα αποτελέσματα των διαφορετικών θεραπευτικών προσεγγίσεων στα προβλήματα ισορροπίας και κινητικότητας. Τιμές αναφοράς για το σήκωμα από καρέκλα. Ένα σύνολο 5 tests που αφορούσαν τη νευρομυϊκή λειτουργία, την κίνηση και την ισορροπία εκτελέσθηκε από ένα δείγμα 212 συμμετεχόντων οι οποίοι δεν είχαν κάποιο φανερό πρόβλημα κινητικότητας (139 γυναίκες, 73 άνδρες, μέση ηλικία: 70.5 έτη, SD: 6.78, διάμεσος: 70 έτη, εύρος: 60-90 έτη, στρατολογήθηκαν μέσω δημόσιων ανακοινώσεων). Το σύνολο των tests συμπεριλάμβανε το test του "σηκώματος από την καρέκλα" για μέτρηση της νευρομυϊκής λειτουργίας των κάτω άκρων (πέντε επαναλήψεις σηκώματος απο την καρέκλα όσο πιο γρήγορα γινόταν με τα χέρια σταυρωμένα στο στήθος). Το test αποδείχθηκε αξιόπιστο, έγκυρο, ευαίσθητο και προγνωστικό για πτώσεις και για το μελλοντικό κινητικό και ADL status [2]. Σήκωμα από καρέκλα [sec/5x], Εύρος: 5.4-19.4, Μέσος όρος: 9.1 (γυναίκες: 9.2, άνδρες: 9.0), SD: 1.97, Διάμεσος: 8.9. *Εκπαίδευση ισορροπίας και μυϊκής ισχύος με τον Γαλιλαίο 2000 - προκαταρτικά αποτελέσματα*. Ο Γαλιλαίος είναι μία συσκευή μυϊκής διέργεσης όλου του σώματος μέσω δονήσεων/ταλαντώσεων. Το άτομο στέκεται με λυγισμένα γόνατα και ισχία σε μία κινούμενη πλατφόρμα με οβελιαίο άξονα περιστροφής, η ουσία σήκωνε εναλλάξ το δεξί και το αριστερό πόδι 7-14mm με μία συχνότητα 27Hz, επιμηκύνοντας έτσι τους εκτείνοντες μυς των κάτω άκρων. Η αντανακλαστική αντίδραση του νευρομυϊκού συστήματος είναι μία αλυσίδα γρήγορων μυϊκών συσπάσεων. Ξεκινήσαμε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμασία, n=34 (ηλικία: μέσος όρος 67 έτη, εύρος 61-85, 11 γυναίκες), διασταυρούμενη με 2 μήνες εκπαιδευτικού προγράμματος τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε συνεδρία 3x2 λεπτά), σε όλους τους συμμετέχοντες τα tests γίνονταν κάθε 2 εβδομάδες. Τα πρώτα 19 άτομα έχουν ολοκληρώσει το πρόγραμμα. Η μέση βελτίωση του σηκώματος από την καρέκλα έφθασε το 18%, ενυπωσιακά διαφορετικό από τις σταθερές τιμές της ομάδας ελέγχου! Θεωρούμε ότι τα ευρήματα αποτελούν βελτιώσεις της μυϊκής ισχύος λόγω της μυϊκής διέγερσης με ταλαντώσεις.

Λέξεις κλειδιά: Ηλικιωμένοι, Πτώση, Κάταγμα, Ισορροπία, Μυϊκή Ισχύς.

Balance training and exercise in geriatric patients

M. RUNGE, G. REHFELD, E. RESNICEK
Aerpach-Klinik Esslingen, Germany.

Summary

Objective measures of gait and balance which meet the criteria of reliability and validity are required as a basis for exercise regimens. We established reference values of clinically relevant locomotor and balance performances for geriatric patients. We are using these data for evaluating the effects of different therapeutic approaches to locomotor and balance disorders. Reference values for chair rising. We administered a battery of five tests concerning neuromuscular function, locomotion and balance to a sample of 212 participants without apparent locomotor deficits (139 women, 73 men, mean age 70,5 years, SD 6,78 , median 70 years, range 60 to 90 years, recruited by public announcements). The test battery comprised the "chair rising test" for measuring lower extremity neuromusclar function (five repetitions of rising from a chair as quickly as possible with arms crossed over the chest). The test has been proven reliable, valid, sensible and predictive for falls and future locomotor status and ADL-status [2]. Chair rising [sec/5x], Range: 5.4-19.4, Mean: 9.1 (women:9.2, men:9.0), SD: 1.97, Median: 8.9. Training of balance and muscle power with Galileo 2000 - preliminary results. Galileo is a device for whole body vibration/oscillatory muscle stimulation. The subject stands with bended knees and hips on a rocking platform with a sagittal axle, which thrusts alternatively the right and left leg 7-14 mm upwards with a frequency of 27 Hz, there-

by lengthening the extensor muscles of the lower extremities. The reflexive reaction of the neuromuscular system is a chain of rapid muscle contractions. We conducted a randomized controlled trial, n=34 (age: mean 67y, range 61-85, 11 female), cross-over design, intervention group 2 months training program three times a week (each session 3x2 minutes), performance tests of all participants every two weeks). The first 19 subjects have finished the intervention period. They reached mean performance gains in chair rising of 18 %, strikingly different to the constant values of the controls! We interpret the findings as improvements in muscle power by the oscillative muscle stimulation.

Keywords: Elderly, Fall, Fracture, Balance, Muscle Power.

Η γηριατρική ως ιατρική των εύθραυστων ηλικιωμένων εστιάζει στη λειτουργική ανεξαρτησία και στην ποιότητα ζωής. Ο γενικός στόχος είναι η θεραπεία ασθενειών και η πρόληψη ή ελαχιστοποίηση της σχετιζόμενης με την ασθένεια ή την ηλικία λειτουργικής φθοράς και η επαναφορά της λειτουργικής ανεξαρτησίας μετά από μία οξεία νόσο.

Ποιοι είναι οι παράγοντες-κλειδιά της λειτουργικής ανεξαρτησίας; Υπάρχει μία σημαντική παρατήρηση σχετικά με τις διαφορές των δύο φύλων στο προσδόκιμο ζωής και υγείας στους ηλικιωμένους. Είναι γνωστό ότι το προσδόκιμο επιβίωσης των γυναικών είναι υψηλότερο αυτού των ανδρών. Αντιθέτως, το μέσο επίπεδο υγείας των γυναικών είναι χαμηλότερο αυτού των ανδρών. Στη Berlin Age Study η αναλογία των γυναικών που συμμετέχουν και δεν μπορούν να εκτελέσουν ανεξάρτητα μία ορισμένη δραστηριότητα της καθημερινής ζωής είναι σταθερά και σημαντικά υψηλότερη των ανδρών [1]. Η χαμηλότερη αναλογία των λειτουργικά ανεξάρτητων ηλικιωμένων γυναικών, παρά το υψηλότερο προσδόκιμο επιβίωσης, λέγεται "γεροντολογικό παράδοξο". Οι παράγοντες που ευθύνονται για το "γεροντολογικό παράδοξο" θα μπορούσαν επίσης να είναι οι γενικοί παράγοντες-κλειδιά για τη λειτουργική φθορά των ηλικιωμένων.

Σύμφωνα με την εμπειρία της γηριατρικής η κινητικότητα παίζει σπουδαίο ρόλο στη λειτουργική ανεξαρτησία και η μυϊκή λειτουργία είναι σημαντική για την κινητικότητα. Στη στατιστική ανάλυση της Berlin Age Study ελλείμματα κινητικότητας/βάδισης/ισορροπίας αποτέλεσαν τα πιο σημαντικά καθοριστικά στοιχεία της λειτουργικής εξάρτησης και η μυϊκή λειτουργία των κάτω άκρων εκτιμάται ως το σημαντικότερο στοιχείο της κινητικής επιδεξιότητας [2]. Σε πολλές μελέτες η μυϊκή λειτουργία των κάτω άκρων έχει μετρηθεί ως μυϊκή ισχύς και ορισθεί ως η μέγιστη δύναμη που ένας μυς μπορεί να παράγει ενάντια σε μία δεδομένη αντίσταση. Οι παρουσιάσεις των H. Frost, H. Schiessl και J. Rittweger έχουν δείξει ότι ο όρος "ισχύς" δεν χρησιμοποιείται πολύ συγκεκριμένα στη βιβλιογραφία και στην ιατρική πρακτική. Θα έπρεπε να εστιάσουμε στη μυϊκή ισχύ, το προϊόν της δύναμης και της ταχύτητας και στην ταχύτητα παραγωγής δυνάμεως. Κάθε φορά που ένας μυς κινεί ένα μέλος, παράγει ισχύ (το προϊόν της δύναμης και της ταχύτητας) και η ταχύτητα ανάπτυξης δυνάμεως είναι ίσως κρίσιμη στο να εμποδιστεί το παραπάτημα να μετατραπεί σε πτώση. Η δύναμη που παράγεται απο τους μυς είναι στενά συνδεδεμένη με την ανάπτυξη της οστικής μάζας και της οστικής αντοχής, όπως μας έχει διδάξει το πρότυπο της Γιούτα. Άρα η μυϊκή δύναμη συνδέεται και με την οστική αντοχή και με τις πτώσεις. Η μυϊκή λειτουργία παραμένει σταθερά κύριος παράγων κινδύνου για πτώσεις και κατάγματα του ισχίου στους ηλικιωμένους.

Ο επιπολασμός του κατάγματος του ισχίου αυξάνει εκθετικά με την ηλικία. Πάνω από το 90% των καταγμάτων του ισχίου προκαλούνται από πτώσεις. Δεν θα μπορέσουμε να κατανοήσουμε τα λεγόμενα "οστεοπορωτικά" κατάγματα του ισχίου συζητώντας μόνο τους παράγοντες που αφορούν στα οστά χωρίς να λαμβάνουμε υπόψη τις πτώσεις.

Θα πρέπει να συζητήσουμε τις συνθήκες που προδιαθέτουν σε πτώσεις και να αναλογιστούμε την εμβιομηχανική των πτώσεων που προκαλούν τις δυνάμεις που σπάνε τα οστά. Τα οστά σπάζουν διότι οι δυνάμεις που δέχονται υπερβαίνουν την αντοχή τους. Θα πρέπει να αναλογιστούμε την παθολογική κλίμακα που οδηγεί από τα προβλήματα βάδισης και ισορροπίας στις πτώσεις και απο τις πτώσεις στα κατάγματα του ισχίου [3] (Εικ. 1).

Η ενέργεια που παράγεται πέφτοντας από την όρθια θέση είναι πολύ μεγαλύτερη από τον ουδό του κατάγματος του μηριαίου των ηλικιωμένων [4, 5]. Το σώμα πέφτοντας από το ύψος του έχει μία ταχύτητα περίπου 2-4m/sec. Τα στοιχεία δείχνουν ότι η πτώση στο πλάι, που τραυματίζει την περιοχή του τροχαντήρα, σχετίζεται στενά με το κάταγμα του ισχίου [6].

Ανάλογα με το βάρος σώματος, το ύψος, την ευθυγράμμιση των αρθρώσεων, την κατεύθυνση της σύγκρουσης και τις προστατευτικές αντιδράσεις, περίπου 3.500-12.000N εφαρμόζονται σε μία μικρή περιοχή γύρω από τον μείζονα τροχαντήρα σε μία συνηθισμένη πτώση από την όρθια θέση. Αυτή η δύναμη των 3.500-12.000N που παράγεται από την πτώ-

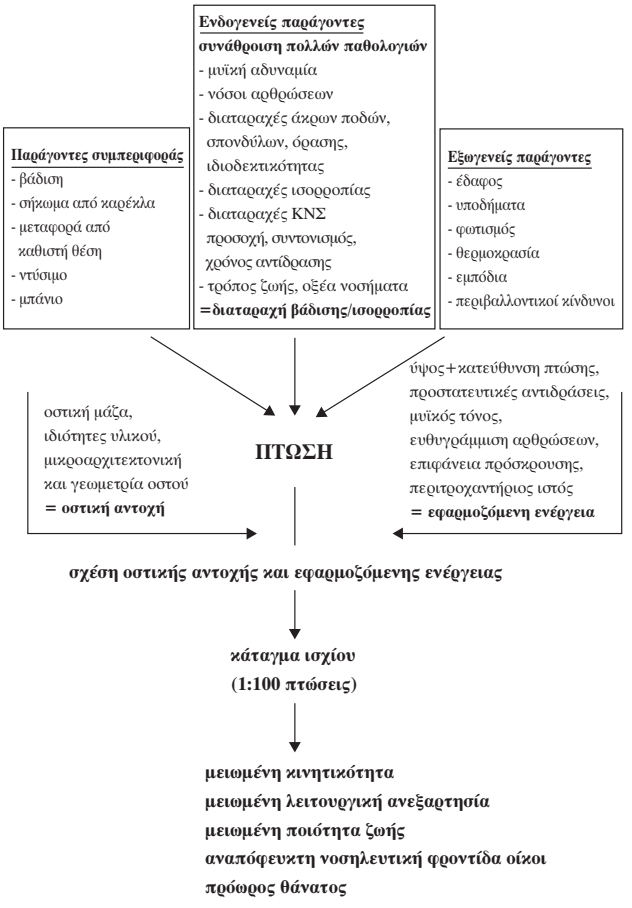
ση δεν θα έπρεπε να ονομάζεται “ελάχιστος τραυματισμός” ή “τραύμα χαμηλής ενέργειας”. Η ενέργεια μίας τέτοιας πτώσης είναι αρκετή για να προκαλέσει κάταγμα σε κάθε μηριαίο ατόμου άνω των 70 ετών, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι οστεοπόρωσης [5, 7, 8]. Η ηλικία και μόνο μειώνει την αντοχή του οστού πολύ κάτω από τον ουδό κατάγματος σε σύγκριση με τη δύναμη και την ενέργεια που παράγεται από μία πτώση από την όρθια θέση.

Για να κατανοήσουμε τις σχέσεις μεταξύ της ενέργειας της πτώσεως και της αντοχής του οστού, θα πρέπει να λάβουμε υπόψη τους ενεργούς και παθητικούς προστατευτικούς μηχανισμούς. Ποιος μηχανισμός είναι υπεύθυνος ώστε μόνο μία στις 100 πτώσεις να καταλήγει σε κάταγμα του ισχίου; Οι παθητικοί προστατευτικοί μηχανισμοί είναι η απόσβεση της ενέργειας από τους μαλακούς ιστούς γύρω από τον μείζονα τροχαντήρα (υποδηλώνεται από τον BMI) και οι γεωμετρικές ιδιότητες του ισχίου (μήκος άξονα ισχίου) και ολόκληρου του σώματος (όσο μεγαλόσωμοι είναι τόσο πιο άσχημα πέφτουν). Οι περιτροχαντηρικοί μαλακοί ιστοί μπορούν να μειώσουν την εφαρμοζόμενη κορυφαία δύναμη κατά 34% περίπου [4]. Η εφαρμοζόμενη ενέργεια εξαρτάται επίσης από την ευθυγράμμιση των αρθρώσεων και την κατεύθυνση της πτώσης. Χτύπημα πρώτα στο γόνατο προστατεύει από το κάταγμα του ισχίου και αλλαγή της κατεύθυνσης της πτώσης μπορεί επίσης να μειώσει το φορτίο θραύσης του οστού κατά 24% περίπου [9]. Πειραματικά ευρήματα και η μείωση του επιπολασμού των καταγμάτων του περιφερικού άκρου του αντιβραχίου υποδηλώνουν μία επιδείνωση των ενεργών προστατευτικών αντιδράσεων στους ηλικιωμένους με την πάροδο της ηλικίας .

Γιατί οι ηλικιωμένοι άνθρωποι πέφτουν; 30% των ανθρώπων άνω των 65 ετών πέφτουν κάθε χρόνο, οι μισοί από αυτούς πάνω από μία φορά και πάνω από το 50% των τροφίμων των οίκων ευγηρίας πέφτουν κάθε χρόνο [10]. Το 5% των πτώσεων καταλήγουν σε κάταγμα, 1/5 των οποίων είναι κατάγματα του ισχίου. Ένα επιπλέον 7% των πτώσεων προκαλούν σοβαρούς τραυματισμούς. Οι πτώσεις δεν προκαλούν μόνο κατάγματα, προκαλούν επίσης απώλεια της αυτοπεποίθησης.

Λόγω του φόβου μίας μελλοντικής πτώσης, οι ασθενείς περιορίζουν τη φυσική τους δραστηριότητα, μειώνοντας έτσι επίσης και τις κοινωνικές τους επαφές. Οι ηλικιωμένοι κατηγορούν τους εαυτούς τους για τις πτώσεις και φοβούνται την υπερπροστατευτική συμπεριφορά και την τοποθέτησή τους σε οίκους ευγηρίας από τους συγγενείς τους. Πάνω απο το 60% των πτώσεων δεν αναφέρονται σε τρίτους.

Οι πτώσεις στην τρίτη ηλικία δεν είναι τυχαία γε-

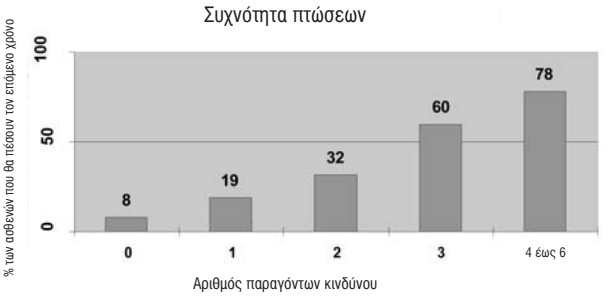


Εικ. 1: Παθογενετική κλίμακα “διαταραχή βάδισης, πτώση, κάταγμα ισχίου”.

γονότα ή “ατυχήματα” που προκαλούνται απο έλλειψη προσοχής ή εξωγενείς κινδύνους. Οι πτώσεις στους ηλικιωμένους μπορούν να προβλεφθούν γιατί είναι κυρίως το αποτέλεσμα της επιδείνωσης της στάσης του σώματος που οφείλεται σε ορισμένες ασθένειες και στην ηλικία. Με μία σωστή εξέταση μπορούμε να διαγνώσουμε τον κίνδυνο πτώσης και να εφαρμόσουμε αποτελεσματικές θεραπείες.

Άνω του 90% των πτώσεων συμβαίνει σε καθημερινές συνθήκες, όπως η αδυναμία κίνησης χωρίς συγκοπή, επιληπτική κρίση ή λιποθυμία. Πολλαπλά υποσυστήματα του μυοσκελετικού συστήματος διακυβεύονται. Η ικανότητα αυτών που πέφτουν να στέκονται (=ισορροπία) πλησιάζει πολύ τον ουδό της κινητικής ανεπάρκειας κατά τις συνήθεις καθημερινές ασχολίες και καθώς ο καιρός περνά θα συμβούν πτώσεις. Η αξιολόγηση των πτώσεων πρέπει να τις διακρίνει μεταξύ των συγκοπικών και των μη συγκοπικών πτώσεων.

Από ότι φαίνεται αυτές οι δύο κατηγορίες διαφέρουν τελείως στην παθογένειά τους και απαιτούν δια-



Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για πτώσεις
- Χρήση ηρεμιστικών
- Διανοητική διαταραχή
- Δυσλειτουργία κάτω άκρων
- Διαταραχές ισορροπίας και βάδισης
- Προβλήματα κάτω άκρων

Εικ. 2: Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδυνού για πτώσεις τον επόμενο χρόνο [12].

Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για ≥ 2 πτώσεις σε ένα χρόνο follow-up.
- Δυσκολία στο σήκωμα από καρέκλα (αδυναμία ή > 2 sec)
- Ιστορικό αρθρίτιδας
- Νόσος Parkinson
- 3 ή περισσότερες πτώσεις το προηγούμενο έτος
- Προηγούμενη πτώση με κάκωση
- Λευκή φυλή

Εικ. 3: Παράγοντες κινδύνου για επαναλαμβανόμενες μη συγκοπικές πτώσεις [14,17].

φορετική προσέγγιση. Ένα σταθερό εύρημα των προοπτικών μελετών είναι ότι το 90-95% των πτώσεων δεν οφείλονται σε απώλεια συνειδήσεως ή σε απώλεια μυϊκού τόνου. Η συγκοπή, οι επιληπτικές κρίσεις, ο ίλιγγος/ζάλη ή η λιποθυμία ευθύνονται μόνο για το 5% των πτώσεων σε προοπτικές μελέτες. Αλλά αυτές οι συγκοπικές πτώσεις θεωρούνται ιατρικά προβλήματα, σε σύγκριση με τις κινητικές πτώσεις, και παρουσιάζονται στους γιατρούς, ενώ οι (μη συγκοπικές) κινητικές πτώσεις θεωρούνται ατυχήματα και δεν τυχαίνουν ιατρικής αντιμετώπισης. Αυτή είναι μία σοβαρή παρανόηση που εμποδίζει την ιατρική διάγνωση και τη θεραπεία της κατάστασης που προκάλεσε την πτώση.

Το ποσοστό των πτώσεων που προκαλείται απο υπερβολικές εξωτερικές δυνάμεις δεν ξεπερνά το 5% [11-15].

Σταθερά ευρήματα των προοπτικών μελετών των πτώσεων και των καταγμάτων είναι τα ακόλουθα:

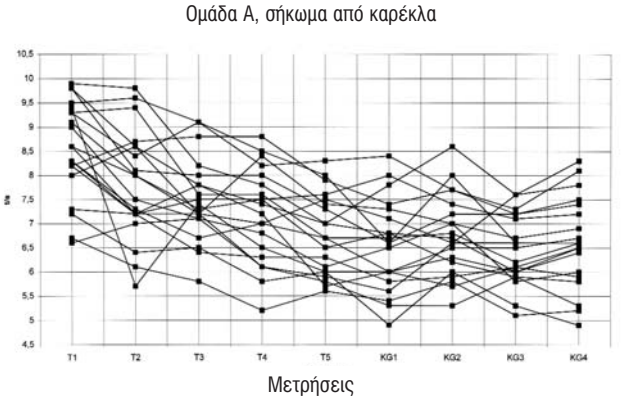
- Ο ατομικός κίνδυνος πτώσης καθορίζεται κυρίως από τον αριθμό των εσωτερικών παραγόντων προδιάθεσης. Όσο πιο πολλοί οι παράγοντες κινδύνου τόσο περισσότερες και οι πτώσεις (Εικ. 2 και 3).
- Οι παράγοντες κινδύνου για πτώσεις μπορούν να αναγνωρισθούν με κατάλληλη εξέταση. Η ατομική πιθανότητα μελλοντικών πτώσεων μπορεί να προβλεφθεί από το ατομικό προφίλ παραγόντων κινδύνου.
- Οι περισσότερες πτώσεις συμβαίνουν κατά τη διάρκεια κοινών καθημερινών κινητικών ασχολιών χωρίς να τίθεται κάποια εξαιρετική πρόκληση στο σύστημα που μας επιτρέπει να στεκόμαστε όρθιοι.
- Τα κατάγματα του ισχίου είναι τα πιο καταστροφικά όσον αφορά στη θνησιμότητα, στην εξάρτηση και στη λειτουργική φθορά.

Πρέπει να κάνουμε διαφοροποίηση μεταξύ των παραγόντων κινδύνου που αφορούν τις κινητικές πτώσεις γενικά, τις τραυματικές πτώσεις και των παραγόντων κινδύνου για τα διάφορα είδη καταγμάτων. Η αιτιολογία και η παθογένεση είναι πολύ διαφορετικές στα διάφορα είδη καταγμάτων και ειδικά οι πτώσεις είναι πολύ σημαντικότερες για τα κατάγματα του ισχίου από ό,τι για τα κατάγματα της σπονδυλικής στήλης. Ποιους παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να θεραπεύσουμε; Εκατοντάδες παράμετροι έχουν βρεθεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο πτώσης. Δεν υπάρχει ούτε μία μελέτη που να έχει βρεί την ίδια ομάδα παραγόντων κινδύνου με μία άλλη (Εικ. 2, 3). Η ερώτηση-κλειδί είναι: Ποιοι παράγοντες έχουν βρεθεί να σχετίζονται ανεξάρτητα (!) με τον κίνδυνο πτώσης;

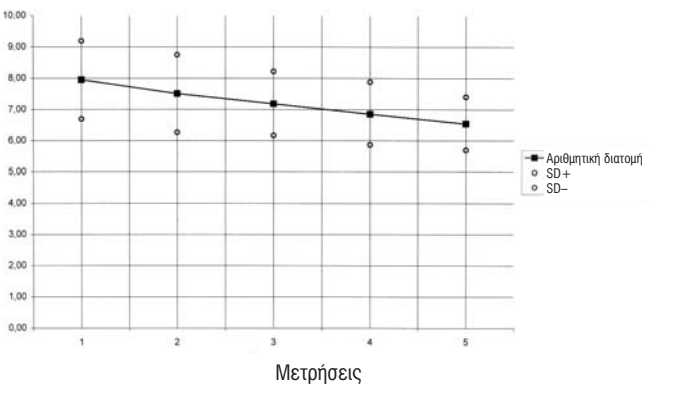
Οι πιο σταθεροί και κλινικά σημαντικοί παράγοντες κινδύνου πτώσης είναι:

- Εξασθένηση μυϊκής δυνάμεως/μυϊκής ισχύος κάτω άκρων
- Εξασθένηση ισορροπίας/ελέγχου όρθιας στάσης
- Εξασθένηση βάδισης (αξιολόγηση κλινική)
- Εξασθένηση όρασης
- Φάρμακα που σχετίζονται με πτώσεις/αριθμός φαρμάκων
- Εξασθένηση γνωστικών λειτουργιών

Η ηλικία, η φυλή, το φύλο και η σωματική διάπλαση σχετίζονται με κίνδυνο πτώσης και κατά συνέπεια με κίνδυνο κατάγματος του ισχίου, αλλά δεν θεραπεύονται. Γενικοί δείκτες κινδύνου πτώσης είναι η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, τα λειτουργικά ελλείμματα στις δραστηριότητες της καθημερινής ζω-



Εικ. 4: T1-T5 είναι τα χρονικά σημεία των 15ήμερων tests σηκώματος από την καρέκλα στην περίοδο παρέμβασης, KG1-KG4 είναι τα χρονικά σημεία των tests στην περίοδο ελέγχου.



Εικ. 5: Βελτίωση του test σηκώματος από την καρέκλα κατά την περίοδο παρέμβασης, μέσος όρος ± SD.

ής, η χρήση βοηθημάτων κατά την κίνηση, το ιστορικό επαναλαμβανόμενων πτώσεων, ιδιαίτερα πτώσεων με τραυματισμό ή πτώσεων από τις οποίες ο ασθενής δεν δύναται να σηκωθεί χωρίς βοήθεια.

Η εικόνα 1 παρουσιάζει την παθολογική κλίμακα που οδηγεί από τις διαταραχές βάδισης και ισορροπίας στις πτώσεις και στα κατάγματα του ισχίου. Οι σχέσεις μεταξύ των διαταραχών βάδισης και ισορροπίας και κινδύνου πτώσεως είναι πολυπαραγοντικές και μη γραμμικές και έτσι είναι και οι σχέσεις μεταξύ της εμβιομηχανικής της πτώσεως και του κατάγματος.

Τα δεδομένα παρέχουν ισχυρές ενδείξεις ότι οι μονοαιτιολογικές εξηγήσεις των πτώσεων των ηλικιωμένων δεν είναι σωστές. Για 100 πτώσεις μπορούμε να βρούμε 300-400 αιτίες. Ο παραδοσιακός τρόπος ερμηνείας ενός επιβλαβούς γεγονότος σχετιζομένου με την υγεία αποδίδοντας αυτό σε μία νόσο δεν είναι ο κατάλληλος για τις πτώσεις.

Αναλύοντας την κατάσταση των πτώσεων πρέπει να κάνουμε τη διαφοροποίηση μεταξύ τριών κατηγοριών παραγόντων: Την ικανότητα του ατόμου να στέκεται, τη δραστηριότητα τη στιγμή της πτώσης, το φυσικό περιβάλλον. Δύο κρίσιμες σχέσεις καθορίζουν την κινητική ανεπάρκεια και την έκβαση μίας πτώσης (Εικ. 1): 1) Η σχέση μεταξύ του ελέγχου της στάσης και των απαιτήσεων της όρθιας στάσης, 2) η σχέση μεταξύ των εφαρμοζομένων δυνάμεων και της οστικής αντοχής.

Πρέπει να εστιάσουμε σε αυτές τις σχέσεις ώστε να κατανοήσουμε και να προλάβουμε τα κατάγματα του ισχίου. Εστιάζοντας μόνο στα οστά ασχολούμαστε μόνο με ένα μέρος του προβλήματος. Είναι ο συνδυασμός της προδιάθεσης σε πτώσεις, λόγω ηλικίας, και της μειωμένης αντοχής του οστού που οδηγεί στην απότομη αύξηση του επιπολασμού των καταγμάτων του ισχίου.

Και οι δύο παράγοντες σχετίζονται στενά με τη μυϊκή λειτουργία. Άρα φαίνεται να υπόσχεται πολλά μία θεραπεία που να εστιάζεται στη μυϊκή μάζα και λειτουργία. Η μυϊκή λειτουργία σε σχέση με τη μυϊκή δύναμη σχετίζεται και με την προδιάθεση για πτώση και με την αντοχή του οστού. Ίσως η ταχύτητα ανάπτυξης δυνάμεως να είναι το σημείο που εμποδίζει το παραπάτημα να μετατραπεί σε πτώση και μία πτώση να καταλήξει σε μία πρόσκρουση στην περιοχή του τροχαντήρα.

Η πρόληψη της πτώσης απαιτεί γρήγορες νευρομυϊκές αντιδράσεις προσαρμοσμένες άριστα στις διαταραχές της ισορροπίας. Το να εμποδίσουμε μία πτώση να καταλήξει σε κάταγμα του ισχίου απαιτεί γρήγορες προστατευτικές αντιδράσεις που να εμποδίσουν μία πρόσκρουση στην περιοχή του τροχαντήρα. Άρα πρέπει να ψάξουμε για μία κλινική εξέταση που να μετράει τη μυϊκή ισχύ των κάτω άκρων. Σύμφωνα με αυτό τον συλλογισμό το test του σηκώματος από την καρέκλα έχει αποδειχθεί αξιόπιστο, έγκυρο και προγνωστικό μελλοντικών πτώσεων, καταγμάτων του ισχίου, λειτουργικής φθοράς, εγκλεισμού σε οίκους ευγηρίας και πρόωρου θανάτου [2,16].

Το test του σηκώματος από την καρέκλα

Το άτομο πρέπει να σηκωθεί από μία συνηθισμένη καρέκλα (46 εκ. ύψους) 5 φορές, όσο γρηγορότερα μπορεί, χωρίς να χρησιμοποιήσει τα χέρια του. Ο πίνακας 1 δείχνει τιμές αναφοράς ενός συνόλου υγιών ηλικιωμένων εθελοντών χωρίς αναφερόμενη ή εμφανή ασθένεια ή αναπηρία που να σχετίζεται με

Εύρος [sec]	Μέσος όρος [sec]	SD [sec]	Διακύμανση [sec]
5,4 – 19,4	9,1 (Γ: 9,2 Α: 9,0)	1,97	8,9

Πίν. 1: Σήκωμα από την καρέκλα 5x χωρίς τη χρήση των χεριών. Γ=γυναίκες, Α=άνδρες, n=213 (60-90 ετών).

κινητικές επιδόσεις (n=212, μέσος όρος ηλικίας 70 έτη, διακύμανση 60-90 έτη, στρατολογήθηκαν μέσω δημόσιων ανακοινώσεων). Ο καθορισμός των τιμών αναφοράς κινητικών επιδόσεων είναι μέρος του σχεδίου PISA (PISA=Parameter für Instabilität und Stürze im Alter).

Οι τιμές του test αντιπροσωπεύουν μυϊκή ισχύ, διότι οι συμμετέχοντες εκτελούν ένα συγκεκριμένο έργο (ανασηκώνουν το σώμα τους), σε ορισμένο χρόνο (η ισχύς ισούται με έργο ανά χρόνο).

Εκπαίδευση μυϊκής ισχύος και ισορροπίας με τον Γαλιλαίο 2000

Χρησιμοποιήσαμε το test του σηκώματος από την καρέκλα για να μελετήσουμε τα αποτελέσματα μίας νέας εκπαιδευτικής συσκευής (Galileo 2000, Novotec Pforzheim Germany). Ο Γαλιλαίος 2000 είναι μία συσκευή που εφαρμόζει "δονήσεις σε όλο το σώμα" ("μυϊκή διέγερση με ταλαντώσεις", αντανακλαστική μυϊκή διέγερση). Το άτομο στέκεται με λυγισμένα γόνατα και ισχία σε μία κινούμενη πλατφόρμα με οβελιαίο άξονα περιστροφής, που ανασηκώνει εναλλάξ το δεξί και το αριστερό πόδι 7-14mm προς τα πάνω με μία συχνότητα 27Hz, επιμηκύνοντας έτσι τους εκτείνοντες μυς των κάτω άκρων και δημιουργώντας γρήγορες μυϊκές συσπάσεις ως αντανακλαστικές αντιδράσεις του νευρομυϊκού συστήματος.

Εδώ και έξι μήνες χρησιμοποιούμε τον Γαλιλαίο 2000 στο τμήμα αποκατάστασης της γηριατρικής κλινικής μας (167 κρεβάτια, περίπου 2000 εσωτερικοί ασθενείς το χρόνο). Εφαρμόζουμε την "αντανακλαστική μυϊκή διέγερση" για να βελτιώσουμε την ισορροπία και τη μυϊκή ισχύ. Καθιερώσαμε ένα κοινό πρωτόκολλο για να παρατηρήσουμε παρενέργειες. Βασιζόμαστε πολύ στις αναφορές των ασθενών και παρακολουθούμε το μυοσκελετικό και το καρδιαγγειακό σύστημα. Εξαιρούνται ασθενείς με οξείες βλάβες και διαταραχές της σπονδυλικής στήλης και των κάτω άκρων, με οξεία αρθρίτιδα, με νεφρολιθίαση/χολολιθίαση, με οξεία θρόμβωση. Δεν παρατηρήσαμε κάποια σοβαρή παρενέργεια.

Διενεργήσαμε μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με μάρτυρες μελέτη με 39 συμμετέχοντες, με μέσο όρο ηλικίας 67 έτη (διακύμανση 61-85 έτη). Στρατολογήσαμε τα άτομα μέσω δημόσιων ανακοινώσεων που ζητούσαν άτομα χωρίς μειωμένη κινητικότητα. Θέλαμε να συγκρίνουμε τα αποτελέσματα της θεραπείας σε σταθερές κινητικές συνθήκες. Τριάντα τέσσερις συμμετέχοντες αποσύρθηκαν. Το πρωτόκολλο του test συμπεριλάμβανε ένα κοινό ερωτηματολόγιο για πιθανές παρενέργειες. Εκτός από μία ήπια φλεγμονή άκρου ποδός, που ίσως σχετιζόταν εν μέρει, δεν παρατηρήσαμε παρενέργειες. Οι άλλοι λόγοι απόσυρσης δεν σχετίζονται με την εκπαίδευση.

Κάθε συμμετέχων έπρεπε να ασκηθεί για 2 μήνες στην ομάδα εκπαίδευσης και για 2 μήνες στην ομάδα ελέγχου. Η ομάδα εκπαίδευσης συμμετείχε σε ένα διμηνιαίο πρόγραμμα, 3 φορές την εβδομάδα (κάθε συνεδρία στον Γαλιλαίο για 3x2 λεπτά), ενώ και στις δύο ομάδες γίνονταν test απόδοσης κάθε 2 εβδομάδες. Η ομάδα των υγιών ηλικιωμένων συμμετεχόντων κατέκτησε μία σημαντικά υψηλή μέση αύξηση κατά 18% στο χρόνο σηκώματος από την καρέκλα, ενώ οι τιμές στην ομάδα ελέγχου δεν έδειξαν σημαντική διαφορά.

Τριάντα τρεις στους τριάντα τέσσερις συμμετέχοντες βελτίωσαν τον χρόνο σηκώματος από την καρέκλα στην περίοδο παρέμβασης έως και 36% (Εικ. 4,5). Ερμηνεύουμε τα ευρήματα ως βελτιώσεις στη μυϊκή ισχύ ως αποτέλεσμα της αντανακλαστικής μυϊκής διέργεσης με τον Γαλιλαίο 2000.

Σκοπεύουμε να συνεχίσουμε τη μελέτη αυτής της νέας συσκευής εκπαίδευσης με βελτιωμένες διαγνωστικές μεθόδους, μετρώντας την ισχύ της κίνησης από την καθιστή στην όρθια θέση με ένα ειδικά σχεδιασμένο έλασμα δυνάμεως.

Επιμέλεια Μετάφρασης
Παναγιώτα Γιαννίκου

Βιβλιογραφία

1. Steinhagen-Thiessen E, Borchelt M. Morbidität, Medikation und Funktionalität im Alter in: Mayer K, Baltes PB (Hrsg): Die Berliner Altersstudie. Akademie Verlag Berlin 1996; 151-183.
2. Guralnik JM, L Ferrucci, EM Simonsick, ME Salive, RB Wallace. Lower-Extremity Function in Persons Over the Age of 70 Years as a Predictor of Subsequent Disability. N Engl J Med 1995;

332:556-61.
3. Runge M. Die multifaktorielle Genese von Gehstörungen, Stürzen und Hüftfrakturen im Alter. Z Gerontol Geriat 1997; 30:267-275.
4. Robinovitch SN, Hayes WC, McMahon TA. Prediction of femoral impact forces in falls on the hip. J Biomech Eng 1991; 113:366-374.
5. Courtney AC, Wachtel EF, Myers ER, Hayes WC. Age-Related Reductions in the Strength of the Femur Tested in a Fall-Loading Configuration. J Bone Joint Surg 1995; 77:387-395.
6. Hayes WC, Myers ER, Morris JN, Gerhart TN, Yett HS, Lipsitz LA. Impact near the hip dominates fracture risk in elderly nursing home residents who fall. Calcif Tissue Int 1993; 52:192-8.
7. Hayes WC, Myers ER, Robinovitch SN, van den Kroonenberg A, Courtney Ac, McMahon TA. Etiology and prevention of age-related hip fractures. Bone 1996; 18:77S-86S.
8. Greenspan SL, Myers ER, Maitland LA, Resnick NM, Hayes WC. Fall Severity and Bone Mineral Densitiy as Risk Factors for Hip Fracture in Ambulatory Elderly. JAMA 1994; 271:128-133.
9. Pinilla TP, Boardman KC, Bouxsein ML, Myers ER, Hayes WC. Impact Direction from a Fall Influences the Failure Load of the Proximal Femur as much as Age-Related Bone Loss. Calcif Tissue Int 1996; 58:231-235.
10. Runge M. Gehstörungen, Stürze, Hüftfrakturen. Steinkopff-Verlag Darmstadt 1998.
11. Tinetti ME, Williams TF, Mayewski R. Fall risk index for elderly patients based on number of chronic disabilities. Am J Med 1986; 80:429-34.
12. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. N Engl J Med 1988; 319: 1701-1707.
13. Robbins AS, Rubenstein LZ, Josephson KR, Schulman BL, Osterweil D, Fine G. Predictors of falls among elderly people. Results of two population-based studies. Arch Intern Med 1989; 149:1628-33.
14. Nevitt MC, Cummings SR, Kidd S, Black D. Risk factors for recurrent nonsyncopal falls: a prospective study. JAMA 1989; 261:2663-8.
15. Campbell AJ, Borrie MJ, Spears GF. Risk factors for falls in a community-based prospective study of people 70 years and older. J Gerontol 1989; 44:M112-17.
16. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM, for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk factors for hip fracture in white women. N Engl J Med 1995; 332:767-73.
17. Nevitt MC, Cummings SR, Hudes ES. Risk Factors for Injurious Falls: A Prospective Study. J Gerontol 1991; 46: M164 - M170.

ΟΣΤΟΥΝ (2002) 13 (3): 173-177

Πρωτότυπη
Αναδημοσίευση από JMNI 2000, 1(2):137-140

Ορισμένα λαχανικά (που συνήθως καταναλώνουμε) έχουν την ικανότητα να ρυθμίζουν τον μεταβολισμό των οστών

R.C. MÜHLBAUER, F. LI, A. LOZANO, A. REINLI, I. TSCHUDI
Ομάδα Βιολογίας Οστών, Τμήμα Κλινικής Έρευνας, Πανεπιστήμιο Βέρνης, Ελβετία.

Περίληψη

Υποθέσαμε ότι ορισμένα λαχανικά που αποτελούν μέρος της κανονικής δίαιτας του ανθρώπου μπορεί να περιέχουν ρυθμιστές του οστικού μεταβολισμού. Για να μιμηθούμε μία τυπική δίαιτα Δυτικού τύπου με μεγάλη αναλογία επεξεργασμένων συστατικών, ποντίκια τράφηκαν κατά ζεύγη με συγκεκριμένη διατροφή, στην οποία, στα ζώα που ελάμβαναν την αγωγή, προστέθηκε το υπό μελέτη αποξηραμένο υλικό. Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν σε ποσοστό των μη λαμβανόντων την αγωγή ζώων της ομάδας ελέγχου. Οι οστικές παράμετροι αξιολογήθηκαν στα ποντίκια στο κεντρικό τμήμα της κνήμης με τη μέθοδο pQCT. Η οστική απορρόφηση (ΟΑ) αξιολογήθηκε με την απέκκριση της [^{3}H]-τετρακυκλίνης από τα ούρα σε προεπιλεγμένα ποντίκια. Η ημερήσια χορήγηση 1 g κρεμμυδιού για διάστημα 4 εβδομάδων αύξησε την ολική περιεκτικότητα των οστικών αλάτων του σπογγώδους οστού κατά 17.4% ($p<0.05$) και την οστική πυκνότητα του σπογγώδους οστού κατά 13.6% ($p<0.05$). Ένα γραμμάριο κρεμμυδιού την ημέρα σε αρσενικά ποντίκια εμπόδισε την ΟΑ κατα 23 ± 5% ($p<0.05$). Η ημερησία χορήγηση κρεμμυδιού σε ποντίκια που είχαν υποβληθεί σε ωοθηκεκτομή ανέστειλε την ΟΑ με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Στην υψηλότερη δόση (1,5 g κρεμμυδιού) η ΟΑ ανεστάλη κατά 26 ± 4% ($p<0.01$), σε σύγκριση με το 24 ± 3% ($p<0.01$) για την οιστραδιόλη (27μg/kg/ημ.). Άλλα 13 λαχανικά επηρέασαν σημαντικά την ΟΑ στη δόση του 1g/ημέρα. Είναι ενδιαφέρον ότι 1g/ημέρα σόγιας δεν ανέστειλε την ΟΑ σε αυτό το μοντέλο. Επίσης, το άπαχο γάλα, το κρέας και τα αυγά (όλα 1g/ημέρα) ήταν αναποτελεσματικά. Έτσι, τα συνηθισμένα λαχανικά που καταναλώνουμε ρυθμίζουν αποτελεσματικά τον οστικό μεταβολισμό στα ποντίκια. Αυτό μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη μίας οικονομικής, ασφαλούς και αποτελεσματικής διατροφικής προσέγγισης της οστεοπόρωσης.

Λέξεις κλειδιά: Μεταβολισμός των Οστών, Οστική Απορρόφηση, Οστεοπόρωση, Ωοθηκεκτομή, Ποντίκια, pQCT, Κρεμμύδι.

Some vegetables (commonly consumed by humans) efficiently modulate bone metabolism

R.C. MÜHLBAUER, F. LI, A. LOZANO, A. REINLI, I. TSCHUDI
Bone Biology Group, Department Clinical Research, University of Bern, Switzerland.

Summary

We have hypothesized that some vegetables which are part of the regular human diet may contain modulators of bone metabolism. To mimic a typical Western diet with large proportions of refined components, rats were pair-fed a semi-purified diet to which, in the treated animals, the dried material under investigation was added. Effects are expressed as % of untreated control. Bone parameters in rats were assessed in the proximal tibia by pQCT. Bone resorption (BR) was assessed by the urinary excretion of [^{3}H]-tetracycline from prelabeled rats. Daily administration of 1 g of onion during 4 weeks increased total bone mineral content by 17.4% ($p<0.05$), trabecular bone mineral density by 13.6% ($p<0.05$). One g of onion/day administered to male rats blunted BR by 23±5% ($p<0.05$). Daily administration of onion to ovariectomized rats inhibited BR in a dose-dependent manner. At the highest dose (1.5 g of onion) BR was inhibited by 26±4% ($p<0.01$) as compared to 24±3% ($p<0.001$) for estradiol (27μg/kg/day). An additional 13 vegetables displayed significant effects on BR at the dose of 1g/day. Interestingly, 1g/day of soy did not inhibit BR in this model. Also, skimmed milk, meat and egg (all 1 g/day) were ineffective. Thus, common vegetables consumed by humans potently modulate bone metabolism in the rat. This opens the possibility to develop the basis for a low-cost, safe and effective nutritional approach to osteoporosis.

Keywords: Bone Metabolism, Bone Resorption, Osteoporosis, Ovariectomy, Rats, pQCT, Onion.

Εισαγωγή

Τα οστεοπορωτικά κατάγματα, εκτός απο τον πόνο που προκαλούν στον ασθενή, συνιστούν ένα μεγάλο βάρος για την κοινωνική πρόνοια, καθώς τα άμεσα έξοδα για την οστεοπόρωση και τα σχετιζόμενα με αυτή κατάγματα είναι περίπου 14 δις US $ το χρόνο στις Η.Π.Α. και ξεπερνούν τα 10 δις $ το χρόνο στην Ευρώπη [1]. Νέες λοιπόν στρατηγικές για την πρόληψη της οστεοπόρωσης είναι αναγκαίες.

Μέχρι σήμερα, καμία διατροφική προσέγγιση δεν έχει αποδειχθεί ικανή να εμποδίσει την οστεοπόρωση. Ακόμα και η επίδραση της κατανάλωσης γάλακτος στον σχετικό κίνδυνο καταγμάτων του ισχίου μοιάζει να περιορίζεται στο 10% των γυναικών με τη χαμηλότερη κατανάλωση ασβεστίου [2, 3].

Ο χειρισμός της οστικής απορρόφησης με φαρμακευτικές δόσεις ασβεστίου σε συνδυσμό με βιταμίνη D3 μπορεί, όμως, να μειώσει τον ρυθμό καταγμάτων κατά 30% περίπου [3]. Διατροφικές στρατηγικές που στοχεύουν στην πρόληψη της οστεοπόρωσης και βασίζονται σε φυτικά συστατικά με οιστρογονική επίδραση [4-6], ως εναλλακτική λύση στη θεραπεία με οιστρογόνα, δεν έχουν ακόμη αποδειχθεί αποτελεσματικές στους ανθρώπους και παρεμποδίζονται από τη χαμηλή δραστικότητα των φυτοοιστρογόνων, καθώς επίσης προϋποθέτουν αλλαγή διατροφικών συνηθειών, όπως η καθημερινή κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων σόγιας.

Είναι φανερό ότι μία επιτυχημένη διατροφική προσέγγιση για την πρόληψη της οστεοπόρωσης θα πρέπει να είναι εφαρμόσιμη σε ολόκληρο τον πληθυσμό και θα πρέπει να χαρακτηρίζεται από αποτελέσματα που να ξεπερνούν αυτά της θεραπείας με ασβέστιο και ορμόνες. Σε αυτή τη μελέτη περιγράφουμε μία καινούργια διατροφική προσέγγιση που θα μπορούσε να οδηγήσει σε μία τέτοια στρατηγική.

Υλικά και μέθοδοι

Επεξεργασία τροφίμων

Εάν δεν διευκρινίζεται κάτι διαφορετικό, τα τρόφιμα αγοράστηκαν τοπικά, πλύθηκαν προσεκτικά, κόπηκαν, στέγνωσαν σε αέρα στους 50°C περίπου και αλέστηκαν σε ψιλή σκόνη. Αποξηραμένες νιφάδες κρεμμυδιού και ιταλικός μαϊντανός αγοράστηκαν από τους Landolt και Hauser Inc., στο Näfels της Ελβετίας και η υγρασία απομακρύνθηκε με απορρόφηση σε ζελέ σιλικόνης, πριν αλεσθούν. Η σκόνη σκόρδου αγοράστηκε από τη McCormick Inc., στο Regensdorf της Ελβετίας. Αδρανοποιημένη σόγια αγοράστηκε απο το Klingentalmühle, στο Kaiseraugst της Ελβετίας.

Επτά λαχανικά μαγειρεύτηκαν (όπως συνηθίζεται στην ανθρώπινη διατροφή) προτού αποξηρανθούν. Έτσι, οι πατάτες ψήθηκαν σε φούρνο στους 225°C για 45′ και ξεφλουδίστηκαν προτού αποξηρανθούν. Προσεκτικά πλυμένα και κομμένα μπρόκολα, λαχανάκια Βρυξελλών και κουνουπίδι μαγειρεύτηκαν στον ατμό (για 10′), καταψύχθηκαν και αποξηράνθηκαν στην ψύξη. Κινέζικο, άσπρο και κόκκινο, λάχανο τεμαχίσθηκε, πλύθηκε προσεκτικά, έβρασε με ελάχιστο νερό και αφέθηκε να σιγοβράσει (15′), καταψύχθηκε μαζί με τα υγρά του και αποξηράνθηκε με ψύξη. Φρέσκα αυγά χτυπήθηκαν ελαφρά, καταψύχθηκαν και αποξηράνθηκαν με ψύξη. Τέλος, άπαχο γάλα (Rapilait) αγοράστηκε από τοπικό λιανοπωλητή (Migros).

Δίαιτα

Για να μιμηθούμε μία τυπική Δυτικού τύπου διατροφή με μεγάλη αναλογία επεξεργασμένων συστατικών και να αποφύγουμε κάθε παρεμβολή από τα φυσιολογικά συστατικά μίας ποντικίσιας διατροφής, τα ποντίκια ακολούθησαν ανά ζεύγη μία "ημι-κεκαθαρμένη" δίαιτα με παρόμοια σύνθεση με το AIN 76 από την πρώτη ημέρα θεραπείας [7]. Για να αποφύγουμε πιθανές επιδράσεις του ασβεστίου και του φωσφόρου που περιείχαν οι προσθήκες των λαχανικών στη δίαιτα των ποντικών, χρησιμοποιήσαμε μία τροποποιημένη δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε ασβέστιο (1.1%) και σε φωσφόρο (1.2%), αγορασμένη από το Klingentalmühle, στο Kaiseraugst της Ελβετίας (SoDi: 2160). Η δίαιτα δόθηκε σε υγροποιημένη μορφή - αποϊονισμένο νερό προστέθηκε στη σκόνη τροφής ώστε να αποκτήσει υγρή υφή. Απομεταλλωμένο νερό δόθηκε κατά βούληση.

Θεραπείες *in vivo*

Εάν δεν διευκρινίζεται αλλιώς, ένα γραμμάριο σκόνης της τροφής που ερευνάται προστίθεται στην ημερήσια ποσότητα υγρής τροφής. Τα ποντίκια έλαβαν την ίδια συνολική ποσότητα τροφής (24g) συμπεριλαμβανομένων των προσθηκών. Με αυτό τον τρόπο, οι προσθήκες προκάλεσαν το πολύ μία ελάχιστη μείωση της συνολικής περιεκτικότητας σε ασβέστιο, μία διαδικασία που δεν επηρεάζει τα οστά [8].

Συνθετική καλσιτονίνη σολομού (Miacalcic, Novartis Inc., Basel, Ελβετία) χορηγήθηκε υποδορίως για τις 10 ημέρες της μελέτης. Η καλσιτονίνη χορηγήθηκε καθημερινά σε δόση των 1.25 IU/kg και 2.5 IU/kg βάρους σώματος σε όγκο 1ml/kg βάρους σώματος, τρεις ώρες πριν το φαγητό, ώρα που είχε παλιότερα καθιερωθεί ως η καλύτερη για τη χορήγηση των δόσεων [9]. Η καλσιτονίνη αραιώθηκε σε διαλύτη απο-

τελούμενο απο 0.1M οξεικού νατρίου που περιείχε 167 μl/ml απενεργοποιημένου ορού ποντικιού. Σημειωτέον ότι η δραστικότητα της καλσιτονίνης που χορηγείται σε ρινικό σπρέι είναι περίπου μισή της ενέσιμης μορφής [10]. Έτσι, η δραστική δόση των 200 IU/ημέρα της ρινικής μορφής της καλσιτονίνης που χορηγείται σε μία μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπορωτική γυναίκα αντιστοιχεί σε περίπου 1.7 IU/kg βάρους σώματος της ενέσιμης μορφής, υποθέτοντας ότι το βάρος σώματος είναι 60 kg [11].

Αξιολόγηση οστικής "μάζας"

Οι οστικές παράμετροι μετρήθηκαν στην εγγύς μετάφυση της κνήμης με τη μέθοδο pQCT, όπως περιγράφηκε προηγουμένως [8, 12].

In vivo μέτρηση οστικής απορρόφησης

Στα ποντίκια από τη γέννησή τους και για τις πρώτες 6 εβδομάδες έγιναν ενέσεις με [^{3}H]-τετρακυκλίνης. Η [^{3}H]-Tc εναποτίθεται στα οστά και απελευθερώνεται κατά την οστική απορρόφηση. Μετά τη διακοπή της χορήγησης της [^{3}H]-Tc τα ποντίκια εγκαταστάθηκαν σε μεταβολικούς κλωβούς και η οστική απορρόφηση παρακολουθήθηκε μετρώντας την καθημερινή αποβολή της [^{3}H]-Tc με τα ούρα [9, 13-15]. Μετά απο 10 ημέρες παρακολούθησης της βασικής οστικής απορρόφησης, ξεκίνησε η διατροφική παρέμβαση.

Αποτελέσματα

Στα ποντίκια που κατανάλωναν κρεμμύδι (1gr/ποντ./ημέρα για 4 εβδ.) η ολική περιεκτικότητα των οστικών αλάτων αυξήθηκε κατά 17.7% ± 6.4% ($p<0.05$, $n=6$), το μέσο πάχος του φλοιού αυξήθηκε κατά 14.8% ± 7.6% και η μέση πυκνότητα του σπογγώδους οστού κατά 13.5% ± 3.1% ($p<0.05$), σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Κατά συνέπεια, η κατανάλωση κρεμμυδιού φαίνεται ότι αυξάνει την οστική μάζα.

Το κρεμμύδι ανέστειλε την οστική απορρόφηση, σύμφωνα με τη μέτρηση της αποβολής της [^{3}H]-Tc με τα ούρα στα προεπιλεγμένα ποντίκια, ένα μοντέλο ευαίσθητο σε όλους τους αναστολείς της οστικής απορρόφησης, που έχει χρησιμοποιηθεί κλινικά [9, 13-16]. Αυτό το μοντέλο επιλέχθηκε για την έρευνα της παρουσίας ανασταλτικών παραγόντων στις τροφές.

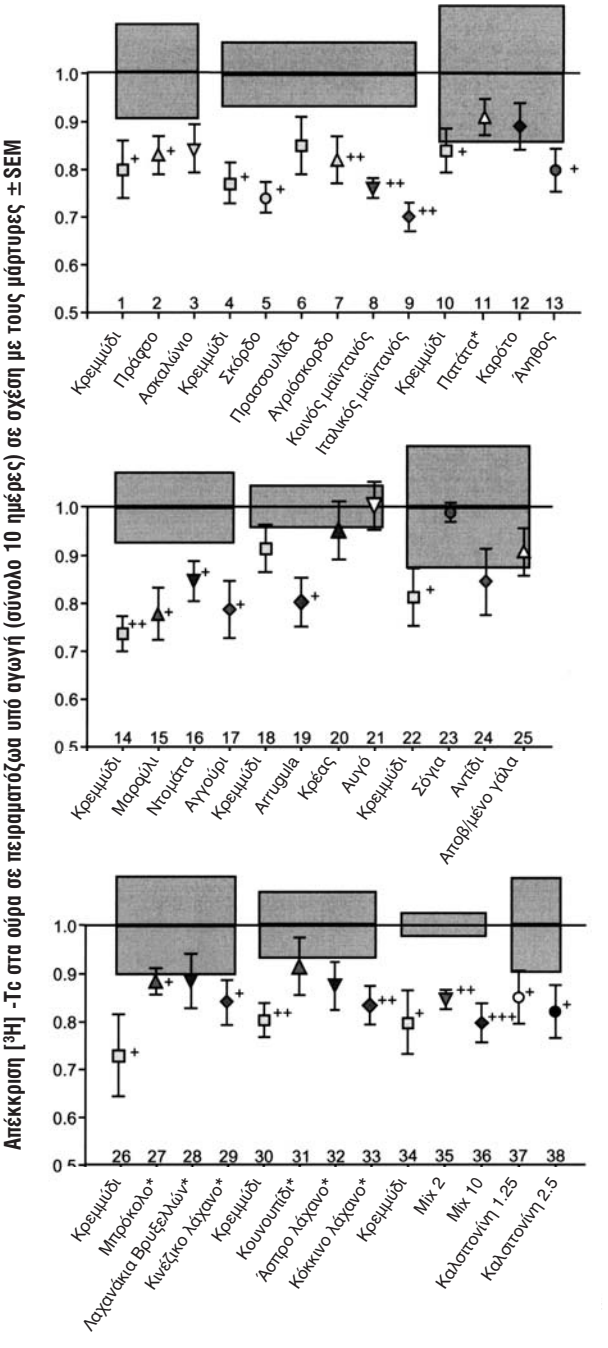
Η εικόνα 1 δείχνει ότι 14 λαχανικά που καταναλώνονται από ανθρώπους ως σαλάτες, βότανα ή μαγειρεμένα αναστέλλουν σε σημαντικό βαθμό την οστική απορρόφηση στα ποντίκια. Πολλά από τα ενεργά λαχανικά προέρχονται από το είδος allium ("κρεμμύδι", στήλες 1-7), πετροσέλινου ("μαϊντανός", στήλες 8 και 9) και ανθοκράμβης ("λάχανο", στήλες 19, 27-29 και 31-33).

Ο βαθμός αναστολής της οστικής απορρόφησης από τα λαχανικά είναι ανεξάρτητος από την περιεκτικότητά τους σε ασβέστιο: τα λαχανικά που αναστέλλουν την οστική απορρόφηση σε σημαντικό βαθμό περιέχουν 0.65% ± 0.14% ασβεστίου/γραμ. ξηράς τροφής ($n=10/14$), ενώ αυτά χωρίς σημαντική δράση περιέχουν 0.43% ± 0.11% ασβέστιο ($n=8/9$, ns) [17]. Κανένα από όλα τα τρόφιμα ζωικής προέλευσης (στήλες 20, 21, 25) δεν ανέστειλε την οστική απορρόφηση σε σημαντικό βαθμό.

Η επίδραση της σκόνης γάλακτος δεν ήταν σημαντική, παρά την 1.29% περιεκτικότητά της σε ασβέστιο. Εννέα διαφορετικά είδη κρεμμυδιού χρησιμοποιήθηκαν ως θετικοί μάρτυρες για μία περίοδο 18 μηνών. Οκτώ από τα εννέα είδη ανέστειλαν σημαντικά την οστική απορρόφηση με μέσο όρο ανασταλτικής επίδρασης 20% περίπου. Έτσι, η επίδραση 1g κρεμ./ημέρα είναι επαληθεύσιμη - το μέγεθος της επίδρασης είναι λίγο μεγαλύτερο από αυτό της καλσιτονίνης σε αντίστοιχες δόσεις (ανά κιλό βάρους σώματος) με αυτές που είναι αποτελεσματικές στη θεραπεία της οστεοπόρωσης" [11].

Τα πειράματα που περιγράφονται παραπάνω έγιναν σε αρσενικά ποντίκια. Επειδή η συχνότητα της οστεοπόρωσης στους ανθρώπους είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες, καθώς η οστική απορρόφηση αυξάνει μετά την εμμηνόπαυση, ένα πειραματικό μοντέλο για αυτή την περίπτωση, ποντίκια που είχαν υποστεί ωοθηκεκτομή, χρησιμοποιήθηκε σε περαιτέρω μελέτες [18]. Η ωοθηκεκτομή έγινε 1-2 ημέρες πριν τη διατροφική παρέμβαση. Σκόνη κρεμμυδιού χορηγήθηκε σε δόσεις των 30, 100, 300, 1000 και 1500 mg/ποντ./ημ. για 10 ημέρες. Η ωοθηκεκτομή αύξησε τη συνολική οστική απορρόφηση, σε σύγκριση με τα εικονικά χειρουργημένα ποντίκια, κατά 32% ± 3%, $p<0.001$, ενώ 27 μg/kg/ημέρα 17β- οιστραδιόλης μείωσαν την οστική απορρόφηση κατά 24% ± 3%, $p<0.001$. Το κρεμμύδι ανέστειλε την οστική απορρόφηση με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Στην υψηλότερη δόση η απορρόφηση μειωνόταν κατα 25% ± 4%, $p<0.01$. Έτσι, το κρεμμύδι αναστέλλει την οστική απορρόφηση, όχι μόνο σε άθικτα αρσενικά ποντίκια αλλά και σε θηλυκά στα οποία η οστική απορρόφηση διεγείρεται από την έλλειψη των οιστρογόνων.

Αυτή η μελέτη δείχνει σαφώς ότι πολλές τροφές φυτικής προέλευσης που καταναλώνονται από ανθρώπους αναστέλλουν την οστική απορρόφηση στα ποντίκια. Όπως φαίνεται από το κρεμμύδι, η θεραπεία αυξάνει την οστική μάζα, αναστέλλοντας την ο-



Εικ. 1: Επίδραση των τροφίμων και της καλσιτονίνης στην οστική απορρόφηση, εκφραζόμενη ως απέκκριση της εκ των προτέρων χορηγηθείσας σεσημασμένης τετρακυκλίνης [9, 13, 15]. Τα στοιχεία παρουσιάζονται ως αναλογία πειραματόζωα υπό αγωγή/μάρτυρες (n=5 ανά ομάδα). Το κρεμμύδι χρησιμοποιήθηκε ως θετικός μάρτυρας για όλα τα τρόφιμα. Όλα τα ποντίκια έλαβαν την ίδια ποσότητα τροφής καθημερινά, περιλαμβανομένου του 1g σκόνης των μελετούμενων τροφίμων *μαγειρεμένη πριν αποξηρανθεί, $^{+}p<0.05$, $^{++}p<0.01$ και $^{+++}p<0.001$.

στική απορρόφηση. Έτσι, η οστική απορρόφηση στους ανθρώπους μπορεί να μειωθεί με την κατανάλωση διαφόρων φυτικών τροφών. Αυτό υποθέτει, βέβαια, ότι τα διάφορα ενεργά λαχανικά δεν ανταγωνίζονται το ένα το άλλο.

Έτσι, αναμείξαμε διάφορα λαχανικά και τα ελέγξαμε στην καθορισμένη δόση του 1 γραμμαρίου. Το μίγμα ίσων μερών κρεμμυδιού και ιταλικού μαϊντανού (Εικ. 1, στήλη 35), όπως και το μίγμα 10 ενεργών λαχανικών, το καθένα συμβάλλοντας με 100 mg στην ημερήσια δόση, ανέστειλαν την οστική απορρόφηση σε σημαντικό βαθμό (Εικ. 1, στήλη 36). Έτσι, η επίδραση του μαρουλιού, της ντομάτας, του αγγουριού, του κρεμμυδιού, του σκόρδου, του αγριόσκορδου, του κοινού μαϊντανού, του ιταλικού μαϊντανού και του άνηθου, όλα καταναλισκόμενα από τους ανθρώπους ως σαλάτα ή βότανα, φαίνεται να είναι θετική.

Συζήτηση

Τα ανωτέρω στοιχεία δείχνουν με σαφή τρόπο ότι μία ποικιλία λαχανικών και βοτάνων, αλλά όχι σόγιας (στη δόση του 1g/ημέρα), όλα κοινά συστατικά του ανθρώπινου διαιτολογίου, μπορούν να αναστείλλουν την οστική απορρόφηση στα ποντίκια. Η επίδραση αυτή είναι ανεξάρτητη της περιεκτικότητάς τους σε ασβέστιο και υφίσταται ακόμα και όταν τα πειραματόζωα λαμβάνουν δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε ασβέστιο.

Εάν αυτή η επίδραση ισχύει και για τον άνθρωπο, η προσθήκη των σωστών ποσοτήτων αυτών των λαχανικών και των βοτάνων στην ανθρώπινη δίαιτα θα ήταν ένας αποτελεσματικός και οικονομικός τρόπος μείωσης της συχνότητας της οστεοπόρωσης.

Επιμέλεια Μετάφρασης
Παναγιώτα Γιαννίκου

Βιβλιογραφία

1. White P, Compston J. Osteoporosis: Clinical and commercial perspectives. London; Carter Mill Inter-national Ltd., 1998.
2. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: A randomized controlled trial. Am J Med 1995; 98:331-333.
3. Kanis JA. The use of calcium in the management of osteoporosis. Bone 1999; 24:279-290.
4. Draper CR, Edel MJ, Dick IM, Randall AG, Martin GB, Prince RL. Phytoestrogens reduce bone loss and bone resorption in oophorectomized rats. J Nutr 1997; 127:1795-1799.
5. Arjmandi BH, Alekel L, Hollis BW, Amin D, Stacewicz-Sapuntzakis M, Guo P, Kukreja SC. Dietary soybean protein prevents bone loss in an ovariectomized rat model of osteoporosis. J Nutr 1996; 126:161-167.
6. Tobe H, Muraki Y, Kitamura K, Komiyama O, Sato Y, Sugioka T, Maruyama HB, Matsuda E, Nagai M. Bone resorption inhibitors from hop extract. Biosci Biotech Biochem 1997; 61:158-159.
7. American Institute of Nutrition (AIN). Report of the American Institute of Nutrition ad hoc committee on standards for nutritional studies. J Nutr 1977; 107:1340-1348.
8. Li F, Mühlbauer RC. Food fractionation is a powerful tool to increase bone mass in growing rats and to decrease bone loss in aged rats. Modulation of the effect by dietary phosphate. J Bone Miner Res 1999; 14:1457-1465.
9. Mühlbauer RC, Fleisch H. The diurnal rhythm of bone resorption in the rat: effect of feeding habits and pharmacological inhibitors. J Clin Invest 1995; 95:1933-1940.
10. Miacalcic® (Novartis Inc. Basel Switzerland). In: Arzneimittel kompendium der Schweiz. Basel; Documed AG, 1998.
11. Silverman SL, Chesnut C, Andriano K, Genant H, Gimona A, Maricic M, Stock J, Baylink D, for The PROOF Study Group. Salmon calcitonin nasal spray (NS-CT) reduces risk of vertebral fracture(s) (VF) in established osteoporosis and has continuous efficacy with prolonged treatment: accrued 5 year worldwide data of the PROOF study. Bone 1998; 23:1108 (Abstract).
12. Mühlbauer RC, Schenk RK, Chen D, Lehto-Axtelius D, Hakanson R. Morphometric analysis of gastrectomy-evoked osteopenia. Calcif Tissue Int 1998; 62:323-326.
13. Mühlbauer RC, Fleisch H. A method for continual monitoring of bone resorption in rats: evidence for a diurnal rhythm. Am J Physiol 1990; 259:R679-R689.
14. Egger CD, Mühlbauer RC, Felix R, Delmas PD, Marks SC, Fleisch H. Evaluation of urinary pyridinium crosslink excretion as a marker of bone resorption in the rat. J Bone Miner Res 1994; 9:1211-1219.
15. Antic VN, Fleisch H, Mühlbauer RC. Effect of bisphosphonates on the increase in bone resorption induced by a low calcium diet. Calcif Tissue Int 1996; 58:443-448.
16. Cecchini MG, Fleisch H, Mühlbauer RC. Ipriflavone inhibits bone resorption in intact and ovariectomized rats. Calcif Tissue Int 1997; 61:S9-S11.
17. Souci SW, Fachmann W, Kraut H. Food composition and nutrition tables 1989/90. 4th revised and completed ed. Stuttgart; Wissenschaftliche verlagsgesellschaft mbH, 1989.
18. Wronski TJ, Walsh CC, Ignaszewski LA. Histologic evidence for osteopenia and increased bone turnover in ovariectomized rats. Bone 1986; 7:119-123.
19. Mühlbauer RC, Li F. Effect of vegetables on bone metabolism. Nature 1999; 401:343-344.

ΟΣΤΟΥΝ (2002) 13 (3): 178-185

Ανασκόπηση
Αναδημοσίευση από JMNI 2000, 1(2):121-126

Η παραθορμόνη και ο έλεγχος του ασβεστίου του ορού

R.V. TALMAGE[1], G.E. LESTER[1], P.F. HIRSCH[2]
[1] Τμήμα Ορθοπαιδικής και Τμήμα Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Βόρειας Καρολίνας, ΗΠΑ.
[2] Κέντρο Οδοντιατρικής Έρευνας, Οδοντιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Βόρειας Καρολίνας, ΗΠΑ.

Περίληψη

Ο σκοπός αυτού του άρθρου είναι η μελέτη των διαφόρων διαδικασιών με τις οποίες η παραθορμόνη θα μπορούσε να ελέγξει τη συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου στο πλάσμα και στο εξωκυττάριο υγρό και να δώσει έμφαση στην ανάγκη για μελέτη της διατήρησης του ασβεστίου του ορού κατά την απουσία παραθυρεοειδών αδένων. Το άρθρο συζητά μηχανισμούς που ερμηνεύουν τη ρύθμιση του εξωκυττάριου ασβεστίου και προτείνει νέες προσεγγίσεις στη μελέτη της ομοιοστασίας του ασβεστίου.

Λέξεις κλειδιά: Παραθορμόνη, Ασβέστιο Αίματος, Ομοιοστασία Ασβεστίου, Ασβέστιο-Φωσφορικά, Σύμπλεγμα Επενδυματικών Κυττάρων.

Parathyroid hormone and plasma calcium control: an editorial

R.V. TALMAGE[1], G.E. LESTER[1], P.F. HIRSCH[2]
[1] Department of Orthopaedics and Department of Pharmacology, School of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill, USA.
[2] Dental Research Center, School of Dentistry, University of North Carolina at Chapel Hill, USA.

Summary

The purpose of this report is to examine the various processes by which parathyroid hormone might control the ionic calcium concentration of plasma and extracellular fluid, and to emphasize the need for study of the maintenance of plasma calcium in the absence of the parathyroid glands. The report discusses mechanisms to explain the control of extracellular calcium and proposes new approaches to the study of calcium homeostasis.

Keywords: Parathyroid Hormone, Blood Calcium, Calcium Homeostasis, Calcium-Phosphates, Lining Cell Complex.

Εισαγωγή

Το 1948 οι Albright και Reifenstein εξέδωσαν ένα μικρό βιβλίο με τίτλο «Οι παραθυρεοειδείς αδένες και οι μεταβολικές ασθένειες των οστών» [1]. Στην Εισαγωγή, δήλωσαν περίπου τα εξής: Ενώ πολλά μένουν ακόμα να μάθουμε για τη δράση των ορμονών στον οργανισμό, η παραθορμόνη είναι η μόνη εξ αυτών τη δράση της οποίας καταλαβαίνουμε καλύτερα. Πρότειναν ότι η παραθορμόνη ελέγχει τη συγκέντρωση του ασβεστίου του αίματος αυξάνοντας τη νεφρική απέκκριση του φωσφόρου. Η βάση της θέσης τους ήταν ότι το πλάσμα σε Ph 7,4 είναι κορεσμένο με ασβέστιο (CaHPO4). Αφού το γινόμενο ασβεστίου-φωσφόρου είναι σταθερό, συνεπάγεται ότι κάθε απομάκρυνση φωσφόρου από το πλάσμα, μέσω νεφρικής απέκκρισης, θα επέτρεπε την είσοδο επιπλέον ασβεστίου στο πλάσμα. Το τελικό αποτέλεσμα θα ήταν μία αύξηση του ασβεστίου του πλάσματος που θα οφειλόταν στη μείωση του φωσφόρου του πλάσματος. Η αύξηση της νεφρικής απέκκρισης του φωσφόρου ήταν η πρώτη αναγνωρισμένη δράση της παραθορμόνης και θεωρείται μία από τις κλασικές της δράσεις. Αυτή η ερμηνεία για τη ρύθμιση του ασβεστίου του πλάσματος όφειλε να εγκαταλειφθεί όταν αποδείχθηκε ότι το πλάσμα δεν είναι κορεσμένο από φωσφορικό ασβέστιο και ότι οι παραθυρεοειδείς αδένες εξακολουθούσαν να λειτουργούν σε ποντίκια που είχαν υποστεί νεφρεκτομή και συντηρούνταν με περιτοναϊκές πλύσεις [2]. Με άλλα λόγια, η παραθορμόνη διατηρούσε το ασβέστιο στο αίμα, παρά την απουσία των νεφρών και η αφαίρεση των παραθυρεοειδών αδένων σε αυτά τα ζώα συνε-

παγόταν μείωση του ασβεστίου στο πλάσμα που μπορούσε να ανατραπεί μετά από ένεση με έκδοχο παραθυρεοειδούς [3]. Η απόδειξη αυτή διαψεύδει επίσης μία πρόταση που έγινε αργότερα από τους Nordin και Peacock [4] ότι οι συγκεντρώσεις του ασβεστίου στο πλάσμα ελέγχονται μέσω της αύξησης της νεφρικής επαναρρόφησης του ασβεστίου που προκαλείται από τους παραθυρεοειδείς αδένες. Ενώ τα νεφρά δεν είναι ουσιώδη για τη δράση της παραθορμόνης, οι δύο δράσεις της στα νεφρά, η κλασική φωσφατουρική και η επαναρρόφηση του ασβεστίου, βοηθούν στη μείωση της αναγκαίας ποσότητας της ορμόνης για την επίτευξη των διορθώσεων στη συγκέντρωση του ασβεστίου του πλάσματος.

Οστεοκλαστική δραστηριότητα και ομοιοστασία ασβεστίου

Με τον καιρό, η ερμηνεία για τη ρύθμιση του ασβεστίου του πλάσματος από τους παραθυρεοειδείς, που δόθηκε στις παραπάνω παραγράφους, αντικαταστάθηκε από το συλλογισμό ότι τα επίπεδα του ασβεστίου στο αίμα ελέγχονται από την παραθορμόνη μέσω της αύξησης της οστικής απορρόφησης από τις οστεοκλάστες. Είναι γνωστό ότι η παραθορμόνη αυξάνει τον αριθμό και τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών, παρά το γεγονός ότι τα κύτταρα αυτά δεν έχουν υποδοχείς για την παραθορμόνη. Έτσι, έμοιαζε λογικό το συμπέρασμα ότι η δράση αυτών των κυττάρων προμήθευε το ασβέστιο για τη διατήρηση των συγκεντρώσεων του ασβεστίου στο αίμα και αυτή η ερμηνεία σχετικά με τη δράση της παραθορμόνης είναι ακόμα ευρέως αποδεκτή. Όπως και με τη νεφρική θεωρία του φωσφόρου, μία απάντηση τελικού οργάνου έγινε αυτόματα δεκτή ως η βάση μίας γνωστής φυσιολογικής δράσης. Παρ' όλα αυτά, μπορεί να αποδειχθεί ότι, υπό φυσιολογικές συνθήκες, η ποσότητα οστού που απορροφάται από τις οστεοκλάστες είναι ανεπαρκής για να προμηθεύσει το ασβέστιο που απαιτείται για να διατηρηθούν τα επίπεδά του στο αίμα σε φυσιολογικές τιμές [5].

Επιπλέον αποδείξεις που αποκλείουν την οστεοκλάστη ως πρωταρχικό διαμεσολαβητή της ρύθμισης του ασβεστίου στο αίμα έρχονται να προστεθούν από την απουσία υπασβεστιαιμίας σε ασθενείς με οστεοπέτρωση και από μελέτες σχετικά με την κλινική χρησιμότητα των διφωσφονικών στην αναστολή της οστικής απορρόφησης. Είναι από καιρό γνωστό ότι τα διφωσφονικά είναι ισχυροί αναστολείς της οστικής απορρόφησης [6]. Παρ' όλο που η κλινική τους χρήση δεν σχετίζεται με παρατεταμένη υπασβεστιαιμία [7], τα διφωσφονικά μειώνουν το ασβέστιο του ορού σε οστεοπορωτικούς ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου [8, 9]. Σε πρώιμες μελέτες διφωσφονικών σε ζώα, δεν παρατηρήθηκε υπασβεστιαιμία σε οποιαδήποτε δόση για 9 μήνες θεραπείας [10]. Πιο πρόσφατα, οι Jara και συν έδειξαν ότι τα διφωσφονικά προκαλούν σημαντική μείωση της οστικής απορρόφησης σε ιστολογικό επίπεδο, ενώ δεν βρήκαν επίδραση στην παραθορμόνη σχετικά με τη ρύθμιση του ασβεστίου του πλάσματος από την ορμόνη αυτή [11].

Οι Bronner και Stein [12,13] πρότειναν μία εναλλακτική θεωρία για να εξηγήσουν τη δράση της παραθορμόνης στη ρύθμιση του ασβεστίου στο αίμα. Πρότειναν ότι η παραθορμόνη προκαλεί συρρίκνωση των οστεοβλαστών αφήνοντας έτσι περιοχές χαμηλής συγγένειας για τη δέσμευση του ασβεστίου, με αποτέλεσμα τη χαμηλή δέσμευση ασβεστίου. Επίσης, πρότειναν μία αντίστοιχη επέκταση των οστεοκλαστών που μπλοκάρει τα υψηλής συγγένειας σημεία που δεσμεύουν ασβέστιο. Και οι δύο δράσεις συνεισφέρουν στην αύξηση του ασβεστίου στο εξωκυττάριο υγρό. Πειραματικές αποδείξεις που να υποστηρίζουν την υπόθεσή τους είναι αναγκαίες. Δυστυχώς, αυτοί οι ερευνητές δεν υπολόγισαν τα επενδυματικά κύτταρα που καλύπτουν την πλειοψηφία των οστικών επιφανειών [14]. Τα επενδυματικά κύτταρα είναι ικανά να αλλάζουν σχήμα, αλλά δεν βρίσκονται σε άμεση επαφή με τις οστικές επιφάνειες. Οι ερευνητές αυτοί δεν έλαβαν υπόψη τους σε αυτή τη θεωρία την έλλειψη οστεοκλαστών στη φυσιολογία ούτε τη διατήρηση του ελέγχου του ασβεστίου του πλάσματος όταν οι οστεοκλάστες μειώνονται σχεδόν στο μηδέν σε ασθενείς με οστεοπέτρωση.

Δύο προηγούμενες δημοσιεύσεις, των VanderWiel και Talmage (1979) και Talmage (1995) [15,16] παρουσιάζουν περισσότερες αποδείξεις ενάντια στην υπόθεση της οστεοκλαστικής δράσης ελέγχου των συγκεντρώσεων ασβεστίου στο πλάσμα. Η πρότασή τους ότι η οστεοκλαστική διέγερση από την παραθορμόνη θα έπρεπε να διαχωριστεί από την ικανότητά της να ελέγχει τις συγκεντρώσεις του ασβεστίου στο πλάσμα δεν μειώνει με κανένα τρόπο τη σημασία της παραθυρεοειδικής διέγερσης του αριθμού των οστεοκλαστών και της δράσης της στην οστική ανακατασκευή. Στην πραγματικότητα, από κλινικής απόψεως, αυτή η δράση μπορεί εύκολα να θεωρηθεί μία εξίσου σημαντική δράση της ορμόνης.

Η σημαντική συνεισφορά του Harold Frost προκάλεσε έρευνες για τη σχέση των οστεοκλαστών με τους οστεοβλάστες και τη γενικότερη σημασία των οστεοκλαστών στην οστική ανακατασκευή και ανανέωση [17]. Στο ενήλικο θηλαστικό και ιδιαίτερα στους ανθρώπους, ουσιαστικά η οστεοκλαστική δραστηριότητα συνδέεται με την οστεοβλαστική όσον αφορά στην ίδια περιοχή. Κάτω από ιδανικές συνθή-

κες το υπάρχον οστούν απορροφάται από οστεοκλάστες και στη συνέχεια αντικαθίσταται από νέο που σχηματίζουν οι οστεοβλάστες χωρίς αλλαγή στην ολική οστική πυκνότητα. Παρ' όλα αυτά, τα δύο συστήματα συχνά δεν δουλεύουν με την ίδια αποτελεσματικότητα. Φαίνεται ότι υπάρχουν περιπτώσεις όπου με ελάχιστη διέγερση της παραθορμόνης περισσότερο οστούν σχηματίζεται από αυτό που απορροφάται από τις οστεοκλάστες. Αυτό οδήγησε στη σκέψη της αναβολικής δράσης της ορμόνης, μίας δράσης που έχει ερευνηθεί με την πάροδο του χρόνου [18]. Παρ' όλα αυτά, με αυξημένη παραθυρεοειδική δραστηριότητα, η ισορροπία γέρνει πιο συχνά στην αντίθετη κατεύθυνση, δηλαδή περισσότερο οστούν απορροφάται, παρά σχηματίζεται. Συχνά, κατά την οστική ανακατασκευή οι οστεοβλάστες δεν προλαβαίνουν τις οστεοκλάστες. Τέτοιες καταστάσεις οδηγούν στα οστικά παθολογικά προβλήματα τα σχετιζόμενα με τον υπερπαραθυρεοειδισμό, τη βαθμιαία απώλεια οστού στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και στην καταστροφή του οστού στη νόσο Paget. Μόνο στο σοβαρό υπερπαραθυρεοειδσμό η ανισορροπία αυτή επηρεάζει τον έλεγχο του ασβεστίου στο πλάσμα [19].

Η δράση της παραθορμόνης στις οστικές επιφάνειες

Τα τελευταία 15-20 χρόνια η έμφαση στην έρευνα των παραθυρεοειδών έχει επικεντρωθεί στη σχέση οστεοβλαστικής και οστεοκλαστικής λειτουργίας και στη λειτουργία της παραθορμόνης και του PTHrP [20-23]. Μόνο λίγες αναφορές εμπλέκουν μελέτες της ρύθμισης των συγκεντρώσεων του ασβεστίου του πλάσματος από τους παραθυρεοειδείς. Δύο ομάδες, η μία με επικεφαλής τον Newman και η άλλη τον Talmage, ήταν οι πρώτοι υπερασπιστές της δράσης της παραθορμόνης στις οστικές επιφάνειες για τη ρύθμιση των συγκεντρώσεων του ασβεστίου στο αίμα. Ανάμεσα στις πολλές μελέτες του Newman υπήρξαν πειράματα για να καθορίσουν την ύπαρξη χώρου οστικού υγρού, διαφορετικού του γενικού χώρου του εξωκυττάριου υγρού [24], καθώς επίσης πειράματα για να βεβαιώσουν εάν το pH του οστικού υγρού ήταν διαφορετικό από αυτό του πλάσματος [25]. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών καθόρισαν ότι το οστικό υγρό ήταν μέρος του εξωκυττάριου υγρού και όχι ξεχωριστό τμήμα. Επίσης βρήκαν ότι το pH του υγρού αυτού ήταν ουδέτερο (pH=7.4). Λόγω της μεγάλης διαφοράς διαλυτότητας του τριτογενούς φωσφορικού ασβεστίου [$Ca_3(PO_4)_2$] και του δευτερογενούς φωσφορικού ασβεστίου [$Ca_2(PO_4)_2$], ο Newman μελέτησε επίσης τη διαλυτότητα και τις μορφές του ασβεστίου στο στρώμα ενυδάτωσης του οστικού μετάλλου [26]. Ήλπιζε να αναγνωρίσει ενδιάμεσες ενώσεις φωσφορικού ασβεστίου με διαφορετικές διαλυτότητες. Η παρουσία αυτών των ενδιάμεσων ενώσεων θα εξηγούσε την ικανότητα του πλάσματος να περιέχει ασβέστιο σε τόσο μεγαλύτερες ποσότητες από τη διαλυτότητα του οστικού υδροξυαπατίτη. Δυστυχώς, ο πρόωρος θάνατός του έδωσε τέλος σε αυτές τις μελέτες.

Οι προσπάθειες του Talmage αφορούσαν κυρίως την έρευνα για ένα ενδοκυτταρικό σύστημα μεταφοράς ασβεστίου που η παραθορμόνη θα μπορούσε να διεγείρει για να αυξήσει την επιστροφή ασβεστίου από τις οστικές επιφάνειες στο πλάσμα [27]. Αυτές οι μελέτες χρησιμοποιούσαν ραδιοϊσότοπα ασβεστίου και φωσφόρου, έτσι ώστε η κίνηση και των δύο αυτών ιόντων στην επιφάνεια και στο εσωτερικό του οστού να μπορεί να μετρηθεί. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών ήταν μη καταληκτικά λόγω του εκπληκτικού βαθμού κίνησης του ασβεστίου μέσα στα οστά (στους ανθρώπους πάνω από 6 g την ημέρα). Οι Talmage και Meyer συμπέραναν ότι η μεταβολική ενέργεια που χρειάζεται για την ενεργή μεταφορά επαρκούς ασβεστίου από τα οστικά κύτταρα στο πλάσμα ήταν πολύ μεγάλη για να μπορέσει μία κυτταρική διαδικασία να αποτελέσει το μηχανισμό διατήρησης της ομοιοστασίας του ασβεστίου. Πιο πρόσφατα, ο Parfitt έδωσε έμφαση σε διάφορες αναφορές ότι όλες οι οστικές επιφάνειες εμπλέκονται στη ρύθμιση του ασβεστίου στο αίμα, αλλά συμπέρανε ότι οι οστεοκλάστες εξακολουθούσαν να παίζουν ένα σημαντικό δευτερεύοντα ρόλο σε αυτή τη λειτουργία [28, 29].

Ενώ ο ακριβής μηχανισμός της δράσης της παραθορμόνης στις οστικές επιφάνειες είναι ακόμα άγνωστος, έχουν αναφερθεί σημαντικά στοιχεία που δείχνουν ότι η παραθορμόνη δρα στις οστικές επιφάνειες. Αυτές οι μελέτες ξεκίνησαν από τους Matthews και συν [30]. Ο Matthwes ήταν ένας από τους πρωτοπόρους στην ανάπτυξη της τεχνικής που μελετά το απασβεστωμένο οστούν σε μικροσκοπικό επίπεδο. Από τις μελέτες του και από αυτές των συναδέλφων του, ειδικά των Norimatsu και συν [31] και του VanderWiel [32], αποδείχθηκε ότι τόσο η παραθορμόνη, όσο και η καλσιτονίνη ήταν ικανές να προκαλέσουν συγκεκριμένες αλλαγές στις δομές του συμπλέγματος επενδυματικό κύτταρο- οστεοκύτταρο. Τα επενδυματικά κύτταρα (και οι οστεοβλάστες) ανταποκρίθηκαν γρήγορα σε μικρές δόσεις παραθορμόνης. Επιπρόσθετα, η παραθορμόνη, όπως και η καλσιτονίνη προκάλεσαν αλλαγές στο εξωκυττάριο περιβάλλον στις οστικές επιφάνειες. Οι μελέτες τους επίσης επιβεβαίωσαν ότι τα επενδυματικά κύτταρα, που μπορεί να συμπεριλαμβάνουν ενεργούς οστεοβλάστες, δεν σχηματίζουν μία εφαρμοστή μεμ-

βράνη πάνω στις οστικές επιφάνειες. Τα κύτταρα αυτά χωρίζονταν από σχετικά ανοιχτά κανάλια. Τέτοια κανάλια επέτρεπαν άμεσες ανταλλαγές μεταξύ του εξωκυττάριου υγρού και των οστικών επιφανειών.

Εν περιλήψει, έχει αποδειχθεί σαφώς ότι η παραθορμόνη, όπως και η καλσιτονίνη επηρεάζουν το ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο περιβάλλον στις οστικές επιφάνειες. Πώς αυτές οι δράσεις σχετίζονται με τον έλεγχο των επιπέδων του ασβεστίου στο πλάσμα ακόμα δεν έχει περιγραφεί με ακρίβεια.

Έλεγχος του ασβεστίου του πλάσματος επί απουσίας των παραθυρεοειδών αδένων

Το 1933 οι Hastings και Huggins [33] ανέφεραν την ακόλουθη μελέτη. Ποσότητες αίματος ελήφθησαν από φυσιολογικά σκυλιά και από σκυλιά στα οποία είχαν αφαιρεθεί οι παραθυρεοειδείς αδένες. Το ασβέστιο του αίματος απομακρύνθηκε με καθίζηση με φωσφορικό μόλυβδο. Επανέγχυση αυτού του χωρίς ασβέστιο αίματος προκάλεσε μία άμεση, σημαντική μείωση της συγκέντρωσης του ασβεστίου του ορού και στις δύο ομάδες. Παρ' όλα αυτά, το ασβέστιο του ορού γρήγορα επέστρεψε στα αρχικά επίπεδα (10 mg/100ml και 7,5 mg/100ml, αντίστοιχα) και στις δύο ομάδες των σκυλιών. Με άλλα λόγια, υπήρχε ένας βαθμός ελέγχου της συγκέντρωσης του ασβεστίου του ορού και στα φυσιολογικά και στα χωρίς παραθυρεοειδείς αδένες ζώα. Αυτή η ικανότητα των ζώων, κατά την απουσία παραθορμόνης, να διατηρούν μία ορισμένη συγκέντρωση του ασβεστίου του ορού έχει επιβεβαιωθεί από αρκετούς ερευνητές, συμπεριλαμβανομένων και αναφορών από τον Copp [34] με έγχυση EDTA και από τους Talmage και συν [3] με συνεχείς περιτοναϊκές πλύσεις.

Το μέγεθος της διαφοράς στις συγκεντρώσεις ασβεστίου του ορού (που είναι περίπου $1\chi10^{-3}$ M) σε σύγκριση με τη διαλυτότητα των κρυστάλλων υδροξυαπατίτη ($1\chi10^{-4}$ M), τη μορφή του τριτογενούς φωσφορικού ασβεστίου που βρίσκεται στα οστά, είναι πολύ εντυπωσιακό. Ακόμα και κατά την έλλειψη των παραθυρεοειδών, υπάρχει μία δεκαπλάσια αύξηση του επιπέδου του ασβεστίου του ορού πάνω από τη διαλυτότητα του τριτογενούς φωσφορικού ασβεστίου. Η διαφορά στα επίπεδα του ασβεστίου του ορού μεταξύ των ζώων χωρίς παραθυρεοειδείς ($1\chi10^{-3}$ M) και των φυσιολογικών ($1,5\chi10^{-3}$ M) είναι μόλις 50%. Έτσι, είναι φανερό ότι ο μείζων μηχανισμός που ελέγχει το ασβέστιο του ορού λειτουργεί κατά την απουσία της παραθορμόνης.

Για την καλύτερη κατανόηση των προβλημάτων που αντιμετωπίζουν τα θηλαστικά χωρίς παραθυρεοειδείς η ομάδα του Talmage (αναφορά 2 και μη δημοσιευμένα στοιχεία) επέκτεινε τις μελέτες των Hastings και Huggins. Εξέτασαν την ικανότητα του τριτογενούς φωσφορικού ασβεστίου και λεπτά κομμένων απονεκρωμένων θραυσμάτων οστού να μειώνουν το ασβέστιο του ορού. Μετρήθηκαν δείγματα ορού που ελήφθησαν από διάφορα θηλαστικά, συμπεριλαμβανομένων των ανθρώπων. Όλες οι ουσίες απομάκρυναν το ασβέστιο και το φωσφόρο από τα δείγματα ορού [33]. Αντιθέτως, όταν προστίθετο δευτερογενές ασβέστιο σε ορό ποντικιού, οι περιεκτικότητες του ασβεστίου και του φωσφόρου αυξάνονταν [2]. Ενδιαφέροντα ήταν τα αποτελέσματα όταν τομές ζώντος οστού επωάστηκαν σε ορό που ελήφθη από την ίδια ομάδα θηλαστικών. Δείγματα οστού από ζώα με ανέπαφους παραθυρεοειδείς αδένες επωάστηκαν σε φυσιολογικό και απασβεστωμένο ορό και διατηρήθηκαν υπό ελεγχόμενο pH και θερμοκρασία. Η συγκέντρωση ασβεστίου του φυσιολογικού ορού μειώθηκε ελάχιστα τις πρώτες τέσσερις ώρες, ενώ του απασβεστωμένου ορού αυξήθηκε στο ίδιο χρονικό διάστημα. Στο τέλος της τετράωρης επώασης, οι συγκεντρώσεις του ασβεστίου ήταν περίπου οι ίδιες σε όλα τα δείγματα. Όταν το χρησιμοποιηθέν οστούν προερχόταν από ζώα χωρίς παραθυρεοειδείς αδένες, τα τελικά αποτελέσματα ήταν παρόμοια αλλά με ελάχιστα χαμηλότερα τα τελικά επίπεδα του ασβεστίου [35]. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι εάν αίμα θηλαστικού έρθει σε άμεση επαφή με οποιαδήποτε μορφή τριτογενούς φωσφορικού ασβεστίου το περισσότερο ασβέστιο θα απομακρυνθεί. Παρ' όλα αυτά, με ή χωρίς παραθυρεοειδείς αδένες, το ζωντανό οστούν είναι ικανό να αντισταθεί σε αυτή την απομάκρυνση και επιτρέπει στη συγκέντρωση του ασβεστίου στο αίμα να διατηρείται σε επίπεδα αρκετά υψηλότερα από τη διαλυτότητα του τριτογενούς φωσφορικού ασβεστίου. Μπορούμε ασφαλώς να συμπεράνουμε ότι, ενώ η παραθορμόνη είναι ουσιαστική για την αύξηση της συγκέντρωσης του ασβεστίου του ορού από χαμηλά σε φυσιολογικά επίπεδα, η πρωταρχική διαδικασία διατήρησης του ασβεστίου στον ορό δεν απαιτεί την παρουσία παραθυρεοειδών αδένων. Παρ' όλα αυτά, αυτές οι παρατηρήσεις δεν αρνούνται την πιθανότητα ότι ελάχιστες ποσότητες αναλόγου της παραθορμόνης μπορεί να εκκρίνονται από άλλους αδένες [36] ή άλλες ορμόνες, όπως οι επινεφριδιακές ορμόνες του φλοιού, μπορεί να επηρεάζουν τη ρύθμιση της βασικής συγκέντρωσης του ασβεστίου του ορού [37].

Μήπως έχουν παραβλεφθεί πιθανές φυσικοχημικές διαδικασίες;

Στην προηγούμενη συζήτηση, η υπόθεση είναι ό-

τι αυτό που έχει παραβλεφθεί είναι ένας πιθανός πρωταρχικός ρόλος φυσικοχημικών διαδικασιών στη ρύθμιση των επιπέδων του ασβεστίου του πλάσματος. Για να εξετάσουμε αυτή την πιθανότητα, είναι αναγκαίο να θυμηθούμε δύο μοναδικές ιδιότητες του ιονισμένου ασβεστίου. Η πρώτη ιδιότητα αφορά στις διάφορες μορφές και διαλυτότητες των ενώσεων του φωσφορικού ασβεστίου και η δεύτερη στην εντυπωσιακή ικανότητα του, ασβεστίου να δεσμεύεται αναστρέψιμα με πρωτεΐνες. Θα μπορούσαν αυτά τα δύο χαρακτηριστικά να συνεργαστούν στο μοναδικό περιβάλλον των οστικών επιφανειών και των γειτονικών τους κυττάρων για να ελέγξουν τη συγκέντρωση του ασβεστίου στο εξωκυττάριο υγρό;

Τα χαρακτηριστικά διαλυτότητας του δευτερογενούς και τριτογενούς ασβεστίου συζητήθηκαν παραπάνω. Ο υδροξυαπατίτης, το μείζον ανόργανο στοιχείο του οστού, είναι η κρυσταλλική μορφή του τριτογενούς φωσφορικού ασβεστίου και έχει την ίδια διαλυτότητα. Οι Neuman και Neuman [38] υπογράμμισαν την προσκόλληση του νερού στο μέταλλο του οστού το οποίο ονόμασαν «κοχύλι ενυδάτωσης».Υπάρχουν διάφορες μορφές υδροξυαπατίτη στις οποίες κάθε μόριο περιέχει 2-5 μόρια νερού. Αυτό το στρώμα ενυδάτωσης είναι το ενδιάμεσο μεταξύ του κρυσταλλικού σταδίου και του πέριξ υγρού. Κοινά κατιόντα, όπως το Na^+ και το K^+, καθώς και τα βαρέα μέταλλα σχετίζονται με το οστούν μέσω αυτού του στρώματος ενυδάτωσης.

Η δέσμευση του ασβεστίου από πρωτεΐνες είναι πολύ σημαντική ενδο- και εξωκυτταρικά. Το καλύτερο παράδειγμα ενδοκυτταρικά είναι ο ρόλος της στη μυϊκή σύσπαση. Η ταχέως αναστρέψιμη δέσμευση ασβεστίου από την τροπονίνη αλλάζει τη διάταξη της πρωτεΐνης και επιτρέπει τη σύσπαση. Αυτές οι αλλαγές συμβαίνουν μέσω της αύξησης του ενδοκυττάριου ιονισμένου ασβεστίου από 1χ10 M^{-7} 1Χ10 M^{-6} και αντίστροφα σε μικροδευτερόλεπτα. Επιπρόσθετα, η δέσμευση ασβεστίου από ενδοκυττάριες πρωτεΐνες είναι ένας σημαντικός μηχανισμός ελέγχου των ενδοκυτταρικών μηνυμάτων. Το ασβέστιο αφεαυτού είναι επίσης γνωστό ως ένας δεύτερος ενδοκυττάριος αγγελιοφόρος.

Εξωκυτταρικά, το ασβέστιο δεσμεύεται σε κυτταρικές μεμβράνες σε ισορροπία με την ιονισμένη του συγκέντρωση στα υγρά του σώματος. Εδώ, κατά το μεγαλύτερο μέρος, η εξισορρόπηση είναι βραδεία. Παρ' όλα αυτά, ταχεία εξισορρόπηση δεν συμβαίνει μεταξύ των διαλυτών πρωτεϊνών του πλάσματος και του ιονισμένου ασβεστίου. Η ποσότητα ασβεστίου που δεσμεύεται από πρωτεΐνες στο πλάσμα είναι ανάλογη με τη συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου. Η ταχύτητα εξισορρόπησης είναι τόσο μεγάλη που η μέτρηση των αλλαγών του ολικού ασβεστίου στο πλάσμα χρησιμοποιείται ως ακριβής εκτίμηση των μικρών αλλαγών του ιονισμένου ασβεστίου.

Η ενδιαφέρουσα ερώτηση είναι: «Θα μπορούσε να υπάρξει μία κατάσταση όπου συμβαίνει το αντίστροφο; Με άλλα λόγια, θα μπορούσε η ποσότητα ασβεστίου, η δεσμευμένη από πρωτεΐνες, να καθορίσει την ιονισμένη συγκέντρωση του υγρού με το οποίο βρίσκεται σε επαφή;» Η πλέον πιθανή περιοχή για να συμβεί η αλληλεπίδραση αυτή στα θηλαστικά είναι η οστική επιφάνεια.

Μία νέα προσέγγιση στη μελέτη της ομοιοστασίας του ασβεστίου

Βάση αυτής της μελέτης αποτελεί η μοναδικότητα των οστικών επιφανειών. Υπάρχουν τέσσερα μείζονα στοιχεία: 1) Ο υδροξυαπατίτης είναι ενταφιασμένος εντός της περιέχουσας κολλαγόνο θεμέλιας ουσίας. Οι ιδιότητες του υδροξυαπατίτη συζητήθηκαν ανωτέρω. 2) Μία στιβάδα κυττάρων στην επιφάνεια του οστού που επικοινωνεί με εσωτερικά κύτταρα (οστεοκύτταρα) μέσω πρωτοπλασματικών αποφυάδων. Σύμφωνα με τον VanderWeil [32], όλες οι οστικές επιφάνειες των μη απασβεστωμένων τμημάτων που εξετάστηκαν μικροσκοπικά ήταν σκεπασμένες με επενδυματικά κύτταρα. Πρόσφατα, οι Miller και Jee προσέφεραν μία άριστη ανασκόπηση της μορφολογίας και λειτουργίας των επενδυματικών κυττάρων [14]. Επίσης, οι Chow και Chambers [39] επαναβεβαίωσαν ότι οι οστικές επιφάνειες καλύπτονται από μία «οργανική» στιβάδα κυττάρων και πρωτεϊνών. Αυτά τα κύτταρα φαίνεται ότι έχουν την ίδια καταγωγή με τους οστεοβλάστες και μπορεί ή όχι να έχουν την ικανότητα να συνθέτουν κολλαγόνο. Ανταποκρίνονται τόσο στην παραθορμόνη, όσο και στην καλσιτονίνη [31]. 3) Το υγρό στοιχείο του οστού είναι μέρος του εξωκυττάριου υγρού που συνεχώς βρίσκεται σε ισορροπία με το πλάσμα. Αυτό το στοιχείο είναι υπεύθυνο για τη μεταφορά ασβεστίου στο μεταλλωμένο οστούν και από το μεταλλωμένο οστούν στο εξωκυτάριο υγρό. Σύμφωνα με τους Neuman και Neuman [25], το pH αυτού του υγρού είναι 7,4. 4) Ένα στοιχείο που δεν αναφέρθηκε νωρίτερα είναι η στιβάδα των μη κολλαγονούχων πρωτεϊνών που βρίσκονται στις οστικές επιφάνειες. Αυτές οι πρωτεΐνες πιστεύεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην οργάνωση της θεμέλιας ουσίας και του οστικού μετάλλου. Ενώ υπάρχουν σχετικά μεγάλες ποσότητες από αυτές τις πρωτεΐνες, οι ακριβείς τους λειτουργίες παραμένουν ασαφείς ακόμα και μετά από μακροχρόνιες μελέτες [40]. Από τις δώδεκα και παραπάνω πρωτεΐνες που έχουν αναγνωριστεί, πολλές έχουν υψηλή συγγένεια με το ασβέστιο, ιδιαίτερα όταν βρί-

σκεται με τη μορφή υδροξυαπαταίτη. Επίσης, περιέχουν περιοχές με ειδικές δεσμευτικές ακολουθίες και πολλά σημεία φωσφορυλίωσης. Δύο από αυτές τις πρωτεΐνες, η οστεονεκτίνη και η οστεοκαλσίνη αναγνωρίζονται ως πρωτεΐνες που δεσμεύουν το ασβέστιο [41]. In vitro διέγερση του οστού με παραθορμόνη, βιταμίνη D ή μηχανική δύναμη προκαλεί αλλαγές στη σύνθεση και την αντικατάσταση αυτών των πρωτεϊνών [42-44]. Είναι ξεκάθαρο ότι υπάρχουν πιθανοί ρόλοι για μία ή περισσότερες πρωτεΐνες επιφάνειας στη ρύθμιση της μεταφοράς ιόντων από το οστούν στο εξωκυττάριο υγρό. Η πιθανότητα αυτή θα συζητηθεί στη συνέχεια.

Μπορούμε να υποθέσουμε ότι οι λειτουργίες αυτών των τεσσάρων στοιχείων σχετίζονται μεταξύ τους. Αλλά ποια είναι η ειδική σχέση των πρωτεϊνών της οστικής επιφάνειας με τη στιβάδα ενυδάτωσης του υδροξυαπαταίτη; Είναι πιθανόν όλες ή μερικές από αυτές τις πρωτεΐνες να παραμένουν κορεσμένες με ασβέστιο μέσω της επικοινωνίας τους με το μέταλλο του οστού μέσω του «κοχυλιού ενυδάτωσης»; Εάν ναι, θα μπορούσαν να είναι οι πρωτεΐνες συνεχώς δεσμευμένες με ασβέστιο. Αυτό το δεσμευμένο ασβέστιο θα μπορούσε γρήγορα να εξισοροπηθεί με αυτό του εξωκυτάριου υγρού που περιβάλλει τις οστικές επιφάνειες. Εάν συνέβαινε αυτό, το ποσό του ανταλλάξιμου ασβεστίου αυτών των πρωτεϊνών θα μπορούσε να καθορίσει τη συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου στο πλάσμα. Οι Bronner και Stein [12, 13] πρότειναν ότι αλλαγές στην Km των σημείων που δεσμεύουν ασβέστιο στα οστά αλλάζουν τα επίπεδα του ανταλλάξιμου ασβεστίου στο εξωκυττάριο υγρό. Προτείνουν τις εξής ερμηνείες για αυτές τις αλλαγές. Μία μοναδική κατηγορία σημείων δέσμευσης των οποίων η Km αλλάζει γρήγορα και συγχρονισμένα ή δύο κατηγορίες σημείων δέσμευσης που έχουν διαφορετικά Km's, για παράδειγμα υψηλά ή χαμηλά. Το πιθανότερο μοντέλο για να εξηγηθεί η ορμονική δραστηριότητα βασίζεται στη δεύτερη ερμηνεία.

Πιστεύουμε ότι το ανταλλάξιμο ασβέστιο για τη διατήρηση του εξωκυττάριου ασβεστίου απαιτεί συνεχή μεταφορά ασβεστίου από το υγρό στο μέταλλο του οστού, από το μέταλλο του οστού στην πρωτεΐνη και από την πρωτεΐνη στο υγρό. Ένας τέτοιος μηχανισμός θα μπορούσε να ευθύνεται για τη μεταφορά μεγάλων ποσοτήτων ασβεστίου (εκτιμάται ότι είναι 6 g στον άνθρωπο) καθημερινά μέσα και έξω από τα οστά στα ζωντανά θηλαστικά. Επιπλέον, αυτό το είδος διαδικασίας θα εξηγούσε γιατί η συγκέντρωση ασβεστίου στο πλάσμα, κατά την απουσία των παραθυρεοειδών αδένων, είναι υψηλότερη από αυτή που οφείλεται καθαρά στη διαλυτότητα του υδροξυαπατίτη.

Η τωρινή μας υπόθεση είναι ότι η παραθορμόνη ενεργεί μέσω του εκτενούς δικτύου των επενδυματικών κυττάρων. Έτσι, αυτά τα κύτταρα ενεργοποιούν μία διαδικασία που αυξάνει το ανταλλάξιμο ασβέστιο το δεσμευμένο από τις πρωτεΐνες της οστικής επιφάνειας. Ταχεία εξισορρόπηση οδηγεί στην αύξηση της συγκέντρωσης του ιονισμένου ασβεστίου στα εξωκυττάρια υγρά. Αυτά τα φαινόμενα θα μπορούσαν να οφείλονται στην κίνηση του φωσφόρου με τρόπο παρόμοιο της δράσης της παραθορμόνης στα νεφρά. Από αυτή την άποψη, οι Norimatsu και συν ανέφεραν ότι η παραθορμόνη μείωνε την ποσότητα του φωσφόρου στις οστικές επιφάνειες. Επίσης, οι Jara και συν ανέφεραν ότι σοβαρή υπερασβεστιαιμία και μειωμένη αντίδραση στην παραθορμόνη προκλήθηκε σε ποντικούς που τρέφονταν με τροφές πτωχές σε φωσφόρο. Τα αποτελέσματα αυτών των πειραμάτων υποδεικνύουν ένα μοναδικό ρόλο για το φωσφόρο στην ομοιοστασία του ασβεστίου.

Ενώ ο ρόλος της παραθορμόνης σε αυτή τη διαδικασία είναι ακόμα στο στάδιο των υποθέσεων, η πρόταση που παρουσιάζεται εδώ προσφέρει ένα λογικό μηχανισμό για τη ρύθμιση της ομοιοστασίας του ασβεστίου. Για να αποδειχθεί αυτή η υπόθεση, η μοναδική σχέση των πρωτεϊνών των οστικών επιφανειών με τον υποκείμενο υδροξυαπατίτη πρέπει να καθοριστεί. Ελπίζουμε ότι αυτό το άρθρο θα προκαλέσει τους ερευνητές να εξετάσουν εκτενέστερα τους μηχανισμούς διατήρησης του ασβεστίου του αίματος.

Επιμέλεια Μετάφρασης
Παναγιώτα Γιαννίκου

Βιβλιογραφία

1. Albright F, Reifenstein EC Jr. The parathyroid glands and metabolic bone disease: selected studies. Baltimore, MD; Williams and Wilkins, 1948.
2. Talmage RV, Wimer LT, Toft RJ. Additional evidence in support of the McLean's feedback mechanism of parathyroid action on bone. Clin Orthop Rel Res 1960; 17:195-205.
3. Talmage RV, Toft RJ, Davis R. Parathyroid activity in nephrectomized rats. Texas Reports Biol Med 1960; 18:298-308.
4. Nordin BEC, Peacock M. Role of the kidney in regulation of plasma calcium. Lancet 1969; 2:1280-1294.

5. Talmage RV, Grubb, SA, VanderWiel CJ. Physiologic processes in bone. In: Wilson FC (ed) The musculoskeletal system: basic processes and disorders. Philadelphia, PA; JB Lippincott, 1983:109-125.
6. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action and clinical use. In: Mundy GR, Martin TJ (eds) Physiology and pharmacology of bone, Handbook of experimental pharmacology 107. Berlin, Germany; Springer-Verlag, 1993: 377-418.
7. Fitton A, McTavish D. Pamidronate: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in resorptive bone disease. Drugs 1991; 41:289-318.
8. Pirmohamed M. Commentary - biphosphonates and calcium homeostasis. Postgraduate Med J 2000; 76:418-419.
9. VanBreukelen FJM, Bijvoet OLM, Frijlink WB, Sleebon HP, Mulder H, VanOoserom AT. Efficacy of amino-hydroxypropylidene biphosphonate in hypercalcemia: observations on regulation of serum calcium. Calcif Tissue Int 1982; 34:321-327.
10. Frost HM. Osteoporoses: New concepts and some implications for future diagnosis, treatment, and research. In: Russell RGG, Skerry TM, Kollenkirchen U (eds). Novel approaches to treatment of osteoporosis. Ernst Schering Research Foundation Workshop 25. New York; Springer, 1998:7-57.
11. Jara A, Lee E, Stauber D, Moatamed F, Felsenfeld AJ, Kleeman CR. Phosphate depletion in the rat: effect of bisphosphonates and the calcemic response to PTH. Kidney Int 1999; 55:1434-1443.
12. Bronner F, Stein WD. Modulation of bone calcium-binding sites regulates plasma calcium: an hypothesis. Calcif Tissue Int 1992; 50:483-489.
13. Bronner F, Stein WD. Calcium homeostasis – an old problem revisited. J Nutr 1995; 125:1987S-1995S.
14. Miller SC, Jee WSS. Bone lining cells. In: Hall BK (ed). Bone Vol 4, Bone metabolism and mineralization. Boca Raton, FL; CRC Press, 1992:1-9.
15. VanderWiel CJ, Talmage RV. Comparison of the effects of prostaglandin E2 and parathyroid hormone on plasma calcium concentration and osteoclast function. Endocrinology 1979; 105:588-594.
16. Talmage RV. Forword. In: Anderson JJB, Garner SC (eds) Calcium and phosphorus in health and disease. Boca Raton, FL; CRC Press, 1995.
17. Frost HM. Bone remodeling dynamics. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1963.
18. Martin TJ, Allan EH, Fukumoto S, Moseley JM. Some aspects of the anabolic action of parathyroid hormone. Miner Electrolyte Metab 1995; 21:87-90.
19. Grubb SA, Talmage RV. Metabolic bone diseases. In: Wilson FC (ed) The musculoskeletal system: basic processes and disorders. Philadelphia, PA; JB Lippincott, 1983:135-143.
20. Reeve J. PTH: A future role in the management of osteoporosis? J Bone Min Res 1996; 11:440-445.
21. Finkelstein JS. Pharmacological mechanisms of therapeutics: parathyroid hormone. In: Bilezikian JP, Raiz LG, Rodan GA (eds) Principles of bone biology. New York, NY; 1996:993-1005.
22. Kronenberg HM, Lanske B, Kovacs CS, Chung UI, Lee K, Segre GV et al. Functional analysis of the PTH/PTHrP network of ligands and receptors. Rec Prog Hormone Res 1998; 53:283-301.
23. Potts JT Jr, Juppner H. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in calcium homeostasis, bone metabolism, and bone development: the proteins, their genes, and receptors. In: Avioli LV, Krane SM (eds) Metabolic bone disease and related research, 3rd edition. New York, NY; Academic Press 1998:51-94.
24. Neuman WF. Aerobic glycolysis in bone in the context of membrane compartmentalization. Calcif Tissue Int 1977; 22(Suppl):169-178.
25. Neuman MW and Neuman WF. On the measurement of water compartments, pH and gradients in calvaria. Calcif Tissue Int 1980; 31:135-145.
26. Neuman WF, Neuman MW, Diamond AG, Menanteau J, Gibbons WS. Blood:bone disequilibrium VI. Studies of the solubility characteristics of brushite: apatite mixtures and their stabilization by noncollagenous proteins of bone. Calcif Tissue Int 1982; 34:149-157.
27. Talmage RV, Meyer RA. Physiological role of parathyroid hormone. In: Greep RO, Astwood EB (eds) Handbook of physiology, Section 7 Endocrinology. Washington, DC; American Physiol Soc 1976:343-351.
28. Parfitt AM. Calcium homeostasis. In: Mundy GR, Martin TJ (eds) Physiology and pharmacology of bone, Handbook of experimental pharmacology 107. Berlin, Germany; Springer-Verlag, 1993:1-65.
29. Parfitt AM. Bone and plasma calcium homeostasis. Bone 1987; 8(Suppl):S1-S8.
30. Matthews JL, Martin JH, Collins EJ, Kennedy JW, Powell EL. Immediate changes in the ultrastructure of bone cells following thyrocalcitonin ad-

ministration. In: Talmage RV, Munson PI (eds) Calcium, parathyroid hormone and the calcitonins. Amsterdam, Netherlands; Excerpta Medica Foundation, 1972:375-382.
31. Norimatsu H, Yamamoto T, Ozawa H, Talmage RV. Changes in calcium phosphate on bone surfaces and in lining cells after the administration of parathyroid hormone or calcitonin. Clin Orthop Rel Res 1982; 164:271-278.
32. VanderWiel CJ. An ultrastructure study of the components which make up the resting surface of bone. Metab Bone Dis Rel Res 1980; 2(Suppl):109-116.
33. Hastings AV, Huggins CB. Experimental hypocalcemia. Proc Soc Exp Biol Med 1933; 30:458-459.
34. Copp DG. Parathyroids and homeostasis of blood calcium. In: Rodahl K, Nicholson JT, Brown EM Jr (eds). Bone as a tissue. New York, NY; McGraw Hill, 1960:289-299.
35. Cooper CW, Yates CW Jr, Talmage RV. Some endogenous parathyroid hormone effects manifested by bone in vitro. Proc Soc Exp Biol Med 1965; 119:81-88.
36. Gunther T, Chen ZF, Kim J, Priemel M, Rueger JM, Amling M, Moseley JM, Martin TJ, Anderson DJ, Karsenty G. Genetic ablation of parathyroid glands reveals another source of parathyroid hormone. Nature 2000; 406:199-203.
37. Hirsch PF, Imai Y, Hosoya Y, Ode H, Maeda S. Glucocorticoids possess calcitonin-like antihypercalcemic properties in rats. Endocrine 1998; 8:29-36.
38. Neuman WF, Neuman MW. The chemical dynamics of the bone mineral. Chicago, IL; University of Chicago Press, 1958.
39. Chow J, Chambers TJ. An assessment of the prevalence of organic material on bone surfaces. Calcif Tissue Int 1992; 50:118-122.
40. Termine JD. Non-collagen proteins in bone. In: Cell and molecular biology of vertebrate hard tissues. Chichester, England; Ciba Foundation Symposium 136, 1988:178-206.
41. Delmas PD, Malaval L. The proteins of bone. In: Mundy GR, Martin TJ (eds) Physiology and pharmacology of bone, Handbook of experimental pharmacology 107. Berlin, Germany; Springer-Verlag, 1993:673-724.
42. Garner SC, Anderson JJB, Ambrose WW. Skeletal tissues and mineralization. In: Anderson JJB, Garner SG (eds) Calcium and phosphorus in health and disease. Boca Raton, FL; CRC Press, 1995:97-117.
43. Seto H, Aoki K, Kasugai S, Ohya K. Trabecular bone turnover, bone marrow cell development, and gene expression of bone matrix proteins after low calcium feeding in rats. Bone 1999; 25:687-695.
44. McCarty ID, Yang L. A distributed model of exchange processes within the osteon. J Biomechanics 1992; 25:441-450.

Θράκης 2, 151 24 Μαρούσι
Τηλ./FAX: 210-6128606
E-mail: eemmo@otenet.gr

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Το «ΟΣΤΟΥΝ», επιστημονικό όργανο της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών, έχει σκοπό την ενημέρωση και επιμόρφωση των ιατρών πάνω στον τομέα της φυσιολογίας και παθολογίας του μυοσκελετικού συστήματος και ειδικότερα των Μεταβολικών Νοσημάτων των Οστών. Για την πραγμάτωση του σκοπού αυτού το περιοδικό δημοσιεύει:

- Άρθρα του εκδότη.
- Ξένες δημοσιεύσεις. Γράφονται από ξένο, διαπρεπή συγγραφέα κατόπιν συνεννοήσεως με τη συντακτική επιτροπή. Μεταφράζονται με ευθύνη της συντακτικής επιτροπής.
- Ανασκοπήσεις. Ολοκληρωμένες αναλύσεις ιατρικών θεμάτων στις οποίες θα υπογραμμίζονται ιδιαίτερα οι σύγχρονες απόψεις.
- Κλινικές και εργαστηριακές μελέτες.
- Ερευνητικές εργασίες.
- Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις (Case Reports).
- Σεμινάρια, στρογγύλες τράπεζες, συμπόσια.
- Επίκαιρα θέματα. Σύντομη περιγραφή των τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένο θέμα.
- Γράμματα προς τον Εκδότη.

Έκταση άρθρων: Οι ανασκοπήσεις δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 7.500 λέξεις (25 δακτυλογραφημένες σελίδες). Η σύνταξη διατηρεί το δικαίωμα να δημοσιεύει άρθρα ανασκόπησης με μεγαλύτερη έκταση. Οι ερευνητικές εργασίες, καθώς και οι κλινικές και εργαστηριακές μελέτες, δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 3.500 λέξεις. Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις και τα επίκαιρα θέματα δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 1.000 λέξεις και τα γράμματα προς τον Εκδότη τις 400 λέξεις.

Σύνταξη των κειμένων: Τα άρθρα πρέπει να είναι δακτυλογραφημένα με διπλό διάστημα, σε λευκό χαρτί, στη μία μόνο όψη, με περιθώρια τουλάχιστον 3.5 εκ. Σε ξεχωριστή σελίδα γράφονται ο τίτλος, η Ελληνική περίληψη με τους όρους ευρετηρίου, η Αγγλική περίληψη, το κείμενο, οι βιβλιογραφικές παραπομπές, οι πίνακες, οι εικόνες και οι λεζάντες των εικόνων. Η αρίθμηση των σελίδων αρχίζει από τη σελίδα με τον τίτλο. Οι αριθμοί αναγράφονται στο άνω δεξιό μέρος κάθε σελίδας.

Σελίδα με τον τίτλο: Περιλαμβάνει: 1) τον τίτλο του άρθρου, 2) το όνομα του (ων) συγγραφέα (ων), 3) το ίδρυμα από το οποίο προέρχεται η εργασία, 4) το όνομα, διεύθυνση και τηλέφωνο του συγγραφέα, 5) ενδεχόμενες πηγές που ενίσχυσαν και βοήθησαν στην πραγματοποίηση της εργασίας.

Ελληνική περίληψη και όροι ευρετηρίου: Η περίληψη πρέπει να είναι ουσιαστική και κατατοπιστική και να μην υπερβαίνει τις 200 λέξεις. Μετά την περίληψη παρατίθενται 3-10 λέξεις (όροι ή μικρές φράσεις) ευρετηριασμού, απαραίτητες για τη σύνταξη των ευρετηρίων του περιοδικού. Οι λέξεις αυτές πρέπει να αντιστοιχούν στους διεθνείς όρους λεξικογράφησης που χρησιμοποιεί το Index Medicus.

Αγγλική περίληψη (Summary): Στην Αγγλική περίληψη πρέπει να περιλαμβάνονται ο τίτλος και τα ονόματα των συγγραφέων. Η περίληψη πρέπει να είναι εκτεταμένη και να αποτελεί πραγματική σύνοψη του κειμένου. Την αγγλική περίληψη συνοδεύουν οι όροι ευρετηριασμού επίσης στα Αγγλικά.

Βιβλιογραφικές παραπομπές: Η βιβλιογραφία και οι βιβλιογραφικές παραπομπές στο κείμενο θα τοποθετούνται με αριθμητική σειρά. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο απαραίτητες βιβλιογραφικές παραπομπές που θα αναφέρονται στο κείμενο. Όταν σε ένα σημείο του κειμένου χρειάζονται πολλές παραπομπές, τότε αναφέρονται με χρονολογική σειρά. Αναγράφονται κατά σειρά τα επώνυμα, τα αρχικά των ονομάτων των συγγραφέων, το έτος δημοσιεύσεως (σε παρένθεση), ο τίτλος της εργασίας, το όνομα του περιοδικού, ο τόμος και η πρώτη σελίδα του άρθρου, με τις συντομεύσεις που αναφέρονται στο Index Medicus π.χ.

Handler NM (1985) Osteoarthritis as a public health problem.
Clin Rheum Dis 11:175

Προκειμένου για βιβλίο θα αναφέρεται το όνομα του συγγραφέα, η χρονολογία εκδόσεως, ο τίτλος, ο εκδοτικός οίκος και η πόλη που εκδόθηκε το βιβλίο π.χ.

Rasmussen H, Bordier PJ (1974). The Physiological and Cellular Basis of Metabolic Bone Disease. Williams and Wilkins. Baltimore.

Καλούνται οι συγγραφείς να ερευνούν την Ελληνική βιβλιογραφία και να αναφέρονται στους Έλληνες συγγραφείς.

Πίνακες: Δακτυλογραφούνται με διπλό διάστημα σε χωριστή σελίδα ο καθένας. Αναφέρονται στο κείμενο και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς. Πρέπει να συνοδεύονται από περιεκτική, σύντομη λεζάντα, ώστε για την κατανόησή τους να μην είναι απαραίτητη η αναφορά του αναγνώστη στο κείμενο.

Εικόνες (σχήματα, φωτογραφίες): Τα σχήματα (σχεδιαγράμματα) πρέπει να γίνονται σε ριζόχαρτο με σινική μελάνη ή ραπιντογράφο. Το ίδιο ισχύει και για τα στοιχεία που αναφέρονται σε αυτά. Οι φωτογραφίες πρέπει να είναι ασπρόμαυρες, τυπωμένες σε γυαλιστερό χαρτί, στο πίσω μέρος του οποίου να σημειώνεται με απλό μολύβι το όνομα του συγγραφέα και ο αριθμός της εικόνας όπως μπαίνει στο κείμενο. Ένα βέλος δείχνει το πάνω μέρος της φωτογραφίας. Εάν χρησιμοποιηθούν εικόνες ασθενών θα πρέπει τα πρόσωπά τους να μην διακρίνονται, αλλιώς θα πρέπει να υποβληθεί στη Σύνταξη έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς για τη δημοσίευση των φωτογραφιών. Εάν μία φωτογραφία έχει δημοσιευθεί αλλού πρέπει να συνοδεύεται από γραπτή άδεια του εκδότη που έχει το copyright αναδημοσίευσης της φωτογραφίας. Στη λεζάντα της φωτογραφίας θα πρέπει να αναφέρεται η πηγή προέλευσής της. Οι λεζάντες των σχημάτων και των φωτογραφιών δακτυλογραφούνται με διπλό διάστημα, σε ξεχωριστή σελίδα και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς.

Γλώσσα: Ως γλώσσα του περιοδικού θεωρείται η νεοελληνική και ως σύστημα γραφής το μονοτονικό. Ξένοι όροι πρέπει να αποφεύγονται, ιδίως όταν υπάρχουν αντίστοιχοι Ελληνικοί σε χρήση. Αν ο Ελληνικός όρος θεωρηθεί αδόκιμος μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ο ξενικός σε παρένθεση.

Τα άρθρα που υποβάλλονται θα θεωρούνται για δημοσίευση με την προϋπόθεση ότι τα αποτελέσματα ή το ίδιο το κείμενο δεν έχουν δημοσιευθεί και δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό. Ό,τι δημοσιεύεται στο «ΟΣΤΟΥΝ» δεν μπορεί να αναδημοσιευθεί χωρίς τη γραπτή έγκριση του Διευθυντή Σύνταξης.

Τα προς δημοσίευση άρθρα θα πρέπει να στέλνονται σε 3 πλήρη αντίγραφα, με συνοδευτική επιστολή, στη διεύθυνση: «ΟΣΤΟΥΝ», Διευθυντή Σύνταξης, Θράκης 2, 151 24 Μαρούσι.

Προσεχείς Επιστημονικές Εκδηλώσεις

February 5-9, 2003
70TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ACADEMY OF ORTHOPAEDIC SURGEONS
New Orleans, LA, USA
For further information, please contact the Orthopaedic Research Society, 6300 N. River Road Ste. 727, Rosemont, IL 60018-4226, USA.
Tel.: (+1/847) 698-1625, Fax: (+1/847) 823-4921
E-mail: ors@aaos.org

February 15-18, 2003
2ND INTERNATIONAL WORKSHOP ON THE GENETICS OF BONE METABOLISM & DISEASE
Davos, Switzerland
For further information, please contact the European Calcified Tissue Society
Tel.: (+44/1) 453-549-929, Fax: (+44/1) 453-548-919
E-mail: admin@ectsoc.org

May 23-27, 2003
INTERNATIONAL CONFERENCE ON OSTEOPOROSIS AND BONE RESEARCH. Organized by the International Chinese Hard Tissue Society (ICHTS) and Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Research (CSOBMR).
Beijing, China
For further information, please contact Mr. Fred Feng, Congress Secretariat International Conference on Osteoporosis and Bone Research International Convention Services Chinese Medical Association. 42 Dongsi Xidajie, Beijing 100710, China.
Tel.: 86 (10) 65249989 ext 1601 Fax: 80 (10) 65123754/65244086
E-mail: fredfeng@chinamed.com.cn, ichtsorg@hotmail.com
Web site:http://chinamed.com.cn. icobr; http://ichts.org

May 29-31, 2003
THE FIRST ASIAN PACIFIC CONGRESS OF BONE MORPHOMETRY
Takamatsu City, Japan
For further information, please contact
Dr. Hiro Norimatsu (Japan).
Fax: +81 87 891 2196
E-mail: orthon@kms.ac.jp
or Dr. Antonio R. Villanueva (USA).
Fax: (+1/602) 253 4817
E-mail: vill@harcaz.org

June 4-7, 2003
2003 ANNUAL MEETING OF THE ENDOCRINE SOCIETY
Philadelphia, PA, USA
For further information, please contact The Endocrine Society, 4350 East-West Highway, Suite 500, Bethesda, MD 20814-4410, USA.
Tel.: (+1/301) 941-0259
Web site: http://www.endo-society.org
E-mail: endostaff@endo-society.org

September 18-20, 2003
14TH ANNUAL MEETING OF THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY
Miami Beach, FL, USA
For further information, please contact The North American Menopause Society, 5900 Landerbrook Drive, Suite 195, Mayfield Heights, OH 44124, USA.
Tel.: (+1/440) 442-7550, Fax: (+1/440) 442-2660
E-mail: info@menopause.org