ΟΣΤΟΥΝ

Έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών (ΕΕΜΜΟ)

Τόμος 18
Τεύχος 3
Ιούλιος-Αύγουστος-Σεπτέμβριος 2007

Κωδικός 4099

ISSN 1106-109X

ΠΛΗΡΩΜΕΝΟ ΤΕΛΟΣ
Ταχ. Γραφείο ΚΕΜΠΑ
Αριθμός Αδείας 341

ΕΛΤΑ Hellenic Post

ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ 341/90 ΚΕΜΠΑ
Θράκης 2, 151 24 Μαρούσι

PROTELOS®

Strontium ranelate

SERVIER

www.servier.com
Les Laboratoires Servier France
Υπεύθυνος κυκλοφορίας
ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Ε.Π.Ε.
Λ. Συγγρού 181, 171 21 Ν. Σμύρνη, τηλ.: 210 9391000

07 PRO PRESS (21/23) (11)

PHARMANEL
pharmaceuticals S.A.

TOSI/MV/01-05/6000

Πρωτοπορεί στη θεραπεία
των παθήσεων του μυοσκελετικού

Υπόνθμη

Ποιότητα οστού σημαίνει...

ποιότητα ζωής

Tosicalcin

Συνθετική καλσιτονίνη σολομού

PHARMANEL
pharmaceuticals S.A.

Έδρα: Λεωφ. Μαραθώνος 106, 153 44 Γέρακας Αττικής. Τηλ.: 210 60.48.560, Fax: 210 66.13.013
Υποκ/μα Θεσ/νίκης: Ανδριανουπόλεως 14, 551 33 Καλαμαριά, Θεσ/νίκη. Τηλ.: 2310 801.836
E-mail: info@pharmanel.gr, **Web address:** www.pharmanel.gr

Για συνταγογραφικές πληροφορίες, παρακαλούμε όπως απευθύνεστε στα τηλέφωνα της εταιρείας.

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

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ
Γεώργιος Λυρίτης

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ
Παναγιώτης Παπαγγελόπουλος

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ
Ανδρέας Μαυρογένης

ΜΕΛΗ ΕΚΔΟΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

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

ISSN 1106 109X

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

EDITOR IN CHIEF
George Lyritis

ASSOCIATE EDITOR
P. Papagelopoulos

ASSISTANT EDITOR
A. Mavrogenis

EDITORIAL BOARD

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

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

DTP: Υλονομη, Τηλ 210 2846530, Παραγωγη: Press Line, Τηλ 210 5225479

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΕΜΜΟ 2007–2008

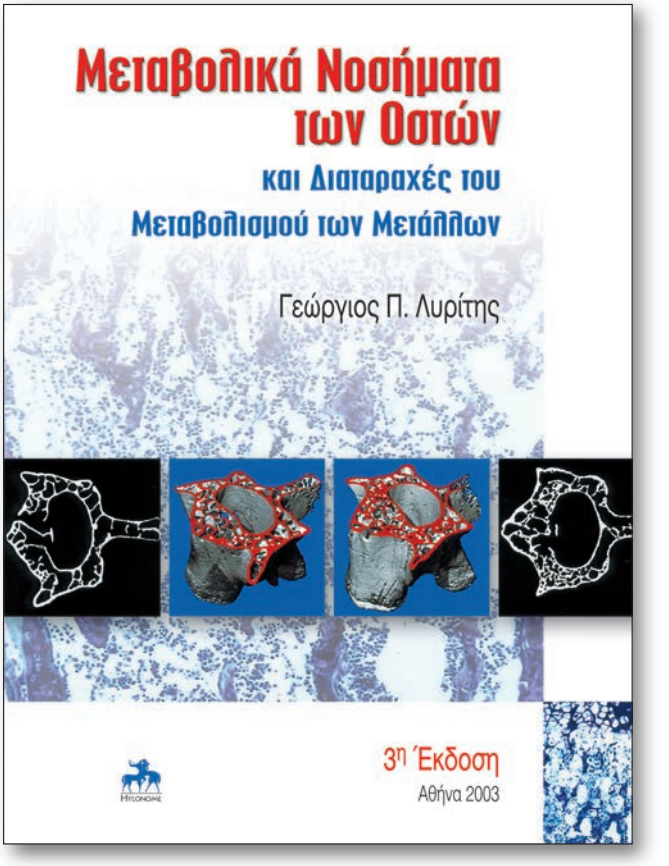
Προεδρος
Γεώργιος Τροβάς

Αντιπροεδρος
Θεόφιλος Καραχάλιος

Γενικη Γραμματεας
Φωτεινή Παπαδοπούλου

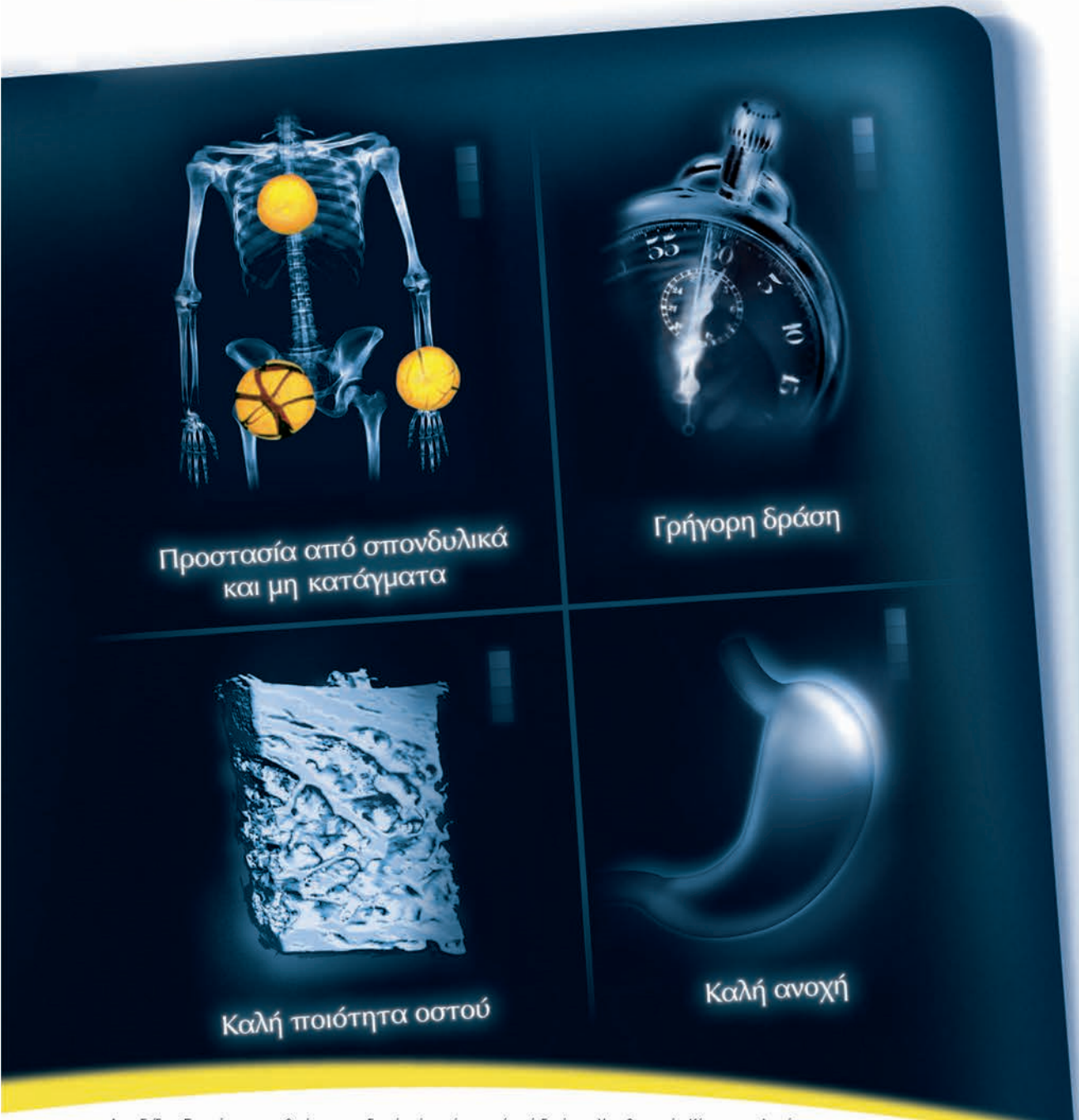
Ταμιας
Ευαγγελία Κασκάνη

Μελη
Γεώργιος Αντύπας
Νικόλαος Γεωργακόπουλος
Ευαγγελία Καταξάκη



Οστεοπόρωση:

Ποιές είναι οι προσδοκίες των ασθενών σας σήμερα;



Αντενδείξεις: Γνωστή υπερευαισθησία στη ρισεδρονάτη ή σε κάποιο από τα έκδοχά του. Υπασβεστιαιμία. Κύηση και γαλουχία. Σοβαρή νεφρική βλάβη (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/λεπτό). Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση: Η αποτελεσματικότητα των διφωσφονικών στη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης σχετίζεται με την παρουσία χαμηλής οστικής πυκνότητας σε άλατα (BMD) (βαθμολογία T <-2,5 SD στο ισχίο ή στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης) ή/και τα επικρατούντα κατάγματα. Σε υπερήλικες γυναίκες (ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών) τα δεδομένα για την υποστήριξη της αποτελεσματικότητας των διφωσφονικών, συμπεριλαμβανόμενης και της ρισεδρονάτης, είναι περιορισμένα. Ορισμένα διφωσφονικά έχουν συσχετιστεί με οισοφαγίτιδα και έλκη του οισοφάγου. Επομένως οι ασθενείς πρέπει να προσέχουν τις οδηγίες δοσολογίας. Σε ασθενείς που έχουν ιστορικό βλαβών του οισοφάγου, οι οποίες καθυστερούν τη διάβαση ή την κένωση του οισοφάγου π.χ. στένωση ή αχαλασία ή οι οποίοι δεν μπορούν να παραμείνουν σε όρθια θέση για τουλάχιστον 30 λεπτά μετά τη λήψη του δισκίου, η ρισεδρονάτη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή λόγω της περιορισμένης κλινικής εμπειρίας σε αυτούς τους ασθενείς. Οι ιατροί οι οποίοι χορηγούν το φάρμακο πρέπει να τονίζουν τη σημασία των οδηγιών δοσολογίας σε αυτούς τους ασθενείς. Η υπασβεστιαιμία πρέπει να θεραπεύεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με ACTONEL OAW/«μια φορά την εβδομάδα» των 35 mg. Άλλες διαταραχές του μεταβολισμού των οστών και των αλάτων (ήτοι δυσλειτουργία των παραθυρεοειδών, υποβιταμίνωση D) πρέπει να θεραπεύονται κατά την έναρξη της θεραπείας με ACTONEL OAW/«μια φορά την εβδομάδα» των 35 mg.

Sanofi-Aventis AEBE
Λεωφ. Συγγρού 348, Κτίριο Α, 176 74 Καλλιθέα
Τηλ: 210 9001600, Fax: 210 9249129

Actonel™
ριζεδρονάτη

οστεοπόρωση

No 1
στον κόσμο

Caltrate®

Σωστή φροντίδα για γερά οστά!

Η υγεία των οστών μας απαιτεί ασβέστιο σε κάθε ηλικία

Το Caltrate®, προϊόν της Wyeth Consumer Healthcare, είναι ένα συμπλήρωμα ασβεστίου, προϊόν επιστημονικής έρευνας:

- **Περιέχει: 600 mg στοιχειακού ασβεστίου καθώς και βιταμίνη D για κλινικά αποδεδειγμένη απορρόφηση του ασβεστίου[2]**
- **Είναι σε μορφή δισκίου για εύκολη λήψη**
- **Συμπληρώνει καθημερινά τη διατροφή σε ασβέστιο και βιταμίνη D**

ΔΙΑΘΕΤΑΙ ΜΟΝΟ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΙΑ

Τώρα και σε αναβράζον δισκίο με δροσερή γεύση λεμονιού

Νέο

Wyeth
Consumer Healthcare

Για περισσότερες πληροφορίες μπορείτε να απευθυνθείτε στη Wyeth Consumer Healthcare, στο τηλ. 210 9949500.

1. Andran M. Masse Ossence et definition de l' osteoporose. Impact Medecin 16/11/1990.
2. Mortenzen L., Charles P. Bioavailability of calcium supplements and the effect of Vitamin D: Comparisons between milk, calcium carbonate and calcium carbonate plus vitamin D. American Journal of Clinical Nutrition 1996;63: 354-357

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Τόμος 18, Τεύχος 3, Ιούλιος-Αύγουστος-Σεπτέμβριος 2007

Σύνθεση, αρχιτεκτονική και φυσιολογία του αρθρικού χόνδρου
Μ. Μπέλτσιος και συν 162

Οστική Ιστομορφομετρία:
Γενικές αρχές και εφαρμογές
Χ.Κ. Γιαννακόπουλος και συν 169

Ατελής οστεογένεση
Σ. Παράσχου και συν 180

Αγγείωση του περονιαίου οστεοδερματικού κρημνού
Δ. Παπαδήμας, Σ. Αναγνωστοπούλου 186

Απουσία πλήρους συμμετρίας στις πυκνομετρικές ιδιότητες της κερκίδας. Μελέτη ενός φυσιολογικού πληθυσμού
Χ.Κ. Γιαννακόπουλος και συν 195

Οδηγίες προς τους συγγραφείς 208

Articular cartilage composition, structure and physiology
M. Beltsios et al 162

Bone histomorphometry:
Principles and applications
C.K. Yiannakopoulos et al 169

Osteogenesis imperfecta
S. Paraschou et al 180

Vascularization of the osteocutaneous free fibular flap
D. Papadimas, S. Anagnostopoulou 186

Lack of complete symmetry in the densitometric properties of the radius in a healthy population
C.K. Yiannakopoulos et al 195

Instructions to authors 208

daily

+40% ασβέστιο
+Prebiotics
+βιταμίνη D3

συμβάλλει στην καλή υγεία των οστών

Το ασβέστιο είναι ένα από τα σημαντικότερα ανόργανα στοιχεία για τον ανθρώπινο οργανισμό. Το 99% του ασβεστίου απαντάται στα οστά. Το ασβέστιο των οστών αποτελεί ένα είδος «αποθεματικού», δηλαδή εκεί ο οργανισμός αποθηκεύει ασβέστιο όταν αυτό βρίσκεται σε πλεόνασμα, αλλά και παίρνει ασβέστιο όταν παρατηρηθεί έλλειψη ασβεστίου στον οργανισμό.

Το γάλα και το γιαούρτι ΔΕΛΤΑ daily +40% ασβέστιο +Prebiotics +βιταμίνη D3 είναι απαραίτητα για τη δημιουργία, την ανάπτυξη και τη διατήρηση γερών οστών, καθώς είναι εμπλουτισμένα:

- με **φυσικό ασβέστιο**, δηλαδή ασβέστιο που υπάρχει στο γάλα και στα γαλακτοκομικά προϊόντα
- με **33% περισσότερες πρωτεΐνες** (4,5%), μια συγκέντρωση που αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου χωρίς να οδηγεί σε αυξημένη αποβολή του από τα ούρα
- με **Prebiotics**, τα οποία είναι διαλυτές φυτικές ίνες (φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες), οι οποίες επιλεκτικά ενισχύουν την ανάπτυξη ευεργετικών βακτηρίων στο πεπτικό σύστημα, συμβάλλοντας στην καλή του λειτουργία και στην ενίσχυση της φυσικής του άμυνας σε παθογόνα. Επιπλέον, οι φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες ενισχύουν την απορρόφηση του ασβεστίου
- με **βιταμίνη D3** η οποία αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου από το έντερο.

Ο εμπλουτισμός τους σε ασβέστιο,τα κάνει ιδανικά προϊόντα για:

- Μικρά παιδιά (προσχολικής ηλικίας) και παιδιά σχολικής ηλικίας (6-18 ετών), έτσι ώστε να έχουν άριστη οστική μάζα ως ενήλικες
- Ενήλικες και υπερήλικες για την αποφυγή ή αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης
- Γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού, όπου οι ημερήσιες ανάγκες σε ασβέστιο είναι ιδιαίτερα αυξημένες.

ΔΕΛΤΑ

Από τη σειρά ΔΕΛΤΑ daily

CALVIDIN®

Ανθρακικό Ασβέστιο 600mg + Βιταμίνη D_3 400 I.U.

ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΙΑΙΑ ΛΙΣΤΑ ΑΣΦΑΛΙΣΤΙΚΩΝ ΤΑΜΕΙΩΝ

Ο Βασικός Συνδυασμός

προστασίας των οστών

Μειώνει τη συχνότητα των καταγμάτων

Άμεσα:
Επηρεάζοντας τον μεταβολισμό των οστών

Έμμεσα:
Ελαττώνοντας την συχνότητα των πτώσεων

με υπέροχη γεύση φρούτων

ROTTAPHARM HELLAS A.E.
Τμήμα Επιστημονικής Ενημέρωσης Φαρμάκων
Αχαΐας & Τροιζηνίας, Τ.Κ. 145 64 Ν. Κηφισιά - Αθήνα
Τηλ.: 210.6269200, Fax: 210.8071688

ΟΣΤΟΥΝ (2007) 18 (3): 162-168 Ανασκόπηση

Σύνθεση, αρχιτεκτονική και φυσιολογία του αρθρικού χόνδρου

Μ. ΜΠΕΛΤΣΙΟΣ, Ο.Δ. ΣΑΒΒΙΔΟΥ, Β. ΜΟΥΖΑΚΗΣ, Γ. ΣΠΑΓΑΚΟΣ, Π. ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΠΟΥΛΟΣ
Ορθοπαιδική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Ελευσίνας «Θριάσιο»

Περίληψη

Το στρώμα συνδετικού ιστού που καλύπτει τις αρθρικές επιφάνειες του οστού ονομάζεται αρθρικός χόνδρος. Ο ρόλος του χόνδρου αφορά τη μείωση της τριβής και τη κατανομή των φορτίων. Ο αρθρικός χόνδρος στερείται αγγείων και νεύρων και αποτελείται: από νερό (60-80%) και στερεά συστατικά (20-40%): κολλαγόνο (60%), πρωτεογλυκάνες (40%) και χονδροκύτταρα (<2%). Αρχιτεκτονικά στον αρθρικό χόνδρο διακρίνουμε έξι ζώνες, αρχίζοντας από τη ζώνη ολίσθησης μέχρι τη τελική ζώνη του υποχόνδριου οστού. Η θρέψη γίνεται μόνο μέσω διάχυσης από το αρθρικό υγρό μετά τη σύγκλιση των επιφύσεων. Η θρέψη από το αρθρικό υγρό αυξάνεται όσο αυξάνεται η κίνηση της άρθρωσης. Διάφορες ουσίες επιδρούν στον αρθρικό χόνδρο. Η πορώδης σύσταση και η συμπεριφορά του χόνδρου όσον αφορά τη διαπερατότητα του οφείλεται στις πρωτεογλυκάνες.

Λέξεις κλειδιά: Αρθρικός Χόνδρος, Σύνθεση, Αρχιτεκτονική, Φυσιολογία

Articular cartilage composition, structure and physiology

M. BELTSIOS, O.D. SAVVIDOU, V. MOUZAKIS, G. SPAGAKOS, P. ALEXANDROPOULOS
Department of Orthopaedics, Thriasio Hospital, Elefsis

Summary

Articular cartilage is critical to the function of joints and is the superficial layer that covers the articular end of the bone. It functions in decreasing friction and in load distribution. Physiologically articular cartilage is avascular and lacks nerve structures. The composition of articular cartilage is: water (60-80%), collagen (60%), proteoglycans (40%) and chondrocytes (<2%). The articular cartilage structural has six layers and they start from the superficial gliding zone and end to the subchondral bone. Chondrocytes receive nutrients and oxygen from synovial fluid via diffusion during the motion of the joint. Multiple substances have influence in articular cartilage physiology. Proteoglycans are responsible for the porous structure of cartilage and serve to trap and hold water.

Keywords: Articular Cartilage, Composition, Structure, Physiology

Εισαγωγή

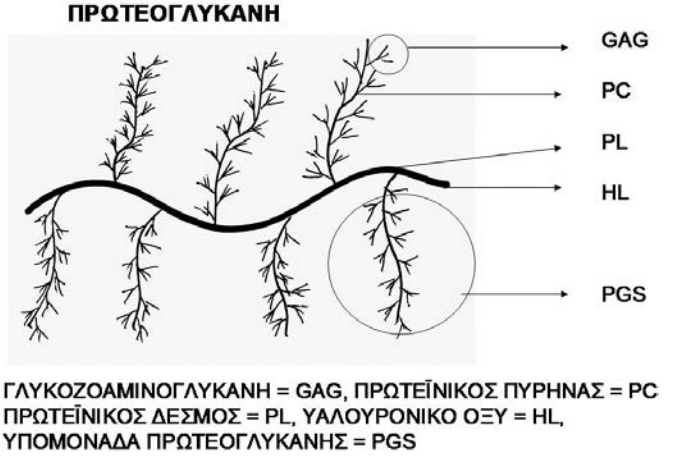
Άρθρωση ονομάζεται η λειτουργική σύνδεση μεταξύ δύο διαφορετικών οστών του σκελετού. Στις κινητές αρθρώσεις το τμήμα του οστού που βρίσκεται μέσα στην αρθρική κοιλότητα καλύπτεται από 1-5 mm πυκνό στρώμα συνδετικού ιστού, τον αρθρικό χόνδρο.

Σύνθεση

Ο αρθρικός χόνδρος αποτελείται: από νερό (60-80%) και στερεά συστατικά (20-40%). Τα στερεά συστατικά περιλαμβάνουν: το κολλαγόνο (60%), τις πρωτεογλυκάνες (40%) και τα χονδροκύτταρα (<2%) [1]. Ο αρθρικός χόνδρος στερείται αγγείων και νεύρων.

Το κολλαγόνο είναι η πλέον άφθονη πρωτεΐνη του αρθρικού χόνδρου (25-30% των πρωτεϊνών) [2]. Τα κύρια αμινοξέα του είναι η γλυκίνη (33,5%), η προλίνη (12%), και η υδροξυπρολίνη (10%). Τα αμινοξέα αυτά σχηματίζουν πολυπεπτιδικές αλυσίδες (1000 αμινοξέα περίπου για κάθε αλυσίδα). Υπάρχουν τέσσερα είδη αλυσίδων: η α_1 (I), η α_1 (II), η α_1(III) και η α_2.

Η βασική βιολογική μονάδα του κολλαγόνου είναι το τροποκολλαγόνο (ράβδος μήκους 3000 A^0 και διαμέτρου 15 A^0), το οποίο αποτελείται από 3 πολυπεπτιδικές αλυσίδες. Στο χόνδρο το τροποκολλαγόνο αποτελείται από 3 α_1 (II) αλυσίδες, οι οποίες περιέχουν αυξημένες ποσότητες υδρολυσίνης και υδατανθράκων. Άθροισμα μορίων τροποκολλαγόνου σχηματίζει μικροινίδια (η εγκάρσια γράμμωση των μικροινιδίων στο μικροσκόπιο οφείλεται στον τρόπο διευθέτησης των



Εικ. 1. Δομή πρωτεογλυκάνης. Μια υπομονάδα πρωτεογλυκάνης: γλυκοζαμινογλυκάνη, πρωτεϊνικός πυρήνας, πρωτεϊνικός δεσμός και το υαλουρονικό οξύ.

μορίων του τροποκολλαγόνου που αφήνουν κενά διαστήματα και διαστήματα που αλληλοκαλύπτονται). Άθροισμα μικροϊνιδίων σχηματίζει ινίδια και άθροισμα ινιδίων τις ίνες. Τέλος, οι ίνες συγκολλώνται μεταξύ τους και σχηματίζονται οι δεσμίδες [3]. Η συγκόλληση των ανωτέρω αθροισμάτων γίνεται με μια ουσία που είναι ένα ειδικό κλάσμα πρωτεογλυκανών [4,5]. Η βιοσύνθεση του κολλαγόνου του αρθρικού χόνδρου γίνεται μέσα στους χονδροβλάστες και περιλαμβάνει σειρά σταδίων που αποτελούνται από τις ακόλουθες διαδοχικές αντιδράσεις: α) σύνθεση πολυπεπτιδικών αλύσεων στα ριβοσωμάτια (δηλ. το πρωτοκολλαγόνο) [6], β) μεταριβοσωματιακή υδροξυλίωση των ριζών προλίνης και λυσίνης, γ) προσθήκη υδατανθράκων στην υδροξυλυσίνη, δ) σχηματισμός τριπλής έλικας του προκολλαγόνου, ε) δημιουργία προκολλαγόνου [7], στ) απομάκρυνση των επεκτάσεων των πεπτιδίων στο τελικό άκρο του προκολλαγόνου και σχηματισμός τροποκολλαγόνου, ζ) σχηματισμός κολλαγόνων ινών, η) σύνδεση των ινών με αλλεπάλληλες διασταυρώσεις.

Παράγοντες που επιδρούν στην ενδοκυτταρική σύνθεση είναι το O_2, το ασκορβικό οξύ, το -α-κετογλουταρικό οξύ, ο Fe και διάφορα ένζυμα [6].

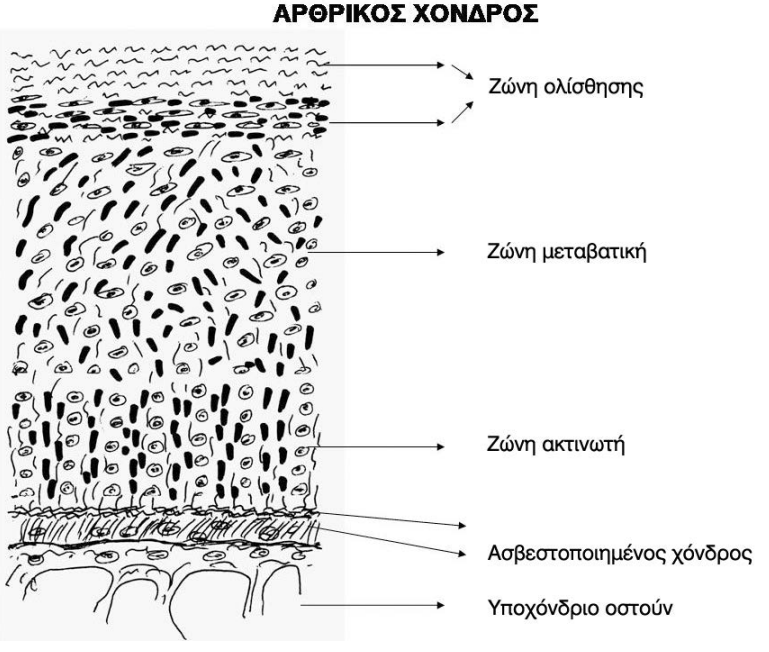
Ο χρόνος ζωής του κολλαγόνου είναι μεγάλος από μήνες έως χρόνια με μέσο όρο πλέον των τριών μηνών [8,9].

Πρωτεογλυκάνες ή θεμέλιος ουσία. Είναι μεγαλομοριακές ενώσεις (ένα μόριο πρωτεογλυκάνης έχει μοριακό βάρος 30 με $100X10^6$). Το μόριο της πρωτεογλυκάνης αποτελείται από 10-30 [2] και κατά άλλους 150 και πλέον [10] υπομονάδες πρωτεογλυκάνης (ή μονομερή πρωτεογλυκάνης ή PGS) και μια αλυσίδα υαλουρονικού οξέως (HA). Οι PGS συνδέονται με το HA μέσω μιας γλυκοπρωτεϊνης που δρα σαν συνδετικός κρίκος για να σχηματίσουν την πρωτεογλυκάνη που μοιάζει με «βούρτσα καθαρισμού μπουκαλιών» [11,12]. Μια υπομονάδα πρωτεογλυκάνης (PGS) αποτελείται από 30-60 μόρια γλυκοζαμινογλυκανών (GAGS) που συνδέονται έκαστο μέσω ενός σακχάρου με ένα πρωτεϊνικό πυρήνα [13,14] (Εικόνα 1).

Οι γλυκοζαμινογλυκάνες (GAGS) είναι εύκαμπτες αλυσίδες αποτελούμενες από συνδυασμό επαναλαμβανόμενων δισακχαριτών. Τρία είδη GAGS υπάρχουν στον αρθρικό χόνδρο και διακρίνονται μεταξύ τους από το είδος του δισακχαρίτη που περιέχουν και είναι οι εξής:

1) Χονδροϊτίνη-4-θειϊκή ή θειϊκή χονδροΐτίνη Α, με δισακχαριδική μονάδα το D γλυκουρονικό οξύ + θειϊκή-.D- γλακτσζαμίνη-4-θειϊκή.
2) Χονδροΐτίνη -6 –θειϊκή (θειϊκή χονδροΐτίνη C) με 50-70 δισακχαρίτες που έκαστος είναι D γλυκουνικό οξύ+N-ακέτυλο-Ο-γαλακτοζαμίνη-6- θειϊκή, η οποία αποτελεί το 15% του ξηρού βάρους [2]
3) θειϊκή κερατάνη με 15-30 δισακχαρίτες που έκαστος είναι D-ναλακτόζη-6- θειϊκή +N-ακετυλογλυκοζαμίνη-6- θειϊκή [15]. Είναι η πιο κοντή GAG και μπορεί να περιέχει και άλλους σακχαρίτες (όπως φρουκτόζη). Οι δισακχαρίτες περιλαμβάνουν ένα ή δύο αρνητικά φορτία (COO^- και SO_4^{--}) και δημιουργούν ένα τεράστιο ηλεκτροστατικό πεδίο.

Η σύνθεση των πρωτεογλυκανών γίνεται στα χονδροκύτταρα, στα ριβοσώματα τους και η προσθήκη SO_3 στο τραχύ ενδοπλασματικό δίκτυο και στα σωμάτια Golgi [16]. Ο μέσος όρος ζωής τους είναι 8 η-



Εικ. 2. Αρχιτεκτονική-στιβάδες του αρθρικού χόνδρου, από τη ζώνη ολίσθησης έως το υποχόνδριο οστούν.

μέρες σε πειράματα των Mankin-Lippiello και συν [17] ενώ κατά τους Christman και συν [18] και Maroudas και συν [19] στο ανθρώπινο γόνατο μέσος όρος ζωής τους είναι 300 ημέρες και στο ισχίο 800 ημέρες.

Η αποδόμηση των πρωτεογλυκανών γίνεται στα λυσοσώματα με τη βοήθεια περισσότερων από 40 υδρολασών, με πιο σημαντική την καθεψίνη D. Η χλωροκίνη αναστέλλει την καθεψίνη D, ενώ η κορτιζόνη και τα σαλικυλικά δεν την αναστέλλουν [20].

Υπάρχει ένας μηχανισμός αυτορρύθμισης στην παραγωγή των πρωτεογλυκανών

με αποτέλεσμα η ακινητοποίηση της άρθρωσης να ελαττώνει την παραγωγή τους και το αντίθετο [21].

Χονδροκύτταρα. Είναι μεταβολικά δραστήρια κύτταρα και χρησιμοποιούν τόσο αερόβιες όσο και αναερόβιες μεθόδους σύνθεσης ουσιών. Συνθέτουν κολλαγόνο, πρωτεογλυκάνες, πρωτεΐνες, πολυσακχαρίτες [22].

Νερό. Ενώ στα παιδιά αποτελεί το 80-85% της σύστασής του αρθρικού χόνδρου, στους ενήλικες μειώνεται στο 60-70% [2,10]. Το νερό συνδέεται με τα στερεά στοιχεία του χόνδρου.

Αρχιτεκτονική του αρθρικού χόνδρου

Στον αρθρικό χόνδρο διακρίνουμε τις εξής ζώνες:

1. Ζώνη ολίσθησης (10-20% του πάχους του χόνδρου) η οποία αποτελείται από δύο στρώματα: α) το επιπολής και β) το εφαπτόμενο.
2. Μεταβατική ή μεσαία ζώνη (40-60%).
3. Ακτινωτή ή εν τω βάθει ζώνη (30%).
4. Ζώνη παλίρροιας.
5. Ζώνη ασβεστοποιημένου χόνδρου.
6. Υποχόνδριο οστούν (Εικόνα 2).

1α) Το επιπολής στρώμα της ζώνης ολίσθησης σχηματίζει την αρθρική επιφάνεια. Τα επιπολής 200 μ της ζώνης αυτής αποτελούνται μόνο από κολλαγόνο. Το κολλαγόνο σχηματίζει πυκνές δεσμίδες παράλληλες προς την αρθρική επιφάνεια οι οποίες προσανατολίζονται προς τη φορά κίνησης της άρθρωσης [22,23]. Οι δεσμίδες μεταξύ τους δημιουργούν αύλακες για τη διευκόλυνση της λίπανσης. Στο επιπολής στρώμα δεν υπάρχουν κύτταρα και πρωτεογλυκάνες. Πιθανά αναστέλλεται ο σχηματισμός πρωτεογλυκανών από την αρθρική υαλουρονιδάση.

1β) Στο εφαπτόμενο στρώμα το κολλαγόνο έχει την ίδια διάταξη ενώ υπάρχουν σε μικρό ποσοστό πρωτεογλυκάνες και χονδροκύτταρα. Τα τελευταία είναι επιμηκυσμένα με άξονες παράλληλους προς την αρθρική επιφάνεια. Η σύνθεση αυτή της ζώνης ολίσθησης της δίνει εξαιρετικές ιδιότητες αντοχής στον εφελκυσμό. Αν αφαιρεθεί το επιπολής στρώμα με μέρος του εφαπτόμενου (lamina splendens) από τραύμα, αρθρίτιδα κλπ τότε τα βαθύτερα στρώματα έρχονται σε επαφή με τα ένζυμα του αρθρικού υ-

γρού με αποτέλεσμα εκφύλιση του χόνδρου.

2) Στη μεταβατική ζώνη οι δεσμίδες κολλαγόνου είναι πλάγιες με τάση να παραμείνουν παράλληλες προς τη φορά κίνησης της άρθρωσης [24]. Όσο προχωρούμε σε βαθύτερα στρώματα του χόνδρου τα διαστήματα μεταξύ των ινών του κολλαγόνου αυξάνονται, ενώ αυξάνεται και η περιεκτικότητα σε πρωτεογλυκάνες. Στη ζώνη αυτή τα χονδροκύτταρα είναι στρογγυλά με τυχαία κατανομή.

3) Στην ακτινωτή ζώνη οι αρχικά τυχαίας κατανομής και διεύθυνσης ίνες κολλαγόνου αρχίζουν προς το βάθος να τοποθετούνται κάθετα προς την ασβεστοποιημένη ζώνη του χόνδρου και φαίνονται σαν να αγκυροβολούν σ' αυτή [25,26]. Οι πρωτεογλυκάνες αρχίζουν να ελαττώνονται, ενώ τα χονδροκύτταρα διευθετούνται σε στήλες κάθετες προς τη ζώνη παλίρροιας.

4) Η ζώνη παλίρροιας (πάχους 2-5 μ) είναι το όριο του ασβεστοποιημένου χόνδρου. Συνίσταται από πυκνές δέσμες κολλαγόνου παράλληλες προς την επιφάνεια του χόνδρου και διατεμνόμενες από τις ίνες της ακτινωτής ζώνης. Στη βάση της περιέχει αυξημένα ποσά Ca και παρέχει αντίσταση στις διατμητικές δυνάμεις [26].

5) Η ζώνη του ασβεστοποιημένου χόνδρου αντιπροσωπεύει τμήμα του αναπτυξιακού δίσκου της επίφυσης. Πριν τη σκελετική ωρίμανση αποτελείται από βραχείς στήλες χονδροκυττάρων οι οποίες χωρίζονται από ράβδους γυάλινου χόνδρου. Υπάρχουν αγγεία και γειτονικά μ' αυτά ασβεστοποιημένος χόνδρος. Μετά την ωρίμανση οι ράβδοι του χόνδρου προοδευτικά ασβεστοποιούνται και τα κύτταρα καθίστανται άγονα [21]. Στη ζώνη αυτή και στη ζώνη παλίρροιας οι δυνάμεις κατανέμονται σε ευρεία περιοχή.

6) Ο τελικός δεσμός του υποχονδρίου οστού συνίσταται από πυκνό φλοιώδες οστούν με ανάπτυξη αβερσειανών συστημάτων. Υποστηρίζεται από δοκίδες συνδετικού ιστού και απαντά στις αυξημένες δυνάμεις που ασκούνται στην άρθρωση [27].

Φυσιολογία του αρθρικού χόνδρου

Θρέψη

Ο χόνδρος στερείται αγγείων και νεύρων Στον αυξανόμενο χόνδρο η θρέψη γίνεται μέσω διάχυσης από το αρθρικό υγρό και από υποχόνδρια αγγεία [28,29]. Μετά τη σύγκλιση των επιφύσεων η θρέψη γίνεται μόνο με διάχυση από το αρθρικό υγρό και αυξάνεται όσο αυξάνεται η κίνηση της άρθρωσης. Ηλεκτρολύτες και θρεπτικά συστατικά μικρού μοριακού βάρους, όπως γλυκόζη και αμινοξέα διαχέονται εύκολα, όχι όμως μεγαλομοριακές ενώσεις. Αυτό φαίνεται να είναι ένα «παθητικό φαινόμενο» και έχει παρατηρηθεί και σε νεκρό χόνδρο [29]. Για παράδειγμα εάν αποσπασθεί κομμάτι χόνδρου σε κάταγμα κεφαλής μηριαίου μπορεί να επιβιώσει και να αυξηθεί ενώ το οστούν νεκρώνεται.

Με την κίνηση αυξάνεται η διάχυση και άρα η θρέψη [30]. Με την πλήρη ακινητοποίηση αναπτύσσεται μία ταινία υγρού στην επιφάνεια του χόνδρου που εμποδίζει τη διάχυση και θρέψη των βαθύτερων ζωνών [21]. Επομένως οι μη φορτιζόμενες περιοχές του χόνδρου είναι αυτές που πρώτα υφίστανται εκφύλιση [31]. Αντίθετα η φόρτιση δημιουργεί έξοδο και επαναρρόφηση υγρού [32] και διεγείρει τα χονδροκύτταρα να συνθέτουν τα υλικά του χόνδρου.

Επίδραση διαφόρων ουσιών στον αρθρικό χόνδρο

Η σύνθεση του κολλαγόνου επιταχύνεται από την αυξητική ορμόνη, τη θυροξίνη, τα ανδρογόνα, το ασκορβικό οξύ κ.λπ. και καταστέλλεται από τα κορτικοστεροειδή και οιστρογόνα.

Η σύνθεση των πρωτεογλυκανών επιταχύνεται από την αυξητική ορμόνη, τη θυροξίνη και τη τεστοστερόνη, ενώ επιβραδύνεται από την κορτιζόνη, υδροκορτιζόνη, και οιστραδιόλη. Η αυξητική ορμόνη αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των χονδροκυττάρων [33].

Η κορτιζόνη ελαττώνει τη σύνθεση του ATP με αποτέλεσμα την αναστολή εισόδου θειικών ιόντων στα κύτταρα. Ενέσεις στεροειδών αναστέλλουν τη συγκέντρωση ενζύμων που συνδέονται με τη φλεγμονή, αλλά η συνεχής εφαρμογή αυτών των ενέσεων αναστέλλει τη σύνθεση των ουσιών του χόνδρου με αποτέλεσμα την εκφύλιση του [34]. Παρόμοια δράση στο χόνδρο έχουν η ινδομεθακίνη, η ιβουπροφαίνη και πιθανά τα σαλικυλικά και άλλα αντιφλεγμονώδη [35]. Εφαρμογή ηλεκτρικού ρεύματος διευκολύνει τη θεραπεία ελλειμμάτων του χόνδρου [36].

Ιδιότητες των στοιχείων του αρθρικού χόνδρου

Οι πρωτεογλυκάνες έχουν αρνητικά φορτία στο μόριο τους (COO- και SO_4--) και δημιουργούν γύρω τους ένα τεράστιο ηλεκτροστατικό πεδίο, με αποτέλεσμα αφ' ενός να προσελκύουν θετικά ιόντα (Na+, Ca++) και αφ' ετέρου οι γειτονικές GAGS να απωθούνται αμοιβαία και να εξαπλώνονται στον ιστό [37,38].

Τα συγκεντρωμένα διαλύματα GAGS και μικρών ιόντων προσπαθούν να αραιωθούν με την όσμωση. Έτσι οι πρωτεογλυκάνες είναι εξαιρετικά υδρόφιλες. Συνδέονται επίσης με το κολλαγόνο. Ανθίστανται στη ροή του ύδατος δια του φορτιζόμενου χόνδρου [39] και έχουν αντιγονικές ιδιότητες [40].

Το κολλαγόνο φέρει θετικά φορτία, παρέχει το σκελετό του χόνδρου και η αυξημένη του συγκέ-

ντρωση στην επιφάνεια δημιουργεί αντίσταση στις δυνάμεις εφελκυσμού. Συνδέεται με τις πρωτεογλυκάνες και ελέγχει τις πιεζοηλεκτρικές ιδιότητες.

Το νερό συγκεντρώνεται στις πρωτεογλυκάνες, συμβάλλει στην ολίσθηση (creep) του χόνδρου μέσω της εξόδου του προς την αρθρική κοιλότητα καθώς και στη λίπανση [41,42].

Αλληλεπιδράσεις των στοιχείων του αρθρικού χόνδρου

Ο τρόπος αλληλεπίδρασης κολλαγόνου-πρωτεογλυκανών δεν είναι ακριβώς γνωστός. Κατά μια άποψη τα μόρια τους περιπλέκονται μεταξύ τους και συνδυάζονται τα θετικά φορτία του ενός με τα αρνητικά φορτία του άλλου [14,43].

Οι πρωτεογλυκάνες έχουν την τάση να εξαπλωθούν εμποδίζονται όμως από το σκελετό του κολλαγόνου. Έτσι δημιουργείται η οσμωτική πίεση οιδήματος (osmotic swelling pressure) περίπου στα 0,35 megapascal. Οι ίνες του κολλαγόνου λόγω αυτής της πίεσης βρίσκονται υπό τάση ακόμα και επί απουσίας εξωτερικής δύναμης.

Οι δεσμοί κολλαγόνου - πρωτεογλυκανών αυξάνουν την αντίσταση του χόνδρου στις διατμητικές δυνάμεις [14,43]. Απώλεια πρωτεογλυκανών έχει συνέπεια παραμόρφωση και συμπίεση του κολλαγόνου που οδηγεί σε βλάβη των χονδροκυττάρων.

Στην επιφάνεια του χόνδρου αναπτύσσονται δυνάμεις εφελκυσμού σαν αποτέλεσμα τριβής, συμπίεσης, και πίεσης του υγρού. Κύρια όμως είναι αποτέλεσμα συμπίεσης καθώς το υγρό τείνει να διαφύγει πλάγια, με αποτέλεσμα ανάπτυξη δυνάμεων εφελκυσμού παράλληλων προς την επιφάνεια (αυτές οι δυνάμεις είναι 20πλάσιες των εν τω βάθει) [44]. Στις άλλες ζώνες του χόνδρου η κατανομή των δυνάμεων είναι διαφορετική και εξαρτάται από το εύρος κίνησης της άρθρωσης, το ποσό και την κατεύθυνση των δυνάμεων. Έτσι, οι δυνάμεις εφελκυσμού αναπτύσσονται σε διαφορετικές κατευθύνσεις γι' αυτό και η κατανομή του κολλαγόνου είναι τυχαία.

Η εφαρμογή μιας εξωτερικής δύναμης στο χόνδρο παραμορφώνει στιγμιαία το σχήμα των πρωτεογλυκανών. Στη συνέχεια εξ' αιτίας αυτής της εξωτερικής δύναμης αναπτύσσεται μια εσωτερική πίεση στο χόνδρο, που όταν υπερβεί τη πίεση οιδήματος, υγρό εξέρχεται από το χόνδρο [10]. Η απώλεια ύδατος έχει σαν συνέπεια αύξηση της συγκέντρωσης πρωτεογλυκανών και επομένως αύξηση της πίεσης οιδήματος μέχρι να επέλθει ισορροπία με την εξωτερική δύναμη.

Η ροή του υγρού λοιπόν ρυθμίζεται από τη διαφορά πίεσης και τη διαπερατότητα του ιστού.

Διαπερατότητα

Η διαπερατότητα είναι μια υλική παράμετρος που αντιπροσωπεύει την αντίσταση τριβής ενός σταθερού πορώδους υλικού στη ροή ενός υγρού δια μέσου αυτού. Η πορώδης σύσταση και η συμπεριφορά του χόνδρου οφείλεται στις πρωτεογλυκάνες. Αύξηση της ποσότητας τους σημαίνει ελάττωση της διαπερατότητας [18] ενώ απώλεια πρωτεογλυκανών συνεπάγεται αύξηση της διαπερατότητας. Η αύξηση της διαπερατότητας οδηγεί σε είσοδο ανοσοσφαιρίνης και ενζύμου (όπως ουδέτερες πρωτεάσες, καθεψίνη D, κολλαγενάση, υαλουρονιδάση κ.λπ.) στο χόνδρο που τον καταστρέφουν. Επειδή υπάρχουν διαφορές στην ποσότητα πρωτεογλυκανών στις διάφορες ζώνες του χόνδρου, διαφορετική είναι και η διαπερατότητα σε κάθε ζώνη [30]. Το επιπολής στρώμα του χόνδρου λειτουργεί σαν μεμβράνη [45] με πόρους περίπου 6nm (60A). Μικρά επομένως μόρια και νερό διαχέονται δια μέσου του χόνδρου ενώ εμποδίζονται μεγάλα μόρια (ένζυμα κ.λπ.).

Δύο είναι οι τρόποι μεταφοράς υγρού δια του πορώδους υλικού όπως είναι ο χόνδρος: α) η εφαρμογή διαφοράς πίεσης μεταξύ δύο υγρών ανάμεσα στα οποία βρίσκεται κομμάτι χόνδρου και β) η εφαρμογή συμπίεσης και παραμόρφωσης του χόνδρου με αποτέλεσμα έξοδο υγρού από το χόνδρο.

Σε μια φυσιολογική άρθρωση και οι δύο μηχανισμοί συμβαίνουν ταυτόχρονα. Οι Mansour και Mow [46] διαπίστωσαν πειραματικά ότι η διαπερατότητα του χόνδρου ελαττώνεται τόσο με την αύξηση της διαφοράς πιέσεων όσο και με την παραμόρφωση του χόνδρου. Αυτή η ιδιότητα αποτελεί ένα μηχανισμό αυτορρύθμισης για πρόληψη απώλειας του υγρού του χόνδρου και παίζει σπουδαίο ρόλο στη λίπανση, στην ικανότητα μεταφοράς φορτίων και στη φθορά του ιστού.

Correspondence
M. Beltsios,
Chanion 1,
11257 Athens, Greece
E-mail: mpelmi@gmail.com

Αλληλογραφία:
Μ. Μπέλτσιος,
Χανίων 1,
11257, Αθήνα
E-mail: mpelmi@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Mow VC, Lai WC (1979). Mechanics of animal joints. Ann Rev Fluid Mech, 11:247-288.
2. Turek S (1984). Orthopaedic. Principles and their application. 4th ed. Lippincott, Philadelphia.
3. Clarke IC (1971). Articular cartilage: A review and scanning electron microscope study. J Bone Joint Surg, 53B:732.
4. Shepard N, Mitchell N (1977). The lubrication of articular cartilage proteoglycan by electron microscopy. Anat Res, 187:463.
5. Muir I HM (1973). Biochemistry. Adult Articular cartilage. MAR Freeman Sir Isaac Pitman and Son, London.
6. Clark S (1975). Biochemistry of bone. In: The musculoskeletal system. Lippincott. Philadelphia JB.
7. Layman DL, Mc Goodwin EB, Martin GR (1971). Transport form of collagen. Proc Natl Acad Sci USA, 68:454.
8. Repo RU, Mitchel N (1971). Collagen synthesis in mature articular cartilage of the rebbit. J Bone Joint Surg, 53B:541.
9. Nimni M, Desmukh K (1973). Differences in collagen metabolism between normal and osteoarthritic human articular cartilage. Science, 181:751.
10. Mow VC, Roth V, Armstrong CG (1980). Biomechanics of Joint Cartilage in Basic. In Biomechanics of the Skeletal System. Lea and Febiger, Philadelphia.
11. Hardingham TE, Muir H (1974). Hyaluronic acid in proteoglycan aggregation. Biochem J, 139:565-581.
12. Resenberg L (1973). Cartilage proteoglycans. Fed Proc, 32:1462.
13. Muir H (1964). Chemistry and metabolism of connective tissue glycosamino glycans (mucopolysaccharides) Int Rev Connect Tissue Res, 2:101.
14. Mc Devitt CA (1973). Biochemistry of articular cartilage. Ann Rheum Dis, 32:364.
15. Mathews MB (1965). The interaction of collagen and acid mucopolysacharides: A model for connective tissue. Biochem J, 96:710.
16. Martinez A, Arguelles F, Cervera J, Comar F (1977). Sites of sulfation in the chondrocytes of the articular cartilage of the rabbit. Virchows Arch (Cel1.Pathol) 23:53.
17. Mankin HJ, Lippiello L (1969). The turnover of adult rabbit articular cartilage. J Bone Joint Surg, 51(8):1591-600.
18. Chrisman OD, Semonsky C, Bensch KG (1967). Cathepsins in articular cartilage. In: The healing of Osseous Tissue. Washington, DC.
19. Maroudas A (1975). Glycosaminoglycan turn-over in articular cartilage. Philos Trans R.Soc Lond B Biol Sci 17; 271:293-313.
20. Ali SY, Evans L (1973). Enzymic degradation of cartilage in osteoarthritis. Fed Proc, 32(4):1494-1498.
21. Freeman MAR (1974). Adult Articular cartilage. Grune. New York.
22. Weiss G, Rosenberg L, Helft AJ (1968). An ultrastructural study of normal young adult articular cartilage. J Bone Joint Surg, 50A:663.
23. Redler I, Zimny M (1970). Scanning electron microscopy of normal and abnormal articular cartilage and synovium. J. Bone Joint Surg 52A:1395.
24. Woo SL, Akeson, WH, Jemmott GF (1976). Measurements of nonhonogleneous directional mechanical mechanical properties of articular cartilage intension. J Biomech, 9(12):785-91.
25. Hunker JA, Finley B (1973). Scanning electron microscopy of connective tissues Articular cartilage. Int Rev Connect Tissue Res, 6:242.
26. Redler I, Mow VC, Zimny ML, Mansell J (1975). The ultrastructure and biomechanical significance of the tidemark of articular cartilage. Clin Orthop Relat Res, 12:357-362.
27. Pugh JW, Radin EL, Rose RM (1974). Quantative studies of human subchondral cancellous bone. J Bone Joint Surg, 56(2):312-321.
28. Ekholm R (1955). Nutrition of articular cartilage. A radiographic study. Acta Anat, 24:329.
29. Honner R, Thomson RC (1971). The nutritional pathways of articular cartilage. An autoradiographic study in rabbits using 35S .injected intravenously. J Bone Joint Surg, 53A:742-748.
30. Maroudas A (1976). Balance between swelling processes and collagen tension in normal and degenerate cartilage. Nature, 260:803.
31. Harrison NHM, Schajowicz F, Trueta J (1953). Osteoarthritis of the hip: A study of the nature and evolution of the disease. J Bone Joint Surg, 35B:598.
32. Mansour JM, Mow VC, Redler I (1973). Fluid flow through articular cartilage during steady joint motion. Proceedings of the Nat Eng and Bio-engineering Conference.
33. Chrisman OD (1975). The effect of growth hormone on established cartilage lesions. Clin Orthop Relat Res, 107:232.
34. Bahrens F, Shepard N, Mitchell N (1976). Metabolic recovery of articular cartilage after intra-articular injections of glycocorticoid. J Bone J Surg, 58A:1157.
35. Mc Kenzie LS, Horsburgh BA, Ghorth P, Taylor TF

(1976). Effect of antiinflammatory drugs; on sulfated glycosaminoglycan synthesis in aged human articular cartilage. Ann Rheum Dis, 35:487.
36. Baker B, Becker RO (1974). A study of electrochemical enhancement of articular cartilage repair. Clin Orthop Relat Res, 102:251.
37. Schubert M, Hamerman D (1968). A primer on connective tissue biochemistry. Lea and Febiger, Philadelphia.
38. Maroudas A (1973). Physico-chemical properties of articular cartilage. In: Adult Articular cartilage. MAR Freeman Sir Isaac Pitman and Sons, London.
39. Muir H, Bullough P, Maroudas A (1970). The distribution of collagen in human articular cartilage with some of its physiological implications. J Bone Joint Surg, 52B:554.
40. Herman JH, Carpenter BA (1975). Immunobiology of cartilage. Semin Arthritis Rheum 51(1):1-40.
41. Sokoloff L, Linn FC (1965). Movement and composition of interstition fluid of cartilage. Arth Rheum, 8:481.
42. Radin EL, Paul IL (1972). A consolidated concept of joint lubrication. J Bone Joint Surg 54A: 607.
43. Wright and Dowson D (1976). Lubrication and cartilage. J Anat, 121:107.
44. Kempson GE, Freeman MAR, Swanson SAV (1968). Tensile properties of articular cartilage. Nature, 220:1127.
45. Mow VC, Lai WM (1974). Some surface characteristics of articular cartilage. I. A scanning electron microscopy study and a theoretical mode for the dynamic interaction of synovial fluid and articular cartilage. J. Biomech, 7(5):449-456.
46. Mansour JM, Mow VC (1976). The permeability of articular cartilage under compressive strain and at high pressures. J Bone Joint Surg, 58:509.

ΟΣΤΟΥΝ (2007) 18 (3): 169-179 Ανασκόπηση

Οστική Ιστομορφομετρία: Γενικές αρχές και εφαρμογές

Χ.Κ. ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΣ, Δ. ΟΙΚΟΝΟΜΟΠΟΥΛΟΣ, Γ.Π. ΛΥΡΙΤΗΣ
Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων του Μυοσκελετικού, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Περίληψη

Η οστική ιστομορφομετρία αποτελεί σημαντικό διαγνωστικό μέσο κατά την διερεύνηση των διαφόρων νοσημάτων του οστικού μεταβολισμού τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες. Δευτερευόντως χρησιμεύει στην μελέτη της οστικής μάζας και της επίδρασης των διαφόρων παθήσεων στα οστά. Παρέχει τη δυνατότητα στατικής και δυναμικής μελέτης των οστικών κυττάρων και του οστικού μεταβολισμού δίνοντας πληροφορίες που δεν είναι δυνατό να ληφθούν από άλλες διαγνωστικές μεθόδους.

Λέξεις κλειδιά: Βιοψία, Λαγόνιο, Ιστομορφομετρία, Νεφρική Οστεοδυστροφία, Οστεομαλακία, Οστό

Bone histomorphometry: Principles and applications

C.K. YIANNAKOPOULOS, D. ECONOMOPOULOS, G.P. LYRITIS
Laboratory for the Research of the Musculoskeletal System, University of Athens

Summary

Bone histomorphometry is a valuable diagnostic tool in the evaluation of several bone metabolism disorders in adults and children as well. It secondary importance relies on the capability to measure bone mass and to study the effects of several disorders on the skeleton. It also provides information on the static and dynamic properties of bone cells and metabolism that cannot be obtained in any other way.

Keywords: Biopsy, Bone, Histomorphometry, Iliac Bone, Osteomalacia, Renal Osteodystrophy

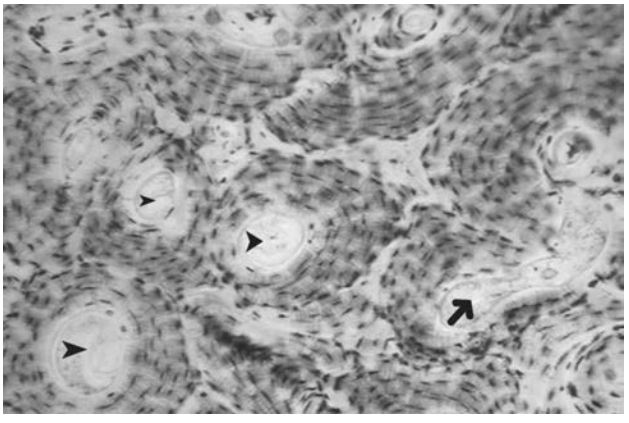
Κατασκευή, φυσιολογία και βιολογία του οστίτη ιστού

Ο οστίτης ιστός είναι ένας ιδιαίτερος τύπος συνδετικού ιστού με μεγάλη δυναμική αφού το κάθε οστό προσαρμόζει το σχήμα, το μέγεθος και τις ιδιότητές του ανάλογα με τη μελλοντική λειτουργία του [1,2]. Όταν ένα οστό υποστεί θραύση έχει τη δυνατότητα να επουλωθεί χωρίς να παραμείνει οστική ουλή, δηλαδή επουλωτικός ιστός χωρίς ιδιαίτερη λειτουργία. Καθ' όλη τη διάρκεια της ενήλικης ζωής ο οστίτης ιστός έχει τη δυνατότητα να ανακατασκευάζεται συνεχώς μεταβάλλοντας τη δομή και το σχήμα του, ανταποκρινόμενο σε ενδογενείς και εξωγενείς επιδράσεις. Κάθε οστό αποτελείται από ένα εξωτερικό περίβλημα από φλοιώδες οστό περίπου κατά 90%, το οποίο περιβάλλει μία κοιλότητα εντός της οποίας υπάρχουν οστικές δοκίδες και μυελός. Το ποσοστό του ιστού εντός ενός οστού που δεν είναι φλοιώδες οστό κυμαίνεται από 2-20%. Το φλοιώδες οστό παρουσιάζει χαρακτηριστική μικροσκοπική κατασκευή απεικόνιση του φλοιώδους οστού σε εγκάρσια διατομή με την παρουσία των αβέρσειων συστημάτων και των σωλήνων Volkmann (Εικόνα 1). Το σπογγώδες οστό παρουσιάζει χαρακτηριστική δοκιδική κατασκευή μεταξύ των οποίων υπάρχει ο μυελός των οστών (Εικόνα 2).

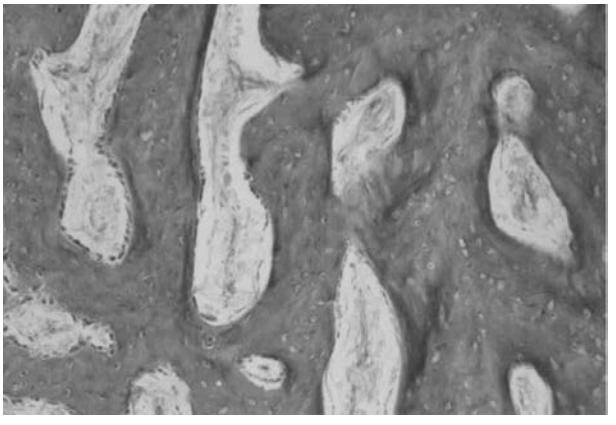
Το κύριο χαρακτηριστικό του οστού είναι το υψηλό επίπεδο οργάνωσής του σε όλα τα επίπεδα. Όπως συμβαίνει σε όλους τους τύπους συνδετικού ιστού, ο οστίτης ιστός αποτελείται από κύτταρα και μη κυτταρικά στοιχεία. Τα κύτταρα του οστού προέρχονται από διάφορα πρόδρομα κύτταρα και διακρίνονται σε οστεοβλάστες, οστεοκύτταρα, οστεοκλάστες και πρόδρομα, μεσεγχυματικά κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά εμπλέκονται στην ανάπτυξη του οστού, στην επιδιόρθωσή του και στην ανακατασκευή.

Οστική Ανακατασκευή

Το οστό ανακατασκευάζεται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του ανθρώπου προκειμένου να αντεπεξέλθει στις μηχανικές φορτίσεις και σε ποικίλες ενδογενείς και εξωγενείς επιδράσεις [3]. Η λειτουργία αυτή εκπληρώνεται με τη δράση των κυττάρων του οστού τα οποία



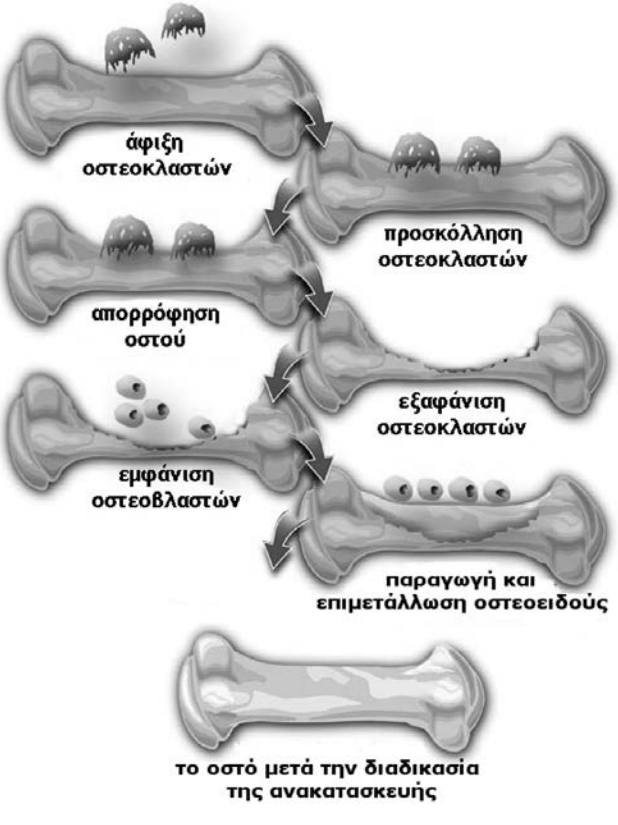
Εικ. 1. Φυσιολογική απεικόνιση του φλοιώδους οστού σε εγκάρσια διατομή. Διακρίνονται τα αβέρσεια συστήματα. Με τις κεφαλές βελών παρουσιάζονται οι αβέρσειοι σωλήνες ενώ το πλήρες βέλος παρουσιάζει ένα σωλήνα Volkmann.



Εικ. 2. Η ιστολογική απεικόνιση του φυσιολογικού σπογγώδους οστού. Παρουσιάζονται δοκίδες που συνδέονται μεταξύ τους στο χώρο εμβυθισμένες στο πλούσιο σε κυτταρικά στοιχεία μυελό των οστών.

βρίσκονται σε *σύζευξη*, δηλαδή η λειτουργία του ενός εξαρτάται από τη λειτουργία του άλλου. Η δράση των κυττάρων του οστού εκδηλώνεται με δύο λειτουργίες: την κατασκευή (modeling) και την ανακατασκευή (remodeling) (Πίνακας 1). Η κατασκευή συνίσταται σε απορρόφηση οστού και σε δημιουργία νέου σε άλλη θέση αλλά την ίδια χρονική στιγμή, με τελικό αποτέλεσμα τη μεταβολή του σχήματος του οστού. Με τον τρόπο αυτό πραγματοποιείται η αύξηση των οστών και η ανακατανομή της οστικής μάζας στο χώρο, διαδικασία που αποκαλείται από τον Frost «bone modeling by drifts». Με τον ίδιο μηχανισμό, δηλαδή με οστική απορρόφηση σε ορισμένες επιφάνειες και οστική παραγωγή σε άλλες, διορθώνεται η πλημμελής πώρωση ενός κατάγματος. Με τη λειτουργία της ανακατασκευής οι οστεοκλάστες απορροφούν οστό και στη συνέχεια στον ίδιο χώρο οι οστεοβλάστες εναποθέτουν καινούργιο (Εικόνα 3). Η ρυθμός της ανακατασκευής φθάνει το 100% ανά έτος το πρώτο έτος της ζωής, μειώνεται στο 10% στο τέλος της παιδικής ηλικίας και συνεχίζει με αυτό το ρυθμό ή και μικρότερο κατά την ενήλικο ζωή. Στους ενήλικες παρατηρείται σε περιορισμένο βαθμό περιοστική παραγωγή οστού με τη διαδικασία της κατασκευής (modeling) προκειμένου να αυξηθεί η μηχανική αντοχή των οστών μέσω της αύξησης της διαμέτρου τους. Η ανακατασκευή παρατηρείται ως αντίδραση σε φορτίσεις και ιδίως σε σημαντικές μεταβολές τους.

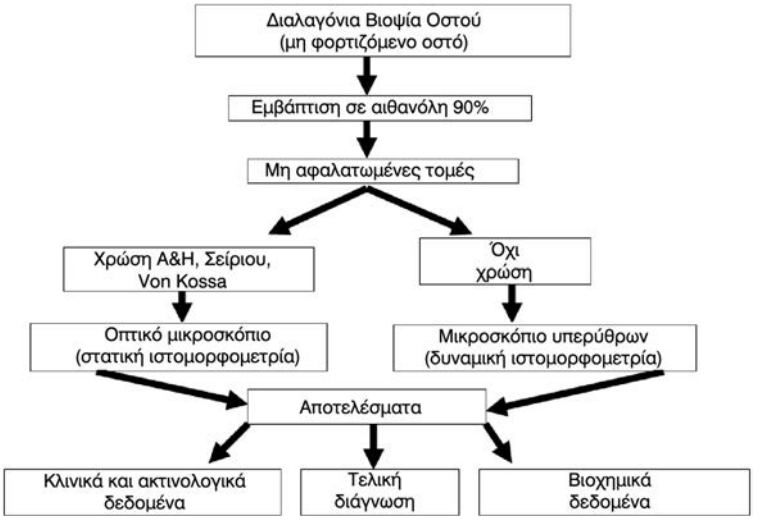
Σημαντική είναι η ανακατασκευή σε τρεις περιοχές του σώματος: στα σπονδυλικά σώματα, στο περιφερικό άκρο της κερκίδας και στο μηριαίο αυχένα, περιοχές στις οποίες εμφανίζονται κατ' εξοχήν τα οστεοπορωτικά κατάγματα. Τα σπονδυλικά σώματα υφίστανται απώλεια



Εικ. 3. Η διαδικασία της οστικής ανακατασκευής. Το οστό αρχικά απορροφάται από την οστεοκλαστική δράση και στη συνέχεια επαναδημιουργείται από τους οστεοβλάστες. Εάν το ισοζύγιο παραγωγής-απορρόφησης είναι αρνητικό παρατηρείται απώλεια της οστικής μάζας.

	Κατασκευή	Ανακατασκευή
Θέση	Συσχέτιση θέσης	Διάφορες επιφάνειες
Σύζευξη	A–R–F	A–F, A–R
Χρονισμός	Κυκλική	Συνεχής
Έκταση	Μικρή(<20%)	Ευρεία (>90%)
Ρυθμός Εναπόθεσης	Αργός (0.3-1.0 μm/ημέρα)	Ταχύς (2-10 μm/ημέρα)
Γραμμές Τσιμέντου	Κυματοειδείς	Ομαλές
Ισορροπία	Ουδέτερη ή απώλεια	Αύξηση
Διάρκεια	Σε όλη τη ζωή	Κατά την ανάπτυξη, ήπια σε ενήλικες
Όριο ΕΔΤ	<200 με	>1500 με

Πίν. 1. Διαφορές μεταξύ των μηχανισμών κατασκευής (modeling) και ανακατασκευής (remodeling).



Εικ. 4. Το διάγραμμα ροής της διαγνωστικής χρήσης της στατικής και της δυναμικής ιστομορφομετρίας.

του 40-45% του σπογγώδους οστού με αποτέλεσμα την απώλεια του 80-90% της μηχανικής αντοχής τους. Οι μεταβολές αυτές είναι περισσότερο εκσεσημασμένες εάν μεσολαβήσουν και άλλες καταστάσεις όπως είναι η εμμηνόπαυση, η ακινητοποίηση και η χρήση φαρμάκων.

Η οστική ανακατασκευή πραγματοποιείται με την οργανωμένη δράση μίας ομάδας κυττάρων που αποκαλείται *βασική πολυκυτταρική μονάδα (Basic Multicellular Unit, BMU)* και περιλαμβάνει 4-5 στάδια: την ενεργοποίηση, την οστεοκλαστική απορρόφηση, την αναστροφή, την δημιουργία και την επιμετάλλωση του οστού και την φάση ηρεμίας. Η διαδικασία απορρόφησης και παραγωγής μικρών «πακέτων» οστού διαρκεί 4-6 μήνες και μετά την ολοκλήρωση της παραγωγής οστού επέρχεται η φάση της ηρεμίας. Το αποτέλεσμα της δράσης της BMU είναι η δημιουργία δευτερογενών οστεόνων στο φλοιώδες οστό. Η διαφορά απορρόφησης-παραγωγής είναι θετική στο ενδόστεο, ουδέτερη στο φλοιό και αρνητική στο περιόστεο. Η αύξηση του αριθμού των BMU αυξάνει τις οπές στο φλοιό και τις διαβρώσεις στις δοκίδες. Ο χώρος που καταλείπεται από τη δράση τους ονομάζεται χώρος ανακατασκευής και φυσιολογικά περιλαμβάνει το 3-8% ενός οστού, αλλά μπορεί να φθάσει και το 20%.

Η κυκλική φόρτιση ex vivo του οστού οδηγεί σε ταχεία κόπωση του υλικού, φαινόμενο που δεν παρατηρείται in vivo. Ο Frost πρότεινε την ύπαρξη ενός ρυθμιστικού μηχανισμού που αποκαλείται *μηχανοστάτης* (Εικόνα 4). Με τον όρο αυτό χαρακτήρισε τους βιολογικούς μηχανισμούς που προσαρμόζουν την οστική μάζα και την αρ-

χιτεκτονική του οστού στις ανάγκες που επιβάλλει η φυσική του δραστηριότητα. Ο μηχανοστάτης δε βρίσκεται σε συνεχή δράση, αλλά λειτουργεί σαν τον θερμοστάτη. Όταν η θερμοκρασία κατέλθει ή ανέλθει πάνω από ένα ορισμένο επίπεδο ο θερμοστάτης δραστηριοποιείται και την επαναφέρει στο προκαθορισμένο όριο.

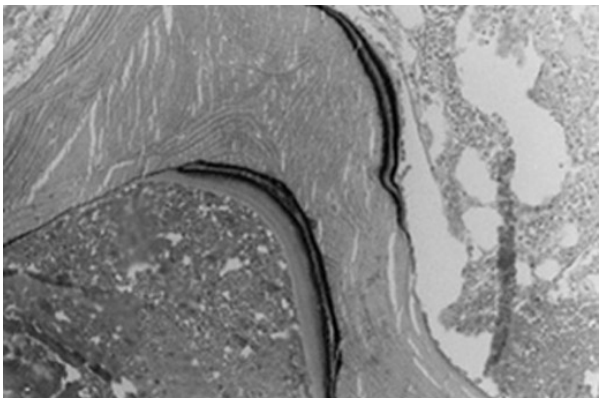
Οστική Ιστομορφομετρία

Η προτιμώμενη θέση λήψης οστικής βιοψίας είναι το λαγόνιο οστό. Προτιμάται η λήψη διαλαγόνιας βιοψίας που να περιλαμβάνει και τους δύο φλοιούς του λαγονίου και να έχει διάμετρο 7-8 mm. Μετά την λήψη του το οστικό τεμάχιο αφυδατώνεται σε αιθυλική αλκοόλη και εγκυβωτίζεται σε μεθυλμεθακρυλικό ή εναλλακτικά μπορεί να προηγηθεί αφαλάτωση χάνοντας όμως με τον τρόπο αυτό αρκετές πληροφορίες. Στη συνέχεια λαμβάνονται διαδοχικές τομές σε ειδικό μικροτόμο πάχους 5-7 μm. Ακολουθεί χρώση των δειγμάτων με διάφορες τεχνικές όπως είναι η τρίχρωμη χρώση κατά Goldner και έπεται η εξέταση στο μικροσκόπιο (Εικόνα 5).

Με την οστική βιοψία μελετώνται η δομή του φλοιώδους και του σπογγώδους οστού, η διαδικασία επιμετάλλωσης, η παρουσία άωρου ή πεταλιώδους οστίτη ιστού, τα οστικά πετάλια, η παρουσία αποτιτανωμένου χόνδρου, η δραστικότητα του οστικού μεταβολισμού και η εμφάνιση και η δραστικότητα των οστικών κυττάρων [4-7].

Η οστική ιστομορφομετρία επιτρέπει τη μελέτη της δομής του οστού σε δύο διαστάσεις και την εκτίμηση της τρισδιάστατης δομής του οστού. Διακρίνεται σε στατική και σε δυναμική [8-11]. Η στατική ιστομορφομετρία αναγνωρίζει και περιγράφει τα κυτταρικά και ιστικά συστατικά μετρώντας μήκος (mm), επιφάνεια (mm^2) και αριθμό κυττάρων ανά μονάδα μήκους ή επιφάνειας (#/mm ή #/mm^2). Η δυναμική ιστομορφομετρία χρησιμοποιεί ειδικές ουσίες που φθορίζουν όπως είναι η τετρακυκλίνη και οι οποίες ενσωματώνονται στο οστό στο μέτωπο επιμετάλλωσης [11-14]. Η εντόπιση αυτών των ουσιών και η δυναμική εικόνα της ενσωμάτωσής τους στο οστό βοηθά στη δυναμική μελέτη του οστικού μεταβολισμού. Με αυτόν τον τρόπο είναι δυνατή η μελέτη της κυτταρικής ανταπόκρισης του οστού ως αντίδραση σε διάφορα ερεθίσματα, η μελέτη της τοξικότητας και η διάγνωση των διαταραχών της οστικής ανακατασκευής. Με την ιστομορφομετρία διερευνώνται η εμφάνιση των κυττάρων και η μικροαρχιτεκτονική του οστού, μελετάται η επιμετάλλωση και η οστική παραγωγή σε επίπεδο κυττάρου, βασικής πολυκυτταρικής μονάδας και σε επίπεδο ιστού. Με τον τρόπο αυτό καλύπτεται το κενό που αφήνει η συνδυασμένη χρήση της οστικής πυκνομετρίας και του βιοχημικού ελέγχου , δίνοντας στοιχεία που αφορούν στην ποιότητα και την αρχιτεκτονική του οστού.

Η ορολογία που χρησιμοποιείται στην ιστομορφομετρία έχει καθοριστεί από την αντίστοιχη επιτροπή της ASBMR [5]. Οι παράμετροι που είναι δυνατό να μετρηθούν κατά την ιστομορφομετρία μπορεί να είναι δομικές, στατικές (απορρόφησης και παραγωγής οστού) και δυναμικές (Πίνακες 2 και 3). Η στατική ιστομορφομετρία πραγματοποιείται στο απλό μικροσκόπιο και η δυναμική στο μικροσκόπιο υπερύθρων ακτίνων. Σε αρκετές περιπτώσεις οι ιστομορφομετρικές εικόνες είναι αντιπροσωπευτικές της νόσου και θέτουν απευθείας τη διάγνωση.



Εικ. 5. Διπλή χρώση με τετρακυκλίνη. Διακρίνονται δύο γραμμοειδείς περιοχές. Μεταξύ των δύο γραμμών υπάρχει νεοπαραχθέν οστό.

Οι δομικές παράμετροι εκφράζουν το μέγεθος και την ποσότητα του οστού. Αυτές είναι οι διαστάσεις του κυλίνδρου βιοψίας, το μέσος πάχος και των δύο λαγόνιων οστικών φλοιών, ο όγκος οστίτη ιστού (ως προς τη συνολική επιφάνεια, %) και το πάχος και ο αριθμός των δοκίδων. Από τις στατικές παραμέτρους μπορεί να εκτιμηθεί ο σχηματισμός οστού (η επιφάνεια οστεοειδούς ως προς την συνολική επιφάνεια, το πάχος οστεοειδούς, ο όγκος του οστεοειδούς ανά μονάδα όγκου οστού και η επιφάνεια που καλύπτεται από οστεοβλάστες) και η απορρόφηση του οστού (επιφάνεια που καλύπτεται από οστεοκλάστες και αριθμός οστεοκλαστών). Ως πάχος τοιχώματος ορίζεται η ποσότητα οστού που δημιουργείται από μια ομάδα οστεοβλαστών κατά τη διαδικασία της ανακατασκευής. Η παράμετρος αυτή δεν πρέπει να συγχέεται με το πάχος του φλοιώδους οστού. Η δυναμική μελέτη του οστού αναφέρεται στις παραμέτρους που εκφράζουν την in vivo λειτουργικότητα των οστικών κυττάρων. Η μέτρηση αυτών των παραμέτρων είναι δυνατή μόνο σε ασθενείς που έχουν λάβει δύο δόσεις τετρακυκλίνης προ της βιοψίας. Οι δυναμικές παράμετροι του οστού είναι η επιφανειακή έκταση επιμετάλλωσης (επιφάνεια που παρουσιάζει επιμετάλλωση ως προς την συνολική επιφάνεια) και η ταχύτητα επιμετάλλωσης κάθετα ως προς την επιφάνεια του οστού (ρυθμός εναπόθεσης). Από αυτές τις βασικές παραμέτρους υπολο-

Όρος	Ορισμός	Τιμές αναφοράς
Δείκτες οστικής μάζας		
Όγκος σπογγώδους οστού	% που κατέχει το επιμεταλλωμένο η μη επιμεταλλωμένο οστό στην μυελική κοιλότητα	22.5±3.5%
Μέσο εύρος σπογγώδους οστού	Μέσο εύρος όλων των οστικών δοκίδων	213±65 microns
Μέσο εύρος φλοιώδους οστού	Μέσο πάχος των φλοιών	909±98 microns
Χαρακτηριστικά οστεοειδούς		
Επιφάνεια οστεοειδούς σπογγώδους οστού	% της επιφάνειας που καλύπτεται από οστεοειδές	18.9±5%
Όγκος οστεοειδούς σπογγώδους οστού	Η περιοχή του οστεοειδούς εκφραζόμενη ως % της επιφάνειας που καλύπτεται από σπογγώδες οστούν	1.9±5%
Μέσο εύρος της ραφής του οστεοειδούς	Η περιοχή του οστεοειδούς προς την οστική επιφάνεια του οστού που καλύπτεται από οστεοειδές σε mm	9.7±0.4 microns
Δείκτες απορρόφησης		
Επιφάνεια απορρόφησης σπογγώδους οστού	% της οστικής επιφάνειας με κοιλότητες Howship	5.1±0.6%
Επιφάνεια οστεοκλαστικής απορρόφησης	% της οστικής επιφάνειας που έχει οστεοκλάστες	0.13±0.6%
Οστεοκλάστες ανά mm της περιμέτρου του σπογγώδους οστού	Αριθμός οστεοκλαστών ανά χιλιοστόμετρο της περιμέτρου του σπογγώδους οστού	0.11±0.04%
Δείκτες επιμετάλλωσης		
Ρυθμός επιμετάλλωσης	Η απόσταση μεταξύ των 2 σημασμένων επιφανειών δια το χρονικό μεσοδιάστημα ανάμεσα στις 2 χορηγήσεις	0.03±0.01%
Χρόνος μέχρι την έναρξη της επιμετάλλωσης	Μέσο πάχος της ραφής του οστεοειδούς δια το ρυθμό οστικής παραγωγής	0.20±0.04%
Ποσοστό της επιφάνειας του σπογγώδους οστού που έχει σημανθεί	% της οστικής επιφάνειας που έχει σημανθεί με τετρακυκλίνη	12.8±2.3%
Μέτωπο επιμετάλλωσης	Η γραμμή επιμετάλλωσης ανάμεσα στο οστεοειδές και το επιμεταλλωμένο οστούν	74.3±26.5%

Πίν. 2. Ιστομορφομετρικοί όροι και τιμές αναφοράς.

γίζονται ο χρόνος υστέρησης της επιμετάλλωσης και ο ρυθμός σχηματισμού οστού ανά μονάδα οστικής επιφάνειας. Η διαπίστωση υψηλού ρυθμού παραγωγής οστού δεν ισοδυναμεί απαραίτητα με αύξηση της οστικής μάζας αφού το ισοζύγιο οστού από την εκδήλωση του μηχανισμού της ανακατασκευής μπορεί να είναι αρνητικό. Η απορρόφηση του οστού μπορεί να ποσοτικοποιηθεί μόνο από τις στατικές παραμέτρους, γεγονός που καθιστά την ιστομορφομετρία λιγότερο αποτελεσματική για τη μελέτη της απορρόφησης. Είναι δυνατό να μετρηθεί η έκταση της οστικής επιφάνειας που καλύπτεται από οστεοκλάστες ή παρουσιάζει διαβρώσεις αλλά δεν είναι δυνατή η εκτίμηση του μεγέθους της οστικής απορρόφησης. Αυτή η λεπτομέρεια έχει σημασία στις νεφρικές οστεοδυστροφίες αφού η οστεοκλαστική απορρόφηση οστού είναι βραδύτερη από το φυσιολογικό και επομένως η ιστομορφομετρική εξέταση υπερεκτιμά την απορρόφηση.

Σήμανση με Τετρακυκλίνη

Η σήμανση (labeling) του οστού πραγματοποιείται πριν την οστική βιοψία με διακεκομμένη χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών (τετρακυκλίνη, δεμεκλοκυκλίνη) οι οποίες δρουν ως δείκτες και χρωματίζουν το οστό λόγω της ιδιότητάς τους να φθορίζουν σε υπέρυθρο φως ή μετά από διέγερση με μπλε φως [11-14]. Η χρώση του οστού μετά από χορήγηση αντιβιοτικών της κατηγορίας των τετρακυκλινών είναι η πιο αξιόπιστη μέθοδος ελέγχου της επιμετάλλωσης του οστού, λόγω της ικανότητάς των τετρακυκλινών να προσκολλώνται σε επιφάνειες όπου υπάρχει ενεργός οστική παραγωγή. Συγκεκριμένα, η τετρακυκλίνη συνδέεται στην περιοχή επαφής του οστού με το οστεοειδές (μέτωπο επιμετάλλωσης) παρέχοντας γραμμοειδή εμφάνιση (Εικόνα 5). Διαφόρων ειδών χρωστικές ουσίες παρέχουν διαφορετική γραμμοειδή χρώση στο οστό. Μέ-

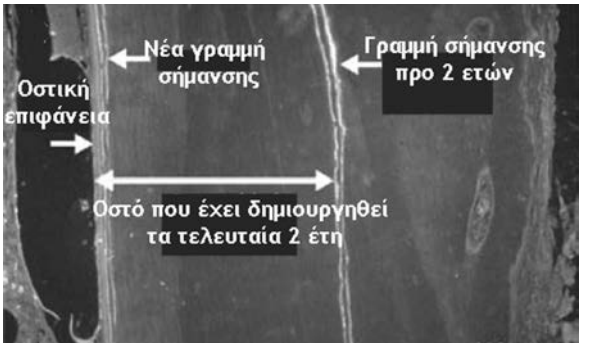
Παράμετρος	Συντόμευση	Ορισμός
Δομικές Παράμετροι		
Εύρος κυλίνδρου βιοψίας (mm)	C.Wi	Μέγεθος δείγματος βιοψίας
Πάχος φλοιού (μm)	Ct.Wi	Απόσταση μεταξύ της περιοστικής και της ενδοτικής επιφάνειας
Όγκος οστού/συνολικός όγκος (%)	BV/TV	Ο χώρος μεταξύ του επιμεταλλωμένου και μη οστού ως προ το συνολικό μέγεθος του οστικού διαμερίσματος
Πάχος δοκίδων (μm)	Tb.Th	Αυταπόδεικτη έννοια
Αριθμός δοκίδων (/mm)	Tb.N	Αριθμός δοκίδων που συναντά στο σπογγώδες διαμέρισμα μία γραμμή ανά mm μήκους του
Στατικοί παράγοντες σχηματισμού οστού		
Πάχος οστεοειδούς (μm)	O.Th	Απόσταση μεταξύ της επιφάνεια του οστεοειδούς και του επιμεταλλωμένου οστού
Επιφάνεια οστεοειδούς/οστική επιφάνεια (%)	OS/BS	Ποσοστό της οστικής επιφάνειας που καλύπτεται από οστεοειδές
Όγκος οστεοειδούς /οστική επιφάνεια (%)	OV/BV	Ποσοστό του οστικού όγκου που αποτελείται από μη επιμεταλλωμένο οστεοειδές
Επιφάνεια οστεοβλαστών/οστική επιφάνεια (%)	Ob.S/BS	Ποσοστό της οστικής επιφάνειας που καλύπτεται από οστεοβλάστες
Πάχος τοιχώματος (μm)	W.Th	Μέσο πάχος του οστίτη ιστού που έχει εναποτεθεί σε μία θέση ανακατασκευής
Δυναμικοί παράγοντες σχηματισμού οστού		
Επιφάνεια επιμετάλλωσης/οστική επιφάνεια (%)	MS/BS	Ποσοστό της οστικής επιφάνειας που παρουσιάζει δραστηριότητα επιμετάλλωσης
Ρυθμός επιμετάλλωσης (μm/ημέρα)	MAR	Απόσταση μεταξύ δύο γραμμών σήμανσης με τετρακυκλίνη ως προς το μήκος του διαστήματος που μεσολαβεί
Χρόνος υστέρησης της επιμετάλλωσης (ημέρες)	Mlt	Το χρονικό διάστημα μεταξύ της εναπόθεσης και της επιμετάλλωσης της θεμέλιας ουσίας
Ρυθμός παραγωγής οστού/οστική επιφάνεια (μm^3xμm–2*y–1)	BFR/BS	Ποσότητα του οστού που σχηματίζεται ανά έτος σε μία δεδομένη οστική επιφάνεια
Στατικοί παράγοντες σχηματισμού οστού		
Επιφάνεια με διάβρωση/οστική επιφάνεια (%)	ES/BS	Ποσοστό της οστικής επιφάνειας που παρουσιάζει αυλακωτή επιφάνεια
Επιφάνεια οστεοκλαστών οστική επιφάνεια (%)	Oc.S/BS	Ποσοστό της οστικής επιφάνειας που καλύπτεται από οστεοκλάστες

Πίν. 3. Ορισμός μερικών συχνά χρησιμοποιούμενων ιστομορφομετρικών παραμέτρων (από τον Rauch, Pediatr Nephrol (2006) 21:457-462).

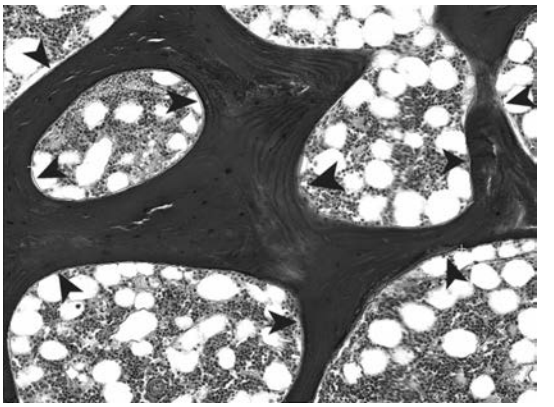
σω της σήμανσης ελέγχονται μεταβολές ή ανωμαλίες στην επιμετάλλωση και την οστική ανακατασκευή.

Εάν λίγες ημέρες μετά την αρχική χορήγηση τετρακυκλίνης χορηγηθεί νέα δόση τότε δημιουργείται νέα γραμμή στο οστό περιφερικότερα της προηγουμένης. Το μήκος του οστού μεταξύ των δύο γραμμών εκφράζει τον ρυθμό οστικής παραγωγής (Εικόνα 6).

Η μέθοδος της διπλής σήμανσης με τετρακυκλίνη είναι ιδανική γιατί μελετάει ταυτόχρονα τους ρυθμούς οστικής παραγωγής και επιμετάλλωσης. Επίσης δίνει περισσότερες πληροφορίες από άλλες μεθόδους, όπως η σήμανση με τολουιδίνη σε όξινο pH και η παρατεταμένη χρήση μιας χρωστικής. Στην περίπτωση της παρατεταμένης χορήγησης μιας χρωστικής το



Εικ. 6. Διπλή σήμανση με τετρακυκλίνη. Απεικονίζεται τμήμα του οστικού φλοιού. Στη δεξιά άκρη της εικόνας παρουσιάζεται η πρώτη γραμμή σήμανσης και στην αριστερή πλευρά η δεύτερη. Η απόσταση μεταξύ αυτών είναι 280 μm και αντανακλά το οστό που σχηματίστηκε κατά τη διάρκεια των 2 ετών. Η ημερήσια παραγωγή οστού ήταν 0.4 μm (από τον Rauch, Pediatr Nephrol (2006) 21:457-462).

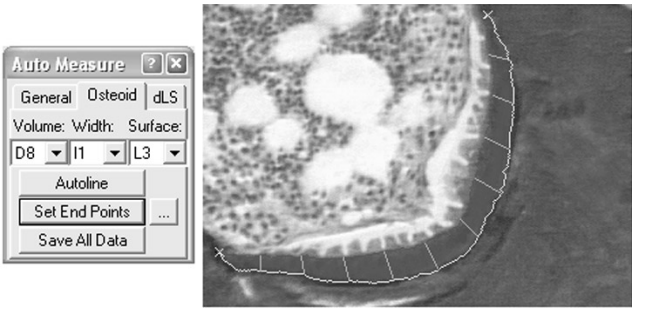


Εικ. 7. Ιστομορφομετρική μελέτη του σπογγώδους οστού. Ειδικό λογισμικό ορίζει αυτόματα ή ημιαυτόματα την περίμετρο του σπογγώδους οστού (βέλη) και την μετρά με ακρίβεια (BIOQUANT Image Analysis, TN, ΗΠΑ).

πρόγραμμα προετοιμασίας του ασθενούς είναι πιο εύκολο αλλά καθίσταται αδύνατη η διαφορική διάγνωση μεταξύ ελαττωματικής και ενεργού επιμετάλλωσης.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η αρχική χορήγηση τετρακυκλίνης (300 mg, 2 φορές ημερησίως) διαρκεί 2 ημέρες και ακολουθείται από περίοδο παύσης 8-15 ημερών. Η χρονική διάρκεια του μεσοδιαστήματος μέχρι τη δεύτερη χορήγηση είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς σε περίπτωση που αυτή είναι βραχεία γίνεται δύσκολος ο διαχωρισμός των χρωματισμένων περιοχών. Στον αντίποδα, εάν το μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων είναι μεγάλο τα σημεία πρόσληψης χρωστικής ίσως φανούν τεχνητά αυξημένα, γιατί έχει αυξηθεί ο αριθμός των περιοχών στις οποίες έχει σταματήσει ή έχει αρχίσει η οστική παραγωγή. Ο δεύτερος γύρος χορήγησης αντιβίωσης ξεκινάει 2-4 ημέρες μετά την πάροδο της περιόδου παύσης ενώ η βιοψία λαμβάνει χώρα 4-6 ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση τετρακυκλίνης. Η περίοδος αυτή είναι σημαντική γιατί έτσι επιτυγχάνεται ο ενταφιασμός του αντιβιοτικού εντός του οστεοειδούς και η μη διαφυγή του στο διάλυμα μέσα στο οποίο τοποθετείται το οστό. Σε περίπτωση που η οστική βιοψία πραγματοποιηθεί 10 ημέρες από την τελευταία χορήγηση τετρακυκλίνης, είναι πιθανό τα αποτελέσματα να μην είναι ικανοποιητικά, καθώς λόγω της ανακατασκευής είναι πιθανό να έχει ήδη απορροφηθεί η πρώτη ζώνη σήμανσης. Όταν επιβάλλεται η άμεση λήψη βιοψίας μπορεί να ακολουθηθεί πρόγραμμα με 1 ημέρα χορήγησης χρωστικής, παύση 4-6 ημερών και μετά χορήγηση χρωστικής και πάλι για μια μέρα.

Ακόμα καλύτερα αποτελέσματα λαμβάνονται όταν



Εικ. 8. Μέτρηση της επιφάνειας και του πάχους του οστεοειδούς που βρίσκεται στην επιφάνεια μίας δοκίδας (BIOQUANT Image Analysis, TN, ΗΠΑ).

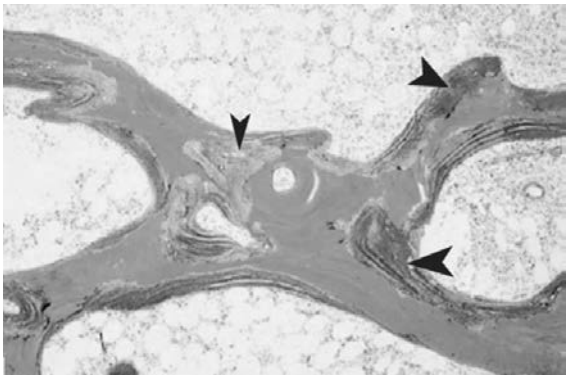
χορηγούνται 2 διαφορετικές χρωστικές. Για παράδειγμα, η υδροχλωρική τετρακυκλίνη χρωματίζει το οστούν κίτρινο, ενώ η υδροχλωρική δεμεκλοκυκλίνη το χρωματίζει πορτοκαλί. Οι προτεινόμενες δόσεις των 2 τελευταίων είναι 300 και 500 mg x 3/ημέρα αντίστοιχα, αλλά η συχνότητα χορήγησης τους μπορεί να μειωθεί σε 2 φορές/ημέρα σε άτομα με έκπτωση της νεφρικής τους λειτουργίας.

Η ένταση της χρώσης του οστού αυξάνει ανάλογα με τη δόση της τετρακυκλίνης, εξαρτάται από το χρησιμοποιούμενο σύστημα ανίχνευσης της χρωστικής και επηρεάζεται και από το είδος της τετρακυκλίνης.

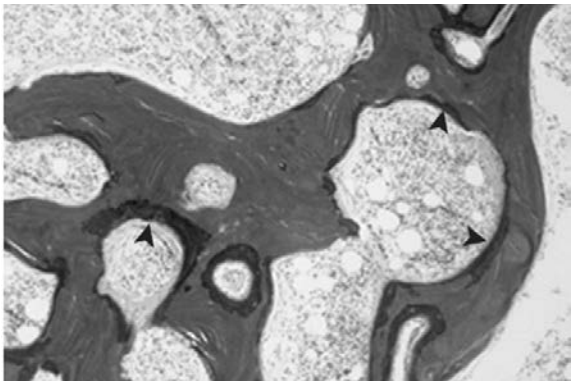
Οι επιπλοκές από την χορήγηση τετρακυκλίνης είναι σπάνιες αλλά περιλαμβάνουν την πρόκληση δερματικών εξανθημάτων, φωτοευαισθησίας, ναυτίας και

Οστεομαλακία /ραχίτιδα	Οστεοπόρωση
• Μειωμένη απορρόφηση επιμεταλλωμένου οστού • Αυξημένο ή μειωμένο οστεοειδές • Αυξημένοι δείκτες οστικής απορρόφησης • Μειωμένοι δείκτες επιμετάλλωσης	• Μειωμένος όγκος σπογγώδους οστού • Φυσιολογικό ή αυξημένο μέσο εύρος σπογγώδους οστού • Φυσιολογικό (οστεοπόρωση τύπου Ι) ή μειωμένο (οστεοπόρωση τύπου ΙΙ) μέσο εύρος φλοιώδους οστού

Πίν. 4. Χαρακτηριστικά ιστομορφομετρικά ευρήματα σε οστεομαλακία/ραχίτιδα και σε οστεοπόρωση.



Εικ. 9. Χαρακτηριστική εμφάνιση της οστεομαλακίας. Παρατηρούνται εναποθέσεις οστεοειδούς (βέλη) στην επιφάνεια των οστικών δοκίδων (Χρώση Masson-Goldner, Χ100).



Εικ. 10. Τυπική εικόνα νεφρικής οστεοδυστροφίας. Στην νεφρική οστεοδυστροφία παρατηρείται σημαντική παραγωγή οστεοειδούς (βέλη) και οστεοκλαστική απορρόφηση.

διάρροιας. Η μη συμμόρφωση του ασθενή στο πρόγραμμα λήψης της χρωστικής θα οδηγήσει σε ανεπαρκές αποτέλεσμα. Αυτό συμβαίνει όταν κάποιος αμελεί να πάρει τις προτεινόμενες δόσεις ή λάβει την αγωγή μαζί με τροφή, γάλα ή αντιόξινα, με αποτέλεσμα τη μείωση της εντερικής απορρόφησης τετρακυκλίνης. Σημαντική είναι και η πληροφόρηση του θεράποντος ιατρού για προηγηθείσα λήψη τετρακυκλίνης.

Με την χρήση ειδικού λογισμικού είναι δυνατή η μέτρηση όλων των γεωμετρικών παραμέτρων του οστού καθώς και ο υπολογισμός παραμέτρων που εκφράζουν την τρισδιάστατη κατασκευή του σπογγώδους οστού (Εικόνες 7 και 8).

Ιστομορφομετρικά ευρήματα σε διάφορες μεταβολικές νόσους των οστών

Τα ιστομορφομετρικά ευρήματα στις διάφορες μεταβολικές νόσους των οστών διαφέρουν μεταξύ τους και τις χαρακτηρίζουν [12-14].

Στην περίπτωση της οστεοπόρωσης οι άνδρες παρουσιάζουν συνήθως λεπτές αλλά με φυσιολογικό αριθμό οστικές δοκίδες ενώ οι γυναίκες έχουν δοκίδες με κανονικό πάχος αλλά μειωμένες σε αριθμό (Πίνακας 4). Σε ότι αφορά στον οστικό φλοιό, αυτός έχει πορώδη μορφή με διευρυμένα αβέρσεια κανάλια, ενώ σε περιπτώσεις βαρείας οστεοπόρωσης αποκτά σπογγώδη μορφή ιδίως κατά την ενδοστική του επιφάνεια.

Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της οστεομαλακίας είναι η αύξηση του οστεοειδούς, ο εντοπισμός μη επιμεταλλωμένου οστού σε περιοχές κατά τ'άλλα επιμεταλλωμένες, καθώς και ιστολογικά στοιχεία που θυμίζουν υπερπαραθυρεοειδισμό (Εικόνα 9). Αυτά τα στοιχεία φαίνεται να υπάρχουν ανεξαρτήτως της αιτιολογίας της οστεομαλακίας, με μοναδικές εξαιρέσεις την οστεομαλακία λόγω κακοήθειας και μετά από χρήση αλουμινίου. Η τελευταία προκαλείται σε περιπτώσεις όπου το αλουμίνιο χρησιμοποιείται ως διαλύτης σε περιτοναϊκή διάλυση ή σε άτομα σε παρεντερική σίτιση. Το αλουμίνιο μετά από χρώση με μπλέ του καθαρού ουρανού εντοπίζεται σε μη επιμεταλλωμένες περιοχές.

Η οστεοπόρωση μετά από χορήγηση γλυκοκορτικοειδών έχει πιο χαρακτηριστική εικόνα, προφανώς λόγω της διαφορετικής παθοφυσιολογίας και χαρακτηρίζεται από μειωμένο πάχος του σπογγώδους οστού και μειωμένο ρυθμό επιμετάλλωσης ύστερα από

	Υψηλός ρυθμός οστικής εναλλαγής		Χαμηλός ρυθμός οστικής εναλλαγής	
	Ήπιος β'παθής υπερπαραθυρεοειδισμός	**Κυστική οστεΐτιδα**	**Αδυναμική νόσος**	**Οστεομαλακία**
Σχηματισμός οστού				
Όγκος σπογγώδους οστού	Φυσιολογικός	Φυσιολογικός-υψηλός	Φυσιολογικός-χαμηλός	Ποικίλλει, χαμηλός-φυσιολογικός-υψηλός
Όγκος οστεοειδούς	Φυσιολογικός-υψηλός	Φυσιολογικός-υψηλός	Φυσιολογικός-χαμηλός	Φυσιολογικός-Πολύ υψηλός
Πάχος οστεοειδούς	Φυσιολογικό	Φυσιολογικό-υψηλό	Φυσιολογικό-χαμηλό	Φυσιολογικό-Πολύ υψηλό
Αριθμός οστεοβλαστών	Υψηλός	Πολύ υψηλός	Χαμηλός	Χαμηλός
Ρυθμός σχηματισμού οστού	Υψηλός	Πολύ υψηλός	Χαμηλός-πολύ χαμηλός	Χαμηλός-πολύ χαμηλός
Χρόνος υστέρησης της επιμετάλλωσης	Φυσιολογικός	Φυσιολογικός	Φυσιολογικός	Παρατεταμένος
Απορρόφηση οστού				
Περίμετρος οστού με διάβρωση	Υψηλή	Πολύ υψηλή	Φυσιολογική-χαμηλή	Ποικίλλει, συχνά χαμηλή-μπορεί υψηλή
Αριθμός οστεοκλαστών	Υψηλός	Πολύ υψηλός	Χαμηλός	Χαμηλός, μπορεί να είναι φυσιολογικός ή υψηλός
Ίνωση μυελού	Απούσα	Παρούσα	Απούσα	Απούσα

Πίν. 5. Ιστομορφομετρικά χαρακτηριστικά της οστικής βλάβης στην νεφρική οστεοδυστροφία με χαμηλό ή υψηλό ρυθμό οστικής εναλλαγής.

διπλή σήμανση με τετρακυκλίνη. Σε ότι αφορά σε ασθενείς με ηπατίτιδα οι οποίοι έχουν λάβει γλυκοκορτικοειδή, παρατηρείται μείωση τόσο του ρυθμού οστικής παραγωγής όσο και του ρυθμού εναπόθεσης.

Η ιστομορφομετρική εικόνα του υπερπαραθυρεοειδισμού είναι η ίδια είτε πρόκειται για πρωτοπαθή είτε για δευτεροπαθή νόσο [15]. Η πάθηση εντοπίζεται κυρίως στις φάλαγγες, οι οποίες αποκτούν θυσανωτή μορφή και στα μακρά οστά, των οποίων οι φλοιοί παρουσιάζουν λέπτυνση, ενώ το σπογγώδες οστούν δεν επηρεάζεται όσο το φλοιώδες, το οποίο παρουσιάζει μείωση του όγκου της πυκνότητάς του (Εικόνα 10). Ο μεγάλος αριθμός οστεοκλαστών οδηγεί σε ταχεία οστική απώλεια και ταυτόχρονα σε ενεργοποίηση των οστεοβλαστών αυξάνοντας την παραγωγή οστεοειδούς. Αυτή η διαδικασία αυξάνει τον ρυθμό οστικής εναλλαγής, ο οποίος γίνεται αντιληπτός ιστολογικά από τις μεγάλες ποσότητες οστεοειδούς, τον αυξημένο αριθμό των γραμμών τσιμέντου (cement lines) και τις χαρακτηριστικές ραφές οστεοειδούς. Οι τελευταίες αποτελούνται φυσιολογικά από 4 στοιβάδες οι οποίες στο μικροσκόπιο εμφανίζουν διπλή διάθλαση. Όταν αυτός ο αριθμός είναι μεγαλύτερος τότε δημιουργούνται υπόνοιες για συνυπάρχουσα οστεομαλακία, γεγονός που βοηθά στη διαφορική διάγνωση του πρωτοπαθούς από τον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Στην περίπτωση των φαιών όγκων παρατηρείται μεγάλη απώλεια οστού, κυρίως λόγω της έντονης οστεοκλαστικής δράσης, ενώ στο μυελό παρουσιάζεται μεγάλος αριθμός οστεοκλαστών και αγγειοβριθής ινώδης ιστός.

Η νεφρική οστεοδυστροφία αναφέρεται σε μια σειρά οστικών αλλοιώσεων σε ασθενείς που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια με μεικτή ιστολογική εικόνα οστεομαλακίας και υπερπαραθυρεοειδισμού. Η χρήση ιστομορφομετρίας και η διαλαγόνια βιοψία έχουν απόλυτη ένδειξη στη συγκεκριμένη νόσο, γιατί αποσαφηνίζουν αν πρόκειται για διαταραχή με αυξημένο ή μειωμένο οστικό μεταβολισμό, χωρίς να είναι απίθανη η συνύπαρξή τους μετά από χορήγηση αντιοστεοκλαστικής αγωγής σε νόσο με αυξημένο μεταβολισμό [16-19]. Στον πίνακα 5 παρουσιάζονται τα ιστομορφομετρικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα σε έδαφος χρόνιας νεφρικής νόσου.

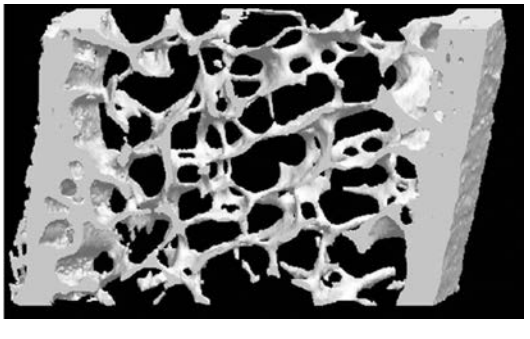
Η νόσος Paget χαρακτηρίζεται από μεγάλες οστεοκλάστες με περισσότερους από 7 πυρήνες και έντονη φαγοκυτταρική δράση, γεγονός που τη διαχωρίζει από νοσήματα όπως ο υπερπαραθυρεοειδισμός, όπου δεν παρατηρούνται διαφοροποιήσεις στον πληθυσμό των οστεοκλαστών έναντι του φυσιολογικού πληθυσμού. Συνέπεια της αρχικά έντονης οστεοκλαστικής δράσης είναι η ίνωση του μυελού, η υπομετάλλωση

Πάθηση	Εύρος οστικού δείγματος	Πάχος φλοιώδους οστού	Όγκος οστού/συνολικό όγκο	Πάχος οστεοειδούς	Επιφάνεια οστού που καλύπτεται από οστεοειδές	Ρυθμός επιμεττάλωσης	Οστική επιφάνεια που παρουσιάζει επιμετάλλωση	Ποσό οστού που δημιουργείται ανά έτος σε μία οστική επιφάνεια	Χρόνος υστέρησης επιμετάλλωσης
Σοβαρή οστεομαλακία	↔	↔	↔	↑↑↑	↑↑	↓	↓↓	↓↓	↑↑↑
Υπερπαραθυρεοειδισμός	↔	↔	↔	↑	↑	↑	↑	↑↑	↔
Σημαντική καταστολή παραγωγής παραθορμόνης (δυναμικό οστό)	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↓↓	↓↓	↔
Ατελής οστεογένεση	↓	↓	↓↓	↔	↑	↓	↑	↓	↔
Ιδιοπαθής νεανική οστεοπόρωση	↔	↔	↓↓	↓	↓	↓	↓	↓	↔
Αλλοιώσεις οφειλόμενες στα διφωσφονικά	↔	↑↑	↑	↓	↓	↔	↓↓	↓↓↓	↓↓

Πίν. 6. Ιστομορφομετρικά ευρήματα σε παθήσεις των οστών στην παιδική ηλικία. ↔ στασιμότητα, ↑ αύξηση, ↓ μείωση.

του οστού με συνοδό αύξηση του οστεοειδούς και εν κατακλείδι η δομική αποτυχία του οστού. Αντίθετα, η φάση ηρεμίας που ακολουθεί χαρακτηρίζεται από ελάττωση των οστεοκλαστών και δευτερευόντως των οστεοβλαστών και αποδρομή της μυελικής ίνωσης. Χαρακτηριστική είναι η εμφάνιση ανώμαλων γραμμών τσιμέντου σε μικροσκόπια με πολωμένο φως που δίνουν εμφάνιση μωσαϊκού. Ένα ακόμη χαρακτηριστικό στοιχείο της νόσου Paget είναι η μετά την αποδρομή της έντονης μεταβολικής δραστηριότητας εμφάνιση αγγείων με λεπτό τοίχωμα ως αποτέλεσμα της ύφεσης.

Χαρακτηριστική επίσης είναι η ιστολογική εικόνα που παρουσιάζουν ορισμένες παθήσεις της παιδικής ηλικίας (Πίνακας 6).



Εικ. 11. Τρισδιάσταση απεικόνιση διαλαγόνιας βιοψίας ασθενούς με οστεοπόρωση λόγω αλκοολισμού με micro-CT.

Συμπέρασμα

Η οστική βιοψία είναι χρήσιμο διαγνωστική εργαλείο στα χέρια του κλινικού ιατρού, προσφέροντας σημαντικές απαντήσεις σε ερωτήματα στα οποία δεν δύνανται να απαντήσουν ο απεικονιστικός και ο βιοχημικός έλεγχος θέτοντας τη σωστή διάγνωση σε δύσκολες περιπτώσεις. Επίσης είναι εργαλείο στα χέρια του ερευνητή που ασχολείται με τον οστικό μεταβολισμό, προσφέροντας πληροφορίες για την αποτελεσματικότητα των εκάστοτε θεραπευτικών σκευασμάτων και διευκολύνοντας την σε βάθος κα-

τανόηση του μηχανισμού δράσης τους. Η οστική βιοψία δεν είναι εύκολα αποδεκτή διαδικασία, λόγω της παρεμβατικής της φύσης, η επιβάρυνση όμως του ασθενή είναι μικρή σε σχέση με τη σημασία των πληροφοριών που παρέχονται.

Τα τελευταία χρόνια αποδείχθηκε ότι η οστική αντοχή δεν σχετίζεται μόνο με την οστική μάζα αλλά και με την μικροσκοπική δομή του σπογγώδους οστού η οποία και αποτελεί σημαντικό πεδίο μελέτης. Η μελέτη της οστικής μικροαρχιτεκτονικής μπορεί πλέον να γίνει τόσο σε οστικές βιοψίες όσο και μη επεμβατικά, αξιόπιστα και γρήγορα με την ανάπτυξη νέων τεχνολογιών όπως της micro αξονικής τομογραφίας (micro-CT), της περιφερικής ποσοτικής αξονικής τομογραφίας (p-QCT) και της micro-μαγνητικής τομογραφίας (Εικόνα 11). Μέχρι να αξιολογηθούν και να εφαρμοστούν στην κλινική πράξη οι παραπάνω ερευνητικές μέθοδοι, η βιοψία θα αποτελεί τον χρυσό κανόνα και το αδιαφιλονίκητο μέτρο σύγκρισης για οποιαδήποτε μέθοδο εξετάζει τον οστικό μεταβολισμό.

Correspondence
C.K. Yiannakopoulos,
2 Byzantiou str.,
Nea Smyrni, 17121 Athens, Greece
E-mail: cky@ath.forthnet.gr

Αλληλογραφία:
Χ.Κ. Γιαννακόπουλος,
Βυζαντίου 2,
Νέα Σμύρνη, 17121 Αθήνα
E-mail: cky@ath.forthnet.gr

Βιβλιογραφία

1. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R (1996). Bone biology. II: Formation, form, modeling, remodeling, and regulation of cell function. Instr Course Lect, 45:387-399.
2. Dalle Carbonare L, Valenti MT, Bertoldo F, et al. (2005). Bone microarchitecture evaluated by histomorphometry. Micron, 36(7-8):609-616.
3. Frost HM (2001). From Wolff's law to the Utah paradigm: insights about bone physiology and its clinical applications. Anat Rec, 1:262(4):398-419.
4. Rauch F (2006). Watching bone cells at work: what we can see from bone biopsies. Pediatr Nephrol, 21(4):457-462.
5. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, Ott SM, Recker RR (1987). Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. J Bone Miner Res, 2(6):595-610.
6. Recker RR, Kimmel DB, Parfitt AM, Davies KM, Keshawarz N, Hinders S (1988). Static and tetracycline-based bone histomorphometric data from 34 normal postmenopausal females. J Bone Miner Res, 3(2):133-144.
7. Recker RR (1994). Bone biopsy and histomorphometry in clinical practice. Rheum Dis Clin North Am, 20(3):609-627.
8. Jee WS (2005). The past, present, and future of bone morphometry: its contribution to an improved understanding of bone biology. J Bone Miner Metab, 23(Suppl):1-10.
9. Jowsey J (1977). The bone biopsy. New York: Plenum.
10. Rauch F, Travers R, Parfitt AM, Glorieux FH (2000). Static and dynamic bone histomorphometry in children with osteogenesis imperfecta. Bone, 26(6):581-589.
11. Frost HM (1969). Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling. Calcif Tissue Res 1969, 3:211-237.
12. Jackson JA, Kleerekoper M, Parfitt AM, Rao DS, Villanueva AR, Frame B(1987). Bone histomorphometry in hypogonadal and eugonadal men with spinal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab, 65(1):53-58.
13. Frost HM, Villanueva AR (1960). Tetracycline staining of newly formed bone and mineralized cartilage in vivo. Stain Technol, 35:135-138.
14. Faugere MC, Malluche HH (1983). Comparison of different bone-biopsy techniques for qualitative and quantitative diagnosis of metabolic bone diseases. J Bone Joint Surg Am, 65:1314-1318.
15. Moore RJ, Durbridge TC, Woods AE, Vernon-Roberts B (1989). Variation in histomorphometric estimates across different sites of the iliac crest. J Clin Pathol, 42: 814-816.
16. Glorieux FH, Travers R, Taylor A, Bowen JR, Rauch F, Norman M, Parfitt AM (2000). Normative data for iliac bone histomorphometry in growing children. Bone, 26(2):103-109.
17. Malluche HH, Monier-Faugere MC (1994). The role of bone biopsy in the management of patients with renal osteodystrophy. J Am Soc Nephrol, 4(9):1631-1642.
18. Mondry A, Wang Z, Dhar PK (2005). Bone and the kidney: a systems biology approach to the molecular mechanisms of renal osteodystrophy. Curr Mol Med, 5(5):489-496.
19. Freemont T (1999). Histological diagnosis of renal osteodystrophy. Kidney Int Suppl, 73:S26-30.

ΟΣΤΟΥΝ (2007) 18 (3): 180-185 Πρωτότυπο Άρθρο

Ατελής οστεογένεση

Σ. ΠΑΡΑΣΧΟΥ[1], Α. ΠΑΠΑΠΑΝΟΣ[2], Γ. ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ[2], Ν. ΡΟΥΣΣΗΣ[2], Ι. ΧΑΡΙΤΙΔΗΣ[1]
[1] Α' Ορθοπαιδική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Κιλκίς
[2] Ορθοπαιδική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Αγρινίου

Περίληψη

Η ατελής οστεογένεση είναι μια από τις πιο συχνές γενετικές διαταραχές των οστών με συχνότητα 1 στις 20.000 γεννήσεις. Είναι κληρονομική αλλά υπάρχουν αξιοσημείωτες παραλλαγές τόσο στον τρόπο που κληρονομείται όσο και στην εμφάνιση και βαρύτητα των κλινικών συμπτωμάτων. Οφείλεται σε ανώμαλη παραγωγή και δομικό έλλειμμα του κολλαγόνου τύπου Ι. Αυτό οδηγεί σε οστεοπενία, χαλαρότητα των συνδέσμων, εύκολα κατάγματα, σκληρό χιτώνα οφθαλμών μπλε χρώματος και ατελή εμφάνιση και ανάπτυξη των δοντιών. Στην παρούσα εργασία παρουσιάζονται 6 ασθενείς με ατελή οστεογένεση, η θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών και γίνεται ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

Λέξεις κλειδιά: Ατελής Οστεογένεση, Κυανός Σκληρός, Πολλαπλά Κατάγματα

Osteogenesis imperfecta

S. PARASCHOU[1], A. PAPAPANOS[2], J. ALEXOPOULOS[2], N. ROUSSIS[2], J. HARITIDIS[1]
[1] Department of Orthopaedics, Kilkis General Hospital
[2] Department of Orthopaedics, Agrinio General Hospital

Summary

Osteogenesis imperfecta is a common genetic disorder of the bone with an estimated incidence of 1 in 20.000 births. It is a congenital and familiar disorder but there are considerable variations in the pattern of inheritance and the severity of expression of its clinical features. It is due to abnormal synthesis and structural defect of type I collagen. This defect results in osteopenia, liability to fractures, laxity of ligaments, blue coloration of the sclerae and crumbling teeth. In this study we present 6 patients with osteogenesis imperfecta, their treatment and review the literature.

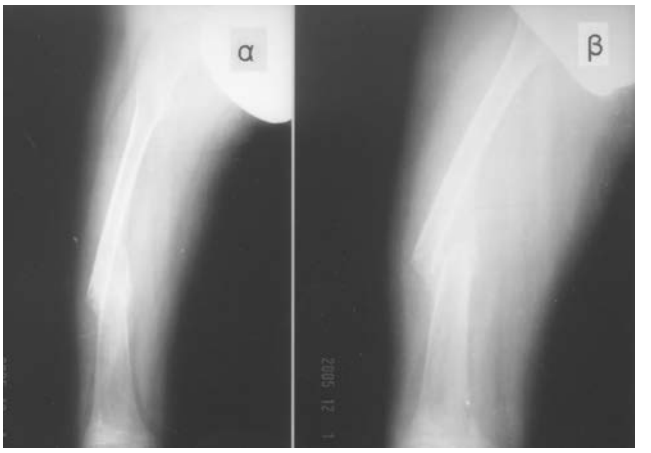
Keywords: Osteogenesis Imperfecta, Blue Sclerae, Multiple Fractures

Εισαγωγή

Η ατελής οστεογένεση οφείλεται σε ελαττωμένη παραγωγή κολλαγόνου τύπου Ι που είναι βασικό συστατικό του συνδετικού ιστού των οστών , των συνδέσμων και του δέρματος [1]. Υποδιαιρείται σε 4 τύπους που κληρονομούνται με διαφορετικό τρόπο και έχουν διαφορετική πορεία ως προς την βαρύτητα και εξέλιξη των συμπτωμάτων [2]. Ο τύπος Ι είναι ο συχνότερος, περίπου 50% όλων των περιπτώσεων, μεταβιβάζεται με τον κυρίαρχο αυτοσωμικό τύπο κληρονομικότητας και έχει ήπια κλινική εικόνα, ο ασθενής εμφανίζει μπλε σκληρό και καλή ποιότητα ζωής. Ο τύπος ΙΙ είναι τρίτος σε συχνότητα , περίπου 10% όλων των περιπτώσεων, κληρονομείται με τον υπολειπόμενο αυτοσωμικό τύπο κληρονομικότητας, είναι θανατηφόρος και ο θάνατος επέρχεται σε λίγες εβδομάδες από τη γέννηση, εάν το νεογνό δεν γεννηθεί νεκρό. Ο τύπος ΙΙΙ είναι ο κλασσικός τύπος ατελούς οστεογένεσης, δεύτερος σε συχνότητα με ποσοστό 35% επί του συνόλου. Μεταβιβάζεται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας. Παρουσιάζει βαριά κλινική εικόνα, γρήγορη εμφάνιση καταγμάτων που οδηγούν σε παραμορφώσεις και κυφοσκολίωση μέχρι την ηλικία των 6 ετών. Ο σκληρός είναι γκρι, η ποιότητα ζωής πτωχή και λίγοι ασθενείς φτάνουν στην ενηλικίωση. Ο τύπος IV, περίπου 5% επί του συνόλου, κληρονομείται με τον αυτοσωμικό κυρίαρχο τύπο, εμφανίζει σχετικά βαρεία κλινική εικόνα με παραμορφώσεις σκελετού όχι τόσο έντονες όπως ο τύπος ΙΙΙ, ανοικτό μπλε σκληρό και οι ασθενείς επιβιώνουν μέχρι την ενηλικίωση με μάλλον πτωχή ποιότητα ζωής. Όλοι οι τύποι πιθανώς να συνοδεύονται και από ατελή ανάπτυξη δοντιών [3].

Υλικό

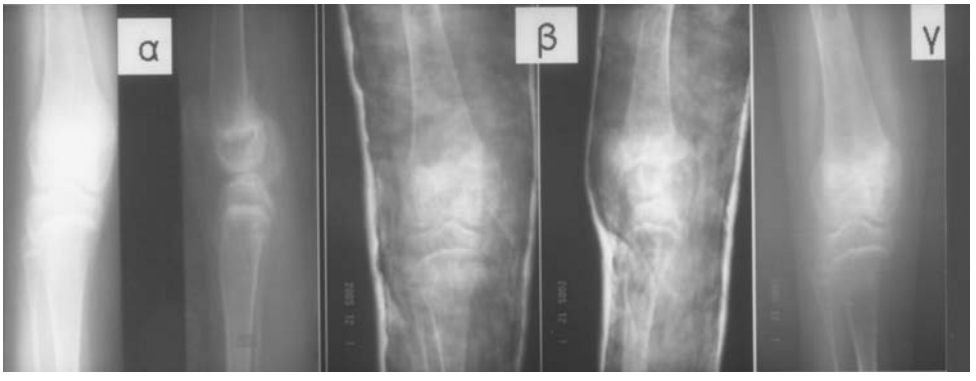
Την χρονική περίοδο 1994-2005 αντιμετωπίσθηκαν 6 ασθενείς με ατελή οστεογένεση (οστεοψαθύρωση). Εξ' αυτών οι 5 ασθενείς ήταν ηλικίας 3-6 ετών και ο έ-



Εικ. 1.α. Προσθοπίσθια απλή ακτινογραφία και **β.** πλαγιοπλάγια απλή ακτινογραφία του δεξιού μηριαίου σε ασθενή 6 ετών με ατελή οστεογένεση τύπου III. Παρατηρούμε κάταγμα της διάφυσης που πωρώθηκε σε πλημμελή θέση μετά από συντηρητική αντιμετώπιση.

Εικ. 2.α. Μετεγχειρητική ακτινογραφία του δεξιού μηριαίου στον ίδιο ασθενή της εικόνας 1 όπου απεικονίζεται διορθωτική οστεοτομία του μηριαίου και συγκράτηση με ενδομυελικό ήλο. **β.** Προσθοπίσθια και πλαγιοπλάγια ακτινογραφία του δεξιού μηριαίου στον ίδιο ασθενή 6 μήνες μετεγχειρητικά. Παρατηρούμε σχετικά καλή διόρθωση της παραμόρφωσης στην πλαγιοπλάγια ακτινογραφία και πλήρη διόρθωση στην προσθιοπίσθια, ενώ ο ήλος έχει αφαιρεθεί.

νας 55 ετών, ο οποίος είχε χειρουργηθεί πριν πολλά χρόνια στην Α' Ορθοπαιδική κλινική του Κιλκίς. Εκ του οικογενειακού ιστορικού, της βαρύτητας των συμπτωμάτων, της ταχύτητας της εξέλιξης της νόσου και του χρώματος του σκληρού, οι ασθενείς ταξινομήθηκαν ως εξής: τρεις ασθενείς με ατελή οστεογένεση τύπου Ι, δυο ασθενείς με Α.Ο. τύπου ΙΙΙ και ένας ασθενής με Α.Ο. τύπου IV. Οι τρεις ασθενείς με Α.Ο. τύπου Ι είχαν σκληρό χιτώνα οφθαλμού μπλε χρώματος, ήπια κλινικά συμπτώματα και παρουσίασαν ο μεν πρώτος, ηλικίας 3 ετών, ένα κάταγμα κνήμης αριστερά που αντιμετωπίστηκε συντηρητικά με μηροκνημοποδικό γύψινο επίδεσμο (ΜΚ/ΓΕ) για έξι εβδομάδες. Ο δεύτερος ασθενής, ηλικίας 4.5 ετών, παρουσίασε κάταγμα αντιβραχίου και υπερκονδύλιο κάταγμα βραχιονίου δεξιά, τα οποία αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά με βραχιονοπηχεοκαρπικό γύψινο επίδεσμο (ΒΠΚ/ΓΕ) για έξι εβδομάδες. Ο χρόνος παρατάθηκε για άλλες τρεις εβδομάδες λόγω αμφιβολίας πωρώσεως του κατάγματος του αντιβραχίου. Ο τρίτος ασθενής, ηλικίας 5 ετών, προσήλθε με σύστοιχα κατάγματα μηριαίου και κνήμης δεξιά τα οποία αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά το μεν κάταγμα μηριαίου με δερματική έλξη για τρεις εβδομάδες και οσφυομηροκνημοποδικό γύψινο επίδεσμο (ΟΜΚΠ/ΓΕ) για άλλες έξι εβδομάδες, ενώ αυτό της κνήμης με κνημοποδικό γύψινο επίδεσμο (ΚΠ/ΓΕ) για τις πρώτες τρεις εβδομάδες και μετά με ΟΜΚΠ/ΓΕ για άλλες έξι εβδομάδες. Στο διάστημα παρακολούθησης οι τρεις ασθενείς με Α.Ο. τύπου Ι, δεν παρουσίασαν άλλο κάταγμα. Οι δυο ασθενείς με Α.Ο. τύπου ΙΙ είχαν υποστεί στο διάστημα παρακολούθησης πολλαπλά κατάγματα, είχαν γκρι χρώματος σκληρό χιτώνα οφθαλμού, και εκ του οικογενειακού ιστορικού, η νόσος έδειξε να κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα στον ένα ασθενή και να έχει σποραδική εμφάνιση στον άλλο. Συγκεκριμένα, η πρώτη ασθενής ηλικίας 5.5 ετών υπέστη κατάγματα μηριαίου και κνήμης άμφω, τα οποία αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά με έλξη και ΚΠ/ΓΕ για τρεις εβδομάδες και ΟΜΚΠ/ΓΕ για άλλες έξι εβδομάδες. Ο δεύτερος ασθενής ηλικίας 6 ετών προσήλθε με κάταγμα δεξιού μηριαίου το οποίο και αντιμετωπίστηκε συντηρητικά και κατέληξε σε πώρωση σε πλημμελή θέση για την οποία υπεβλήθη σε διορθωτική οστεοτομία και ενδομυελική ήλωση με ήλο τύπου Rush (Εικόνα 1,2). Κατά τον χρόνο παρακολούθησης υπέστη κάταγμα τρίτου οσφυϊκού σπονδύλου ,υπερκονδύλια κατάγματα μηριαίων άμφω (Εικόνα 3) και κατάγματα κάτω πέρατος κνημών άμφω (Εικόνα 4) τα οποία και αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά με επιτυχία. Ο τελευταίος ασθενής ηλικίας 55 ετών με Α.Ο. τύπου IV, είχε σκληρό χιτώνα ανοιχτού μπλε χρώματος (Εικόνα 5) και προσήλθε με κάκωση δεξιού ισχίου χωρίς να διαπιστωθεί κάταγμα. Εκ του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού αλλά και του αρχείου της κλινικής, απεκαλύφθησαν κατάγματα μηριαίων άμφω που αντιμετωπίστηκαν με ενδομυελική ήλωση πριν από 40 και 41 χρόνια, αντίστοιχα. Επίσης, ανευρέθη ότι είχε υποστεί κάταγμα βραχιονίου που εί-

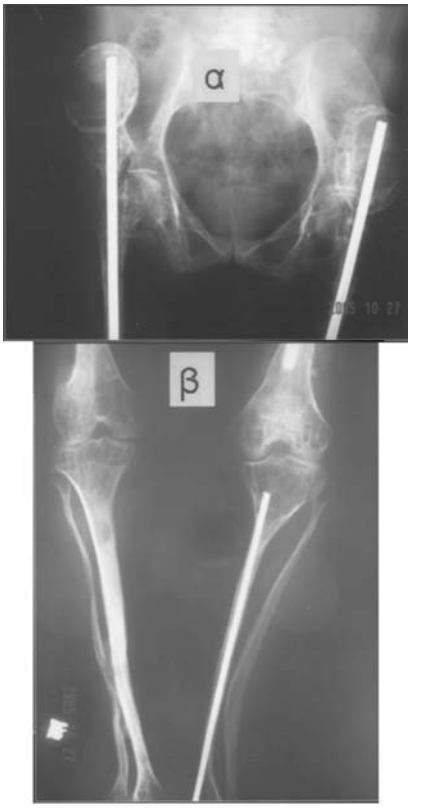


Εικ. 3.α. Προσθοπίσθια και πλαγιοπλάγια ακτινογραφία του δεξιού μηριαίου με υπερκονδύλιο κάταγμα σε ασθενή 11 ετών με ατελή οστεογένεση τύπου III. **β.** Συντηρητική αντιμετώπιση του κατάγματος με μηροκνημοποδικό γύψινο επίδεσμο στον ίδιο ασθενή. **γ.** Προσθοπίσθια ακτινογραφία του δεξιού μηριαίου στον ίδιο ασθενή 2.5 μήνες μετά την κάκωση. Παρατηρείται πώρωση του κατάγματος.

Εικ. 4.α. Προσθοπίσθια και πλάγια ακτινογραφία της δεξιάς ποδοκνημικής σε ασθενή 12 ετών με ατελή οστεογένεση τύπου III. Παρατηρείται κάταγμα του κάτω πέρατος της κνήμης και της περόνης. **β.** Μετά την εφαρμογή κνημοποδικού γύψινου επιδέσμου και την κλειστή ανάταξη του κατάγματος. **γ.** Τρείς μήνες μετά την κάκωση, απεικονίζεται πώρωση του κατάγματος.

χε αντιμετωπιστεί συντηρητικά και πωρώθηκε σε πλημμελή θέση πριν 38 χρόνια και κατάγματα κνημών άμφω εκ των οποίων αυτό της αριστεράς κνήμης αντιμετωπίστηκε πριν 39 χρόνια με ενδομυελικό ήλο τύπου Rush ενώ αυτό της δεξιάς κνήμης πριν 42 χρόνια συντηρητικά (Εικόνα 6). Υπήρχε επίσης έντονη κύφωση λόγω παλαιών σπονδυλικών καταγμάτων, ψευδάρθρωση δεξιάς κερκίδας (Εικόνα 7) ενώ ο δεξιός αγκώνας είχε περιορισμένο εύρος κινήσεων 35°-60° λόγω παραμελημένου εξαρθρήματος. Ο χρόνος παρακολούθησης κυμάνθηκε μεταξύ ενός και δώδεκα χρόνων. Όλα τα κατάγματα σε όλους τους ασθενείς πωρώθηκαν κανονικά σε ικανοποιητικό χρόνο και σε καλή θέση εκτός από ένα κάταγμα μηριαίου που πωρώθηκε σε πλημμελή θέση και αντιμετωπίστηκε με διορθωτική οστεοτομία και ήλο Rush.

Εικ. 5. Φωτογραφία οφθαλμών ασθενούς 55 ετών με ατελή οστεογένεση τύπου IV.



Εικ. 6.α. Ακτινογραφία λεκάνης-ισχίων σε ασθενή 55 ετών με ατελή οστεογένεση τύπου IV. Παρατηρούνται δυο ενδομυελικοί ήλοι που είχαν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση καταγμάτων του δεξιού και αριστερού μηριαίου πριν 40 και 41 χρόνια, αντίστοιχα. Παρατηρείται η προς τα άνω μετακίνηση των δυο ήλων και η αντιδραστική έκτοπη οστεοποίηση που έχει δημιουργηθεί, περιχαρακώνοντας τα άκρα των ήλων. **β.** Ακτινογραφία προσθοπίσθια κνημών άμφω στον ίδιο ασθενή. Απεικονίζεται παραμόρφωση της δεξιάς κνήμης-περόνης λόγω παλαιών καταγμάτων και λέπτυνση της αριστεράς κνήμης με ενδομυελικό ήλο για αντιμετώπιση κατάγματος πριν 38 χρόνια.

Εικ. 7. Προσθοπίσθια ακτινογραφία του δεξιού βραχιονίου με τον αγκώνα σε σύγκαμψη σε ασθενή 55 ετών με ατελή οστεογένεση τύπου IV. Απεικονίζεται παραμόρφωση στην μεσότητα του βραχιονίου λόγω παλαιού κατάγματος πωρωθέντος σε πλημμελή θέση, παραμελημένο εξάρθρημα αγκώνος και ψευδάρθρωση κερκίδος.

Συζήτηση

Η αντιμετώπιση των καταγμάτων και των παραμορφώσεων σε έναν ασθενή με ατελή οστεογένεση είναι πραγματικά μια πρόκληση για έναν ορθοπαιδικό. Η αντιμετώπιση των καταγμάτων μπορεί να είναι συντηρητική ή χειρουργική με ήλους τύπου Rush, ή με τηλεσκοπικούς ήλους τύπου Sheffield ή με ελαστικούς ήλους [4-6]. Σε μια συγκριτική μελέτη εξήχθη το συμπέρασμα ότι ο καλύτερος τύπος ήλου είναι για μεν την κνήμη ο απλός ήλος τύπου Rush ενώ για το μηριαίο είτε ο διπλός ήλος τύπου Rush είτε ο τηλεσκοπικός ήλος τύπου Sheffield, ο οποίος είναι και πιο εύχρηστος [6]. Τα παραπάνω υποστηρίζει και μια άλλη μελέτη, τονίζοντας όμως το όριο ηλικίας των 5 ετών, ενώ για ηλικίες κάτω των 5 ετών θεωρεί καταλληλότερους τους ελαστικούς ήλους τόσο για την κνήμη όσο και για το μηριαίο [4]. Σχετικά με την αποφυγή και την πρόληψη τόσο των καταγμάτων όσο και των παραμορφώσεων σε άτομα με Α.Ο., συνιστάται ο τηλεσκοπικός ήλος τύπου Bailey Rybow ο οποίος επιτρέπει συγχρόνως και την κατά μήκος αύξηση του οστού [7]. Οι παραμορφώσεις αντιμετωπίζονται είτε με διορθωτική οστεοτομία και συ-

γκράτηση με έναν από τους προαναφερθέντες ήλους, είτε με εξωτερική οστεοσυνθεση τόσο μονόπλευρου συστήματος όσο και συστήματος Ilizarov για σύγχρονη διόρθωση και επιμήκυνση [8,9]. Η ψευδάρθρωση καταγμάτων και διορθωτικών οστεοτομιών σε ασθενείς με Α.Ο. δεν είναι σπάνια [10] η δε θεραπεία με παμιδρονάτη ή αλεδρονάτη δεν φαίνεται να επηρεάζει τον χρόνο πώρωσης ή την αποφυγή ψευδάρθρωσης [11,12]. Η δημιουργία υπερπλαστικού πώρου μετά από κάταγμα ή διορθωτική οστεοτομία είναι σπάνια και έχει παρατηρηθεί σε άτομα με αρνητικό οικογενειακό ιστορικό, λευκό σκληρό, πρέπει δε να διαφοροδιαγνωστεί από εξαλλαγή σε οστεοσάρκωμα με βιοψία [13,14]. Δημιουργία υπερπλαστικού πώρου σε Α.Ο. τύπου IV είναι εξαιρετικά σπάνια και έχει παρατηρηθεί σε τρία αδέρφια [13,14]. Το ερώτημα που απασχόλησε πολλούς ερευνητές ήταν εάν υπάρχει κάποιο φάρμακο που να τροποποιεί και να βελτιώνει την πορεία της νόσου. Έτσι μελετήθηκε η επίδραση της χορήγησης παμιδρονάτης, της αλεδρονάτης και της αυξητικής ορμόνης σε ασθενείς με Α.Ο. [15]. Η κυκλική χορήγηση ενδοφλέβιας παμιδρονάτης για 1-4 χρόνια είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της οστικής μάζας, την αύξηση του πάχους του φλοιού (βιοψία λαγονίου), την ελάττωση του πόνου και της συχνότητας των καταγμάτων, την αύξηση του βάρους και του ύψους καθώς και την βελτίωση της ποιότητας ζωής [16-19] και [21-23]. Άλλοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι τα ευεργετικά αποτελέσματα της χορήγησης της παμιδρονάτης περιορίζονται μόνο στην ελάττωση εμφάνισης καταγμάτων στους σπόνδυλους και τα άνω άκρα [20]. Τα ίδια αποτελέσματα φαίνεται να έχει και η χορήγηση αλεδρονάτης τόσο σε μια ανεξάρτητη μελέτη όσο και σε έρευνα συγκριτικά με την παμιδρονάτη [24-27]. Η θεραπεία με αυξητική ορμόνη βρίσκεται σε αρχικά σταδία. Μια μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με αυξημένο P.I.C.P. (ένα προπεπτίδιο στην αλυσίδα παραγωγής του κολλαγόνου τύπου Ι) εμφανίζουν αύξηση της οστικής μάζας, ελάττωση των καταγμάτων και καλύτερη ποιότητα ζωής [28]. Η γονιδιακή θεραπεία και η μεταμόσχευση μεσεγχυματικών κύτταρων σε έμβρυο, βρίσκονται σε αρχικά σταδία με ελπιδοφόρες προσδοκίες [29-31].

Correspondence
S.G. Paraschou,
Emmanouil Papa 9[E],
57010, Retziki Thessalonikis, Greece

Αλληλογραφία:
Σ.Γ. Παράσχου,
Εμμανουήλ Παπά 9[Ε],
57010, Ρετζίκι Θεσσαλονίκης

Βιβλιογραφία

1. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. Lancet 2004; 363(9418):1377-11385.
2. Louis Solomon,David J. Warwick, Selvadurai Nayagam (2001). Appley's System of Orthopaedics and Fractures. Arnold. London.
3. Rios D, Vieira AL, Tenuta LM, Machado MA. Osteogenesis imperfecta and dentinogenesis imperfecta: associated disorders. Quintessence Int 2005; 36(9):695-701.
4. Boutaud B, Laville JM. Elastic sliding central medullary nailing with osteogenesis imperfecta. Fourteen cases at eight years follow up. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot 2004; 90(4):304-311.
5. Sulko J, Radlo W. Osteogenesis imperfecta-operative treatment on lower extrimities in children with osteogenesis imperfecta. Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol 2005; 70(3):189-193.
6. Joseph B, Rebello G, B CK. The choice of intramedullary devices for the femur and the tibia in osteogenesis imperfecta. J Pediatr Orthop B 2005; 14(5):311-319.
7. Radkowski CA, Fitch RD, Hardaker WT Jr. Arthroscopic - assisted revision of telescopic rods in osteogenesis imperfecta. Arthroscopy 2005; 21(1):93-97.
8. Saldanha KA, Saleh M, Bell MJ, Fernandes JA. Limb lengthening and correction of deformity in lower limbs of children with osteogenesis imperfecta. J Bone Joint Surg Br 2004; 86(2):259-265.
9. Panzica M, Garapati R, Zelle B, Tscherne H, Pape HC. Combination of femoral fracture treatment and corrective osteotomy in a child with osteogenesis imperfecta. Arch Orthop Trauma Surg 2004; 124(5):341-345.
10. Agarwall V, Joseph B. Non-union in osteogenesis imperfecta. J Pediatr Orthop B 2005; 14(6):451-455.
11. Pizones J, Plotkin H, Parra-garcia JI, Alvarez P, Gutierrez P, Bueno A, Fernandez-Arrovo A. Bone healing in children with osteogenesis imperfecta treated with biphosphonates. J Pediatr Orthop 2004; 25(3):332-335.
12. Munns CF, Rauch F, Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Delayed osteotomy but not fracture healingin paediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate. J Bone Miner Res 2004; 19(11):1779-1786.
13. Takahashi S, Okada K, Nagasawa H, Shimada Y,

Sakamoto H, Itoi E. Osteosarcoma occuring in osteogenesis imperfecta. Virchows Arch 2004; 444(5):454-458.
14. Ramirez N, Vililla FE, Colon M, Flynn JM. Osteogenesis imperfecta and hyperplastic callus formation in the family :a report of three cases and review of the literature. J Pediatr Orthop B 2003; 12(2):88-96.
15. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta, current and future medical treatment. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2005; 139(1):31-37.
16. Zeitlin L, Rauch F, Travers R, Munns C, Glorieux FH. The effect of cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta type V. Bone 2006; 38(1):13-20.
17. Land C, Rauch F,Glorieux FH. Cyclical intravenous pamidronate treatment affects metaphyseal modeling in growing patients with osteogenesis imperfecta. J Bone Mine Res 2006; 21(3):374-379.
18. Forin V, Arabi A, Guigonis V, Filipe G, Bensman A, Roux C. Benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta :an open prospective study. Joint Bone Spine 2005; 72(4):313-318.
19. Munns CF, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. J Bone Miner Res 2005; 20(7):1235-1243.
20. Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, Reynolds JC , Cann CE, Chernoff EJ, Hill SC, Gerber LH, Marini JC. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. J Bone Miner Res 2005; 20(6):977-986.
21. Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux FH. Height and weight development during four years of therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta types I,III and IV. Pediatrics 2003; 111(5Pt1):1030-1036.
22. Shapiro JR, McCarthy EF, Rossiter K, Ernest K, Gelman R, Fedarko N, Santiago HT, Bober M. The effect of intravenous pamidronate on bone mineral density, bone histomorphometry, and parameters of bone turnover in adults with type IA osteogenesis imperfecta. Calcif Tissue Int 2003; 72(2):103-112.
23. Rauch F, Munns C, Land C, Glorieux FH. Pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of treatment discontinuation. J Clin Endocrinol Metab 2006; [Epub ahead of print].
24. Cho TJ, Choi IH, Chung CY, Yoo WJ, Park MS, Park YK. Efficacy of oral aledronate in children with osteogenesis imperfecta. J Pediatr Orthop 2005; 25(5):607-612.
25. Dimeglio LA, Ford L, McClintock C, Peacock M. A comparison of oral and intravenous bophasphonate therapy for children with osteogenesis imperfecta. J Pediatr Endocrinol Metab 2005; 18(1):43-53.
26. Vyskocil V, Pikner R, Kutilek S. Effect of aledronate therapy in children with osteogenesis imperfecta. Joint Bone Spine 2005; 72(5):416-423.
27. Seikaly NG, Kopanati S, Salhab N, Waber P, Patterson D, Browne R, Herring JA. Impact of aledronate on quality of life in children with osteogenesis imperfecta. J Pediatr Orthop 2005; 25(6):786-791.
28. Marini JC, Hopkins E, Glorieux FH, Chrousos GP, Reynolds JC, Gundberg CM, Reing CM. Positive linear growth and bone responses to growth hormone treatment in children with types III and IV osteogenesis imperfecta: high predictive value of the carboxyterminal propeptide of type I procollegen. J Bone Miner Res 2003; 18(2):237-243.
29. Nivibizi C, Wang S, Mi Z, Robbins PD. Gene therapy approaches for osteogenesis imperfecta. Gene Ther 2004; 11(4):408-416.
30. Chamberlain JR, Schwarze U, Wang PR, Hirata RK, Hankenson KD, Pace JM, Underwood RA, Song KM, Sussman M, Byers PH, Russell DW. Gene targeting in stem cells from individuals with osteogenesis imperfecta. Science 2004; 303(5661):1198-1201.
31. Le Blanc K, Gotherstrom C, Ringden O, Hassan M, McMahon R, Horwitz E, Anneren G, Axelsson O, Nunn J, Ewald U, Norden-Lindeberg S, Jansson M, Dalton A, Astrom E, Westgren M. Fetal mesenchymal stem-cell engraftment in bone after in utero trasplantation in a patient with severe osteogenesis imperfecta. Transplantation 2005; 79(11):1607-1614.

ΟΣΤΟΥΝ (2007) 18 (3): 186-194 Ανασκόπηση

Αγγείωση του περονιαίου οστεοδερματικού κρημνού

Δ. ΠΑΠΑΔΗΜΑΣ, Σ. ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΥ
Εργαστήριο Περιγραφικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Περίληψη

Η περόνη πλεονεκτεί σημαντικά έναντι άλλων οστών στην αποκατάσταση οστικών κακώσεων, προσεγγίζοντας παράλληλα περισσότερο από κάθε άλλο οστό τις ανατομικές (ύψος, πλάτος, πάχος φλοιώδους οστού), αλλά και τις εμβιομηχανικές ιδιότητες του οστού της κάτω γνάθου. Η τμηματική αγγείωση της περόνης, που επιτρέπει την εκτέλεση πολλαπλών οστεοτομιών, αλλά και η ανατομική θέση της περόνης, που επιτρέπει την ταυτόχρονη χειρουργική επέμβαση σε δύο χειρουργικές ομάδες, έχουν καταστήσει τον περονιαίο οστεοδερματικό κρημνό βασική επιλογή για την ανακατασκευή μεγάλων ελλειμμάτων τόσο στην κάτω γνάθο όσο και στα οστά των άκρων. Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η παρουσίαση των νεότερων δεδομένων της διεθνούς βιβλιογραφίας όσον αφορά την αγγείωση του ελεύθερου περονιαίου μοσχεύματος, του οστού της περόνης και του δέρματος της έξω πλευράς της κνήμης. Το ελεύθερο περονιαίο μόσχευμα μπορεί να περιλαμβάνει είτε την εγγύς επίφυση της περόνης, οπότε βασίζεται στα πρόσθια κνημιαία αγγεία, είτε μέρος της διάφυσης της περόνης, οπότε βασίζεται στην περονιαία αρτηρία. Η ιγνυακή αρτηρία χορηγεί την πρόσθια και την οπίσθια κνημιαία αρτηρία. Η οπίσθια κνημιαία αρτηρία χορηγεί την περονιαία αρτηρία. Ανατομικές παραλλαγές που έχουν παρατηρηθεί και περιγραφεί αποτελούν η «μεγάλη περονιαία αρτηρία», η οποία στην περίπτωση αυτή αποτελεί την επικρατούσα ή τη μοναδική αρτηρία που αιματώνει το πόδι ή η έκφυση της περονιαίας αρτηρίας από την πρόσθια κνημιαία αρτηρία ή την ιγνυακή αρτηρία. Στο φλεβικό δίκτυο οι ανατομικές παραλλαγές είναι συνηθέστερο φαινόμενο σε σύγκριση με το αρτηριακό, αλλά πάντα παρατηρούνται δύο δορυφόρες φλέβες, παράλληλες στην περονιαία αρτηρία, οι οποίες είτε συνενώνονται σε μια ενιαία περονιαία φλέβα (79%) είτε όχι (21%). Τα αγγεία που αιματώνουν το δέρμα στην έξω πλευρά της κνήμης εκπορεύονται από τις βασικές αρτηρίες ή από τους μυικούς κλάδους των αρτηριών αυτών. Διατρυπούν την εν τω βάθει περιτονία σε επιμήκεις σειρές είτε γειτνιάζοντας στο μεσομύιο διάφραγμα είτε μεταξύ των τενόντων. Κατά την πορεία τους χορηγούν σταθερά κλάδους προς τα οστά, τους μύες, το λίπος, τα νεύρα και την περιτονία και αφού διαπεράσουν την εν τω βάθει περιτονία διαμορφώνουν ένα συνεχές δίκτυο εντός του δέρματος. Η περονιαία αρτηρία χορηγεί αφενός μεν περιοστικούς κλάδους, οι οποίοι διαμορφώνουν ένα πλέγμα, που ενθυλακώνει το οστό, αφετέρου δε την τροφοφόρα αρτηρία της περόνης, η οποία εισδύει δια του ομώνυμου τροφοφόρου τρήματος στο οστό και διαιρείται εντός του μυελικού αυλού σε ανιόντα και κατιόντα κλάδο. Η αιματική παροχή προς το περιόστεο αυξάνεται όταν η μυελική παροχή παραβλάπτεται και αντιστρόφως, γεγονός που ερμηνεύει γιατί κατά την επέμβαση ανακατασκευής της κάτω γνάθου η διαίρεση του οστού της περόνης σε τμήματα, έτσι ώστε να αποδίδεται η καμπυλότητα της γνάθου, δεν περιορίζει την αιματική ροή σε κάθε τμήμα.

Λέξεις κλειδιά: Οστεοδερματικός Κρημνός της Περόνης, Αγγειόσωμα, Ιγνυακή Αρτηρία, Πρόσθια και Οπίσθια Κνημιαία Αρτηρία, Περονιαία Αρτηρία, Διατιτρώντα Αγγεία

Vascularization of the osteocutaneous free fibular flap

D. PAPADIMAS, S. ANAGNOSTOPOULOU
Department of Descriptive Anatomy, Athens University Medical School, Athens Greece

Summary

The fibula is considered to be the most suitable bone to bridge long span defects and the bone that best matches the anatomic (height, width, cortical thickness) and biomechanical properties of the mandible. Apart from that its segmental blood supply permits numerous ostetomy sites. Its anatomic location allows a two team approach. In this way the fibular osteocutaneous free transfer represents the workhorse procedure in the reconstruction of large mandibular defects and defects of the extremities. The aim of this paper is to present the results of investigations as regards to the vascular anatomy of the free fibular graft and define the blood supply to the fibula and to the lateral skin of the tibia. The free fibular graft may include the proximal epiphyseal part of the fibula and it is based on the anterior tibial vessels or it may contain the diaphyseal part of the fibula based on the peroneal artery. The popliteal artery is usually divided into the classically described pattern of anterior and posterior tibial artery, that gives off the peroneal artery, but anatomical variations are often observed. The peroneal magnus artery may be the dominant or solitary artery supplying the foot or the origin of the peroneal artery may arise from the anterior tibial or popliteal artery. Venous variations are not only more prevalent, but seem to be the rule, although consistent patterns can be identified. Two venae comi-

tants one to each side and paralleling the course of the peroneal artery are always found. They either coalesce into a single peroneal vein (79%) or don't (21%). The cutaneous vessels arise from the principal arteries or their muscular branches. They pierce the deep fascia in longitudinal rows in the vicinity of the intermuscular septa or beside the tendons. During their course they invariably supply branches to each tissue they pass including bone, muscle, fat, nerve and fascia. After piercing the deep fascia their branches radiate in all directions forming a continous network within the integument. The peroneal artery supplies the fibular shaft simmultaneously via the periosteal and the medullary route. The periosteal supply is characterised by numerous arteries and veins forming a continous vascular network ensheathing the bone. The medullary vessels are anatomically identifiable enterring the medullary canal usually through one foramina nutriciae before dividing into an ascending and a descending branch. The periosteal blood flow is increased when the medullary supply is damaged and the medullary flow is increased when the periosteal supply is damaged. In this way when the fibular graft is being used for mandibular reconstruction it can be divided into segments in order to follow the mandibular curvature without compromising the blood supply to each segment.

Keywords: Osteocutaneous Free Fibular Flap, Angiosome, Popliteal Artery, Anterior and Posterior Tibial Artery, Peroneal Artery, Perforator Vessels

Εισαγωγή

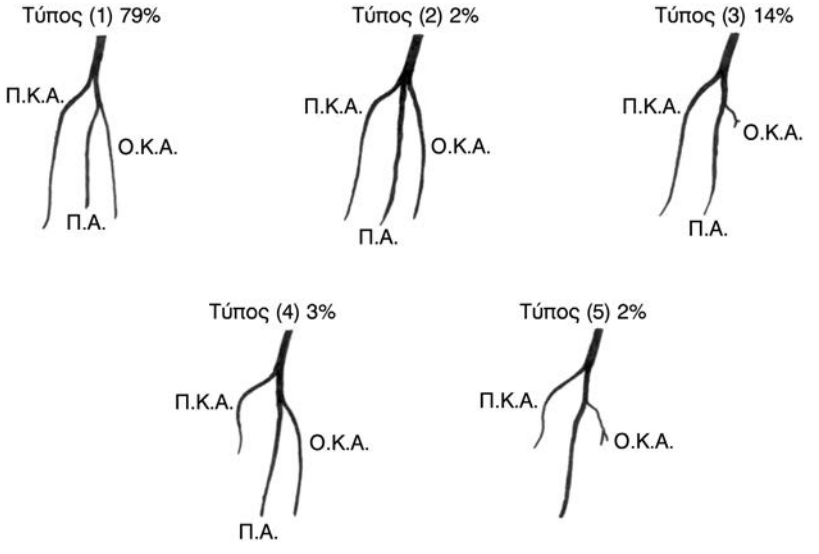
Το 1973 η μεταφορά της περόνης αποτελούσε το αντικείμενο μελέτης ταυτόχρονα για τους O'Brien στην Αυστραλία και Ueba στην Ιαπωνία. Ωστόσο πρώτοι οι Taylor, Miller και Ham δημοσίευσαν το 1975 δύο περιπτώσεις μεταφοράς της περόνης για την ανακατασκευή της κνήμης μετά από τραυματισμούς στα κάτω άκρα [1,2]. Η χρήση του περονιαίου οστικού κρημνού γρήγορα επεκτάθηκε και στην ανακατασκευή της κάτω γνάθου, μετά από τραυματισμούς ή από ευρεία εκτομή στα πλαίσια της χειρουργικής αντιμετώπισης όγκων της περιοχής, ιδίως των κακοήθων. Σύμφωνα με τους Seikely και συν. [3], η περόνη είναι το καταλληλότερο οστό από πλευράς διαστάσεων για την ανακατασκευή της κάτω γνάθου και ακολουθείται από την λαγόνια ακρολοφία και την κλείδα. Επίσης από πλευράς αντοχής, που εξετάστηκε με τη δοκιμασία θραύσης τριών σημείων και τη δοκιμασία έλξης κοχλία, διαπιστώθηκε οτι και πάλι η περόνη είναι η καλύτερη επιλογή ακολουθούμενη από την κλείδα, την ωμοπλάτη, τη λαγόνια ακρολοφία, τα μετατάρσια οστά, την κερκίδα και τις πλευρές με αυτή τη σειρά [3]. Ένα ακόμα πλεονέκτημα της αγγειούμενης περόνης είναι το μεγάλο μήκος του οστού που μπορεί να ληφθεί και μπορεί να φτάσει έως και τα 20 εκ. [4]. Μόνο η αγγειούμενη περόνη επιτρέπει τη λήψη συνεχούς οστικού τμήματος μήκους άνω των 14 εκ. [5]. Η ποιότητα και το σχήμα του οστού εξασφαλίζουν την δυνατότητα για τοποθέτηση εμφυτευμάτων. Επιπλέον η τμηματική αίματωση του οστού, από περιοστικούς κλαδίσκους προερχόμενους κυρίως από την περονιαία αρτηρία επιτρέπει πλήρη ελευθερία στην επιλογή της θέσης και του αριθμού των οστεοτομιών. Πέρα από αυτά υπάρχει η δυνατότητα για λήψη και δερματικής νησίδας και μυός μαζί με το οστό, για την αντιμετώπιση και ελλειμμάτων μαλακών μορίων. Ο κρημνός επίσης φέρει αγγειακό μίσχο ικανού μήκους, που δεν απαιτεί επιμήκυνση με φλεβικά μοσχεύματα, τα δε αγγεία που περιλαμβάνει είναι μεγάλης διαμέτρου οπότε είναι δυνατό να αναστομωθούν με μικροχειρουργικές τεχνικές. Για την αναστόμωση του μίσχου στη λήπτρια χώρα χρησιμοποιείται κάποιος κλάδος της έξω καρωτίδας και η έξω ή η έσω σφαγίτιδα. Τέλος, η εντόπιση του κρημνού αυτού επιτρέπει την άνετη, ταυτόχρονη προσέγγιση του ασθενούς από δύο χειρουργικές ομάδες, μια στη λήπτρια και μια στη δέκτρια χώρα, γεγονός που μειώνει σημαντικά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης [6].

Αγγείωση της περόνης

Α) Αρτηριακή άρδευση

Το κάτω άκρο στην περιοχή μεταξύ γόνατος και ποδοκνημικής διάρθρωσης αρδεύεται από τέσσερις βασικές αρτηρίες, τεσσάρων αγγειοσωμάτων (angiosome), οι οποίες είναι η ιγνυακή, η πρόσθια κνημιαία, η οπίσθια κνημιαία και η περονιαία αρτηρία. Με τον όρο αγγειόσωμα εννοείται η τρισδιάστατη δομή που περιλαμβάνει δέρμα-μυ-οστό και αιματώνεται από μία μόνο βασική αρτηρία. Τα αγγειοσώματα ως τρισδιάστατες δομές συναρμόζονται μεταξύ τους όπως οι φέτες ενός πορτοκαλιού. Γειτονικά αγγειοσώματα συνδέονται μεταξύ τους εντός των ιστών είτε με αληθείς αναστομώσεις χωρίς να παρατηρείται αλλαγή στη διάμετρο των αγγείων, είτε με μειωμένης διαμέτρου αρτηριακούς κλάδους (reduced caliber choke arteries) [7]. Όλα τα μυϊκά διαμερίσματα στην περιοχή της κνήμης αιματώνονται από δύο τουλάχιστον αγγειοσώματα εκτός από το πρόσθιο διαμέρισμα της κνήμης, όπου οι μύες αιματώνονται από ένα. Μετά την εκτομή του περονιαίου οστεοδερματικού κρημνού οι μύες που πριν αρδεύονταν από την περονιαία αρτηρία χάνουν μέρος της αγγείωσής τους. Η αποκατάσταση της αιμάτωσής τους εξασφαλίζεται με κάποια καθυστέρηση χάρη σε ένα φαινόμενο διάνοιξης των αναστομωτικών αγγείων μεταξύ των γειτονικών αγγειοσωμάτων που παρατηρείται όταν κάπου συμβεί διακοπή στην παροχή αίματος [8].

Στα κλασικά συγγράμματα ανατομικής περιγράφεται η συνηθέστερη εικόνα των αγγείων σύμφωνα με την οποία η ιγνυακή αρτηρία εκτείνεται από το τρήμα των



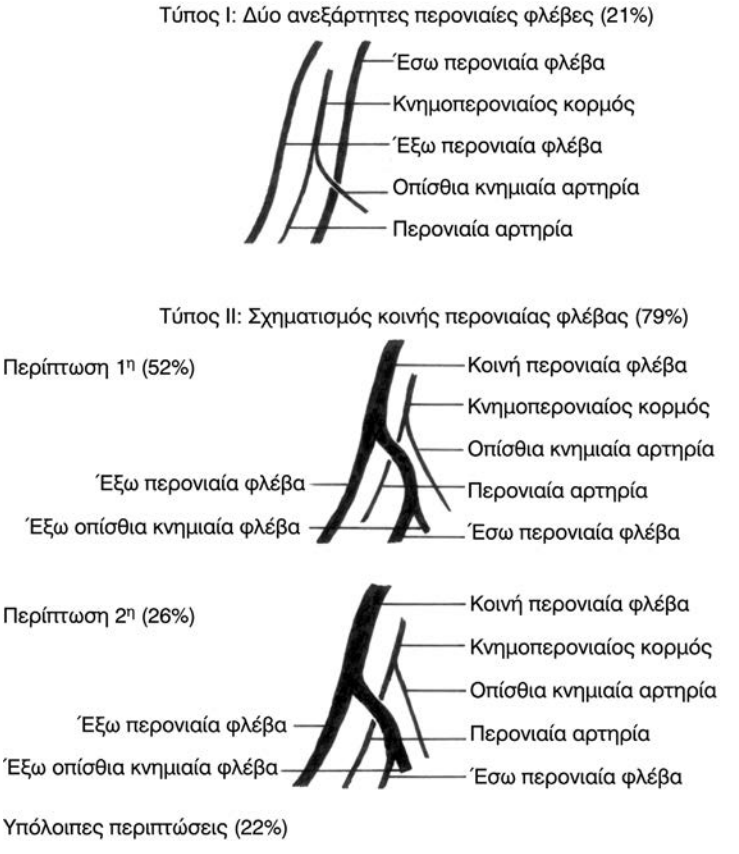
Σχ. 1. Παραλλαγές στην αρτηριακή αιμάτωση του κάτω άκρου, όσον αφορά την πρόσθια κνημιαία αρτηρία (Π.Κ.Α.), την οπίσθια κνημιαία αρτηρία (Ο.Κ.Α.) και την περονιαία αρτηρία (Π.Α.). Μετασχεδίαση από τους Taylor και συν. [7].

προσαγωγών μυών έως το τενόντιο τόξο που ενώνει τις δυο κεφαλές του υποκνημίδιου μυός, όπου και διαιρείται στην πρόσθια και στην οπίσθια κνημιαία αρτηρία. Η πρόσθια κνημιαία αρτηρία διέρχεται δια του άνω τρήματος του μεσόστεου συνδέσμου φερόμενη από το οπίσθιο στο πρόσθιο διαμέρισμα της κνήμης και κατέρχεται επί του μεσόστεου συνδέσμου, μεταξύ των πρόσθιων κνημιαίων μυών έως το κάτω χείλος του σταυρωτού συνδέσμου του ποδός, οπότε μεταπίπτει στη ραχιαία αρτηρία του άκρου ποδός. Η οπίσθια κνημιαία αρτηρία πορεύεται υπό το εν τω βάθει πέταλο της κνημιαίας περιτονίας ανάμεσα στην επιπολής και την εν τω βάθει στοιβάδα των οπίσθιων μυών της κνήμης μέχρι πίσω από το έσω σφυρό, όπου εντός του λακιδωτού συνδέσμου διαιρείται σε έσω και έξω πελματιαία αρτηρία. Η περονιαία αρτηρία εκφύεται από την οπίσθια κνημιαία αρτηρία υπό οξεία γωνία, 2-3 εκ. περιφερικά του αυχένα της περόνης και πορεύεται συνοδευόμενη από δύο δορυφόρες φλέβες κατά μήκος του μακρού καμπτήρα του μεγάλου δακτύλου έως την πτέρνα, όπου χορηγεί τους έξω πτερνιαίους κλάδους. Επιπλέον, η πρόσθια και η οπίσθια κνημιαία αρτηρία κατέρχονται μεταξύ του γόνατος και της ποδοκνημικής διάρθρωσης διατηρώντας σταθερή τη διάμετρό τους, ενώ η διάμετρος της περονιαίας αρτηρίας προοδευτικά μείωνεται στο ήμισυ της αρχικής της διαμέτρου [9]. Η τροφοφόρα αρτηρία της περόνης είναι εξαιρετικά λεπτή. Εκφύεται αντίστοιχα προς το όριο άνω και μέσου τριτημορίου της περόνης από την περονιαία αρτηρία και εισέρχεται κατερχόμενη στο ομώνυμο τρήμα [10]. Σύμφωνα με μελέτη των McKee και συν. [11], οι Καυκάσιοι έχουν σε ποσοστό 86.4% ένα μόνο τροφοφόρο τρήμα στην περόνη, στο 7.7% δύο τροφοφόρα τρήματα, στο 5.6% κανένα ορατό τροφοφόρο τρήμα, ενώ στο 0.3% παρατηρούνται τρία τροφοφόρα τρήματα. Στο 96% τα τρήματα εντοπίζονται στο μέσο τριτημόριο της περόνης πάνω ή σε επαφή με το έσω χείλος, ανάμεσα στην έσω και την οπίσθια επιφάνεια της περόνης [11].

Σύμφωνα με άλλη μελέτη σε δείγμα Κορεατών, το τροφοφόρο τρήμα της περόνης στο 75.8% απαντάται στην οπίσθια επιφάνεια της περόνης, στο 19.7% στο έσω χείλος και στο 3% στην έσω επιφάνεια [12]. Σύμφωνα με την ίδια μελέτη η έκφυση της περονιαίας αρτηρίας γίνεται από την οπίσθια κνημιαία αρτηρία σε ποσοστό 95.2%, ενώ σε ποσοστό 4.8% από την ιγνυακή όταν δεν υπάρχει οπίσθια κνημιαία. Η απόσταση δε της έκφυσης της περονιαίας αρτηρίας από την κεφαλή της περόνης είναι περίπου 6.3 εκ. [12], ενώ στους Καυκάσιους είναι περίπου 8 εκ. [13].

Πέρα όμως από την τυπική ανατομική εικόνα, παρατηρούνται συχνά ανατομικές παραλλαγές στην αγγείωση του κάτω άκρου σε ποσοστά που ποικίλλουν. Σύμφωνα με τους Taylor και συν. [7] το ποσοστό των παραλλαγών φτάνει το 21%. Η περονιαία αρτηρία όμως είναι πάντοτε παρούσα. Πιο συγκεκριμένα οι Taylor και συν. διέκριναν πέντε τύπους στον τρόπο αγγείωσης του άκρου (Σχήμα 1):

Α) Στο 79% διαπιστώνεται η συνηθισμένη εικόνα με διχασμό της ιγνυακής σε πρόσθια και οπίσθια κνημιαία αρτηρία, την δε οπίσθια κνημιαία να συ-



Σχ. 2. Παραλλαγές στη φλεβική παροχέτευση του κάτω άκρου στην περιοχή της κνήμης. Μετασχεδίαση από Hallock [21].

νεχίζει για ποικίλο διάστημα ως κνημοπερονιαίος κορμός και να δίδει την περονιαία αρτηρία. Όσο πιο βραχύς είναι ο κνημοπερονιαίος κορμός, τόσο μακρύτερος είναι ο μίσχος της περονιαίας αρτηρίας και αντιστρόφως.

Β) Στο 2% παρατηρείται τριχασμός της ιγνυακής αρτηρίας γεγονός που εξασφαλίζει στο χειρουργό ικανό μήκος στον μίσχο της περονιαίας αρτηρίας.

Γ) Στο 14% η οπίσθια κνημιαία αρτηρία είναι μικρή ή απούσα και πάλι όμως είναι εφικτή η μεταμόσχευση της περόνης με βάση την περονιαία αρτηρία αλλά πρέπει να δοθεί μεγάλη προσοχή στα πρόσθια κνημιαία αγγεία.

Δ) Στο 3% η πρόσθια κνημιαία αρτηρία είναι μικρή και προς τα άπω αντικαθίσταται από την περονιαία. Επιπλέον κλάδοι προς την κεφαλή και την εγγύς διάφυση της περόνης εξακολουθούν να παρατηρούνται.

Ε) Στο 2% διαπιστώνεται οτι η περονιαία αρτηρία είναι η μόνη μεγάλη αρτηρία που αιματώνει το πόδι [7].

Υπό φυσιολογικές συνθήκες η αιμάτωση του ποδιού γίνεται κυρίως από την πρόσθια και την οπίσθια κνημιαία αρτηρία. Η περονιαία αρτηρία γίνεται η κυρίαρχη αρτηρία για την αιμάτωση του ποδιού σε περιπτώσεις συγγενών ανωμαλιών ή αρτηριοσκληρωτικών βλαβών των κνημιαίων αρτηριών που παρατηρούνται με συχνότητα 7-12% στο γενικό πληθυσμό, σύμφωνα με μελέτη των Lorenz και συν. [14]. Σύμφωνα με την ίδια μελέτη η περονιαία αρτηρία είναι δυνατό να απουσιάζει συγγενώς ή να έχει ασυνήθιστα βραχύ μήκος. Αυτό οφείλεται στο ότι η περονιαία αρτηρία μπορεί να πηγάζει από διάφορα σημεία του κνημοπερονιαίου κορμού [14]. Στην περίπτωση που ελλείπουν συγγενώς και οι δύο κνημιαίες αρτηρίες τότε η περονιαία αρτηρία γίνεται η κύρια τροφοφόρα αρτηρία του ποδιού και η ανατομική αυτή παραλλαγή (peronea arteria magna) συνιστά αντένδειξη για την μεταφορά της περόνης [15]. Σύμφωνα με τους Rosson και Singh [16] η συχνότητα της παραλλαγής αυτής είναι 5.3%. Σύμφωνα με τους Lutz και συν. [17] και Lutz και συν. [18] η συχνότητα στην οποία απαντάται η παραπάνω παραλλαγή είναι 0.2-0.9%.

Σύμφωνα με τους Kessler και συν. [19], σε ασθενείς υποψήφιους για μεταφορά περονιαίου οστικού-οστεο-

μυοδερματικού κρημνού, που υποβλήθηκαν σε αγγειογραφία κάτω άκρου, δεν παρατηρήθηκε η τυπική εικόνα των τριών αρτηριών στο 13% και στα δυο άκρα, στο 8% μόνο στο αριστερό άκρο και στο 4% μόνο στο δεξί άκρο [19]. Όταν λείπει η οπίσθια κνημιαία αρτηρία, υπάρχει ο άπω αναστομωτικός κλάδος που συνδέει την οπίσθια κνημιαία και την περονιαία αρτηρία και είναι αρκετά μεγάλος ώστε να αιματώνει την πελματιαία επιφάνεια του ποδιού. Εάν λείπει η πρόσθια κνημιαία ή είναι εξαιρετικά λεπτή, τότε ο άπω διατιτρών κλάδος της περονιαίας αρτηρίας αιματώνει την πρόσθια επιφάνεια της κνήμης και τη ραχιαία επιφάνεια του άκρου ποδός [20]. Η περονιαία αρτηρία δεν απουσίαζε ποτέ, οπότε η περόνη μπορούσε πάντα να χρησιμοποιηθεί ως μόσχευμα με μίσχο την ομώνυμη αρτηρία. Εάν πάντως λείπει η πρόσθια ή η οπίσθια κνημιαία αρτηρία, τότε η απομάκρυνση της περόνης μαζί με την περονιαία αρτηρία θέτει σε κίνδυνο την αγγείωση του κάτω άκρου [19].

Β) Φλεβική αποχέτευση

Οι ανατομικές παραλλαγές στο φλεβικό δίκτυο στην περιοχή της κνήμης δεν είναι υπερβολή να πούμε πως αποτελούν τον κανόνα. Σύμφωνα με τον Hallock [21] σε μία μελέτη 29 κάτω άκρων διαπιστώθηκε ότι πάντα παρατηρούνταν δύο ξεχωριστές περονιαίες φλέβες, η έσω (μικρότερη) και η έξω που είναι παράλληλες με την περονιαία αρτηρία. Αυτές οι φλέβες σε ποσοστό 21% ήταν εντελώς ανεξάρτητες (Τύπος 1). Συγκεκριμένα, σε τέσσερις περιπτώσεις η έσω περονιαία φλέβα αναστομωνόταν με τις οπίσθιες κνημιαίες σχηματίζοντας την έσω κνημοπερονιαία δορυφόρα φλέβα, σε μία περίπτωση η έσω περονιαία προς τα άνω μετέπιπτε μόνη της στην έσω δορυφόρα φλέβα μόνη της, ενώ σε μια άλλη περίπτωση κάθε μια περονιαία δορυφόρα φλέβα πορευόταν μόνη της καταλήγοντας τελικά στην ιγνυακή φλέβα.

Στο 79% (Τύπος 2) οι δυο περονιαίες φλέβες αναστομώνονταν σχηματίζοντας την κοινή περονιαία φλέβα, η οποία ακολούθως συνεχίζει ως κνημοπερονιαια δορυφόρα φλέβα. Σε αυτή την κατηγορία:
1) στο 52% η έξω οπίσθια κνημιαία φλέβα εκβάλλει στην έσω περονιαία πριν το σχηματισμό της κοινής περονιαίας φλέβας,
2) στο 26% η έσω περονιαία φλέβα ήταν κλάδος της έξω οπίσθιας κνημιαίας φλέβας, η οποία στη συνέχεια αναστομώνεται με την έξω περονιαία φλέβα,
3) στο 4% η κοινή περονιαία φλέβα δεν επικοινωνεί με τις οπίσθιες κνημιαίες φλέβες ή
4) η κοινή περονιαία φλέβα αναστομώνεται με τις οπίσθιες κνημιαίες φλέβες για να σχηματίσουν την έσω κνημοπερονιαία δορυφόρα φλέβα στο 4% ή
5) μια μονήρη κνημοπερονιαία φλέβα σε ποσοστό 13% [21] (Σχήμα 2).

Γ) Διατιτρώντες κλάδοι

Πολύ μεγάλη σημασία για τον οστεοδερματικό περονιαίο κρημνό έχει η αγγείωση της δερματικής νησίδας. Σύμφωνα με τους Taylor και συν. [22], τα δερματικά αγγεία (αναφερόμενα ως διαφραγματοδερματικοί ή μυοδερματικοί κλάδοι) προέρχονται είτε από τις βασικές αρτηρίες (περονιαία, οπίσθια κνημιαία, πρόσθια κνημιαία), είτε από τους μυϊκούς κλάδους αυτών. Διατρυπούν την εν τω βάθει περιτονία σε επιμήκεις σειρές, γειτνιάζοντας στα ενδομυϊκά διαφράγματα ή στους τένοντες. Κατά την πορεία τους χορηγούν κλάδους σε κάθε ιστό από όπου περνούν, δηλαδή προς το οστό, το μυ ή το λιπώδη ιστό, όπως και κλάδους για νεύρα, τένοντες ή την περιτονία. Αφού διαπεράσουν την εν τω βάθει περιτονία φέρονται προς κάθε κατεύθυνση έχοντας μεγαλύτερο μήκος εκεί όπου το δέρμα είναι πιο ευκίνητο και εκεί όπου έρχονται σε σχέση με τα δερματικά νεύρα [22].

Στην άπω περιοχή της κνήμης, όπου δεν υπάρχουν μύες, τα αγγεία φτάνουν στο δέρμα όχι πλέον ως μυοδερματικοί διατιτρώντες κλάδοι, αλλά δια του συνδετικού ιστού ανάμεσα στους τένοντες. Στην εγγύς περιοχή της κνήμης οι δερματικοί κλάδοι συχνά εκπορεύονται ως τερματικοί κλάδοι από μυϊκές αρτηρίες και πορεύονται κοντά ή σε επαφή, (πάντως όχι μέσα) στο ενδομυϊκό διάφραγμα. Στο μέσο της κνήμης τα αγγεία πορεύονται κοντά στο διάφραγμα είτε σε επαφή είτε μέσα σε μύες και κατά την πορεία τους χορηγούν κλάδους σε οστά, σε μύες και άλλους ιστούς. Στην άπω περιοχή της κνήμης οι δερματικοί κλάδοι πορεύονται απευθείας προς το δέρμα, αλλά χορηγούν κλάδους προς τένοντες, οστά και το λιπώδη ιστό. Η δερματική νησίδα στον οστεοδερματικό περονιαίο κρημνό θα πρέπει να σχεδιάζεται στην άπω περιοχή της κνήμης ώστε να περιλαμβάνει τις απευθείας προς το δέρμα διαφραγματοδερματικές διατιτρώσες, που προέρχονται από την περονιαία αρτηρία, παρά να διακινδυνεύεται η ενδομυϊκή παρασκευή, για την ενσωμάτωση τελικών κλαδίσκων ενός από τους μυϊκούς κλάδους (ιδίως αυτών για τον μακρό πελματικό μυ) της περονιαίας αρτηρίας [22].

Σύμφωνα με τους Taylor και συν. [7], διατιτρώντες κλάδοι της περονιαίας αρτηρίας, σημαντικού μεγέθους, τέσσερις έως πέντε στον αριθμό, αναδύονται σε σχέση με το οπίσθιο μεσομύιο διάφραγμα. Εγγύς τείνουν να διατρυπούν τον μακρό πελματικό και τον μακρό περονιαίο μυ κοντά στο διάφραγμα, ενώ προς άπω αυτοί οι κλάδοι συνήθως περιβάλλουν το διάφραγμα και αναδύονται ανάμεσα από τον μακρό καμπτήρα του μεγάλου δακτύλου και τον βραχύ περονιαίο. Επίσης ένας μεγάλος διατιτρών κλάδος αναδύεται από την έξω πλευρά του Αχίλλειου τένοντα, πάνω από την ποδοκνημική διάρθρωση και δίδει εγ-

γύς και άπω κλάδους, που συνοδεύουν το γαστροκνήμιο νεύρο και τους κλάδους του [7].

Σύμφωνα με τους Carr και συν. [23], η περονιαία αρτηρία καθ' όλο της το μήκος, ανά 2-5 εκ., χορηγεί διαφραγματοδερματικούς αγγειακούς κλάδους, οι οποίοι διέρχονται είτε απευθείας εξωτερικά είτε μερικές φορές δια του άκρου του μακρού πελματικού, αντίστοιχα προς την επιφάνεια του έξω μεσομύιου διαφράγματος. Ο αριθμός των κλάδων αυτών ποικίλλει μεταξύ τεσσάρων και οκτώ. Η διάμετρός τους δε, είναι 0.4-1.5 χιλ. Οι αρτηριακοί αυτοί κλαδίσκοι συνοδεύονται και από φλεβίδια που εξασφαλίζουν την επικοινωνία μεταξύ του επιπολής και του εν τω βάθει φλεβικού δικτύου. Το τμήμα του δέρματος που αιματώνεται από την περονιαία αρτηρία εντοπίζεται στην οπίσθια-έξω επιφάνεια της κνήμης, έχοντας τον μεγάλο άξονα κατά μήκος της περόνης. Προκειμένου να διατηρηθούν αυτά τα αγγεία παρασκευάζεται μια ταινία του μακρού πελματικού και αυτή συμπεριλαμβάνεται στον περιτονιακό μίσχο. Ωστόσο, θεωρείται άσκοπο να συμπεριλαμβάνεται μεγάλη ποσότητα μυός μεταξύ της δερματικής νησίδας και της περόνης. Επιπλέον, τα τροφοφόρα αγγεία προς την περόνη εισδύουν σε αυτή από την οπίσθια-έσω επιφάνειά της, οπότε προτείνεται στην περιοχή αυτή να περιλαμβάνεται μεγαλύτερη ποσότητα μυικού ιστού, ώστε να διασφαλίζεται η αγγείωση του οστικού μοσχεύματος [23].

Σύμφωνα με τους Carriquiry και συν. [24], διαπιστώθηκε ότι η δερματική νησίδα δεν αιματώνεται μόνο από περιτονιοδερματικές αρτηρίες και μυοδερματικά διατιτρώντα αγγεία, αλλά και από τα διαφραγματοδερματικά αγγεία. Αυτά πορεύονται κατά μήκος του μεσομύιου διαφράγματος, διατρυπούν την περιτονία της γαστροκνημίας και διακλαδίζονται σε τρεις έως τέσσερις κλάδους που πορεύονται ακτινοειδώς αναστομούμενοι με διακλαδώσεις άλλων διαφραγματοδερματικών κλάδων. Συχνά οι διαφραγματοδερματικοί κλάδοι πριν περάσουν την περιτονία χορηγούν ένα κλάδο προς τους παρακείμενους μυς. Επίσης σημειώνουν, ότι για κάθε διαφραγματοδερματικό αγγείο υπάρχουν μία έως δύο συνοδές φλέβες. Οι διαφραγματοδερματικοί κλάδοι διακρίνονται σε:

1) Έσω: προερχόμενους από τα οπίσθια κνημιαία αγγεία, τέσσερις έως πέντε στον αριθμό με εξωτερική διάμετρο 0.5-1.5 χιλ. εντοπιζόμενους σε αποστάσεις από το έσω σφυρό 9-12 εκ., 17-19 εκ., 22-24 εκ. Η μέγιστη διάμετρος παρατηρήθηκε στα αγγεία που βρίσκονταν στο μέσο τριτημόριο.
2) Πρόσθιους έξω: προερχόμενους από τα πρόσθια κνημιαία αγγεία, έξι έως δέκα στον αριθμό, με εξωτερική διάμετρο 0.3-0.8 χιλ.
3) Οπίσθιους έξω: προερχόμενους από τα πρόσθια κνημιαία αγγεία, τρεις έως πέντε στον αριθμό, με διάμετρο 0.4-1.3 χιλ. Η μέγιστη διάμετρος διαπιστώθηκε στα αγγεία που εντοπίζονταν κοντά στα δύο άκρα της διάφυσης της περόνης [24].

Σύμφωνα με τους Schusterman και συν. [25], το δέρμα που επικαλύπτει το οπίσθιο-έξω μεσομύιο διάφραγμα προέρχεται από διατιτρώντα αγγεία εκπορευόμενα από το επιπολής μυικό διαμέρισμα. Η πλειοψηφία των διατιτρώντων αγγείων εντοπίζεται εγγύς εκεί όπου ο μακρός πελματικός είναι παχύτερος. Οι διαφραγματοδερματικοί κλάδοι είναι λιγότεροι και εντοπίζονται πιο άπω. Σε αυτούς περιλαμβάνονται και αγγεία που πορευόνται σε πολύ στενή επαφή με τους μυς, αλλά όχι εντός αυτών [25].

Σύμφωνα με τους Choi και συν. [12] παρατηρήθηκε οτι από την περονιαία αρτηρία χορηγούνται κατά μέσο όρο 5.2 μυοδερματικοί διατιτρώντες κλάδοι που διαπερνούν τον μακρό περονιαίο και τον μακρό καμπτήρα του μεγάλου δακτύλου 2.4 διαφραγματοδερματικοί διατιτρώντες κλάδοι με το αγγειούμενο από αυτούς δέρμα να εντοπίζεται στην ένωση του μέσου και κατώτερου τριτημορίου της περόνης. Σύμφωνα με τους παραπάνω συγγραφείς, αφού κυριαρχούν οι μυοδερματικοί διατιτρώντες κλάδοι, είναι αναγκαία και η λήψη 1 εκ. τουλάχιστον μυός γύρω από την περόνη κατά την εκτομή της περόνης [12].

Σύμφωνα με μελέτη των Heitman και συν. [13] αναγνωρίστηκαν 95 διατιτρώντες κλάδοι από την περονιαία αρτηρία σε 20 περιπτώσεις, δηλαδή 4.8 ανά περίπτωση. Από αυτούς 32 (34%) ήταν μυοδερματικοί, διέρχονταν δε οι 22 από τον μακρό πελματικό και οι 10 από τον μακρό καμπτήρα του μεγάλου δακτύλου και εντοπίζονταν στα εγγύς δύο τριτημόρια. Οι υπόλοιποι 63 (66%) ήταν διαφραγματοδερματικοί κλάδοι, οι οποίοι εντοπίζονται στα κάτω δύο τριτημόρια της κνήμης και μάλιστα πιο πίσω από την περόνη. Το εύρος της διανομής των δερματικών διατιτρώντων αγγείων σε προσθιοπίσθια κατεύθυνση είναι μεταξύ οπίσθιου ορίου περόνης και 3.1 εκ. πίσω από αυτό, η δε εξωτερική διάμετρός τους είναι περίπου 0.6 χιλ. [13].

Αυτά τα αποτελέσματα μοιάζουν με εκείνα των Yoshimura και συν. [26] οι οποίοι σε 43 περιπτώσεις ανέφεραν 205 διατιτρώντες δερματικούς κλάδους εκπορευόμενους από την περονιαία αρτηρία, οι οποίοι διακρίνονται σε μυοδερματικούς στο 71% και διαφραγματοδερματικούς στο 29% [26].

Σύμφωνα με τους Yoshimura και συν. [27], υπάρχουν τρεις τύποι κλάδων της περονιαίας αρτηρίας, που αιματώνουν το δέρμα της έξω επιφάνειας του ποδιού:

Τύπου Α: Απαντούν στο άνω τριτημόριο, πορεύονται ενδομυϊκά δια του μακρού περονιαίου.

Τύπου Β: Σε όλο το μήκος της περιοχής της κνήμης, διερχόμενοι δια του μακρού πελματικού και των

περονιαίων μυων, δίδοντας μυϊκούς κλάδους πριν εισέλθουν στο δέρμα.

Τύπου Γ: Απαντούν στο μέσο και άπω τριτημόριο και περνούν στο δέρμα χωρίς να χορηγήσουν μυϊκούς κλάδους. Οι ίδιοι δε πρότειναν τη σχεδίαση κρημνού βασισμένου στις αρτηρίες τύπου Γ ώστε να παρακολουθείται η ζωτικότητα του υποκειμένου οστού [27].

Οι Jones και συν. [28] σε μελέτη 60 πτωμάτων παρατήρησαν ένα κυρίαρχο διατιτρώντα κλάδο να διατρυπά τον μακρό πελματικό ή τον μακρό καμπτήρα μυ του μεγάλου δακτύλου, σε ποσοστό 67%. Διακριτές διαφραγματικές διατιτρώσες παρατηρήθηκαν με τη χρήση μεγεθυντικών φακών σε ποσοστό 75%, ενώ δεν διαπιστώθηκαν στο 25%. Σύμφωνα με την ίδια μελέτη η δερματική νησίδα πρέπει να σχεδιάζεται πάνω από το άπω τριτημόριο της κνήμης ποδιού, με σχήμα προσδιοριζόμενο από τις ανάγκες στη λήπτρια χώρα και έχοντας ως βάση ένα ή δύο διαφραγματοδερματικά αγγεία, χωρίς να είναι απαραίτητη η λήψη μέρους του μακρού πελματικού ή του μακρού καμπτήρα του μεγάλου δακτύλου, για την εξασφάλιση της βιωσιμότητας του κρημνού. Ιδιαίτερη προσοχή συστήνεται κατά την έγερση του κρημνού. Προτείνεται δε να γίνεται επιβεβαίωση της περιοχής όπου εντοπίζονται οι διατιτρώντες κλάδοι με doppler, ώστε να εντείνεται η προσοχή του χειρουργού καθώς την προσεγγίζει. Ακόμα μεγάλη προσοχή απαιτείται και κατά την εκτέλεση των οστεοτομιών. Η οστεοτομία πρέπει να γίνεται όχι απέναντι, αλλά μεταξύ δύο διαφραγματικών διατιτρωσών. Επιπλέον, οι οστεοτομίες πρέπει να γίνονται είτε στην έσω, είτε στην έξω επιφάνεια της περόνης, μετά την αναπέταση του περιοστέου σε τούνελ και την αποκόλλησή του από την οπίσθια επιφάνεια της περόνης, ιδίως στην οπίσθια-έσω και οπίσθια-έξω γωνία, ώστε να προστατευθούν οι περιοστικοί κλάδοι της περονιαίας αρτηρίας και οι διαφραγματικές διατιτρώσες. Ακόμα σύμφωνα με τους Jones και συν. [28], η άπω εντόπιση του κρημνού συνεπάγεται πως και τα οστικά τμήματα της περόνης θα εντοπίζονται επίσης στο άπω τρίτημοριο, ενώ το εγγύς και μέσο τριτημόριο ίσως απορριφθούν μετά από υποπεριοστική ανέγερση του αγγειακού μίσχου. Αυτή η διαδικασία οδηγεί σε επιμήκυνση του μίσχου στα 15-20 εκ. [28].

Δ) Αγγείωση της περόνης

Η περόνη αγγειώνεται από τέσσερα δίκτυα:
1) Το δίκτυο της τροφοφόρου αρτηρίας.
2) Το δίκτυο των μεταφυσιακών αρτηριών.
3) Το δίκτυο των επιφυσιακών αρτηριών.
4) Το δίκτυο των περιοστικών αρτηριών.

Τα δίκτυα αυτά διαμορφώνονται φυλογενετικά λόγω του τρόπου ανάπτυξης των μακρών οστών με ενδοχόνδρια οστέωση και παρουσιάζουν μεταξύ τους αναστομώσεις [29]. Η τροφοφόρα αρτηρία της περόνης είναι συνηθέστατα μία και διαπερνά το φλοιό της διάφυσης υπό οξεία γωνία. Η θέση εισόδου εντοπίζεται περίπου στο όριο άνω-μέσου τριτημορίου της οπίσθιας επιφάνειας της διάφυσης. Η τροφοφόρα αρτηρία εισδύει στο μυελό, όπου δίδει ανιόντα και κατιόντα κλάδο, οι οποίοι χορηγούν αρτηρίδια που αρδεύουν την ενδοστική επιφάνεια και τη διάφυση όσον αφορά στα δύο έσω τριτημόρια, ενώ άλλα αρτηρίδια κατευθύνονται προς το μυελό [30]. Τα αρτηρίδια του φλοιού λίγο πριν την είσοδό τους στο φλοιό διακλαδίζονται περαιτέρω σε κλάδους οι οποίοι κατανέμονται στα αβέρσεια συστήματα. Τα αρτηρίδια του φλοιού φέρουν συνεχή ενδοθηλιακή στοιβάδα και βασική μεμβράνη, αποχετεύονται δε στο περιοστικό φλεβικο δίκτυο. Τα αρτηρίδια του μυελού είναι ασυνεχή επιτρέποντας διαπίδυση κυτταρικών στοιχείων. Είναι βραχέα και καταλήγουν σε τριχοειδικό δίκτυο που είναι λειτουργικά ανεξάρτητο από του φλοιού [29].

Οι επιφυσιακές και μεταφυσιακές αρτηρίες προέρχονται από το περιαρθρικό αγγειακό πλέγμα [29]. Η εγγύς δε επίφυση της περόνης αιματώνεται από κλάδους της κάτω και έξω αρτηρίας του γόνατος, της πρόσθιας κνημιαίας αρτηρίας, αλλά και από την ιγνυακή αρτηρία και όχι από την περονιαία [13]. Οι μεταφυσιακές είναι πολλαπλές και εισέρχονται από όλες τις επιφάνειες των δύο μεταφύσεων [29]. Αιματώνουν δε τη μετάφυση και σε αναπτυσσόμενα οστά αιματώνουν επίσης και τον συζευκτικό χόνδρο. Οι τελικοί τους κλάδοι αναστομώνονται με τους τελικούς κλάδους των μυελικών αρτηριδίων στο πέρας της μυελικής κοιλότητας σε τριχοειδικό επίπεδο. Σε καταστάσεις ηρεμίας το μεταφυσικό δίκτυο συμβάλλει λίγο στο ενδομυελικό δίκτυο. Εάν όμως διακοπεί η ροή αίματος στην τροφοφόρα αρτηρία, τότε οι αναστομώσεις υπερτρέφονται. Η μετάφυση και η επίφυση έχουν διαφορετική πηγή αγγείωσης διότι τα αγγεία δεν διαπερνούν τον συζευκτικό χόνδρο. Μετά το πέρας της ανάπτυξης η επιφυσιακή ουλή διαπερνάται από αγγεία της διάφυσης και μετάφυσης. Οι περιοστικές αρτηρίες, κλάδοι τοπικών αρτηριών, πορεύονται μεταξύ του περιοστέου και του μυϊκού περιβλήματος, με το οποίο και επικοινωνούν. Αιματώνουν το έξω τριτημόριο του φλοιού κατά τον Bahr [30], το οποίο και διαπερνούν. Τα αρτηρίδια φτάνουν στην επιφάνεια της διάφυσης μέσω συνδέσμων ή περιτονιών.

Το περιόστεο υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν συμμετέχει σημαντικά στην αιμάτωση του οστού, αλλά αποτελεί την κύρια πηγή αιμάτωσης του οστού σε περίπτωση καταγμάτων και οστεοτομιών στην περόνη,

όταν δηλαδή διακόπτεται η αγγείωσή του οστού από τους μυελικούς κλάδους [29,21]. Η αγγείωση των οστών, ιδίως η μυελική, μειώνεται με το πέρας της ηλικίας, ενώ η περιοστική αυξάνεται [29].

Οι οστεοτομίες που γίνονται στην περόνη κατά την ανακατασκευή της κάτω γνάθου, έχουν σαν αποτέλεσμα να προκύπτουν και οστικά τμήματα που στερούνται τροφοφόρου τρήματος. Σύμφωνα με μελέτη του Bahr [30], τα τμήματα με μήκος πάνω από 2 εκ., χωρίς τροφοφόρο τρήμα, επαναγγειώνονται, ανεξάρτητα από την ηλικία των ασθενών, με προϋπόθεση ότι έγινε lege artis μικροαγγειακη αναστόμωση. Τα ίδια αποτελέσματα διαπιστώθηκαν και για τμήματα μήκους 1 εκ., αλλά σε μικρότερο βαθμό. Τμήματα μήκους 0.5 εκ. αποτύγχαναν συχνά να επαναγγειωθούν, ιδιαιτέρως όσο αυξανόταν η ηλικία (ίσως λόγω αρτηριοσκλήρυνσης ή λόγω μείωσης του αριθμού των αβερσείων συστημάτων, άρα και των αγγείων), παρά τη σωστή αναστόμωση και λειτουργούσαν πλέον ως οστικά μοσχεύματα. Τμήματα τόσο μικρού μήκους δεν επιτρέπεται να χρησιμοποιούνται εφόσον η λήπτρια χώρα έχει προηγουμένως ακτινοβοληθεί ή τραυματισθεί ή εμφανίζει μόλυνση [30].

Οι φλέβες της περιοχής της περόνης είναι πολύ περισσότερες από τις αρτηρίες. Η φλεβική αποχέτευση του μυελού γίνεται με φλεβίδια που διατρέχουν εγκάρσια το φλοιό αποχετεύοντας προς το περιοστικό φλεβικό δικτυο, ενώ άλλα στον κεντρικό μυελικό κόλπο. Ένα μέρος των μυελικών κολποειδών οδεύει προς τις μεταφύσεις και παροχετεύεται στις μεταφυσιακές φλέβες. Υπάρχουν μεγάλες φλέβες, χωρίς διακλαδώσεις, που διαπερνούν όλο το φλοιό και συνδέουν το φλεβικό σύστημα της μυελικής κοιλότητας με το φλεβικό δίκτυο του περιοστέου. Τα τριχοειδή του φλοιού εκβάλλουν στο περιοστικό φλεβικό δίκτυο και όχι σε ενδοστικές φλέβες. Το φλεβικό αίμα αποχετεύεται κατευθυνόμενο προς το περιόστεο, όπου μετά από συμβολή με φλεβικά στελέχη που παροχετεύουν μύες εξασφαλίζεται η τελική απορροή προς το φλεβικό δίκτυο [29].

Συμπέρασμα

Ο οστεοδερματικος κρημνός όταν περιλαμβάνει την άνω επίφυση της περόνης αγγειώνεται από την πρόσθια κνημιαία αρτηρία, ενώ όταν περιλαμβάνει μέρος της διάφυσης, αγγειώνεται από την περονιαία αρτηρία. Στην περίπτωση δε που η περονιαία αρτηρία είναι η κύρια αρτηρία για την αιμάτωση του ποδιού, τότε η παρασκευή του κρηνού αντενδείκνυται. Η δερματική νησίδα του οστεοδερματικού κρημνού αιματώνεται από διατιτρώντα αγγεία, που μπορεί να είναι μυοδερματικά ή διαφραγματοδερματικά. Ενδιαφέρον παρουσιάζει και ο τρόπος αγγειώσης του οστού της περόνης από την τροφοφόρα αρτηρία και από περιοστικούς κλάδους. Η γνώση του τρόπου αγγείωσης του οστού είναι εξαιρετικής κλινικής σημασίας διότι καθορίζει τόσο τον αριθμό όσο και τη θέση των οστεοτομιών στο οστικό μόσχευμα, ώστε τα οστικά τμήματα που προκύπτουν να αιματώνονται επαρκώς. Τμήματα με μηκος 0.5 εκ. ή και μικρότερο, που προκύπτουν μετά από οστεοτομία, αποτυγχάνουν συχνά να επαναγγειωθούν, ιδίως όσο αυξάνεται η ηλικία του ασθενούς, η δε χρήση τους αντενδείκνυται τουλάχιστον σε ασθενείς στους οποίους η λήπτρια χώρα έχει προηγουμένως ακτινοβοληθεί ή τραυματισθεί ή εμφανίζει λοίμωξη. Αντίθετα τμήματα μήκους 2 εκ. και άνω χωρίς τροφοφόρο τρήμα, επαναγγειώνονται σταθερά, ανεξάρτητα από την ηλικία, εφόσον βέβαια η μικροαγγειακή αναστόμωση έχει γίνει lege artis.

Correspondence
D. Papadimas,
Agias Lavras 100,
Goudi, Athens, Greece
E-mail: dimitris_md@yahoo.gr

Αλληλογραφία:
Δ. Παπαδήμας,
Αγίας Λαύρας 100,
Γουδή, Αθήνα
E-mail: dimitris_md@yahoo.gr

Βιβλιογραφία

1. Sieg PS, Hasse A, Zimmermann CE (1999). Versatility of vascularised fibula and soft tissue graft in the reconstruction of the mandibular region. Oral and Maxifacial Surgery, 28(5):356-361.
2. Taylor GI, Miller GDH, Ham FJ (1975). The free vascularized bone graft: A clinical extension of microvascular techniques. Plastic and Reconstr Surg, 55(5):533-544.
3. Seikely H, Chau J, Li F, Driscoll B, Seikely D, Calhoun J, Calhoun KH (2003). Bone that best matches the properties of the mandible. The J of Otolaryngology, 32(4):262-265.
4. Harrison DH (1986). The osteocutaneous free fibular graft. J of Bone and Joint Surg, 68(5):804-807.
5. Anthony JP, Rawnsley JD, Benhaim P, Ritter EF, Sadowsky SH, Singer MI (1995). Donor site mor-

bidity and function after fibula free flap mandible reconstruction. Plastic and Recontsr Surg, 96(1):146-152.
6. Hidalgo DA, Rekow A (1995). A review of 60 consecutive fibula free flap mandible reconstructions. Plast and Reconstr Surg, 96(3):585-602.
7. Taylor GI, Wilson KR, Rees MD, Corlett RJ, Cole WG (1988). Anterior tibial vessels and their role in epiphyseal and diapheseal transfer of the fibula: experimental study and clinical applications. British J of Plastic Surgery, 41(5):451-469.
8. Villarreal PM, Monje F, Ganan Y, Junquera LM (2004). Vascularization of the peroneal muscles, critical evaluation in fibular free flap harvesting. Int J of Oral and Maxillofacial Surgery, 33(8):792-797.
9. Wolff KD, Ervens J, Herzog K, Hoffmeister B (1996). Experience with the osteocutaneous fibula flap: an analysis of 24 consecutive reconstructions of composite mandibular defects. J of Craniomaxillofacial Surg, 24(6):330-338.
10. Σκλαβούνος ΓΛ (1921). Ανατομική του Ανθρώπου. Τόμος 3ος, σελ 179-185. Έκδοση 2η A. Holzhausen, Wien.
11. McKee NH, FRCS (C), Haw P, Vettese T (1984). Anatomic study of the nutrient foramen in the shaft of the fibula. Clinic Orthop and Related Res, (184):141-144.
12. Choi SW, Kim HJ, Koh KS, Chung IH, Cha IH (2001). Topographical anatomy of the fibula and peroneal artery in Koreans. Int J Oral and Maxillof. Surg, 30(4):329-332.
13. Heitmann C, Khan FN, Levin LS (2003). Vasculature of the peroneal artery: An anatomic study focused on the perforator vessels. J Of Reconstructive Microsurgery, 19(3):157-162.
14. Lorenz RR, Esclamado R (2001). Preoperive magnetic resonance angiography in fibular free flap reconstruction of head and neck defects. Head & Neck, 23(10):844-850.
15. Karanas YL, Antony A, Rubin G, Chang J (2004). Preoperative CT Angiography for free fibula transfer. Microsurgery, 24(2):125-127.
16. Rosson GD, Singh N (2005). Devascularising complications of free fibula Harvest: The peronea arteria magna. J Reconstr Microsurg, 21(8):533-538.
17. Lutz BS, Wei FC, FACS, Ng SH, Chen IH, Chen SHT (1999). Routine donor leg angiography before vascularized free fibula transplantation is not necessary: a prospective study in 120 clinical cases. Plastic and Reconstr. Surgery, 103(1):121-127.
18. Lutz BS, Siemers F, Shen ZL, Machens HG, Wippermann B, Berger A (2000). Free flap to the arteria peronea magna for lower limb salvage. Plastic and Reconstr. Surgery, 105(2):684-687.
19. Kessler P, Wiltfang J, Schultze-Mosgau S, Lethaus B, Greess H, Neukam FW (2001). The role of angiography in the lower extremity using free vascularized fibular transplants for mandibular reconstruction. J of Craniomaxillofacial Surgery, 29(6):332-336.
20. Futran ND, Stack BC, Payne LP (1997). Use of Doppler flow imaging for preoperative assessment in fibular osteoseptocutaneous free tissue transfer. Otolaryngol Head Neck Surg, 117(6):660-663.
21. Hallock GG (1999). The anatomy of the extended peroneal venous system. Plastic and Reconstr Surg, 104(4):976-983.
22. Taylor GI, Pan WR (1998). Angiosomes of the leg: anatomic study and clinical implications. Plast Reconstr Microsurg, 102(3):599-616.
23. Carr AJ, MacDonald DA, Waterhouse N (1988). The blood supply of the osteocutaneous free fibular graft. The journall of Bone and Joint Surgery Br, 70(2):319-321.
24. Carriquiry C, Aparecida Costa M, Vasconez LO (1985). An anatomic study of the septocutaneous vessels of the leg. Plast and Reconstr. Surgery, 76(3):354-363.
25. Schusterman MA, Reece GP, Miller MJ, Harris S (1992). The osteocutaneous free fibula flap: is the skin paddle reliable? Plast and Reconstr Surg, 90(5):787-793; discussion 794-798.
26. Yoshimura M, Shimada T, Hosokawa M (1990). The vascularature of the peroneal tissue transfer. Plast Reconstr Surg, 85(6):917-921.
27. Yoshimura M, Shimamura K, Iwai Y, Yanauchi S, Ueno T (1983). Free vascularized fibular transplant. The J of Bone and Joint Surg Am, 65(9):1295-1301.
28. Jones NF, Monstrey S, Gambier BA (1996). Reliability of the fibular osteocutaneous flap for mandibular reconstruction: Anatomical and Surgical Confirmation. Plast Reconstr Surg, 97(4):707 -716; discussion 717-718.
29. Γιαννακόπουλος ΧΚ, Λυρίτης ΓΠ (2005). Η αγγείωση των μακρών οστών: Ανατομική περιγραφή και ρύθμιση της οστικής κυκλοφορίας. Οστούν, 16(2):90-103.
30. Bahr W (1998). Blood supply of small fibular segments: an experimental study on human cadavers. J of Cranio Maxillofac Surg, 26(3):148-152.

ΟΣΤΟΥΝ (2007) 18 (3): 195-203 Πρωτότυπο Άρθρο

Απουσία πλήρους συμμετρίας στις πυκνομετρικές ιδιότητες της κερκίδας. Μελέτη ενός φυσιολογικού πληθυσμού

Χ.Κ. ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΣ[1,2], Σ. ΠΗΛΙΟΥΣΗΣ[2], Ε. ΑΝΤΩΝΟΓΙΑΝΝΑΚΗΣ[2], Γ. ΤΡΟΒΑΣ[1], Γ.Π. ΛΥΡΙΤΗΣ[1]
[1] Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων του Μυοσκελετικού Συστήματος, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα
[2] Β' Ορθοπαιδική Κλινική 401 ΓΣΝΑ, Αθήνα

Περίληψη

Η οστική πυκνότητα στο περιφερικό άκρο της κερκίδας μελετήθηκε σε ένα φυσιολογικό πληθυσμό αρρένων και θηλέων με τη χρήση της συσκευής DTX-100. Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να ελέγξει την παρουσία συμμετρίας στις πυκνομετρικές ιδιότητες της κερκίδας μετρώντας αντίστοιχα και τα δύο άκρα των εθελοντών. Μετρήθηκαν σε έναν υγιή πληθυσμό 152 αρρένων και 46 θηλέων ηλικίας 19-32 ετών η περιεκτικότητα σε ανόργανα άλατα (BMC) και η οστική πυκνότητα (BMD) σε δύο θέσεις του περιφερικού άκρου του αντιβραχίου (distal, D και ultradistal, U), τόσο στο επικρατούν (E), όσο και στο μη επικρατούν (ME) άκρο. Συνολικά η σύγκριση των δύο άκρων έγινε χρησιμοποιώντας 3 μετρήσεις στο κάθε άκρο (E-DBMC, E-DBMD, E-UBMD στο επικρατούν και ME-DBMC, ME-DBMD, ME-UBMD στο μη επικρατούν). Στο σύνολο των μετρήσεων η E-DBMC ήταν 4,04749±0,79577 gr, η ME-UBMC 3,97291±0,74444 gr, η E-DBMD 0,53553±5,8191e^{-02} g/cm^2, η ME-DBMD 0,53253±5,6051e^{-02} g/cm^2 και η E-UBMD 0,47889±7,4629e^{-02} και η ME-U BMD 0,47193±7,6357e^{-02}. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο όσον αφορά στην BMC στην εγγύτερη θέση μέτρησης, ενώ η αντίστοιχη οστική πυκνότητα παρέμενε παρόμοια, γεγονός που οφείλεται στην αυξημένη επιφάνεια σάρωσης, άρα και στις σχετικά αυξημένες διαστάσεις των οστών στην αντίστοιχη θέση μέτρησης. Η ύπαρξη πλήρους συμμετρίας σε όλες τις πυκνομετρικές παραμέτρους δε θα πρέπει να θεωρείται δεδομένη, αλλά θα πρέπει να αποκλείεται ή να επιβεβαιώνεται προηγουμένως.

Λέξεις κλειδιά: Κερκίδα, Οστική Πυκνότητα, Συμμετρία

Lack of complete symmetry in the densitometric properties of the radius in a healthy population

C.K. YIANNAKOPOULOS[1,2], S. PILIOUSIS[2], E. ANTONOGIANNAKIS[1,2], G. TROVAS[1], G.P. LYRITIS[1]
[1] Laboratory for the Research of the Musculoskeletal System, University of Athens, Greece
[2] 2nd Orthopaedic Department, Athens General Army Hospital, Greece

Summary

The bone density in the distal part of the forearm was measured in a healthy population of males and females using the DTX-100 device. The purpose of this study was to evaluate the presence of symmetry in the densitometric properties of the forearm measuring both limbs in a volunteer population. In a healthy population involving 152 males and 46 females, aged 19-32 years, the bone mineral content (BMC) and the bone density (BMD) in two different sites of the distal forearm (distal, D and ultradistal, D) were measured in both the dominant (D) and the non-dominant arm (ND). Comparison between the contralateral limbs was performed using 3 measurements at each arm (D-DBMC, D-DBMD, D-UBMD in the dominant and ND-DBMC, ND-DBMD, ND-UDBMD in the non-dominant arm). In the whole population D-DBMC was 4,04749±0,79577 gr, ND-UDBMC was 3,97291±0,74444 gr, D-DBMD was 0,53553±5,8191e^{-02} g/cm^2, ND-DBMD was 0,53253±5,6051e^{-02} g/cm^2, D-UBMD was 0,47889±7,4629e^{-02} and ND–UBMD was 0,47193±7,6357e^{-02}. There was statistically significant difference only in the BMC of the distal forearm, whereas all other parameters were not different. The area at the same site was also significantly higher in the dominant compared to the non-dominant side. Conclusively, presence of symmetry regarding all densitometric parameters should not be considered for granted. Presence or absence of symmetry should be taken into account when performing clinical or experimental studies.

Keywords: Radius, Bone Density, Symmetry

Εισαγωγή

Ο όρος συμμετρία αναφέρεται στην ομοιότητα όσον αφορά στην μακροσκοπική ή μικροσκοπική κατασκευή ενός σώματος ως προς ένα σημείο ή έναν άξονα. Ένα βιολογικό σώμα θεωρείται συμμετρικό όταν παρόμοια ανατομικά στοιχεία διατάσσονται στις αντίθετες πλευρές ενός άξονα, έτσι ώστε ένα μόνο επίπεδο μπορεί να διαιρέσει το σώμα σε δύο ταυτόσημα ημίσεα. Η παρουσία φαινομενικής συμμετρίας απαντάται συχνά στη φύση, αλλά οι δύο πλευρές ενός βιολογικού σώματος δεν παρουσιάζουν απαραίτητα ταυτόσημη κατασκευή. Δεν είναι αυταπόδεικτη η άποψη ότι οι δύο πλευρές του σώματος οποιουδήποτε ζωικού είδους ή και του ανθρώπου παρουσιάζουν σύμπτωση σε όλες τις ιδιότητες, δομικές ή λειτουργικές. Σε πολλές κλινικές και πειραματικές μελέτες χρησιμοποιείται μόνο η μία πλευρά του σώματος για την πραγματοποίηση ποικιλίας μετρήσεων θεωρώντας δεδομένη την παρουσία ταυτόσημων μετρήσεων στην αντίθετη πλευρά του σώματος. Η ύπαρξη συμμετρίας στις ιδιότητες θα πρέπει να αποδεικνύεται προτού θεωρηθεί ως δεδομένη.

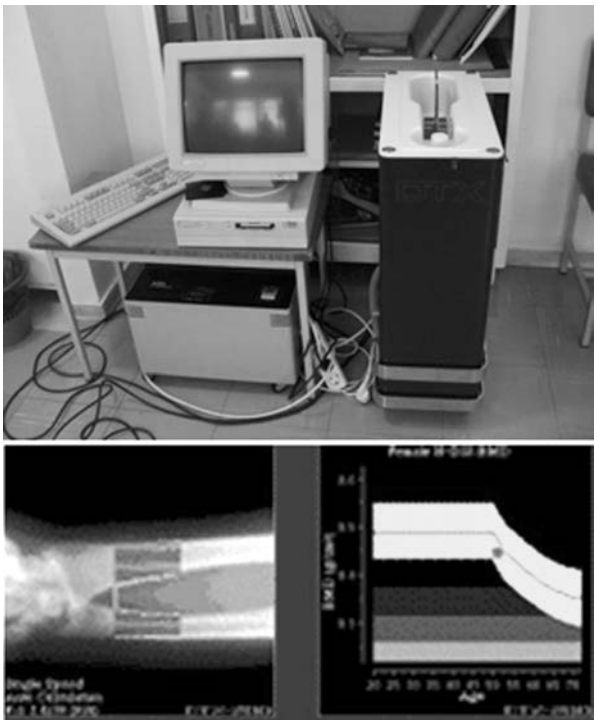
Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας στο αξονικό ή στον περιφερικό σκελετό χρησιμοποιείται για την ανίχνευση ατόμων με οστεοπόρωση [1]. Επομένως η πραγματοποίηση ετερόπλευρων μετρήσεων θα οδηγούσε σε συστηματικά λάθη εάν τεκμηριώνονταν υπεροχή της μίας πλευράς του σώματος έναντι της αντίθετης.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της παρουσίας ή απουσίας συμμετρίας στις πυκνομετρικές ιδιότητες του αντιβραχίου σε φυσιολογικό πληθυσμό ανδρών και γυναικών εθελοντών.

Υλικό και μέθοδος

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε πληθυσμό αρρένων και θηλέων εθελοντών, οι οποίοι είτε είχαν προσέλθει στο εξωτερικό ορθοπαιδικό ιατρείο για την αντιμετώπιση πρόσφατης κάκωσης του μυοσκελετικού είτε προσεφέρθησαν να συμμετάσχουν στη μελέτη, χωρίς να αντιμετωπίζουν κάποιο πρόβλημα. Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν υγιείς, χωρίς ιστορικό μεταβολικής νόσου, προηγηθέντος κατάγματος, χρόνιας πάθησης ή λήψης φαρμάκων. Συνολικά μελετήθηκαν 152 άρρενες και 46 θήλεις ηλικίας 19-32 ετών. Η μέση ηλικία των αρρένων ήταν 23.31±3.5 έτη και των θηλέων 25.22±4.9 έτη.

Όλες οι μετρήσεις έγιναν από τον ίδιο χειριστή σε συσκευή Osteometer DTX-100 (Osteometer Meditech, Rødovre, Denmark) (Εικόνα 1). Η συσκευή αυτή μετρά την οστική πυκνότητα και την περιεκτικότητα σε ανόργανα άλατα σε 2 θέσεις του αντιβραχίου με την τεχνολογία της απορροφησιομετρίας ακτίνων Χ μονής δέσμης. Προ της έναρξης των μετρήσεων προηγείται μέτρηση ομοιώματος γνωστής πυκνότητας. Ο



Εικ. 1. Η συσκευή απορροφησιομετρίας ακτίνων Χ μονής δέσμης Osteometer DTX-100. Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας γίνεται με τρόπο αυτοματοποιημένο και οι μετρώμενες παράμετροι συγκρίνονται με φυσιολογικές τιμές.

μακροπρόθεσμος συντελεστής μεταβλητότητας ήταν 0.5% για την BMC και 0.45 για την BMD [2,3].

Περιληπτικά, μετά την ενεργοποίηση της συσκευής το άκρο εμβαπτίζεται σε δεξαμενή ύδατος με ειδικό άκρο, το οποίο και συλλαμβάνει ο ασθενής για να ακολουθήσει αυτοματοποιημένη μέτρηση της οστικής πυκνότητας στο άκρο. Σε όλους τους ασθενείς μετρήθηκαν διαδοχικά και με τυχαία σειρά και τα δύο άκρα. Αρχικά μετράται περιοχή της κερκίδας και της ωλένης μήκους 24 mm στην οποία η απόσταση μεταξύ των δύο οστών είναι 8 mm. Σε αυτή τη θέση μετράται η περιεκτικότητα σε ανόργανα άλατα (Distal Bone Mineral Content, DBMC, gr) και η οστική πυκνότητα (Distal Bone Mineral Density, DBMD, gr/cm^2). Ακολουθεί μέτρηση της οστικής πυκνότητας στο περιφερικό άκρο της κερκίδας (Ultra Distal Bone Mineral Density, UBMD, gr/cm^2), θέση στην οποία περιέχεται κυρίως σπογγώδες οστούν.

Η περιεκτικότητα σε ανόργανα άλατα (BMC) και η οστική πυκνότητα (BMD) μετρήθηκαν στο περιφερικό άκρο του αντιβραχίου τόσο στο επικρατούν (Ε), όσο και στο μη επικρατούν (ΜΕ) άκρο. Συνολικά η σύγκριση των δύο άκρων έγινε χρησιμοποιώντας 3 με-

τρήσεις στο κάθε άκρο (E-DBMC, E-DBMD, E-UDBMD στο επικρατούν και ME-DBMC, ME-DBMD, ME-UDBMD στο μη επικρατούν). Επιπλέον μετρήθηκε η επιφάνεια σάρωσης στην εγγύς περιοχή μέτρησης.

Η στατιστική αξιολόγηση των ευρημάτων έγινε με τη δοκιμασία t κατά ζεύγη (paired t test), ενώ στατιστικά σημαντικές θεωρήθηκαν οι διαφορές στις οποίες διαπιστώθηκε ότι $p<0.05$.

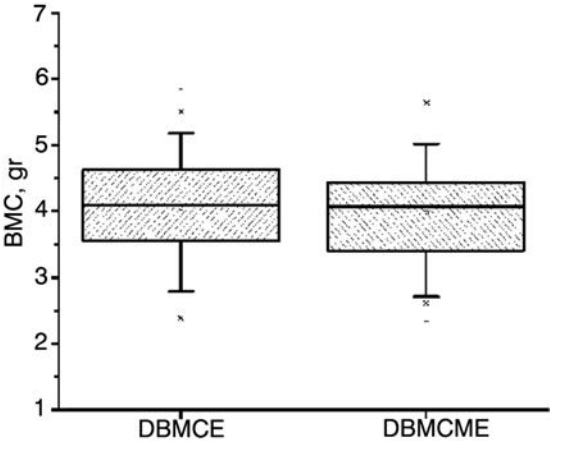
Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα των μετρήσεων και η αντίστοιχη στατιστική ανάλυση παρατίθενται αναλυτικά στους Πίνακες 1, 2 και 3 και παρίστανται διαγραμματικά στις Εικόνες 2 και 3. Στο σύνολο των μετρήσεων η E-DBMC ήταν 4,04749±0,79577 gr, η ME-UBMC 3,97291±0,74444 gr, η E-DBMD 0,53553±5,8191e^{-02} g/cm^2, η ME-DBMD 0,53253±5,6051e^{-02} g/cm^2 και η E-UBMD 0,47889±7,4629e^{-02} g/cm^2 και η ME–UBMD 0,47193±7,6357e^{-02} g/cm^2. Στους άνδρες οι μετρώμενες παράμετροι στο επικρατούν άκρο ήταν E-DBMC 4,34591±0,60514 gr, E-DBMD0,55595±4,7195 e^{-02} g/cm^2, E-UBMD 0,50400±6,2831 e^{-02} g/cm^2 και στο μη επικρατούν ME-DBMC 4,23447±0,59151 gr, ME-DBMD 0,55091±4,6160 e^{-02} g/cm^2 και ME-UBMD 0,49732±6,4852 e^{-02} g/cm^2 αντίστοιχα. Στις γυναίκες οι μετρώμενες παράμετροι στο επικρατούν άκρο ήταν E-DBMC 3,00300±0,39809 gr, E-DBMD 0,46406±2,9265 e^{-02} g/cm^2, E-UBMD 0,39100±3,5967 e^{-02} g/cm^2 και στο μη επικρατούν ME-DBMC 3,05744±0,43689 g, ME-DBMD 0,46819±3,7160 e^{-02} g/cm^2, ME-UBMD 0,38306±3,6681 e^{-02} g/cm^2 αντίστοιχα. Η επιφάνεια σάρωσης στο επικρατούν άκρο ήταν 7,634737±0,618878 mm^2 και στο μη επικρατούν 7,868701±0,72427 mm^2 αντίστοιχα.

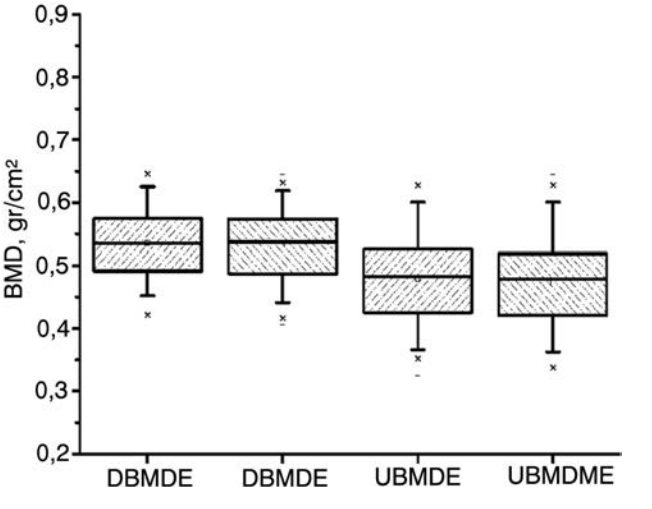
Η συσχέτιση μεταξύ όλων των μετρούμενων παραμέτρων και των δύο άκρων ήταν ισχυρή και στατιστικά σημαντική, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 2. Η DBMC στο επικρατούν άκρο ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από αυτή στο μη επικρατούν, όπως επίσης και η επιφάνεια σάρωσης, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3. Επομένως οι διαφορές μεταξύ επικρατούντος και μη επικρατούντος άκρου ήταν σημαντικές όσον αφορά στην περιεκτικότητα σε ανόργανα άλατα, χωρίς όμως να επηρεάζεται η οστική πυκνότητα στην ίδια θέση και αυτό το εύρημα οφείλεται στην αυξημένη επιφάνεια σάρωσης στο επικρατούν άκρο.

Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη κατέδειξε την ύπαρξη αναντιστοιχίας στις πυκνομετρικές ιδιότητες του αντιβραχίου σε φυσιολογικό πληθυσμό ανδρών και γυναικών. Η οστική κατασκευή του αντιβραχίου δεν παρουσιάζει επομένως πλήρη συμμετρία.



Εικ. 2. Σύγκριση της περιεκτικότητας σε ανόργανα άλατα (BMC) μεταξύ του επικρατούντος (DBMCE) και του μη επικρατούντος άκρου (DBMCME).



Εικ. 3. Σύγκριση της οστικής πυκνότητας (BMD) μεταξύ του επικρατούντος και του μη επικρατούντος άκρου στο εγγύς (DBMDE, DBMDME) και στο άπω άκρο του αντιβραχίου (UBMDE, UBMDME).

Ο όρος συμμετρία εκφράζει τον τρόπο με τον οποίο τμήματα ενός σώματος διατάσσονται γύρω από ένα σημείο ή έναν κεντρικό άξονα. Υπάρχουν διάφορες μορφές συμμετρίας (Εικόνα 4). Η ύπαρξη συμμετρίας ορίζεται συνήθως ως προς έναν άξονα, κατακόρυφο, οριζόντιο ή λοξό. Διακρίνονται διάφορες μορφές συμμετρίας. Στην ακτινωτή συμμετρία το πάνω και το κά-

	ΣΥΝΟΛΟ			ΓΥΝΑΙΚΕΣ			ΑΝΔΡΕΣ		
	Μέση Τιμή	Σταθερή Απόκλιση	Σταθερό Λάθος	Μέση Τιμή	Σταθερή Απόκλιση	Σταθερό Λάθος	Μέση Τιμή	Σταθερή Απόκλιση	Σταθερό Λάθος
DBMC επικρατών, gr	4,04749	0,79577	9,3782E-02	3,00300	0,39809	9,9523E-02	4,34591	0,60514	8,0865E-02
DBMC μη επικρατών, gr	3,97291	0,74444	8,7733E-02	3,05744	0,43689	0,10922	4,23447	0,59151	7,9044E-02
DBMD επικρατών, g/cm^2	0,53553	5,8191E-02	6,8578E-03	0,46406	2,9265E-02	7,3163E-03	0,55595	4,7195E-02	6,3067E-03
DBMD μη επικρατών, g/cm^2	0,53253	5,6051E-02	6,6056E-03	0,46819	3,7160E-02	9,2899E-03	0,55091	4,6160E-02	6,1683E-03
Επιφάνεια, επικρατών, mm^2	7,868701	0,72427	0,126079						
Επιφάνεια, μη επικρατών, mm^2	7,634737	0,618878	0,107733						
UBMD επικρατών, g/cm^2	0,47889	7,4629E-02	8,7951E-03	0,39100	3,5967E-02	8,9917E-03	0,50400	6,2831E-02	8,3961E-03
UBMD μη επικρατών, g/cm^2	0,47193	7,6357E-02	8,9988E-03	0,38306	3,6681E-02	9,1704E-03	0,49732	6,4852E-02	8,6662E-03

Πίν. 1. Συνοπτική παρουσίαση όλων των μετρήσεων στο σύνολο των ασθενών, αλλά και ξεχωριστά στους άνδρες και στις γυναίκες. DBMC, περιεκτικότητα σε ανόργανα άλατα στην εγγύς θέση μέτρησης, DBMD, οστική πυκνότητα στην εγγύς θέση μέτρησης, UBMD, οστική πυκνότητα στην άπω θέση μέτρησης.

τω άκρο του αντικειμένου ή σώματος μπορεί να είναι διαφορετικά, αλλά παρατηρείται συμμετρία ως προς δύο ή περισσότερους άξονες, οι οποίοι όμως διέρχονται από ένα κεντρικό σημείο. Στην αμφοτερόπλευρη συμμετρία τα δύο ημίσεα ενός σώματος μοιάζουν σαν αντανακλάσεις στον καθρέπτη. Το ζώο χωρίζεται σε δύο όμοια ημίσεα μόνο από ένα επίπεδο, το οποίο περνά από τη μέση γραμμή. Στη σφαιρική συμμετρία υπάρχει αντίστοιχη κατασκευή προς όλες τις κατευθύνσεις και υπάρχει άπειρος αριθμός επιπέδων συμμετρίας, τα οποία περνούν από ένα κεντρικό σημείο. Αυτού του είδους η συμμετρία είναι η περισσότερο σπάνια. Στο ζωικό βασίλειο η ανάγκη για πρόσθια κίνηση του σώματος οδήγησε σε διαφορετική μορφολογία του κεφαλικού από το ουραίο τμήμα του ζώου, αλλά δεν εμπόδισε την παρόμοια κατασκευή του δεξιού και του αριστερού ημιμορίου [4].

Ένα ζώο που παρουσιάζει ακτινωτή συμμετρία δεν έχει σαφή επιλογή κατεύθυνσης κίνησης, ανταποκρίνεται στο περιβάλλον του το ίδιο καλά σε όλες τις διευθύνσεις, ενώ τα αισθητήρια όργανα δεν συγκεντρώνονται σε κάποια συγκεκριμένη περιοχή. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι τα εχινόδερμα. Αντίθετα, ζώα με αμφοτερόπλευρη συμμετρία διαθέτουν σημαντική κινητικότητα, έχουν συγκεκριμένη κατεύθυνση κίνησης και τα αισθητήρια όργανα συγκεντρώνονται σε κάποια συγκεκριμένη περιοχή. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι τα έντομα. Οι άνθρωποι παρουσιάζουν αμφοτερόπλευρη συμμετρία και ταξινομούνται στα αντίστοιχο ζωικό είδος Phylum Chordata [5-7].

Η παρουσία κάποιου βαθμού ασυμμετρίας σε περισσότερο εξελιγμένα όντα φαίνεται να αποτελεί τον κανόνα. Σε φυσιολογικούς ανθρώπους η στροφή ολόκληρου του κάτω άκρου και της κνήμης είναι μικρότερη στην αριστερή πλευρά του σώματος, αλλά η στροφή του μηριαίου οστού δε διαφέρει, ενώ η εξωτερική στροφή της δεξιάς κνήμης είναι αυξημένη σε σχέση με αυτή της αριστερής κνήμης [8].

Η συμμετρία των εμβιομηχανικών ιδιοτήτων στα πειραματόζωα έχει γίνει αντικείμενο λίγων μελετών.[9] Η συμμετρία στις εμβιομηχανικές ιδιότητες της κνήμης και του βραχιονίου κονίκλων σε στρέψη έχει μελετηθεί από τους White και συν. [10]. Παρά τη σημαντική μεταβλητότητα στις ιδιότητες των ετερόπλευρων οστών δε σημειώθηκε η παρουσία σημαντικών διαφορών. Οι μηχανικές ιδιότητες του μηριαίου αυχένα και της κνή-

	ΣΥΝΟΛΟ		ΓΥΝΑΙΚΕΣ		ΑΝΔΡΕΣ	
	Συσχέτιση	Σημαντικότητα	Συσχέτιση	Σημαντικότητα	Συσχέτιση	Σημαντικότητα
DBMC επικρατών, gr και DBMC μη επικρατών, gr	0,950	0,000 *	0,926	0,000 *	0,909	0,000 *
DBMD επικρατών, g/cm^2 και DBMD μη επικρατών, g/cm^2	0,924	0,000 *	0,873	0,000 *	0,877	0,000 *
Επιφάνεια, επικρατών, mm^2 και Επιφάνεια, μη επικρατών, mm^2	0,866	0,000 *				
UBMD επικρατών, g/cm^2 και UBMD μη επικρατών, g/cm^2	0,916	0,000 *	0,718	0,002 *	0,873	0,000 *

Πίν. 2. Συσχετίσεις και στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των ομόλογων μετρήσεων μεταξύ του επικρατούντος και του μη επικρατούντος άκρου. Με αστερίσκο σημειώνονται οι παράμετροι στις οποίες παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά. DBMC, περιεκτικότητα σε ανόργανα άλατα στην εγγύς θέση μέτρησης, DBMD, οστική πυκνότητα στην εγγύς θέση μέτρησης, UBMD, οστική πυκνότητα στην άπω θέση μέτρησης.

μης μελετήθηκαν από τους Peng και συν. [11], όπου και πάλι δε διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά. Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε όμως μόνο σε φυσιολογικά οστά, ενώ δεν μελετήθηκαν οι οστικές ιδιότητες σε οστά με πειραματικά προκληθείσα οστεοπόρωση. Σε μία ακόμα εμβιομηχανική και πυκνομετρική μελέτη σε οστά χοίρων, ευρισκόμενων στη φάση της σκελετικής ανάπτυξης διαπιστώθηκε ότι σε νεαρά ζώα με αναπτυσσόμενο σκελετό παρατηρείται ταυτόχρονη αύξηση της οστικής μάζας και της εμβιομηχανικής αντοχής αλλά με τρόπο όχι απαραίτητα συμμετρικό.

Η ανίχνευση πιθανών αμφίπλευρων διαφορών εξαρτάται και από το είδος της μεταβλητής που μελετάται. Οι Johnson και Stromberg [12] διαπίστωσαν ότι τα μηριαία και οι κνήμες σκύλων παρουσιάζουν συμμετρία στη στρέψη, ενώ οι Markel και συν. [13], συμπέραναν ότι υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ αριστερού και δεξιού άκρου όσον αφορά στην ακαμψία σε θλίψη του μηριαίου και της κνήμης, ενώ όλες οι άλλες μηχανικές παράμετροι ήταν φυσιολογικοί.

Η χρήση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων που πραγματοποιούνται στη μία μόνο πλευρά του σώματος είναι περισσότερο δόκιμη από την εναλλασσόμενη χρήση και των δύο άκρων εκ περιτροπής. Στην τελευταία περίπτωση θα πρέπει να έχει επιβεβαιωθεί το δόκιμο αυτής της πρακτικής. Μία ακόμα παράμετρος, η οποία θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψη είναι ότι μία θεραπευτική παρέμβαση είναι δυνατό να έχει ασύμμετρη δράση σε ομόλογα μέρη του σώματος. Η χορήγηση ενός φαρμάκου ή μίας άλλης θεραπευτικής αγωγής δεν έχει κατ' ανάγκη ίδια δράση σε όλα τα σημεία του σώματος, αλλά μπορεί να εξαρτάται από την ευαισθησία των ιστών στην αγωγή. Επίσης, μία χειρουργική θεραπεία ή η αύξηση του μεταβολισμού σε μία περιοχή του σώματος μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό συστηματικά. Είναι αναγκαίο ο σχεδιασμός των πειραματικών και κλινικών μελετών να περιλαμβάνει ικανό αριθμό προκειμένου να μειώνεται η συγχυτική δράση που ασκεί η βιολογική μεταβλητότητα.

Το 1983 ο Frost περιέγραψε ένα φαινόμενο το οποίο ήταν ήδη γνωστό σε όσους ασχολούνταν με την οστική ιστομορφομετρία και το οποίο ονόμασε φαινόμενο τοπικής επιτάχυνσης (Regional Acceleratory Phenomenon, RAP). Η αρχική παρατήρηση ήταν ότι ένας οστικός τραυματισμός επιταχύνει τη φυσιολογική διαδικασία επούλωσης. Ο μηχανισμός αυτός δεν είναι συμπληρωματικός, εφεδρικός μηχανισμός πώρωσης, αλλά έχει την ικανότητα διέγερσης των φυσιολογικών σταδίων της πώρωσης επιταχύνοντάς την κατά 2-10 φορές. Στον άνθρωπο εμφανίζεται λίγες ημέρες μετά από την πρόκληση ενός κατάγματος, φθάνει στη μέγιστη δραστικότητά του εντός δύο μηνών και υποχωρεί εντός 6-24 μηνών. Τα τελευταία χρόνια έχει περιγραφεί η παρουσία και συστηματικού φαινόμενου επιτάχυνσης (Systemic Acceleratory Phenomenon, SAP) σύμφωνα με το οποίο ένας εντοπισμένος οστικός τραυματισμός είναι δυνατό υπό προϋποθέσεις να προκαλέσει αύξηση του οστικού μεταβολισμού σε απομακρυσμένες θέ-

	ΣΥΝΟΛΟ				ΓΥΝΑΙΚΕΣ				ΑΝΔΡΕΣ			
	Μέση Τιμή Διαφοράς	Σταθερή Απόκλιση Σταθερό Λάθος	Όρια Αξιοπιστίας 95% Ανώτερο Κατώτερο	Στατιστική Σημαντικότητα	Μέση Τιμή	Σταθερή Απόκλιση Σταθερό Λάθος	Όρια Αξιοπιστίας 95% Ανώτερο Κατώτερο	Στατιστική Σημαντικότητα	Μέση Τιμή	Σταθερή Απόκλιση Σταθερό Λάθος	Όρια Αξιοπιστίας 95% Ανώτερο Κατώτερο	Στατιστική Σημαντικότητα
DBMC επικρατών – DBMC μη επικρατών	7,4579 E-02	0,24757 2,9177 E-02	1,6402 E-02 0,13276	0,013 *	-5,44375 E-02	0,16507 4,1268 E-02	-0,14240 3,3523 E-02	0,207	0,11144	0,25586 3,4191 E-02	4,2921 E-02 0,17996	0,002 *
DBMD επικρατών – DBMD μη επικρατών	3,0000 E-03	2,2424 E-02 2,6427 E-03	-2,26943 E-03 8,2694 E-03	0,260	-4,125 E-03	1,8417 E-02 4,6042 E-03	-1,39387 E-02 5,6887 E-03	0,384	5,0357 E-03	2,3187 E-02 3,0985 E-03	-1,17379 E-03 1,1245 E-02	0,110
Επιφάνεια, επικρατών – Επιφάνεια, μη επικρατών	0,233963	0,361715 6,29665 E-02	0,105705 0,362222	0,001 *								
UBMD επικρατών – UBMD μη επικρατών	6,9583 E-03	3,1017 E-02 3,6554 E-03	-3,30359 E-04 1,4247 E-02	0,061	7,9375E-03	2,7299E-02 6,8249E-03	-6,60937E-03 2,2484 E-02	0,263	6,6786E-03	3,2223 E-02 4,3060 E-03	-1,95084E-03 1,5308 E-02	0,127

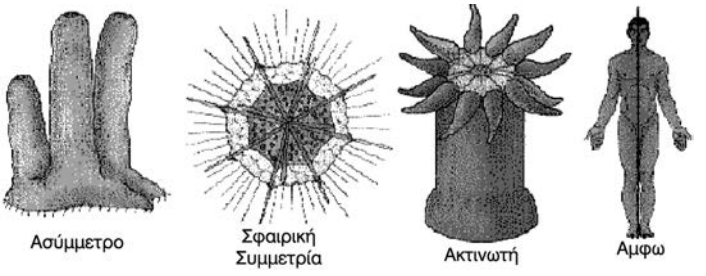
Πίν. 3. Παρουσίαση της στατιστικής μελέτης των διαφορών στις ομόλογες παραμέτρους μεταξύ του επικρατούντος και του μη επικρατούντος άκρου. Με αστερίσκο σημειώνονται οι παράμετροι στις οποίες παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά. DBMC, περιεκτικότητα σε ανόργανα άλατα στην εγγύς θέση μέτρησης, DBMD, οστική πυκνότητα στην εγγύς θέση μέτρησης, UBMD, οστική πυκνότητα στην άπω θέση μέτρησης.

σεις του σκελετού. Το φαινόμενο παρουσιάζεται σε περιοχές με καλή αγγείωση και νεύρωση [14-16].

Στη μελέτη μας διαπιστώθηκε η παρουσία ασυμμετρίας στην περιεκτικότητα σε ανόργανα άλατα μεταξύ του επικρατούντος και του μη επικρατούντος άκρου στο αντιβράχιο, σε μία περιοχή που περιέχει τόσο σπογγώδες, όσο και φλοιώδες οστό. Η οστική πυκνότητα στις αντίστοιχες θέσεις δε διέφερε σημαντικά. Το εύρημα αυτό είναι δυνατό να αποδοθεί στην αυξημένη επιφάνεια, και επομένως στις αυξημένες διαστάσεις της κερκίδας και της ωλένης στο επικρατούν αντιβράχιο. Η χρήση του ίδιου άκρου, της ίδιας μεθοδολογίας και της ίδιας μεθόδου ανάλυσης έχει ίσως μεγαλύτερη σημασία από την επιλογή του άκρου που θα γίνει η μέτρηση.

Στους ανθρώπους η επίδραση της πλευρικότητας έχει μελετηθεί σε σχέση με την οστική πυκνότητα. Οι διαφορές μεταξύ των διαφορετικών ατόμων είναι σημαντικές, αλλά η συσχέτιση μεταξύ των μετρήσεων στα δύο άκρα του ίδιου ατόμου είναι υψηλή. Οι διαφορές όμως στην πυκνομετρία του ισχίου μεταξύ των δύο πλευρών του ιδίου ατόμου μπορεί να φθάσουν το 22% [17]. Όσον αφορά στην πυκνομετρία του ισχίου δεν παρατηρείται μόνιμη υπεροχή της μίας ή της άλλης πλευράς σε όλες τις μελέτες, αλλά οι διαφορές είναι σημαντικές, ιδίως στην περιοχή του μείζονα τροχαντήρα και του τριγώνου του Ward. Σε όσες μελέτες έχει μετρηθεί η οστική πυκνότητα αμφοτέρων των ισχίων έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη ισχυρής συσχέτισης μεταξύ των 2 ισχίων [18].

Η παρουσία ασυμμετρίας μεταξύ των ισχίων του ί-



Εικ. 4. Μορφές συμμετρίας.

διου ατόμου δεν έχει επιβεβαιωθεί σε όλες τις μελέτες. Σε ορισμένες μελέτες δεν υπάρχει ασυμμετρία μεταξύ του δεξιού και του αριστερού ισχίου [18-21], ενώ σε άλλες έχει διαπιστωθεί μεγαλύτερη πυκνότητα στο δεξί ισχίο σε σχέση με το αριστερό σε όλες τις θέσεις μέτρησης [22], ή στο αριστερό σε σχέση με το δεξί ισχίο [23,24], ή μόνο στον μείζονα τροχαντήρα [17].

Η ύπαρξη πλευρικότητας μπορεί μόνο εν μέρει να αποδοθεί στην αυξημένη χρήση της επικρατούσας πλευράς. Αυτό συμβαίνει ιδίως στα άνω άκρα, όπου η χρόνια άσκηση αυξάνει την οστική πυκνότητα στο σύστοιχο άκρο. Σε αρκετές μελέτες προτείνεται η πραγματοποίηση μετρήσεων στο μη επικρατούν άκρο προκειμένου να αποφευχθεί η επίδραση του φαινομένου της πλευρικότητας [20,24].

Η κλινική σημασία της ύπαρξης ασυμμετρίας στις πυκνομετρικές ιδιότητες των ισχίων είναι το ότι όταν μετράται μόνο το ένα ισχίο είναι δυνατό ένας ασθενής να χαρακτηριστεί ως φυσιολογικός ή οστεοπενικός, ενώ εάν μετρούνταν το ετερόπλευρο ισχίο να χαρακτηρίζονταν ως οστεοπορωτικός, σύμφωνα με τα κριτήρια του WHO. Σε μία μελέτη 2372 γυναικών που υποβλήθηκαν σε μέτρηση και των δύο ισχίων, αλλά και της ΟΜΣΣ διαπιστώθηκε ότι υπάρχει μία μικρή, αλλά στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ του δεξιού ισχίου (0.840 ± 0.152 έναντι 0.837 ± 0.150). Σύμφωνα με αυτήν την παρατήρηση σε 3,3% των ασθενών στους οποίους η μέτρηση του ενός ισχίου ήταν παθολογική διαγιγνώσκοντας την ύπαρξη οστεοπόρωσης θα χαρακτηρίζονταν φυσιολογικοί ή οστεοπενικοί εάν χρησιμοποιούνταν η μέτρηση του ετερόπλευρου ισχίου ή της ΟΜΣΣ. Εάν όμως ληφθεί υπ' όψη το λάθος των μετρήσεων DEXA τότε μόνο 2.2% των ασθενών θα ωφελούνταν από αμφοτερόπλευρη μέτρηση των ισχίων [22].

Η χρήση της πυκνομετρίας αποτελεί όμως μόνο ένα τμήμα της αξιολόγησης του ασθενή με πιθανή οστεοπόρωση, και επομένως η πραγματοποίηση αμφοτερόπλευρων μετρήσεων λαμβάνοντας υπ' όψη το κόστος, το χρόνο και την έκθεση σε ακτινοβολία, δε θεωρείται ότι θα πρέπει να πραγματοποιείται σε όλους τους ασθενείς.

Οι αποκλίσεις στην ετερόπλευρη συμμετρία ενοχοποιούνται για το 9% της διαφοράς στις διαστάσεις, το 5% της διαφοράς στην πυκνότητα και το 8% της διαφοράς στις δομικές ιδιότητες [25].

Η δεξιο- ή αριστεροχειρία έχει προγνωστική αξία όσον αφορά στην οστική πυκνότητα του ισχίου. Σε μία μελέτη μικρού σχετικά αριθμού αριστερόχειρων και δεξιόχειρων με DEXA η συνολική BMD σε δεξιόχειρες και η μέση BMD του τροχαντήρα σε άρρενες δεξιόχειρες είναι μεγαλύτερη στο αριστερό παρά στο δεξιό ισχίο. Αντίθετα οι αριστερόχειρες παρουσίαζαν υψηλότερη BMD στη διατροχαντήρια περιοχή του δεξιού ισχίου [26].

Η επίδραση της άσκησης στην οστική πυκνότητα είναι ιδιαίτερα σημαντική. Σε μία μελέτη σε αθλήτριες ρυθμικής γυμναστικής διαπιστώθηκε αυξημένη BMD στο αριστερό ισχίο σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων, ενώ η μυϊκή ισχύς στο αριστερό κάτω άκρο, το οποίο χρησιμοποιούν για την πραγματοποίηση των αλμάτων είναι μεγαλύτερη από την μυϊκή ισχύ του δεξιού κάτω άκρου με το οποίο προσγειώνονται [27].

Η μυϊκή ισχύς στο επικρατούν άνω άκρο είναι τυπικά μεγαλύτερη από το ετερόπλευρο, αλλά οι διαφορές ποικίλλουν σημαντικά [28].

Πολλές μελέτες έχουν δείξει τη θετική συσχέτιση μεταξύ μυϊκής ισχύος και οστικής πυκνότητας στα άνω άκρα. Το σκελετικό σύστημα αντιδρά στην αυξημένη φόρτιση και καταπόνηση αυξάνοντας τις διαστάσεις ή/και την πυκνότητά του. Το φλοιώδες οστούν αυξάνει την εσωτερική ή και εξωτερική διάμετρό του και το σπογγώδες οστούν αυξάνει την πυκνότητά του [29-31]. Η αύξηση της μυϊκής μάζας λόγω της άσκησης αποτελεί ένα μόνο παράγοντα και σε καμία περίπτωση τον μοναδικό στον οποίο οφείλεται η αύξηση της οστικής πυκνότητας [32]. Σε μία μελέτη του αντιβραχίου με DXA διαπιστώθηκε ότι το επικρατούν αντιβράχιο παρουσίαζε σημαντικά υψηλότερη επιφάνεια και περιεκτικότητα σε ανόργα-

να άλατα, διαπίστωση η οποία συνάδει με τα ευρήματα της δικής μας μελέτης. Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε ότι η οστική πυκνότητα ήταν μεγαλύτερη στο μη επικρατούν αντιβράχιο σε περισσότερο από το 24% των ασθενών. Στην ίδια μελέτη δε διαπιστώθηκε διαφορά μεταξύ των δύο ισχίων [33]. Διαφορές στην BMC μεταξύ των δύο άκρων της τάξης του 3% υπέρ του επικρατούντος έχουν διαπιστωθεί σε εθελοντές χρησιμοποιώντας την ίδια συσκευή που χρησιμοποιήθηκε και στη δική μας μελέτη [3]. Σε αθλητές υψηλού επιπέδου οι διαφορές μεταξύ των δύο άνω άκρων μπορεί να είναι περισσότερο σημαντικές. Σε μία μελέτη 12 πρωταθλητών τένις με περιφερική ποσοτική αξονική τομογραφία αποδείχθηκε ότι η διαφορά στην BMC κυμαίνονταν μεταξύ 14% και 27% υπέρ του επικρατούντος. Οι αντίστοιχες διαφορές σε υγιείς μάρτυρες είναι πολύ μικρότερες [34,35].

Η επίδραση της μονόπλευρης άσκησης, όπως συμβαίνει π.χ. στο τένις δε γίνεται εμφανής μέχρι την εφηβική ηλικία. Η συνολική άσκηση, αλλά και η συχνότητα της άσκησης ερμηνεύουν καλύτερα την επίδραση στο οστούν. Ο μηχανισμός όμως αντίδρασης του οστού στην άσκηση παραμένει ανερμήνευτος [36].

Έναρξη του τένις σε θήλεις τενίστριες πριν ή κατά τη διάρκεια της εμμηναρχής οδηγούσε σε ετερόπλευρη διαφορά της τάξης του 22% σε σχέση με τις αθλήτριες, οι οποίες άρχισαν την άσκηση 1 έτος μετά την εμμηναρχή, στις οποίες η διαφορά ήταν της τάξης του 9% [37].

Πλευρικές διαφορές έχουν σημειωθεί στις οστικές ιδιότητες και με άλλες τεχνικές. Σε μία ελληνική μελέτη με υπερήχους διαπιστώθηκε ότι η ταχύτητα αγωγής του ήχου στην κερκίδα είναι σημαντικά μεγαλύτερη στην δεξιά πλευρά απ' ότι στην αριστερή, όπου η απόλυτη διαφορά είναι 1.94%. Σε γυναίκες με κάταγμα του δεξιού αντιβραχίου η διαφορά εξαλείπονταν, ενώ μετά από κάταγμα του αριστερού αντιβραχίου επιτείνονταν. Επομένως, η παρουσία κατάγματος του αντιβραχίου μειώνει την ταχύτητα αγωγής του ήχου στην σύστοιχη κερκίδα [38].

Συνοψίζοντας, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η συμμετρία στις πυκνομετρικές ιδιότητες μεταξύ των αντιβραχίων του ίδιου ατόμου σε ένα δείγμα υγιούς πληθυσμού δεν είναι απόλυτη και αυτή η παρατήρηση θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη στον σχεδιασμό των κλινικών μελετών, στις οποίες χρησιμοποιούνται αμφοτερόπλευρες μετρήσεις.

Correspondence
C.K. Yiannakopoulos,
2 Byzantiou str.,
Nea Smyrni, 17121 Athens, Greece
E-mail: cky@ath.forthnet.gr

Αλληλογραφία:
Χ.Κ. Γιαννακόπουλος,
Βυζαντίου 2,
Νέα Σμύρνη, 17121 Αθήνα
E-mail: cky@ath.forthnet.gr

Βιβλιογραφία

1. Lu Y, Genant HK, Shepherd J, Zhao S, Mathur A, Fuerst TP, Cummings SR. Classification of osteoporosis based on bone mineral densities. J Bone Miner Res 2001; 16(5):901-910.
2. Kelly TL, Crane G, Baran DT. Single X-ray absorptiometry of the forearm: precision, correlation, and reference data. Calcif Tissue Int 1994; 54(3):212-218.
3. Borg J, Mollgaard A, Riis BJ. Single X-ray absorptiometry: performance characteristics and comparison with single photon absorptiometry. Osteoporos Int 1995; 5(5):377-381.
4. Evans CS, Wenderoth P, Cheng K. Detection of bilateral symmetry in complex biological images. Perception 2000; 29(1):31-42.
5. Opitz JM, Utkus A. Comments on biological asymmetry. Am J Med Genet 2001; 101(4):359-369.
6. Palmer AR. Symmetry breaking and the evolution of development. Science 2004; 306(5697): 828-833.
7. Tamura K, Yonei-Tamura S, Belmonte JC. Molecular basis of left-right asymmetry. Dev Growth Differ 1999; 41(6):645-656.
8. Strecker W, Keppler P, Gebhard F, Kinzl L. Length and torsion of the lower limb. J Bone Joint Surg Br 1997; 79(6):1019-1023.
9. Yiannakopoulos CK Marossi E, Raptou I, Kalogera K, Lyritis GP. Symmetry of the mechanical properties of the long bones: Tomographic (pQCT) and biomechanical study in rats. J Musculoskel Neuron Interact 2002; 2:394-395.
10. White AA 3rd, Panjabi MM, Hardy RJ. Analysis of mechanical symmetry in rabbit long bones. Acta Orthop Scand 1974; 45(3):328-336.
11. Peng Z, Tuukkanen J, Zhang H, Jamsa T, Vaananen HK. The mechanical strength of bone in different rat models of experimental osteoporosis. Bone 1994; 15(5):523-532.
12. Jonsson U, Stromberg L. Uniformity in mechanics of long bones at torque. A dog experiment. Acta Orthop Scand 1984; 55(3):347-348.
13. Markel MD, Sielman E, Rapoff AJ, Kohles SS. Me-

chanical properties of long bones in dogs. Am J Vet Res 1994; 55(8):1178-1183.
14. Frost HM. The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part I. Clin Orthop Relat Res 1989; 248:283-93.
15. Mueller M. Schilling T. Minne HW. Ziegler R. A systemic acceleratory phenomenon (SAP) accompanies the regional acceleratory phenomenon (RAP) during healing of a bone defect in the rat. J Bone Miner Res 1991; 6(4):401-10.
16. Mueller M, Schilling T, Minne HW, Ziegler R. Does immobilization influence the SAP that accompanies local bone repair? J Bone Miner Res 1992; 7(Suppl 2):S425-427.
17. Bonnick SL, Nichols DL, Sanborn CF, Payne SG, Moen SM, Heiss CJ. Right and left proximal femur analyses: is there a need to do both? Calcif Tissue Int 1996; 58(5):307-310.
18. Lilley J, Walters BG, Heath DA, Drolc Z. Comparison and investigation of bone mineral density in opposing femora by dual-energy X-ray absorptiometry. Osteoporos Int 1992; 2(6):274-278.
19. Faulkner KG, Genant HK, McClung M. Bilateral comparison of femoral bone density and hip axis length from single and fan beam DXA scans. Calcif Tissue Int 1995; 56(1):26-31.
20. Brownbill RA, Lindsey C, Crncevic-Orlic Z, Ilich JZ. Dual hip bone mineral density in postmenopausal women: geometry and effect of physical activity. Calcif Tissue Int 2003; 73(3):217-224.
21. Yang R, Tsai K, Chieng P, Liu T. Symmetry of bone mineral density at the proximal femur with emphasis on the effect of side dominance. Calcif Tissue Int 1997; 61(3):189-191.
22. Petley GW, Taylor PA, Murrills AJ, Dennison E, Pearson G, Cooper C. An investigation of the diagnostic value of bilateral femoral neck bone mineral density measurements. Osteoporos Int 2000; 11(8):675-679.
23. Franck H, Munz M, Scherrer M. Bone mineral density of opposing hips using dual energy X-Ray absorptiometry in single-beam and fan-beam design. Calcif Tissue Int 1997; 61(6):445-447.
24. Rao AD, Reddy S, Rao DS. Is there a difference between right and left femoral bone density? J Clin Densitom 2000; 3(1):57-61.
25. Hauser DL, Pierre MA, Snyder BD. Bilateral variation of bone structure of the femur in normal adults measured ex-vivo orthogonal radiography, DEXA and QCT. 47th Annual Meeting, Orthopaedic Research Society, February 25-28, 2001, San Francisco, California, USA.
26. Gumustekin K, Akar S, Dane S, Yildirim M, Seven B, Varoglu E. Handedness and bilateral femoral bone densities in men and women. Int J Neurosci 2004; 114(12):1533-1547.
27. Wu J, Ishizaki S, Kato Y, Kuroda Y, Fukashiro S. The side-to-side differences of bone mass at proximal femur in female rhythmic sports gymnasts. J Bone Miner Res 1998; 13(5):900-906.
28. Bohannon RW. Grip strength: a summary of studies comparing dominant and nondominant limb measurements. Percept Mot Skills 2003; 96:728-730.
29. Ducher G, Jaffre C, Arlettaz A, Benhamou CL, Courteix D. Effects of long-term tennis playing on the muscle-bone relationship in the dominant and nondominant forearms. Can J Appl Physiol 2005; 30(1):3-17.
30. Ducher G, Prouteau S, Courteix D, Benhamou CL. Cortical and trabecular bone at the forearm show different adaptation patterns in response to tennis playing. J Clin Densitom 2004; 7(4):399-405.
31. Tsuji S, Tsunoda N, Yata H, Katsukawa F, Onishi S, Yamazaki H. Relation between grip strength and radial bone mineral density in young athletes. Arch Phys Med Rehabil 1995; 76(3):234-238.
32. Daly RM, Saxon L, Turner CH, Robling AG, Bass SL. The relationship between muscle size and bone geometry during growth and in response to exercise. Bone 2004; 34(2):281-287.
33. Walters J, Koo WW, Bush A, Hammami M. Effect of hand dominance on bone mass measurement in sedentary individuals. J Clin Densitom 1998; 1(4):359-367.
34. Haapasalo H, Kontulainen S, Sievanen H, Kannus P, Jarvinen M, Vuori I. Exercise-induced bone gain is due to enlargement in bone size without a change in volumetric bone density: a peripheral quantitative computed tomography study of the upper arms of male tennis players. Bone 2000; 27(3):351-7.
35. Calbet JA, Moysi JS, Dorado C, Rodriguez LP. Bone mineral content and density in professional tennis players. Calcif Tissue Int 1998; 62(6):491-496.
36. Haapasalo H, Kannus P, Sievanen H, Pasanen M, Uusi-Rasi K, Heinonen A, Oja P, Vuori I. Effect of long-term unilateral activity on bone mineral density of female junior tennis players. J Bone Miner Res 1998; 13(2):310-319.
37. Haapasalo H, Kannus P, Sievanen H, Heinonen A, Oja P, Vuori I. Long-term unilateral loading and bone mineral density and content in female squash players. Calcif Tissue Int 1994; 54(4):249-255.
38. Vrahoriti H, Damilakis J, Papadokostakis G, Hadjipavlou A, Gourtsoyiannis N. Bilateral variation in radial bone speed of sound. Eur Radiol 2004; 14(6):953-958.

One-Alpha®

alfacalcidol

Υπεροχή στη Βιταμίνη D

Η Ενεργή Βιταμίνη D για κάθε τύπο οστεοπόρωσης

One-Alpha® alfacalcidol

- Οστική Απορρόφηση
- Οστική Ποιότητα
- Τάση για Πτώσεις
- Κίνδυνος Καταγμάτων

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος ONE-ALPHA®

1. Ονομασία ιδιοσκευάσματος: One-Alpha® 2. Φαρμακολογικά στοιχεία: 2.1. Θεραπευτικές ενδείξεις: Οι νόσοι που προκαλούνται από διαταραχές του μεταβολισμού του ασβεστίου ως συνέπεια της μειωμένης ενδογενούς παραγωγής της 1,25-Dihydroxyvitamin D3. Νεφρική οστεοδυστροφία. Μετεγχειρητικός ή ιδιοπαθής υποπαραθυρεοειδισμός. Ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός. Ως βοήθημα στην αντιμετώπιση του τριτογενούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Ανθιστάμενη στη βιταμίνη D ραχίτιδα ή οστεομαλακία. Τροφική ραχίτιδα. Οστεομαλακία. Οστεομαλακία από δυσαπορρόφηση ή μετά από γαστρεκτομή. Γεροντική οστεοπόρωση. Μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση σε συνδυασμό με άλλη θεραπεία. Κορτιζονογενής οστεοπόρωση. Η παρεντερική χορήγηση ενδείκνυται σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στην από του στόματος θεραπεία. 2.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης: Αρχική δόση. Ενήλικοι και παιδιά με βάρος σώματος πάνω από 20 kg: 1 mcg την ημέρα. Παιδιά σωματικού βάρους κάτω των 20 kg: 0,05 mcg/kg/ημέρα. Νεογέννητα: 0,1 mcg/kg/ημέρα. Εχει σημασία να ρυθμιστεί η δοσολογία στη συνέχεια ανάλογα με τις βιοχημικές αντιδράσεις και να αποφευχθεί η υπερασβεστιαιμία. Οι δείκτες αποκρίσεως περιλαμβάνουν τα επίπεδα ασβεστίου του ορού, αλκαλικής φωσφατάσης, παραθορμόνης ορού, απεκκρίσεως ασβεστίου με τα ούρα και ακτινογραφικές και ιστολογικές εξετάσεις. Οι ασθενείς με εκσεσημασμένη οστεοπάθεια (εκτός εκείνων με νεφρική ανεπάρκεια) μπορούν να ανέχονται υψηλότερες δόσεις χωρίς να ανατύξουν υπερασβεστιαιμία. Αλλά η αδυναμία του ασβεστίου του ορού να αυξηθεί αμέσως σε οστεομαλακικούς ασθενείς, δεν σημαίνει αναγκαστικά ότι απαιτείται υψηλότερη δόση, εφ' όσον το ασβέστιο από την αυξημένη εντερική απορρόφηση ασβεστίου μπορεί να ενσωματωθεί σε αφαλατωμένα οστά. Οι περισσότεροι ασθενείς ανταποκρίνονται σε δόσεις μεταξύ 1 και 3 mcg την ημέρα. Οι απαιτούμενες δόσεις μειώνονται γενικά σε ασθενείς με οστεοπάθεια όταν υπάρχουν βιοχημικές ή ακτινογραφικές ενδείξεις επούλωσης των οστών και στους υποπαραθυρεοειδικούς ασθενείς μετά από την επίτευξη φυσιολογικών επιπέδων ασβεστίου στον ορό. Οι δόσεις συντήρησης κυμαίνονται γενικά μεταξύ 0,25 και 1 mcg την ημέρα. Οι ασθενείς που παίρνουν βαρβιτουρικά ή άλλα αντισπασμωδικά, μπορεί να χρειαστούν μεγαλύτερες δόσεις One-Alpha® για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος. Ενέσιμο: Οταν χορηγείται με ενδοφλέβια ένεση σε ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοδιάλυση, η αρχική δόση για ενήλικες είναι 1 mcg για κάθε συνεδρία. Η μέγιστη δόση που συνιστάται είναι 6 mcg για κάθε συνεδρία και όχι περισσότερα από 12 mcg την εβδομάδα. Το ενέσιμο διάλυμα πρέπει να χορηγείται στο σωλήνα επιστροφής από την μηχανή της αιμοδιάλυσης στο τέλος κάθε συνεδρίας. 2.3. Αντενδείξεις: Υπερασβεστιαιμία (Υπερβολική συγκέντρωση ασβεστίου στο αίμα). 3. Επωνυμία υπευθύνου κυκλοφορίας: LEO Pharma Hellas Ltd, Βασ. Γεωργίου 30 & Μικράς Ασίας - 15233 Χαλάνδρι Αττική,Τηλ.: 2106834322.

LEO®

LEO Pharma Hellas
Βασιλέως Γεωργίου 30 & Μικράς Ασίας, 15233 - Χαλάνδρι, τηλ. 210 6834322, fax. 210 6834342
Γραφείο Βορείου Ελλάδος: Υμηττού 5, 54453 - Θεσσαλονίκη, τηλ. 2310 989221, fax. 2310 989236,
http://www.leo.gr

© LEO copyright 1-A ADV OCT/05 One-Alpha® AND LEO® ARE REGISTERED TRADEMARKS OWNED BY LEO GROUP

Κλινικά αποδεδειγμένο ότι αυξάνει τη μάζα των οστών

Το ασβέστιο, με κύρια πηγή πρόσληψης τα γαλακτοκομικά, είναι η βάση για το χτίσιμο και τη διατήρηση ενός γερού σκελετού. Σημαντική είναι και η βιταμίνη D3, καθώς αυξάνει την απορρόφηση και συγκράτηση του ασβεστίου από τα οστά.

Πρόσφατη κλινική έρευνα που υλοποιήθηκε από τις επιστημονικές ομάδες του τμήματος Διατροφής-Διαιτολογίας του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου και του Εργαστηρίου Έρευνας Παθήσεων Οστών της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών σε Ελληνίδες, έδειξε ότι η καθημερινή κατανάλωση 3 μερίδων γαλακτοκομικών προϊόντων ΝΟΥΝΟΥ Calciplus, εμπλουτισμένων με ασβέστιο και βιταμίνη D, επιφέρει **ευνοϊκές αλλαγές στην οστική μάζα, μειώνοντας τον κίνδυνο της οστεοπόρωσης.**

+ 8% στην περιοχή της σπονδυλικής στήλης
+4% στην περιοχή της λεκάνης*

Έτσι, το ΝΟΥΝΟΥ Calciplus αποτελεί αποδεδειγμένα τον πολύτιμο σύμμαχο κάθε γυναίκας σε όλη τη διάρκεια της ζωής και ειδικά στα ιδιαίτερα στάδια, όπου η ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου πρέπει να είναι μεγαλύτερη:

- Στην εφηβεία για τη διαμόρφωση των οστών.
- Στην κύηση για τη σωστή ανάπτυξη του εμβρύου.
- Στη γαλουχία για την αναπλήρωση του ασβεστίου που χάνεται.
- Στην εμμηνόπαυση για την επιβράδυνση της απώλειας οστικής μάζας.

ΝΟΥΝΟΥ Calciplus. Θωράκιση γένους θηλυκού... με αποδείξεις!

* Διαφορά οστικής μάζας έναντι ομάδας ελέγχου, καταγεγραμμένη σε 12μηνη κλινική μελέτη σε τυχαία επιλεγμένη ομάδα μετεμμηνοπαυσιακών -μη οστεοπορωτικών- Ελληνίδων.

ADEL SAATCHI & SAATCHI

ONCE A WEEK

Osaston® 70mg

Alendronate Sodium

Σταθερή αξία!

Σταθερή αξία!

FARAN LABORATORIES s.a.

ΓΙΑ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΠΕΥΘΥΝΘΕΙΤΕ
ΣΤΟ ΤΗΛ. ΤΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ: 210 62 69 200 • www.faran.gr

Το όφελος του ασθενή σας δικαιώνει την επιλογή σας

NYCOMED

Μ. ΠΙΤΣΙΛΙΔΗΣ Α.Ε. Preo 2/5 /2007

Ο *Νέος* αναβολικός παράγοντας (PTH) στη θεραπεία της οστεοπόρωσης

Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υψηλού κινδύνου για κάταγμα

ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ Το Preotact περιέχει παραθορμόνη που παράγεται με χρήση στελέχους Escherichia coli τροποποιημένου με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.Το φαρμακευτικό προϊόν διατίθεται σε δίχωρο φυαίγιο. Ο πρώτος χώρος περιέχει 1,61 mg παραθορμόνης. Κάθε δόση 71,4 μικρολίτρων περιέχει 100 μικρογραμμάρια παραθορμόνης. Κάθε φυαίγιο περιέχει 14 δόσεις.Ο δεύτερος χώρος περιέχει στείρο διαλύτη για αναιώτιση. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.Λευκή έως υπόλευκη κόνις και διαυγής, άχρωμος διαλύτης. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης.** Η συνιστώμενη δόση είναι 100 μικρογραμμάρια παραθορμόνης χορηγούμενα άπαξ ημερησίως ως υποδόρια ένεση στην κοιλιά. **Αντενδείξεις** Το Preotact αντενδείκνυται σε ασθενείς: με υπερευαισθησία στην παραθορμόνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα, που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία του σκελετού,με προϋπάρχουσα υπεραοβεστιωμία και άλλες διαταραχές του μεταβολισμού φωσφόρου- ασβεστίου, με μεταβολικές νόσους των οστών άλλες από την πρωτοπαθή οστεοπόρωση (περιλαμβανομένων του υπερπαραθυρεοειδισμού και της οστικής νόσου του Paget),με ανεξήγητες αυξήσεις του οστικού κλάσματος της αλκαλικής φωσφατάσης, με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία,με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Ασθενείς που ξεκινούν τη θεραπεία με το Preotact πρέπει να παρακολουθούνται στους μήνες 1, 3 και 6 για αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στον ορό ή/και στα ούρα. Παρακολούθηση πέραν των 6 μηνών δε συνιστάται για ασθενείς των οποίων το ολικό ασβέστιο στον ορό είναι εντός των φυσιολογικών ορίων στους 6 μήνες.Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Preotact παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στον ορό. Οι συγκεντρώσεις του ασβεστίου στον ορό φθάνουν ένα μέγιστο μεταξύ 6 και 8 ωρών μετά τη χορήγηση και φυσιολογικά επανέρχονται στις αρχικές τιμές σε 20 έως 24 ώρες μετά κάθε χορήγηση παραθορμόνης. Επομένως εάν οποιαδήποτε δείγματα αίματος λαμβάνονται από έναν ασθενή για την παρακολούθηση των επιπέδων ασβεστίου, αυτά πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 20 ώρες μετά την πιο πρόσφατη ένεση.Αντιμετώπιση του αυξημένου ασβεστίου στον ορό Ασθενείς με επίμονα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στον ορό (πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό επίπεδο) πρέπει να αξιολογούνται για υποκείμενη νόσο (π.χ. υπερπαραθυρεοειδισμό). Εάν δε βρεθεί υποκείμενη κατάσταση, οι εξής διαδικασίες αντιμετώπισης πρέπει να ακολουθούνται:Η χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D πρέπει να διακοπεί.Η συχνότητα χορήγησης του Preotact πρέπει να μεταβληθεί σε 100 μικρογραμμάρια μέρα παρά μέρα.Εάν τα αυξημένα επίπεδα συνεχίζονται, η θεραπεία με το Preotact πρέπει να διακοπεί και η ασθενής να παρακολουθείται μέχρι οι μη φυσιολογικές τιμές να επανέλθουν στα φυσιολογικά. Ασθενείς με προϋπάρχουσα υπεραοβεστιωμία ή/και υπεραοβεστιουρία Το Preotact έχει μελετηθεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υπεραοβεστιωμία ή/και υπεραοβεστιουρία. Σε αυτές τις ασθενείς, η θεραπεία με το Preotact ήταν περισσότερο πιθανό να επιδεινώσει την υποκείμενη υπεραοβεστιωμία ή/και υπεραοβεστιουρία τους.Το Preotact δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ενεργό ουρολιθίαση. Το Preotact πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργό ή προηγούμενη ουρολιθίαση.Προσοχή απαιτείται σε ασθενείς που λαμβάνουν καρδιακούς γλυκοσίδες. Μελέτες σε αρουραίους δείχνουν αυξημένη επίπτωση οστεοσαρκώματος με μακροχρόνια χορήγηση Preotact. Η εμφάνιση οστεοσαρκώματος παρατηρήθηκε μόνο σε δόσεις που αδημούσαν σε συστηματικές εκθέσεις ≥ αυτής που είναι 27 φορές υψηλότερη από την παρατηρούμενη σε ανθρώπους με τη δόση των 100 μικρογραμμαρίων. Μέχρι περαιτέρω κλινικά δεδομένα να είναι διαθέσιμα, ο συνιστώμενος χρόνος θεραπείας των 24 μηνών δεν πρέπει να υπερβαίνεται.Το Preotact περιέχει μετακρεσόλη που μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση. **Ανεπιθύμητες ενέργειες** Τα πιο κάτω στοιχεία ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζονται σε δύο μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο που περιλάμβαναν 2642 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση από τις οποίες 1341 έλαβαν παραθορμόνη. Περίπου το 71,4 % των ασθενών που έλαβαν παραθορμόνη ανέφεραν τουλάχιστον μια ανεπιθύμητη ενέργεια.Η υπεραοβεστιωμία ή/και η υπεραοβεστιουρία αντιπροσωπευόταν τις γνωστές φαρμακοδυναμικές δράσεις της παραθορμόνης στο γαστρεντερικό σωλήνα, στους νεφρούς και στα οστά. Η υπεραοβεστιωμία αναφέρθηκε στο 25,3 % των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Preotact και η υπεραοβεστιουρία αναφέρθηκε στο 39,3 % των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Preotact. Η υπεραοβεστιωμία ήταν παροδική και αναφέρθηκε πιο συχνά στους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας. Ελεγχόταν κατά τη διάρκεια του κλινικού προγράμματος με παρακολούθηση των εργαστηριακών τιμών και τη χρήση προκαθορισμένου αλγορίθμου ελέγχου.Η μόνη άλλη πολύ συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η ναυτία. Το Preotact αυξάνει τις συγκεντρώσεις ουρικού οξέος στον ορό. Για όλα τα άτομα που έλαβαν 100 μικρογραμμάρια παραθορμόνης, αύξηση του ουρικού οξέος του αίματος αναφέρθηκε για 8 άτομα (0,6 %) και υπερουριαιμία αναφέρθηκε για 5 άτομα (0,4 %). Αν και ουρική αρθρίτιδα, αρθραλγία και νεφρολιθίαση αναφέρθηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες, δεν έχει πλήρως επιβεβαιωθεί η συσχέτιση με τις αυξήσεις στα επίπεδα ουρικού οξέος εξαιτίας της χορήγησης του Preotact. Αντισώματα στην παραθορμόνη Σε μια μεγάλη κλινική μελέτη φάσης III, αντισώματα στην παραθορμόνη ανιχνεύθηκαν στο 3 % των γυναικών που ελάμβαναν Preotact σε σύγκριση με το 0,2 % των γυναικών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Σε αυτές τις γυναίκες με θετικό τίτλο, δεν υπήρξε ένδειξη αντιδράσεων υπερευαισθησίας, αλλεργικών αντιδράσεων, επιδράσεων στην ανταπόκριση της οστικής πυκνότητας ή επιδράσεων στα ασβέστιο του αρού. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Nycomed Danmark ApS Langebjerg 1 DK-4000 Roskilde, Δανία. **Λ.Τ.** 590,48 €

Preotact

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρία.

NYCOMED

NYCOMED HELLAS S.A.
Λ. Κηφισίας 196, Χαλάνδρι, 152 31 Αθήνα, Τηλ.: 210 67 29 570, Fax: 210 67 29 571
Λ. Καραμανλή 60, 546 42 Θεσ/νίκη, Τηλ.: 2310 87 04 80, Fax: 2310 87 04 79

Παράγει οστούν, εμπιστοσύνη και ελπίδα

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.

Calcioral-D$_3$®

Μ. ΠΙΤΣΙΛΙΔΗΣ Α.Ε. CalD 1/4/2007

Take Calcium D$_3$ Seriously

NYCOMED

NYCOMED HELLAS S.A.
Λ. Κηφισίας 196, Χαλάνδρι, 152 31 • Τηλ.: 210 67 29 570, Fax: 210 67 29 571
Λ. Καραμανλή 60, Θεσ/νίκη 546 42 • Τηλ.: 2310 87 04 80

We improve healthcare

EVISTA®
raloxifene HCl

Στοχεύει

Διατηρεί

Προστατεύει

1 δισκίο μία φορά την ημέρα
για την πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης

ΣΥΝΤΕΤΜΗΜΕΝΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗΣ EVISTA

ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Ελλειψοειδούς σχήματος, λευκά δισκία, με εντυπωμένο τον κωδικό 4165 στη μία επιφάνεια. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ:** Θεραπευτικές ενδείξεις: Το EVISTA ενδείκνυται για τη θεραπεία και την πρόληψη της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σημαντική μείωση στον κίνδυνο εμφάνισης σπονδυλικών, αλλά όχι ισχιακών, καταγμάτων έχει αποδειχθεί. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης: Η συνιστώμενη δοσολογία είναι ένα δισκίο ημερησίως από του στόματος, το οποίο μπορεί να λαμβάνεται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας ανεξάρτητα από τα γεύματα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας στις ηλικιωμένες γυναίκες. Λόγω της φύσης της εξέλιξης της νόσου αυτής, το EVISTA προορίζεται για μακροχρόνια χορήγηση. Γενικά, συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D συνιστάται να λαμβάνονται από γυναίκες με διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας στα ανωτέρω. **Αντενδείξεις:** Δεν πρέπει να λαμβάνεται από γυναίκες που μπορούν να τεκνοποιήσουν. Ενεργό ή προηγούμενο ιστορικό φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (VTE), συμπεριλαμβανομένων των εν τω βάθει φλεβικών θρομβώσεων, πνευμονικής εμβολής και θρόμβωσης των αμφιβληστροειδικών φλεβών. Υπερευαισθησία στη ραλοξιφαίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα του δισκίου. Ηπατική ανεπάρκεια συμπεριλαμβανομένης της χολόστασης. Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Ανεξήγητη αιμορραγία από τη μήτρα. Το EVISTA δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σημεία ή συμπτώματα καρκίνου ενδομητρίου, καθώς η ασφάλεια σ' αυτή την ομάδα των ασθενών δεν έχει επαρκώς μελετηθεί. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση: Η ασφάλεια χορήγησης EVISTA σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, δεν έχει επαρκώς μελετηθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη ταυτόχρονη χορήγηση EVISTA και φαρμάκων για τη θεραπεία του πρώιμου ή προχωρημένου καρκίνου του μαστού. Επομένως, το EVISTA θα πρέπει να χορηγείται, για την πρόληψη και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης, μόνο μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας του καρκίνου του μαστού, περιλαμβανομένης και της επικουρικής θεραπείας. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Συγκριτικά με ασθενείς οι οποίες έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo), η συχνότητα εμφάνισης της αγγειοδιαστολής (εξάψεις) παρουσιάστηκε ελάχιστα αυξημένη στις ασθενείς οι οποίες έλαβαν EVISTA (στις κλινικές μελέτες της πρόληψης της οστεοπόρωσης, 2 έως 8 έτη μετά την εμμηνόπαυση: ποσοστό 24,3 % στην ομάδα-EVISTA και 18,2 % στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (placebo), ενώ στις κλινικές μελέτες για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης, με μέση ηλικία ασθενών ~66 έτη: ποσοστό 10,6 % στην ομάδα-EVISTA και 7,1 % στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (placebo)). Η ανεπιθύμητη αυτή ενέργεια ήταν περισσότερο συχνή κατά τους αρχικούς 6 μήνες της θεραπείας και σπάνια παρατηρήθηκε de novo μετά τη χρονική αυτή περίοδο. Σε όλες τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) κλινικές μελέτες φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια, συμπεριλαμβανομένων των εν τω βάθει φλεβικών θρομβώσεων, πνευμονικής εμβολής και θρόμβωσης των αμφιβληστροειδικών φλεβών, εμφανίσθηκαν με συχνότητα περίπου 0,8 % ή 3,22 περιπτώσεις ανά 1.000 ασθενείς-έτη. Σχετικός κίνδυνος του 1,60 (CI 0,95, 2,71) παρατηρήθηκε στις ασθενείς οι οποίες ελάμβαναν EVISTA συγκριτικά με εικονικό φάρμακο (placebo). Ο κίνδυνος εμφάνισης θρομβοεμβολικού επεισοδίου ήταν μεγαλύτερος κατά τους πρώτους τέσσερις μήνες της θεραπείας. Επιπολής φλεβική θρομβοφλεβίτις αναφέρθηκε με συχνότητα λιγότερο από 1 %. Άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία έχει εμφανισθεί ήταν κράμπες κάτω άκρων (5,5 % για την ομάδα -EVISTA και 1,9 % για την ομάδα εικονικού φαρμάκου στον πληθυσμό των ασθενών κατά τη μελέτη της πρόληψης, και 9,2 % για την ομάδα -EVISTA και 6,0 % για την ομάδα εικονικού φαρμάκου στον πληθυσμό των ασθενών κατά τη μελέτη της θεραπείας). **ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ:** Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες: Φαρμακο-θεραπευτική ομάδα: Εκλεκτικός Ρυθμιστής των Οιστρογονικών Υποδοχέων (SERM). ATC κωδικός: G03X C01. α)Επιδράσεις στο Σκελετό: Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, το EVISTA μειώνει την συχνότητα των σπονδυλικών καταγμάτων, διατηρεί την οστική μάζα και αυξάνει την οστική πυκνότητα (BMD). Σε μελέτη συγκριτική του EVISTA με τα οιστρογόνα, οστό από ασθενείς στους οποίους είχαν χορηγηθεί τα φαρμακευτικά αυτά προϊόντα ήταν ιστολογικά φυσιολογικό, χωρίς ενδείξεις διαταραχών οστεοποίησης, οστικής απογγοποίησης ή μυελικής ίνωσης. Η ραλοξιφαίνη μειώνει την οστική απορρόφηση. β)Επιδράσεις στο μεταβολισμό των λιπιδίων και κίνδυνοι καρδιαγγειακού συστήματος: Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η δόση των 60 mg/ημερησίως EVISTA ελάτωσε σημαντικά την ολική χοληστερόλη (3-6 %), και τη LDL- χοληστερόλη (4-10 %). γ)Επιδράσεις στο ενδομήτριο: Σε κλινικές μελέτες, το EVISTA δεν διέγειρε το μετεμμηνοπαυσιακό ενδομήτριο. Συγκριτικά με εικονικό φάρμακο (placebo), η ραλοξιφαίνη δεν σχετιζόταν με μικροσπώλειες αίματος ή αιμορραγίες ή υπερπλασία του ενδομητρίου. Σε λιγότερες γυναίκες οι οποίες έλαβαν EVISTA συγκριτικά με γυναίκες οι οποίες έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo) απαιτήθηκε χειρουργική επέμβαση για πρόπτωση μήτρας. Τα δεδομένα ασφάλειας χορήγησης ραλοξιφαίνης για 3 έτη, έδειξαν ότι η θεραπεία με ραλοξιφαίνη δεν αυξάνει τη χαλάρωση του πυελικού εδάφους και την πυελική χειρουργική επέμβαση. δ)Επιδράσεις στο μαστικό ιστό: Το EVISTA δεν διεγείρει τον μαστικό ιστό. Μετά από 4 χρόνια στη μελέτη θεραπείας της οστεοπόρωσης (όπου περιελάμβανε 7.705 ασθενείς), η αγωγή με EVISTA μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνων μαστού συνολικά σε ποσοστό 62% (RR 0,38, CI 0,21 , 0,69), τον κίνδυνο εμφάνισης διηθητικού καρκίνου μαστού σε ποσοστό 71% (RR 0,29, CI 0,13, 0,58) και τον κίνδυνο εμφάνισης διηθητικού καρκίνου μαστού με ενεργοποιημένους οιστρογονικούς υποδοχείς σε ποσοστό 79% (RR 0,21, CI 0,07, 0,50). ε)Επιδράσεις στην λειτουργία συνείδησης: Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητα συμβάντα στην λειτουργία συνείδησης. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5 NL-3991 RA Houten, Ολλανδία. **ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/98/073/001-004 - EVISTA - Υδροχλωρική ραλοξιφαίνη. Χορηγείται με απλή ιατρική συνταγή. Ταμπλέτες των 60mg σε κουτί των 28. Λ.Τ.: 37.66 €. **Ποσοστό επιχορήγησης από τα ταμεία:** 75%-90% ανάλογα με τη διάγνωση.

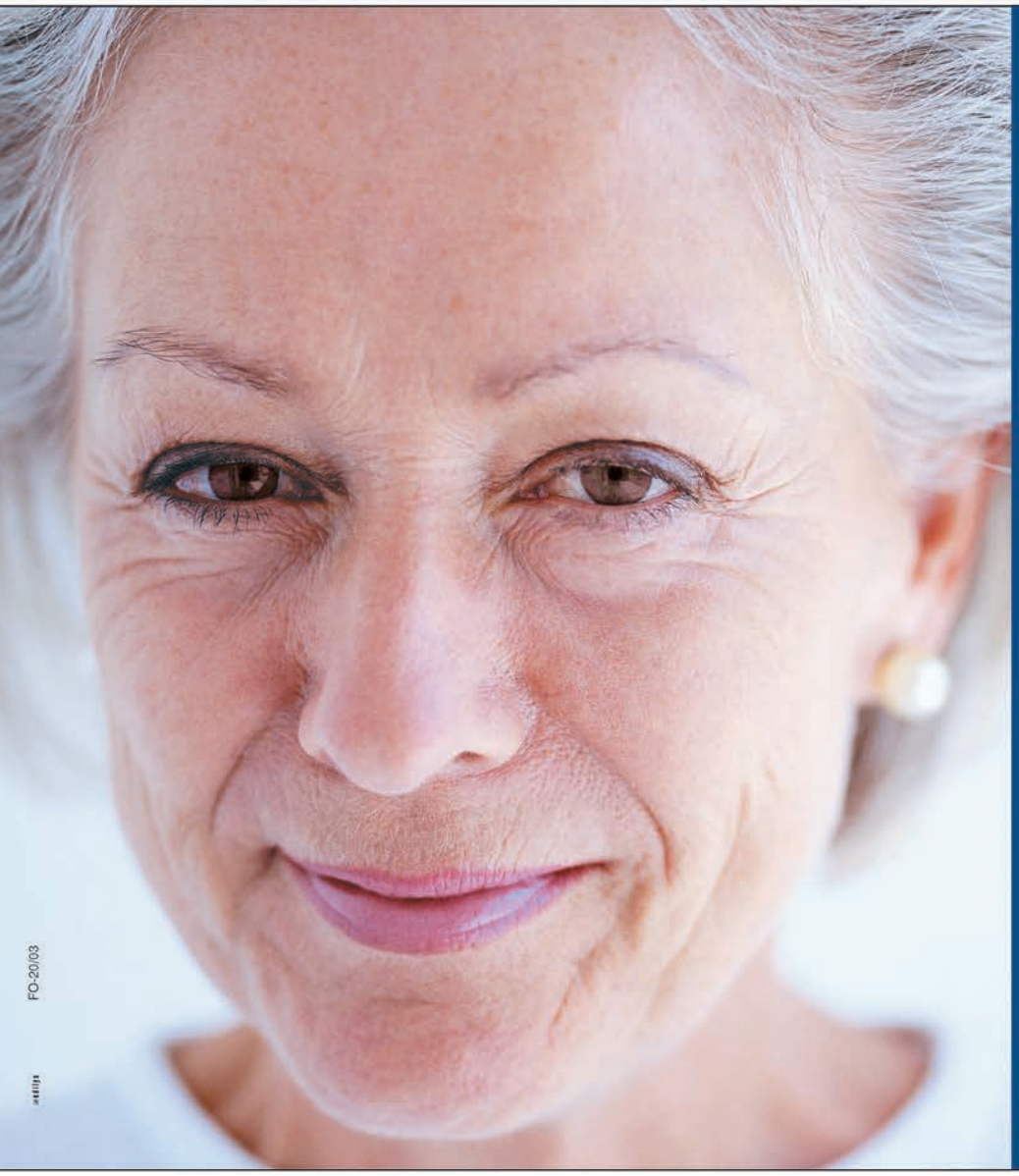
1 EVI - 3/06

Lilly
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ - ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ - ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
15ο χλμ. ΕΘΝ. ΟΔΟΥ ΑΘΗΝΩΝ - ΛΑΜΙΑΣ 145 64 ΚΗΦΙΣΙΑ ΤΗΛ.: 210-6294600 FAX: 210-6294610 Τ.Θ. 51288
ΓΡΑΦΕΙΟ ΘΕΣ/ΝΙΚΗΣ: ΑΔΡΙΑΝΟΥΠΟΛΕΩΣ 24 - ΚΑΛΑΜΑΡΙΑ - Τ.Κ.: 551 33 ΘΕΣ/ΝΙΚΗ ΤΗΛ.: (2310) 480160

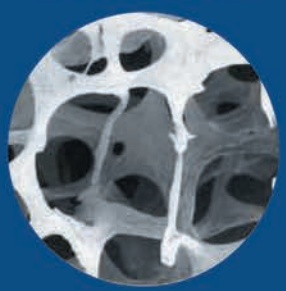
FORSTEO®
teriparatide
ΝΕΟ ΟΣΤΟΥΝ, ΝΕΑ ΔΥΝΑΜΗ

ΤΟ 1ο ΟΣΤΕΟΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟ

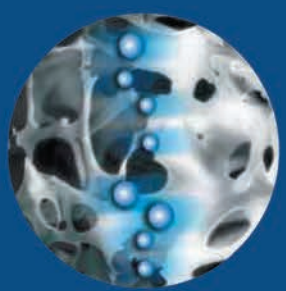


FO-20/03

ΣΤΟΧΕΥΕΙ



ΠΑΡΑΓΕΙ



ΙΣΧΥΡΟΠΟΙΕΙ

ΣΥΝΤΕΤΜΗΜΕΝΕΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

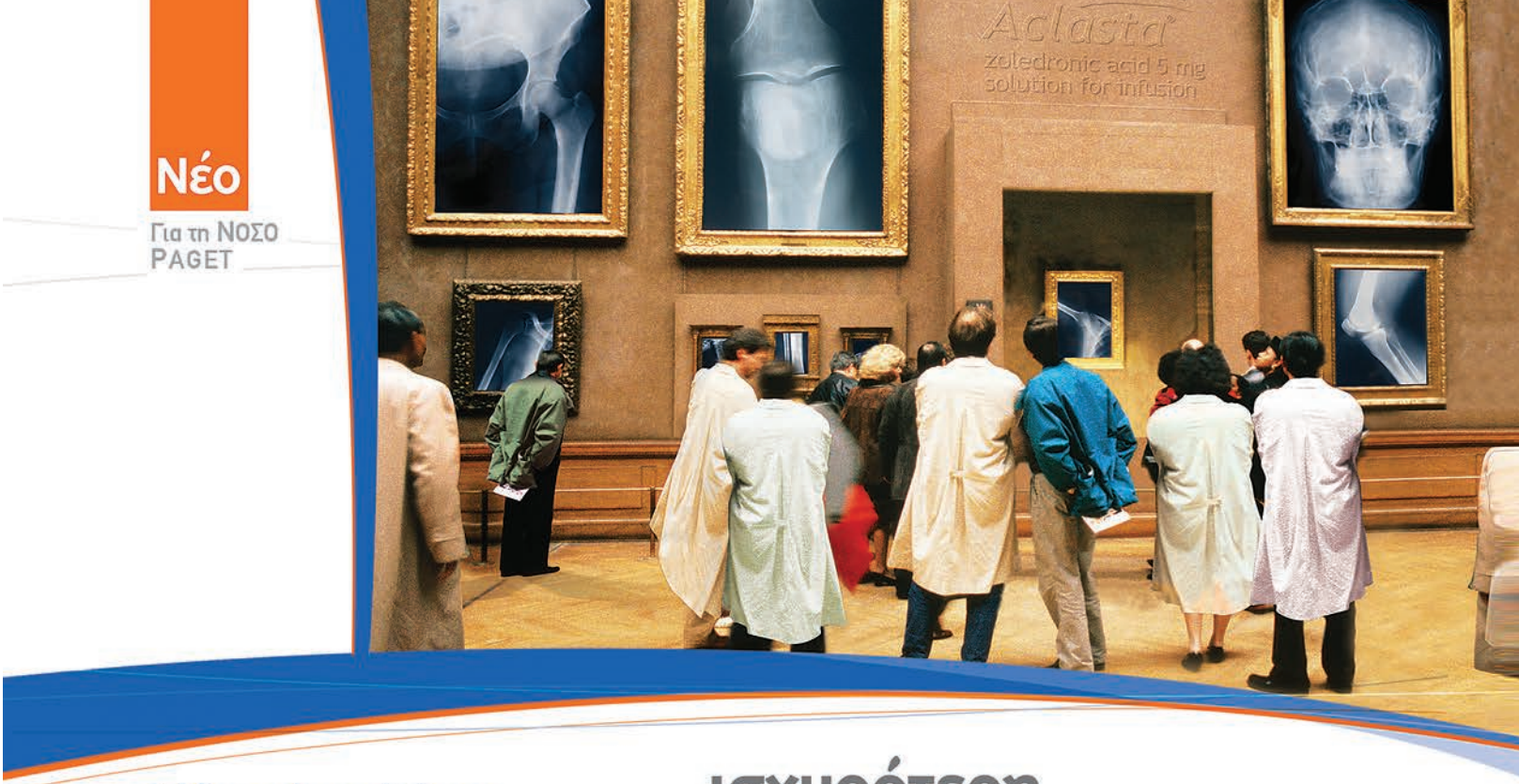
ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Ενέσιμο διάλυμα σε μία έτοιμη προγεμισμένη πένα. Άχρωμο, καθαρό (διαυγές) διάλυμα. ***Θεραπευτικές ενδείξεις:*** Ενδείκνυται για τη θεραπεία της εγκατεστημένης οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σημαντική μείωση στην συχνότητα εμφάνισης των σπονδυλικών, αλλά όχι ισχιακών, καταγμάτων έχει αποδειχθεί. ***Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:*** Η συνιστώμενη δόση του FORSTEO είναι 20 micrograms άπαξ ημερησίως, χορηγούμενη με υποδόρια ένεση στους μηρούς ή στην κοιλιά. Οι ασθενείς πρέπει να εκπαιδεύονται στη χρήση των σωστών διαδικασιών ένεσης. Επίσης, το Εγχειρίδιο Οδηγιών Χρήσης της Πένας διατίθεται για την εκπαίδευση των ασθενών σχετικά με την ορθή χρήση της πένας για την χορήγηση του φαρμάκου. Η μέγιστη συνολική διάρκεια της αγωγής με FORSTEO πρέπει να είναι 18 μήνες. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν συμπληρώματα Ασβεστίου και βιταμίνης D, εάν έχουν διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας στα ανωτέρω. Μετά την ολοκλήρωση της αγωγής με FORSTEO, οι ασθενείς μπορούν να συνεχίσουν με άλλη θεραπεία για την οστεοπόρωση. Χρήση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια: Το FORSTEO δεν πρέπει να λαμβάνεται από ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, το FORSTEO πρέπει να χορηγείται με προσοχή. Χρήση σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια: Δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση του FORSTEO σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. ***Αντενδείξεις:*** • Υπερευαισθησία στη τεριπαρατίδη ή σε κάποιο από τα έκδοχα. • Προϋπάρχουσα υπερασβεστιαιμία. • Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια • Άλλες μεταβολικές παθήσεις των οστών εκτός της πρωτοπαθούς οστεοπόρωσης (συμπεριλαμβανομένου του υπερπαραθυρεοειδισμού και της νόσου Paget των οστών) • Μη-ερμηνεύσιμες αυξήσεις των τιμών της αλκαλικής φωσφατάσης • Προηγούμενη ακτινοθεραπεία στο σκελετό. ***Ανεπιθύμητες ενέργειες:*** Στις κλινικές μελέτες της τεριπαρατίδης αναφέρθηκε μία (1) τουλάχιστον ανεπιθύμητη ενέργεια, σε ποσοστό 82.8% των ασθενών με FORSTEO και σε ποσοστό 84.5% των ασθενών με εικονικό φάρμακο (placebo). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς που έλαβαν FORSTEO, είναι ναυτία, πόνος σε άκρο, κεφαλαλγία και ζάλη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες 1382 ασθενών. Το FORSTEO αυξάνει τις συγκεντρώσεις του ουρικού οξέος στο πλάσμα. Στις κλινικές μελέτες, ποσοστό 2.8% των ασθενών με FORSTEO, εμφάνισαν συγκεντρώσεις του ουρικού οξέος στο πλάσμα, μεγαλύτερες των ανώτερων φυσιολογικών τιμών, συγκριτικά με ποσοστό 0.7% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Παρόλα αυτά, η υπερουριχαιμία δεν προκάλεσε αύξηση της ουρικής αρθρίτιδας, αρθραλγίας ή ουρολιθίασης. Σε μία μεγάλη κλινική μελέτη, σχηματισμός αντισωμάτων σε διασταυρούμενη αντίδραση με τη τεριπαρατίδη, παρατηρήθηκε σε ποσοστό 2.8% των γυναικών που έλαβαν FORSTEO. Γενικά, σχηματισμός αντισωμάτων παρατηρήθηκε μόνο μετά την πάροδο 12 μηνών θεραπείας και ελαχιστοποιείται μετά την ολοκλήρωση και διακοπή της αγωγής. Δεν αναφέρθηκαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, αλλεργικές αντιδράσεις, επιδράσεις στις συγκεντρώσεις ασβεστίου ή επιδράσεις στην οστική πυκνότητα (BMD). **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Eli Lilly Nederland B.V, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Ολλανδία. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/03/247/001. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** 10-06-2003. **ΠΟΣΟΣΤΟ ΕΠΙΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΠΟ ΤΑ ΤΑΜΕΙΑ 90%.** Χορηγείται με απλή ιατρική συνταγή. Προγεμισμένη πένα των 3ml/ 750μg σε συσκευασία της μίας πένας. Λ.Τ.: 552,58 €

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ - ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
15ο χλμ. ΕΘΝ. ΟΔΟΥ ΑΘΗΝΩΝ - ΛΑΜΙΑΣ 145 64 ΚΗΦΙΣΙΑ ΤΗΛ.: 210-6294600 FAX: 210-6294610 Τ.Θ. 51288
ΓΡΑΦΕΙΟ ΘΕΣ/ΝΙΚΗΣ: ΑΔΡΙΑΝΟΥΠΟΛΕΩΣ 24 - ΚΑΛΑΜΑΡΙΑ - Τ.Κ.: 551 33 ΘΕΣ/ΝΙΚΗ ΤΗΛ.: (2310) 480160
www.lilly.gr

Νέο

Για τη ΝΟΣΟ PAGET



Μία μόνο δόση 5 mg IV προσφέρει...

ισχυρότερη προστασία των οστών

που ...αξίζει να θαυμάζετε!

ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Κάθε φιάλη με 100 ml διαλύματος περιέχει 5 mg zoledronic acid άνυδρο, που αντιστοιχεί σε 5,330 mg zoledronic acid μονοϋδρικό. Ένα ml διαλύματος περιέχει 0,05 mg zoledronic acid άνυδρο, που αντιστοιχεί σε 0,05330 mg zoledronic acid μονοϋδρικό. **Θεραπευτικές ενδείξεις:** Θεραπεία της οστικής νόσου του Paget. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Το Aclasta® πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία της νόσου του Paget των οστών. Η συνιστώμενη δόση είναι μια ενδοφλέβια έγχυση 5 mg zoledronic acid (άνυδρου) σε 100 ml υδατικού διαλύματος το οποίο χορηγείται μέσω ανοικτής γραμμής έγχυσης υπό σταθερό ρυθμό έγχυσης. Ο χρόνος έγχυσης δεν πρέπει να είναι μικρότερος από 15 λεπτά. Για πληροφορίες σχετικά με την έγχυση του Aclasta®. Οι ασθενείς πρέπει να είναι επαρκώς ενυδατωμένοι πριν τη χορήγηση του Aclasta®. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για ασθενείς που λαμβάνουν διουρητική θεραπεία. Συνιστάται η επαρκής πρόληψη βιταμίνης D σε συνδυασμό με τη χορήγηση του Aclasta®. Επιπρόσθετα, συνιστάται έντονα η διασφάλιση της πρόληψης επαρκών συμπληρωματικών ποσοτήτων ασβεστίου, η οποία αντιστοιχεί σε τουλάχιστον 500 mg στοιχειακού ασβεστίου δύο φορές την ημέρα στους ασθενείς με νόσο του Paget για τουλάχιστον 10 ημέρες μετά την χορήγηση του Aclasta®. Επανάληψη της Θεραπείας της νόσου του Paget: δεν είναι διαθέσιμα συγκεκριμένα στοιχεία για επανάληψη της θεραπείας..Μετά την εφάπαξ θεραπεία της νόσου Paget με Aclasta®, παρατηρείται μια παρατεταμένη περίοδος ύφεσης στους ασθενείς που ανταποκρίνονται. Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: Η χρήση του Aclasta® σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min δε συνιστάται εξαιτίας της έλλειψης επαρκούς κλινικής εμπειρίας σε αυτό τον πληθυσμό. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης στους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 ml/min. Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία: Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης. Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών): Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης καθώς η βιοδιαθεσιμότητα, η κατανομή και η απέκκριση ήταν παρόμοιες σε ηλικιωμένους ασθενείς και νεότερα άτομα. Παιδιά και έφηβοι: Το Aclasta® δεν έχει δοκιμαστεί σε παιδιά και εφήβους και επομένως δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες. **Αντενδείξεις:** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Το Aclasta® αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπαοβεστιαιμία. Το Aclasta® αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης και σε θηλάζουσες γυναίκες. **Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Η δόση των 5 mg zoledronic acid θα πρέπει να χορηγείται σε διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών. Το Aclasta® δε συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) εξαιτίας της έλλειψης επαρκούς κλινικής εμπειρίας σε αυτό τον πληθυσμό. Οι ασθενείς πρέπει να είναι επαρκώς ενυδατωμένοι πριν τη χορήγηση του Aclasta®. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για ασθενείς που λαμβάνουν διουρητική θεραπεία. Συνιστάται προσοχή όταν το Aclasta® χορηγείται σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τη νεφρική λειτουργία (π.χ. αμινογλυκοσίδες ή διουρητικά που μπορεί να προκαλέσουν αφυδάτωση). Προϋπάρχουσα υπαοβεστιαιμία πρέπει να υποβάλλεται σε θεραπεία με επαρκή πρόληψη ασβεστίου και βιταμίνης D πριν την έναρξη θεραπείας με Aclasta®. Άλλες διαταραχές στο μεταβολισμό των μετάλλων πρέπει επίσης να αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά. Ο αυξημένος οστικός μεταβολισμός είναι ένα από τα χαρακτηριστικά της οστικής νόσου του Paget. Λόγω της ταχείας έναρξης της δράσης του zoledronic acid στον οστικό μεταβολισμό, μπορεί να εκδηλωθεί παροδική υπασβεστιαιμία, μερικές φορές συμπτωματική, η οποία συνήθως μεγιστοποιείται κατά τη διάρκεια των 10 πρώτων ημερών μετά την έγχυση του Aclasta®. Συνιστάται η επαρκής πρόληψη βιταμίνης D σε συνδυασμό με τη χορήγηση του Aclasta®. Επιπρόσθετα, συνιστάται έντονα η διασφάλιση της πρόληψης επαρκών συμπληρωματικών ποσοτήτων ασβεστίου, η οποία αντιστοιχεί σε τουλάχιστον 500 mg στοιχειακού ασβεστίου δύο φορές την ημέρα στους ασθενείς με νόσο του Paget για τουλάχιστον 10 ημέρες μετά την χορήγηση του Aclasta®. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Η ενδοφλέβια χορήγηση του Aclasta® έχει συχνά συσχετισθεί με τα ακόλουθα συμπτώματα, τα οποία πιθανά σχετίζονται με το υπό μελέτη φάρμακο και τα οποία συνήθως εμφανίζονται σε διάστημα 3 ημερών μετά τη χορήγηση του Aclasta®: συμπτώματα παρόμοια με της γρίπης (11,9%), πυρετός (6,8%), κεφαλαλγία (6,2%), ναυτία (5,6%), οστικός πόνος (4,5%), μυαλγία (6,2%) και αρθραλγία (4,0%). Τα συμπτώματα αυτά στην πλειονότητά τους υποχώρησαν σε διάστημα 4 ημερών από την έναρξη του συμβάματος. Πολύ συχνές (> 1/10) και συχνές (≥ 1/100, < 1/10) ανεπιθύμητες ενέργειες πιθανά (κατά την εκτίμηση του ερευνητή) σχετιζόμενες με το φάρμακο και που εμφανίζονται περισσότερο από μια φορά σε ασθενείς με νόσο του Paget οι οποίοι ελάμβαναν Aclasta® κατά τη διάρκεια μιας μελέτης 6 μηνών, είναι καταχωρημένες σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος στον πίνακα 1. Πίνακας 1: **Ανεπιθύμητες ενέργειες πιθανά* σχετιζόμενες με το φάρμακο οι οποίες παρουσιάζονται περισσότερο από μια φορά σε ασθενείς με νόσο του Paget οι οποίοι ελάμβαναν Aclasta® κατά τη διάρκεια περιόδου παρακολούθησης 6 μηνών.**

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Υποασβεστιαιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία, λήθαργος
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Συχνές	Δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές	Διάρροια, ναυτία, δυσπεψία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Οστικός πόνος, αρθραλγία, μυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Συμπτώματα παρόμοια με της γρίπης
	Συχνές	Πυρεξία, ρίγη, κόπωση, άλγος, εξασθένιση

*κατά την εκτίμηση του ερευνητή

Εργαστηριακά ευρήματα: πρώιμη παροδική μείωση των επιπέδων του ασβεστίου και των φωσφορικών του ορού έχει παρατηρηθεί συχνά. Η υπασβεστιαιμία μπορεί να είναι συμπτωματική σε μερικούς ασθενείς. **Ενέργειες της κατηγορίας:** Νεφρική δυσλειτουργία: Έχει παρατηρηθεί νεφρική δυσλειτουργία μετά τη χορήγηση του zoledronic acid, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική καταστολή ή πρόσθετους παράγοντες κινδύνου (π.χ. ογκολογικοί ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία, συγχορηγούμενη νεφροτοξική φαρμακευτική αγωγή, σοβαρή αφυδάτωση, κ.λπ.). Ιρίτιδα/ραγοειδίτιδα/επισκληρίτιδα/επιπεφυκίτιδα: Περιστατικά ιρίτιδας, ραγοειδίτιδας και επισκληρίτιδας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με διφωσφονικά, παρ' όλο που δεν αναφέρθηκαν τέτοια περιστατικά σε μελέτες για τη νόσο του Paget. Επιπεφυκίτιδα έχει αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με zoledronic acid. Οστεονέκρωση της γνάθου: Έχουν αναφερθεί περιστατικά οστεονέκρωσης της γνάθου κυρίως σε ασθενείς με καρκίνο που ελάμβαναν θεραπευτικά σχήματα τα οποία περιελάμβαναν διφωσφονικά. Η οστεονέκρωση της γνάθου έχει πολυπαραγοντικό καλά τεκμηριωμένους, παράγοντες κινδύνου που περιλαμβάνουν διάγνωση καρκίνου, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, κορτικοστεροειδή, κακή στοματική υγιεινή, τοπική λοίμωξη περιλαμβανομένης οστεομυελίτιδας και η πλειονότητα των αναφερόμενων περιπτώσεων έχει σχετισθεί με οδοντιατρικές παρεμβάσεις όπως οι εξαγωγές δοντιών. Δεν έχει αποδειχθεί αιτιολογική σχέση μεταξύ χρήσης διφωσφονικών και οστεονέκρωσης της γνάθου. Δεν έχει παρατηρηθεί οστεονέκρωση της γνάθου στις κλινικές μελέτες της νόσου του Paget.

Το προϊόν πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία της νόσου Paget των οστών.

ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: Novartis Europharm Ltd., Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Ηνωμένο Βασίλειο.

ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: EU/1/05/308/001 - EU/1/05/308/002.

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ: 15.04.2005.

Βοηθείστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή:
Συμπληρώστε την
"ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"
Αναφέρατε:
Όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Νέα φάρμακα N
Τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Γνωστά φάρμακα

Α.Τ. 633,14 €

Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

Υδρόσιμη

JULY / 2006 / ACL / AD / 2

NOVARTIS

NOVARTIS 1996-2006 10 ΧΡΟΝΙΑ

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τ.Θ. 52001,
144 10 Μεταμόρφωση,
Τηλ.: 210 281 1712,
www.novartis.gr
Γραφείο Θεσσαλονίκης
Βασ. Όλγας 216,
551 33 Καλαμαριά,
Τηλ.: 2310 424 039
ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ: 210 - 282 8812

Aclasta®
zoledronic acid 5 mg
solution for infusion

Ισχυρότερη Προστασία σε Μία Μόνο Δόση