οστούν

Έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών (ΕΕΜΜΟ)

Τόμος 19
Τεύχος 3
Ιούλιος-Αύγουστος-Σεπτέμβριος 2008

Κωδικός 4099

ISSN 1106-109X

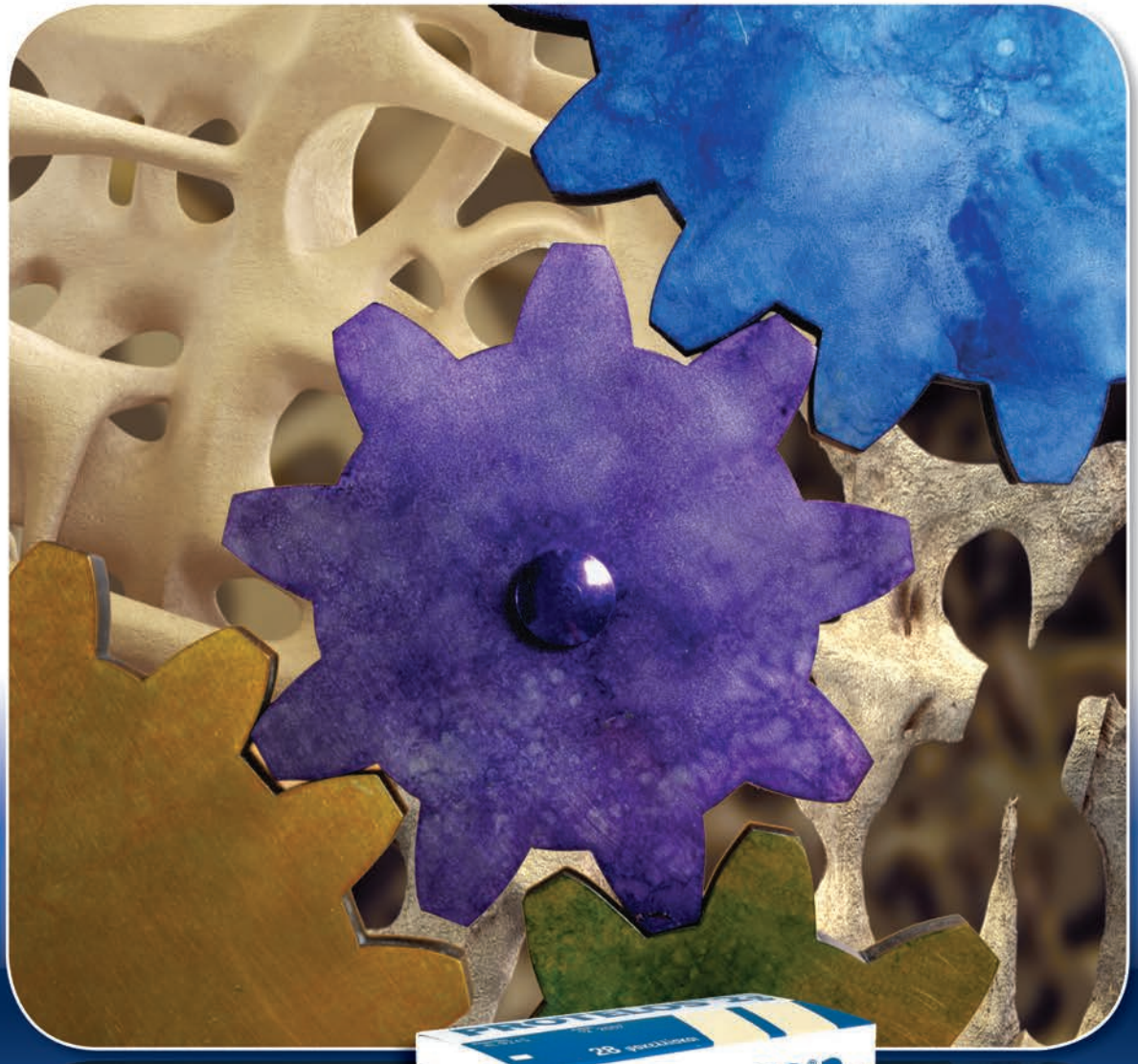
ΠΛΗΡΩΜΕΝΟ ΤΕΛΟΣ
Ταχ. Γραφεία
ΚΕΜΠΑ
Αριθμός Αδείας 341

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.
Εθνικής Αντιστάσεως 72 & Αγαμέμνονος, 152 31 Χαλάνδρι, Τηλ.: 2109391000

09 PRO PRESS (21/28) (07)

Απολαύστε τη ζωή

με όλες σας τις...

...αρθρώσεις

εικόνα

ReCosine®

Glucosamine Sulfate **1500mg**

PHARMANEL
PHARMACEUTICALS S.A.

Έδρα: Λεωφ. Μαραθώνος 106, 153 44, Γέρακας,
Τηλ: 210 6048560, Fax: 210 6613013
Υπ/μα Θεσσαλονίκης: Ανδριανουπόλεως 14, 551 33 Καλαμαριά,
Τηλ.: 2310 801836, Fax: 2310 425948
E-mail: info@pharmanel.gr
www.pharmanel.gr

Για συνταγογραφικές πληροφορίες παρακαλούμε απευθυνθείτε 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

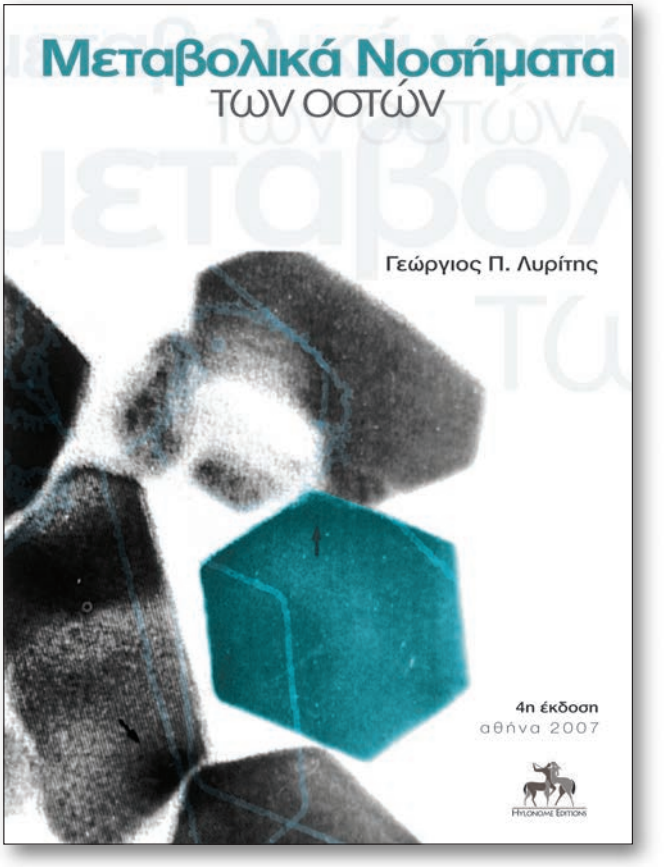
Προεδρος
Γεώργιος Τροβάς

Αντιπροεδρος
Θεόφιλος Καραχάλιος

Γενικη Γραμματεας
Φωτεινή Παπαδοπούλου

Ταμιας
Ευαγγελία Κασκάνη

Μελη
Γεώργιος Αντύπας
Νικόλαος Γεωργακόπουλος
Ευαγγελία Καταξάκη



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**

ΔΙΑΘΕΤΕΤΑΙ 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

Κυκλοφορεί Νέα Μορφή

One-Alpha®

alfacalcidol

Τώρα!

Νέα Μορφή
0,5μg

Η νέα πρακτική μορφή
του One-Alpha® έχει ως σκοπό να
διευκολύνει τη μακροχρόνια
αγωγή της Οστεοπόρωσης

© LEO copyright One-Alpha® AND LEO® ARE REGISTERED TRADEMARKS OWNED BY LEO GROUP

Κυκλοφορεί και στις μορφές:

• 0.25 μg • 1 μg • Drops

Για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες μπορείτε
να επικοινωνήσετε στην τηλεφωνική γραμμή 210 68 34 322

LEO Pharma Hellas Ltd.
Βασιλέως Γεωργίου 30 & Μικράς Ασίας, 152 33 - Χαλάνδρι, Τηλ. 210 68 34 322, fax. 210 68 34 342
Γραφείο Βορείου Ελλάδος: Υμηττού 5, 544 53 - Θεσσαλονίκη, Τηλ. 2310 989221, Fax. 2310 989236, http://www.leo.gr

LEO®

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Τόμος 19, Τεύχος 3, Ιούλιος-Αύγουστος-Σεπτέμβριος 2008

Ορθοπαιδικές επιπτώσεις της λέπρας
Σ. Γαλανάκος και συν 121

Αλκοόλ και οστεοπόρωση
Χ.Κ. Κυριακόπουλος και συν 126

Ογκογενής οστεομαλακία
Α.Φ. Μαυρογένης και συν 135

Πρόληψη των καταγμάτων οστεοπόρωσης σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
Ε.Α. Μητσιοκάπα και συν 140

Οι ενδοκυττάριες λειτουργίες των οστεοκλαστών ως στόχος θεραπευτικών παρεμβάσεων
Μ.Π. Γιαβροπούλου, Ι.Γ. Γιώβος 147

Οδηγίες προς τους συγγραφείς 160

Leprosy's orthopaedic complications
S.P. Galanakos et al 121

Alcohol and Osteoporosis
C.K. Kyriakopoulos et al 126

Tumor-induced osteomalacia or oncogenic osteomalacia
A.F. Mavrogenis et al 135

Prevention of osteoporotic fractures in stroke patients
E.A. Mitsiokapa et al 140

The intracellular functions of the osteoclast as therapeutic target
M.P. Yavropoulou, J.G. Yovos 147

Instructions to authors 160

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

ΟΣΤΟΥΝ (2008) 19 (3): 121-125 Ανασκόπηση

Ορθοπαιδικές επιπτώσεις της λέπρας

Σ. ΓΑΛΑΝΑΚΟΣ[1], Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ[2], Σ. ΚΑΤΣΑΝΟΣ[3], Β. ΝΙΚΟΛΑΪΔΗΣ[1], Π.Ι. ΠΑΠΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ[2]
[1] Δ' Ορθοπαιδική Κλινική, Νοσοκομείο ΚΑΤ
[2] Α' Ορθοπαιδική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα
[3] Καρδιολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΚΑΤ

Περίληψη

Η λέπρα παραμένει ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας με παγκόσμιες διαστάσεις, αφού 750.000 νέες περιπτώσεις διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο. Οφείλεται στο μυκοβακτηρίδιο της λέπρας και αποτελεί μία χρόνια κοκκιωματώδη πάθηση του δέρματος και των περιφερικών νεύρων. Το εύρος των κλινικών εκδηλώσεων μεταξύ φυματιώδους και λεπρωματώδους μορφής οφείλεται στη διαφορά ανοσολογικής κυτταρικής απάντησης του οργανισμού στο μυκοβακτηρίδιο. Περίπου το 30% ασθενών παρουσιάζουν νευρικές βλάβες ήδη από τη στιγμή της διάγνωσης της νόσου, ενώ οι ορθοπαιδικές επιπλοκές μπορεί να προκύψουν ακόμα και υπό την κατάλληλη θεραπεία. Οι ασθενείς με λέπρα παρουσιάζουν δερματικές αλλοιώσεις, περιφερική νευροπάθεια, εξελκώσεις, φλεγμονές μαλακών μορίων, οστεομυελίτιδα, παραμορφώσεις των χεριών και ποδιών και προσβολές των αρθρώσεων. Χρειάζεται η παρέμβαση δερματολόγου, νευρολόγου, ρευματολόγου και ορθοπαιδικού χειρουργού.

Λέξεις κλειδιά: Λέπρα, Μυκοβακτηρίδιο της λέπρας, Δερματικές αλλοιώσεις, Περιφερική νευροπάθεια, Εξελκώσεις, Οστεομυελίτιδα

Leprosy's orthopaedic complications

S.P. GALANAKOS[1], A.F. MAVROGENIS[2], S. KATSANOS[3], V. NICOLAIDES[1], P.J. PAPAGELOPOULOS[2]
[1] Fourth Department of Orthopaedics, KAT Hospital, Athens, Greece
[2] First Department of Orthopaedics, Athens University Medical School
[3] Department of Cardiology, KAT Hospital, Athens, Greece

Summary

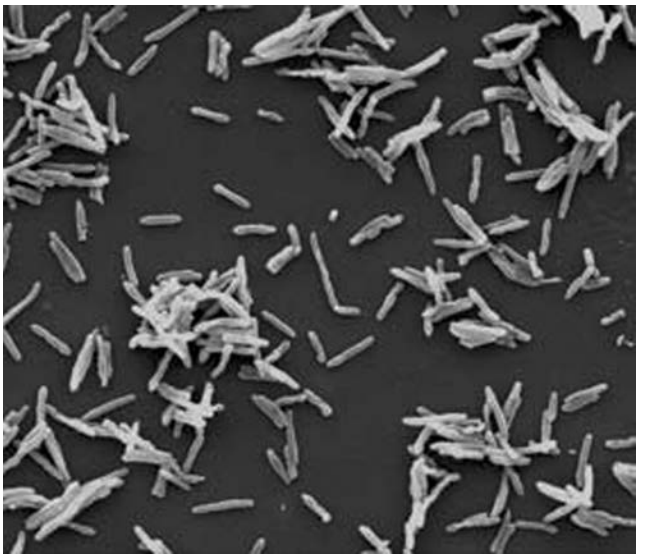
Leprosy remains an important health problem worldwide with 750.000 new cases being diagnosed each year. The disease is caused by a chronic granulomatous infection of the skin and peripheral nerves with Mycobacterium leprae. The clinical range from tuberculoid to lepromatous leprosy is a result of variation in the cellular immune response to the mycobacterium. About 30% of patients have established nerve damage at the time of diagnosis and orthopaedic problems may therefore develop even after successful treatment. Patients with leprosy can present with skin lesions, peripheral neuropathy, ulceration, soft-tissue infections, and osteomyelitis, deformities of the hands and feet, and joint involvement. They can present to a dermatologist, neurologist, rheumatologist or an orthopaedic surgeon.

Keywords: Leprosy, Mycobacterium leprae, Skin lesions, Peripheral neuropathy, Ulceration, Osteomyelitis

Εισαγωγή

Η λέπρα είναι μια χρόνια λοιμώδης νόσος του ανθρώπου, που οφείλεται στο μυκοβακτηρίδιο της λέπρας. Έχει τους χαρακτήρες κοκκιωματώδους φλεγμονής και προσβάλλει κυρίως τα ψυχρότερα μέρη του σώματος, όπως το δέρμα, τις ανώτερες αναπνευστικούς οδούς, το πρόσθιο μέρος των οφθαλμών, τα περιφερικά νεύρα και τους όρχεις [1]. Η ανακάλυψη του μυκοβακτηριδίου έγινε από τον Hansen το 1873 και αποτέλεσε την πρώτη ανακάλυψη βακτηριδίου που προκαλούσε νόσο στον ανθρώπινο οργανισμό [2]. Το μυκοβακτηρίδιο της λέπρας μοιάζει στη μορφολογία και στις χρωστικές ιδιότητες με το αντίστοιχο της φυματίωσης, με τη διαφορά ότι το πρώτο είναι λιγότερο οξεάντοχο [3] (Εικόνα 1).

Η μετάδοση της νόσου γίνεται μετά από άμεση επαφή ενός προσβεβλημένου ατόμου με ένα φυσιολογικό. Απαιτείται όμως μακροχρόνια στενή επαφή, που υπολογίζεται όχι μικρότερη από τρία χρόνια. Τα μυκοβακτηρίδια αποβάλλονται σε μεγάλο αριθμό με τα εκκρίματα της ρινός και του στόματος, καθώς επίσης και από λύσεις της συνέχειας του δέρματος. Μικρότεροι αριθμοί μυκοβακτηριδίων αποβάλλονται και από το ανέπαφο δέρμα διαμέσου των τριχοφόρων θυλάκων [4]. Το μυκοβακτηρίδιο φαίνεται να προσβάλλει κυρίως τα κύτταρα Schwann και τα μακρόφαγα του δέρματος ήδη από τα πρώιμα στάδια



Εικ. 1. Φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, παρασκευάσματος μυκοβακτηριδίων της λέπρας.

της νόσου [1]. Η χρονική περίοδος της επώασης για τη φυματιώδη μορφή είναι μεταξύ 2 έως 5 έτη, ενώ για τη λεπρωματώδη μορφή από 8 έως 12 έτη [1].

Στην Ευρώπη η νόσος αποτελούσε μεγάλο πρόβλημα, κυρίως κατά το μεσαίωνα. Σήμερα εξακολουθεί να αποτελεί σημαντικό πρόβλημα στην τροπική Αφρική, τη νότια Αμερική, την Ινδία, τη νοτιοανατολική Ασία και τις Φιλιππίνες. Γενικά η συχνότητα της λέπρας στις διάφορες περιοχές της γης δεν έχει σχέση με το κλίμα αλλά κυρίως με τις συνθήκες διαβίωσης των πληθυσμών [2] (Εικόνα 2).

Κλινικές και Ιστοπαθολογικές μορφές

Φυματιώδης λέπρα

Στη μορφή αυτή η κυτταρική ανοσία έχει πλήρως κινητοποιηθεί. Χαρακτηριστικά παρατηρείται διήθηση και καταστροφή των δερματικών νεύρων. Λεμφοκύτταρα συρρέουν γύρω από το περινεύριο, το διηθούν και ταυτόχρονα καταστρέφουν τα κύτταρα του Schwann, ενώ οι νευράξονες προσβάλλονται λόγω της ίνωσης του επινευρίου και το ενδονεύριο αντικαθίσταται από κοκκιωματώδη ιστό και κατά τόπους παρουσιάζουν τυροειδείς νεκρώσεις. Η προσβολή των δερματικών νεύρων από Τ-λεμφοκύτταρα αποτελεί παθογνωμονικό σημείο της νόσου [4]. Μερικές φορές μία τυροειδής νέκρωση μπορεί να επεκταθεί έως το περινεύριο, οδηγώντας σε παράλυση του νεύρου [3].

Λεπρωματώδης λέπρα

Στη μορφή αυτή υπάρχει ατελής ή σχεδόν ανύπαρκτη κινητοποίηση της κυτταρικής ανοσίας. Ιστολογικά οι δερματικές αλλοιώσεις χαρακτηρίζονται από μικρές στην αρχή και αργότερα οζοειδείς αθροίσεις μακροφάγων. Οι τελευταίες αρχικά εμφανίζονται γύρω από τα αγγεία, νεύρα και δερματικά εξαρτήματα και τελικά καταλαμβάνουν ολόκληρο το χόριο. Η επιδερμίδα, η οποία χωρίζεται από τα διηθήματα με μια λεπτή ανέπαφη ζώνη χορίου, λεπτύνεται ατροφεί και τελικά μπορεί να εξελκωθεί. Οι προσβολές των νεύρων, που μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια της αισθητικότητας και παράλυση, τείνουν να είναι περισσότερο συμμετρικές, αλλά είναι πιο ύπουλες και εκτενείς απ' ότι στη φυματιώδη μορφή [1].

Ακαθόριστη λέπρα

Οι αλλοιώσεις στη μορφή αυτή είναι μη ειδικές. Συνήθως πρόκειται για πρώιμες αλλοιώσεις, που ακόμα δεν έχουν φθάσει σε πλήρη ανάπτυξη. Συνήθως παρατηρείται ήπια στρογγυλοκυτταρική φλεγμονή γύρω από αγγεία και εξαρτήματα. Ύποπτο στοιχείο αποτελεί η διήθηση μικρών νεύρων.

Οριακή ή Δίμορφη λέπρα

Σε αυτή τη μορφή τα νεύρα είναι διηθημένα και συνήθως περιέχουν μυκοβακτηρίδια.

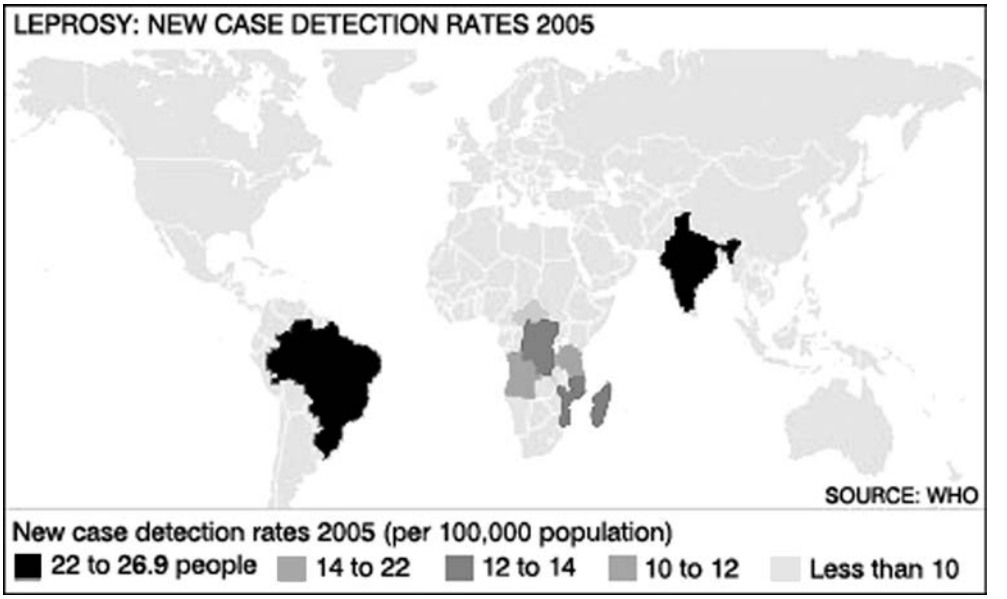
Σταδιοποίηση

Η σταδιοποίηση των Ridley και Jopling [5] αποτελεί χρήσιμο κλινικό εργαλείο ιδίως για την ταξινόμηση των ασθενών με φυματιώδη ή λεπρωματώδη μορφή κυρίως.

Βασίζεται στον αριθμό των δερματικών βλαβών. Στάδιο 1: μία δερματική βλάβη χωρίς ύπαρξη μυκοβακτηριδίων, Στάδια 2 έως 5: δερματική βλάβη με ελάχιστα μυκοβακτηρίδια, Στάδιο 6: δερματική βλάβη με πολλαπλά μυκοβακτηρίδια. Ασθενείς σταδίου 6 έχουν περισσότερες πιθανότητες νευρολογικής βλάβης [6].

Κλινικές Εκδηλώσεις

Από το μυκοβακτηρίδιο της λέπρας προσβάλλονται όργανα του σώματος με χαμηλή θερμοκρασία. Τέτοια, εκτός από το δέρμα, είναι τα περιφερικά νεύρα και κυρίως το ωλένιο, το κερκιδικό, το περονιαίο, το μείζον ωτιαίο νεύρο, κ.ά. (Εικόνα 3). Σε ήπιες μορφές η διήθηση των νεύρων ανακαλύπτεται μόνο μικροσκοπικά, ενώ σε προχωρημένες περιπτώσεις οι αλλοιώσεις γίνονται αντιληπτές και μακροσκοπικά. Τα νεύρα ψηλαφώνται διογκωμένα και ανώμαλα.



Εικ. 2. Γεωγραφική κατανομή της λέπρας. Νέες περιπτώσεις εμφάνισης έως το 2005.

Εικ. 3. Ωλένια νευρίτιδα με συνοδό βλάβη της αντίστοιχης δερματική κατανομής.

Ιστολογικά η μορφή των αλλοιώσεων συμβαδίζει με εκείνη του δέρματος, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις είναι δυνατό να παρατηρηθεί προσβολή των νεύρων χωρίς αντίστοιχες δερματικές αλλοιώσεις. Η διήθηση και καταστροφή των νεύρων είναι κυρίως υπεύθυνες για τις μεγάλες παραμορφώσεις, που συμβαίνουν σε προχωρημένες καταστάσεις λόγω παραλύσεων, υπαισθησίας, αναισθησίας, ατροφίας δακτύλων και άτονων ελκών. Ιδίως τα έλκη που εντοπίζονται στην περιοχή που αντιστοιχεί στις κεφαλές των μεταταρσίων, αποτελούν τη συχνότερη επιπλοκή της νευροπάθειας απότοκης της νόσου. Περαιτέρω εξέλιξη της βλάβης μπορεί να οδηγήσει τελικά σε οστεομυελίτιδα [7].

Στην περιοχή του προσώπου και των χεριών η οστική προσβολή μπορεί να γίνει από άμεση επέκταση υπερκείμενων δερματικών βλαβών. Αρχικά παρατηρείατι προσβολή του περιοστέου (λεπρωματώδης περιοστίτιδα) και σταδιακά η φλοιώδης και σπογγώδης ουσία οδηγώντας σε οστεομυελίτιδα [8]. Συμμετρική περιφερική φλεγμονώδη πολυαρθροπάθεια με χαρακτήρα υφέσεων και εξάρσεων μπορεί να παρατηρηθεί σε κάποιες περιπτώσεις. Η πηχεοκαρπική άρθρωση, τα μετακάρπια, οι εγγύς φαλαγγο-φαλαγγικές αρθρώσεις της άκρας χειρός, τα γόνατα και οι μεταταρσιοφαλαγγικές αρθρώσεις προσβάλλονται με χαρακτηριστική πρωινή δυσκαμψία που μπορεί να έχει διάρκεια μέχρι και μία ώρα [9].

Γενικά οι οστικές αλλοιώσεις της λέπρας μπορούν να διαχωριστούν σε δύο ομάδες, τις ειδικές βλάβες και τις δευτεροπαθείς που είναι και οι συχνότερες. Οι πρώτες οφείλονται σε άμεση προσβολή του οστού, ενώ οι δεύτερες σε συνεχείς μικροτραυματισμούς ή φλεγμονές λόγω των νευρικών βλαβών που οδηγούν από υπαισθησία έως πλήρη κατάργηση της αισθητικότητας ή/και κινητικότητας.

Δευτεροπαθείς οστικές αλλοιώσεις

Τοπική οστεοπόρωση λόγω ακινησίας ή αχρησίας που εντοπίζεται κυρίως στα δάκτυλα της άκρας χειρός. Η παράλυση, λόγω προσβολής κινητικών νεύρων μπορεί να οδηγήσει σε απορρόφηση της σπογγώδους ουσίας με αποτέλεσμα τη βράχυνση και λέπτυνση των οστών. Η τελική μορφή που παίρνουν είναι «δίκην ζαχαροκάλαμου» (licked candy stick). Επιπλέον, μια άλλη αξιοσημείωτη αλλοίωση που μπορεί να παρουσιαστεί είναι η οστική απορρόφηση των οστών των δακτύλων στα χέρια και τα πόδια, ώστε στην πρώτη περίπτωση να παίρνουν τη μορφή «γαντιών πυγμαχίας» (mitten hand) [10] (Εικόνα 4). Οι οστικές απορροφήσεις που μπορούν να προκύψουν λόγω πολλαπλών μικροτραυματισμών ή φλεγμονών συνεπεία της ύπαρξης νευρικής αναισθησίας έχουν σαν περιοχές προτίμησης, τις άκρες των δακτύλων, τις μεταταρσιοφαλαγγικές αρθρώσεις και γενικότερα τα οστά του ταρσού.

Παραλυτικές παραμορφώσεις του άκρου ποδός είναι η γαμψοδακτυλία, λόγω προσβολής του οπίσθιου κνημιαίου νεύρου, η πτώση του άκρου ποδός λόγω προσβολής του κοινού περονιαίου νεύρου, βλαισός μεγάλος δάκτυλος, ραιβότητα μεταταρσίων και πλατυποδία με συχνή ανάπτυξη εξελκώσεων στο πέλμα. Τελικό αποτέλεσμα είναι η γενικότερη αποδιοργάνωση του άκρου ποδός, ιδίως του μέσου στοίχου των οσταρίων του ταρσού [10,11].

Ειδικές οστικές αλλοιώσεις

Τα μικρά οστάρια του προσώπου, της άκρας χειρός και του άκρου ποδός μπορεί να προσβληθούν σε ποσοστό 3 έως 5%. Πρόκειται για κοκκιωματώδεις βλάβες που οδηγούν σε οστική απορρόφηση. Έτσι μπορεί να προκύψει εξάλειψη της μυελικής κοιλότητας με αποτέλεσμα την κατάρρευση και επιπέδωση της αρθρικής επιφάνειας. Στα χέρια και τα πόδια οι αλλοιώσεις εντοπίζονται κυρίως στις εγγύς ή μεσαίες φάλαγγες, με λέπτυνση του ενδοστέου, διεύρυνση της μυελικής κοιλότητας ιδίως στην περιοχή της μετάφυσης και μπορεί να συνυπάρχει οίδημα των υπερκείμενων προσβεβλημένων μαλακών μορίων. Η μορφή της λεπρωματώδους οστεΐτιδας εμφανίζεται κυρίως στις άπω, αλλά καις τις μεσαίες φάλαγγες των χεριών και στις κεφαλές των μεταταρσίων στα πόδια, όπου μπορούν να συμβούν κατάματα από καταπόνηση. Η προοδευτική αποδόμηση του σπογγώδους οδηγεί στην ακτινολογική εικόνα «μέλι κηρήθρας», ενώ η αντισταθμιστική πώρωση δίνει θέση σε κυστικές αλλοιώσεις με σκληρυντικά χείλη. Η προσβολή των αρθρώσεων μπορεί να οδηγήσει σε πρόκληση καταγμάτων, υπεξαρθρημάτων ή γαμψοδακτυλίας [12].

Εικ. 4. Προσβολή των χεριών με τελική μορφή γαντιών πυγμαχίας.

Διάγνωση

Μείζονα κριτήρια για τη διάγνωση της νόσου είναι η παρουσία ερυθήματος, η νευρική προσβολή, η πάχυνση των περιφερικών νεύρων κατά την ψλάφηση και η ταυτοποίηση του μυκοβακτηριδίου της λέπρας από το επίχρισμα της δερματικής βλάβης. Επίσης, σημαντική βοήθεια προσφέρει και η βιοψία από προσβεβλημένο νεύρο [7].

Πρόληψη-Θεραπευτική προσέγγιση

Κριτικής σημασίας αποτελεί η πρόληψη νευρικών παραλύσεων και ανάπτυξη εξελκώσεων. Η περιποίηση και υγιεινή των ποδιών είναι σημαντική δίνοντας προσοχή στην αποφυγή πρόκλησης τραυματισμών, ακόμα και μικρών εκδορών. Η θεραπευτική αγωγή σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, διάρκειας από 6 έως 12 μηνών ή και περισσότερο, συνίσταται σε χορήγηση rifampicin, dapsone και clofazimine [13]. Οποιοσδήποτε ασθενής που έχει παρουσιάζει νευρολογική βλάβη κατά τη διάρκεια των τελευταίων έξι μηνών της θεραπείας, χρειάζεται να λάβει αγωγή με κορτικοστεροειδή για 4 έως 6 μήνες [14]. Δεν θα πρέπει να υποτιμάται ο ρόλος της φυσικοθεραπείας ώστε να διατηρούνται οι αρθρώσεις χωρίς σημεία δυσκαμψίας, γεγονός που επιβαρύνει μελλοντική αντιμετώπιση με τενοντομεταφορές [15]. Η χειρουργική θεραπεία έχει θέση στην αντιμετώπιση των παραμορφώσεων, της οστεομυελίτιδας, των εξελκώσεων ή επί ενδείξεων παγιδευτικής νευροπάθειας. Η αντιμικροβιακή κάλυψη ιδίως για το χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο κρίνεται επιβεβλημένη. Το ενδεχόμενο ενός επικείμενου ακρωτηριασμού θα πρέπει πάντοτε να το σκέπτεται κανείς ιδίως σε εκτενείς οστικές καταστροφές [4].

Συμπέρασμα

Η λέπρα παραμένει μια νόσος με παγκόσμιο αντίκτυπο. Η έγκαιρη διάγνωση και η θεραπεία απαιτούνται προκειμένου να αποφευχθεί νευρολογική προσβολή και δημιουργία εξελκώσεων. Ιστορικό μετακίνησης σε χώρα όπου ενδημεί η νόσος, δερματική ή νευρολογική βλάβη και προσβολή των αρθρώσεων, θα πρέπει να εγείρει την υποψίας διάγνωσης της συγκεκριμένης νόσου.

Correspondence
Spyridon P. Galanakos,
14-16 Trikalon str., Postal Code 11526
Ampelokipi, Athens, Greece
E-mail: spyros_galanakos@yahoo.gr

Αλληλογραφία:
Σπυρίδων Π. Γαλανάκος
Τρικάλων 14-16, Αμπελόκηποι, Αθήνα
Τ.Κ. 11526
E-mail: spyros_galanakos@yahoo.gr

Βιβλιογραφία

1. Britton WJ, Lockwood NJD (2004). Leprosy. Lancet 363:1209-1219.
2. World Health Organisation. http://www.who.int/lep
3. Moonot P, Ashwood N, Lockwood D (2005). Orthopaedic complications of leprosy. J Bone Joint Surg [Br] 87-B:1328-1332.
4. Gelber RH. Leprosy. In: Braunwald E, Harrison TR, eds (2001) Harrison's principles of internal medicine. Fifteenth ed. London: McGraw-Hill, 1035-1040.
5. Ridley DS, Jopling WH (1966). Classification of leprosy according to immunity: a five group system. Int J Leprosy 34:255-273.
6. Croft RP, Nicholls PG, Steyerberg EW, et al (2000). A clinical prediction rule for nervefunction impairment in leprosy patients. Lancet 355:1603-1606.
7. Amin SN. Mycobacterial diseases (1998). In: Maddison PJ, ed. Oxford textbook of rheumatology. Vol. 2, Second ed. Oxford: Oxford University Press, 933-936.
8. Atkin SL, Welbury RR, Stanfield E, et al (1987). Clinical and laboratory studies of inflammatory polyarthritis in patients with leprosy in Papua New Guinea. Ann Rheum Dis 46:688-690.
9. Atkin SL, el-Ghobarey A, Kamel M, Owen JP, Dick WC (1989). Clinical and laboratory studies of arthritis in leprosy. Br Med J 298:1423-1425.
10. Enna CD, Jacobson RR, Rausch RO (1971). Bone changes in leprosy: a correlation of clinical and radiographic features. Radiology 100:295-306.
11. Peters ES, Eshiet AL (2002). Male-female (sex) differences in leprosy patients in south eastern Nigeria: females present late for diagnosis and treatment and have higher rates of deformity. Lepr Rev 73:262-267.
12. Paterson DE, Rad M (1961). Bone changes in leprosy, their incidence, progress, prevention and arrest. Int J Leprosy 29:393-422.
13. WHO. Leprosy global situation (2002). Wkly Epidemiol Rec 77:1-8.
14. Anderson AM, van Brakel WH, Withington SG, et al (2002). Prophylactic steroids to prevent nerve function impairment in leprosy: a randomised controlled trial (TRIPOD 1). Proceedings 16th International Leprosy Congress, Salvador, Brazil. abstr 63.
15. Srinivasin H. Rehabilitation in leprosy (1994). In: Hasting RC, ed. Leprosy, 2nd edn. Edinburgh: Churchill Livingstone, 411-448.

ΟΣΤΟΥΝ (2008) 19 (3): 126-134 Ανασκόπηση

Αλκοόλ και οστεοπόρωση

Χ.Κ. ΚΥΡΙΑΚΟΠΟΥΛΟΣ[1], Κ. ΚΑΤΣΟΥΛΗ[1], Ε.Α. ΜΗΤΣΙΟΚΑΠΑ[2], Σ. ΠΑΠΑΣΤΑΜΑΤΟΠΟΥΛΟΣ[1], Ι.Α. ΙΓΝΑΤΙΑΔΗΣ[3]
[1] Α' Ορθοπαιδική Κλινική, Νοσοκομείο Παίδων Αγλαΐα Κυριακού
[2] Κλινική Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης, Γ.Ν. Ελευσίνας Θριάσιο, Ελευσίνα
[3] Κλινική Χεριού, Μικροχειρουργικής και Άνω άκρου, Νοσοκομείο ΚΑΤ

Περίληψη

Το αλκοόλ θεωρείται ότι είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για πολλά νοσήματα που αφορούν τα οστά ιδίως όταν γίνεται κατανάλωσή του σε μεγάλες ποσότητες. Το αλκοόλ μειώνει την οστεοβλαστική δραστηριότητα, προκαλώντας μειωμένο οστικό σχηματισμό και 'ελλιπή' επιμετάλλωση. Οι αλλαγές που παρατηρούνται στην παραθορμόνη βρίσκονται υπό αμφισβήτηση. Το αλκοόλ προκαλεί οξεία αύξηση της έκκρισης της καλσιτονίνης, ουσία η οποία αποτελεί αναστολέα της αποδόμησης του οστού και μπορεί να είναι ο μηχανισμός διαμέσου του οποίου η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ να λειτουργεί προστατευτικά για τη δομή των οστών. Το αλκοόλ αυξάνει την απέκκριση στα ούρα του ασβεστίου, του μαγνησίου αλλά και του ψευδάργυρου. Η έλλειψη ψευδαργύρου έχει τεθεί ως η αιτία για την οστεοπόρωση λόγω του ότι προκαλεί υπογοναδισμό. Η μείωση των επιπέδων των ορμονών των γονάδων μαζί με την αύξηση της κορτιζόλης, που παρατηρούνται στους χρόνιους αλκοολικούς, μπορεί με έμμεσο τρόπο να προκαλεί οστεοπενία και άσηπτη νέκρωση. Στα προηγούμενα πρέπει να προστεθεί και η οξέωση που προκαλεί το αλκοόλ, αλλά και η μεγαλύτερη τάση για πτώσεις που παρατηρείται στους αλκοολικούς, γεγονότα τα οποία μεμονωμένα αλλά και σε συνδυασμό επηρεάζουν τις αλλαγές του οστού και αυξάνουν την επίπτωση των καταγμάτων.

Λέξεις κλειδιά: Αλκοόλ, Νοσήματα των οστών, Οστεοπόρωση

Alcohol and Osteoporosis

C.K. KYRIAKOPOULOS[1], C. NATSOULI[1], E.A. MITSIOKAPA2, S. PAPASTAMATOPOULOS[1], I.A. IGNATIADIS[3]
[1] First Department of Orthopaedics, Aglaia Kyriakou Hospital
[2] Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Thriasio General Hospital, Elefsis, Greece
[3] Department of Hand Surgery and Microsurgery, KAT Hospital, Athens Greece

Summary

Alcohol is considered to be an important risk factor for various bone diseases. Alcohol decreases osteoblastic activity, leading to decreased bone deformation and defective mineralization. The changes reported in PTH are debatable. Alcohol increases calcitonin secretion acutely; calcitonin is an inhibitor of bone resorption and may be the mechanism by which moderate alcohol intake protects bone structure. Alcohol increases urinary calcium, magnesium and zinc excretion. Zinc deficiency has been postulated as a cause of osteoporosis because it causes hypogonadism. The decrease in the levels of the gonadal hormones and the increase of cortisol, observed in chronic alcoholics, may indirectly cause osteopenia and aseptic necrosis. To these actions must be added the acidosis due to alcohol and the greater tendency of the alcoholic to fall, all of which influence bone changes and increase the incidence of bone fractures.

Keywords: Alcohol, Bone disease, Osteoporosis

Εισαγωγή

Είναι γνωστό ότι η επίπτωση του αλκοολισμού βαίνει αυξανόμενη [63]. Παρά το γεγονός ότι η επιβλαβής δράση του αλκοόλ έχει αναγνωριστεί εδώ και πολύ καιρό [87,97] και θεωρείται ως ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για πολλά νοσήματα των οστών [68,90], πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να αποβεί ωφέλιμη για τη δομή των οστών [2].

Το αλκοόλ και τα οστικά κύτταρα

Σε πειραματικές μελέτες σε ζώντες ζωικούς οργανισμούς οι Guerri και Sanchis [31] βρήκαν ότι οι απόγονοι των πειραματοζώων με αλκοολισμό είχαν μειωμένη σωματική ανάπτυξη. Παρόλο που το αποτέλεσμα αυτό θα μπορούσε να δικαιολογηθεί από διατροφικές ή ορμονικές ελλείψεις δευτεροπαθείς του αλκοολισμού, διαπιστώθηκε παράλληλα κυτταρική βλάβη και μειωμένη δραστηριότητα. Οι Farley και συνεργάτες

[24] ανέφεραν ότι το αλκοόλ ελαχιστοποιεί την οστεοβλαστική δραστηριότητα ενώ οι Rico και συνεργάτες [76] βρήκαν μειωμένα επίπεδα οστεοκαλσίνης μετά από χορήγησης οξέως μεγάλων ποσοτήτων αλκοόλ σε άτομα με παρατεταμένη κατανάλωση αλκοόλ.

Λαμβάνοντας υπόψη, το γεγονός ότι η οστική ανακατασκευή και η επιμετάλλωση εξαρτώνται από τα οστικά κύτταρα [69] συνεπάγεται ότι οι επιβλαβείς συνέπειες του αλκοόλ σε αυτά τα κύτταρα, άσχετα με τη μεσολάβηση ορμονών ή χυμικής επίδρασής του, τροποποιούν την οστική ανακατασκευή και την επιμετάλλωση. Οι Turner και συνεργάτες [99], σε πειραματικές μελέτες σε ποντίκια, παρατήρησαν έλλειμμα επιμετάλλωσης και μείωση στη σύνθεση της θεμέλιας ουσίας των οστών. Από τη στιγμή που οι οστεοβλάστες, ή αλλιώς τα κύτταρα υπεύθυνα για το σχηματισμό των οστών, κατέχουν θεμελιώδη ρόλο στην επιμετάλλωση, ιδιαίτερα στη σύνθεση της θεμέλιας ουσίας, το λογικό συμπέρασμα που προκύπτει από τις μελέτες των Turner και των συνεργατών του [99] των Farley και συνεργατών [24] και των Rico και συνεργατών [76] είναι ότι το αλκοόλ καταστέλλει την οστεοβλαστική δραστηριότητα.

Η ελαττωμένη σημαντικά οστεοβλαστική δραστηριότητα εξηγεί πειστικά το μειωμένο σχηματισμό οστού που παρατηρήθηκε από αρκετούς συγγραφείς. Οι Schnitzler και Solomon [88] μελέτησαν τις ιστομορφολογικές αλλαγές στα οστά σε μη οστεοπορωτικά άτομα που καταναλώνουν αλκοόλ σε τακτική βάση, σε οστεοπορωτικά άτομα που καταναλώνουν αλκοόλ σε τακτική βάση και σε άτομα που δεν καταναλώνουν αλκοόλ. Βρήκαν ότι η μάζα του σπογγώδους οστού, που ορίστηκε ως ο όγκος σπογγώδους οστού, και ο ρυθμός σχηματισμού του οστού ήταν μειωμένα στους καταναλωτές αλκοόλ. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν από τους Duquesnoy και συνεργάτες [21], οι οποίοι εντόπισαν οστεοπενία και ελλείμματα επιμετάλλωσης στο 50% των 25 περιπτώσεων του χρόνιου αλκοολισμού.

Οι Bikle και συνεργάτες [9] αναφέρουν μείωση στη μάζα του σπογγώδους οστού σε 42% των αλκοολικών ασθενών τους και απώλεια φλοιώδους οστού στο 10%; και οι δύο διαδικασίες σχετίζονται με τη μείωση στο σχηματισμό και την αποδόμηση του οστού. Το γεγονός ότι δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στα επίπεδα των ρυθμιστικών ορμονών του ασβεστίου σε αυτούς τους ασθενείς υποδηλώνει τον άμεσο μηχανισμό επίδρασης του αλκοόλ. Σε ασθενείς με άσηπτη νέκρωση της κεφαλής του μηριαίου, ο Ariel και συνεργάτες [3], παρατήρησαν διαταραχές επιμετάλλωσης σε 9 περιπτώσεις, από τις οποίες 4 ήταν αλκοολικοί, ενώ από τις 77 περιπτώσεις που μελετήθηκαν και βρέθηκαν ότι είχαν μειωμένο οστικό σχηματισμό, οι 29 ήταν αλκοολικοί. Η επηρεασμένη δραστηριότητα οστικού σχηματισμού στο χρόνιο αλκοολισμό αποκαλύπτεται επίσης από τις ιστολογικές μελέτες των Johnell και συνεργατών [39]. Οι Vernejoul και συνεργάτες [102], ανάφεραν τα ίδια ευρήματα σε 11 ασθενείς με μεγάλο μέσο όρο κατανάλωσης αλκοόλ, οι οποίοι όχι μόνο παρουσίασαν μειωμένο οστικό σχηματισμό αλλά επίσης μείωση στη δομή του σπογγώδους οστού, το οποίο αποκλειστικά κατασκευάζεται από τους οστεοβλάστες [51].

Παρόμοιες περιπτώσεις αναφέρθηκαν από τους Crilly και συνεργάτες [14], υποδηλώνοντας την ύπαρξη βλάβης στον οστικό σχηματισμό με ελλείμματα επιμετάλλωσης σε 50% των χρόνιων αλκοολικών. Οι Spencer και συνεργάτες [94], βασισμένοι σε βιοψία οστού, παρατήρησαν οστεοπενία στο 47%. Οι Rico και συνεργάτες [75] σημείωσαν έκδηλη οστεοπενία σε 9 από τους 11 χρόνιους αλκοολικούς με ηπατική νόσο. Όλα τα παραπάνω, ενισχύουν την άποψη ότι η επίδραση του αλκοόλ στους οστεοβλάστες έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του οστικού σχηματισμού και την ελαττωματική επιμετάλλωσή του.

Το αλκοόλ και οι ορμόνες ρυθμιστικές του ασβεστίου

Οι Askew και συνεργάτες [4], ήταν οι πρώτοι που υπέδειξαν ελαττωματική απορρόφηση της βιταμίνης D στον αλκοολισμό, κάτι που θα μπορούσε να ευθύνεται για τα χαμηλότερα επίπεδα της 25(OH)D3 που παρατηρείται στους αλκοολικούς [10,93] και πρόσφατα επαναλήφθηκε από τους Feitelberg και συνεργάτες [25]. Ωστόσο, αφού η 25(OH)D3 συντίθεται στο ήπαρ [18], η μείωση αυτή μπορεί να αποδοθεί στην επηρεασμένη σύνθεσή της στο ήπαρ, ως αποτέλεσμα ηπατικών αλλαγών, σύμφωνα με τον Jorge και τους συνεργάτες του [40], όπως αυτοί ανέφεραν το 1987 σε ασθενείς με κίρρωση. Οι Bonjour και συνεργάτες [10], διαπίστωσαν μειωμένη 25(OH)D3 σε αλκοολικούς ασθενείς με ή χωρίς ηπατική νόσο και πρότειναν ότι εξαρτάται περισσότερο από τον αλκοολισμό, είτε μέσω κακής απορρόφησης, διατροφικών ελλειμμάτων ή ανεπαρκούς έκθεσης στον ήλιο, από ότι σε ηπατική ανεπάρκεια. Παρόλα αυτά οι Bikle και συνεργάτες [9], δεν παρατήρησαν αλλαγές στα επίπεδα στον ορό της 25(OH)D3 ή στη συγκέντρωση των νεφρικών 1,25(OH)2D3 μεταβολιτών της. Ο Sonnenberg και οι Jorge και συνεργάτες [40,93], ανέφεραν ότι τα επίπεδα της 25(OH)D3 είναι χαμηλά επί παρουσίας ηπατικής νόσου.

Οι Paliard και συνεργάτες [67], συνέκριναν την επίδραση δόσης 600,000 U βιταμίνης D που χορηγήθηκε από το στόμα σε τέσσερις ομάδες ασθενών (κιρρωτικούς, μη κιρρωτικούς, αλκοολικούς και μη αλκοολικούς) και βρήκαν ότι αυξήθηκαν σε όλους τους α-

σθενείς τα επίπεδα ορού της βιταμίνης D. Αυτό υποδηλώνει ότι η απορρόφηση από τον πεπτικό σωλήνα και ο ηπατικός μεταβολισμός της βιταμίνης D λειτουργούν ακόμα και επί παρουσίας σοβαρής ηπατικής βλάβης, κάτι που οδηγεί την επιστημονική σκέψη προς την κατεύθυνση ότι η ανεπαρκής πρόσληψη ή η ανεπαρκής έκθεση στον ήλιο ευθύνονται για τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D που επανειλημμένως έχουν παρατηρηθεί. Οι Stellon και Willians καθώς και οι Lund και συνεργάτες [56,95], πρότειναν ότι η εντερική απορρόφηση της βιταμίνης D είναι φυσιολογική στην αλκοολική ηπατική νόσο με ή χωρίς συνοδό κίρρωση. Ωστόσο, οι Mayer και συνεργάτες [59], υπέδειξαν ότι οι αλκοολικοί έχουν μειωμένη εντερική απορρόφηση της βιταμίνης D, αλλά φυσιολογική ηπατική μετατροπή της σε 25(OH)D3. Παρόλο που οι Rico και συνεργάτες [77], βρήκαν χαμηλά επίπεδα 25(OH)D3 σε χρόνια αλκοολική ηπατική νόσο (σε ασθενείς με ή χωρίς κίρρωση), δεν κατόρθωσαν να συσχετίσουν τα επίπεδα αυτά με την ηπατική βλάβη. Προκύπτει λοιπόν το συμπέρασμα, το οποίο είναι σύμφωνο με ένα μεγάλο μέρος της διεθνής βιβλιογραφίας, ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης D που παρατηρείται στο χρόνιο αλκοολισμό εξαρτάται περισσότερο από διατροφικές ανεπάρκειες ή έλλειψη έκθεσης στον ήλιο παρά από βλάβη στην εντερική απορρόφηση ή ελλείμματα στον ηπατικό μεταβολισμό του.

Σύμφωνα με τους Bikle και συνεργάτες του [9], η 1,25(OH)2D3, ο πλέον ενεργός μεταβολίτης της βιταμίνης D [17] είναι φυσιολογικός, όπως είναι και η 25(OH)D. Σε αντίθεση, οι Feitelberg και συνεργάτες [25] βρήκαν υψηλές τιμές της 1,25(OH)2D3, ίσως λόγω των παράλληλων υψηλών τιμών της παραθορμόνης (PTH), η οποία ως γνωστό διεγείρει τη σύνθεσή της [48]. Συνοψίζοντας, παρά το γεγονός ότι υπάρχουν πολλές αναφορές για τα επίπεδα των μεταβολιτών της βιταμίνης D σε αλκοολικούς ασθενείς, οι ανεπάρκειες φαίνεται ότι εμφανίζονται όταν συνυπάρχει ηπατική βλάβη, ανεπαρκής πρόσληψη και/ή ανεπαρκή έκθεση στον ήλιο παρά σε άμεση επίδραση του αλκοόλ.

Οι αλλαγές που παρατηρούνται στην PTH επίσης βρίσκονται υπό αμφισβήτηση. Όπως αναφέρουν οι Feitelberg και συνεργάτες [25] βρήκαν υψηλή PTH σε χρόνιους αλκοολικούς, κατά τη μέτρηση του μεσαίου κλάσματος, ενώ το καρβοξυτελικό κλάσμα (carboxyl terminal fragment) βρέθηκε φυσιολογικό. Η ορμόνη μεταβολίζεται και αποδομείται στο ήπαρ [15], και έτσι η ύπαρξη ηπατικών βλαβών μπορεί να επηρεάσει το μεταβολισμό της ορμόνης. Οι Jorge και συνεργάτες [40] ανέφεραν αυξημένη PTH, αλλά οι Long και συνεργάτες [54] παρατήρησαν φυσιολογική PTH σε χρόνιους ασθενείς. ενώ αντίθετα, οι Willians και συνεργάτες [105] την βρήκαν να είναι υψηλή. Σε πειράματα σε ποντίκια, οι Chanard και συνεργάτες [12] παρατήρησαν οξεία αύξηση στην PTH, ενώ οι Ljunghall και συνεργάτες [52] δεν παρατήρησαν αυτές τις αλλαγές σε ανθρώπους. Πιο πρόσφατα, οι Crilly και συνεργάτες [14], ανέφεραν ότι η PTH είναι φυσιολογική σε χρόνιους ασθενείς. Οι διαφορές αυτές προκύπτουν από τα κλάσματα που μετρήθηκαν σε κάθε περίπτωση [47,106]. Ωστόσο, γίνεται ξεκάθαρο ότι η οξεία κατανάλωση αλκοόλ επάγει την υπομαγνησιαιμία [61], η οποία μπορεί να συνδεθεί με την υπομαγνησιουρία [20], γεγονός που διεγείρει την έκκριση της PTH. Η υπερασβεστιουρία επάγεται από το αλκοόλ [41] και συνοδεύεται από υπερμαγνησιουρία. Δεν είναι σαφές, εάν οι αλλαγές αυτές διατηρούνται στο χρόνιο αλκοολισμό, αλλά εάν ήταν να διατηρούνται στα επίπεδα αυτά θα έπρεπε να παρατηρούνται σοβαρότερες διαταραχές από αυτές που περιγράφονται. Σε κάθε περίπτωση, δεν έχει αναφερθεί μεγαλύτερος επιπολασμός υπερπαραθυρεοειδισμού στο χρόνιο αλκοολισμό, κάτι που θα έπρεπε να υπάρχει εφόσον το αλκοόλ λειτουργούσε διεγερτικά στους παραθυρεοειδείς αδένες άμεσα ή έμμεσα.

Ο Dymling και ο Willians [22,105], κατέδειξαν αύξηση στην έκκριση της καλσιτονίνης (CT) μετά από οξεία κατανάλωση αλκοόλ, παρόλο που λίγοι συγγραφείς έχουν αξιολογήσει τα επίπεδα CT σε χρόνιους αλκοολικούς. Λαμβάνοντας υπόψη, το γεγονός ότι η CT δρα προστατευτικά στην οστική δομή [103,104], μπορεί να εξηγηθεί η παρατήρηση των Angus και συνεργατών [2], ότι η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ λειτουργεί προστατευτικά έως ένα βαθμό στη δομή των οστών, όπως αναφέρθηκε παραπάνω [78].

Αλκοόλ και ομοιόσταση των ιχνοστοιχείων

Τόσο ή οξεία όσο και η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ αυξάνουν την απέκκριση του μαγνησίου [36], μηχανισμός ο οποίος οδηγεί σε υπομαγνησιαιμία. Σύμφωνα με τους Targovnik και Sherwood [98], ο μηχανισμός αυτός αυξάνει την PTH. Η αυξημένη απέκκριση στα ούρα του ασβεστίου έχει επίσης καταδειχθεί από τον Kalbfleisch, τον Saville και Lieber [41,87]. Σε χρόνιους αλκοολικούς, οι Duquesnoy και συνεργάτες [21], έδειξαν υπομαγνησιαιμία με φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου στον ορό, κάτι που υποδηλώνει ότι η χρόνια επίδραση παραμένει μόνο για το μαγνήσιο. Το αλκοόλ επίσης προκαλεί ανεπάρκεια ψευδαργύρου [16,84.96], και μπορεί να οδηγήσει σε νυκταλωπία [62], λόγω της μεγάλης περιεκτικότητας ψευδαργύρου στο μάτι και της σημασίας του για την όραση. Η έλλειψη ψευδαργύρου έχει επίσης επισημανθεί ως αίτιο οστεοπόρωσης [65]. Η σημασία του ψευδαργύρου ως μεταλλοένζυμο, στη φυσιολογική

κυτταρική λειτουργία τόσο των οστεοβλαστών όσο και των προδρομικών κυτταρικών μορφών τους, είναι καλά τεκμηριωμένη [26]. Η ατροφία των όρχεων με τη συνοδό γοναδική ανεπάρκεια που επάγεται άμεσα από το αλκοόλ [58], και/ή μόνιμη ανεπάρκεια ψευδαργύρου [100], μπορούν να λειτουργήσουν ως εναλλακτική οδό, με την οποία ο ψευδάργυρος διευκολύνει την ανάπτυξη της οστεοπενίας σε ενήλικες, όπως συμβαίνει και με την ελλιπή ανάπτυξη στους εφήβους [84]. Η σημαντικότητα της έλλειψης ψευδαργύρου στην ανάπτυξη οστεοπόρωσης τονίστηκε πρόσφατα από τον Heaney, τον Foldes και τον Herzberg [27,35,37], που βρήκαν αυξημένη απέκκριση του ψευδαργύρου στα ούρα οστεοπορωτικών.

Άλλες μορφές αλληλεπίδρασης αλκοόλ και σκελετού

Οι γοναδικές ορμόνες ασκούν τροφική δράση στο σκελετό. Οι Noth και Walker [64], περιέγραψαν τις επιβλαβείς επιδράσεις του αλκοόλ στον άξονα υποθάλαμου- υπόφυσης και γονάδων. Οι Van Thiel και Lester [100], ανέφεραν χαμηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης στους αλκοολικούς, και το απέδωσαν στην άμεση επίδραση του αλκοόλ στα εκκριτικά κύτταρα της τεστοστερόνης. Αυτό επιβεβαιώθηκε από τον Hauk, τον Anderson και τον Gluud [1,29,34], τόσο για την ελεύθερη όσο και για την ολική τεστοστερόνη αλλά και από τους Diamond και συνεργάτες [19], σε μια μελέτη για την οστεοπενία στους αλκοολικούς. Οι Crilly και συνεργάτες [14], βρήκαν φυσιολογικές συγκεντρώσεις τεστοστερόνης. Σε εγκυμονούσες αλκοολικές γυναίκες η οιστρόνη και η οιστραδιόλη μειώνονται ενώ αυξάνεται η προλακτίνη, συγκριτικά με φυσιολογικές γυναίκες [32]. Η οστεοπενία μπορεί να οφείλεται είτε από την αύξηση της προλακτίνης [79], είτε από τη μείωση των οιστρογόνων. Παρόλο που η επίδραση της προλακτίνης στην εμφάνιση της οστεοπόρωσης είναι αμφισβητήσιμη [43,91], η συσχέτιση αυτή έχει περιγραφεί τόσο σε άνδρες [30,38], όσο και σε γυναίκες [42,89].

Η επίδραση του αλκοόλ στα επινεφρίδια μπορεί να έχει μεγαλύτερη σημασία. Πολλοί συγγραφείς αναφέρουν αυξημένη έκκριση κορτιζόνης στους χρόνιους αλκοολικούς [28,70,74,85], η οποία μπορεί ακόμα να οδηγήσει και στην ανάπτυξη εικόνας ψευδοσυνδρόμου Cushing [49,70]. Τα κορτικοστεορειδή αναστέλλουν άμεσα το σχηματισμό οστού [73], και με έμμεσο μηχανισμό διεγείρουν την αποδόμησή του [8], οι δράσεις αυτές μπορούν να δώσουν εξήγηση για τις οστικές αλλαγές στους χρόνιους αλκοολικούς. Τα κορτικοστεροειδή διεγείρουν άμεσα την έκκριση της PTH [46], και μειώνουν την έκκριση της CT [53,77], μηχανισμός μπορεί επίσης να προκαλέσει τις χρόνιες οστικές διαταραχές που επηρεάζουν τόσο το σχηματισμό όσο και την αποδόμηση του οστού. Οι Ortof και Oxlund [66] αναφέρουν ότι, ανεξάρτητα από το εάν τα κορτικοστεροειδή επάγουν την οστεοπενία, επηρεάζουν την ποιότητα των οστών, κάνοντάς τα λιγότερο ανθεκτικά στη μηχανική καταπόνηση και πιο επιρρεπή στα κατάγματα.

Ένας άλλος μηχανισμός με τον οποίο το αλκοόλ επάγει οστικές βλάβες είναι αυτός της άσηπτης νέκρωσης, όρος που έχει απασχολήσει πολύ τη βιβλιογραφία. Ο Eguro και ο Solomon [23,92] απέτυχαν να προκαλέσουν άσηπτη νέκρωση με το αλκοόλ. Ωστόσο, σύμφωνα με τον Rosenkranz [82], υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ της άσηπτης νέκρωσης και του αλκοόλ, το οποίο οι Matsuo και συνεργάτες [57] επιβεβαίωσαν για κατανάλωση αλκοόλ μεγαλύτερη των 118 g/ημέρα. Τα κορτικοστεροειδή μπορούν επίσης να προκαλέσουν άσηπτη νέκρωση, όπως έδειξαν για πρώτη φορά οι Pietrogrande και Mastro-marino [71]. Συνεπώς, αφού το αλκοόλ δεν ευθύνεται άμεσα για την άσηπτη νέκρωση [9,23,92], θα μπορούσε να θεωρηθεί υπεύθυνη η κορτιζόνη που παράγεται εξαιτίας του αλκοόλ, όπως προτάθηκε από τον Rico και τους συνεργάτες του [81]. Πράγματι, τα ιστολογικά ευρήματα οστών ασθενών με υπερκορτιζολαιμία και χρόνιους αλκοολικούς είναι παρόμοια [39,88,102].

Σημαντικό επίσης, είναι να τονιστεί η επίδραση της επαγόμενης εκ του αλκοόλ μεταβολικής οξέωσης [33]. Οι Barzel και Jowsey [7,8], αλλά και ο Barzel [6], κατέδειξαν επανειλημμένα ότι η οξέωση μπορεί να προκαλέσει οστεοπενία, είτε άμεσα είτε καθιστώντας ανενεργή τη βιταμίνη D [5]. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι ο χρόνιος αλκοολικός συνήθως καπνίζει περισσότερο ζώντας μια πιο καθιστική ζωή. Όλοι αυτοί οι παράγοντες δρουν αρνητικά στην οστική μάζα και μπορούν να θεωρηθούν παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη οστεοπόρωσης [107].

Αλκοόλ και πτώσεις

Ανεξάρτητα από τις οστικές αλλαγές που επάγονται από το αλκοόλ, το αλκοόλ δημιουργεί συνθήκες, οι οποίες ευνοούν τα ατυχήματα και τις πτώσεις [55] και κατ' επέκταση την εμφάνιση καταγμάτων [60]. Ωστόσο, οι Cooper και συνεργάτες [13] διατύπωσαν ότι για αυτό ευθύνεται περισσότερο η κακή νευρομυϊκή ανταπόκριση και λιγότερο η οστική μάζα για την εμφάνιση καταγμάτων. Ο Boyce [11] πρότεινε ότι το χαμηλό σωματικό βάρος είναι περισσότερο σημαντικό από τις νευρομυϊκές διαταραχές για την εμφάνιση καταγμάτων. Τόσο το χαμηλό σωματικό βάρος αλλά και οι νευρομυϊκές διαταραχές είναι συνηθισμένες στους αλκοολικούς και, όπως υποδεικνύεται από τους Raisz και Smith [73], θεωρούνται σημαντι-

κές αιτίες, σε συνδυασμό με τις αλλαγές σε άλλα συστήματα, για τα κατάγματα των οστών. Σε αντιδιαστολή, οι Kreiger και συνεργάτες [44] δεν κατέληξαν σε δεδομένα τα οποία να υποδηλώνουν ότι το αλκοόλ επηρεάζει τον επιπολασμό των καταγμάτων, άποψη στην οποία αντιτάθηκαν άλλοι συγγραφείς [45,107]. Υπάρχει σαφής συσχετισμός ανάμεσα στο αλκοόλ και τα κατάγματα σύμφωνα με τον Saville [86], ο οποίος παρατήρησε οστεοπορωτικά κατάγματα σε μαύρους αλκοολικούς, αναφέρεται δε ότι οι μαύροι έχουν μικρότερη τάση να εμφανίσουν οστεοπόρωση.

Όπως διαφαίνεται, οι παράγοντες και οι μηχανισμοί με τους οποίους το αλκοόλ μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο οστό είναι πολλαπλοί. Είναι δύσκολο να επισημανθεί ο πλέον σημαντικός παράγοντας. Για τη διερεύνηση των σχέσεων αυτών θα πρέπει να σχεδιαστούν και να πραγματοποιηθούν συνολικές μελέτες που αφορούν αλκοολικούς, που να λαμβάνουν υπόψη τους παράγοντες που ίσως δράσουν ως συγχυτικοί παράγοντες όπως είναι η διατροφή, το κάπνισμα, η σωματική άσκηση, η παρουσία ή όχι ηπατικής νόσου και/ή οξέωσης.

Correspondence
Christos K. Kyriakopoulos, MD
39 Dafnis Street, 15125,
Maroussi, Athens Greece
E-mail: akyriakopoulos@yahoo.com

Αλληλογραφία:
Χρήστος Κ. Κυριακόπουλος,
Δάφνης 39,
15121 Μαρούσι
E-mail: akyriakopoulos@yahoo.com

Βιβλιογραφία

1. Anderson RA, Willis BR, Oswald C, Reddy JM, Boyle SA, Zanneveld LJD (1980). Hormonal imbalance and changes in testicular morphology induced by chronic ingestion of ethanol. Biochemical Pharmacology 29:1409-1419.
2. Angus RM, Sambrook PN, Pocock NA, Eisman JA (1988). Dietary intake and bone mineral density. Bone and Mineral 4:265-277.
3. Ariel ME, Bonjean M, Chavassieux PM, Meunier P (1983). Bone histologie in adults with aseptic necrosis. Journal of Bone and Joint Surgery 6S-A:1319-1327.
4. Askew FA, Bourdillon RB, Bruce HM, Jenkins RGC, Webster TA (1931). The distillation of vitamin D. Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences 107:76-90.
5. Baran DT, Lee SW, Jo OD, Avioli LV (1982). Acquired alterations in vitamin D metabolism in the acidotic state. Calcified Tissue International 34:165-168.
6. Barzel US (1982). Osteoporosis in young men. Archives of Internal Medicine 142:2079-2080.
7. Barzel US, Jowsey J (1969). Effects of chronic acid and alkali administration on bone turnover in adult rats. Clinical Science 36:517-524.
8. Baylink DJ (1983). Glucocorticoid-induced osteopor-osis. New England Journal of Medicine 309:306-308.
9. Bikle DD, Gennant HK, Cann Ch, Recker RR, Halloran BP, Strewler GJ (1985). Bone disease in alcohol abuse. Annals of Internal Medicine 103:42-48.
10. Bonjour JF (1981). Vitamins and alcohol. Vit, D, E, K. International Journal for Vitamin and Nutrition Research (Bern) 51:307-318.
11. Boyce WJ (1987). Osteoporosis, falls, and age in fracture of the proximal femur. British Medical Journal 295:444-445.
12. Chanard J, Lacour B, Drueke T, Bruncis JP, Ruiz JC (1980). Effect of acute ethanol loading on parathyroid gland secretion in rat. Advances in Experi-mental Medicine and Biology 159:187-191.
13. Cooper C, Barker DJP, Morris J, Briggs RSJ (1987). Osteoporosis, falls, and age in fracture of the proximal femur. British Medical Journal 295:13-15.
14. Crilly RG, Anderson C, Hogan D, Delaquierre-Richarson L (1988). Bone histomorphometry, bone mass, and related parameters in alcoholic males. Calcified Tissue International 43:269-273.
15. Davis R, Talmage RV (1960). Evidence for liver inactivation of parathyroid hormone. Endocrinology 66:312-314.
16. DelRio A, Rico H, Arroyo M (1979). Modificaciones en la concentracion serica de algunos oligo-elementos en pacientes con cirrosis alcoholica. Castro-enterologia y Hepatologia 2:9-14.
17. DeLuca HF (1974). Vitamin D: the vitamin and the hormone. Federation Proceedings 33:2211-2219.
18. DeLuca HF (1979). Vitamin D, Metabolism and Func-tion. Springer-Verlag, New York.
19. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Posen S (1989). Ethanol reduces bone formation and may cause osteoporosis. American Journal of Medicine 86:282-288.
20. Dick M, Evans RA, Watson L (1969). Effect of

ethanol on magnesium excretion. Journal of Clinical Pathology 22:152-153.
21. Duquesnoy B, Noel C, Hubaud P, Beuscart R, Delcambre B (1984). Métabolisme phosphocalcique et histomorphométrie osseuse dans l'éthylisme chronique. Revue du Rhumatisme et des Maladies Ostéo-Articulaires S I 75-80.
22. Dymling JF, Ljungberg O, Hillyard CJ, Greenberg PB, Evans IMA, MacIntyre I (1976). Wiskey: a new provocative test for calcitonin secretion. Ada Endocrinologica (Copenhagen) 82:500-509.
23. Eguro H, Hills B, Goldner L (1974). Unsuccessful attempts to produce avascular necrosis of bone by compression/decompression stress and alcohol inges-tion in guinea pigs. Clinical Orthopaedics and Related Research 98:294-301.
24. Farley JR, Fitzsimmons R, Taylor AK, Lorch UM, Lau KHW (1985). Direct effects of ethanol on bone résorption and formation in vitro. Archives of Biochemistry and Biophysics 228:305-314.
25. Feitelberg S, Epstein S, Ismail F, D'Armanda C (1987). Deranged bone mineral metabolism in chronic alcoholism. Metabolism 36:211-218.
26. Fernandez-Madrid F, Prasad AS, Oberleas D (1973). Effect of zinc deficiency on nucleic acids, col-lagen, and non collagenous protein of connective tissue. Journal of Laboratory and Clinical Medicine 82:951-961.
27. Foldes J, Herzberg M, Leichter I, Bivas A, Steinberg R, Menczel J. Increased urinary zinc in postmenopausal osteoporosis. In Osteoporosis (1987), Christiansen C, Johansen JS and Riis BJ eds, pp 715-717. Osteopress ApS, Denmark.
28. Fragia R, Angeli AL (1977). Alcohol-induced pseudo Cushing's syndrome. Lancet 1:1050-1051.
29. Gluud CH (1987). Serum testosterone concentrations in men with alcoholic cirrhosis: background for variation. Metabolism 36:373-378.
30. Greenspan SL, Neer RM, Ridgway EC, Klibanski A (1986). Osteoporosis in men with hyper-prolactinic hypogonadism. Annals of Internal Medicine 104:777-782.
31. Guerri C, Sanchis R (1985). Acetaldehyde and alcohol levels in pregnant rats and their fetuses. Alcohol 2:267-270.
32. Halmesmaki E, Autti I, Granstrom ML, Stenmann UH, Ylikorkala D (1987). Estradiol, estriol, progesterone, prolactin and human chronic gonadotropin in pregnant women with alcohol abuse. Jour-nal of Clinical Endocrinology and Metabolism 64:153-156.
33. Halperin ML, Hammeke M, Josse RG, Jungas RL (1983). Metabolic acidosis in the alcoholic: a pathophysiologic approach. Metabolism 32:308-315.
34. Hauk H, Schneider M, Born HJ, Hoffmann-Born H (1983). Development of ethanol-induced testicular atrophy in the rat. Acta Endocrinologica (Copenhagen) Supplementum 253, 142.
35. Heaney RP. Nutritional factor in bone health. In Osteoporosis, Riggs BL and Melton LJ eds (1988), pp 359-372. Raven Press, New York.
36. Heaton FW, Puran LN, Beresford CC, Bruson RW, Martin DF (1962). Hypomagnesemia in chronic alcoholism. Lancet 2:802-805.
37. Herzberg M, Shachar A, Dolev E. Hyper-zincuria - a biochemical marker for osteoporosis. In Osteoporosis (1987), Christiansen C, Johansen JS and Riis BJ eds, pp 718-719. Osteopress ApS, Denmark.
38. Jackson JA, Kleerekoper M, Parfitt AM (1986). Symptomatic osteoporosis in a man with hyperprolactinemic hypogonadism. Annals of Internal Medicine 105:543-545.
39. Johnell O, Nilsson BE, Wiklund PE (1982). Bone morphometry in alcoholism. Clinical Orthopaedics and Related Research 165:253-258.
40. Jorge JA, Reimers S, Santolaria F, Gonzalez C, Abreu P, Batista N, Pestana M, Hernandez L (1987). Comportamiento del calcio, fosforo y magnesio en la cirrosis hepatica alcoholica. Anales de Medicina-Interna (Madrid) 4:275-280.
41. Kalbfleisch JM, Lindemann RD, Ginn HE, Smith WD (1963). Effects of ethanol administration on urinary excretion of magnesium and other electro-lytes in alcohol and normal subjects. Journal of Clinical Investigation 42:1471-1475.
42. Klibanski A, Neer R, Beitins I, Ridgway CH, Zervas N, McArthur I (1980). Decreased bone density in hyperprolactinemic women. New England Journal of Medicine 303:1151-1154.
43. Kollin E, Gergely I, Szucs J, Hollo I (1981). Decreased bone density in hyperprolactinemic women. New England Journal of Medicine 304:1362.
44. Kreiger N, Kelsey JL, Holdford TR, O'Connor T (1982). An epidemiologic study of hip fracture in postmenopausal women. American Journal of Epidemiology 116:141-148.
45. Kristensson H, Lunden A, Nilsson BE (1980). Fracture incidence and diagnostic roentgen in alcohol-ism. Acta Orthopaedica Scandinavica 51:205-207.
46. Krukeja AC, Bowder EN, Hargis GK, Hender-son WJ, Willians GA (1976). Mechanism of glucocorticoid-induced osteopenia: role of parathyroid glands. Proceedings of the Society for Experi-

mental Biology and Medicine 152:358-361.
47. Kruse K, Kracht U, Wohlfart K, Kruse U (1988). Evaluation of intact serum parathyroid hormone (PTH 1-84) in the diagnosis of disorders of calcium metabolism. Clinical Endocrinology 117:(Suppl.287), 64-65.
48. Kumar R (1986). The metabolism and mechanism of action of 1,25-dihydroxyvitamin D3. Kidney Inter-national 30:793-803.
49. Lamberts SWJ, Klijn JKM, De Jong FH, Birgenhager JC (1979). Hormone secretion in alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome. Journal of the American Medical Association 242:1640-1643.
50. Lieber CS, Davidson CS (1962). Some metabolic effects of ethyl-alcohol. American Journal of Medicine 33:319-327.
51. Lips P, Coupron P, Meunier PJ (1978). Mean wall thickness of trabecular bone packets in the human iliac crest, changes with age. Calcified Tissue International 26:13-17.
52. Ljunghall S, Lundin L, Wide L (1985). Acute effects of ethanol intake on the serum concentrations of parathyroid hormone, calcium and phosphate. Experimental and Clinical Endocrinology 85:365-368.
53. LoCascio VL, Adami S, Avioli LV, Cominacini L, Galvanini G, Gennari C, Imbimbo B, Scuroli A (1982). Suppressive effect of chronic gluco-corticoid treatment on circulating calcitonin in man. Calcified Tissue International 34:309-310.
54. Long RG, Meinhard E, Skinner RK, Varghese Z, Wills MR, Sherlock S (1978). Clinical, biochemical and histological studies of osteomalacia, osteoporosis and parathyroid function in chronic liver disease. Cut 19:85-90.
55. Lucas EG (1987). Alcohol in industry. British Medical Journal 291:460-461.
56. Lund B, Sorensen OH, Hilden M, Lund B (1977). The hepatic conversion of vitamin D in alcoholics with varying degrees of liver function. Acta Medico Scandinavica 202:221-224.
57. Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, Ikeda M, Fukuda A (1988). Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiophatic osteonecrosis of the femoral head. Clinical Orthopaedics and Related Research 234:115-123.
58. McClain CJ, Van Thiel DH, Parker S, Badzin LK, Gilbert H (1979). Alterations in zinc, vita-min A and retinol-binding protein in chronic alcoholies; a possible mechanism for night blindness and hypogonadism. Alcoholism Clinical and Experimental Research 3:135-141.
59. Mayer M, Wechster S, Shibolet S, Jedwad M, Harrell A, Edelstein S (1978). Malabsorption of vitamin D in man and rat liver cirrhosis. Journal of Molecular Biology 3:29-37.
60. Melton LJ, Riggs BL. Epidemiology of age-related fractures. In The Osteoporotic Syndrome (1987), Avioli LV ed, pp 1-30. Grune & Stratton, Orlando.
61. Mendelson JH, Ogata H, Mello NK (1969). Effects of alcohol ingestion and withdrawal on magnesium states of alcoholics. Annals of the New York Academy of Sciences 162:918-933.
62. Morrison SA, Rissell RM, Carney EA, Oakes EV (1978). Zinc deficiency: a cause of abnormal dark adaptation in cirrhotics. American Journal of Clinical Nutrition 31:276-278.
63. Nace EP (1984). Epidemiology of alcoholism and prospects for treatment. Annals Review Medicine 35:293-309.
64. Noth RH, Walker RM (1984). The effects of alcohol on the endocrine system. Medical Clinics of North America 68:133-146.
65. Ohry A, Shemesh Y, Zak R, Herberg M (1980). Zinc and osteoporosis in patients with spinal cord injury. Paraplegia 18:174-180.
66. Ortoft G, Oxlund H (1988). Reduced strength of rat cortical bone after glucocorticoid treatment. Calcified Tissue International 43:376-382.
67. Paliard P, Dumeril B, Monnier M, Frederich A (1983). Influence de l'alcoolisme chronique sur la con-centration plasmatique du 25-hydroxycalciferol. Nou-velle Presse Médicale 12:503-506.
68. Parfitt AM (1983). Dietary risk factors for age-related bone loss and fractures. Lancet 2:1181-1184.
69. Parfitt AM (1979). Quantum concept of bone remodel-ing and turnover: implications for the pathogenesis of osteoporosis. Calcified Tissue International 28:1-5.
70. Paton A (1976). Alcohol-induced Cushingoid syndrome. British Medical Journal 2:1504.
71. Pietrogrande V, Mastromarino R (1957). Osteopatie da prolongato trattamento cortisonico. Ortopedia e Traumatologia 25:791-810.
72. Raisz LG (1980). Effect of corticosteroids on calcium metabolism. Progress in Biochemical Pharmacology 17:212-219.
73. Raisz LG, Smith JA (1989). Pathogenesis, prevention and treatment of osteoporosis. Annual Review of Medicine 40:251-267.
74. Rees LH, Besser GM, Seffcoste WJ, Goldie DJ, Marks VJ (1977). Alcohol-induced pseudo-Cushingoid syndrome. Lancet 1:726-728.
75. Rico H, Siguenza R, DelRio A, Espinos D (1977). Hepatopatias cronicas y osteopenia. Revista Es-

panola de Enfermedades del Aparato Digestivo 51:771-778.
76. Rico H, Cabranes JA, Cabello J, Gomez-Castresana F, Hernandez ER (1987) . Low serum osteocalcin in acute alcohol intoxication: a direct toxic effect of alcohol on osteoblast. Bone and Mineral 2:221-225.
77. Rico H, Hernandez ER, Bordiu E, Charro A (1983). Nivelés de 25 hidroxicolecalciferol en la cirrosis hepatica alcoholica compensada. Medicina Clinica (Barcelona) 81:655-657.
78. Rico H (1984). Editorial: habites sociales y hueso. Anales de Medicina Interna (Madrid) 1:109-111.
79. Rico H (1982). Prolactina y estrogenos en la osteoporosis postmenopausica. Medicina Clinica (Barcelona) 78:872-875.
80. Rico H, Hernandez ER, Gomez-Castresana F, Bordiu E (1983). Disminucion de la calcitonina plasmatica en pacientes tratados con corticoïdes. MedicinaClinica (Barcelona) 83:844-845.
81. Rico H, Gomez-Castresana F, Cabranes JA, Almoguera I, Lopez L, Matute JA (1985). Increased blood cortisol in alcoholic patients with aseptic necrosis of the femoral head. Calcified Tissue International 37:585-587.
82. Rosenkranz L (1988). Aseptic necrosis of bone and chronic alcoholism. Journal of Family Practice 2:323-326.
83. Sandstead HH, Vo-Khactu KP, Solomon N (1976). Conditioned zinc deficiency. In Trace Elements in Human Health and Disease, Prasad AS ed, pp 33-49. Academic Press, New York.
84. Sandstead HH, Prasad AS, Schulert AR, Farid Z, Miale A, Bassilly S, Darby WJ (1967). Human zinc deficiency, endocrine manifestation, and response to treatment. American Journal of ClinicalNutrition 20:422-442.
85. Santisteban GA, Swinyard CA. The effect of ethyl alcohol on adrenal cortical activity in mice. Endocrinology (1956) 59:391-397. Saville PD. Changes in bone mass with age and alcoholism. Journal of Bone and Joint Surgery (1965) 47-A, 492-499.
86. Saville PD (1973). The syndrome of spinal osteoporosis. Clinical Endocrinology and Metabolism 3:177-186.
87. Saville PD, Lieber CS (1965). Effect of alcohol on growth bone density and muscle magnesium in rat. Journal of Nutrition 87:477-484.
88. Schnitzler CM, Solomon L (1986). Bone changes in alcohol abuse. Journal of Bone and Joint Surgery 68-B:495.
89. Schechter JA, Sherman B, Martin R (1983). Bone density in amenorrheic women with and without hyperprolactinemia. Journal of Clinical Endocrinologv andMetabolism 56:1120-1123.
90. Seeman E, Melton LJ, O'Tallon WM, Riggs BL (1981). Risk factor for osteoporosis in man. Calci-fied Tissue International 33:311-314.
91. Sheppeard H, Ward DJ (1980). Osteoporosis and prolactin. Scandinavian Journal of Rheumatology 9:175-176.
92. Solomon L, Schnitzler CM, Seftel H, Mendelsohn D, Kinding H. Alcoholic osteonecrosis: an attempted experimental model in the adult rat. In BoneCirculation (1984), Ariel J, Ficat RP and Wungerford DS eds. pp 238-242. Williams & Wilkins, Baltimore.
93. Sonnenberg A, Ehms H, Sonnenberg GE, Strohmeyer G (1977). 25-hydroxycholecalciferol se'rum levels in patients with Crohn's disease. Acta Hepatotogy and Gastroenterology 24:293-295.
94. Spencer H, Rubio N, Rubio E, Indreika M, Seitam A (1986). Chronic alcoholism: frequently overlooked cause of osteoporosis in men. American Journal of Medicine 80:393-397.
95. Stellon A, Willians R. Bone status in chronic liver disease. In Osteoporosis a Multi-disciplinary Problem (1983), Dixon ASJ, Russell RGG and Stamp TCB eds. pp 195-199. Academic Press, London.
96. Sullivan JF, Burch RE. Potential role of zinc in liver disease. In Trace Elements in Human Health and Disease (1976), Prasad, AS ed, pp 67-85. Academic Press, New York.
97. Summermill WM and Kelly PJ (1963). Osteoporosis with fractures in anicteric cirrhosis: observations sup-plemented by microradiographic evaluation of bone. The Mayo Clinic Proceedings 38:162-174.
98. Targovnik J, Sherwood LM (1969). Regulation by calcium and magnesium of parathyroid hormone production in vitro. 51st Meeting of the American Endocrine Society, New York.
99. Turner RT, Greene VS, Bell NH (1987). Demonstration that ethanol inhibits bone matrix synthesis and mineralization in the rat. Journal of Bone and Mineral Research 2:61-66.
100. Van Thiel DH (1983). Ethanol: its adverse effects upon the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. Journal of Laboratory and Clinical Medicine 10:21-33.
101. Van Thiel DH, Lester R (1974). Sex and alcohol. New England Journal of Medicine 291:252-253.
102. Vernejeul de MC, Bielakoff J, Hervé M, Guéris J, Hott M, Modrowsk H, Kuntz D, Miravet L (1983). Evidence for defective osteoblast function: a role for alcohol and tobacco consumption in osteo-

porosis in middle-aged men. Clinical Orthopaedics and Related Research 179:107-115.
103. Whitehead M, Lane G, Young O, Campbell S, Abeyasekera G, Hillyard C, MacIntyre I, Phang KG, Stevenson JC (1981). Interrelation of calcium-regulating hormones during normal pregnancy. British Medical Journal 283:10-12.
104. Whitehead MI, Lane G, Morsman J, Muers CH, Stevenson JC. Effect of castration on calcium regulation. In Osteoporosis (1984), Christiansen C, Arnaud CD, Nordin BEC, Parfitt AM, Peck WA and Riggs BL, eds, pp 331-332. Aalborg Stiftsbogtrykkeri, Denmark.
105. Willians GA, Bowser EN, Hargis GK, Kukreja SC, Shah JH, Vora NM, Henderson WJ (1978). Effect of ethanol on parathyroid hormone and calcitonin secretion in man. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 159:187-191.
106. Yalow RS. Radioimmunoassay of parathyroid hormone: past and future. In Calciotropic Hormones and Calcium Metabolism (1986), Cecchettin M, Segre D. eds, pp 1-9. Excerpta Medica, Amsterdam.
107. Zetterberg C, Anderson GBJ. Fractures of the proximal end of the femur in Gotenborg, Sweden, 1940-1979. Acta Orthopaedica Scandinavica (1982) S3:419-426.

ΟΣΤΟΥΝ (2008) 19 (3): 135-139 Ανασκόπηση

Ογκογενής οστεομαλακία

Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ[1], Σ. ΓΑΛΑΝΑΚΟΣ[2], Σ. ΚΑΤΣΑΝΟΣ[3], Β. ΝΙΚΟΛΑΪΔΗΣ[2], Π.Ι. ΠΑΠΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ[1]
[1] Α' Ορθοπαιδική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών
[2] Δ' Ορθοπαιδική Κλινική, Νοσοκομείο ΚΑΤ, Αθήνα, Ελλάδα
[3] Καρδιολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΚΑΤ, Αθήνα, Ελλάδα

Περίληψη

Η ογκογενής οστεομαλακία ή οστεομαλακία σχετιζόμενη με όγκους αποτελεί μια σπάνια μεταβολική νόσο η οποία χαρακτηρίζεται από υποφωσφαταιμία και μειωμένη τιμή της 1,25 διϋδροξυχοληκαλφιφερόλης (1,25 DHCC) στον ορό του αίματος. Τα συμπτώματα συνίστανται σε χρόνια μυϊκά και οστικά άλγη, αδυναμία, καταβολή και υψηλό ποσοστό παθολογικών καταγμάτων λόγω της υπάρχουσας οστεομαλακίας. Στην παθογένεση της νόσου παίζει ρόλο ο αυξητικός παράγοντας 23 των ινοβλαστών (FGF-23) ο οποίος αναστέλλει την επαναρρόφηση του φωσφόρου από τα εγγύς νεφρικά σωληνάρια, μειώνοντας έτσι τη μετατροπή της ανενεργού 25 υδροξυχοληκαλφιφερόλη (25 HCC) στην ενεργό της μορφή (1,25 DHCC). Η διάγνωση της πάθησης συχνά καθυστερεί για χρόνια λόγω των μη ειδικών συμπτωμάτων που τη χαρακτηρίζουν, τη μη διερεύνηση των επιπέδων φωσφόρου στον ορό του αίματος, αλλά και λόγω της αδυναμίας προσδιορισμού του υπεύθυνου όγκου. Οι βιοχημικές διαταραχές μπορούν να διορθωθούν ή να βελτιωθούν με τη χορήγηση φωσφόρου και βιταμίνης D. Η οριστική διάγνωση και θεραπεία περιλαμβάνει την εξαίρεση του υπεύθυνου όγκου.

Λέξεις κλειδιά: Οστεομαλακία προερχόμενη από όγκους, Υποφωσφαταιμία, 1,25 διϋδροξυχοληκαλφιφερόλης, Αυξητικός παράγοντας 23 των ινοβλαστών (FGF-23)

Tumor-induced osteomalacia or oncogenic osteomalacia

A.F. MAVROGENIS[1], S.P. GALANAKOS[2], S. KATSANOS[3], V. NICOLAIDES[2], P.J. PAPAGELOPOULOS[1]
[1] First Department of Orthopaedics, Athens University Medical School
[2] Fourth Department of Orthopaedics, KAT Hospital, Athens, Greece
[3] Department of Cardiology, KAT Hospital, Athens, Greece

Summary

Tumor-induced osteomalacia is a rare acquired metabolic disorder characterized by hypophosphatemia and inappropriately low serum levels of 1,25-dihydroxycholecalciferol. Symptoms include chronic muscle and bone pain, weakness, and fatigue in association with a high risk of fragility fractures due to osteomalacia. The pathogenesis of tumor-induced osteomalacia involves tumor expression of fibroblast growth factor 23 (FGF-23), a hormone that inhibits proximal renal tubular reabsorption of phosphate and down-regulates renal conversion of 25-hydroxycholecalciferol to its active form, 1,25-dihydroxycholecalciferol. The diagnosis is commonly delayed for years due to the nonspecific nature of the presenting symptoms, failure to include determination of serum phosphorus levels in blood chemistry testing, and difficulty in identifying the responsible tumor. The metabolic abnormalities may be partially or completely corrected with phosphate supplementation and calcitriol. A definitive diagnosis and treatment require excision of the responsible tumor.

Keywords: Tumor-Induced Osteomalacia, HFypophosphatemia, 1,25-dihydroxycholecalciferol (1,25 DHCC), Fibroblast growth factor 23 (FGF-23)

Εισαγωγή

Ο McCance [1] περιέγραψε την πρώτη περίπτωση της νόσου το 1947, αλλά το 1959 οι Prader και συν. [2] διαπίστωσαν συσχέτιση ύπαρξης όγκου, ραχίτιδας και κοκκιώματος με γιγαντοκύτταρα σε μία πλευρά ενός κοριτσιού 11 ετών.

Η ογκογενής οστεομαλακία προερχόμενη από όγκους αποτελεί ένα σχετικά σπάνιο σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από πολλαπλές βιοχημικές διαταραχές, όπως υποφωσφαταιμία, υπερφωσφατουρία και χαμηλά επίπεδα 1,25 DHCC στο αίμα. Το τελικό κλινικό αποτέλεσμα αυτών είναι η ανάπτυξη ραχίτιδας στα παιδιά και οστεομαλακίας στους ενήλικες, με ταυτόχρονη ύπαρξη μυϊκής αδυναμίας, οστικών αλγών και πολλαπλών παθολογικών καταγμάτων. Στα παιδιά επίσης μπορεί να παρατηρηθούν σκελετικές παραμορφώσεις, καθυστέρηση της ανάπτυξης και προβλήματα βάδισης.

Οι όγκοι που μπορούν να οδηγήσουν σε αυτό το σύνδρομο εκκρίνουν μια ουσία που εμποδίζει τη νεφρική σωληναριακή επαναρρόφηση των φωσφορι-

κών αλάτων, οδηγώντας έτσι σ' έναν καταρράκτη βιοχημικών διαταραχών. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι όλα τα βιοχημικά και κλινικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα όταν αφαιρείται ο όγκος [3].

Παθοφυσιολογία

Η πλειονότητα των όγκων που οδηγούν στο σύνδρομο της ογκογενούς οστεομαλακίας ή οστεομαλακίας οφειλόμενης σε όγκους εντοπίζονται κυρίως στα άκρα (δέρμα, μύες, οστά), στην κεφαλή (παραρρίνιοι κόλποι), αλλά τέτοιες εξεργασίες μπορούν να αναπτυχθούν δυνητικά σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος. Οι όγκοι αυτοί χαρακτηρίζονται από βραδεία ανάπτυξη και πολλές φορές η εντόπιση τους είναι δυσχερής, έως ότου τα κλινικά συμπτώματα εκδηλωθούν σε ήδη προχωρημένα στάδια [4]. Μέχρι σήμερα, πάνω από 150 σποραδικές περιπτώσεις έχουν περιγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία και αναμφισβήτητα υπάρχουν περισσότερες που δεν έχουν αναγνωριστεί [5-10].

Σύμφωνα με μελέτες, οι συγκεκριμένοι όγκοι οδηγούν στην έκκριση μιας ουσίας που δρα ως ανταγωνιστής της βιταμίνης D, ή ως φωσφορικός παράγοντας που μιμείται την παραθορμόνη. Η ουσία αυτή αναγνωρίστηκε και πρόκειται για πρωτεΐνη χαμηλού μοριακού βάρους και καλείται *phosphatonin* [5,11].

Διαπιστώθηκε ότι μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί τον FGF-23, οδηγούν σε αυξημένη έκφραση του τελευταίου σε άτομα με ογκογενή οστεομαλακία [12,13]. Η επίδραση του FGF-23 στην αναστολή της επαναρρόφησης του φωσφόρου από τα εγγύς νεφρικά σωληνάρια έχει αποδειχθεί πειραματικά (in vitro) [14] και η μείωση του φωσφόρου στον ορό του αίματος όπως και η αύξηση της κλασματικής νεφρικής αποβολής του έχει διαπιστωθεί με τη βοήθεια πειραματικών μελετών σε επίμυες [15].

Οι όγκοι που οδηγούν σε ογκογενή οστεομαλακία είναι συνήθως μικρού μεγέθους, βραδείας ανάπτυξης, αγγειοβριθείς και καλοήθεις. Προέρχονται από μεσεγχυματικά κύτταρα και οι ιστολογικοί τους τύποι ποικίλουν. Το αιμαγγειοπερικύττωμα αποτελεί το συχνότερο όγκο των μαλακών μορίων που οδηγεί σε ογκογενή οστεομαλακία με συχνότητα περίπου 70-80% [16], (Εικόνα 1). Παρόλα αυτά, έχουν αναφερθεί σαν αιτιολογικοί παράγοντες και κακοήθεις όγκοι. Με βάση ιστολογικά γνωρίσματα οι όγκοι που σχετίζονται με την εκδήλωση οστεομαλακίας έχουν ταξινομηθεί σε 4 κατηγορίες: 1) όγκος από μεσεγχυματικά κύτταρα που συνοδεύεται από φωσφατουρία (φωσφατουρικός μεσεγχυματικός όγκος), 2) όγκοι με χαρακτηριστικά οστεοβλαστώματος, 3) όγκοι με χαρακτηριστικά οστεοποιού ινώματος, και 4) όγκοι με χαρακτηριστικά μη οστεοποιού ινώματος [17].

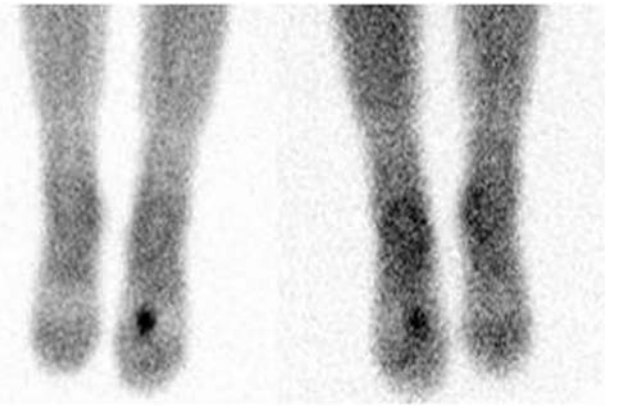
Εικ. 1. Μαγνητική τομογραφία της κνήμης σε μετωπιαία προβολή, (T_1 ακολουθία) ασθενούς με ογκογενή οστεομαλακία. Η βιοψία στην περίπτωση αυτή έδειξε αιμαγγειοπερικύτωμα.

Κλινικές Εκδηλώσεις

Το εύρος της ηλικιακής κατανομής των εκδηλώσεων κυμαίνεται από 7 έως 73 ετών με συχνότητα ανδρών:γυναικών 1.2:1. Πάντως οι περισσότεροι ασθενείς είναι ενήλικες και τα 2/3 αυτών είναι άνω των 30 ετών [18]. Συνήθως τα συμπτώματα της οστεομαλακίας διαπιστώνονται γρηγορότερα απ'ότι η ύπαρξη του όγκου. Η κλινική εικόνα συνίσταται σε βαθμιαία έναρξη μυϊκής αδυναμίας και οστικού άλγους το οποίο εντοπίζεται στις φορτιζόμενες αρθρώσεις (ισχίο, γόνατα, ποδοκνημικές). Ο συνδυασμός αυτός των εκδηλώσεων οδηγεί το θεράποντα στην προσπάθεια ανεύρεσης της αιτιολογίας σε συστηματικά νοσήματα και νευρομυϊκές παθήσεις. Τα συμπτώματα μπορούν να εκδηλωθούν σε διάστημα μεταξύ λίγων μηνών έως 19 έτη πριν την οριστική διάγνωση με ένα μέσο όρο τα 2,5 έτη. Στα παιδιά η νόσος μπορεί να συνοδεύεται από διαταραχές της ανάπτυξης, της βάδισης, σκελετικές παραμορφώσεις (ραιβογονία, βλαισογονία) και ύδραρθρα [5].

Η πάθηση μπορεί να μιμείται τις κλινικές εκδηλώ-

Εικ. 2. Α: Παθολογικό κάταγμα της διάφυσης του δευτέρου μεταταρσίου του ποδός ασθενούς με ογκογενή οστεομαλακία.



Εικ. 2. Β: Σπινθηρογράφημα με Ίνδιο 111, όπου διαπιστώνεται συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στην πάσχουσα περιοχή του άκρου ποδός.

σεις της Χ-φυλοσύνδετης υποφωσφαταιμίας ή της κληρονομούμενης κατά τον επικρατούντα χαρακτήρα υποφωσφαταιμικής ραχίτιδας [19]. Οι ασθενείς με ογκογενή οστεομαλακία εμφανίζουν συχνότερα παθολογικά κατάγματα και εντονότερα άλγη σε σχέση με εκείνους με φυλοσύνδετη υποφωσφαταιμία. Επίσης, στην τελευταία περίπτωση δε φαίνεται να αποτελεί σύνηθες σύμπτωμα η μυϊκή αδυναμία όπως στην ογκογενή οστεομαλακία.

Αιματολογικός - Ουρολογικός Έλεγχος

Οι βιοχημικές μεταβολές της νόσου περιλαμβάνουν υποφωσφαταιμία και φωσφατουρία λόγω μειωμένης επαναρρόφησης του φωσφόρου από τους νεφρούς. Επιπλέον, η δυσαπορρόφηση του φωσφόρου από το γαστρεντερικό οδηγεί τελικά σε αρνητικό ισοζύγιο του φωσφόρου στον οργανισμό. Μετρίου βαθμού υπασβεστιαιμία μπορεί να παρατηρηθεί, ενώ η τιμή της παραθορμόνης γενικά είναι φυσιολογική. Τα επίπεδα της 25 HCC στον ορό του αίματος είναι φυσιολογικά, αλλά τα αντίστοιχα της 1,25 DHCC, χαμηλά. Η αλκαλική φωσφατάση συνήθως είναι σε υψηλές τιμές, ενώ μπορεί να παρατηρηθεί και γλυκοζουρία [20].

Απεικονιστικός Έλεγχος

Οι ακτινολογικές διαταραχές περιλαμβάνουν γενικευμένη οστεοπενία, επίταση των οστικών δοκίδων καθώς και διεύρυνση των συζευκτικών χόνδρων στα παιδιά [21].

Εξετάσεις εκλογής όμως θεωρούνται η αξονική (CT) ή μαγνητική τομογραφία (MRI), η μαγνητική αγγειογραφία και το σπινθηρογράφημα με τεχνήτιο

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΑΙΤΙΑ
- Χαμηλή εξωγενής πρόσληψη φωσφόρου
- Δυσαπορρόφηση
- Χρήση αντιόξινων που δεσμεύουν το φώσφορο

ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ
- Υπερπαραθυρεοειδισμός (πρωτοπαθής / δευτεροπαθής)
- Σύνδρομο Fanconi
- Οικογενής υποφωσφαταιμία
- Γαλακτοζαιμία
- Νόσος Wilson
- Πολλαπλό Μυέλωμα
- Μόλυβδος, Κάδμιο
- Μεταμόσχευση Νεφρού
- Όγκοι από μεσεγχυματικά κύτταρα
- Ινώδης Δυσπλασία των οστών
- Νευροϊνωμάτωση

ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗ
- Αναπνευστική Αλκάλωση
- Θεραπεία διαβητικής κετοξέωσης
- Χορήγηση σκευασμάτων γλυκόζης - ινσουλίνης

Πίν. 1. Παθολογικές καταστάσεις που συνοδεύονται από υποφωσφαταιμία.

(Tc-99m) ή γάλλιο (Gallium-67) [22,23], καθώς συντελούν στην ακριβέστερη εντόπιση του όγκου, προκειμένου να επιτευχθεί η χειρουργική του εξαίρεση (Εικόνα 2Α και 2Β).

Διαγνωστική Προσέγγιση – Διαφορική Διάγνωση

Η ογκογενής οστεομαλακία χαρακτηρίζεται από όλα εκείνα τα βιοχημικά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά του συνόλου των παθήσεων που χαρακτηρίζονται από οστεομαλακία και υποφωσφαταιμία (Πίνακας 1). Επομένως, σημασία στη διάγνωση έχει ο αποκλεισμός των παθήσεων με αυτά τα χαρακτηριστικά και το σημαντικότερο η ανεύρεση κακοήθους νεοπλάσματος το οποίο θα πρέπει να αντιμετωπιστεί. Τα ευρήματα από τις εξετάσεις του αίματος και των ούρων βοηθούν στη διάγνωση της νόσου, ενώ πολύτιμη βοήθεια προσφέρει ο απεικονιστικός έλεγχος [24] και η βιοψία του εξαιρεθέντος όγκου.

Θεραπευτική Προσέγγιση

Πρωταρχικής σημασίας για την αντιμετώπιση της νόσου αποτελεί η ανεύρεση και ριζική αφαίρεση του όγκου. Δυστυχώς αυτό δεν είναι πάντοτε εφικτό όπως στην περίπτωση του καρκίνου του προστάτη, αλλά και η υποτροπή της ανάπτυξης της εξεργασίας δεν είναι σπάνια όπως στις περιπτώσεις του γιγαντοκυτταρικού όγκου των οστών.

Πέραν της χειρουργικής παρέμβασης, απαιτείται και φαρμακευτική αντιμετώπιση. Χορήγηση καλσιτριόλης με ή χωρίς συγχορήγηση φωσφόρου φαίνεται να έχει καλά αποτελέσματα στην αποκατάσταση των βιοχημικών αλλά και των οστικών διαταραχών του συνδρόμου [25,26].

Προσοχή απαιτείται στον έλεγχο των παραθυρεοειδών αδένων και της νεφρικής λειτουργίας καθόλη τη διάρκεια της φαρμακευτικής θεραπείας.

Συμπέρασμα

Η ογκογενής οστεομαλακία περιλαμβάνεται στην οικογένεια των παρανεοπλασματικών συνδρόμων. Λόγω των άτυπων συμπτωμάτων της, η ύπαρξη ανεξήγητων οστικών αλγών ή πολλαπλών παθολογικών καταγμάτων, θα πρέπει να εγείρει την υποψία του συνδρόμου και να πραγματοποιηθεί έλεγχος των του ισοζυγίου του ασβεστίου και του φωσφόρου. Στην περίπτωση διαταραχής αυτού, χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση για παθολογικά αίτια, κληρονομικά ή επίκτητα.

Correspondence
A.F. Mavrogenis,
Ventouri 41, 15562 Holargos,
Athens, Greece
E-mail: andreasfmavrogenis@yahoo.gr

Αλληλογραφία:
Α.Φ. Μαυρογένης,
Βεντούρη 41,
15562 Χολαργός, Αθήνα
E-mail: andreasfmavrogenis@yahoo.gr

Βιβλιογραφία

1. McCance RA (1947). Osteomalacia with Looser's nodes (Milkman's syndrome) due to a raised resistance to vitamin D acquired about the age of 15 years.Q J Med 16:33.
2. Prader A, Illing R, Uehlinger E, Stalder G (1959). Rickets following bone tumor. Rachitis infolge knochentumors. [In German.] Helv Paediatr Acta14:554-565.
3. Fanconi A, Fischer JA, Prader A (1974). Serum parathyroid hormone concentrations in hypophosphatemic vitamin D resistant rickets. Helv Paediatr Act 29:187-194.
4. Gonzalez-Compta X, Manos-Pujol M, Folia-Fernandez M, et al (1998). Oncogenic osteomalacia: Case report and review of head and neck associated tumors. J Laryngol Otol 112:389-392.
5. Carpenter TO (2003). Oncogenic Osteomalacia - A Complex Dance of Factors. New Eng J Med 348: 1705-1708.
6. Morita M (1976). A case of adult onset vitamin D-resistant osteomalacia induced with soft tissue tumor. Kotsu Taisha (Bone metabolism) 9:286-291.
7. Aschinberg LC, Soloman LM, Zeis PM, Justice P, Rosenthal IM (1977). Vitamin D-resistant rickets induced with epidermal nevus syndrome: demonstration of a phosphaturic substance in the dermal lesions. J Pediat 91:56-60.
8. Rico H, Fernandez-Miranda E, Sanz J, et al (1986). Oncogenous osteomalacia: a new case secondary to a malignant tumor. Bone 325-329.
9. Carey DE, Drezner MK, Hamdan JA et al (1986). Hypophosphatemic rickets/osteomalacia in linear sebaceous nevus syndrome: a variant of tumor-inducedosteomalacia. J Pediatr 109:994-1000.
10. Nelson AE, Namkung HJ, Patava J, et al (1996). Characteristics of tumor cell bioactivity in oncogenic osteomalacia. Molecular and Cellular Endocrinology 124:17-23.
11. Econs MJ, Drezner MK (1994). Tumor-induced osteomalacia-unveiling a new hormone. New

Eng J Med 330:1679-1681.
12. Shimada T, Mizutani S, Muto T, et al (2001). Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. Proc Natl Acad Sci USA 98:6500-6505.
13. Nelson A, Bligh R, Mirams M, et al (2003). Fibroblast growth factor 23: a new clinical marker for oncogenic osteomalacia. J Clin Endocrinol Metab 88:4088-4094.
14. Yamashita T, Konsishi M, Miayke A, et al (2002). Fibroblast growth factor (FGF)-23 inhibits renal phosphate reabsorption by activation of themitogen-activated protein kinase pathway. J Biol Chem 277:28265-28270.
15. Shimada T, Muto T, Urakawa I, et al (2002). Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo. Endocrinology 143:3179-3182.
16. Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Billings SD, et al (2004). Most osteomalacia-associated mesenchymal tumors are a single histopathologic entity: An analysis of 32 cases and a comprehensive review of the literature. Am J Surg Path 28:1-30.
17. Weidner N, Santa Cruz D (1987). Phosphaturic mesenchymal tumors. A polymorphous group causing osteomalacia or rickets. Cancer 59:1442-1454.
18. Dorfman HD, Czerniak B (1998). Bone tumors. St Louis: Mosby, 1111-1119.
19. Carpenter TO (1997). New perspectives on the biology and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets. Pediatr Clin North Am 44:443-466.
20. Drezner MK (2001). Tumor-Induced Osteomalacia. Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders 2:175-186.
21. Marie PJ, Glorieux FH (1982). Bone histomorphometry in asymptomatic adults with hereditary hypophosphatemic vitamin D-resistant osteomalacia. Metab Bone Dis Relat Res 4:249-253.
22. Kimizuka T, Ozaki Y, Sumi Y (2004). Usefulness of 201Tl and 99mTc MIBI scintigraphy in a case of oncogenic osteomalacia. Ann Nucl Med 18:63-67.
23. Gambhir S, Kongara S, Pawaskar A, et al (2005). Simplified protocol for detection and localization of tumor causing adult onset sporadic hypophosphatemic osteomalacia. Abstract No. 1039. J Nuc Med 46, (Abstract Book):317-318.
24. Nguyen BD, Wang EA (1999). Indium-111 pentetreotide scintigraphy of mesenchymal tumor with oncogenic osteomalacia. Clin Nucl Med 24:130-131.
25. Drezner MK, Feinglos MN (1977). Osteomalacia due to 1,25 dihydroxycholecalciferol deficiency. Association with a giant cell tumor of bone. J Clin Invest 60:1046-1053.
26. Lobaugh B, Burch WM, Drezner MK Jr (1984). Abnormalities of vitamin D metabolism and action in the vitamin D resistant rachitic and osteomalacic diseases. In: Kumar R, ed. Vitamin D. Boston: Martinus Nijhoff, 665-720.

ΟΣΤΟΥΝ (2008) 19 (3): 140-146 Ανασκόπηση

Πρόληψη των καταγμάτων οστεοπόρωσης σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Ε.Α. ΜΗΤΣΙΟΚΑΠΑ[1], Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ[2], Π. ΛΙΑΝΤΗΣ[2], Γ. ΤΖΑΝΟΣ[1], Π.Ι. ΠΑΠΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ[2]
[1] Κλινική Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης, Γ.Ν. Ελευσίνας Θριάσιο, Ελευσίνα
[2] Α' Ορθοπαιδική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

Περίληψη

Ο κίνδυνος πτώσεων αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα για τα άτομα της τρίτης ηλικίας. Η συχνότητα των πτώσεων αυξάνεται σε ασθενείς που έχουν υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ). Τα κατάγματα, ιδιαίτερα του ισχίου, αποτελούν την κύρια επιπλοκή των πτώσεων σε ασθενείς με ΑΕΕ. Σε ποσοστό περίπου 75%, οι πτώσεις παρατηρούνται τους 6 πρώτους μήνες από την εγκατάσταση του ΑΕΕ, ενώ ο κίνδυνος καταγμάτων του ισχίου τετραπλασιάζεται σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Στην παθογένεια των καταγμάτων του ισχίου, μετά από ΑΕΕ, συμμετέχουν αρκετοί παράγοντες. Ο σημαντικότερος παράγοντας είναι η επικράτηση της πτώσης προς την παρετική πλευρά όπου και εμφανίζεται περιοχική οστεοπόρωση λόγω της ακινητοποίησης. Τα ευρήματα αυτά κάνουν επιτακτική την ανάγκη εξεύρεσης στρατηγικών και μεθόδων πρόληψης και αντιμετώπισης της οστικής απώλειας σε ασθενείς με ΑΕΕ, οι οποίες θα εντάσσονται στο πρόγραμμα αποκατάστασης του ασθενή.

Λέξεις κλειδιά: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, Οστεοπόρωση, Κατάγματα

Prevention of osteoporotic fractures in stroke patients

E.A. MITSIOKAPA[1], A.F. MAVROGENIS[2], P. LIANTIS[2], G. TZANOS[1], P.J. PAPAGELOPOULOS[2]
[1] Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Thriasio General Hospital, Elefsis, Greece
[2] First Department of Orthopaedics, Athens University Medical School, Athens, Greece

Summary

The risk of falling is a significant problem for elderly individuals. The incidence of falling increases in patients who have suffered brain stroke. Fractures, particularly of the hip, are the main complication of falling in stroke patients. In approximately 75% of cases, falling is observed in the first six months following stroke. In stroke patients the risk of hip fractures is four times higher compared to the general population. A number of factors contribute to the pathology of post-stoke hip fractures. The main factor is the prevalence of falling toward the paretic side of the body in hemiplegic patients, where osteoporosis is increased due to immobility. These findings make it imperative, in cases of post-stroke bone loss, to find strategies and methods of prevention and management, which will be included in the patient's rehabilitation program.

Keywords: Stroke, Osteoporosis, Fractures

Εισαγωγή

Ο κίνδυνος πτώσεων αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα για τα άτομα της τρίτης ηλικίας. Η συχνότητα των πτώσεων είναι αυξημένη σε ασθενείς οι οποίοι έχουν υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) [1].

Είναι γνωστό ότι μετά την εγκατάσταση του ΑΕΕ, παρατηρείται αύξηση της θνησιμότητας, ενώ ο βαθμός αναπηρίας εξαρτάται από την έκταση και την εντόπιση της βλάβης στον εγκέφαλο, την ηλικία του ασθενούς και τα συνοδά προβλήματα υγείας. Τα κατάγματα, ιδιαίτερα του ισχίου, αποτελούν την κύρια επιπλοκή των πτώσεων σε ασθενείς με ΑΕΕ και αποτελούν την κυριότερη αιτία αύξησης της θνησιμότητας στους ασθενείς αυτούς. Σε ποσοστό περίπου 75%, οι πτώσεις παρατηρούνται τους 6 πρώτους μήνες από την εγκατάσταση του ΑΕΕ, ενώ ο κίνδυνος καταγμάτων του ισχίου είναι 4 φορές μεγαλύτερος συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό [2-4]. Το μεγαλύτερο ποσοστό των καταγμάτων μετά από πτώσεις σε ασθενείς με ΑΕΕ παρατηρείται στην πλευρά των παρετικών άκρων. Αύξηση της συχνότητας των πτώσεων παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς με εντόπιση της βλάβης στο δεξιό ημισφαίριο του εγκεφάλου, σε ασθενείς προχωρημένης ηλικίας

(κυρίως γυναίκες), σε ασθενείς με διαταραχές της ισορροπίας και της βάδισης, σε ασθενείς με ορθοστατική υπόταση, και σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν φάρμακα όπως της κατηγορίας των υπνωτικών, αντιδιαβητικών, και αντιϋπερτασικών [5].

Στην παθογένεια των καταγμάτων του ισχίου σε ασθενείς με ΑΕΕ, συμμετέχουν αρκετοί παράγοντες. Ο σημαντικότερος παράγοντας είναι η περιοχική οστεοπόρωση στην παρετική πλευρά του σώματος λόγω της ακινητοποίησης με κύρια εντόπιση στο άνω άκρο του μηριαίου οστού. Σε περιπτώσεις παρατεταμένης ακινητοποίησης η οστεοπόρωση είναι γενικευμένη. Σε αρκετές μελέτες έχει αποδειχθεί ότι η οστική απώλεια ξεκινά άμεσα και με ταχύς ρυθμούς μετά την εγκατάσταση του ΑΕΕ, ενώ ο ρυθμός της μειώνεται σταδιακά με το χρόνο από το ΑΕΕ [6-11].

Τα ευρήματα αυτά καθιστούν επιτακτική την ανάγκη λήψης μέτρων πρόληψης και αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης και των επιπλοκών της και της φυσικής αποκατάστασης των ασθενών με ΑΕΕ.

Διαταραχές της οστικής πυκνότητας μετά από ΑΕΕ

Η συχνότητα των ΑΕΕ αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας. Αυτό σε συνδυασμό με την φυσιολογική λόγω της ηλικίας μείωση της οστικής πυκνότητας καθιστά τους ασθενείς με ΑΕΕ περισσότερο επιρρεπείς σε οστεοπορωτικά κατάγματα. Ο αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων σε αυτή την ομάδα ασθενών είναι αποδεδειγμένος, με κύρια εντόπιση στην παρετική πλευρά του σώματος σε περιπτώσεις ημιπληγίας. Η οστική απορρόφηση ξεκινά μετά την εγκατάσταση του εγκεφαλικού, αρχικά με την εμφάνιση περιοχικής οστεοπόρωσης και στην πορεία γενικευμένης σε περιπτώσεις ασθενών με παρατεταμένη ακινητοποίηση [6-10].

Ο κυριότερος παράγοντας γενικευμένης οστεοπόρωσης είναι η ακινητοποίηση. Σε μια προοπτική μελέτη σε ημιπληγικούς ασθενείς μετά ΑΕΕ, προσδιορίστηκαν οι βιοχημικοί δείκτες οστικής αναγέννησης κατά την πρώτη εβδομάδα από την εγκατάσταση του εγκεφαλικού και διαπιστώθηκε αύξηση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας [12]. Σε μία άλλη μελέτη υγιών εθελοντών οι οποίοι παρέμειναν κλινήρεις για μία εβδομάδα παρατηρήθηκε αύξηση της οστεοκλαστικής και μείωση της οστεοβλαστικής δραστηριότητας.

Οι περισσότερες μελέτες που έχουν γίνει για την οστεοπόρωση σε ασθενείς σε κλινοστατισμό, αφορούν κακώσεις του νωτιαίου μυελού και άλλες παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με παρατεταμένο κλινοστατισμό. Η υπερασβεστιουρία λόγω της αυξημένης οστικής απώλειας που παρατηρείται σε ασθενείς με παραπληγία λόγω κάκωσης του νωτιαίου μυελού μπορεί να εμπλέκεται με τον ίδιο μηχανισμό και στην ημιπληγία των ασθενών με ΑΕΕ [7,8,10,13].

Ο ρυθμός οστικής απώλειας σε ασθενείς με ΑΕΕ μεταβάλλεται και σχετίζεται με την χρονική διάρκεια της ημιπληγίας, τον βαθμό και την ποιότητα της ανακτώμενης λειτουργικότητας, τα επίπεδα της βιταμίνης D και την χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής [14-16]. Σε μια πρόσφατη εργασία, μελετήθηκαν οι μεταβολές της οστικής πυκνότητας στην ημίπληκτη πλευρά του σώματος συγκριτικά με την υγιή και με τη χρονική διάρκεια παραμονής της ημιπληγίας. Οι συγγραφείς παρατήρησαν μείωση της οστικής πυκνότητας στην ημίπληκτη πλευρά του σώματος σε σχέση με την υγιή, καθώς και μια αντίστροφη συσχέτιση της χρονικής διάρκειας παραμονής της ημιπληγίας και της οστικής απώλειας [17].

Ωστόσο, παρά τη μείωση της οστικής πυκνότητας που παρατηρείται μετά το ΑΕΕ, είναι πολύ πιθανό οι ασθενείς αυτοί και λόγω της μεγάλης ηλικίας να έχουν ήδη οστεοπόρωση ή προδιαθεσικούς παράγοντες εμφάνισης οστεοπόρωσης με αποτέλεσμα η οστική απώλεια να είναι μεγαλύτερη [18].

Συχνότητα και μηχανισμός καταγμάτων σε ασθενείς με ΑΕΕ

Η μεγαλύτερη συχνότητα πτώσεων, και η οστεοπόρωση λόγω ακινητοποίησης σε συνδυασμό με άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες καθιστά τους ασθενείς με ΑΕΕ περισσότερο επιρρεπείς σε κατάγματα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό [19]. Ο συχνότερος τύπος είναι τα κατάγματα του ισχίου (ποσοστό περίπου 80%), ενώ ακολουθούν σε συχνότητα τα κατάγματα του καρπού και της σπονδυλικής στήλης [20].

Σε μία μελέτη ασθενών με κάταγμα του ισχίου μετά από ΑΕΕ, παρατηρήθηκε ότι το κάταγμα μετά από πτώση εξαρτάται από την οστική πυκνότητα του ισχίου σε συνδυασμό με την ικανότητα του αντίθετου ημιμορίου του σώματος να αποφύγει ή να προστατευθεί κατά την πτώση με την πρόταση του υγιούς άνω άκρου [21]. Η αδυναμία του τρικέφαλου μυός και η δυσλειτουργία των κάτω άκρων σε συνδυασμό με προβλήματα όρασης αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για κατάγματα του ισχίου μετά από εγκεφαλικό [22].

Η πιθανότητα για κάταγμα του ισχίου μετά από πτώση αυξάνεται κατά 7 φορές για κάθε 2 SD μείωση της οστικής μάζας στον αυχένα του μηριαίου οστού [56]. Επίσης, η αποκατάσταση της λειτουργικότητας και η φόρτιση του πληγέντος άκρου με ενθάρρυνση της βάδισης τους δύο πρώτους μήνες από την εγκατάσταση του ΑΕΕ, είναι καθοριστική για την μείωση του ρυθμού της οστικής απώλειας [11,23].

Χορήγηση διφωσφονικών σε ασθενείς με ΑΕΕ

Η αποτελεσματικότητα των διφωσφονικών για την καταστολή της οστεοκλαστικής δραστηριότητας είναι γνωστή. Ωστόσο, οι υπάρχουσες εργασίες αφορούν κυρίως ασθενείς με παραπληγία λόγω κάκωσης του νωτιαίου μυελού, και συνεπώς, οι πληροφορίες σε ότι αφορά ασθενείς με ΑΕΕ είναι έμμεσες.

Αρκετές μελέτες αναφέρουν καλύτερα αποτελέσματα με τη χορήγηση διφωσφονικών συγκριτικά με εκείνα με άσκηση, σε ότι αφορά την πρόληψη της οστικής απώλειας στον αυχένα του μηριαίου οστού κατά τη διάρκεια απλής κατάκλισης [24,25]. Σε δύο μελέτες αναφέρονται ικανοποιητικά αποτελέσματα με τη χορήγηση ετιδρονάτης, όταν χορηγείται άμεσα μετά την εγκατάσταση του ΑΕΕ [26,27].

Σε μία άλλη μελέτη σε ασθενείς με ΑΕΕ μετρήθηκε η οστική πυκνότητα στην πάσχουσα πλευρά. Η μείωση της οστικής πυκνότητας ήταν της τάξης του 2.3% σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με διφωσφονικά για ένα χρόνο, συγκριτικά με 4.8% μείωση της οστικής πυκνότητας σε ασθενείς στους οποίους δεν χορηγήθηκε θεραπεία [27].

Επίσης, στους ασθενείς στους οποίους διατηρείται αυξημένο επίπεδο καθημερινών δραστηριοτήτων μετά την εγκατάσταση του ΑΕΕ, παρατηρείται μικρότερη μείωση της οστικής πυκνότητας του ισχίου αντίστοιχα προς την παρετική πλευρά σε σχέση με ασθενείς με μειωμένο επίπεδο καθημερινών δραστηριοτήτων [28].

Από του στόματος και ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών σε ασθενείς με ΑΕΕ

Η από του στόματος χορήγηση διφωσφονικών μειονεκτεί σε σχέση με την ενδοφλέβια χορήγηση. Η μείωση της οστικής πυκνότητας ξεκινά με την εγκατάσταση του ΑΕΕ, και συνεπώς, η έναρξη της χορήγησης των διφωσφονικών θα πρέπει να είναι άμεση [28]. Ωστόσο, σε ασθενείς με διαταραχές της κατάποσης και υπνηλία, η χορήγηση των διφωσφονικών από το στόμα προκαλεί προβλήματα. Η αποφυγή της λήψης τροφής δύο ώρες πριν και δύο ώρες μετά την χορήγηση των διφωσφονικών λόγω της αργής απορρόφησής τους από το γαστρεντερικό σωλήνα, όπως επίσης και η διατήρηση της όρθιας ή της καθιστής θέσης για διάστημα 30 λεπτών μετά την λήψη του φαρμάκου περιορίζει σημαντικά τον αριθμό των ασθενών που μπορούν να λάβουν διφωσφονικά από του στόματος. Έτσι η χορήγησή τους περιορίζεται σε ασθενείς οι οποίοι δεν εμφανίζουν διαταραχές της κατάποσης και σε ασθενείς που μπορούν να διατηρήσουν την καθιστή ή την όρθια θέση για το προβλεπόμενο χρονικό διάστημα. Ωστόσο, οι περιορισμοί αυτοί δεν υφίστανται με την ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών.

Η ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών συμβάλει σημαντικά στην καταστολή της οστεοκλαστικής δραστηριότητας σε παθήσεις οι οποίες χαρακτηρίζονται από αύξηση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας όπως η νόσος Paget των οστών, οι μεταστατικές και οστεολυτικές παθήσεις των οστών, και η κακοήθης υπερασβεστιαιμία. Ωστόσο, σε ασθενείς με ΑΕΕ δεν υπάρχουν δημοσιευμένες μελέτες σχετικά με την ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών. Οι πληροφορίες που υπάρχουν αφορούν την διακοπτόμενη ενδοφλέβια χορήγηση παμιδρονάτης σε ασθενείς με κακώσεις του νωτιαίου μυελού, όπου και αναφέρονται ικανοποιητικά αποτελέσματα [29].

Η χορήγηση διφωσφονικών τρίτης γενιάς ήδη εξετάζεται σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση [30-32] Σε μία μελέτη, η ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών σε μία ετήσια δόση σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση απέδωσε παρόμοια αποτελέσματα με εκείνα που παρατηρούνται μετά από ένα χρόνο χορήγησης διφωσφονικών από του στόματος [33].

Μολονότι τα διφωσφονικά τρίτης γενιάς πλεονεκτούν λόγω της εύκολης χορήγησης έναντι της παμιδρονάτης, ωστόσο, υπάρχει μεγαλύτερη εμπειρία μελετών με την χορήγηση της παμιδρονάτης κυρίως σε περιπτώσεις ασθενών με κακοήθη νοσήματα και νόσο Paget των οστών. Ο κύριος λόγος που τα διφωσφονικά ενδεχομένως να μην έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ΑΕΕ συγκριτικά με άτομα της ίδιας ηλικίας είναι μηχανικός και οφείλεται στη μείωση των αντανακλαστικών αντίδρασης κατά τη διάρκεια της πτώσης.

Προστατευτικοί κηδεμόνες ισχίου

Οι προστατευτικοί κηδεμόνες ισχίου ενδείκνυνται σε ασθενείς της τρίτης ηλικίας με υψηλό κίνδυνο καταγμάτων του ισχίου λόγω διαταραχών της ισορροπίας και της κινητικότητας.

Σε μία πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη, κατάγματα του ισχίου παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 2.2% σε ασθενείς με κηδεμόνα ισχίου ενώ σε ασθενείς που δεν χρησιμοποιούσαν κηδεμόνα το ποσοστό ανερχόταν σε 6.2% [34].

Σε μία άλλη μελέτη ασθενών σε γηροκομείο με κηδεμόνες ισχίου, διαπιστώθηκε μείωση της συχνότητας καταγμάτων του ισχίου σε ποσοστό 54% συγκριτικά με εκείνους που δεν χρησιμοποιούσαν κηδεμόνες. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι ο ρυθμός καταγμάτων ανά πτώση ήταν 84% μικρότερος όταν γινόταν χρήση των κηδεμόνων [35,36].

Ωστόσο, τα καλύτερα αποτελέσματα σε ότι αφο-

ρά την πρόληψη των καταγμάτων του ισχίου σε ασθενείς με ΑΕΕ φαίνεται να επιτυγχάνεται με το συνδυασμό της χρήσης κηδεμόνων και της ενδοφλέβιας χορήγησης διφωσφονικών.

Ανεπάρκεια βιταμίνης D_3

Η μετρίου βαθμού ανεπάρκεια βιταμίνης D_3 που παρατηρείται σε ασθενείς με δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό μπορεί να οδηγήσει σε οστεοπόρωση τύπου ΙΙ, με αποτέλεσμα την πρόκληση καταγμάτων σε άνδρες και γυναίκες ηλικίας άνω των 70 ετών.

Η μειωμένη χρονικά έκθεση του σώματος στην ηλιακή ακτινοβολία και η ανεπαρκής πρόσληψη βιταμίνης D_3 παρατηρούνται συχνά σε νοσηλευόμενους και μη ασθενείς μετά από ΑΕΕ. Είναι δόκιμο, σε ασθενείς με εγκεφαλικό και παρατεταμένο κλινοστατισμό να χορηγείται βιταμίνη D_3 σε δόση 800-2000 IU/24ωρο σε συνδυασμό με συμπληρώματα ασβεστίου σε περιπτώσεις όπου υπάρχει κίνδυνος ανεπάρκειας της βιταμίνης D. Σε ηλικιωμένες γυναίκες οι οποίες ζουν σε ιδρύματα (μέσος όρος ηλικίας, 84 έτη), η χορήγηση βιταμίνης D_3 (χοληκαλσιφερόλη) καθώς και τα συμπληρώματα ασβεστίου μειώνουν την συχνότητα καταγμάτων σε ποσοστό 43% [37,39]. Ωστόσο, η ανεπάρκεια της βιταμίνης D_3 σε κλινήρεις ασθενείς με ΑΕΕ ενδεχομένως να μην οφείλεται μόνο στην έλλειψη της βιταμίνης D_3 αλλά και σε υποκλινική υπερασβεστιαιμία.

Η υπερασβεστιαιμία σε κλινήρεις ασθενείς καταστέλλει την έκκριση των παραθυρεοειδικών ορμονών και επομένως και την παραγωγή της βιταμίνης D_3 με αποτέλεσμα μείωση της οστικής πυκνότητας. Σε μεγάλες σειρές ασθενών με ΑΕΕ συνιστάται η χορήγηση βιταμίνης D_3 μετά την εγκατάσταση του ΑΕΕ.

Βελτίωση της μυϊκής ισχύος και της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας

Αρκετές μελέτες έχουν τεκμηριώσει την αποτελεσματικότητα της άσκησης για τη βελτίωση της οστικής πυκνότητας σε ασθενείς με χρόνια κινητικά ελλείμματα λόγω ΑΕΕ. Σε μια πρόσφατη μελέτη, παρατηρήθηκαν θετικά αποτελέσματα στην οστική αρχιτεκτονική της κνήμης μετά από άσκηση 19 εβδομάδων [38]. Ωστόσο η επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας της άσκησης και της φυσικοθεραπείας στην οξεία φάση από την εγκατάσταση του ΑΕΕ σε σχέση με την βελτίωση της οστικής πυκνότητας χρειάζεται περαιτέρω μελέτες.

Σε μια άλλη εργασία, μελετήθηκαν 83 ασθενείς με ΑΕΕ και διαπιστώθηκε σχέση μεταξύ της ικανότητας βάδισης, της μυϊκής ισχύος, και της γενικότερης φυσικής κατάστασης με την οστική πυκνότητα του άνω άκρου του μηριαίου οστού της παρετικής πλευράς, ενώ το επίπεδο της φυσικής κατάστασης διαπιστώθηκε ότι σχετίζεται άμεσα με την οστική πυκνότητα και τη μυϊκή μάζα του παρετικού άκρου [40].

Σε μια συγκριτική μελέτη ασθενών με ΑΕΕ, παρατηρήθηκε βελτίωση της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας, της κινητικότητας και της μυϊκής ισχύος του παρετικού άκρου κατά την άσκηση, καθώς επίσης και διατήρηση της οστικής πυκνότητας του αυχένα του μηριαίου οστού αντίστοιχα προς το παρετικό άκρο σε σχέση με την ομάδα ελέγχου η οποία δεν ακολούθησε το πρόγραμμα [41].

Πρόγραμμα αποκατάστασης και πρόληψη των πτώσεων

Η λήψη μέτρων πρόληψης για την αποφυγή των πτώσεων και των καταγμάτων, καθώς και της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με ΑΕΕ επιτυγχάνεται μέσω εξατομικευμένων προγραμμάτων αποκατάστασης. Η συχνότητα των πτώσεων αυξάνεται το πρώτο εξάμηνο από την εγκατάσταση του εγκεφαλικού και κυρίως το πρώτο δίμηνο [43,44]. Προγνωστικός παράγοντας πτώσεων θεωρείται ο βαθμός ανεξάρτητης λειτουργικότητας, η ηλικία και το φύλο τα οποία συνδυάζονται και σχετίζονται με την περίσταση που το κάθε άτομο θα βρεθεί. Σε ασθενείς με διαταραχές της ισορροπίας και μειωμένη λειτουργική ανεξαρτησία παρατηρείται μεγαλύτερη συχνότητα πτώσεων κατά τις πρωινές ώρες, παραμονή στο έδαφος περισσότερο από 30 λεπτά, αναφορά τουλάχιστον μιας κάκωσης που συνδέεται με την πτώση, περιορισμό των δραστηριοτήτων τους μετά την πτώση και αδυναμία ανεξάρτητης ανέγερσης από το έδαφος.

Η ποιότητα της λειτουργικότητας των ατόμων αυτών είναι ο κύριος παράγοντας ο οποίος συνδυάζεται με ένα αριθμό αρνητικών καταστάσεων που σχετίζονται με τις πτώσεις. Οι ασθενείς με μειωμένη κινητικότητα χρειάζονται μέσα προστασίας, όπως προσωπικό συναγερμό, ώστε να μπορέσουν να καλέσουν βοήθεια σε περίπτωση πτώσης και να αποφύγουν την μεγάλη παραμονή τους στο έδαφος μετά την πτώση, και αναφορά του γεγονότος στα άτομα που έχουν αναλάβει την εποπτεία τους με σκοπό την τροποποίηση και άρση της αιτίας που προκάλεσε την πτώση [44,45].

Σε ποσοστό 40% των ασθενών που αναφέρουν πτώση, η αδυναμία ανέγερσης από το έδαφος οφείλεται στην έλλειψη εκπαίδευσης κατά την διάρκεια παρακολούθησης του προγράμματος αποκατάστασης. Σε κάθε πρόγραμμα αποκατάστασης θα πρέπει να περιλαμβάνεται η εκπαίδευση του ασθενούς και των ατόμων που θα αναλάβουν τη εποπτεία του σε τρόπους ανέγερσης από το έδαφος μετά από πτώση [46].

Επίσης, οι ασθενείς με ΑΕΕ θα πρέπει να ελέγχονται για την ύπαρξη οστεοπόρωσης και να καλύπτο-

νται με συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D καθώς και με κηδεμόνες ισχίου όπου αυτό κρίνεται απαραίτητο [47].

Οι συνήθεις δραστηριότητες που αναφέρονται κατά την διάρκεια των πτώσεων είναι οι μετακινήσεις [48]. Τα άτομα με υψηλό βαθμό ισορροπίας έχουν περισσότερες πιθανότητες να πέσουν την νύχτα, ενώ εκείνοι με χαμηλό βαθμό ισορροπίας έχουν περισσότερες πιθανότητες να πέσουν το πρωί. Η πρόληψη των ασθενών με καλή ισορροπία περιλαμβάνει τον καλό φωτισμό και την ύπαρξη κομοδίνου στο υπνοδωμάτιο [48].

Η σχέση μεταξύ των πρωινών πτώσεων και των διαταραχών της ισορροπίας πιθανών να οφείλεται στο γεγονός ότι αρκετές από τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής οι οποίες είναι αναγκαίες γίνονται τις πρωινές ώρες. Επίσης, η δράση ορισμένων φαρμάκων όπως των ηρεμιστικών και των αντιυπερασικών που λαμβάνονται κατά τις βραδινές ώρες επηρεάζουν τους ασθενείς μέσω της μείωσης των αντανακλαστικών και της πρόκλησης υποτασικών επεισοδίων.

Στον σχεδιασμό πρόληψης των πτώσεων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η λειτουργικότητα του ασθενούς σε σχέση με τη χρονική διάρκεια της ημέρας. Άτομα με ικανοποιητικό επίπεδο δραστηριότητας θα πρέπει να προφυλάσονται από τις νυχτερινές πτώσεις, ενώ εκείνοι με χαμηλό επίπεδο δραστηριότητας θα πρέπει να προφυλάσονται κατά την διάρκεια της ημέρας.

Η εξατομικευμένη τροποποίηση του περιβάλλοντος διαμονής, και κυρίως των χώρων όπου καταγράφονται οι περισσότερες πτώσεις όπως το υπνοδωμάτιο, η κουζίνα, το σαλόνι και το μπάνιο είναι απαραίτητες για όλους τους ασθενείς με ΑΕΕ.

Τέλος, οι συνοδές μυοσκελετικές παθήσεις και οι διαταραχές της όρασης σε συνδυασμό με λειτουργικά ελλείμματα λόγω του ΑΕΕ θα πρέπει να αντιμετωπίζονται κατάλληλα διότι αυξάνουν τον κίνδυνο πτώσεων [49,50].

Συμπέρασμα

Οι πτώσεις είναι συχνές σε ασθενείς με ΑΕΕ. Τα κατάγματα αποτελούν συχνή επιπλοκή των πτώσεων στους ασθενείς αυτους, με αποτέλεσμα διακοπή του προγράμματος αποκατάστασης και αργή έναρξη των δραστηριοτήτων με αποτέλεσμα περεταίρω μείωση των δραστηριοτήτων του ασθενούς. Η ακινητοποίηση από το ΑΕΕ και ο περιορισμός των δραστηριοτήτων οδηγεί σε εμφάνιση οστεοπόρωσης, αρχικά περιοχικής στην ημίπληκτη πλευρά και αργότερα γενικευμένης. Στο πρόγραμμα αποκατάστασης του ασθενούς με ΑΕΕ θα πρέπει να διερευνώνται οι αιτίες της οστεοπόρωσης όσο το δυνατόν γρηγορότερα, και οι ασθενείς να καλύπτονται όπου κρίνεται απαραίτητο με συμπληρώματα ασβεστίου, βιταμίνης D, διφωσφονικά ή κηδεμόνες ισχίου. Επίσης, κατά την διάρκεια του προγράμματος αποκατάστασης ο ασθενής θα πρέπει να εκπαιδευτεί σε τρόπους αποφυγής πτώσεων και ανέγερσης από το έδαφος σε περιπτώσεις όπου συμβεί η πτώση. Παράλληλα με την εκπαίδευση των ασθενών θα πρέπει να εκπαιδεύεται και το οικογενειακό περιβάλλον ώστε να μπορούν να βοηθήσουν αποτελεσματικά τόσο στην απαραίτητη τροποποίηση του σπιτιού όσο και στις περιπτώσεις πτώσεων.

Correspondence
Evanthia A. Mitsiokapa,
Department of Physical Medicine and Rehabilitation,
Thriasio General Hospital, Elefsis, Greece
E-mail: evipmr@yahoo.gr

Αλληλογραφία:
Ευανθία Α. Μητσιοκάπα,
Κλινική Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης,
Γενικό Νοσοκομείο Ελευσίνας, Θριάσιο
E-mail: evipmr@yahoo.gr

Βιβλιογραφία

1. Vlahov D, Myers AH, Al-Ibrahim MS (1990). Epidemiology of falls among patients in a rehabilitation hospital. Arch Phys Med Rehabil 7:8-12.
2. Forster A, Young J (1995). Incidence and consequences of falls due to stroke: a systematic inquiry. Br Med J 311:83-86.
3. Sackley CM (1991). Falls, sway, and symmetry of weight bearing after stroke. Int Disabil Stud 13:1-4.
4. Ramnemark A, Nyberg L, Borssen B, Olsson T, Gustafson Y (1998). Fractures after stroke. Osteoporos Int 8:92-5.
5. Rapport LJ, Webster JS, Fleming KL, et al (1993). Predictors of falls among right hemisphere stroke patients in the rehabilitation setting. Arch Phys Med Rehabil 74:621-626.
6. Jorgensen L, Jacobsen BK, Wilsgaard T, Magnus JH (2000). Walking after stroke: does it matter? Changes in bone mineral density within the first 12 months after stroke: a longitudinal study. Osteoporos Int 11:381-387.

7. Sato Y, Fujimatsu Y, Kikuyama M, Kaji M, Oizumic K (1998). Influence of immobilization on bone mass and bone metabolism in hemiplegic elderly patients with a long-standing stroke. J Neurol Sci 156:205-210.
8. Sato Y (2000). Abnormal bone and calcium metabolism in patients after stroke. Arch Phys Med Rehabil 81:117-121.
9. Hamdy RC, Moore SW, Cancellaro VA, Harvill LM (1995). Long-term effects of strokes on bone mass. Am J Phys Med Rehabil 74:351-356.
10. Sato Y, Kuno H, Kaji M, Ohshima Y, Asoh T, Oizumi K (1998). Increased bone resorption during the first year after stroke. Stroke 29:1373-1377.
11. Jorgensen L, Crabtree NJ, Reev J, Jacobsen BK (2000). Ambulatory level and asymmetrical weight bearing after stroke affects bone loss in the upper and lower part of the femoral neck differently: bone adaptation after decrease mechanical loading. Bone 27:701-707.
12. Sato Y, Kuno H, Kaji M, Oizumi K (2000). Influence of immobilization upon calcium metabolism in the week following hemiplegic stroke. J Neurol Sci 175:135-139.
13. Davie MW, Sharp CA, Haddaway MJ (1999). Different mechanisms of bone metabolism between patients with stroke and with spinal cord injury. J Neurol Sci 163:99–101.
14. Sato Y, Maruoka H, Honda Y, Asoh T, Fujimatsu Y, Oizumi K (1996). Development of osteopenia in the hemiplegic finger in patients with stroke. Eur Neurol 36:278-283.
15. Jorgensen L, Jacobsen BK, Wilsgaard T, Magnus JH (2000). Walking after stroke: does it matter? Changes in bone mineral density within the first 12 months after stroke: a longitudinal study. Osteoporos Int 11:381-387.
16. Sato Y, Kuno H, Asoh T, Honda Y, Oizumi K (1999). Effect of immobilization on vitamin D status and bone mass in disabled elderly stroke patients. Age Ageing 28:265-269.
17. Demirbag D, Ozdemir F, Kokino S, Berkarda S ( ). Ann Nucl Med 19:695-700.
18. Poole KES, Warburton EA, Reeve J (2005). Rapid long-term bone loss following stroke in a man with osteoporosis and atherosclerosis. Osteoporos Int 16:302-305.
19. Hamdy RC, Krishnaswamy G, Cancellaro V, et al (1993). Changes in bone mineral content and density after stroke. Am J Phys Med Rehabil 72:188-191.
20. Ramnemark A, Nyberg L, Borssen B, Olsson T, Gustafson Y (1998). Fractures after stroke. Osteoporos Int 8:92-95.
21. Nevitt MC, Cummings SR, for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group (1993). Type of fall and risk of hip and wrist fractures: the study of osteoporotic fractures. J Am Geriatr Soc 41:1226-1234.
22. Grisso JA, Kelsey JL, Strom BL, Chiu GY, Maislin G, O'Brien LA, Hoffman S, Kaplan F, for the Northeast Hip Fracture Study Group (1991). Risk factors for falls as a cause of hip fracture in women. N Engl J Med 324:1326-1331.
23. Jorgensen L, Jacobsen BK, Wilsgaard T, Magnus JH (2000). Walking after stroke: does it matter? Changes in bone mineral density within the first 12 months after stroke: a longitudinal study. Osteoporos Int 11:381-387.
24. Grigoriev AI, Morukov BV, Oganov VS, Rakhmanov AS, Buravkova LB (1992). Effect of exercise and bisphosphonate on mineral balance and bone density during 360 day antiorthostatic hypokinesia. J Bone Miner Res 7(Suppl.2):S449-S455.
25. Chappard D, Alexandre C, Palle S, Vico L, Morukov BV, Rodionova SS, Minaire P, Riffat G (1989). Effects of a bisphosphonate (1-hydroxy ethylidene-1,1 bisphosphonic acid) on osteoclast number during prolonged bed rest in healthy humans. Metabolism 38:822-825.
26. Ikai T, Uematsu M, Eun SS, Kimura C, Hasegawa C, Miyano S (2001). Prevention of secondary osteoporosis postmenopause in hemiplegia. Am J Phys Med Rehabil 80:169-174.
27. Sato Y, Asoh T, Kaji M, Oizumi K (2000). Beneficial effect of intermittent cyclical etidronate therapy in hemiplegic patients following an acute stroke. J Bone Miner Res 15:2487-2494.
28. Sato Y, Kuno H, Kaji M, Etoh K, Oizumi K (2000). Influence of immobilization upon calcium metabolism in the week following hemiplegic stroke. J Neurol Sci 175:135-139.
29. Nance PW, Schryvers O, Leslie W, Ludwig S, Krahn J, Uebelhart D (1999). Intravenous pamidronate attenuates bone density loss after acute spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 80:243-251.
30. Gatti D, Adami S (1999). New bisphosphonates in the treatment of bone diseases. Drugs Aging 15:285-296.
31. Major PP, Coleman RE (2001). Zoledronic acid in the treatment of hypercalcemia of malignancy: results of the International Clinical Development program. Semin Oncol 28:17-24.
32. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, Yunus F, Bell R, Body J, Quebe-Fehling E, Seaman J (2001). Zoledronic acid is

superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. J Clin Oncol 19:558-567.
33. Reid IR, Brown J, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Treschel U (2001). A single annual injection of the bisphosphonate zoledronic acid stably reduces bone turnover and increases bone density in postmenopausal women with osteoporosis. Bone 28:S89. Abstract.
34. Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ (2001). Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly (Cochrane review). Cochrane Database Syst Rev 2:CD001255.
35. Kannus P, Parkkari J, Niemi S, Pasanen M, Palvanen M, Jarvinen M, Vuori I (2000). Prevention of hip fracture in elderly people with use of a hip protector. N Engl J Med 343:1506-1513.
36. Hubacher M, Wettstein A (2001). Acceptance of hip protectors for hip fracture prevention in nursing homes. Osteoporos Int 12:794-799.
37. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ (1992). Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Engl J Med 327:1637-1642.
38. Pang MY, Ashe MC, Eng JJ, McKay HA, Dawson AS (2006). A 19-week exercise program for people with chronic stroke enhances bone geometry at the tibia: a peripheral quantitative computed tomography study. Osteoporos Int 17:1615-1625.
39. Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K; NORVIT Trial Investigators (2006). Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. N Engl J Med 354:1578-1588.
40. Pang MY, Eng JJ, McKay HA, Dawson AS (2005). Reduced hip bone mineral density is related to physical fitness and leg lean mass in ambulatory individuals with chronic stroke. Osteoporos Int 16:1769-79.
41. Pang MY, Eng JJ, Dawson AS, McKay HA, Harris JE (2005). A community-based fitness and mobility exercise program for older adults with chronic stroke: a randomized controlled trial. J Am Geriatr Soc 53:1667-1674.
42. Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, et al (2000). Medical complications after stroke: a multicenter study. Stroke 31:1223-1229.
43. Gucuiyener D, Ugur C, Uzuner N, Ozdemir G (2000). The importance of falls in stroke patients. Ann Saudli Med 20:322-323.
44. Simpson JM (1995). Elderly people at risk of falling: do they want to be taught how to get up agian? Clini Rehcabil 9:65-69.
45. Simpson JM, Harrington R, Marsh N (1998). Guidelines for managing falls among elderly people. Physiotherapy 84:173-177.
46. Ramnemark A, Nyberg L, Lorentzon R, Olssoni T, Gustafson Y (1999). Hemiosteoporosis after severe stroke, independent of changes in body composition and weight. Stroke 30:755-760.
47. Ho SC, Woo J, Yuen YK, Sham A, Chan SG (1997). Predictors of mobility decline: the Hong Kong oldold study J Gerontol A Biol Sci 52:M356-M362.
48. Tutuarima JA, van der Meulen JHP, de Haan RJ, van Straten A, Limburg M (1997). Risk factors for falls of hospitalized stroke patients. Stroke 28:297-301.
49. Lord SR, Dayhew J, Howland A (2002). Multifocal glasses impair edge-contrast senisitivity and depth perception and increase the risk of falls in older people. J Am Geriatr Soc 50:1760-1766.
50. Mackintosh SFH, Hill K, Dodd KJ, Goldie P, Culham E (2005). Falls and injury prevention should be part of every stroke rehabilitation plan. Clin Rehabil 19:441.

ΟΣΤΟΥΝ (2008) 19 (3): 147-156 Ανασκόπηση

Οι ενδοκυττάριες λειτουργίες των οστεοκλαστών ως στόχος θεραπευτικών παρεμβάσεων

Μ.Π. ΓΙΑΒΡΟΠΟΥΛΟΥ, Ι.Γ. ΓΙΩΒΟΣ
Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

Περίληψη

Η αντοχή και η ακεραιότητα του ανθρώπινου σκελετού εξαρτάται, μεταξύ άλλων, απο την ισορροπία μεταξύ οστικής απορρόφησης και οστικής παραγωγής. Στην οστεοπόρωση, η οστεοκλαστική δραστηριότητα υπερτερεί αυτής των οστεοβλαστών με συνέπεια την απώλεια οστού. Τα τελευταία χρόνια η έρευνα γύρω από τους ενδοκυττάριους σηματοδοτικούς μηχανισμούς που συμμετέχουν στην ενεργοποίηση και τη λειτουργία του οστεοκλάστη έθεσε τις προυποθέσεις για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών παραγόντων με εκλεκτική δράση σε κομβικά σημεία της οστεοκλαστικής λειτουργίας. Η προέλευση του πρόδρομου οστεοκλάστη απο τα αρχέγονα κύτταρα του αιμοποιητικού ιστού δεν επιτρέπει, προς το παρόν, παρέμβαση στο στάδιο αυτό λόγω πιθανών απρόβλεπτων συνεπειών απο το αιμοποιητικό σύστημα. Αντίθετα, παρέμβαση στα τελευταία στάδια της ωρίμανσης, της οστικής απορρόφησης και της απόπτωσης του οστεοκλάστη φαίνεται να έχει πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα. Αναστολείς της c-Src κινάσης, της αντλίας πρωτονίων v-ATPase ή των διάυλων χλωρίου ClC-7 και της πρωτεάσης της κυστεϊνης καθεψίνη Κ στους ώριμους οστεοκλάστες, κατέστειλλαν την οστική απορρόφηση χωρίς να επηρρεάσουν αρνητικά την οστική κατασκευή. Στην παρούσα ανασκόπηση θα αναφερθούμε στα τρέχοντα ερευνητικά δεδομένα που αφορούν την δυνατότητα μελλοντικής θεραπευτικής παρέμβασης στο στάδιο της ενεργοποίησης και λειτουργίας των οστεοκλαστών.

Λέξεις κλειδιά: Οστεοκλάστης, Οστεοβλάστης, Απόπτωση, Οστική ανακατασκευή, Οστεοπόρωση

The intracellular functions of the osteoclast as therapeutic target

M.P. YAVROPOULOU, J.G. YOVOS
Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA University Hospital Greece

Summary

The strength and integrity of human skeleton depends on a delicate equilibrium between bone resorption by osteoclasts, and bone formation by osteoblasts. In osteoporosis, this balance shifts in favor of osteoclasts, and bone resorption exceeds bone formation. More detailed knowledge of the biology of osteoclasts activation and function has shown that the procedures involved can provide opportunities for developing therapeutic agents. Because osteoclast is derived from the pluripotent hematopoietic stem cell, any intervention in this stage could result in serious adverse effects from the hematopoietic system. On the contrary, intervention in the later stages of activation, and bone resorption has proved to be very promising in the development of novel potent anti-resorptive agents. This possibility is illustrated by recent studies using inhibitors of the c-Src kinase the protons pump v-ATPase or the ClC-7 channels and the kysteine protease cathepsin K in mature osteoclasts that play a significant part in the activation of immature osteoclast and in the procedure of bone resorption. In all cases, bone resorption was decreased, whereas bone formation was maintained or even increased. In addition, human genetics from severe skeletal disorders like osteopetrosis, support previous studies indicating that bone formation can occur independently of bone resorption. In the present review we summarized the current knowledge related to osteoclast activation and function and the new developing targets of pharmacological intervention in these complicated and not completely elucidated procedures.

Keywords: Osteoclast, Osteoblast, Apoptosis, Bone remodeling, Osteoporosis

Εισαγωγή

Οι οστεοκλάστες είναι πολυπύρηνα κύτταρα που προέρχονται απο πολυδύναμα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα του μυελού των οστών, απο τα οποία προέρχονται επίσης τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος και τα μακροφάγα διαφόρων ιστών [1]. Τα πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών ενώνονται για τη δημιουργία των πολυπύρηνων κυττάρων τα οποία στη συνέχεια ενεργοποιούνται μεταβάλλοντας την οργάνωση του κυτταροσκελετού τους, ώστε να είναι δραστικά για την κύρια λειτουργία τους που είναι η οστική απορρόφηση [2]. Η απορρόφηση του οστού είναι κριτικής σημασίας για τη φυσιολογική ανάπτυξη του σκελετού, για τη διατήρηση της ακεραιότητας του κατα τη διάρκεια της ζωής, αλλά και για την ομοιοστασία του ασβεστίου [3]. Σε φυσιολογικές καταστάσεις αυτή η οστική απώλεια αναπληρώνεται απο την οστική παραγωγή που επιτελούν οι οστεοβλάστες. Σε παθολογικές όμως καταστάσεις, όπως η οστεοπόρωση, η λειτουργία των οστεοκλαστών δεν αντιρροπείται επαρκώς με συνέπεια τη συνεχή απώλεια οστού. Τα τελευταία χρόνια η βαθύτερη κατανόηση των μοριακών μηχανισμών που εμπλέκονται στη διαφοροποίηση και λειτουργία των οστεοκλαστών έχει οδηγήσει την επιστημονική έρευνα στην ανάπτυξη νέων φαρμακολογικών παραγόντων που αναστέλλουν εκλεκτικά κάποιο απο τα στάδια της διαφοροποίησης ή της λειτουργίας του οστεοκλάστη. Στην παρούσα ανασκόπηση, θα αναφερθούμε στις πρόσφατες γνώσεις για τη λειτουργία των οστεοκλαστών, καθώς και στις υπο εξέλιξη κλινικές μελέτες που αφορούν νέους φαρμακαλογικούς παράγοντες οι οποίοι καλούνται να διαδραματίσουν πολύ σημαντικό ρόλο στην μελλοντική αντιμετώπιση αλλά και θεραπεία παθήσεων του σκελετικού συστήματος.

Α. Ενεργοποίηση του ανώριμου πολυπύρηνου οστεοκλάστη

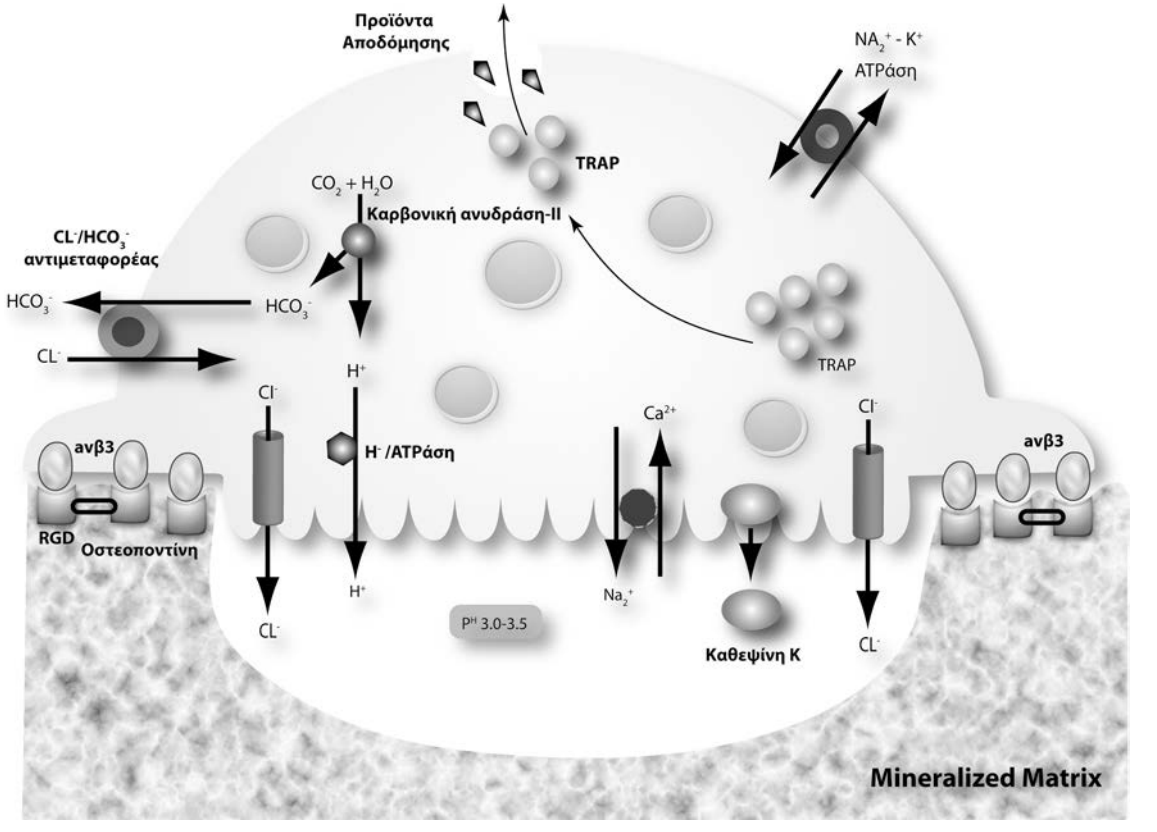
Η ενεργοποίηση του ανώριμου πολυπύρηνου οστεοκλάστη περιλαμβάνει τη δημιουργία δύο πολωμένων δομών. Την πτυχωτή μεμβράνη (ruffled membrane), ένα κροσσωτό οργανύλλιο που απαντάται αποκλειστικά στον οστεοκλάστη και την ζώνη συγκόλλησης (sealing zone), μια περιοχή δίκην δακτυλίου ακτίνης που απομονώνει το μικροπεριβάλλον στο οποίο θα συντελεστεί η οστική απορρόφηση, απο τον υπόλοιπο εξωκυττάριο χώρο. Ανεπαρκής πόλωση της κυτταρικής μεμβράνης του οστεοκλάστη ή ακατάλληλη οργάνωση του κυτταροσκελετού, που περιλαμβάνει τη σωστή διάταξη των ινιδίων ακτίνης, οδηγεί σε δυσλειτουργία του οστεοκλάστη και σε ποικίλλου βαθμού οστεοπέτρωση [2]. Η αναγνώριση της θεμέλιας ουσίας του σκελετού απο τους οστεοκλάστες επιτυγχάνεται μέσω της ιντεγκρίνης ανβ3, που είναι η κυριάρχη ιντεγκρίνη στα κύτταρα αυτά. Η ιντεγκρίνη ανβ3 αναγνωρίζει πρωτεΐνες της μεταλλωμένης θεμέλιας ουσίας που φέρουν στο μόριο τους την αλληλουχία RGD (αργινίνη-γλυκίνη-ασπαρτικό οξύ), όπως η οστεοποντίνη και η οστική σιαλοπρωτεΐνη. Όπως είναι γνωστό, οι ιντεγκρίνες είναι υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας που σχηματίζουν ετεροδιμερή απο δύο διαμεμβρανικές υπομονάδες τύπου Ι, την α και την β. Και οι δύο υπομονάδες έχουν ένα μεγάλο εξωκυττάριο αμινοτελικό τμήμα και διασχίζουν μια φορά την κυτταρική μεμβράνη. Η σύνδεση του υποδοχέα ανβ3 με τα αντίστοιχα συστατικά της θεμέλιας ουσίας έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση ενδοκυττάριων κινασών όπως η c-Src και η Syk οι οποίες δημιουργούν ένα τριτοταγές σύμπλεγμα με την ενδοκυτταρική περιοχή των διμερών της ιντεγκρίνης [4]. Η ενδοκυττάρια σηματοδοτική οδός που ενεργοποιείται απο το σύμπλεγμα αυτό οδηγεί στη φωσφορυλίωση παραγόντων ανταλλαγής νουκλεοτιδίων γουανίνης (Guanine Exchange Factors), κυρίως της Vav3, που βρίσκεται κυρίως στους οστεοκλάστες και τελικά στην ενεργοποίηση μιάς Rho GTPάσης, της Rac, που είναι απαραίτητη για την οργάνωση του κυτταροσκελετού του οστεοκλάστη [5-6]. Η ωρίμανση του πολυπύρηνου οστεοκλάστη που επιτυγχάνεται με τον τρόπο αυτό, τον καθιστά περισσότερο δραστικό στην απορρόφηση του οστού που επιτελείται στη συνέχεια.

Θεραπευτικές παρεμβάσεις

Πρόσφατες ερευνητικές εργασίες προτείνουν την ανβ3 ιντεγκρίνη ως μελλοντικό στόχο αντι-οστεοπορωτικής αγωγής. Μόρια που αναστέλουν τη δράση της ιντεγκρίνης, έδειξαν να ελαττώνουν σημαντικά την απώλεια οστού σε ωοθηκεκτομηθέντα ποντίκια και χρησιμοποιούνται σε κλινικές μελέτες, με οστεοπορωτικές γυναίκες, που βρίσκονται σε εξέλιξη [7]. Επιπλέον, μόρια μικρού μοριακού βάρους που φέρουν την αλληλουχία RGD, την οποία αναγνωρίζει η ανβ3 ιντεγκρίνη, είχαν παρόμοια αποτελέσματα [8]. Οστεοπέτρωση παρατηρείται και σε ποντίκια που στερούνται των ενδοκυτταρίων κινασών c-Src και Syk. Εκλεκτικοί αναστολείς των μορίων αυτών θα μπορούσαν επίσης να έχουν εφαρμογή ως αντι-οστεοπορωτικά φάρμακα [9].

Β. Απορρόφηση οστού

Απαραίτητη προυπόθεση για την έναρξη της απορροφητικής δραστηριότητας του οστεοκλάστη αποτελεί η προσκόλληση του στον οστίτη ιστό. Αυτό επιτυγχάνεται με τις κυτταρικές προεξοχές -ψευδο-



Σχ. 1. α. Η καρβονική ανυδράση τύπου 2, παράγει διοξείδιο του άνθρακα και H_2O. **β.** Τα πρωτόνια μεταφέρονται στην απορροφητική επιφάνεια μέσω H+-ATPάσης της πτυχωτής μεμβράνης και δημιουργούν το όξινο περιβάλλον (PH=3,5-4,5). **γ.** Η ηλεκτρική ουδετερότητα της πτυχωτής μεμβράνης του οστεοκλάστη διατηρείται απο ένα δίαυλο ιόντων χλωρίου. **δ.** Τα προϊόντα αποδόμησης μεταφέρονται μέσα σε κυστίδια που περιέχουν το ένζυμο όξινη φωσφατάση (TPAP) προς την βασική μεμβράνη του οστεοκλάστη απ' όπου και αποβάλλονται με εξωκύττωση. **ε.** Η περίσσεια των διττανθρακικών αποβάλλεται μέσω αντιμεταφορέα χλωρίου/διττανθρακικών στη βασική μεμβράνη.

πόδια- του οστεοκλάστη, που περιέχουν ινίδια ακτίνης και την σύνδεση του υποδοχέα της ιντεγκρίνης αvβ3 με ειδικές αλληλουχίες της οστικής σιαλοπρωτεΐνης και οστεοποντίνης της θεμέλιας ουσίας του οστίτη ιστού [10]. Η οστική απορρόφηση συντελείται ανάμεσα στη θεμέλια ουσία του οστού και την πτυχωτή επιφάνεια των οστεοκλαστών και περιλαμβάνει δύο στάδια: 1) τη διάλυση των οστικών αλάτων μέσω οξινοποίησης του οστικού μικροπεριβάλλοντος και 2) την πέψη της οργανικής θεμέλιας ουσίας απο πρωτεολυτικά ένζυμα [11-12]. Στο κυτταρόπλασμα του οστεοκλάστη, με τη δράση της καρβονικής ανυδράσης τύπου 2, παράγεται διοξείδιο του άνθρακα και H_2O. Στη συνέχεια απο το διοξείδιο του άνθρακα παράγονται διττανθρακικά και ένα πρωτόνιο [13]. Τα πρωτόνια μεταφέρονται στην απορροφητική επιφάνεια μέσω μιας από ATP-εξαρτώμενης αντλίας πρωτονίων (H+-ATPase) της πτυχωτής μεμβράνης και δημιουργούν το όξινο περιβάλλον που είναι απαραίτητο για να δράσουν τα πρωτεολυτικά ένζυμα (PH=3,5-4,5) [14]. Η ηλεκτρική ουδετερότητα της πτυχωτής μεμβράνης του οστεοκλάστη διατηρείται απο ένα δίαυλο ιόντων χλωρίου που λειτουργεί παράλληλα με την αντλία πρωτονίων [15]. Η παρουσία των πρωτονίων στην προς απορρόφηση οστική επιφάνεια προκαλεί αποδόμηση του υδροξυαπατίτη σε ασβέστιο, διαλυτό ανόργανο φωσφόρο και H_2O [16]. Το οργανικό μέρος του οστού πέπτεται απο την καθεψίνη Κ, πρωτεάση κυστεϊνης και απο την οστική μεταλλοπρωτεϊνάση [17-18]. Τα προϊόντα αποδόμησης και τα υπολείμματα μεταφέρονται μέσα σε κυστίδια, διαμέσου του κυτταροπλάσματος, προς την βασική μεμβράνη του οστεοκλάστη απ' όπου και αποβάλλονται με εξωκύττωση [19]. Τα κυστίδια αυτά

περιέχουν το ένζυμο όξινη φωσφατάση (TPAP) που παράγει ενεργές ρίζες οξυγόνου για την περαιτέρω αποδόμηση του κολλαγόνου [20]. Επιπλέον, η περίσσεια των διτανθρακικών που παράγεται κατα τη διαδικασία της οξινοποίησης, αποβάλλεται μέσω ενός αντιμεταφορέα χλωρίου/διττανθρακικών στη βασική μεμβράνη, διατηρώντας με αυτόν το τρόπο την ισορροπία μεταξύ οξέος και βάσης μέσα στο κύτταρο [21] (Σχήμα 1).

Θεραπευτικές παρεμβάσεις

Το ένζυμο καθεψίνη Κ, εκφράζεται εκλεκτικά στους οστεοκλάστες και αποτελεί την κύρια πρωτεάση κυστείνης στα κύτταρα αυτά. Βρίσκεται στα λυσοσωματικά κυστίδια, στην πτυχωτή μεμβράνη των ενεργοποιημένων οστεοκλαστών και απελευθερώνεται στη ζώνη συγκόλλησης κατα τη σύντηξη των κυστιδίων αυτών με την κυτταρική μεμβράνη [22]. Ανενεργείς μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί την καθεψίνη Κ, σχετίζονται με την εμφάνιση πυκνοδυσόστωσης, μιας σκελετικής δυσπλασίας που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμμενο χαρακτήρα και χαρακτηρίζεται απο πυκνά και εύθραυστα οστά, κοντό ανάστημα και χαμηλό ρυθμό οστικής εναλλαγής [23]. Μελέτες με εκλεκτικούς αναστολείς της καθεψίνης Κ, σε πειραματόζωα αλλά και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν δείξει σημαντική ελάττωση των δεικτών οστικής απορρόφησης χωρίς ανάλογη μείωση της οστικής παραγωγής. Συγκεκριμένα δωδεκάμηνη χορήγηση του αναστολέα καθεψίνης Κ balicatib (Novartis) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, έδειξε αύξηση της οστικής πυκνότητας της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου και παράλληλα ελάττωση των δεικτών οστικής απορρόφησης χωρίς αντίστοιχη μεταβολή των δεικτών οστικής παραγωγής [24]. Επίσης, κλινικές μελέτες φάσης ΙΙΙ βρίσκονται σε εξέλιξη και για άλλα δύο μόρια αναστολέων της καθεψίνης Κ, της odanacatib (Merck) και της relacatib (GlaxoSmithKline) [25-26]. Μοριακός στόχος για την ανάπτυξη αντι-οστεοπορωτικών φαρμάκων αποτελεί επίσης και η απο ATP-εξαρτώμενη αντλία πρωτονίων (H+ V-ATPase) η οποία είναι υπεύθυνη για την ενεργή μεταφορά των πρωτονίων αντίθετα απο την ηλεκτροχημική βαθμίδωση, έτσι ώστε να αποφεύγεται η υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης του οστεοκλάστη που θα είχε ως συνέπεια τον τερματισμό της λειτουργίας του [27]. Παράλληλα, φαίνεται ότι η Vo υπομονάδα της κενοτοπιακής-ATP-άσης συμμετέχει στη σύντηξη των προ-οστεοκλαστών για τη δημιουργία του ενεργού πολυπύρηνου οστεοκλάστη που έχει την ικανότητα να απορροφά οστούν [28]. Η ανάπτυξη και χορήγηση σε πειραματόζωα σχετικά εκλεκτικών αναστολέων της V-ATPάσης των οστεοκλαστών όπως τα μόρια bafilomycin A1, SB242784, FR167356 και άλλα, έδειξαν ικανοποιητικά αποτελέσματα με ελάττωση της οστικής απορρόφησης χωρίς να επηρεαστεί η οστική παραγωγή [29-35]. Η ακεταζολαμίδη, εκλεκτικός αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης τύπου 2, έδειξε να ελαττώνει την οστική απορρόφηση μέσω ρύθμισης της παραγωγής πρωτονίων στον ώριμο οστεοκλάστη, αλλά και ελάττωσης της δημιουργίας TRAP + οστεοκλαστών, που επάγεται απο τη δράση της 1,25 $(OH)_2$ βιταμίνης D_3 [35]. Ωστόσο δεν έχουν αναπτυχθεί μέχρι σήμερα εκλεκτικοί αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης τύπου 2 για θεραπευτικούς σκοπούς [36]. Αντίθετα, πρωϊμες μελέτες με αναστολείς των διαύλων χλωρίου του οστεοκλάστη (CLC-7), οι μόνοι δίαυλοι χλωρίου των οποίων η μετάλλαξη οδηγεί σε οστεοπέτρωση και αυξημένη οστική μάζα, έδειξαν ελάττωση της οστικής απώλειας σε ωοθηκεκτομηθέντα ποντίκια χωρίς παράλληλη ελάττωση της οστικής κατασκευής [37-38].

Γ. Αποκόλληση του οστεοκλάστη και μετακίνηση σε νέες θέσεις

Είναι γνωστό απο παλαιότερες μελέτες ότι ο οστεοκλάστης αποδομεί οστό σε κυκλικά διαστήματα και μεταξύ κάθε απορροφητικού κύκλου είναι κινητός [39]. Το νιτρικό οξείδιο (NO) φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στη διέγερση της οστεοκλαστικής κινητικότητας και σε υψηλές συγκεντρώσεις, στην αποκόλληση του οστεοκλάστη απο την οστική επιφάνεια, στον τερματισμό της οστικής απορρόφησης και τελικά στην απόπτωση του οστεοκλάστη και των πρόδρομων μορφών του [40]. Το νιτρικό οξείδιο παράγεται κυρίως απο την ενδοθηλιακή συνθετάση του νιτρικού οξειδίου (eNOS), που ανευρίσκεται στους οστεοβλάστες και σε άλλα μεσεγχυματικά ή ενδοθηλιακά κύτταρα [41] και συμμετέχει στην αναβολική δράση των οιστρογόνων [42] και στην ανταπόκριση του οστού στο μηχανικό στρές [43]. Εφόσον το νιτρικό οξείδιο είναι διαλυτό αέριο, η δράση του οστεοβλαστικού νιτρικού οξειδίου στους οστεοκλάστες ήταν αναμενόμενη και επιπλέον έχει αποδειχθεί και πειραματικά [44]. Ωστόσο, νεότερες μελέτες αποδεικνύουν ότι και οι οστεοκλάστες έχουν τη δυνατότητα να παράγουν NO μέσω της επαγώγιμης συνθετάσης του NO (iNO) [45]. Η συμμετοχή των οιστρογόνων στην παραγωγή του οστεοκλαστικού NO δεν έχει ακόμα διευκρινισθεί. Το NO στον οστεοκλάστη ανεξάρτητα απο την πηγή προέλευσης του ενεργοποιεί δυό διάκριτες ενδοκυττάριες οδούς. Η πρώτη αφορά την κανονική οδό της γουανυλικής κυκλάσης που δρα μέσω κυκλικού cGMP και ενεργοποιεί τη GMP-εξαρτώμενη πρωτεϊνική κινάση 1

(PKG1) [46]. Η φωσφορυλίωση της ενδιάμεσης αγγειοδιασταλτικής φωσφοπρωτεϊνης VASP οδηγεί, μέσω ενός καταρράκτη διαδοχικών αντιδράσεων που περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση της καλπαϊνης μ από ιόντα ασβεστίου, στην αναδιοργάνωση του κυτταροσκελετού και του συμπλέγματος προσκόλλησης της ιντεγκρίνης, με αποτέλεσμα τον τερματισμό της οστικής απορρόφησης και την αποκόλληση του οστεοκλάστη απο την οστική επιφάνεια [47]. Η διαδικασία αυτή είναι απαραίτητη για τη σωστή λειτουργία του οστεοκλάστη. Η δεύτερη οδός, αφορά την άμεση παραγωγή ελευθέρων ριζών νιτρικού οξειδίου και την ενεργοποίηση καναλιών ασβεστίου, ανεξάρτητα απο το κυκλικό cGMP [48-49].

Θεραπευτικές παρεμβάσεις

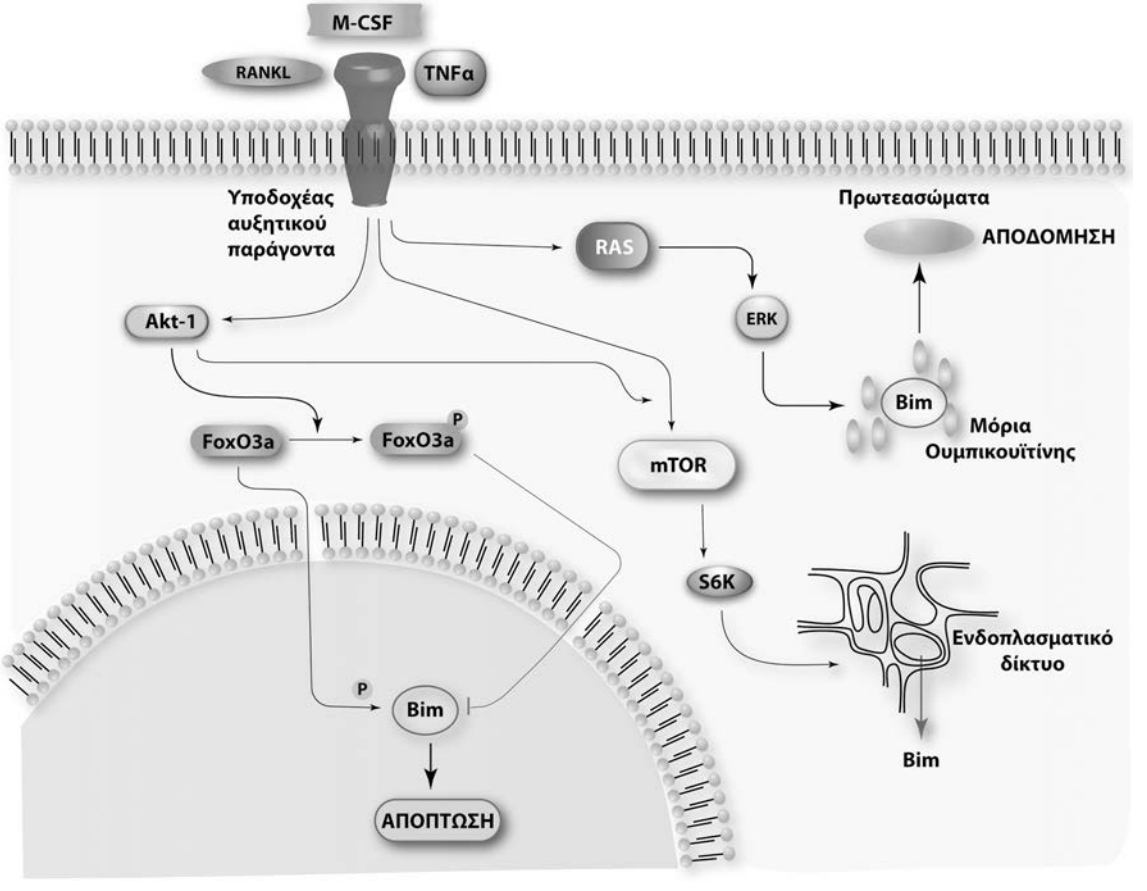
Ο σημαντικός ρόλος του νιτρικού οξειδίου στη ρύθμιση της οστικής μάζας έχει αποδειχθεί απο μελέτες σε πειραματόζωα αλλά και σε ανθρώπους που έδειξαν ότι η οστική απώλεια στην εξελισσόμενη οστεοπόρωση ή μετά απο απόσυρση των οιστρογόνων, ελαττώνεται με τη χορήγηση παραγόντων (όπως τα νιτρώδη) που αυξάνουν τα επίπεδα του νιτρικού οξειδίου [50-51]. Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι η αντι-οστεοαπορροφητική δράση της καλσιτονίνης, που χρησιμοποιείται ευρύτατα ως αντι-οστεοπορωτικό φάρμακο, οφείλεται εν μέρει στην ανασταλτική επίδραση της στην λειτουργία της καλπαϊνης [52].

Δ. Απόπτωση οστεοκλαστών

Ο χρόνος ζωής των οστεοβλαστών είναι σχετικά περιορισμένος τόσο in vitro όσο και in vivo. Σε πρόσφατες εργασίες διαπιστώθηκε ότι ο θάνατος των οστεοκλαστών προκαλείται με απόπτωση, δηλαδή προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο, που έχει ειδικά βιοχημικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά [53]. Ο χρόνος που μεσολαβεί από τη στιγμή της τελικής τους διαφοροποίησης μέχρι την απόπτωση τους είναι πολύ μικρός σε συνθήκες απουσίας των υποστηρικτικών κυττάρων όπως οι οστεοβλάστες και τα μεσεγχυματικά κύτταρα του μυελού των οστών ή αυξητικών παραγόντων όπως IL-1, RANKL, TNF-a και M-CSF [54-55]. Οι αντιαποπτωτικοί αυτοί παράγοντες ενεργοποιούν τις σηματοδοτικές οδούς Ras-ERK, PI3K/Akt και mTor/S6K που διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην επιβίωση των οστεοκλαστών [56-58]. Η αποπτωτική διαδικασία χωρίζεται σε δύο διάκριτες οδούς. Την εξωγενή οδό που περιλαμβάνει θάνατο του υποδοχέα και την ενδογενή ή μιτοχονδριακή οδό [59]. Στην εξωγενή οδό η ενεργοποίηση ενός TNF υποδοχέα οδηγεί σε ενεργοποίηση της κασπάσης 8 και προαγωγή της απόπτωσης, ενώ στην ενδογενή οδό οι αντι- και προ-αποπτωτικές πρωτεϊνες της οικογένειας Bcl-2 ρυθμίζουν την μεταφορά του κυτοχρώματος c απο την εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων στο κυτταρόπλασμα, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της διαδικασίας της απόπτωσης μέσω της κασπάσης 9 [59]. Οι αντιαποπτωτικές πρωτεϊνες των θηλαστικών περιλαμβάνουν τα μόρια Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w και CED-9. Οι προ-αποπτωτικές πρωτεϊνες της οικογένειας Bcl-2 χωρίζονται σε δυο υποομάδες. Η πρώτη υποομάδα περιλαμβάνει τα μόρια Bax, Bak, Bok και D melonogaster τα οποία εμφανίζουν μεγάλου βαθμού ομολογία με τα τμήματα BH1-3 [60]. Στη δεύτερη υποομάδα περιλαμβάνονται οι πρωτεϊνες Bad, Bid, Bim, Blk, Noxa και C. elegans που έχουν ομολογία μόνο με το τμήμα BH-3. Μελέτες σε knockout ποντίκια έδειξαν ότι η προ-αποπτωτική πρωτεϊνη Bim είναι πολύ σημαντική για την απόπτωση των οστεοκλαστών [61]. Σε μεταγραφικό επίπεδο τα επίπεδα της Bim ρυθμίζονται απο τον μεταγραφικό παράγοντα FoxO3a που ενεργοποιείται απο τη πρωτεϊνική κινάση Akt-1 [62]. Σε μετα-μεταγραφικό επίπεδο η ρύθμιση της έκφρασης της Bim ρυθμίζεται μέσω της σηματοδοτικής οδού των ERK κινασών και της αποδόμησης του απο το πρωτεολυτικό σύστημα ουμπικουϊτίνης-πρωτεασώματος (Σχήμα 2). Παρουσία του παράγοντα M-CSF, η πρωτεϊνη Bim συνδέεται με μόρια ουμπικουιτίνης και αποδομείται, παρατείνοντας έτσι τη ζωή των οστεοκλαστών. Επίσης ο μεταγραφικός παράγοντας mTOR (mammalian target of rapamycin) που είναι σημαντικός για την επιβίωση των αιμοποιητικών κυττάρων, κατέχει βασικό ρόλο στην επιβίωση μεμονωμένων πρόδρομων οστεοκλαστικών κυττάρων [63]. Οι παράγοντες M-CSF, RANKL και TNF-a που είναι ζωτικής σημασίας για τη διαφοροποίηση και επιβίωση των οστεοκλαστών δρούν μέσω της σηματοδοτικής οδού mTOR/S6K [64]. Πρόσφατες μελέτες απέδειξαν ρύθμιση της πρωτεϊνης Bim απο τον παράγοντα M-CSF μέσω της οδού mTOR/S6k [65]. Πιθανή συμμετοχή της αντι-αποπτωτικής πρωτεϊνης Bcl-2 στη ρύθμιση της απόπτωσης των οστεοκλαστών έχει επίσης αναφερθεί. Θεραπεία με M-CSF αυξάνει την έκφραση των Bcl-2 και Bcl-xL και παρατείνει την επιβίωση των οστεοκλαστών in vitro [66]. Ο ακριβής μηχανισμός ρύθμισης της οικογένειας των Bcl-2 αντι-αποπτωτικών πρωτεϊνών δεν έχει ακόμα διευκρινισθεί αλλά η άμεση γειτονία του με τον παράγοντα Mitf υποδηλώνει πιθανό ρόλο του εν λόγω μεταγραφικού παράγοντα στη ρύθμισης της έκφρασης του [67].

Θεραπευτικές παρεμβάσεις

Τα αντι-οστεοπορωτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα στη θεραπεία της οστεοπόρωσης



Σχ. 2. α. Οι αυξητικοί παράγοντες IL-1, RANKL, TNF-a και M-CSF ενεργοποιούν τις σηματοδοτικές οδούς Ras-ERK, PI3K/Akt και mTor/S6K. **β.** Η κινάση Akt-1 ενεργοποιεί τον μεταγραφικό παράγοντα FoxO3a ο οποίος ρυθμίζει σε μεταγραφικό επίπεδο τα επίπεδα της Bim. **γ.** Σε μετα-μεταγραφικό επίπεδο, η πρωτεϊνη Bim ρυθμίζεται μέσω των ERK κινασών και αποδομείται απο το πρωτεολυτικό σύστημα ουμπικουϊτίνης-πρωτεασώματος. **δ.** Ο παράγοντας mTor ενεργοποιεί τη S6 κινάση στα ριβοσώματα και ρυθμίζει μετα-μεταγραφικά τα επίπεδα της πρωτεϊνης Bim παρουσία του M-CSF.

όπως τα διφωσφονικά, η ραλοξιφαίνη και τα οιστρογόνα μειώνουν σημαντικά τον χρόνο ζωής των οστεοκλαστών [68]. Η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αυτών και ιδιαίτερα των διφωσφονικών, έχει κατευθύνει τα τελευταία χρόνια το ερευνητικό ενδιαφέρον προς τη βαθύτερη κατανόηση των σηματοδοτικών μονοπατιών που συμμετέχουν στην απόπτωση των οστεοκλαστών. Η στόχευση των οδών αυτών για θεραπευτικούς σκοπούς μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων ισχυρών φαρμάκων για την αντιμετώπιση σκελετικών νοσημάτων. Ωστόσο, λόγω της ευρείας κατανομής των αντιαποπτωτικών πρωτεϊνών δεν υπάρχουν τρέχουσες μελέτες με κάποιον παράγοντα που να παρεμβαίνει εκλεκτικά στις οδούς της οστεοκλαστικής κυτταρικής απόπτωσης.

Ε. Συμπεράσματα

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει πολύ σημαντικές ανακαλύψεις στον χώρο του οστικού μεταβολισμού, ιδιαίτερα όσον αφορά τις ενδοκυττάριες σηματοδοσίες που εμπλέκονται στην οστική απορρόφηση και οστική κατασκευή. Οι υπάρχουσες θεραπείες για οστεοπόρωση, όπως τα διφωσφονικά, η θεραπεία με οιστρογόνα και τα SERMS, ελαττώνουν την οστική απορρόφηση αλλά λόγω σύζευξης των δυο διαδικασιών ελαττώνουν και την οστική κατασκευή. Η θεωρία της σύζευξης των δύο βασικών λειτουργιών της οστικής ανακατασκευής είναι γνωστή απο παλαιότερες μελέτες των Frost και συνεργατών, οι οποίοι είχαν αποδείξει ότι το 97% και περισσότερο της οστικής κατασκευής επιτελούνταν σε οστικές επιφάνει-

ες που προηγουμένως είχαν υποστεί απορρόφηση [69]. Επίσης, ο Baylink και οι συνεργάτες του είχαν αποδείξει ότι ο αριθμός των οστεοβλαστών συσχετίζονταν με τον αριθμό των πυρήνων των οστεοκλαστών, προτείνοντας ότι η στράτευση και η δράση της πρώτης κυτταρικής σειράς φέρει μεγάλο βαθμό εξάρτησης απο την απορροφητική δραστηριότητα της δεύτερης [70]. Ωστόσο νεότερα δεδομένα, κυρίως απο τη μελέτη γενετικών παθήσεων που προκαλούν οστεοπέτρωση, έδειξαν ότι η ανταπόκριση των οστεοβλαστών στην οστεοκλαστική οστική απορρόφηση δεν σχετίζεται άμεσα με την οστεοκλαστική δραστηριότητα αυτή καθεαυτή, αλλά με την παρουσία των οστεοκλαστών ανεξάρτητα απο τη δράση τους [71]. Οι δύο κύριες μορφές οστεοπέτρωσης οφείλονται σε μεταλλάξεις είτε στην v-ATP-άση, είτε στους διαύλους χλωρίου των οστεοκλαστών [72-74]. Οι μεταλλάξεις αυτές οδηγούν σε ελαττωμένη οξινοποίηση του οστικού μικροπεριβάλλοντος και κατα συνέπεια σε ελαττωμένη οστική απορρόφηση. Απο την άλλη πλευρά αυξάνεται ο χρόνος ζωής των οστεοκλαστών λόγω ελαττωμένης διαλυτότητος του ανόργανου τμήματος της θεμέλιας ουσίας [71]. Το ενδιαφέρον που παρουσίαζαν οι ασθενείς αυτοί ήταν η παράλληλη αύξηση της οστικής κατασκευής που σχετιζόταν με την αύξηση των μη δραστικών οστεοκλαστών. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, έχουν αναπτυχθεί νεότεροι φαρμακευτικοί παράγοντες (αναστολείς καθεψίνης Κ), που στοχεύουν ακριβώς στην αποσύζευξη της οστικής απορρόφησης απο την οστική κατασκευή. Σε υγιή άτομα, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δύο βασικών κυτταρικών σειρών του σκελετού ρυθμίζονται σε μια ισορροπία μεταξύ οστικής κατασκευής και απορρόφησης, έτσι ώστε να διατηρείται η μάζα του οστίτη ιστού. Στην περίπτωση της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, η απόσυρση των οιστρογόνων απο το γυναικείο οργανισμό, διαταράσσει την ισορροπία αυτή με συνέπεια τη συνεχή οστική απώλεια. Τα νεότερα ερευνητικά δεδομένα εισαγάγουν ένα καινούριο πεδίο μελλοντικής θεραπευτικής παρέμβασης στη δραστηριότητα των οστεοκλαστών, που στοχεύει όχι μόνο να αναστείλλει αλλά και να αναστρέψει την μετεμμηνοπαυσιακή οστική απώλεια, με τη χορήγηση παραγόντων που θα καταστέλλουν την οστική απορρόφηση ενώ παράλληλα θα διεγείρουν την οστική κατασκευή.

Correspondence
J.G. Yovos,
1 S. Kiriakidi str.,
54636 Thessaloniki
E-mail: giovos@med.auth.gr

Αλληλογραφία:
Ιωάννης Γ. Γιώβος,
Σ. Κυριακίδη 1,
54636 Θεσσαλονίκη
E-mail: giovos@med.auth.gr

Βιβλιογραφία

1. Bar-Shavit Z (2007). The osteoclast: a multinucleated, hematopoietic-origin, bone-resorbing osteoimmune cell. J Cell Biochem 102:1130.
2. Saltel F, Chabadel A, Bonnelye E, Jurdic P (2008). Actin cytoskeletal organisation in osteoclasts: A model to decipher transmigration and matrix degradation. Eur J Cell Biol [Epub ahead of print].
3. Hadjidakis DJ, Androulakis II (2006). Bone remodeling. Ann N Y Acad Sci 1092:385.
4. Zou W, Kitaura H, Reeve J, Long F, Tybulewicz VL, Shattil SJ, Ginsberg MH, Ross FP, Teitelbaum SL (2007). Syk, c-Src, the αvβ3 integrin, and ITAM immunoreceptors, in concert, regulate osteoclastic bone resorption. J Cell Biol 176:877.
5. Faccio R, Teitelbaum SL, Fujikawa K, Chappel JC, Zallone A, Tybulewicz VL, Ross FP, Swat W (2005). Vav3 regulates osteoclast function and bone mass. Nat Med 11:284.
6. Teitelbaum SL (2006). Osteoclasts and integrins Ann N Y Acad Sci 1068:95.
7. Murphy MG, Cerchio K, Stoch SA, Gottesdiener K, Wu M, Recker R, and the L-000845704 Study Group (2005). Effect of L-000845704, an αvβ3 integrin antagonist, on markers of bone turnover and bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. J Clin Endocrinol Metab 90:2022.
8. Coleman PJ, Brashear KM, Askew BC, Hutchinson JH, McVean CA, Duong le T, Feuston BP, Fernandez-Metzler C, Gentile MA, Hartman GD, Kimmel DB, Leu CT, Lipfert L, Merkle K, Pennypacker B, Prueksaritanont T, Rodan GA, Wesolowski GA, Rodan SB, Duggan ME (2004). Nonpeptide alphavbeta3 antagonists. Part 11: discovery and preclinical evaluation of potent alphavbeta3 antagonists for the prevention and treatment of osteoporosis. J Med Chem 47:4829.
9. Boyce BF, Xing L, Yao Z, Shakespeare WC, Wang Y, Metcalf CA III, Sundaramoorthi R, Dalgarno DC, Iuliucci JD, Sayer TK (2006). Future anti-catabolic therapeutic targets in bone dis-

ease. Ann N Y Acad Sci 1068:447.
10. Felix R, Hofstetter W, Cecchini MG (1996). Recent developments in the understanding of the pathophysiology of osteopetrosis. Eur J Endocrinol 134:143.
11. Tolar J, Teitelbaum SL, Orchard PJ (2004). Osteopetrosis: mechanism of disease. N Engl J Med 351:2839.
12. Teitelbaum SL (2000). Bone resorption by osteoclasts. Science 289:1504.
13. Sly WS, Hewett-Emmett D, Whyte MP, Yu YS, Tashian RE (1983). Carbonic anhydrase II deficiency identified as the primary defect in the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. Proc Natl Acad Sci USA 80:2752.
14. Silver IA, Murrills RJ, Etherington DJ (1988). Microelectrode studies on the acid microenvironment beneath adherent macrophages and osteoclasts. Exp Cell Res 175:266.
15. Schlesinger PH, Blair HC, Teitelbaum SL, Edwards JC (1997). Characterization of the osteoclast ruffled border chloride channel and its role in bone resorption. J Biol Chem 272:18636.
16. Blair HC (1998). How the osteoclast degrades bone. Bioessays 20:837.
17. Salo J, Lehenkari P, Mulari M, Metsikko K, Vaananen HK (1997). Removal of osteoclast bone resorption products by transcytosis. Science 276:270.
18. Hou P, Troen T, Ovejero MC, et al (2004). Matrix metalloproteinase-12 (MMP-12) in osteoclasts: new lesson on the involvement of MMPs in bone resorption. Bone 34:37.
19. Nesbitt SA, Horton MA (1997). Trafficking of matrix collagens through bone-resorbing osteoclasts. Science 276:266.
20. Kaija H, Alatalo SL, Halleen JM, et al (2002). Phosphatase and oxygen radical-generating activities of mammalian purple acid phosphatase are functionally independent. Biochem Biophys Res Commun 292:128.
21. Teti A, Blair HC, Teitelbaum SL, et al (1989). Cytoplasmic pH regulation and chloride/bicarbonate exchange in avian osteoclasts. J Clin Invest 83:227.
22. Martin TJ, Ng KW (2007) New Agents for the Treatment of Osteoporosis BoneKEy-Osteovision. 4:287.
23. Gelb BD, Shi GP, Chapman HA, Desnick RJ (1996). Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency. Science 273:1236.
24. Adami S, Supronik J, Hala T, Brown JP, Garnero P, Haemmerle S, Ortmann CE, Bouisset F, Trechsel U (2006). Effect of one year treatment with the cathepsin-K inhibitor, balicatib, on bone mineral density (BMD) in postmenopausal women with osteopenia/osteoporosis. J Bone Miner Res 21:S24.
25. Grabowska U, Shiroo M, Chambers TJ, Samuelsson B (2007). Cathepsin K inhibitors for the treatment of osteoporosis. J Bone Miner Res 22:S207.
26. Bone HG, McClung M, Verbruggen N, Rybak-Feiglin A, DaSilva C, Santora AC, Ince A (2007). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of a cathepsin-K inhibitor in the treatment of postmenopausal women with low BMD: one year results. J Bone Miner Res 22:S37.
27. Visentin L, Dodds RA, Valente M, Misiano P, Bradbeer JN, Oneta S, Liang X, Gowen M, Farina CA (2000). Selective inhibitor of the osteoclastic V-H(+)-ATPase prevents bone loss in both thyroparathyroidectomized and ovariectomized rats. J Clin Invest 106:309.
28. Lee SH, Rho J, Jeong D, Sul JY, Kim T, Kim N, Kang JS, Miyamoto T, Suda T, Lee SK, Pignolo RJ, Koczon-Jaremko B, Lorenzo J, Choi Y (2006). v-ATPase V0 subunit d2-deficient mice exhibit impaired osteoclast fusion and increased bone formation. Nat Med 12:1403.
29. Xu J, Cheng T, Feng HT, Pavlos NJ, Zheng MH (2007). Structure and function of V-ATPases in osteoclasts: potential therapeutic targets for the treatment of osteolysis. Histol Histopathol 22:443.
30. Hong J, Sasaki H, Niikura K, Yanai M, Nakano Y, Yokomakura A, Ishihara K, Hirasawa N, Kang YS, Oh JS, Kwak JH, Zee O, Ohuchi K (2007). Inhibition of bone resorption in cultures of mouse calvariae by apicularen A. Planta Med 73:173.
31. Niikura K (2007). Effect of a V-ATPase inhibitor, FR202126, in syngeneic mouse model of experimental bone metastasis. Cancer Chemother Pharmacol 60: 555.
32. Niikura K, Takeshita N, Takano M (2005). A vacuolar ATPase inhibitor, FR167356, prevents bone resorption in ovariectomized rats with high potency and specificity: potential for clinical application. J Bone Miner Res 20:1579.
33. Niikura K, Nakajima S, Takano M, Yamazaki H (2007). FR177995, a novel vacuolar ATPase inhibitor, exerts not only an inhibitory effect on bone destruction but also anti-immunoinflammatory effects in adjuvant-induced arthritic rats. Bone 40:888.
34. Beutler JA, McKee TC (2003). Novel marine and

microbial natural product inhibitors of vacuolar ATPase. Curr Med Chem 10:787.
35. Ohba Y, Ohba T, Sumitani K, Tagami-Kondoh K, Hiura K, Miki Y, Kakegawa H, Takano-Yamamoto T, Katunuma N (1996). Inhibitory mechanisms of H(+)-ATPase inhibitor bafilomycin A1 and carbonic anhydrase II inhibitor acetazolamide on experimental bone resorption. FEBS Lett 387:175.
36. Lehenkari P, Hentunen TA, Laitala-Leinonen T, Tuukkanen J, Väänänen HK (1998). Carbonic anhydrase II plays a major role in osteoclast differentiation and bone resorption by effecting the steady state intracellular pH and Ca2+. Exp Cell Res. 242:128
37. Schaller S, Henriksen K, Sørensen MG, Karsdal MA (2005) The role of chloride channels in osteoclasts: ClC-7 as a target for osteoporosis treatment. Drug News Perspect. 18:489
38. Schaller S, Henriksen K, Sveigaard C, Heegaard AM, Hélix N, Stahlhut M, Ovejero MC, Johansen JV, Solberg H, Andersen TL, Hougaard D, Berryman M, Shiødt CB, Sørensen BH, Lichtenberg J, Christophersen P, Foged NT, Delaissé JM, Engsig MT, Karsdal MA (2004). The chloride channel inhibitor NS3736 [corrected] prevents bone resorption in ovariectomized rats without changing bone formation. Bone Miner Res 19:1378.
39. vant Hof RJ, Ralston SH (1997). Cytokine-induced nitric oxide inhibits bone resorption by inducing apoptosis of osteoclast progenitors and suppressing osteoclast activity. J Bone Miner Res 12:1797.
40. Yaroslavskiy BB, Li Y, Ferguson DJ, Kalla SE, Oakley JI, Blair HC (2004). Autocrine and paracrine nitric oxide regulate attachment of human osteoclasts. J Cell Biochem 91:962.
41. Helfrich MH, Evans DE, Grabowski PS, Pollock JS, Ohshima H, Ralston SH (1997). Expression of nitric oxide synthase isoforms in bone and bone cell cultures. J Bone Miner Res 12:1108.
42. OShaughnessy MC, Polak JM, Afzal F, Hukkanen MV, Huang P, MacIntyre I, Buttery LD (2000). Nitric oxide mediates 17b estradiol-stimulated human and rodent osteoblast proliferation and differentiation. Biochem Biophys Res Commun 277:604
43. Nomura S, Takano-Yamamoto T (2000). Molecular events caused by mechanical stress in bone. Matrix Biol 19:91.
44. Lowik CW, Nibbering PH, van de Ruit M, Papapoulos SE (1994). Inducible production of nitric oxide in osteoblast-like cells and in fetal mouse bone explants is associated with suppression of osteoclastic bone resorption. J Clin Invest 93:1465.
45. vant Hof RJ, Armour KJ, Smith LM, Armour KE, Wei XQ, Liew FY, Ralston SH (2000). Requirement of the inducible nitric oxide synthase pathway for IL-1-induced osteoclastic bone resorption. Proc Natl Acad Sci USA 97:7993.
46. Yaroslavskiy BB, Zhang Y, Kalla SE, García Palacios V, Sharrow AC, Li Y, Zaidi M, Wu C, Blair HC (2005). NO-dependent osteoclast motility: reliance on cGMP-dependent protein kinase I and VASP. J Cell Sci 118(Pt 23):5479.
47. Yaroslavskiy BB, Sharrow AC, Wells A, Robinson LJ, Blair HC (2007). Necessity of inositol (1,4,5)-trisphosphate receptor 1 and μ-calpain in NO-induced osteoclast motility. J Cell Sci 120(Pt.16):2884.
48. Mancini L, Moradi-Bidhendi N, Brandi ML, MacIntyre I (1998). Nitric oxide superoxide and peroxynitrite modulate osteoclast activity. Biochem Biophys Res Commun 243:785.
49. MacIntyre I, Zaidi M, Alam AS, Datta HK, Moonga BS, Lidbury PS, Hecker M, Vane JR (1991). Osteoclastic inhibition: an action of nitric oxide not mediated by cyclic GMP. Proc Natl Acad Sci USA 88:2936.
50. Hukkanen M, Platts LA, Lawes T, Girgis SI, Konttinen YT, Goodship AE, MacIntyre I, Polak JM (2003). Effect of nitric oxide donor nitroglycerin on bone mineral density in a rat modelof estrogen deficiency-induced osteopenia. Bone 32:142.
51. Jamal SA, Browner WS, Bauer DC, Cummings SR (1998). Intermittent use of nitrates increases bone mineral density: the study of osteoporotic fractures. J Bone Miner Res 13:1755.
52. Marzia M, Chiusaroli R, Neff L, Kim NY, Chishti AH, Baron R, Horne WC (2006). Calpain is required for normal osteoclast function and is downregulated by calcitonin. J Biol Chem 281:9745.
53. Tanaka S, Miyazaki T, Fukuda A, Akiyama T, Kadono Y, Wakeyama H, Kono S, Hoshikawa S, Nakamura M, Ohshima Y, Hikita A, Nakamura I, Nakamura K (2006). Molecular mechanism of the life and death of the osteoclast. Ann N Y Acad Sci 1068:180.
54. Tanaka S, Nakamura I, Inoue J, Oda H, Nakamura K (2003). Signal transduction pathways regulating osteoclast differentiation and function. J Bone Miner Metab 21:123.
55. Lee ZH, Lee SE, Kim CW, Lee SH, Kim SW, Kwack K, Walsh K, Kim HH (2002). IL-1 alpha Stimulation of Osteoclast Survival through the PI 3-Kinase/Akt and ERK Pathways. J Biochem 131:161.

56. Miyazaki T, Katagiri H, Kanegae Y, Takayanagi H, Sawada Y, Yamamoto A, Pando MP, Asano T, Verma IM, Oda H, Nakamura K, Tanaka S (2000). Reciprocal role of ERK and NF-kappaB pathways in survival and activation of osteoclasts. J Cell Biol 148:333.
57. Xing L, Venegas AM, Chen A, Garrett-Beal L, Boyce BF, Varmus HE, Schwartzberg P (2001). Genetic evidence for a role for Src family kinases in TNF family receptor signaling and cell survival. Genes Dev 15:241.
58. Glantschnig H, Fisher JE, Wesolowski G, Rodan GA, Reszka AA (2003). M-CSF, TNFalpha and RANK ligand promote osteoclast survival by signaling through mTOR/S6 kinase. Cell Death Differ 10:1165.
59. Hengartner MO (2000). The biochemistry of apoptosis Nature 407:770.
60. Huang DC, Strasser A (2000). BH3-Only proteins-essential initiators of apoptotic cell death. Cell 103:839.
61. Akiyama T, Bouillet P, Miyazaki T, Kadono Y, Chikuda H (2003). Regulation of osteoclast apoptosis by ubiquitylation of proapoptotic BH3-only Bcl-2 family member Bim. Embo J 22:6653.
62. Kawamura N, Kugimiya F, Oshima Y, Ohba S, Ikeda T, Saito T, Shinoda Y, Kawasaki Y, Ogata N, Hoshi K, Akiyama T, Chen WS, Hay N, Tobe K, Kadowaki T, Azuma Y, Tanaka S, Nakamura K, Chung UI, Kawaguchi H (2007). Akt1 in osteoblasts and osteoclasts controls bone remodeling. PLoS ONE 2:e1058.
63. Hosoi H, Dilling MB, Shikata T, Liu LN, Shu L, Ashmun RA, Germain GS, Abraham R. T, Houghton PJ (1999). Rapamycin causes poorly reversible inhibition of mTOR and induces p53-independent apoptosis in human rhabdomyosarcoma cells. Cancer Res 59:886.
64. Glantschnig H, Fisher JE, Wesolowski G, Rodan GA, Reszka AA (2003). M-CSF, TNFalpha and RANK ligand promote osteoclast survival by signaling through mTOR/S6 kinase. Cell Death Differ 10:1165.
65. Sugatani T, Hruska KA (2005). Akt1/Akt2 and mTOR/Bim Play Critical Roles in Osteoclast Differentiation and Survival, Respectively, While Akt is Dispensable for Cell Survival in Isolated Osteoclast Precursors. Biol Chem 28:3583.
66. Okahashi N, Koide M, Jimi E, Suda T, Nishihara T (1998). Caspases (interleukin-1beta-converting enzyme family proteases) are involved in the regulation of the survival of osteoclasts. Bone 23:33.
67. McGill GG, Horstmann M, Widlund HR, Du J, Motyckova G, Nishimura EK, Lin YL, Ramaswamy S, Avery W, Ding HF, Jordan SA, Jackson IJ, Korsmeyer SJ, Golub TR, Fisher DE (2002). Bcl2 regulation by the melanocyte master regulator Mitf modulates lineage survival and melanoma cell viability. Cell 109:707.
68. Rogers MJ (2003). New insights into the molecular mechanisms of action of biphosphonates. Curr Pharm Des 9:2643.
69. Takahashi H, Epker B, Frost HM (1964). Resorption precedes formative activity. Surg Forum 15:437.
70. Thompson ER, Baylink DJ, Wergedal JE (1975). Increases in number and size of osteoclasts in response to calcium or phosphorus deficiency in the rat. Endocrinology 97:283.
71. Karsdal MA, Henriksen K, Sorensen MG, Gram J, Schaller S, Dziegiel MH, Heegaard AM, Christophersen P, Martin TJ, Christiansen C, Bollerslev J (2005). Acidification of the osteoclastic resorption compartment provides insight into the coupling of bone formation to bone resorption. Am J Pathol 166:467.
72. Bollerslev J, Marks SC Jr, Pockwinse S, Kassem M, Brixen K, Steiniche T, Mosekilde L (1993). Ultrastructural investigations of bone resorptive cells in two types of autosomal dominant osteopetrosis. Bone 14:865.
73. Taranta A, Migliaccio S, Recchia I, Caniglia M, Luciani M, De Rossi G, Dionisi-Vici C, Pinto RM, Francalanci P, Boldrini R, Lanino E, Dini G, Morreale G, Ralston SH, Villa A, Vezzoni P, Del Principe D, Cassiani F, Palumbo G, Teti A (2003). Genotype-phenotype relationship in human ATP6i-dependent autosomal recessive osteopetrosis. Am J Pathol 162:57.
74. Henriksen K, Gram J, Schaller S, Dahl BH, Dziegiel MH, Bollerslev J, Karsdal MA (2004). Characterization of osteoclasts from patients harboring a G215R mutation in ClC-7 causing autosomal dominant osteopetrosis type II. Am J Pathol 164:1537.

ΔΕΛΤΑ

daily

calci+40%

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» - εκεί ο οργανισμός αποθηκεύει ασβέστιο όταν αυτό βρίσκεται σε πλεόνασμα, αλλά και παίρνει ασβέστιο όταν παρατηρηθεί έλλειψη ασβεστίου στον οργανισμό.

Τα γαλακτοκομικά προϊόντα ΔΕΛΤΑ daily calci+40% + 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 και
- με **βιταμίνη D3** η οποία αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου από το έντερο.

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

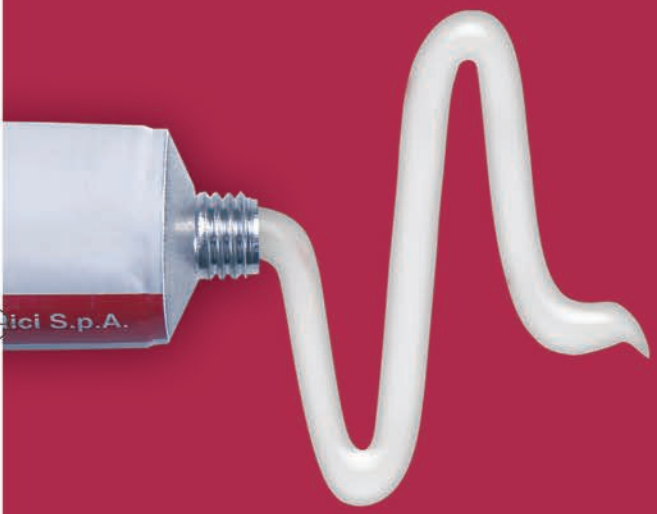
- μικρά παιδιά (προσχολικής ηλικίας) και παιδιά σχολικής ηλικίας (6-18 ετών), έτσι ώστε να έχουν άριστη οστική μάζα ως ενήλικες,
- ενήλικες και υπερήλικες για την αποφυγή ή αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης και
- γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού, όπου οι ημερήσιες ανάγκες σε ασβέστιο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

ΔΕΛΤΑ daily calci+40%
Για γερά οστά
και καθημερινή απόλαυση!

ΝΕΑ ΜΟΡΦΗ

Sinartrol®

cinnoxicam cream



και ο πόνος εξ ...αλοίφεται!

ΓΙΑ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΠΕΥΘΥΝΘΕΙΤΕ ΣΤΑ ΤΗΛΕΦΩΝΑ ΤΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

PHARMANEL pharmaceuticals S.A.

ΕΔΡΑ: ΛΕΩΦ. ΜΑΡΑΘΩΝΟΣ 106, 153 44 ΓΕΡΑΚΑΣ ΑΤΤΙΚΗΣ • ΤΗΛ: 210 6048560, FAX: 210 6613013
ΥΠ/ΜΑ ΘΕΣ/ΝΙΚΗΣ: ΑΝΔΡΙΑΝΟΥΠΟΛΕΩΣ 14, 55 133 - ΚΑΛΑΜΑΡΙΑ ΘΕΣ/ΝΙΚΗΣ • ΤΗΛ: 2310 801836, FAX: 2310 425948
E-MAIL: info@pharmanel.gr WEB ADDRESS: http://www.pharmanel.gr

ΦΕΒ/ΝΣΕ

Το όφελος του ασθενή σας δικαιώνει την επιλογή σας

NYCOMED

Μ. ΠΙΤΣΙΛΙΔΗΣ Α.Ε. Preo 1/3 /2008

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 φυσίγγιο. Ο πρώτος χώρος περιέχει 1,61 mg παραθορμόνης. Κάθε δόση 71,4 μικρολίτρων περιέχει 100 μικρογραμμάρια παραθορμόνης. Κάθε φυσίγγιο περιέχει 14 δόσεις.Ο δεύτερος χώρος περιέχει στείρο διαλύτη για ανασύσταση. **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 υπερασβεστιαιμία 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 περαν 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, αυτό 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 στο φυσιολογικό. Ασθενείς με προϋπάρχουσα υπερασβεστιαιμία ή/και υπερασβεστιουρία Το Preotact έχει μελετηθεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υπερασβεστιαιμία ή/και υπερασβεστιουρία. Σε αυτές τις ασθενείς, η θεραπεία με το Preotact ήταν περισσότερο πιθανό να επιδεινώσει την υποκείμενη υπερασβεστιαιμία ή/και υπερασβεστιουρία 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 οδηγούσαν 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 υπερασβεστιαιμία ή/και η υπερασβεστιουρία αντιπροσωπεύουν τις γνωστές φαρμακοδυναμικές δράσεις της παραθορμόνης στο γαστρεντερικό σωλήνα, στους νεφρούς και στα οστά. Η υπερασβεστιαιμία αναφέρθηκε στο 25,3 % των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Preotact και η υπερασβεστιουρία αναφέρθηκε στο 39,3 % των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Preotact. Η υπερασβεστιαιμία 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 υπερουριχαιμία 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 έλάμβαναν 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 στο ασβέστιο του ορού. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Nycomed Danmark ApS Langebjerg 1 DK-4000 Roskilde, Δανία. **Λ.Τ.** 536,21 €

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

Preotact

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-D3®

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, οστά από ασθενείς στους οποίους είχαν χορηγηθεί τα φαρμακευτικά αυτά προϊόντα ήταν ιστολογικά φυσιολογικό, χωρίς ενδείξεις διαταραχών οστεοποίησης, οστικής σπογγοποίησης 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 ελάττωσε σημαντικά την ολική χοληστερόλη (3-6 %), και τη LDL- χοληστερόλη (4-10 %). γ)Επιδράσεις στο ενδομήτριο: Σε κλινικές μελέτες, το EVISTA δεν διέγειρε το μεταμμηνοπαυσιακό ενδομήτριο. Συγκριτικά με εικονικό φάρμακο (placebo), η ραλοξιφαίνη δεν σχετιζόταν με μικροαπώλειες 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

Για γυναίκες και άνδρες χωρίς κάταγμα

Η αναστολή της απώλειας οστού συνήθως δεν είναι αρκετή

Το FORSTEO παράγει νέο οστούν και αποκαθιστά την οστική αντοχή

04 FOR-01/08

ΣΥΝΤΕΤΜΗΜΕΝΕΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Ενέσιμο διάλυμα σε μία έτοιμη προγεμισμένη πένα. Άχρωμο, καθαρό (διαυγές) διάλυμα. ***θεραπευτικές ενδείξεις:*** Ενδείκνυται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκεςκαι σε άνδρες με αυξημένο κίνδυνο για κάταγμα. ***Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:*** Η συνιστώμενη δόση του FORSTEO είναι 20 micrograms άπαξ ημερησίως, χορηγούμενη με υποδόρια ένεση στους μηρούς ή στην κοιλιά. 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. **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. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 21 Αυγούστου 2007. **ΠΟΣΟΣΤΟ ΕΠΙΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΠΟ ΤΑ ΤΑΜΕΙΑ 90%.** Χορηγείται με απλή ιατρική συνταγή. Προγεμισμένη πένα των 3ml/ 750μg σε συσκευασία της μίας πένας. Λ.Τ.: 549.10 €

Για πλήρη Π.Χ.Π. απευθυνθείτε στην Εταιρεία

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
www.lilly.gr

Νέα ένδειξη

στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση

Aclasta®

zoledronic acid 5 mg
solution for infusion

ΙΣΧΥΡΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΑΠΟ ΤΑ ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ ΜΕ ΜΟΝΟ ΜΙΑ ΕΝΕΣΗ ΤΟ ΧΡΟΝΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Aclasta 5 mg διάλυμα για έγχυση **2. 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 0,0533 mg zoledronic acid μονοϋδρικό. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Διάλυμα για έγχυση. Διαυγές και άχρωμο διάλυμα. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:** • Θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να υποστούν κάταγμα. • Θεραπεία της οστικής νόσου του Paget. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** • Για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, η συνιστώμενη δόση είναι μία ενδοφλέβια έγχυση 5 mg Aclasta χορηγούμενη μια φορά ετησίως. • Για τη θεραπεία της νόσου του Paget, το Aclasta πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία της νόσου του Paget των οστών. Η συνιστώμενη δόση είναι μία ενδοφλέβια έγχυση 5 mg Aclasta. Επανάληψη της θεραπείας για τη νόσο του Paget: δεν υπάρχουν διαθέσιμα συγκεκριμένα δεδομένα σχετικά με την επανάληψη της θεραπείας. Μετά από εφάπαξ θεραπεία με Aclasta για νόσο του Paget, παρατηρείται παρατεταμένα διάστημα ύφεσης της νόσου σε ασθενείς με ανταπόκριση (βλ. παράγραφο 5.1). Το Aclasta (5 mg σε 100 ml έτοιμου προς έγχυση διαλύματος) χορηγείται μέσω ανοικτής γραμμής έγχυσης και υπό σταθερό ρυθμό έγχυσης. Ο χρόνος έγχυσης δεν πρέπει να είναι μικρότερος από 15 λεπτά. Για πληροφορίες σχετικά με την έγχυση του Aclasta, βλ. παράγραφο. 6.6. • Οι ασθενείς πρέπει να είναι επαρκώς ενυδατωμένοι πριν τη χορήγηση του Aclasta. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τους ηλικιωμένους και για τους ασθενείς που λαμβάνουν διουρητική θεραπεία. • Συνιστάται η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D σε συνδυασμό με τη χορήγηση του Aclasta. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με νόσο του Paget, συνιστάται έντονα η διασφάλιση της πρόσληψης επαρκών συμπληρωμάτων ποσοτήτων ασβεστίου, η οποία αντιστοιχεί σε τουλάχιστον 500 mg στοιχειακού ασβεστίου δύο φορές την ημέρα για τουλάχιστον 10 ημέρες μετά τη χορήγηση του Aclasta (βλ. παράγραφο 4.4). • Η επίπτωση συμπτωμάτων που παρουσιάζονται μετά τη χορήγηση της δόσης τα οποία εμφανίζονται εντός των πρώτων τριών ημερών μετά τη χορήγηση του Aclasta μπορεί να μειωθεί μέσω της χορήγησης παρακεταμόλης ή ιβουπροφαίνης σε σύντομο διάστημα μετά τη χορήγηση του Aclasta. • <u>Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4):</u> Η χρήση του Aclasta σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <40 ml/min δε συνιστάται εξαιτίας της περιορισμένης κλινικής εμπειρίας σε αυτό τον πληθυσμό. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης στους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης ≥ 40 ml/min. • <u>Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία:</u> Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2). • <u>Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών):</u> Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης καθώς η βιοδιαθεσιμότητα, η κατανομή και η απένκριση ήταν παρόμοιες σε ηλικιωμένους ασθενείς και νεότερα άτομα. • <u>Παιδιά και έφηβοι:</u> Το Aclasta δεν δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα. **4.3 Αντενδείξεις:** • Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα ή σε οποιαδήποτε διφωσφονικά. • Το Aclasta αντενδείκνυται σε ασθενείς με υποασβεστιαιμία (βλ. παράγραφο 4.4). • Το Aclasta αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης και σε θηλάζουσες γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.6). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και 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 < 40 ml/min) εξαιτίας περιορισμένης κλινικής εμπειρίας σε αυτό τον πληθυσμό. Πριν από τη λήψη του Aclasta, πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα της κρεατινίνης ορού των ασθενών. Οι ασθενείς πρέπει να είναι επαρκώς ενυδατωμένοι πριν τη χορήγηση του Aclasta. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τους ηλικιωμένους και τους 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), βλ. παράγραφο 4.5.. • Προϋπάρχουσα υποασβεστιαιμία πρέπει να υποβάλλεται σε θεραπεία με επαρκή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D πριν την έναρξη θεραπείας με Aclasta (βλ. παράγραφο 4.3). Άλλες διαταραχές στο μεταβολισμό των μετάλλων πρέπει επίσης να αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά (π.χ. μειωμένη παραθυρεοειδική εφεδρεία, εντερική δυσαπορρόφηση ασβεστίου). Οι ιατροί πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο κλινικής παρακολούθησης των ευγενικριμένων ασθενών. • 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 υποασβεστιαιμία, μερικές φορές συμπτωματική, η οποία συνήθως μεγιστοποιείται κατά τη διάρκεια των 10 πρώτων ημερών μετά την έγχυση του Aclasta (βλ. παράγραφο 4.8). • Συνιστάται η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D σε συνδυασμό με τη χορήγηση του Aclasta. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με νόσο του Paget, συνιστάται έντονα η διασφάλιση της πρόσληψης επαρκών συμπληρωματικών ποσοτήτων ασβεστίου, η οποία αντιστοιχεί σε τουλάχιστον 500 mg στοιχειακού ασβεστίου δύο φορές την ημέρα για τουλάχιστον 10 ημέρες μετά τη χορήγηση του Aclasta (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα συμπτώματα της υποασβεστιαιμίας και να υποβάλλονται σε επαρκή κλινική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της περιόδου κινδύνου. Συνιστάται η μέτρηση του ασβεστίου ορού στους ασθενείς με νόσο του Paget πριν από την έγχυση του Aclasta. • Εντονος πόνος στα οστά, τις αρθρώσεις ή/και τους μύες που περιστασιακά επιφέρει ανικανότητα έχει αναφερθεί απάνω σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά, περιλαμβανομένου του Aclasta. • Το Aclasta περιέχει την ίδια δραστική ουσία με το Zometa (zoledronic acid), ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για ογκολογικές ενδείξεις, και όταν ο ασθενής λαμβάνει θεραπεία με Zometa δεν πρέπει να λαμβάνει Aclasta. • <u>Οστεονέκρωση της γνάθου:</u> Έχει αναφερθεί οστεονέκρωση της γνάθου κυρίως σε ασθενείς με καρκίνο που ελάμβαναν θεραπευτικά ανάλογα που περιελάμβαναν διφωσφονικά, συμπεριλαμβανομένου του zoledronic acid. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς ελάμβαναν επίσης χημειοθεραπεία και κορτικοστεροειδή. Η πλειονότητα των αναφερθέντων περιπτώσεων έχει συσχετισθεί με επεμβάσεις στα δόντια όπως εξαγωγή δοντιού. Πολλοί είχαν σημεία τοπικής λοίμωξης συμπεριλαμβανομένης της οστεομυελίτιδος. Οδοντιατρικός έλεγχος με κατάλληλη προληπτική οδοντιατρική παρέμβαση θα πρέπει να εξετασθεί πριν τη θεραπεία με διφωσφονικά σε ασθενείς με συνοδούς παράγοντες κινδύνου (π.χ. καρκίνος, χημειοθεραπεία, κορτικοστεροειδή, κακή στοματική υγιεινή). Όταν αυτοί οι ασθενείς είναι σε αγωγή θα πρέπει, εάν είναι δυνατόν, να αποφεύγουν τις επεμβατικές οδοντιατρικές παρεμβάσεις. Για τους ασθενείς που αναπτύσσουν οστεονέκρωση της γνάθου ενώ είναι σε θεραπεία με διφωσφονικά, η χειρουργική επέμβαση στα δόντια μπορεί να επιδεινώσει την κατάσταση. Στους ασθενείς στους οποίους απαιτούνται οδοντιατρικές επεμβάσεις δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να υποδηλώνουν ότι η διακοπή των διφωσφονικών μειώνει τον κίνδυνο οστεονέκρωσης της γνάθου. Η κλινική κρίση του θεράποντα ιατρού θα πρέπει να καθοδηγεί το σχέδιο χειρισμού κάθε ασθενή με βάση την ατομική εκτίμηση κινδύνου/ωφέλειας. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** • Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων με το zoledronic acid. • Το zoledronic acid δε μεταβολίζεται συστηματικά και δεν επηρεάζει τα ένζυμα του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450 in vitro (βλ. παράγραφο 5.2). Το zoledronic acid δε συνδέεται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (περίπου 43 55% σύνδεση), επομένως δεν είναι πιθανή η εμφάνιση αλληλεπιδράσεων που οφείλονται στον εκτοπισμό φαρμάκων που συνδέονται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες. • Το zoledronic acid αποβάλλεται με νεφρική απέκκριση. Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή όταν το Aclasta χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να έχουν σημαντική επίπτωση στη νεφρική λειτουργία (π.χ. αμινογλυκοσίδες και διουρητικά που μπορεί να προκαλέσουν αφυδάτωση). **4.6 Κύηση και γαλουχία:** Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του zoledronic acid σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα με το zoledronic acid κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα περιλαμβανομένων δυσπλασιών (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Δεν είναι γνωστό εάν το zoledronic acid απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Το Aclasta αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών:** Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:** • Το συνολικό ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν συμπτώματα μετά τη χορήγηση της δόσης ήταν 44,7%, 16,7% και 10,2% μετά την πρώτη, δεύτερη και τρίτη έγχυση αντίστοιχα. Η επίπτωση των συμπτωμάτων ξεχωριστά μετά την πρώτη έγχυση ήταν: πυρετός (17,1%), μυαλγία (7,8%), συμπτώματα παρόμοια με αυτά της γρίπης (6,7%), αρθραλγία (4,8%) και κεφαλαλγία (5,1%). Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των συμπτωμάτων ελαττώθηκε σημαντικά με τις επόμενες δόσεις του Aclasta. Η πλειονότητα αυτών των συμπτωμάτων εμφανίζονται εντός των πρώτων τριών ημερών μετά τη χορήγηση του Aclasta. Τα συμπτώματα αυτά ήταν στην πλειονότητά τους ήπιας προς μέτριας βαρύτητας και υποχώρησαν σε διάστημα τριών ημερών από την έναρξη του συμβάματος. • Η επίπτωση των συμπτωμάτων μετά τη δόση που εμφανίζονται εντός των πρώτων τριών ημερών μετά τη χορήγηση του Aclasta μπορεί να μειωθεί μέσω της χορήγησης παρακεταμόλης ή ιβουπροφαίνης σε σύντομο διάστημα μετά τη χορήγηση του Aclasta (βλ. παράγραφο 4.2). • Η συνολική επίπτωση καλτικής μαρμαρυγής ήταν 2,5%(96 από 3.862) και 1,9% (75 από 3.852) σε ασθενείς που ελάμβαναν Aclasta και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Το ποσοστό των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών με καλτική μαρμαρυγή, ήταν αυξημένο σε ασθενείς που ελάμβαναν Aclasta (1,3%) (51 από 3.862) σε σύγκριση με τους ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο (0.6%) (22 από 3.852). Ο μηχανισμός πίσω από την αύξηση της επίπτωσης της καλτικής μαρμαρυγής είναι άγνωστος. • Πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100, <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000, <1/100), σπάνιες (≥1/10.000, <1/1.000) ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου παρατίθενται στον Πίνακα 1. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. • **Ενέργειες της κατηγορίας:** <u>Νεφρική δυσλειτουργία:</u> Το zoledronic acid έχει συνδεθεί με νεφρική δυσλειτουργία που εκδηλώνεται ως επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (ζηλιδή, αυξημένη κρεατινίνη ορού) και σε απάνες περιπτώσεις με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Νεφρική δυσλειτουργία έχει παρατηρηθεί μετά τη χορήγηση του zoledronic acid, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική καταστολή ή πράσθετους παράγοντες κινδύνου (π.χ. ογκολογικοί ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία, συγχορηγούμενη νεφροτοξική φαρμακευτική αγωγή, σοβαρή αφυδάτωση, κ.λπ.), η πλειονότητα των οποίων έλαβε δόση 4 mg κάθε 3 4 εβδομάδες, αλλά έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς μετά από μία χορήγηση. Σε μια μεγάλη κλινική μελέτη, η μεταβολή των επιπέδων κάθαρσης της κρεατινίνης (που μετρήθηκαν επτοίως πριν από τη χορήγηση) και η επίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας και δυσλειτουργίας ήταν παρόμοια για την ομάδα θεραπείας με Aclasta και την ομάδα θεραπείας με εικονικά φάρμακα στο διάστημα των τριών ετών. Παροδική αύξηση της κρεατινίνης ορού παρατηρήθηκε ενός 10 ημερών στο 1,8% των ασθενών που έλαβαν Aclasta έναντι 0,8% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. • <u>Υποασβεστιαιμία:</u> Σε μια μεγάλη κλινική μελέτη, περίπου το 0,2% των ασθενών παρουσίασαν αξιοσημείωτες μειώσεις των επιπέδων ασβεστίου στον ορό (κομπλότερα από 1,87 mmol/l) μετά από χορήγηση του Aclasta. Δεν παρατηρήθηκαν συμπτωματικά περιστατικά υποασβεστιαιμίας. • Σε μελέτες για τη νόσο του Paget, συμπτωματική υποασβεστιαιμία παρατηρήθηκε στο 1% περίπου των ασθενών, και υποκλινικά σε όλους. • Με βάση την εργαστηριακή αξιολόγηση, παρουσιάστηκαν παροδικά, ασυμπτωματικά επίπεδα ασβεστίου κατώτερα του κανονικού εύρους αναφοράς (λιγότερα από 2,10 mmol/l) στο 2,3% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Aclasta σε μια μεγάλη κλινική μελέτη σε σύγκριση με το 21% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Aclasta σης μελέτες για τη νόσο του Paget. Η συχνότητα της υποασβεστιαιμίας ήταν πολύ χαμηλότερη μετά τις επόμενες εγκύσεις. • Όλοι οι ασθενείς έλαβαν επαρκείς ποσότητες συμπληρωμάτων βιταμίνης D και ασβεστίου στη μελέτη για την μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση και στις μελέτες για τη νόσο Paget (βλ. επίσης παράγραφο 4.2). • <u>Τοπικές αντιδράσεις:</u> Σε μια μεγάλη κλινική μελέτη, μετά τη χορήγηση zoledronic acid αναφέρθηκαν (0,7%) τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης όπως ερυθρότητα, οίδημα ή/και πόνος. • <u>Οστεονέκρωση της γνάθου:</u> Σποραδικά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης (κυρίως της γνάθου) κυρίως σε ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν αγωγή με διφωσφονικά, περιλαμβανομένου του zoledronic acid. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς παρουσίασαν σημεία τοπικών λοιμώξεων συμπεριλαμβανομένης της οστεομυελίτιδας και η πλειονότητα των αναφορών αυτών αφορά σε καρκινοπαθείς μετά από εξαγωγές δοντιών ή άλλες οδοντιατρικές επεμβάσεις. Η οστεονέκρωση της γνάθου έχει πολυάριθμους καλά τεκμηριωμένους, παράγοντες κινδύνου που περιλαμβάνουν διάγνωση καρκίνου, συνοδούς θεραπείες (π.χ. χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, κορτικοστεροειδή) και συνοδούς νοσηρές καταστάσεις (π.χ. αναιμία, διαταραχές στην πήξη του αίματος, λοιμώξεις, προϋπάρχοντα οδοντικά νοσήματα). Αν και η συσκέτιση δεν έχει καθορισθεί, είναι φρόνιμο να αποφεύγεται η χειρουργική παρέμβαση στα δόντια διότι μπορεί έτσι η ανάρρωση να επιμηκυνθεί (βλ. παράγραφο 4.4). Σε μια μεγάλη κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 7.736 ασθενείς, οστεονέκρωση της γνάθου αναφέρθηκε σε μία ασθενή που έλαβε Aclasta και σε μία ασθενή που έλαβε εικονικό φάρμακο. Και στις δύο περιπτώσεις υπήρξε υποκωρηση. **4.9 Υπερδοσολογία:** Δεν υπάρχει εμπειρία οξείας δηλητηρίασης με το Aclasta. Ασθενείς που έλαβαν μεγαλύτερες δόσεις από τις συνιστώμενες πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας που οδηγεί σε κλινικά σημαντική υποασβεστιαιμία, αναστροφή μπορεί να επιτευχθεί με χορήγηση συμπληρωματικού ασβεστίου από το στόμα και/ή ενδοφλέβια έγχυση γλυκονικού ασβεστίου.

Λ.Τ.: € 633,14

OCT / 2007 / ACL / AD / 4

Για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες, παρακαλούμε απευθυνθείτε στη Novartis (Hellas) A.E.B.E.

NOVARTIS

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

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 Γνωστα φάρμακα

υλονόμη