ΟΣΤΟΥΝ

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

Τόμος 20
Τεύχος 4
Οκτώβριος-Νοέμβριος-Δεκέμβριος 2009

Κωδικός 4099

ISSN 1106-109X

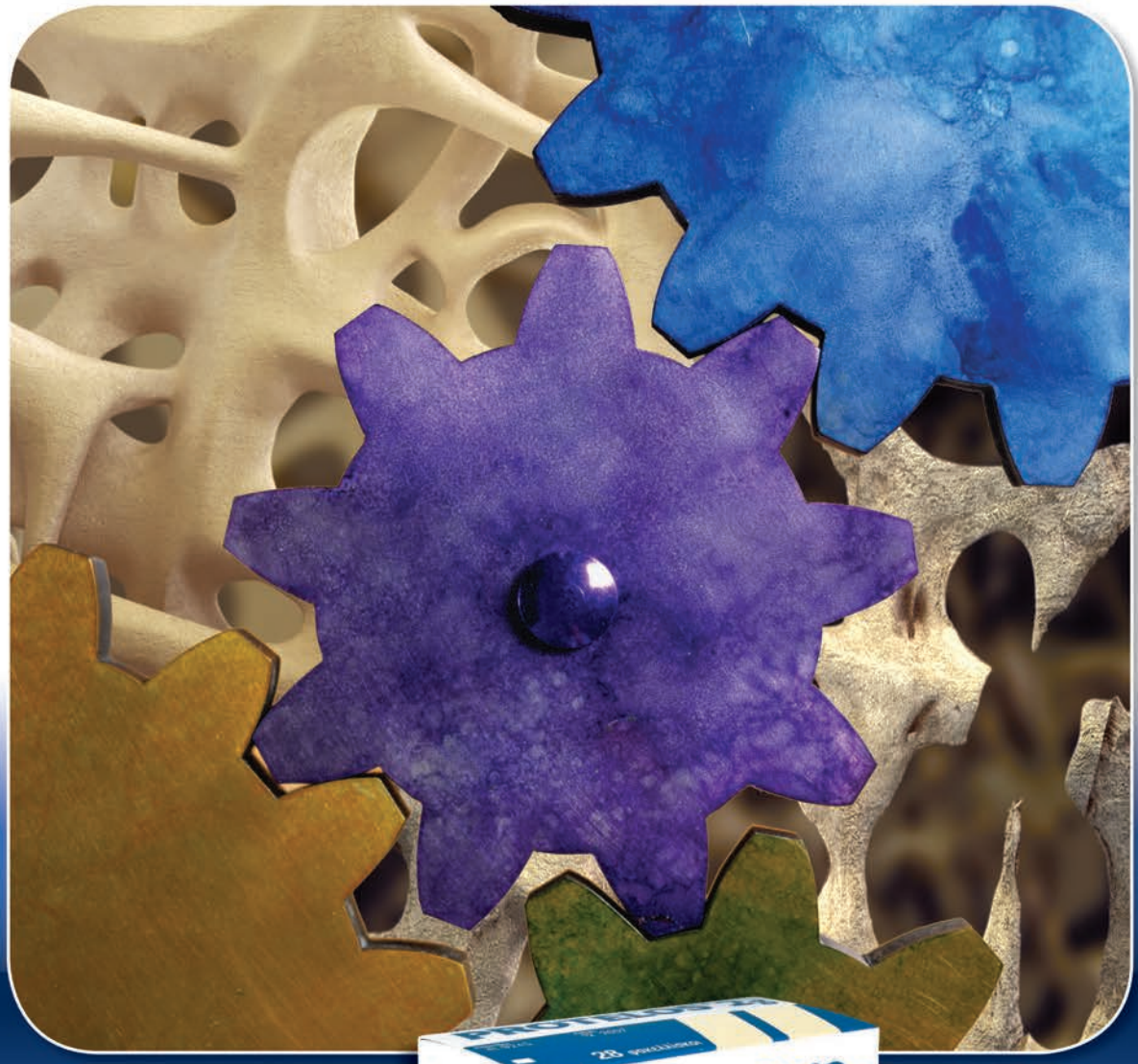
ΠΛΗΡΩΜΕΝΟ ΤΕΛΟΣ
Ταχ. Γραφείο ΚΕΜΠΑ
Αριθμός Αδείας 341

ΕΛΤΑ Hellenic Post

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

PROTELOS®

Strontium ranelate



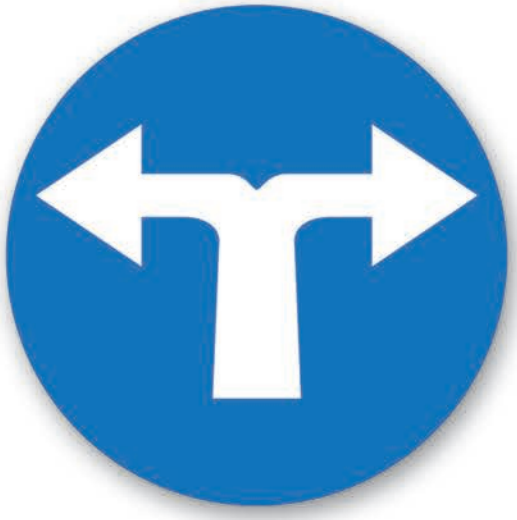
SERVIER

www.servier.com
Les Laboratoires Servier France
Υπεύθυνος κυκλοφορίας
ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Ε.Π.Ε.
Εθνικής Αντιστάσεως 72 & Αγαμέμνονος, 152 31 Χαλάνδρι, Τηλ.: 2109391000

09 PRO PRESS (21/28) (07)

Είναι
ο αυξημένος κίνδυνος κατάγματος,
μετά την εμμηνόπαυση,
«υποχρεωτική πορεία»;

Αλλάξτε κατεύθυνση.



Difonate

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 • http://www.pharmanel.gr

REVERSE

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 2009–2010

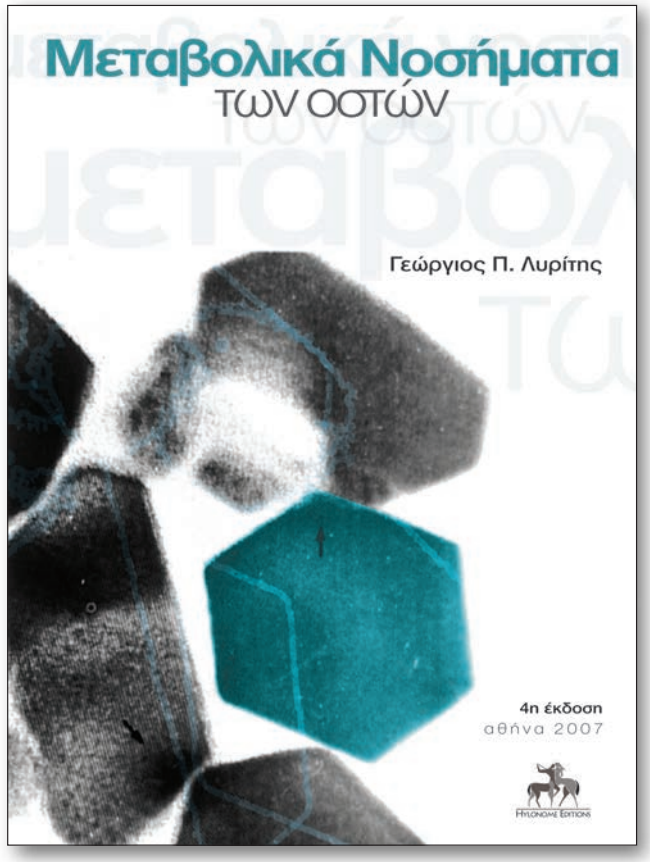
Προεδρος
Θεόφιλος Καραχάλιος

Αντιπροεδρος
Ευαγγελία Καταξάκη

Γενικος Γραμματεας
Χρήστος Κοσμίδης

Ταμιας
Αριστείδης Λαγουδάκης

Μελη
Φίλιππος Καλδρυμίδης
Βικτωρία Καραμήτσιου
Γεώργιος Τροβάς



Η υγεία των οστών μας δεν είναι παιχνίδι...

GREY

Για υγιή οστά... ασβέστιο.

Η εμμηνόπαυση, η εγκυμοσύνη, η γαλουχία αυξάνουν τις ανάγκες του οργανισμού σε ασβέστιο. Η έλλειψη άσκησης, η υπερκατανάλωση καφέ και αλκοόλ, το κάπνισμα αυξάνουν τον κίνδυνο για οστεοπόρωση σε άνδρες και γυναίκες.

Το Caltrate συμπληρώνει καθημερινά τη διατροφή σε ασβέστιο και βιταμίνη D.

- Περιέχει 600mg στοιχειακού ασβεστίου καθώς και βιταμίνη D για κλινικά αποδεδειγμένη απορρόφηση του ασβεστίου.
- Σε μορφή **δισκίου** για εύκολη λήψη.

ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΙΑ

Αρ. Γνωστοποίησης ΕΟΦ: 68856 / 03.12.04

Υπεύθυνος κυκλοφορίας: Wyeth Hellas AEBE
Λ. Κύπρου 126 & 25ης Μαρτίου, 164 52 Αργυρούπολη
Τηλ.: 210-99.49.500

"Ο όμιλος των εταιρειών Pfizer περιλαμβάνει πλέον μεταξύ των μελών του διεθνώς και όλες τις εταιρείες της Wyeth. Ωστόσο, η συγχώνευση σε τοπικό επίπεδο της Pfizer Ελλάς Α.Ε. και της Wyeth Ελλάς Α.Ε., θυγατρικών πλέον εταιρειών του ομίλου Pfizer, θα απαιτήσει την πάροδο μερικών μηνών μέχρι την ολοκλήρωση των σχετικών νομικών και ρυθμιστικών διαδικασιών"

No 1 στον κόσμο

Συμπλήρωμα ασβεστίου με Βιταμίνη D

Caltrate®

Σωστή φροντίδα για γερά οστά!

CAL.I0.JAN.005

Τα συμπληρώματα διατροφής δεν υποκαθιστούν την ενδεδειγμένη και ισορροπημένη διατροφή, αλλά την συμπληρώνουν

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 20, Τεύχος 4, Οκτώβριος-Νοέμβριος-Δεκέμβριος 2009

Αποκατάσταση των μυοσκελετικών παθήσεων σε ασθενείς με οστεοπόρωση
Α. Σύρος και συν. 204

Το σύστημα RANK/RANKL/OPG: Σύντομη Ανασκόπηση
Κ. Σταθόπουλος, Γ. Σκαραντάβος 215

Ο ρόλος της γλυκοζαμίνης στην οστεοαρθρίτιδα
Σ.Π. Γαλανακος και συν. 223

Η αλλαντική τοξίνη και οι χρήσεις της στην Ορθοπαιδική
Η.Σ. Βασιλειάδης και συν. 229

Ατελής οστεογένεση
Γ. Κόλλιας και συν. 238

Οδηγίες προς τους συγγραφείς 244

Rehabilitation of musculoskeletal disorders in patients with osteoporosis
A. Syros et al 204

The RANK/RANKL/OPG System: Mini-review
K. Stathopoulos, G. Skarantavos 215

Role of glucosamine in osteoarthritis
S.P. Galanakos et al 223

The use of botulinum toxin in Orthopaedics
E.S. Vasiliadis et al 229

Osteogenesis imperfecta
G. Kollias et al 238

Instructions to authors 244

ΟΣΤΟΥΝ (2009) 20 (4): 204-214 Ανασκόπηση

Αποκατάσταση των μυοσκελετικών παθήσεων σε ασθενείς με οστεοπόρωση

Α. ΣΥΡΟΣ, Ε.Α. ΜΗΤΣΙΟΚΑΠΑ, Σ. ΒΕΛΟΝΑΣ, Ν. ΜΑΡΑΓΚΑΚΗΣ, Γ. ΤΖΑΝΟΣ
Κλινική Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης, Γ.Ν. Ελευσίνας Θριάσιο, Ελευσίνα

Περίληψη

Η αποκατάσταση των μυοσκελετικών παθήσεων αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της διαχείρισης οστεοπορωτικών ασθενών με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος. Τα κατάγματα που οφείλονται σε οστεοπόρωση θα έπρεπε να προλαμβάνονται με προγράμματα διεπιστημονικών παρεμβάσεων που θα περιλαμβάνουν: εκπαίδευση, τροποποιήσεις στο περιβάλλον του ασθενούς, χρήση βοηθημάτων, και την εφαρμογή εξατομικευμένων προγραμμάτων άσκησης, με σκοπό να μειωθούν οι πτώσεις και οι κακώσεις που σχετίζονται με αυτές. Στο παρόν άρθρο παρουσιάζονται οι μη φαρμακολογικές προσεγγίσεις που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με φαρμακοθεραπεία για την πρόληψη και αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης.

Λέξεις κλειδιά: Οστεοπόρωση, Μυοσκελετικές παθήσεις

Rehabilitation of musculoskeletal disorders in patients with osteoporosis

A. SYROS, E.A. MITSIOKAPA, S. VELONAS, N. MARAGAKIS, G. TZANOS
Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Thriasion Hospital, Elefsis, Greece

Summary

Measures of musculoskeletal rehabilitation play an integral part in the management of patients with increased fracture risk because of osteoporosis. Fractures caused by osteoporotic fragility may be prevented with multidisciplinary intervention programs, including education, environmental modifications, aids, and implementation of individually tailored exercise programs, which are proved to reduce falls and fall-related injuries. This article delineates current scientific evidence concerning nonpharmacologic approaches that are used in conjunction with pharmacotherapy for prevention and management of osteoporosis.

Keywords: Osteoporosis, Musculoskeletal disorders

Εισαγωγή

Οι περισσότερες προσπάθειες που έχουν γίνει για την πρόληψη των οστεοπορωτικών καταγμάτων εστιάζουν στην αύξησης της εμβιομηχανική ικανότητας του οστού. Η αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων αυτών, στη μείωση των οστεοπορωτικών καταγμάτων, έχει τεκμηριωθεί σε αρκετές μελέτες. Τα κατάγματα στους ηλικιωμένους οφείλονται στην απώλεια της ακεραιότητας του σκελετού και στον αυξημένο κίνδυνο πτώσεων. Εν τούτοις, έχει δοθεί μικρή προσοχή στην βελτίωση των εξωσκελετικών παραγόντων κινδύνου για την πρόληψη των καταγμάτων. Η αποκατάσταση των μυοσκελετικών παθήσεων σε ασθενείς με οστεοπόρωση θα πρέπει να προηγείται ή να συνδυάζεται με την λήψη φαρμακευτικής αγωγής έχοντας ως κύριο στόχο την βελτίωση του μυοσκελετικού συστήματος, την ποιότητα ζωής και την μείωση του κίνδυνου κατάγματος. Λόγω του ιδιαίτερου ρόλου που έχει το μυϊκό σύστημα στην ποιότητα του οστού και στον κίνδυνο πτώσεων, στο άρθρο αυτό τονίζεται η σημασία της μυϊκής λειτουργίας μέσω της ισχύος και της συνέργειας των μυών στην πρόληψη και την αποκατάσταση των καταγμάτων σε οστεοπορωτικούς ασθενείς.

Ο ρόλος της άσκησης και της μυϊκής ισχύος στην πρόληψη των οστεοπορωτικών καταγμάτων

Η μειωμένη οστική πυκνότητα και οι πτώσεις αποτελούν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για κατάγματα

στους ηλικιωμένους [1]. Οι πτώσεις που παρατηρούνται κάθε χρόνο ανέρχονται σε ποσοστό περίπου 40% των ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών [2]. Σημαντική αιτία των πτώσεων και των υποκείμενων καταγμάτων αυτής της ηλικίας αποτελεί η έκπτωση της νευρομυϊκής λειτουργίας [3,4]. Σε μια προοπτική μελέτη 9704 λευκών γυναικών ηλικίας άνω των 65 ετών, παρατηρήθηκε ότι το υψηλό επίπεδο φυσικής δραστηριότητας είχε μειωμένο κίνδυνο για κάταγμα του ισχίου αλλά όχι και εκείνων του καρπού και των σπονδύλων [5]. Σημαντική μείωση του κινδύνου για κάταγμα του ισχίου παρατηρήθηκε στις γυναίκες που συμμετείχαν σε φυσικές δραστηριότητες μέσης ή υψηλής δυσκολίας για τουλάχιστον 2 ώρες την εβδομάδα ή που ανέφεραν περισσότερες ώρες βαριάς εργασίας την εβδομάδα. Σε αντίθεση, όσο περισσότερες ώρες καθόταν μια γυναίκα την ημέρα τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος να υποστεί κάταγμα του ισχίου: γυναίκες που καθόντουσαν για τουλάχιστον 9 ώρες την ημέρα είχαν 43% μεγαλύτερο κίνδυνο από αυτές που καθόντουσαν λιγότερο από 6 ώρες την ημέρα. Αν και αυτή η σχέση με τη φυσική δραστηριότητα αποδείχθηκε για τα κατάγματα του ισχίου δεν ήταν το ίδιο προφανής για τα κατάγματα του καρπού και των σπονδύλων.

Μία πρόσφατη μελέτη παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα 13 τυχαιοποιημένων μελετών για την αποτελεσματικότητα της φυσικής άσκησης και της φυσικοθεραπείας στην πρόληψη των πτώσεων σε ηλικιωμένα άτομα [2]. Τα συμπεράσματα έξι μελετών δεν ανέδειξαν σημαντικές αποδείξεις αποτελεσματικότητας σε σχέση με τον αριθμό των ατόμων που έπεσαν. Μία από τις έξι μελέτες μάλιστα ανέφερε μια σημαντική αύξηση των πτώσεων στην ομάδα της γρήγορης βάδισης, περίπου 15%. Αντίθετα συμμετέχοντες σε tai chi τεχνικές είχαν λιγότερες πτώσεις σε σχέση με την ομάδα ελέγχου [6]. Οι ασκήσεις tai chi εκτελούνταν σε εβδομαδιαία βάση για 15 εβδομάδες με επιτήρηση από έναν εκπαιδευτή για περίπου 15 λεπτά.

Τρεις μελέτες σε σύνολο 566 γυναικών άνω των 80 ετών που κατοικούσαν στην κοινότητα και έκαναν το ίδιο εξατομικευμένο πρόγραμμα προοδευτικής μυϊκής ενδυνάμωσης, επανεκπαίδευσης ισορροπίας και βάδισης, κατέδειξαν ότι αυτού του είδους οι παρεμβάσεις μείωσαν τον αριθμό των ατόμων που υπέστησαν πτώση σε περίοδο πάνω από ένα χρόνο [7-9]. Ο αριθμός των πτώσεων με τραυματισμό μειώθηκε επίσης. Δοκιμασίες που ερεύνησαν άλλου είδους από τις παραπάνω περιγραφείσες παρεμβάσεις ή το αποτέλεσμα της άσκησης από μόνης της για ηλικιωμένους σε ιδιωτικές κλινικές δεν κατέδειξαν αποτέλεσμα στην πρόληψη των πτώσεων [2].

Ωστόσο, σε μια πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη, παρατηρήθηκε μείωση των πτώσεων και των κακώσεων από πτώσεις σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών που κατοικούσαν σε ιδρύματα και που συμμετείχαν σε πρόγραμμα γενικών και εξειδικευμένων στρατηγικών αποκατάστασης [10]. Οι στρατηγικές περιελάμβαναν εκπαίδευση του προσωπικού, τροποποιήσεις στο περιβάλλον του ασθενούς, εφαρμογή ατομικών προγραμμάτων άσκησης, προμήθεια και επισκευή βοηθημάτων, επανεκτίμηση της φαρμακευτικής αγωγής, προμήθεια προστατευτικών κηδεμόνων του ισχίου, και συνεδρίες επίλυσης προβλημάτων μετά από πτώσεις [10].

Προγενέστερες μελέτες έχουν δείξει ότι η οστική πυκνότητα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες διατηρούνταν ή αυξανόταν με ασκήσεις προοδευτικής αντίστασης [11-14]. Η ισχύς των μυών της ράχης είναι σημαντικά μικρότερη σε άτομα με οστεοπόρωση απ' ότι σε υγιή άτομα [15]. Έχει αναφερθεί ότι η ενδυνάμωση των παρασπονδυλικών μυών μπορεί να ελαττώσει τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων [16].

Επιλογή ασθενών για πρόληψη καταγμάτων ανάλογα με τον κίνδυνο πτώσης και τους οστικούς παράγοντες κινδύνου

Έως σήμερα, η πρόληψη των οστεοπορωτικών καταγμάτων βασίζεται κατά κανόνα σε φάρμακα. Η επιλογή των ασθενών για φαρμακευτική αντιμετώπιση βασίζεται σχεδόν αποκλειστικά σε παράγοντες κινδύνου για κάταγμα που σχετίζονται με το οστό. Αν και η χαμηλή οστική μάζα θεωρείται κύριος παράγοντας κινδύνου για κατάγματα, από μόνη της δεν είναι αρκετή να οδηγήσει σε κάταγμα [17-19]. Υπάρχει μεγάλη επικάλυψη στη BMD ανάμεσα σε ασθενείς με και χωρίς κάταγμα [20]. Φαίνεται ότι οι πτώσεις αποτελούν κύριο παράγοντα κινδύνου για κατάγματα, κυρίως των άκρων [17-19,21]. Στα κατάγματα του ισχίου οι παράγοντες κινδύνου για πτώσεις και η χαμηλή οστική πυκνότητα δρουν και σαν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου αλλά και αθροιστικά [3].

Ο κίνδυνος πτώσης αυξάνει με την ηλικία και έτσι ένας μεγάλος αριθμός ηλικιωμένων πέφτει μία ή περισσότερες φορές τον χρόνο [22]. Ωστόσο, μόνο το 5-10% των πτώσεων έχουν ως αποτέλεσμα κάποιο κάταγμα [22], γεγονός που οφείλεται στον προσανα-

τολισμό της πτώσης και στην άμεση αντίδραση διατήρησης της ισορροπίας για την αποφυγή της πτώσης [18,19,23]. Επίσης σημαντική είναι η συσχέτιση μεταξύ της οστεοπόρωσης και των πτώσεων στην πρόκληση κατάγματος. Σε μια προοπτική μελέτη αξιολόγησης των παραγόντων κινδύνου για κάταγμα ισχίου, παρατηρήθηκε υψηλή συχνότητα καταγμάτων του βραχιονίου οστού σε οστεοπορωτικούς ασθενείς με πτώσεις και με πτωχή φυσική δραστηριότητα ή διαταραγμένη ισορροπία σώματος αλλά όχι σε άτομα με φυσιολογικό οστική πυκνότητα [21]. Σε συμφωνία με αυτές τις διαπιστώσεις, μια μελέτη μετεμηνοπαυσιακών γυναικών από τους Geusens και συνεργάτες [1] έδειξε αυξημένο κίνδυνο κατάγματος κατά τη διάρκεια του προηγούμενου χρόνου στις γυναίκες που ανέφεραν μία πτώση τη διάρκεια αυτή και είχαν χαμηλό BMD, αλλά όχι στις γυναίκες με ιστορικό πτώσης και φυσιολογικό BMD ούτε στις γυναίκες που δεν ανέφεραν πτώσεις ανεξάρτητα από το BMD. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι ο κίνδυνος καταγμάτων, κυρίως των άκρων, είναι αυξημένος μόνο στις γυναίκες που συνδυάζουν χαμηλό BMD και επεισόδια πτώσεων. Οι διαπιστώσεις αυτές θα μπορούσαν να εξηγήσουν επίσης γιατί ακόμη και γυναίκες με οστεοπενία θα μπορούσαν να έχουν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος εάν πέσουν.

Μελέτες για την πρόληψη των πτώσεων έχουν δώσει ποικίλα αποτελέσματα, αλλά καμία δεν έχει δείξει μείωση στον αριθμό των καταγμάτων [22]. Αυτή η προφανής έλλειψη αντικαταγματικής αποτελεσματικότητας θα μπορούσε να αντανακλά το γεγονός ότι αυτές οι μελέτες δεν βασίζονταν σε ασθενείς επιλεγμένους με βάση το χαμηλό BMD. Όπως έδειξε ο Kannus και οι συν [24], οι προστατευτικοί κηδεμόνες ισχίου (hip protectors) μπορούν να ελαττώσουν τον κίνδυνο κατάγματος του ισχίου σε αδύνατα ηλικιωμένα άτομα που φορούν τον κηδεμόνα όταν πέσουν. Σε αυτή τη μελέτη, η επιλογή των ασθενών δεν βασίστηκε στο χαμηλό BMD αλλά στην προχωρημένη ηλικία (>80 ετών) σε συνδυασμό με αδυναμία- δύο παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για χαμηλή BMD και πτώσεις [22,25]. Ωστόσο, σε μία άλλη μελέτη αξιολογήθηκαν μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλό BMD ή προεξάρχον σπονδυλικό κάταγμα χωρίς η επιλογή να βασίζεται στον κίνδυνο πτώσεων. Στις γυναίκες αυτές η αλενδρονάτη μείωσε τον κίνδυνο σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων. Στην ίδια ωστόσο έρευνα, η αλενδρονάτη δεν είχε καμία επίδραση σε άλλη ομάδα γυναικών με οριακά φυσιολογική BMD [26], υποδεικνύοντας ότι η απευθείας θεραπεία στα οστά είναι αποτελεσματική στο να μειώνει την πιθανότητα κατάγματος μόνο σε ασθενείς με διαγνωσμένη οστεοπόρωση. Τα ευρήματα ήταν παρόμοια με αυτά της ρισεδρονάτης του πρώτου διφωσφονικού που μελετήθηκε στην πρόληψη του κατάγματος του ισχίου [28]. Η ρισεδρονάτη μείωσε τον κίνδυνο κατάγματος σε γυναίκες με εγκατεστημένη οστεοπόρωση αλλά όχι σε γυναίκες που επιλέχθηκαν βάση των παραγόντων κινδύνου για πτώση αλλά χωρίς αποδεδειγμένα χαμηλή BMD. Έτσι, τα διφωσφονικά φαίνεται να μειώνουν τον κίνδυνο κατάγματος μόνο στις γυναίκες με χαμηλή BMD ή με προεξάρχον σπονδυλικό κάταγμα. Απομένει λοιπόν να διευκρινιστεί εάν τα μέτρα για την πρόληψη των πτώσεων, σε συνδυασμό με φάρμακα, θα μπορούσαν να μειώσουν περεταίρω τον κίνδυνο κατάγματος.

Λαμβάνοντας υπ' όψιν όλες αυτές τις παρατηρήσεις, παρέχονται αποδείξεις για μια αλληλεπίδραση της οστεοπόρωσης και των πτώσεων στην εμφάνιση κλινικών καταγμάτων. Στη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών ένας αυξανόμενος αριθμός πτώσεων έχει συμβάλει στην αύξηση της επίπτωσης των καταγμάτων των άκρων που σχετίζονται με την ηλικία [28,29]. Ένας αυξημένος κίνδυνος πτώσεων είναι πολύ πιθανό να αποτελεί τον κύριο παράγοντα κινδύνου για την πρόκληση κατάγματος σε άτομα των οποίων η οστική μάζα δεν έχει μειωθεί σε επίπεδα οστεοπόρωσης. Εκτός από την μέτρηση της BMD, ο υπολογισμός του κινδύνου για πτώση θα μπορούσε επομένως να αυξήσει την αναγνώριση των ασθενών με τον υψηλότερο κίνδυνο για κατάγματα. Περεταίρω μελέτες είναι απαραίτητες για να εκτιμηθεί το αποτέλεσμα του συνδυασμού στρατηγικών με κατεύθυνση τα οστά και τις πτώσεις, σε ασθενείς με οστεοπόρωση και αυξημένη τάση για πτώση. Η έρευνα στο μέλλον θα έπρεπε να εστιάσει στην αποτελεσματικότητα μιας συνδυασμένης στρατηγικής που θα αποτελείται από παράγοντες διάπλασης του οστού και μέτρα πρόληψης των πτώσεων.

Αποκατάσταση οστεοπορωτικών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης

Άσκηση

Οι ασκήσεις ενίσχυσης των ραχιαίων μυών μπορούν να μειώσουν τη θωρακική υπερκύφωση, τα σπονδυλικά κατάγματα, την απώλεια ύψους και το άλγος στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα, που αποτελούν τις πιο πα-

ραμορφωτικές συνέπειες της οστεοπόρωσης [16,30]. Η βελτίωση της ισχύος των ραχιαίων μυών μειώνει την κυφωτική στάση που μπορεί να επέλθει λόγω της οστεοπόρωσης και της ηλικίας [31]. Η υπερκυφωτική στάση όχι μόνο προδιαθέτει σε άλγος της ράχης λόγω στάσης αλλά επίσης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο πτώσης. Σε μία ελεγχόμενη μελέτη η χρήση τεχνικών δυναμικής εκπαίδευσης της στάσης του σώματος μέσω της ιδιοδεκτικότητας βελτίωσε την ισορροπία σε ασθενείς με οστεοπόρωση και κύφωση [33].

Ο χρόνιος πόνος μπορεί να προκαλείται από τα σπονδυλικά κατάγματα ή να είναι αποτέλεσμα της στάσης όπως οι υπερκυφωτικές ή οι σκολιωτικές αλλαγές της σπονδυλικής στήλης με διάταση των συνδέσμων. Οι ισχυροί ραχιαίοι μύες σχετίζονται με μείωση της συχνότητας των σπονδυλικών καταγμάτων και της κύφωσης [16]. Η υπερκύφωση παρατηρείται με αυξημένη συχνότητα μετά από σπονδυλικό κάταγμα. Σε ασθενείς με σοβαρή κύφωση, η πίεση του κατώτερου τμήματος του θωρακικού τοιχώματος στο χείλος της λεκάνης προκαλεί σημαντική πλευροδυνία, ευαισθησία και δυσχέρεια της αναπνοής [34]. Σε υγιή στάση υπάρχει επαρκής χώρος ανάμεσα στις κατώτερες πλευρές και στη λαγόνιο ακρολοφία και δεν έρχονται σε επαφή, ακόμη και στην πλάγια κάμψη του κορμού. Σε σοβαρή οστεοπόρωση με συμπιεστικά κατάγματα, υπάρχει λαγονοπλευρική επαφή λόγω της σημαντικής κύφωση και της απώλειας ύψους. Αυτή η επαφή μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα λαγονοπλευρικό σύνδρομο τριβής και πλευροδυνία [35,36]. Επομένως, βοηθώντας τον ασθενή να βελτιώσει την κυφωτική στάση μέσω της άσκησης των εκτεινόντων μυών της ράχης, μπορεί να μειωθεί ο πόνος, να αυξηθεί η κινητικότητα, με αποτέλεσμα μείωση των επεισοδίων κατάθλιψης και βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς [37]. Τα κατάγματα του ιερού οστού αντιμετωπίζονται με φυσικοθεραπεία, με αποφυγή άρσης βάρους και με τη χρήση ορθώσεων και βοηθημάτων βάδισης [38].

Ορθώσεις της σπονδυλικής στήλης (ΣΣ)

Παραδοσιακά οι ορθώσεις της ΣΣ χρησιμοποιούνται για την συντηρητική ή την μετεγχειρητική αντιμετώπιση των θωρακοοσφυϊκών κακώσεων. Ωστόσο η κύρια ένδειξη των ορθώσεων είναι η ραχιαλγία [39]. Στις ΗΠΑ συνταγογραφούνται κάθε χρόνο περισσότερες από 250.000 ορθώσεις [40]. Μέχρι πρόσφατα όμως η πλειονότητα αυτών των ορθώσεων δεν είχαν ποτέ δοκιμασθεί κάτω από τυποποιημένες συνθήκες [41]. Σε μία μελέτη παρατηρήθηκε ότι η άκαμπτη στήριξη δεν είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση της ραχιαλγίας σε ασθενείς με οστεοπόρωση, ενώ αντίθετα η αντισταθμιστική κυφωτική όρθωση είναι πιο αποτελεσματική για τη συμμόρφωση των ασθενών και την ανακούφιση από τον πόνο [41]. Επιπλέον, η χρήση άκαμπτων θωρακοοσφυϊκών κηδεμόνων στην οστεοπόρωση περιορίζεται από διάφορους παράγοντες όπως το χαμηλό ανάστημα (<147 εκ.), την ατροφία των μυών του κορμού, την διαφραγματοκήλη ή βουβωνοκήλη, την μέτρια ή την σοβαρή παχυσαρκία, την σκολίωση λόγω της οστεοπόρωσης και των συμπιεστικών καταγμάτων, και την δυσκολία στην αναπνοή, οδηγώντας παράλληλα σε κακή συμμόρφωση των ασθενών [34,42].

Σε μία πιο πρόσφατη μελέτη παρουσιάστηκε η αποτελεσματικότητα των ορθώσεων στην σταθεροποίηση των οστεοπορωτικών σπονδυλικών καταγμάτων [43]. Σ' αυτή τη μελέτη η χρήση μιας συγκεκριμένης, πρόσφατα αναπτυγμένης, όρθωσης συνδυάστηκε με σημαντική αύξηση της μυϊκής ισχύος του κορμού, που πιθανότατα οφείλονταν στην αύξηση της μυϊκής δραστηριότητας κατά τη διάρκεια που οι ασθενείς φορούσαν την όρθωση. Η παρατήρηση αυτή συμφωνεί με εκείνη των Lantz και Schultz [44], που περιέγραψαν αυξημένη ηλεκτρική δραστηριότητα των μυών της ράχης με την χρήση οσφυοϊερής όρθωσης επιβεβαιώνοντας την σημαντικότητα ιδιοδεκτικότητας σαν θεμελιώδη αρχή δράσης. Ισχυρότεροι ραχιαίοι μύες μειώνουν την γωνία της κύφωσης και έτσι βελτιώνουν το σωματικό ανάστημα [31]. Αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να συνοδεύεται με καλύτερη στάση και διόρθωση του κέντρου βάρους, που με τη σειρά του έχει σαν αποτέλεσμα μικρότερη ταλάντευση του σώματος [33]. Επειδή η ταλάντευση του σώματος αποτελεί καλά τεκμηριωμένο παράγοντα κινδύνου για πτώσεις και κατάγματα από πτώση [45], αυτή η μεταβολή του κέντρου βάρους μπορεί να συνοδεύεται από χαμηλότερο ρυθμό πτώσεων και σπονδυλικών καταγμάτων [46]. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται περεταίρω από τα ευρήματα των Sinaki και Lynn [33], που περιέγραψαν μείωση του κινδύνου πτώσεων με την χρήση τεχνικών εκπαίδευσης της στάσης του σώματος μέσω της ιδιοδεκτικότητας σε γυναίκες με οστεοπόρωση με κυφωτική στάση. Με δεδομένη την ευρέως διαδεδομένη χρήση των ορθώσεων σε ποικίλες νόσους, προκύπτει επιτακτική ανάγκη για ελεγχόμενες κλινικές μελέτες για την περεταίρω διευκρίνιση της εφαρμογής και λειτουργίας αυτών των τεχνικών.

Σπονδυλοπλαστική (κυφοπλαστική)

Μια άλλη τεχνική, η οποία τελευταία χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση των σπονδυλικών καταγμάτων, είναι η διαδερμική σπονδυλοπλαστική με τσιμέντο (percutaneus transpedicular polymethylmethacrylate vertebroplasty) (PTPV). Η μέθοδος αυτή συνίσταται στην έγχυση ακρυλικού τσιμέντου σε ένα μερικώς κατεστραμμένο σώμα σπονδύλου. Στόχος της μεθόδου είναι η ανακούφιση από τα συμπτώματα του πόνου του σπονδυλικού κατάγματος και η αύξηση της μηχανικής σταθερότητας του σπονδύλου [47,48]. Σε ασθενείς με οστεοπορωτικά κατάγματα που υποβάλονται σε σπονδυλοπλαστική, έχει παρατηρηθεί μείωση στη χρήση ναρκωτικών και αναλγητικών φαρμάκων, βελτίωση της βάδισης και της κινητικότητας [47]. Η έλλειψη τυχαιοποιημένων μελετών ελέγχου με επαρκή διάρκεια συνεχούς παρακολούθησης, εμποδίζει την διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων όσον αφορά αυτές τις μεθόδους. Οι επιπλοκές που παρατηρούνται κατά την εφαρμογή αυτών των τεχνικών περιλαμβάνουν πίεση στο νωτιαίο μυελό ή στις νευρικές ρίζες, άλγος και αδυναμία, πνευμονική εμβολή, κατάγματα πλευρών λόγω της παραμονής του ασθενούς για μεγάλο χρονικό διάστημα σε πρηνή θέση κατά τη διάρκεια της επέμβασης, λοιμώξεις και αιμορραγίες. Επιπρόσθετα, η τοποθέτηση ακρυλικού τσιμέντου στους σπονδύλους που έχουν υποστεί κάταγμα μπορεί να οδηγήσει ευκολότερα σε κάταγμα των παρακείμενων σπονδύλων. Η PTPV μπορεί να εξασφαλίσει ανακούφιση από τα συμπτώματα του πόνου σε μεγάλο ποσοστό ασθενών [49]. Ωστόσο, η σπονδυλοπλαστική δεν υποκαθιστά τα μέτρα αποκατάστασης που απαιτούνται μετά από σπονδυλικά κατάγματα.

Αποκατάσταση σε κατάγματα ισχίου

Τα κατάγματα του ισχίου αποτελούν μακράν την πιο σοβαρή επιπλοκή της οστεοπόρωσης. Η θνησιμότητα στους ασθενείς με κάταγμα του ισχίου είναι υψηλότερη κατά 12-20% σε σχέση με τα άτομα της ίδιας ηλικίας και φύλου που δεν έχουν υποστεί κάταγμα [50]. Από αυτούς που επιβιώνουν της χειρουργικής επέμβασης ενός οστεοπορωτικού κατάγματος του ισχίου, λιγότεροι του ενός τρίτου επιστρέφουν στην προ του κατάγματος λειτουργική κατάσταση, και όλοι ανεξάρτητα από την κατάστασή τους απαιτούν κάποιου είδους υποστήριξη κατά την βάδιση ή ακόμη και οργανωμένη φροντίδα [51]. Συνεπώς, είναι επιβεβλημένη η διαρκής προσπάθεια βελτίωσης των θεραπευτικών προσεγγίσεων για την επίτευξη του καλύτερου αποτελέσματος.

Μέτρα πρόληψης των πτώσεων

Η απώλεια της μυϊκής ισχύος, η έλλειψη συντονισμού, η υπερκύφωση, η αυξημένη ταλάντευση, η μειωμένη ταχύτητα βάδισης, και η φτωχή λειτουργική απόδοση, έχουν αναγνωριστεί ως σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για πτώσεις [32,45,52]. Στα ηλικιωμένα άτομα, υποστηρίζεται ότι η επανεκπαίδευση της στάσης του σώματος μέσω της ιδιοδεκτικότητας σε συνδυασμό με πρόγραμμα αποκατάστασης μπορούν να βελτιώσουν τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με πτώσεις και να μειώσουν την συχνότητά τους [33,53,54]. Πολλαπλές παρεμβάσεις με προγράμματα άσκησης σχεδιασμένα να βελτιώσουν την μυϊκή ισχύ ή την ισορροπία, εκπαιδευτικά προγράμματα διαμόρφωσης της οικίας και του περιβάλλοντος για την πρόληψη των πτώσεων, και η ρύθμιση της φαρμακευτικής αγωγής θα μπορούσαν να είναι ακόμη πιο αποτελεσματικές στην μείωση του κινδύνου πτώσεων [2]. Εν τούτοις, αν και αυτά τα μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της άσκησης, μειώνουν τον κίνδυνο πτώσεων στους ηλικιωμένους, καμία από τις μελέτες ατομικά ή συλλογικά σε καμία μετά-ανάλυση δεν είχε αποτέλεσμα στην επίπτωση των οστεοπορωτικών καταγμάτων που σχετίζονται με πτώσεις. Το πρόβλημα αυτό θα αναμένει μία κλινική μελέτη ειδικά σχεδιασμένη για αυτό το σκοπό όπου θα αφορά συγκεκριμένα στο σχεδιασμό και την υλοποίηση στρατηγικών για την πρόληψη πτώσεων σε ασθενείς με κάταγμα του ισχίου.

Τα περισσότερα κατάγματα του ισχίου είναι αποτέλεσμα πτώσης και συνεπώς όλοι οι ασθενείς που έχουν υποστεί κάταγμα στο ισχίο θα πρέπει να εκτιμώνται για ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για πτώσεις. Επομένως θα πρέπει να μελετηθούν διαφορετικές παρεμβάσεις που στοχεύουν σε πολλαπλά αναγνωρισμένους (ενδογενείς ή εξωγενείς) παράγοντες κινδύνου σε ξεχωριστούς ασθενείς. Δεν υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις ότι τα προγράμματα ασκήσεων μπορούν να βελτιώσουν τη μυϊκή ισχύ και την κινητικότητα στους ασθενείς με κάταγμα ισχίου [55]. Εν τούτοις, περεταίρω έρευνα είναι απαραίτητη για να εξακριβωθεί κατά πόσον ο βαθμός της βελτίωσης αυτών των παραγόντων κινδύνου είναι αρκετός για την πρόληψη πτώσεων και καταγμάτων σε αυτή την υψηλού κινδύνου ομάδα των ηλικιωμένων ατόμων.

Προστατευτικοί κηδεμόνες ισχίου (hip protectors)

Τα κατάγματα του ισχίου μπορούν να προληφθούν με τη χρήση ενός εξωτερικού προστατευτικού κηδεμόνα από πολυπροπυλένιο ή πολυαιθυλένιο που απορ-

ροφά μέρος της ενέργειας από την πτώση και την διοχετεύει στα μαλακά μόρια γύρω από το ισχίο. Διάφορες μελέτες, έδειξαν χαμηλότερη επίπτωση καταγμάτων ισχίου σε διαμένοντες σε γηροκομείο οι οποίοι φορούσαν προστατευτικούς κηδεμόνες [24,56-59]. Σε άλλες μελέτες οι κηδεμόνες δεν αποδείχθηκαν αποτελεσματικοί στην πρόληψη των καταγμάτων του ισχίου [60]. Η διασπορά της δύναμης της πρόσκρουσης μακριά από τον μείζονα τροχαντήρα δεν είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση των καταγμάτων σε άλλα σημεία. Οι διαθέσιμες αποδείξεις υποδηλώνουν ότι τα περισσότερα άτομα που υπέστησαν κάταγμα ισχίου δεν φορούσαν το προστατευτικό τη στιγμή της πτώσης. Αυτή η παρατήρηση από τη μία μεγαλοποιεί την αποτελεσματικότητας της χρήσης των κηδεμόνων του ισχίου και από την άλλη αναδεικνύει τη συμμόρφωση ως πρόβλημα [60]. Θα έπρεπε να αναπτύξουμε μεθόδους βελτίωσης της συμμόρφωσης και να ελέγξουμε την αποτελεσματικότητά τους. Περεταίρω μελέτες θα έπρεπε επίσης να εξετάσουν αν η παρουσία των προστατευτικών του ισχίου αλλάζει το επίπεδο δραστηριότητας του ατόμου και σαν συνέπεια και τον κίνδυνο πτώσεων.

Αποκατάσταση

Η έντονη φυσική δραστηριότητα είναι αποτελεσματική στην αύξηση της μυϊκής ισχύος και της λειτουργικότητας στους ηλικιωμένους [61,62]. Σε μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη παρατηρήθηκε βελτίωση της μυϊκής ισχύος και της λειτουργικότητας μετά από 3μηνη παρακολούθηση προγράμματος αποκατάστασης σε ασθενείς με κατάγματα του ισχίου [63].

Οι περισσότερες μελέτες ελέγχου της αποτελεσματικότητας της αποκατάστασης στην λειτουργική ανάρρωση μετά από κάταγμα του ισχίου, εμπλέκουν μονάδες οξείας ή υποξείας αποκατάστασης. Οι μέθοδοι αυτών των μελετών διέφεραν σημαντικά όσον αφορά στους σκοπούς, στις παρεμβάσεις και στις εκβάσεις παρουσιάζοντας αντιφατικά και αλληλοσυγκρουόμενα αποτελέσματα [64-69]. Σύμφωνα με μια πρόσφατη μετά-ανάλυση, δεν υπάρχει πειστική απόδειξη ότι η συντονισμένη διεπιστημονική εσωτερικής νοσηλείας αποκατάσταση είναι πιο αποτελεσματική από την συμβατική νοσοκομειακή φροντίδα (χωρίς καθόλου εμπλοκή ειδικών αποκατάστασης) για μεγαλύτερους ασθενείς με κάταγμα ισχίου [7].

Επειδή πολλοί από τους ασθενείς που ζουν στην κοινότητα και έχουν υποστεί κάταγμα ισχίου τελικά επιστρέφουν στο σπίτι, εν πολλής η μετακαταγματική αποκατάσταση επιτελείται στο σπίτι και κατά συνέπεια ελάχιστα είναι γνωστά για τις αποτελεσματικές στρατηγικές βάδισης στην αποκατάσταση γηριατρικών ασθενών μετά από επέμβαση στο ισχίο. Σε μια πρόσφατη τυχαιοποιημένα ελεγχόμενη μελέτη, η συστηματική πολυσύνθετη στρατηγική αποκατάστασης κατ' οίκον δεν ήταν πιο αποτελεσματική στην αποθεραπεία από την συνηθισμένη κατ' οίκον αποκατάσταση [71].

Αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης

Η δευτεροπαθής πρόληψη των καταγμάτων του ισχίου θα έπρεπε να είναι αναπόσπαστο μέρος της θεραπείας ατόμων που έχουν υποστεί κάταγμα στο ισχίο. Μία επιλογή είναι η συνταγογράφηση φαρμάκων που ελαττώνουν τον κίνδυνο κατάγματος του ισχίου. Σε αυτές τις θεραπείες περιλαμβάνονται τα συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D, η αλενδρονάτη, και η ρισεδρονάτη [26,27,72]. Τα διφοσφωνικά και το ασβέστιο μειώνουν τον κίνδυνο κατάγματος του ισχίου βελτιώνοντας τη μάζα και την ποιότητα του οστού ενώ τα συμπληρώματα βιταμίνης D επηρεάζουν τον κίνδυνο για πτώση όχι μόνο αυξάνοντας την οστική μάζα αλλά επίσης βελτιώνοντας την μυϊκή λειτουργία [73,74]. Εν τούτοις, η χρήση των θεραπειών αυτών μεταξύ των ασθενών με κάταγμα του ισχίου δεν είναι διαδεδομένη. Παρά το γεγονός ότι αποδεδειγμένα αποτελεσματικά φάρμακα είναι τώρα διαθέσιμα για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης, αυτή εξακολουθεί να υπο-διαγιγνώσκεται και να υπο-θεραπεύεται στους ηλικιωμένους, ακόμη και μετά από κάταγμα του ισχίου [75,76].

Ένας από τους πολλούς λόγους για τους οποίους οι ιατροί δεν ξεκινούν θεραπεία της οστεοπόρωσης ακόμη και μετά από κάταγμα ισχίου θα μπορούσε να είναι το γεγονός ότι όλα αυτά τα φάρμακα έχουν δοκιμαστεί στην πρωτογενή πρόληψη των καταγμάτων του ισχίου. Δεν υπάρχουν μελέτες που να αποτιμούν ούτε τα φαρμακολογικά ούτε τα μη φαρμακολογικά μέτρα που στοχεύουν στη δευτερογενή πρόληψη των καταγμάτων του ισχίου. Για παράδειγμα, απομένει να αποδειχθεί αν η χορήγηση ασβεστίου μετά από ένα κάταγμα ισχίου μπορεί να μειώσει την επακόλουθη απώλεια οστού από το ετερόπλευρο ισχίο και να ελαχιστοποιήσει τον κίνδυνο ενός ακόμη κατάγματος. Ωστόσο, σε στοιχεία ασθενών με κάταγμα ισχίου έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης ασβεστίου και της απώλειας οστού από το μηριαίο οστό [77].

Συμπέρασμα

Ασθενείς με συγχρόνως χαμηλή οστική πυκνότητα και αυξημένο κίνδυνο πτώσεων θα ωφελούνταν περισσότερο από ειδικά προγράμματα άσκησης όπως επίσης και από τη χρήση των προστατευτικών κηδεμόνων του ισχίου σε ορισμένες περιπτώσεις. Η χαμηλή οστική πυκνότητα και ο αυξημένος κίνδυνος πτώσεων μαζί συμβάλλουν στην πρόκληση οστεοπορωτικών καταγμάτων, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη, παρατηρήθηκε ότι στα ηλικιωμένα άτομα που εντάσσονται σε πρόγραμμα επανεκπαίδευσης της ισορροπίας και της βάδισης, σε πρόγραμμα ασκήσεων μυϊκής ενδυνάμωσης και τεχνικών tai-chi και παράλληλα γίνεται μία πολυπαραγοντική διαλογή των παραγόντων κινδύνου σε συνδυασμό με καθορισμένες παρεμβάσεις, πιθανότατα μειώνεται η συχνότητα των πτώσεων [2].

Η αποκατάσταση μετά από οστεοπορωτικά σπονδυλικά κατάγματα έχει ως στόχο την βελτίωση της μυϊκής ισχύος των κάτω άκρων, την ενδυνάμωση των ραχιαίων μυών για την βελτίωση της στάσης και την μείωση της υπερκύφωσης, και τέλος την χρήση τεχνικών για την ανακούφιση από τα συμπτώματα του πόνου που σχετίζονται με την ελλειμματική στάση. Επιπρόσθετα, η εφαρμογή ασκήσεων ιδιοδεκτικότητας για την βελτίωση της στάσης του σώματος μπορεί να βελτιώσει την ισορροπία και να μειώσει την υπερκύφωση. Η διαταραχή της μυοσκελετικής ακεραιότητας μετά από ένα κάταγμα ισχίου, είναι πολύ πιθανό να έχει σημαντικό αντίκτυπο στην έκβαση της αποκατάστασης και στον κίνδυνο νέου κατάγματος. Ωστόσο, απομένει να διευκρινιστεί εάν οι στοχευμένες παρεμβάσεις (φαρμακολογικές ή μη) θα ήταν ικανές να τροποποιήσουν αυτή τη διεργασία με την ισχυροποίηση του οστού και της μυϊκής μάζας και συνεπώς να διευκολύνουν την μετεγχειρητική αποκατάσταση και να μειώσουν τον κίνδυνο νέων καταγμάτων.

Correspondence
Evanthia Mitsiokapa,
41 Ventouri, Holargos,
15562, Greece
E-mail: evipmr@yahoo.gr

Αλληλογραφία
Ευανθία Μητσιοκάπα,
Βεντούρη 41,
11562, Χολαργός
E-mail: evipmr@yahoo.gr

Βιβλιογραφία

1. Geusens P, Autier P, Boonen S, Vanhoof J, Declerck K, Raus J. The relationship among history of falls, osteoporosis, and fractures in postmenopausal women. Arch Phys Med Rehabil 2002; 83:903-906.
2. Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC, Lamb SE, Cumming RG, Rowe BH. Interventions for preventing falls in elderly people. Cochrane Database Syst Rev2001; 3:CD000340.
3. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM, the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk factors for hip fracture in white women. N Engl J Med 1995; 332:767-773.
4. Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, Baudoin C, Schott AM, Hausherr E, Meunier PJ, Breart G. Fall-related factors and risk of hip fracture: The EPIDOS prospective study. Lancet 1996; 348:145-149.
5. Gregg EW, Cauley JA, Seeley DG, Ensrud KE, Bauer DC for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. Ann Intern Med 1998; 129:81-88.
6. Wolff SL, Barnhart HX, Kutner NG, McNeely E, Coogler C, Xu T, the Atlanta FICSIT Group. Reducing frailty and falls in older persons: An investigation of tai chi and computerized balance training. J Am Geriatr Soc 1996; 44:489-497.
7. Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM, Norton RN, Tilyard MW, Buchner DM. Randomised controlled trial of a general practice programme of home based exercise to prevent falls in elderly women. BMJ 1997; 315:1065-1069.
8. Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM, Norton RN, Buchner DM. Falls prevention over 2 years: A randomized controlled trial in women 80 years and older. Age Ageing 1999; 28:513-518.
9. Robertson MC, Devlin N, Gardner MM, Campbell AJ. Effectiveness and economic evaluation of a nurse delivered home exercise programme to prevent falls. Randomised controlled trial. BMJ

2001; 322:697-701.
10. Jensen J, Lundin-Olsson L, Nyberg L, Gustafson Y. Fall and injury prevention in older people living in residential care facilities: A cluster randomized trial. Ann Intern Med 2002; 136:733-741.
11. Hartard M, Haber P, Ilieva D, Preisinger E, Seidl G, Huber J. Systematic strength training as a model of therapeutic intervention: A controlled trial in postmenopausal women with osteopenia. Am J Phys Med Rehabil 1996; 75:21-28.
12. Ryan AS, Treuth MS, Hunter GR, Elahi D. Resistive training maintains bone mineral density in postmenopausal women. Calcif Tissue Int 1998; 62:295-299.
13. Kerr D, Ackland T, Maslen B, Morton A, Prince R. Resistance training over 2 years increases bone mass in calcium-replete postmenopausal women. J Bone Miner Res 2001; 16:175-181.
14. Preisinger E, Alacamlioglu Y, Pils K, Saradeth T, Schneider B. Therapeutic exercise in the prevention of bone loss: A controlled trial with women after menopause. Am J Phys Med Rehabil 1995; 74:120-123.
15. Sinaki M, Khosla S, Limburg PJ, Rogers JW, Murtaugh PA. Muscle strength in osteoporotic versus normal women. Osteoporos 1993; Int 3:8-12.
16. Sinaki M, Itoi E, Wahner HW, Wollan P, Gelzcer R, Mullan BP, Collins DA, Hodgson SF. Stronger back muscles reduce the incidence of vertebral fractures: A prospective 10 year follow-up of postmenopausal women. Bone 2002; 30:836-841.
17. Cummings SR, Nevitt MC. Falls. N Engl J Med 1994; 331:872-873.
18. Greenspan SL, Myers ER, Maitland LA, Resnick NM, Hayes WC. Fall severity and bone mineral density as risk factors for hip fracture in ambulatory elderly. JAMA 1994; 271:128-133.
19. Greenspan SL, Myers ER, Kiel DP, Parker RA, Hayes WC, Resnick NM. Fall direction, bone mineral density, and function: Risk factors for hip fracture in frail nursing home elderly. Am J Med 1998; 104:539-545.
20. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ 1996; 312:1254-1259.
21. Lee SH, Dargent-Molina P, Bre art G for the EPIDOS Group. Risk factors for fractures of the proximal humerus: Results from the EPIDOS prospective study. J Bone Miner Res 2002; 17:817-825.
22. Tinetti ME. Clinical practice: Preventing falls in elderly persons. N Engl J Med 2003; 348:42-49.
23. Nevitt MC, Cummings SR, the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Type of fall and risk of hip and wrist fractures: The study of osteoporotic fractures. J Am Geriatr Soc 1993; 41:1226-1234.
24. Kannus P, Parkkari J, Niemi S, Pasanen M, Palvanen M, Jarvinen M, Vuori I. Prevention of hip fracture in elderly people with use of a hip protector. N Engl J Med 2000; 343:1506-1513.
25. Geusens P, Hochberg MC, van der Voort DJ, Pols H, van der Klift M, Siris E, Melton ME, Turpin J, Byrnes C, Ross P. Performance of risk indices for identifying low bone density in postmenopausal women. Mayo Clin Proc 2002; 77:629-637.
26. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: Results from the Fracture Intervention Trial. JAMA 1998; 280:2077-2082.
27. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster J-Y for the Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. N Engl J Med 2001; 344:333-340.
28. Kannus P, Niemi S, Parkkari J, Palvanen M, Heinonen A, Sievanen H, Jarvinen T, Khan K, Jarvinen M Why is the agestandardized incidence of low-trauma fractures rising in many elderly populations? J Bone Miner Res 2002; 17:1363-1367.
29. Frost HM. Should future risk-of-fracture analyses include another major risk factor? The case for falls. J Clin Densitom 2001; 4:381-383.
30. Sinaki M. Critical appraisal of physical rehabilitation measures after osteoporotic vertebral fracture. Osteoporos Int 2003; 14:774-779.
31. Itoi E, Sinaki M. Effect of back-strengthening exercise on posture in healthy women 49 to 65 years of age. Mayo Clin Proc 1994; 69:1054-1059.

32. Lynn SG, Sinaki M, Westerlind KC. Balance characteristics of persons with osteoporosis. Arch Phys Med Rehabil 1997; 78:273-277.
33. Sinaki M, Lynn SG. Reducing the risk of falls through proprioceptive dynamic posture training in osteoporotic women with kyphotic posturing: A randomized pilot study. Am J Phys Med Rehabil 2002; 81:241-246.
34. Schlaich C, Minne HW, Bruckner T, Wagner G, Gebest HJ, Grunze M, Ziegler R, Leidig-Bruckner G Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures. Osteoporos Int 1998; 8:261-267.
35. Leidig-Bruckner G, Minne HW, Schlaich C, Wagner G, Scheidt- Nave C, Bruckner T, Gebest HJ, Ziegler R. Clinical grading of spinal osteoporosis: Quality of life components and spinal deformity in women with chronic low back pain and women with vertebral osteoporosis. J Bone Miner Res 1997; 12:663-675.
36. Hirschberg GG, Williams KA, Byrd JG. Medical management of iliocostal pain. Geriatrics 1992; 47:62-67.
37. Malmros B, Mortensen L, Jensen MB, Charles P. Positive effects of physiotherapy on chronic pain and performance in osteoporosis. Osteoporos Int 1998; 8:215-221.
38. Sinaki M. Rehabilitation of osteoporotic fractures of the spine. In: Mehta AJ (ed.) Physical Medicine and Rehabilitation: State of the Art Reviews, vol. 9. Hanley & Belfus, Philadelphia, PA, USA, 1995, pp. 105-123.
39. Perry J. The use of external support in the treatment of low back pain: Report of the Subcommittee on Orthotics of the Committee on Prosthetic-Orthotic Education, National Academy of Sciences, National Research Council. J Bone Joint Surg Am 1970; 52:1440-1442.
40. Deyo RA, Tsui-Wu YJ. Descriptive epidemiology of lowback pain and its related medical care in the United States. Spine 1987; 12:264-268.
41. Kaplan RS, Sinaki M, Hameister M. Effect of back supports on back strength in patients with osteoporosis: A pilot study. Mayo Clin Proc 1996; 71:235-241.
42. Sinaki M. A new back support in rehabilitation of osteoporosis program exercise: Posture training support. In: Christiansen C, Overgaard K (eds.) Osteoporosis 1990. Osteopress ApS, Aalborg, Denmark, 1990, pp. 1355-1357.
43. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Effects of a new spinal orthosis on posture, trunk strength, and quality of life in womenwith postmenopausal osteoporosis: A randomized trial. Am J Phys Med Rehabil 2004; 83:177-186.
44. Lantz SA, Schultz AB. Lumbar spine orthosis wearing. II. Effect on trunk muscle myoelectric activity. Spine 1986; 11:838-842.
45. Nguyen T, Sambrook P, Kelly P, Jones G, Lord S, Freund J, Eisman J. Prediction of osteoporotic fractures by postural instability and bone density. BMJ 1993; 307:1111-1115.
46. Platts RGS. Orthotics. In: Harris NH, Birch R (eds.) Postgraduate Textbook of Clinical Orthopaedics, 2nd ed. Blackwell Science, Oxford, UK, 1995, pp. 1165-1190.
47. Jensen ME, Evans AJ, Mathis JM, Kallmes DF, Cloft HJ, Dion JE. Percutaneous polymethylmethacrylate vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral body compression fractures: Technical aspects. AJNR Am J Neuroradiol 1997; 18:1897-1904.
48. Amar AP, Larsen DW, Esnaashari N, Albuquerque FC, Lavine SD, Teitelbaum GP. Percutaneous transpedicular polymethylmethacrylate vertebroplasty for the treatment of spinal compression fractures. Neurosurgery 2001; 49:1105-1114.
49. Lieberman IH, Dudeney S, Reinhardt MK, Bell G. Initial outcome and efficacy of “kyphoplasty” in the treatment of painful osteoporotic vertebral compression fractures. Spine 2001; 26:1631-1638.
50. Parker MJ, Palmer CR. Prediction of rehabilitation after hip fracture. Age Ageing 1995; 24:96-98.
51. Greendale GA, Barrett-Connor E, Ingles S, Haile R. Late physical and functional effects of osteoporotic fracture in women: The Rancho Bernardo Study. J Am Geriatr Soc 1995; 43:955-961.
52. Lord SR, Ward JA, Williams P, Anstey KJ. Physiological factors associated with falls in older community-dwelling women. J Am Geriatr Soc 1994; 42:1110-1117.
53. Lord SR, Ward JA, Williams P, Strudwick M. The effect of a 12-month exercise trial on balance, strength, and falls in older women: A randomized controlled trial. J Am Geriatr Soc 1995; 43:1198-1206.

54. Province MA, Hadley EC, Hornbrook MC, Lipsitz LA, Miller JP, Mulrow CD, Ory MG, Sattin RW, Tinetti ME, Wolf SL for the FICSIT Group. The effects of exercise on falls in elderly patients: A preplanned meta-analysis of the FICSIT trials. JAMA 1995; 273:1341-1347.
55. Sherrington C, Lord SR. Home exercise to improve strength and walking velocity after hip fracture: A randomized controlled trial. Arch Phys Med Rehabil 1997; 78:208-212.
56. Ekman A, Mallmin H, Michaelsson K, Ljunghall S. External hip protectors to prevent osteoporotic hip fractures. Lancet 1997; 350:563-564.
57. Harada A, Mizuno M, Takemura M, Tokuda H, Okuizumi H, Niino N. Hip fracture prevention trial using hip protectors in Japanese nursing homes. Osteoporos Int 2001; 12:215-221.
58. Lauritzen JB, Petersen MM, Lund B. Effect of external hip protectors on hip fractures. Lancet 1993; 341:11-13.
59. van Schoor NM, Deville WL, Bouter LM, Lips P. Acceptance and compliance with external hip protectors: A systematic review of the literature. Osteoporos Int 2002; 13:917-924.
60. van Schoor NM, Smit JH, Twisk JW, Bouter LM, Lips P. Prevention of hip fractures by external hip protectors: A randomized controlled trial. JAMA 2003; 289:1957-1962.
61. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, Roberts SB, Kehayias JJ, Lipsitz LA, Evans WJ. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. N Engl J Med 1994; 330:1769-1775.
62. Mulrow CD, Gerety MB, Kanten D, Cornell JE, DeNino LA, Chiodo L, Aguilar C, O'Neill MB, Rosenberg J, Solis RM. A randomized trial of physical rehabilitation for very frail nursing home residents. JAMA 1994; 271:519-524.
63. Hauer K, Specht N, Schuler M, Bartsch P, Oster P. Intensive physical training in geriatric patients after severe falls and hip surgery. Age Ageing 2002; 31:49-57.
64. Kramer AM, Steiner JF, Schlenker RE, Eilertsen TB, Hrincevich CA, Tropea DA, Ahmad LA, Eckhoff DG. Outcomes and costs after hip fracture and stroke: A comparison of rehabilitation settings. JAMA 1997; 277:396-404.
65. Kane RL, Chen Q, Blewett LA, Sangl J. Do rehabilitative nursing homes improve the outcomes of care? J Am Geriatr Soc 1996; 44:545-554.
66. Kennie DC, Reid J, Richardson IR, Kiamari AA, Kelt C. Effectiveness of geriatric rehabilitative care after fractures of the proximal femur in elderly women: A randomised clinical trial. BMJ 1988; 297:1083-1086.
67. Giaquinto S, Majolo II, Palma E, Roncacci S, Sciarra A, Vittoria E. Very old people can have favorable outcome after hip fracture: 58 patients referred to rehabilitation. Arch Gerontol Geriatr Suppl 2000; 31:13-18.
68. Jette AM, Harris BA, Cleary PD, Campion EW. Functional recovery after hip fracture. Arch Phys Med Rehabil 1987; 68:735-740.
69. Reid J, Kennie DC. Geriatric rehabilitative care after fractures of the proximal femur: One year follow up of a randomised clinical trial. BMJ 1989; 299:25-26.
70. Cameron I, Crotty M, Currie C, Finnegan T, Gillespie L, Gillespie W, Handoll H, Kurrle S, Madhok R, Murray G, Quinn K, Torgerson D. Geriatric rehabilitation following fractures in older people: A systematic review. Health Technol Assess 2000; 4:1-111.
71. Tinetti ME, Baker DI, Gottschalk M, Williams CS, Pollack D, Garrett P, Gill TM, Marottoli RA, Acampora D. Home-based multicomponent rehabilitation program for older persons after hip fracture: A randomized trial. Arch Phys Med Rehabil 1999; 80:916-922.
72. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Engl J Med 1992; 327:1637-1642.
73. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. J Bone Miner Res 2000; 15:1113-1118.
74. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, Nebiker M, Theiler R, Pfeifer M, Begerow B, Lew RA, Conzelmann M. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: A randomized controlled trial. J Bone Miner Res 2003; 18:343-351.

75. Juby AG, De Geus-Wenceslau CM. Evaluation of osteoporosis treatment in seniors after hip fracture. Osteoporos Int 2002; 13:205-210.
76. Boonen S, Autier P, Barette M, Vanderschueren D, Lips P, Haentjens P. Functional outcome and quality of life following hip fracture in elderly women: A one year prospective controlled study. Osteoporos Int 2004; 15:87-94.
77. Dirschl DR, Henderson RC, Oakley WC. Accelerated bone mineral loss following a hip fracture: A prospective longitudinal study. Bone 1997; 21:79-82.

Το σύστημα RANK/RANKL/OPG: Σύντομη Ανασκόπηση

Κ. ΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΣ, Γ. ΣΚΑΡΑΝΤΑΒΟΣ
Μονάδα Μεταβολισμού Οστών, Α΄ Ορθοπαιδική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Περίληψη

Η οστική ανακατασκευή είναι μια συνεχής και συζευγμένη διαδικασία που συνίσταται στην καταστροφή και απορρόφηση γερασμένου οστού, που επιτελείται από τις οστεοκλάστες, και την παραγωγή νέου οστίτη ιστού, από τους οστεοβλάστες. Αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα στην ενήλικο ζωή απαντάται σε μια πλειάδα σκελετικών παθήσεων, και μπορεί να προκαλέσει διαταραχή του ρυθμού της οστικής ανακατασκευής προς όφελος της οστικής απορρόφησης, με τελικό αποτέλεσμα την ελάπτωση της μηχανικής αντοχής του οστού. Η ανακάλυψη του συστήματος πρωτεϊνών RANK/RANKL/OPG αποτελεί μια σημαντική εξέλιξη στον τομέα της κατανόησης των μηχανισμών που ρυθμίζουν τη διαφοροποίηση και ενεργοποίηση των οστεοκλαστών καθώς επίσης και την επιβίωσή τους. Η ένωση του RANKL με τον υποδοχέα RANK που βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη των πρόδρομων οστεοκλαστών κινητοποιεί ένα καταρράκτη αντιδράσεων που προάγει τη δημιουργία και ενεργοποίηση ώριμων οστεοκλαστών, με αποτέλεσμα να ευνοείται η οστική απορρόφηση, ενώ το σύστημα αναστέλλεται με την ένωση της OPG με τον RANKL. Στην παρούσα ανασκόπηση στοχεύουμε σε μια συνοπτική παρουσίαση του πολύπλοκου αυτού συστήματος με βάση τις πλέον πρόσφατα δημοσιευμένες ερευνητικές εργασίες, υπογραμμίζοντας το βασικό ρόλο των RANK/RANKL/OPG στην οστική απορρόφηση σε μια πλειάδα παθήσεων του μυοσκελετικού συστήματος όπως η οστεοπόρωση, οι χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις, η μεταστατική οστική νόσος και άλλες παθολογικές καταστάσεις.

Λέξεις κλειδιά: Οστεοκλάστη, Οστική εναλλαγή, Οστική απορρόφηση, RANK, RANKL, Οστεοπροτεγερίνη (OPG)

The RANK/RANKL/OPG System: Mini-review

K. STATHOPOULOS, G. SKARANTAVOS
Bone Metabolic Unit, 1st Orthopedic University Clinic, "Attikon" Athens University Hospital

Summary

Bone remodeling is a lifelong continuous coupled process, during which osteoclasts demineralise and resorb old bone and osteoblasts deposit new bone. Many adult skeletal diseases are due to excess osteoclastic activity, leading to an imbalance in bone remodeling that favours bone resorption, thus finally compromising bone strength. The discovery of the RANK/RANKL/OPG system is currently considered as a major breakthrough in our understanding of the mechanisms that control and regulate osteoclastogenesis, osteoclast differentiation and activation and osteoclast apoptosis. The binding of RANKL with RANK, who has a transmembrane domain on osteoclast precursors, initiates an internal signaling cascade that results in the expression of various genes and thus facilitates the differentiation of monocytes into osteoclasts and also the activation of mature osteoclasts, and finally promoting bone resorption. OPG acts as a decoy receptor by binding with high affinity to RANKL, therefore preventing the interaction with RANK. In this mini review, we provide an overview of recently published studies in order to present the basic concepts of this complex system, underlying at the same time the major importance of RANK/RANKL/OPG in the pathogenesis of multiple diseases of the musculoskeletal system, such as osteoporosis, chronic inflammatory disorders and bone (osteolytic) metastases among others.

Keywords: Osteoclast, Bone remodelling, Bone resorption, Receptor activator of nuclear factor kappa beta (RANK), Receptor activator of nuclear factor kappa beta ligand (RANKL), Osteoprotegerin (OPG)Auto-immune Diseases

Εισαγωγή

Η οστική ανακατασκευή είναι μια συζευγμένη διαδικασία που επιτελείται σε όλη τη διάρκεια της ζωής, με στόχο α) την καταστροφή και απομάκρυνση του γερασμένου οστού και την αντικατάστασή του με νέο οστίτη ιστό σε διάφορα σημεία του σκελετού και β) την προσαρμογή στα μηχανικά ερεθίσματα [1]. Πραγματοποιείται από τις βασικές πολυκυτταρικές μονάδες (Basic Multicellular Units, BMUs) που αποτελούνται από οστεοκλάστες, οστεοκύτταρα, οστεοβλάστες, και επενδυματικά κύτταρα. Η φάση της οστικής απορρόφησης πραγματοποιείται από τους οστεοκλάστες, που είναι πολυπύρηνα κύτταρα που προέρχονται από τη σειρά των πολυδύναμων αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων του μυελού των οστών. Αντίθετα, η φάση της οστικής παραγωγής πραγματοποιείται κυρίως από τους οστεοβλάστες, που είναι μονοπύρηνα κύτταρα που προέρχονται από τη σειρά των πολυδύναμων αρχέγονων μεσεγχυματικών κυττάρων. Τα οστεοκύτταρα έχουν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο για την αντίληψη και επεξεργασία των μηχανικών ερεθισμάτων από το εξωτερικό περιβάλλον και ρυθμίζουν την μετάδοση σημάτων που αφορούν στην οστική ανακατασκευή [2] (Εικόνα 1). Ο ρυθμός της οστικής ανακατασκευής έχει ιδιαίτερη σημασία για τη διατήρηση της μηχανικής αντοχής του οστού, και καθορίζεται πρωτίστως από μηχανικούς αλλά και και βιοχημικούς παράγοντες, όπως ορμόνες, κυτοκίνες και άλλες πρωτεΐνες. Αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα στην ενήλικο ζωή απαντάται σε μια πλειάδα σκελετικών παθήσεων, όπως η οστεοπόρωση, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η μεταστατική οστική νόσος κ.ά., και δύναται να προκαλέσει διαταραχή του ρυθμού της οστικής ανακατασκευής προς όφελος της οστικής απορρόφησης, με τελικό αποτέλεσμα την ελάττωση της μηχανικής αντοχής του οστού [3]. Ο ακριβής μηχανισμός της διαφοροποίησης των οστεοκλαστών από τις πρόδρομές τους μορφές κυττάρων, καθώς και της ενεργοποίησης των ώριμων οστεοκλαστών ώστε να επιτελέσουν την οστική απορρόφηση, βρίσκεται στο επίκεντρο της έρευνας στον τομέα της βιολογίας του οστού τα τελευταία τουλάχιστον 15 χρόνια. Η ανακάλυψη της οστεοπροτεγερίνης (OPG) σχεδόν ταυτόχρονα από δυο διαφορετικές ερευνητικές ομάδες, και η αναγνώριση του συστήματος RANK/RANKL/OPG, έδωσε απάντηση σ' αυτό το βασικό ερώτημα του τρόπου με τον οποίο δημιουργούνται και ενεργοποιούνται οι οστεοκλάστες, επιβεβαιώνοντας ότι το σύστημα αυτό βρίσκεται υπό τον έλεγχο των οστεοβλαστών και προοστεοβλαστικών κυττάρων, και επομένως αποδεικνύοντας με τον καλύτερο τρόπο ότι η οστική ανακατασκευή είναι μια συζευγμένη διαδικασία [4-6].

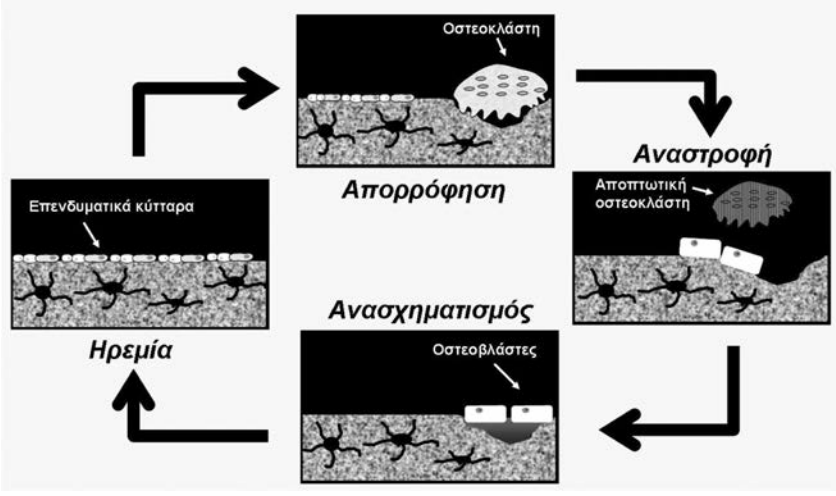
Δομικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά των RANK, RANKL, OPG

RANK

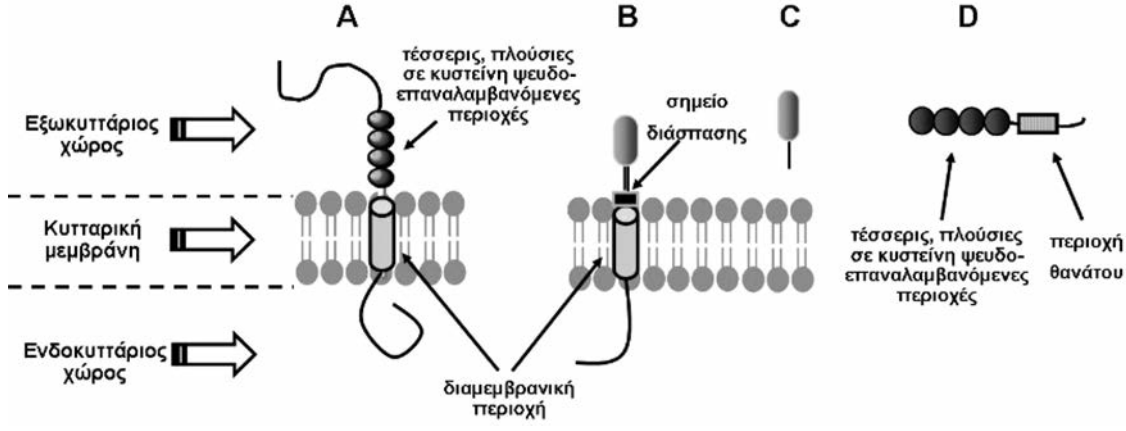
Η πρωτεΐνη RANK (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa beta) ανακαλύφθηκε από τους Anderson και συνεργάτες το 1997 και αποτελεί μέλος της οικογένειας των υποδοχέων του TNF (Tumor Necrosis Factor Receptors, TNFR) [4]. Πρόκειται για τύπου Ι διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που αποτελείται από 616 αμινοξέα και ο γονιδιακός της τόπος βρίσκεται στο χρωμόσωμα 18q22. Αποτελείται από ένα αμινοτελικό εξωκυτταρικό τμήμα, ένα μικρό διαμεμβρανικό τμήμα που απαρτίζεται από 21 αμινοξέα, και ένα μεγάλο καρβοξυτελικό ενδοκυττάριο τμήμα (Εικόνα 2). Εκφράζεται στην επιφάνεια πολλών διαφορετικών κυττάρων, ειδικά όμως των πρόδρομων οστεοκλαστών (κυκλοφορούντα μακροφάγα) [7], των ώριμων οστεοκλαστών [8], των δενδριτικών κυττάρων [4], καρκινικών κυττάρων του προστάτη [9], κ.ά. Η ενεργοποίηση του RANK από τον RANKL κινητοποιεί έναν καταρράκτη αντιδράσεων με αποτέλεσμα την έκφραση γονιδίων που προάγουν τη διαφοροποίηση των μακροφάγων. προς οστεοκλάστες, καθώς και την ενεργοποίηση των ώριμων οστεοκλαστών [10].

RANKL

Είναι πρωτεΐνη που αποτελεί επίσης μέλος της οικογένειας των TNFR, αποτελείται από 317 ή 270 αμινοξέα στις δυο διαμεμβρανικές ισομορφές της, και ο γονιδιακός της τόπος βρίσκεται στο 13q14 χρωμόσωμα. Ανευρίσκεται είτε ως διαμεμβρανική πρωτεΐνη ή, όταν αποσπάται ενζυμικά το εξωκυττάριο τμήμα της, ως εκκριτική πρωτεΐνη 243 αμινοξέων που διατηρεί τη δραστικότητά της [10] (Εικόνα 2). Παράγεται από κύτταρα της σειράς των οστεοβλαστών, του μυελού των οστών, ενεργοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα, Β λεμφοκύτταρα, κύτταρα του αρθρικού υμένα, ινοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα, χονδροκύτταρα, κ.ά. [5,11]. Εκφράζεται σε υψηλούς τίτλους σε μια πλειάδα ιστών, και κυρίως στο μυελό των οστών, στους περιφερικούς λεμφαδένες, το θύμο αδένα, τον σπλήνα, το ήπαρ, την καρδιά, τους πνεύμονες, το δέρμα, τους σκελετικούς μυς, το νεφρό, το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα κ.ά. [12]. Η έκφρασή του επηρεάζεται από ορμόνες (παραθορμόνη, γλυκοκορτικοειδή, αυξητική



Εικ. 1. Ο κύκλος της οστικής ανακατασκευής.

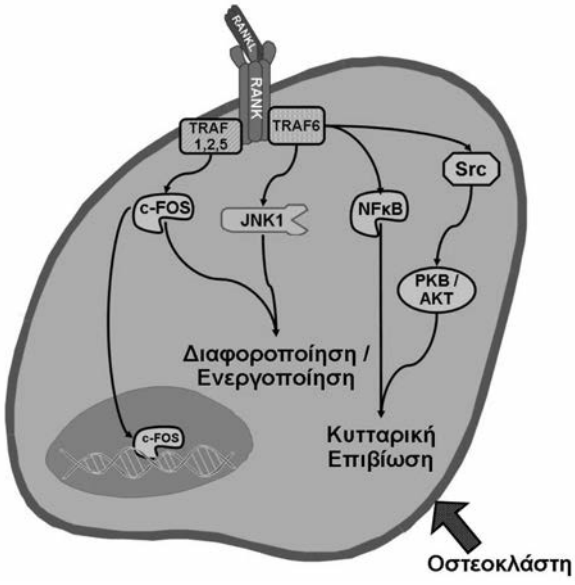


Εικ. 2. Σχηματική αναπαράσταση των RANK, RANKL, OPG. **A:** RANK, **B:** RANKL, **C:** Διαλυτή (ελεύθερη) μορφή του RANKL **D:** OPG.

ορμόνη, βιταμίνη D, οιστρογόνα), κυτοκίνες (IL 1, IL 7, IL13, IL17 κ.ά.), αυξητικούς παράγοντες (TGF-β), και άλλα πεπτίδια (β-κατενίνη, κ.ά.) [12]. Πρόσφατες εργασίες αναφέρουν ότι η β-κατενίνη, που είναι μέλος του συστήματος πρωτεϊνών Wnt, πιθανόν επηρεάζει την έκφραση του RANKL [13]. Ο RANKL παίζει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο σε διάφορα στάδια της διαφοροποίησης των οστεοκλαστών, αφού καθορίζει την σύντηξη των πρόδρομων οστεοκλαστών ώστε να σχηματιστούν πολυπύρηνα κύτταρα, τη διαφοροποίησή τους σε ώριμους οστεοκλάστες, την προσκόλλησή τους στην επιφάνεια του οστού καθώς και την ενεργοποίησή τους ώστε να επιτελέσουν την οστική απορρόφηση, ενώ ενέχεται και στην απόπτωση των οστεοκλαστών, με αποτέλεσμα να αυξάνει τον χρόνο επιβίωσής τους [12].

OPG

Η Οστεοπροτεγερίνη (OPG) ανακαλύφθηκε το 1997 ως το πρώτο στοιχείο στο σύστημα RANK/RANKL/OPG, και είναι μια διαλυτή γλυκοπρωτεΐνη της οικογένειας των TNFR που αποτελείται από 401 αμινοξέα [10]. Ονομάστηκε έτσι από το προστατευτικό αποτέλεσμα που



Εικ. 3. Η σύνδεση του RANKL με τον RANK κινητοποιεί έναν καταρράκτη βιοχημικών αντιδράσεων με αποτέλεσμα τη διαφοροποίηση, ενεργοποίηση και επιβίωση των οστεοκλαστών.

ασκεί στα οστά (από τα Λατινικά os που σημαίνει οστούν και protegere προστατεύω). Δεν διαθέτει διαμεμβρανικό ούτε ενδοκυττάριο τμήμα, (Εικόνα 2) αλλά κυκλοφορεί στο αίμα και παράγεται από κύτταρα της οστεοβλαστικής σειράς, οστεοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα και κύτταρα των λείων μυϊκών ινών [14]. Εκφράζεται σε πολλούς ιστούς, όπως στα οστά, το ήπαρ, την καρδιά, το έντερο, τους πνεύμονες, τον θυροειδή αδένα, το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα κ.ά. [12]. Η έκφραση και έκκρισή της ρυθμίζεται από πολλούς παράγοντες: οι IL1, TNF-a, TGF-β αυξάνουν την έκκρισή της, ενώ η παραθορμόνη, η βιταμίνη D και η PGE-2 την ελαττώνουν. Η OPG λειτουργεί ως παραπλανητικός υποδοχέας που ενώνεται με υψηλή χημική συγγένεια με τον RANKL, τόσο στη διαμεμβρανική όσο και στην εκκριτική του μορφή, εμποδίζοντας την ένωσή του με τον RANK [10].

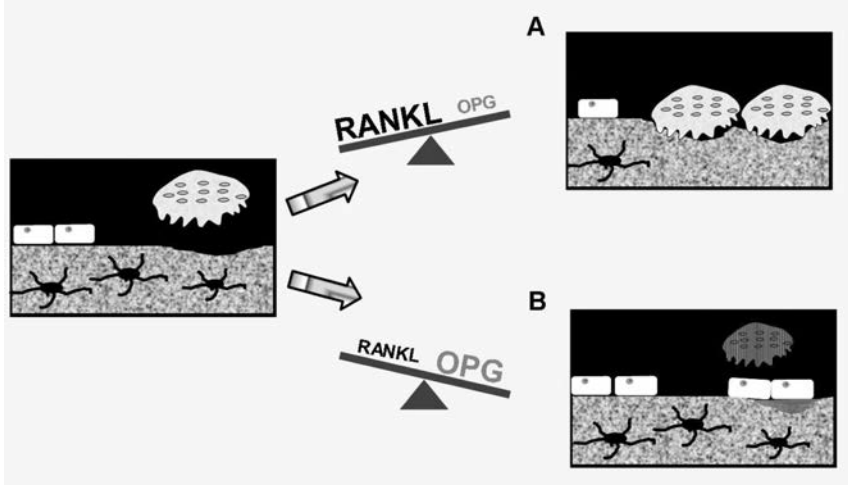
Το σύστημα RANK/RANKL/OPG

Η παρατήρηση ότι η αλληλεπίδραση του RANKL με τον RANK είναι ένα βασικό βήμα στη διαφοροποίηση και ενεργοποίηση των οστεοκλαστών ακολουθήθηκε από την προσπάθεια να αποκρυπτογραφηθούν οι μοριακοί μηχανισμοί που ακολουθούν αυτό το αρχικό βήμα. Ο RANKL, που παράγεται όπως αναφέραμε από οστεοβλάστες και κύτταρα της οστεοβλαστικής σειράς, συνδέεται με τον RANK που βρίσκεται στην επιφάνεια των πρόδρομων οστεοκλαστών, κινητοποιώντας έναν καταρράκτη αντιδράσεων. Σήμερα γνωρίζουμε ότι αμέσως μετά την ένωση του RANKL με τον RANK πραγματοποιείται ενεργοποίηση μιας σειράς κυτταροπλασματικών πρωτεϊνών, των GAB-2 και TRAF (TNF receptor associated factor) και ειδικά των TRAF-2, TRAF-5 και TRAF-6, που είναι και η σημαντικότερη [7,15,16]. Αυτές ενεργοποιούν στη συνέχεια άλλα κατιόντα μονοπάτια (Σύστημα Src κινάσης, NFAT-c1, NFkB, c-Fos, c-Jun N terminal kinase (JNK), MAPK κ.ά.) (Εικόνα 3) με τελικό αποτέλεσμα την έκφραση γονιδίων που ευνοούν τη διαφοροποίηση των μονοκυττάρων σε οστεοκλάστες καθώς και την ενεργοποίηση των ώριμων οστεοκλαστών, ευνοώντας την οστική απορρόφηση [12]. Στον ώριμο οστεοκλάστη, η ένωση RANKL/RANK γνωρίζουμε ότι προκαλεί εσωτερικές δομικές αλλαγές, με επανατοποθέτηση του κυτοσκελετού ακτίνης, και επίσης ότι διευκολύνει τη δημιουργία ισχυρής σύνδεσης της βασικής του μεμβράνης με την επιφάνεια του οστού, ώστε να δημιουργηθεί ένα κλειστό διαμέρισμα που θα αποτελέσει την κοιλότητα απορρόφησης [3,17]. Επίσης, ο RANKL αποδείχθηκε ότι επηρεάζει την απόπτωση των ώριμων οστεοκλαστών, παρατείνοντας το χρόνο επιβίωσής τους, τόσο in vitro όσο και in vivo, ίσως επάγοντας τη δραστηριότητα του NF-κB [18,19]. Αντίθετα, η Οστεοπροτεγερίνη (OPG), είναι ένας παραπλανητικός υποδοχέας για τον RANKL, εμποδίζοντας έτσι την ένωσή του με τον RANK, με αποτέλεσμα να αποτελεί αναστολέα της διαφοροποίησης και ενεργοποίησης των οστεοκλαστών, και επομένως και της οστικής απορρόφησης [20]. Η αναλογία RANKL/OPG ρυθμίζεται με την επίδραση ορμονών, κυτοκινών και πεπτιδίων. Έτσι, τα οιστρογόνα και ο TGF-β θεωρείται ότι ελαττώνουν την αναλογία RANKL/OPG με τελικό αποτέλεσμα αναστολή της οστικής απορρόφησης, ενώ η κορτιζόλη, η παραθορμόνη, η βιταμίνη D, οι ιντερλευκίνες IL1, IL11, ο TNF-a και η PGE-2 αυξάνουν το κλάσμα αυξάνοντας την παραγωγή RANKL, με τελικό αποτέλεσμα την αυξημένη οστική απορρόφηση [21] (Εικόνα 4).

Ρόλος του RANKL σε παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα

Μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση

Πολυάριθμες μελέτες την τελευταία δεκαετία έχουν αποδείξει ότι η έλλειψη οιστρογόνων αποτελεί σημαν-



Εικ. 4. Α. Η αύξηση της αναλογίας RANKL/OPG επάγει την οστεοκλαστική δραστηριότητα (οστική απορρόφηση). **Β.** Η ελάπτωση της αναλογίας RANKL/OPG αναστέλλει την οστική απορρόφηση.

τική αιτία για την πρόκληση οστεοπόρωσης μετά την εμμηνόπαυση [22,23]. Τα προστατευτικά αποτελέσματα των οιστρογόνων στο οστούν οφείλονται στις ιδιότητές τους να προκαλούν ελάττωση της δημιουργίας οστεοκλαστών, αυξημένη απόπτωση οστεοκλαστών και ελαττωμένη ικανότητα των οστεοκλαστών να απορροφούν οστούν [24]. Η ανακάλυψη του συστήματος RANK/RANKL/OPG έδωσε την ευκαιρία για μια σειρά ερευνητικές εργασίες με στόχο την διασαφήνιση της σχέσης του με τα επίπεδα οιστρογόνων, σε μια προσπάθεια να διαλευκανθεί η παθογένεια της οστεοπόρωσης. Πράγματι, σε μελέτες σε πειραματόζωα αποδείχθηκε καταρχήν ότι ωοθηκεκτομηθέντα ποντίκια είχαν υψηλά επίπεδα RANKL ορού [25]. Μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν ότι τα επίπεδα RANKL ήταν 2 με 3 φορές υψηλότερα σε επίπεδο ιστού στο μυελό των οστών σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε σύγκριση με προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή με μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λάμβαναν θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα. Επίσης, οι γυναίκες αυτές με υψηλά επίπεδα RANKL, αποδείχθηκε ότι είχαν υψηλότερες τιμές δεικτών οστικής απορρόφησης. Πάντως, τα επίπεδα RANKL στον ορό ήταν παραπλήσια και στις 3 ομάδες γυναικών [26]. Άλλη πρόσφατη εργασία σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση υποστηρίζει τη θεωρία πως η ένδεια οιστρογόνων αυξάνει την οστεοκλαστογένεση (και επομένως την οστική απορρόφηση) μέσω της αυξημένης παραγωγής (ενδεχομένως από τα Τ-λεμφοκύτταρα) του TNF-α και του RANKL [27]. Συνολικά αυτές οι εργασίες υποστηρίζουν την άποψη ότι η έλλειψη οιστρογόνων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες προκαλεί αύξηση των επιπέδων RANKL, με αποτέλεσμα αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα και αυξημένο κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων.

Φλεγμονώδεις (αυτοάνοσες) αρθρίτιδες

Η παραarθρική οστική αραίωση είναι συνηθισμένο εύρημα σε φλεγμονώδεις αρθρίτιδες όπως η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (Ρ.Α.) και η Ψωριασική Αρθρίτιδα. Είναι αποτέλεσμα διαταραχής της οστικής ανακατασκευής στα πλαίσια χρόνιας φλεγμονής, και εκδηλώνεται ως εντοπισμένη (τοπική) οστική απώλεια με την εμφάνιση οστικών διαβρώσεων ή γενικευμένη απώλεια με τη μορφή της οστεοπόρωσης [12]. Οι οστεοκλάστες αποτελούν τον βασικό κυτταρικό πληθυσμό που προκαλεί τις οστικές διαβρώσεις στην Ρ.Α., και εργασίες σε πειραματόζωα δείχνουν ότι λειτουργικές οστεοκλάστες δημιουργούνται εντός μόνο λίγων ημερών από την έναρξη της φλεγμονής [28,29]. Πολυάριθμες εργασίες τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους έχουν αποδείξει το ρόλο του συστήματος RANK/RANKL/OPG στην παθογένεια της αρθρικής και παραarθρικής οστικής καταστροφής σε ασθενείς με Ρ.Α. [30]. Υψηλότερα επίπεδα RANKL ανευρίσκονται στον αρθρικό υμένα ασθενών με ενεργό Ρ.Α. σε

σύγκριση με ασθενείς σε ύφεση της νόσου [31], και η ενεργός φλεγμονή του αρθρικού υμένα και ειδικά οι ινοβλάστες και τα ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα του υμένα θεωρούνται σημαντικοί παράγοντες που αυξάνουν την παραγωγή του RANKL [32,33]. Σε συστηματικό επίπεδο, σε ασθενείς με Ρ.Α., τα επίπεδα RANKL ορού σε ορισμένες εργασίες σχετίζονται θετικά με βιοχημικούς δείκτες οστικής απορρόφησης και έχουν αντίστροφη συσχέτιση με την οστική πυκνότητα του ισχίου στους ασθενείς αυτούς [34,35].

Μεταστατική οστική νόσος και πολλαπλούν μυέλωμα

Ο καρκίνος του προστάτη, του μαστού και του πνεύμονα, και άλλοι λιγότερο συχνά, συσχετίζονται με μεταστάσεις στα οστά, οστεοβλαστικού ή, κυρίως, οστεολυτικού τύπου. Οι οστεολυτικές μεταστάσεις αποτελούν περιοχές τοπικής καταστροφής εξαιτίας αυξημένης τοπικά οστικής απορρόφησης. Οι μεταστάσεις αυτές εκδηλώνονται με έντονο πόνο, υπερασβεστιαιμία, πιεστικά φαινόμενα επί του νωτιαίου μυελού, ή παθολογικά κατάγματα. Αν και η παθογένεια των οστεολυτικών μεταστάσεων είναι περίπλοκη και όχι πλήρως διασαφηνισμένη, εντούτοις, η αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα στις περιπτώσεις αυτές θεωρείται ότι προκαλείται εξαιτίας της απελευθέρωσης πολυάριθμων κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων, όπως των PTH-Rp, IL-1, 1L-6, IL11, TNF-α. Αυτές, με τη σειρά τους, προκαλούν αύξηση της έκφρασης του RANKL, επάγοντας την οστεοκλαστογένεση και την οστεοκλαστική δραστηριότητα [29,36,37]. Πρόσφατη μελέτη μάλιστα σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις από καρκίνο του προστάτη, πνεύμονα ή μαστού σε σύγκριση με υγιείς απέδειξαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα RANKL στον ορό αυτών των ασθενών [38].

Το πολλαπλούν μυέλωμα είναι μια κακοήθεια του αιμοποιητικού συστήματος που χαρακτηρίζεται από κακοήθη εξαλλαγή των πλασματοκυττάρων, και εκδηλώνεται συχνά με οστικά άλγη και παθολογικά κατάγματα. Οι οστικές αυτές εκδηλώσεις προκαλούνται από υπερβολική οστική απορρόφηση και ελαττωμένη οστική παραγωγή, και ελέγχονται από τις οστεοκλάστες. Η αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα οφείλεται στη δράση διαφόρων κυτοκινών καθώς και του RANKL [39]. Είναι πιθανόν, τα αυξημένα επίπεδα RANKL να οφείλονται στην παραγωγή του από τα κύτταρα του μυελώματος [40]. Επίσης, μια εργασία έδειξε συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης του RANKL από τα κύτταρα του μυελώματος, και της ικανότητας αυτών των κυττάρων να προκαλούν οστική καταστροφή [41].

Συμπεράσματα

Η ανακάλυψη του συστήματος RANK/RANKL/OPG θεωρείται σήμερα κεφαλαιώδους σημασίας για την κατανόηση του μηχανισμού της οστικής ανακατασκευής και της παθοφυσιολογίας της (τοπικής ή γενικευμένης) οστικής απώλειας λόγω αυξημένης οστεοκλαστικής δραστηριότητας σε μια σειρά παθήσεων όπως η οστεοπόρωση, οι φλεγμονώδεις αρθρίτιδες, οι οστικές μεταστάσεις και άλλες. Το σύστημα αυτό αποδεικνύει και σε βιοχημικό επίπεδο ότι η οστική ανακατασκευή είναι μια συζευγμένη διαδικασία που επιτυγχάνεται με τη σύμπραξη οστεοκλαστών και οστεοβλαστών ως ομάδων κυττάρων που επικοινωνούν με σήματα, τόσο στο φυσιολογικό οστούν, όσο και σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις οπότε και η αναλογία τους αλλάζει δυσμενώς, προάγοντας την οστική απώλεια. Το σύστημα ρυθμίζει τις διαδικασίες διαφοροποίησης και ενεργοποίησης καθώς και απόπτωσης των οστεοκλαστών, με την επίδραση διαφόρων ορμονών και κυτοκινών και η σύγχρονη γνώση του καταρράκτη των αντιδράσεων που προκαλεί η ένωση του RANKL με τον RANK κατευθύνει την έρευνα προς την ανακάλυψη νέων φαρμακευτικών θεραπευτικών παραγόντων για μια πλειάδα παθήσεων του σκελετικού συστήματος.

Correspondence
K. Stathopoulos,
Ksilouri 28-30, Likovrisi,
Postal Code 14123, Athens, Greece
E-mail: kossta51@hotmail.com

Αλληλογραφία
Κωνσταντίνος Σταθόπουλος,
Ξυλούρη 28-30, Λυκόβρυση,
ΤΚ 14123 Αθήνα
E-mail: kossta51@hotmail.com

Βιβλιογραφία

1. Seeman E, Delmas PD (2006). Bone Quality - The Material and Structural Basis of Bone Strength and Fragility. N Engl J Med 354:2250-2261.
2. Bonewald LF, Johnson ML (2008). Osteocytes, mechanosensing and Wnt signalling. Bone 42:606.
3. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL (2003). Osteoclast differentiation and activation. Nature 423:337-342.
4. Anderson DM, et al (1997). A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. Nature 390:175-179.
5. Lacey DL, et al. (1998). Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. Cell 93:165-176.
6. Yasuda H, et al. (1999). A novel molecular mechanism modulating osteoclast differentiation and function. Bone 25:109-113.
7. Mosheimer BA, et al. (2005). Syndecan-1 is involved in osteoprotegerin-induced chemotaxis in human peripheral blood monocytes. J Clin Endocrinol Metab 90:2964-2971.
8. Kong YY, et al. (1999). OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. Nature 397:315-323.
9. Chen G, et al. (2006). Expression of RANKL/RANK/OPG in primary and metastatic human prostate cancer as markers of disease stage and functional regulation. Cancer 107:289-298.
10. Wright HL, et al (2009). RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease. Curr Rev Musculoskeletal Med 2:56-64.
11. Kartsogiannis V, et al (1999). Localisation of RNAKL (receptor activator of NFkB ligand) mRNA, and protein in skeletal and extraskeletal tissues. Bone 25:525-534.
12. Anandarajah AP (2008). Role of RANKL in bone diseases. Trends in Endocrin and Metabol 20:88-94.
13. Glass DA, et al. (2005). Canonical wnt signalling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. Dev Cell 8:751-764.
14. Woo KM, et al (2002). Osteoprotegerin is present on the membrane of osteoclasts isolated from mouse long bones. Exp Mol Med 34:347-352.
15. Dehm SM, Bonham K (2004). SRC gene expression in human cancer: the role of transcriptional activation. Biochem Cell Biol 82:263-274.
16. Naito A, et al. (1999). Severe osteopetrosis, defective interleukin-1 signalling and lymph node organogenesis in TRAF6-deficient mice. Genes Cells 4:353-362.
17. Burgess TL, et al (1999). The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. J Cell Biol 145:527-538.
18. Jimi E, et al (1999). Osteoclast differentiation factor acts as a multifunctional regulator in murine osteoclast differentiation and function. J Immunol 163:434-442.
19. Lacey DL, et al (2000). Osteoprotegerin ligand modulates murine osteoclast survival in vitro and in vivo Am J Pathol 157:435-448.
20. Romas E (2009). Clinical applications of RANK-ligand inhibition. Int Med J 39:110-116.
21. Geusens P (2009). Emerging treatments for postmenopausal osteoporosis-focus on denosumab. Clin Interv. Aging 4:241-250.
22. Riggs BL, et al (2002). Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. Endocr Rev 23:279-302.
23. Sambrook P, Cooper C (2006). Osteoporosis. Lancet 367:2010-2018.
24. Manolagas SC (2002). Sex steroids and bone. Recent Prog Horm Res 57:385-409.
25. Miyazaki T, et al (2004). Changes in receptor activator of nuclear factor kB and its ligand, osteoprotegerin, bone type alkaline phosphatase and tartrate resistant acid phosphatase in ovariectomized rats. J Cell Biochem 93:503-512.
26. Eghbali-Fatourechi G, et al (2003). Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. J Clin Invest 111:1221-1230.
27. D' Amelio P, et al (2008). Estrogen deficiency increases osteoclastogenesis up regulating T cells activity: a key mechanism in osteoporosis. Bone 43:92-100.
28. Schett G, et al (2005). Analysis of the kinetics of osteoclastogenesis in arthritic rats. Arthritis Rheum 52:3192-3201.
29. Kearns AE, et al (2008). Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodelling in health and disease. Endocr Rev 29(2):155-192.
30. Kotake S, et al (2001). Activated human T cells

directly induce osteoclastogenesis from human monocytes; Possible role of T cells in bone destruction in rheumatoid arthritis patients. Arthritis Rheum 44:1003-1012.
31. Gravallese EM, et al (2000). Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. Arthritis Rheum 43:250-258.
32. Shigeyama Y, et al (2000). Expression of osteoclast differentiation factor in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 43:2523-2530.
33. Crotti T, et al (2002). Receptor activator NF-kB ligand (RANKL) expression in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy, osteoarthritis and from normal patients; Semiquantitative and quantitative analysis. Ann Rheum Dis 61:1047-1054.
34. Haynes DR, et al (2001). Osteoprotegerin and receptor activator NF-kB ligand (RANKL) regulate osteoclast formation by cells in the human rheumatoid arthritis joint. Rheumatology 40:623-630.
35. Guesens PP, et al (2006). The ratio of circulating osteoprotegerin to RANKL in early rheumatoid arthritis predicts later joint destruction. Arthritis Rheum 54:1772-1777.
36. Dunstan CR (2005). The role of RANK, RANK ligand and osteoprotegerin in the lytic effects and growth of bone metastases.In Textbook of Bone Metastases 51-62 (Eds Jasmin C et al.) Chichester: John Wiley and Sons, Ltd.
37. Brown JM, et al (2001). Osteoprotegerin and RANK ligand expression in prostate cancer. Urology 57:611-616.
38. Mountzios G, et al (2007). Abnormal bone remodelling process is due to an imbalance in the receptor activator nuclear factor kB ligand (RANKL)/Osteoprotegerin (OPG) axis in patients with solid tumors metastatic to the skeleton. Acta Oncol (Madr) 45:221-229.
39. Roux S and Mariette X (2004). The high rate of bone resorption in multiple myeloma is due to RANK (Receptor activator of nuclear factor-kB) and RANK ligand expression. Leyk Lymphoma 45:1111-1118.
40. Lai FP, et al (2004). Myeloma cells can directly contribute to the pool of RANKL in bone bypassing the classical stromal and osteoblast pathway of osteoclast stimulation. Br J Haematol 126:192-201.
41. Farrugia AN, et al (2003). Receptor activator of nuclear factor kB ligand expression by human myeloma cells mediates osteoclast formation in vitro and correlates with bone destruction in vivo. Cancer Res 63:5438-5445.

ΟΣΤΟΥΝ (2009) 20 (4): 223-228 Ανασκόπηση

Ο ρόλος της γλυκοζαμίνης στην οστεοαρθρίτιδα

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

Περίληψη

Μακροπρόθεσμες μελέτες για τις δράσεις των γλυκοζαμινών αναμένονται. Επί του παρόντος μόνο βραχυπρόθεσμες εργασίες είναι διαθέσιμες. Είναι γνωστό ότι ανακουφίζουν από τον πόνο και διαπιστώθηκε κλινικά ότι μειώνουν το ποσοστό στένωσης μεσάρθριου διαστήματος στην οστεοαρθρίτιδα του γονάτου, ενώ οι παρενέργειες είναι λιγότερες όταν συγκρίνονται με τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα και ακόμη και με placebo σκευάσματα. Είναι πιθανότατα ασφαλής ουσίες, αλλά δεν υπάρχουν ικανά στοιχεία για την αποτελεσματικότητά τους. Το ιδανικό σκεύασμα θα ήταν ένα φυσικό συστατικό του ανθρώπινου χόνδρου, που να τροποποιεί τη φυσική εξέλιξη της νόσου. Είναι πιθανό ότι μακροχρόνιες κλινικές μελέτες με γλυκοζαμίνη μπορεί να οδηγήσουν σε τροποποίηση των ενδείξεων στη χειρουργική αντικατάσταση των αρθρώσεων ή του χρονικού διαστήματος που οι ασθενείς θα μπορούν να ζουν με ΟΑ προτού προκληθεί σημαντική κινητική δυσλειτουργία.

Λέξεις κλειδιά: Γλυκοζαμίνη, Οστεοαρθρίτιδα

Role of glucosamine in osteoarthritis

S.P. GALANAKOS[1], A.F. MAVROGENIS[2], V. NIKOLAIDES[1], P.J. PAPAGELOPOULOS[2], D.S. KORRES[3]
[1] Fourth Orthopaedic Department, KAT Hospital, Kifisia, Athens, Greece
[2] First Department of Orthopaedics, Athens University Medical School, Athens, Greece
[3] Third Department of Orthopaedics, Athens University Medical School, Athens, Greece

Summary

Long-term follow-up studies on the effects of glucosamine preparations are still awaited. At present, only short-term results are available. They are known to relieve pain and decrease the rate of joint space narrowing clinically in osteoarthritis of knee, whilst the side effects are less when compared to the anti-inflammatory drugs and even placebos. It is probably safe – but there is no good evidence that it works. It would be ideal to have a medication that is a normal constituent of the human cartilage, which modifies the natural history of the disease. It is possible that long-term clinical studies with glucosamine may result in modifications to the indications for joint surgery or the time patients can live with osteoarthritis before developing substantial disability.

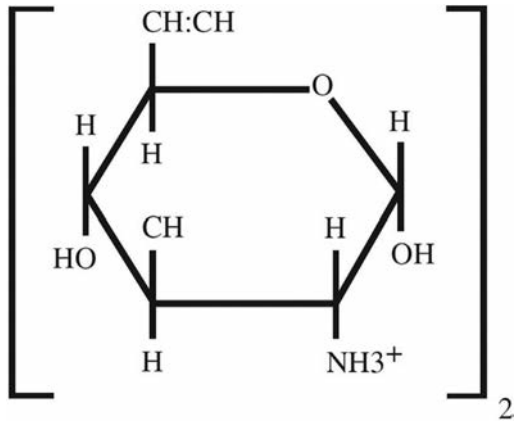
Keywords: Glucosamine, Osteoarthritis

Εισαγωγή

Η θειϊκή γλυκοζαμίνη είναι ένα φυσιολογικό συστατικό της εξωκυττάριας ουσίας του αρθρικού χόνδρου των θηλαστικών και του αρθρικού υγρού, το οποίο απαιτείται για τη σύνθεση των γλυκοζαμινογλυκανών (GAGSs) [1]. Επίσης βοηθά στη σύνθεση των βλεννωδών εκκρίσεων , οι οποίες δρουν ως λιπαντικοί ή προστατευτικοί παράγοντες στις ανθρώπινες αρθρώσεις.

Το 1956, ο Lennart Roden από την Στοκχόλμη, έδειξε πρώτος την από την υδροχλωρική γλυκοζαμίνη διεγειρόμενη παραγωγή θειϊκής χονδροϊτίνης στην χόνδρινη ουσία τουλάχιστον τρεις φορές περισσότερο από τις τιμές ελέγχου. Οι κλινικές μελέτες για τη χρήση της γλυκοζαμίνης ως θεραπεία για την οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ) του γόνατος ξεκίνησαν μόλις την δεκαετία του 1980.

Σήμερα πολλά σκευάσματα περιλαμβάνουν μαζί με τη θειϊκή χονδροϊτίνη, τις βιταμίνες C, D και E, μεταλλικά άλατα, βότανα καθώς και ιχνοστοιχεία (όπως ο ψευδάργυρος, το σελήνιο, το μαγνήσιο και ο χαλκός) [2].



Εικ. 1. Η χημική δομή της γλυκοζαμίνης.

Η γλυκοζαμίνη έγινε δημοφιλής τις τελευταίες δύο δεκαετίες στην θεραπεία της ΟΑ [3].

Η γλυκοζαμίνη και οι ιδιότητές της

Η γλυκοζαμίνη είναι αμινο-μονοσακχαρίτης που βρίσκεται στη χιτίνη, τις γλυκοπρωτεΐνες και τις GAGSs (παλαιότερα γνωστές ως βλεννοπολυσακχαρίτες), όπως το υαλουρονικό οξύ και η θειϊκή ηπαρίνη. Αποτελεί βασικό δομικό μόριο των αμινοσακχάρων και ως εκ τούτου είναι ένα σημαντικό συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος και των ενδοκυττάριων πρωτεϊνών [4]. Η χημική δομή της γλυκοζαμίνης φαίνεται στην Εικόνα 1.

Η γλυκοζαμίνη (2-αμινο-2-δεοξυ-α-D-γλυκόζη) είναι ένα από τα δύο συχνά εξαμινικά σάκχαρα (εξαμινικοί υδατάνθρακες) στα ανθρώπινα κύτταρα. Δομικώς η γλυκοζαμίνη είναι μια τροποποιημένη γλυκόζη με μια $–NH_3$ ομάδα να αντικαθιστά μια –OH ομάδα στον άνθρακα δύο (C-2). Η G6-P είναι ένας αμινομονασακχαρίτης (αμινοσάκχαρο) που παράγεται στο σώμα από τον συνδυασμό γλουταμίνης με φρουκτόζη με την ενζυμική δράση της γλυκοζαμινικής συνθετάσης [4].

Η γλυκοζαμίνη είναι διαθέσιμη στο εμπόριο σε τρεις τύπους: HCl γλυκοζαμίνη, θειϊκή γλυκοζαμίνη και N-ακετυλο-γλυκοζαμίνη. Και οι τρεις τύποι είναι υδατοδιαλυτοί. Σε ουδέτερο και φυσιολογικό PH, η αμινική ομάδα στη γλυκοζαμίνη υδρογονώνεται με αποτέλεσμα να αποκτά θετικό φορτίο. Οι μορφές άλατος της γλυκοζαμίνης περιέχουν ανιόντα για να εξουδετερώνουν το φορτίο.

Στην περίπτωση της υδροχλωρικής γλυκοζαμίνης, το ανιόν είναι το χλώριο και στην θειϊκή γλυκοζαμίνη το ανιόν είναι το θείον. Η N-ακετυλο-γλυκοζαμίνη είναι μια μορφή μεταφοράς της γλυκοζαμίνης στην οποία η αμινική ομάδα ακετυλιώνεται και έτσι εξουδετερώνει το φορτίο της. Μέχρι σήμερα οι περισσότερες μελέτες που εξετάζουν τη δράση της γλυκοζαμίνης στην οστεοαρθρίτιδα έχουν πραγματοποιηθεί είτε με την θειϊκή είτε με τα χλωριούχα άλατα της γλυκοζαμίνης.

Η γλυκοζαμίνη που χρησιμοποιείται στα συμπληρώματα συνήθως παράγεται από οστρακοειδή [5]. Συνθετική γλυκοζαμίνη είναι επίσης διαθέσιμη.

Φαρμακοκινητική

Περίπου το 90% των γλυκοζαμινών που χορηγούνται από το στόμα ως άλατα γλυκοζαμίνης απορροφώνται από το λεπτό έντερο και από εκεί μεταφέρονται μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας στο ήπαρ. Φαίνεται ότι ένα σημαντικό κλάσμα της απορροφόμενης γλυκοζαμίνης καταβολίζεται κατά την πρώτη δίοδο της από το ήπαρ [6]. Οι υγιείς άνθρωποι έχουν συγκεντρώσεις γλυκοζαμίνης στον ορό 0.04 mmol/L όταν δεν καταναλώνουν συμπληρώματα γλυκοζαμίνης [7,8]. Πρόσληψη των συνιστώμενων δόσεων από το στόμα γλυκοζαμίνης στους ανθρώπους επιτυγχάνει επίπεδα ορού περίπου 0.06 mmol/L [9]. Δεν είναι προς το παρόν γνωστό πόση από την προσλαμβανόμενη δόση προσλαμβάνεται από τις αρθρώσεις στους ανθρώπους.

Πιο σχετικές κλινικές μελέτες χρησιμοποίησαν πρωτότυπη μορφή κρυσταλλικής θειϊκής γλυκοζαμίνης των 1500 mg, μια φορά την ημέρα, σε μορφή ευδιάλυτης σκόνης [10,11]. Αυτό αποτελεί συνταγογραφούμενο φάρμακο στις περισσότερες Ευρωπαϊκές και μη Ευρωπαϊκές χώρες. Οι Persiani και συν. [12] μελέτησαν τη φαρμακοκινητική της γλυκοζαμίνης και βρήκαν ότι είναι βιοδιαθέσιμη μετά από χορήγηση από το στόμα κρυσταλλικής θειϊκής γλυκοζαμίνης. Αυτή παραμένει στην κυκλοφορία και η φαρμακοκινητική της υποστηρίζει τη χορήγηση μια φορά ημερησίως.

Σταθερές μέγιστες συγκεντρώσεις μετά από θεραπευτική δόση από το στόμα 1500 mg δείχνουν βιοδιαθεσιμότητα σε συγκεντρώσεις που συμβαδίζουν με εκείνες που είναι αποτελεσματικές σε επιλεκτικά in vitro μοντέλα, γεγονός το οποίο πιθανώς να εξηγεί τα επιθυμητά κλινικά αποτελέσματα στην οστεοαρθρίτιδα.

Μηχανισμός δράσης της γλυκοζαμίνης στους ανθρώπινους ιστούς

Η γλυκοζαμίνη κατά προτίμηση ενσωματώνεται από χονδροκύτταρα στα συστατικά των GAG αλυσίδων στον άθικτο χόνδρο και διεγείρει τη σύνθεση των φυσιολο-

γικών πρωτεογλυκανών. Επίσης μειώνει την δράση των καταβολικών ενζύμων, συμπεριλαμβανομένων και των στρωματικών μεταλλοπρωτεασών (MMP) [13-15].

Σε ορισμένους ιστούς, η γλυκοζαμίνη έχει μεγαλύτερη χημική συγγένεια με τους μεταφορείς γλυκόζης από ό,τι με την ίδια την γλυκόζη και ενσωματώνεται σε γλυκοπρωτεΐνες πιο γρήγορα από ό,τι σε γλυκόζη [16]. Επίσης εμποδίζει την αποδόμηση του αρθρικού χόνδρου που επάγεται από την ιντερλευκίνη 1 και λιποπολυσακχαρίτες [17]. Αυτό συνηγορεί υπέρ της άποψης ότι η εξωγενής γλυκοζαμίνη δρα κυρίως ως υπόστρωμα για την βιοσύνθεση των βλεννοπολυσακχαριδών και βιοπολυμερών των αρθρώσεων και των οστών και έτσι συνεισφέρει στην αποκατάσταση του κατεστραμμένου χόνδρου [18].

Ο ρόλος της γλυκοζαμίνης στην ΟΑ του γόνατος

Η εκφυλιστική νόσος της ΟΑ αποτελεί εκδήλωση της μη ισορροπημένης σύνθεσης της αρθρικής χόνδρινης μεσοκυττάριας ουσίας και των σχετικών αυξητικών παραγόντων [19]. Ελαττωματικές περιοχές του αρθρικού χόνδρου, μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο ρυθμό καταστροφής του, που οδηγεί σε ελαττωμένο όγκο χόνδρου και στένωση του μεσάρθριου διαστήματος. Η οστεοαρθρίτιδα αντιπροσωπεύει την απώλεια της ομοιόστασης στη φυσιολογική διατήρηση του αρθρικού χόνδρου με την αποδόμηση και σύνθεση των στρωματικών συστατικών. Οι μηχανισμοί που πυροδοτούν το φαινόμενο δεν είναι πλήρως κατανοητοί, παρόλο που η αιτιολογία φαίνεται να είναι πολυπαραγοντική [20]. Το τελικό αποτέλεσμα είναι μια διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα στις πρωτεϊνάσες , οι οποίες διαλύουν τα συστατικά του στρώματος και των αναστολέων των πρωτεϊνασών αυτών.

Οι μακροχρόνιες ρυθμιστικές δράσεις της θειϊκής γλυκοζαμίνης φαίνεται ότι θα μπορούσε να υπάρχει ένας τροποποιητικός παράγοντας στην ΟΑ [10].

Παράλληλα με τη σύνθεση των GAGs, ασκεί επίσης μια αντι-καταβολική δράση στον αρθρικό χόνδρο αναστέλλοντας τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις [21]. Εντούτοις η θεωρία της σύνθεσης των GAGs δεν εξηγεί την παρατηρούμενη επιτυγχανόμενη αύξηση της γλυκοζαμίνης στο κολλαγόνο τύπου ΙΙ. Η βιβλιογραφία δείχνει μια θετική δράση της γλυκοζαμίνης στην παραγωγή GAG στα ανθρώπινα χονδροκύτταρα σε καλλιέργειες κυττάρων και η ίδια αναβολική δράση ανευρίσκεται σε κυτταρικά εκχυλίσματα βοοειδών και επίμυων [14-16].

Η TGF-β θεωρείται μια πολυεπίπεδη κυτοκίνη που διαδραματίζει ρόλο κλειδί σε πολλές αντιδράσεις καταρράκτη, όπως η διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών κυττάρων, η παραγωγή μεσοκυττάριας ουσίας, η διέγερση των χονδροκυττάρων και ο έλεγχος της διαφοροποίησης των αρχέγονων κυττάρων. Στους ενήλικες, η TGF-β θεωρείται ότι διατηρεί μια κρίσιμη ισορροπία ανάμεσα σε διάφορες αναβολικές και καταβολικές λειτουργίες των χονδροκυττάρων για άρτια λειτουργικότητα του χόνδρου. Η δράση της γλυκοζαμίνης στα χονδροκύτταρα βρέθηκε να εξαρτάται από τις συνθήκες καλλιέργειας [22,23].

Εξακολουθεί να υπάρχει το ερώτημα της επίδρασης στην έκφραση του γονιδίου και στις αναβολικές και καταβολικές δραστηριότητες των χονδροκυττάρων, σε απάντηση στην θεραπεία με γλυκοζαμίνη σε ανθρώπους με οστεοαρθρίτιδα.

Πρόσφατη μελέτη πρόσθεσε έναν προ-καλλιεργητικό πειραματικό παράγοντα σε ανθρώπινο χόνδρο που λήφθηκε κατά την διάρκεια αρθροπλαστικής γόνατος και χορηγήθηκαν διαφορετικές συγκεντρώσεις γλυκοζαμίνης. Βρέθηκε ότι η γλυκοζαμίνη (5 mM) προστιθέμενη σε κυτταρικό εκχύλισμα χόνδρου με ΟΑ ελάπτωσε την ενζυματική εξάντληση στο κυτταρικό στρώμα [24].

Οι συγγραφείς αυτής της μελέτης επίσης πρότειναν ότι οι χονδροπροστατευτικές ιδιότητες της γλυκοζαμίνης in vivo μπορεί να βασίζονται στην αναστολή περαιτέρω αποδόμησης λόγω καταβολικών ενεργειών, παρά στην ικανότητα επαναδημιουργίας χόνδρου [25].

Η γλυκοζαμίνη στην κλινική πράξη

Τρεις καλά σχεδιασμένες μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι άτομα με ΟΑ γόνατος ή σπονδυλικής στήλης, είχαν σημαντικά λιγότερα συμπτώματα ενώ έπαιρναν γλυκοζαμίνη συγκριτικά με εκείνα που έπαιρναν placebo [26-28]. Οι McAlindan και συν. [25] συμπέραναν ότι η γλυκοζαμίνη είναι μετρίως αποτελεσματική για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της ΟΑ. Μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη περιέλαβε 414 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που παρακολουθούνταν για 3 χρόνια. Οι συγγραφείς δεν διαπίστωσαν ελάττωση του μεσάρθριου διαστήματος μετά από θεραπεία με γλυκοζαμίνη ενώ υπήρχε ελάττωση στην ομάδα του placebo, Οι διαφορές ήταν αξιοσημείωτες ($P<0.001$) [18].

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας φαίνεται ότι οι συγγραφείς εστιάζονται στην οστεοαρθρίτιδα του έσω διαμερίσματος της άρθρωσης του γόνατος

ως κλινικό υπόστρωμα για να αναλύσουν τις δράσεις της θεραπείας με γλυκοζαμίνη [10,28]. Η φυσική ελάττωση του μεσάρθριου διαστήματος στο γόνατο στην ΟΑ είναι αργή (<0.1 mm/έτος κατά μέσο όρο), αλλά μπορεί ν αποφευχθεί με θειϊκή γλυκοζαμίνη η οποία συγχρόνως επάγει μια σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων [28]. Όταν έγινε ανάλυση των μεταβολών των μεσάρθριων διαστημάτων των ατόμων, δύο φορές περισσότεροι ασθενείς που λάμβαναν placebo είχαν αξιοσημείωτη ελάττωση μεσάρθριου διαστήματος συγκριτικά με εκείνους που λάμβαναν θειϊκή γλυκοζαμίνη [9]. Παρόμοιες μελέτες ανέφεραν ελάττωση του πόνου που προκαλείται από την ΟΑ αλλά δεν έδειξαν καμιά δράση στην δυσκαμψία και την βελτίωση της λειτουργικότητας [29].

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Χορήγηση γλυκοζαμίνης από το στόμα σε πολύ μεγάλες δόσεις (5000-15.000 mg/kg ΒΣ) είναι καλά ανεκτή χωρίς τεκμηριωμένη τοξικότητα [9]. Τα πιο συχνά συμπτώματα που αναφέρονται με placebo και από του στόματος γλυκοζαμίνη είναι: ήπια γαστρεντερικά συμπτώματα που περιλαμβάνουν δυσκοιλιότητα, διάρροια, ναυτία, δυσπεψία, και μετεωρισμό. Κεφαλαλγία και εξάνθημα ή κνίδωση μπορούν επίσης να συμβούν.

Μερικές μελέτες έχουν επίσης δείξει παρενέργειες όπως αύξηση του μυοσκελετικού άλγους, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, ίλιγγο, διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης και κατάθλιψη [10,30].

Αν και παρενέργειες συμβαίνουν με την χρήση της γλυκοζαμίνης, φαίνεται ότι γενικά αποτελεί ένα ασφαλές συστατικό όταν χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ΟΑ. Πλεονεκτεί όταν συγκρίνεται με τις ανεπιθύμητες ενέργειες άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας όπως τα αναλγητικά και τα ΜΣΑΦ.

Συμπεράσματα

Μακροχρόνιες μελέτες παρακολούθησης για τις δράσεις των σκευασμάτων γλυκοζαμίνης αναμένονται. Προς το παρόν μόνο βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα είναι διαθέσιμα. Είναι γνωστό ότι ανακουφίζουν από τον πόνο και μειώνουν το ρυθμό στένωσης των μεσάρθριων διαστημάτων κλινικά στην οστεοαρθρίτιδα του γόνατος, ενώ οι παρενέργειες είναι λιγότερες συγκριτικά με τα αντιφλεγμονώδη, ακόμα και με τα placebos. Είναι πιθανότατα ασφαλής, αλλά δεν υπάρχουν ικανά στοιχεία για την αποτελεσματικότητά της.

Το ιδανικό σκεύασμα θα ήταν ένα φυσικό συστατικό του ανθρώπινου χόνδρου, που να τροποποιεί τη φυσική εξέλιξη της νόσου. Είναι πιθανό ότι μακροχρόνιες κλινικές μελέτες με γλυκοζαμίνη μπορεί να οδηγήσουν σε τροποποίηση των ενδείξεων στη χειρουργική αντικατάσταση των αρθρώσεων ή του χρονικού διαστήματος που οι ασθενείς θα μπορούν να ζουν με ΟΑ προτού προκληθεί σημαντική κινητική δυσλειτουργία.

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

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

Βιβλιογραφία

1. Hamerman D. The biology of osteoarthritis. N Engl J Med 1989; 320:1322-1330.
2. Hauselmann HJ. Nutripharmaceuticals for osteoarthritis, best practice and research. Clin Rhematol 2001; 15(4):595-607.
3. Phoon S, Manolios N. Glucosamine A nutraceutical in osteoarthritis. Aus Fam Physician 2002; 31(6):539-541.
4. Kelly GK. The role of glucosamine sulfate and chondroitin sulfates in the treatment of degenerative joint disease. Alternative Med Rev 1998; 3(1):27-39.
5. Lahiji A, Sohrabi A, Hungerford DS, Frondoza CG. Chitosan supports the expression of extracellular matrix proteins in human osteoblasts and chondrocytes. J Biomed Mater Res 2000; 51(4):586-595
6. Setnikar I, Rovati LC. Absorption, distribution, metabolism and excretion of glucosamine sulfate. Rev Arzneimittelforschung 2001; 51(9):699-725.
7. Monauni T, Zenti MG, Cretti A, Daniels MC, Targher G, Caruso B, Caputo M, McClain D, Del Prato S, Giaccari A, Muggeo RC, Bonora E, Bonadonna RC. Effects of glucosamine infusion

on insulin secretion and insulin action in humans. Diabetes 2000; 49(6):926-935.
8. Pouwels M, Jacobs JR, Span PN, Lutterman JA, Smits P, Tack CJ. Short-term glucosamine infusion does not affect insulin sensitivity in humans. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(5):2099-2103.
9. Anderson JW, Nicolosi RJ, Borzelleca JF. Glucosamine effects in humans: a review of effects on glucose metabolism, side effects, safety considerations and efficacy. Food Chem Toxicol 2005; 43:187-201.
10. Regnister JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, Giacovelli G, Henrotin Y, Dacre JE, Gossett C. Long term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression : a randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet 2001; 357:251-256.
11. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC. Glucosamine sulphate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. Arch Intern Med 2002; 162(18):2113-2123.
12. Persiani S, Roda E, Rovati LC, Locatelli M, Giacovelli GP, Roda A. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. Osteoarthr Cartilage 2005; 13:1041-1049.
13. Noyszewski EA, Wroblewski K, Dodge GR, Kudchodkar S, Beers J, Sarma AV, Reddy R. Preferential incorporation of glucosamine into the galactosamine moieties of chondroitin sulfate in articular cartilage explants. Arthr Rheum 2001; 44:1089-1095.
14. Bassleer C, Rovati LC, Franchimont P. Stimulation of proteoglycans production by glucosamine sulphate in chondrocytes isolated from human osteoarthritic articular cartilage in vitro. Osteoarthr Cartilage 1998; 6(6):427-434.
15. Dodge GR, Jimenez SA. Glucosamine sulfate modulates the levels of aggrecan and matrix metalloproteinase- 3 synthesized by cultured human osteoarthritis articular chondrocytes. Osteoarthr Cartilage 2003; 11(6):424-432.
16. Uldry M, Ibberson M, Hosokawa M, Thorens B. GLUT2 is a high affinity glucosamine transporter. FEBS Lett 2002; 524(1–3):199-203.
17. Takamiya Y, Friedlander RM, Brem H, Malick A, Martuza RL. Inhibition of angiogenesis and growth of human nervesheath tumors by AGM-1470. J Neurosurg 1993; 78(3):470-476.
18. Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, Deroisy R, Olejarova M, Gatterova J, Giacovelli G, Reginster JY. Glucosamine sulfate reduces osteoarthritis progression in postmenopausal women with knee osteoarthritis: evidence from two 3-year studies. Menopause 2004; 11(2):134-135.
19. Sokoloff L. Osteoarthritis as a remodeling process. J Rheumatol 1987; 14:7-10.
20. Owens S, Wagner P, Vangsness Jr. CT. Recent advance in glucosamine and chondritin supplementation. J Knee Surg 2004; 17(4):185-193.
21. Lippeillo L. Glucosamine and chondritin sulphate: biological response modifier of chondrocytes under simulated conditions of joint stress. Osteoarthr Cartilage 2003; 11(5):335-342.
22. Qiao B, Padilla SR, Benya PD. Transforming growth factor (TGF)- beta-activated kinase 1 mimics and mediates TGF-beta-induced stimulation of type II collagen synthesis in chondrocytes independent of Col2a1 transcription and Smad3 signaling. J Biol Chem 2005; 280(17):17562-17571.
23. Varghese S, Theprungsirikul P, Sahani S, Hwang N, Yarema KJ, Elisseeff JH. Glucosamine modulates chondrocyte proliferation, matrix synthesis, and gene expression. Osteoarthritis Cartilage 2006; July 15 (Epub ahead of print).
24. Uitterlinden EJ, Jahr H, Koevoet JA, Jemmiskens YM, Bierma-Zeinstra SM, Degroot J, Verhaar JA, Weinans H, van Osch GJ. Glucosamine decreases expression of anabolic and catabolic genes in human osteoarthritic cartilage explants. Osteoarthr Cartilage 2006; 14(3):250-257.
25. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. J Am Med Associat 2000; 283(11):1469-1475.
26. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster JY. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensivemeta-analysis. Arch Intern Med 2003; 163(13):1514-1522.
27. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiaides TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, Hochberg MC, Wells G. Glucosamine therapy for treating os-

teoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2005; 18(2):CD002946.
28. Chard J, Dippe P. Glucosamine for osteoarthritis: magic, hype, or confusion? Bri Med J 2001; 322:1439-1440.
29. Hughes R, Carr A. A randomised, double-blind, placebo controlled trial of glucosamine sulphate as an analgesic in osteoarthritis of the knee. Rheumatomlogy 2002; 41:279-284.
30. Chan PS, Charon JP, Orth MW. Short-term gene expression changes in cartilage explants stimulated with interleukin beta plus glucosamine and chondroitin sulfate. J Rheumatol 2006; 33(7):1329-1340.

ΟΣΤΟΥΝ (2009) 20 (4): 229-237 Ανασκόπηση

Η αλλαντική τοξίνη και οι χρήσεις της στην Ορθοπαιδική

Η.Σ. ΒΑΣΙΛΕΙΑΔΗΣ, Ο.Δ. ΣΑΒΒΙΔΟΥ, Σ. ΨΑΡΑΚΗΣ, Α. ΚΑΣΠΙΡΗΣ, Ε. ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΕΙΟΥ, Θ.Β. ΓΡΙΒΑΣ
Ορθοπαιδική Κλινική, Νοσοκομείο Ελευσίνας «Θριάσιο»

Περίληψη

Η αλλαντική τοξίνη, η οποία παράγεται από το κλωστηρίδιο της αλλαντίασης χρησιμοποιείται τα τελευταία χρόνια σε ολοένα και περισσότερες εφαρμογές στην ιατρική. Στο παρόν άρθρο παρουσιάζονται κάποια ιστορικά στοιχεία για την αλλαντική τοξίνη, αναλύεται η χημική της σύσταση και ο μηχανισμός δράσης της και παρέχονται τεχνικές πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο χρήσης της στην Ορθοπαιδική. Οι ενδείξεις της αλλαντικής τοξίνης στην Ορθοπαιδική είναι η θεραπεία της δυναμικής σπαστικότητας στην εγκεφαλική παράλυση, η θεραπεία της σπαστικότητας σε πολλαπλή σκλήρυνση, σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, σε τραυματισμό του νωτιαίου μυελού, η παρέμβαση σε διάφορα στάδια της θεραπείας της συγγενούς ραιβοϊπποποδίας, της ιδιοπαθούς βάδισης στα δάκτυλα, του συγγενούς μυϊκού ραιβόκρανου, της αυχενικής δυστονίας των ενηλίκων, της μαιευτικής παράλυσης, αλλά και η αντιμετώπιση επώδυνων συνδρόμων, της επικονδυλίτιδας του αγκώνα και της αποκατάστασης μετά τη συρραφή τενόντων. Η γνώση του μηχανισμού δράσης καθώς και οι διάφορες τεχνικές λεπτομέρειες που περιγράφονται στο παρόν άρθρο είναι απαραίτητες στον Ορθοπαιδικό χειρουργό, προκειμένου η χρήση της αλλαντικής τοξίνης να είναι αποτελεσματική.

Λέξεις κλειδιά: Αλλαντική τοξίνη, Botox, Σπαστικότητα μυών, Εγκεφαλική παράλυση, Ορθοπαιδική

The use of botulinum toxin in Orthopaedics

E.S. VASILIADIS, O.D. SAVVIDOU, S. PSARAKIS, A. KASPIRIS, E. PAPAVASILIOU, T.B. GRIVAS
Orthopaedic Department, Thriasio General Hospital, Elefsis, Greece

Summary

Botulinum toxin, which is produced by Clostridium botulinum has a wide range of applications in medicine. The present study presents some historic data, analyzes the chemical synthesis and mechanism of action and provides technical information about administration of botulinum toxin. Indications for use of botulinum toxin in Orthopaedics include treatment of dynamic spasticity in children with cerebral palsy, management of spasticity in multiple sclerosis, in stroke, in severe spinal injury, as well as intervention at various stages of treatment of congenital talipes equinovarus, idiopathic toe walking, congenital muscular torticollis, acquired muscular torticollis, neonatal injury to brachial plexus and management of different pain syndromes, lateral epicondylitis and tendon repair. Knowledge of mechanism of action and techniques of administration are essential for the Orthopaedic surgeon, in order to use botulinum toxin successfully.

Keywords: Botulinum toxin, Botox, Muscle spasticity, Cerebral palsy, Orthopaedics

Ιστορική αναδρομή

Η αλλαντική τοξίνη, η οποία παράγεται από το κλωστηρίδιο της αλλαντίασης είναι μια από τις πλέον τοξικές ουσίες στη φύση. Είναι γνωστή ήδη από το 1820, όταν ο Γερμανός ιατρός και ποιητής Justinus Kerner περιέγραψε μια μορφή τροφικής δηλητηρίασης από ωμά λουκάνικα (*botulus*=λουκάνικο) [1]. Το 1895 ο Emile van Ermengem, καθηγητής βακτηριολογίας στο πανεπιστήμιο της Ghent απομόνωσε το κλωστηρίδιο της αλλαντίασης, ενώ η ίδια η τοξίνη απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1944 από τον Edward Schantz. Οι πρώτες πειραματικές εφαρμογές της αλλαντικής τοξίνης για τη μελέτη της φυσιολογίας του νωτιαίου μυελού σε πιθήκους έγιναν τη δεκαετία του 1970 ενώ η πρώτη εφαρμογή του τύπου Α της αλλαντικής τοξίνης σε ανθρώπους έγινε το 1980 από τον Alan B Scott, οφθαλμίατρο από το San Francisco, για τη θεραπεία του στραβισμού [2], ενώ από το 1993 χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σπαστικότητας παιδιών με εγκεφαλική παράλυση [3]. Σήμερα η αλλαντική τοξίνη τύπου Α έχει πάρει έγκριση για τη θεραπεία του

βλεφαρόσπασμου, του σπαστικού ραιβόκρανου, της υπεριδρωσίας του άνω άκρου, του ημίσπασμου προσώπου, της δυναμικής σπαστικότητας των κάτω άκρων σε περιπατητικά παιδιά με εγκεφαλική παράλυση άνω των 2 ετών, σε εστιακή σπαστικότητα των άνω άκρων καθώς και για κοσμητικούς λόγους. Η αλλαντική τοξίνη τύπου Β έχει πάρει έγκριση για τη θεραπεία του σπαστικού ραιβόκρανου των ενηλίκων. Άλλες διαδεδομένες εφαρμογές της αλλαντικής τοξίνης τύπου Α αλλά χωρίς επίσημη έγκριση προς το παρόν αποτελούν η θεραπεία της νευρογενούς κύστης, της αχαλασίας του οισοφάγου, της δυστονίας και της ημικρανίας. Στο παρόν άρθρο περιγράφονται ο μηχανισμός δράσης, ο τρόπος χορήγησης και οι χρήσεις της αλλαντικής τοξίνης στην Ορθοπαιδική.

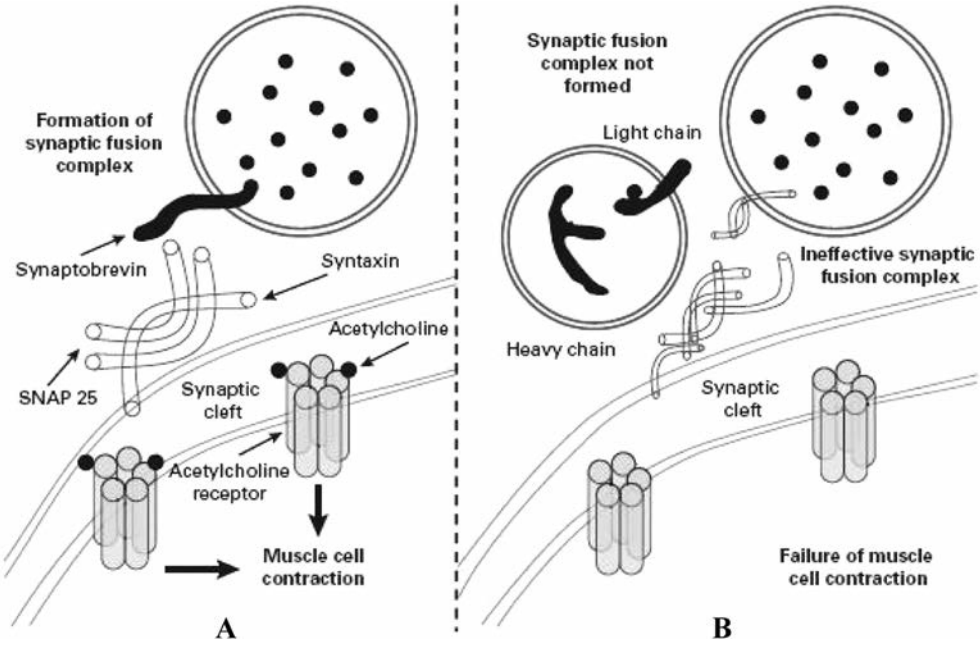
Μηχανισμός δράσης

Το κλωστηρίδιο της αλλαντίασης παράγει ένα σύμπλεγμα πρωτεϊνών μεταξύ των οποίων η αλλαντική τοξίνη (νευροτοξίνη), καθώς και αρκετές μη τοξικές πρωτεΐνες, όπως η αιμαγλουτινίνη [4]. Υπάρχουν επτά διαφορετικοί ορότυποι νευροτοξίνης, οι οποίοι ονομάζονται με τα λατινικά γράμματα από το Α μέχρι το G. Επιπλέον, για τον ορότυπο Α έχουν περιγραφεί τρείς υποτύποι. Ο μηχανισμός δράσης των υποτύπων της νευροτοξίνης διαφέρει στο ότι έχουν διαφορετικές ενδοκυττάριες πρωτεΐνες-στόχους, διαφορετική ουδό και διάρκεια δράσης, αν και όλοι αναστέλλουν την έκκριση της ακετυλοχολίνης στη νευρομυϊκή σύναψη [5]. Ο ορότυπος Α είναι αυτός που έχει μελετηθεί περισσότερο και έχει τις περισσότερες θεραπευτικές εφαρμογές. Επιπλέον είναι αυτός που χρησιμοποιείται στην Ορθοπαιδική. Οι ορότυποι Β και F έχουν και αυτοί κάποιες κλινικές εφαρμογές αλλά είναι λιγότερο αποτελεσματικοί και με μικρότερη διάρκεια δράσης από τον ορότυπο Α.

Το μοριακό βάρος της νευροτοξίνης είναι 150 kDa, και συντίθεται αρχικά ως ένα ανενεργό πολυπεπτιδίο μονής αλυσίδας. Η ενεργός μορφή προκύπτει από τη διάσπασή του πολυπεπτιδίου από πρωτεάσες σε μία βαρειά αλυσίδα 100 kDa και μία ελαφριά 50 kDa, οι οποίες παραμένουν ενωμένες με ένα δισουλφιδικό δεσμό. Οι πρωτεάσες που διασπούν το αρχικό πολυπεπτίδιο μπορεί να είναι είτε ενδογενείς (παράγονται από το κλωστηρίδιο) είτε εξωγενείς, όπως η τρυψίνη, η οποία χρησιμοποιείται στις εμπορικές εφαρμογές της νευροτοξίνης. Η παρουσία υψηλής συγκέντρωσης του ανενεργού μη διασπασμένου πολυπεπτιδίου στο εκχύλισμα της νευροτοξίνης που χρησιμοποιείται στο εμπόριο φαίνεται ότι σχετίζεται με το σχηματισμό αντισωμάτων [6], και την εξουδετέρωση της δράσης της νευροτοξίνης έπειτα από έναν αριθμό εγχύσεων. Η δραστικότητα του ορότυπου Β όμως φαίνεται να μην επηρεάζεται από την παρουσία αυτών τω αντισωμάτων.

Η αλλαντική τοξίνη ενώνεται μέσω της βαρειάς αλυσίδας σε ειδικούς υποδοχείς στη κυτταρική μεμβράνη των χολινεργικών νευρώνων και εισέρχεται στους νευρώνες με ενδοκύττωση. Στη συνέχεια η ελαφρές αλυσίδες, που αποτελούν το νευροτοξικό τμήμα της αλλαντικής τοξίνης, απελευθερώνονται στο κυταρόπλασμα και ενώνονται με τις πρωτεΐνες οι οποίες είναι υπεύθυνες για την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης στη νευρομυϊκή σύναψη. Το πρωτεϊνικό σύμπλεγμα που προκύπτει (SNARE) εμποδίζει την σύνδεση των ενδοκυττάριων κυστιδίων που περιέχουν τον νευροδιαβιβαστή με τη συναπτική μεμβράνη [7]. Αυτό το σύμπλεγμα αποτελείται από τη συναπτομπρεβίνη, η οποία συνδέεται με τα κυστίδια, τη συνταξίνη και μια πρωτεΐνη μοριακού βάρους 25 kDa (SNAP-25). Η αλλαντική τοξίνη τύπου Α αποσταθεροποιεί το πρωτεϊνικό σύμπλεγμα (SNARE) διασπώντας την πρωτεΐνη SNAP-25. Κάθε ορότυπος νευροτοξίνης διασπά την πρωτεΐνη στόχο σε μια συγκεκριμένη και ξεχωριστή ακολουθία αμινοξέων. Οι ορότυποι Α, C και Ε διασπούν την πρωτεΐνη SNAP-25, οι ορότυποι Β, D και F διασπούν την συναπτομπρεβίνη, ενώ ο ορότυπος C διασπά επιπλέον και τη συνταξίνη [8]. (Εικόνα 1). Η δράση των ελαφρών αλυσίδων έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της μεμβρανικής τήξης των συναπτικών κυστιδίων του νευρικού κυττάρου και κατά συνέπεια την αναστολή της απελευθέρωσης της ακετυλοχολίνης στη συναπτική σχισμή, με συνέπεια τη χημική απονεύρωση του μυός. Με τον μηχανισμό της αναστολής της έκκρισης της ακετυλοχολίνης στη νευρομυϊκή σύναψη, η αλλαντική τοξίνη περιορίζει τη μυϊκή σύσπαση με τρόπο δοσοεξαρτώμενο. Μετά από 4 εβδομάδες, η αποκατάσταση της σύνθεσης του πρωτεϊνικού συμπλέγματος (SNARE), επιτρέπει την εξωκύττωση της ακετυλοχολίνης εκ νέου. Η νευρική αγωγιμότητα αποκαθίσταται όχι λόγω ανάπτυξης νέων διακλαδώσεων του νευράξονα αλλά λόγω της βαθμιαίας αποδόμησης της παθολογικής πρωτεΐνης του νευρώνα που προέκυψε μετά τη δράση της τοξίνης ή της ίδιας της τοξίνης [9].

Εκτός της χημικής απονεύρωσης των μυών η αλλαντική τοξίνη τύπου Α ασκεί δράση και στο παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα, δεδομένου ότι η ακετυλοχολίνη αποτελεί νευροδιαβιβαστή αυτού, το οποίο



Εικ. 1. Α. Το πρωτεϊνικό σύμπλεγμα SNARE (SNAP 25, συναπτομπρεβίνη και συνταξίνη) είναι απαραίτητο για την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης στη νευρομυϊκή σύναψη. **Β.** Η αδυναμία σχηματισμού των συναπτικών κυστιδίων και της απελευθέρωσης της ακετυλοχολίνης οδηγεί σε χαλαρή παράλυση.

νευρώνει πολλούς αδένες. Έτσι η αλλαντική τοξίνη τύπου Α χρησιμοποιείται και για τη θεραπεία της υπεριδρωσίας ή της σιελλόροιας [10].

Κλινικά η χημική απονεύρωση που προκαλεί η αλλαντική τοξίνη διαρκεί από 12 έως 16 εβδομάδες, αλλά πρακτικά η λειτουργική μυϊκή χάλαση μπορεί να διαρκέσει ως και 6 μήνες, ανάλογα με την υποκείμενη παθολογία [11].

Τρόπος χορήγησης

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι γραμμωτές μυϊκές ίνες νευρώνονται κάπου στη μεσότητά τους και ότι η νευρομυϊκή σύναψη σε κάθε μυ βρίσκεται στην τελική πλάκα και έχει συγκεκριμένη εντόπιση ανάλογα με τη μορφολογία του μυός [11,12]. Μονήρης εντόπιση της νευρομυϊκής σύναψης απαντάται συχνότερα σε μύες των άκρων, ιδιαίτερα αυτούς με μια γαστέρα. Πιο πολύπλοκη κατανομή της τελικής πλάκας απαντάται σε μύες με περισσότερες μοίρες όπως ο γαστροκνήμιος ή ο δελτοειδής. Τέλος υπάρχουν μύες όπου η κατανομή της νεύρωσης είναι διάχυτη, όπως ο ισχνός και ο ραπτικός.

Για τη μεγιστοποίηση της δράσης της αλαντικής τοξίνης τύπου Α πρέπει αυτή 1) να εγχυθεί μέσα από τη μυϊκή περιτονία, 2) να είναι σε επαρκή ποσότητα ώστε να αδρανοποιήσει τη νευρομυϊκή σύναψη με το μηχανισμό που περιγράψαμε παραπάνω και 3) να έχει τον κατάλληλο όγκο ώστε να επιτευχθεί η διάχυση στην τελική πλάκα χωρίς να αξαπλωθεί σε παρακείμενες μυϊκές ομάδες.

Η αλλαντική τοξίνη τύπου Α είναι διαθέσιμη στο εμπόριο σε δύο εμπορικές μορφές, το Botox® (συσκευασία 100 διεθνών μονάδων (IU) ανά) και το Dysport® (500 IU ανά φιαλίδιο). Η αλλαντική τοξίνη τύπου Β είναι διαθέσιμη στο εμπόριο με την ονομασία Neurobloc®. Μια διεθνής μονάδα είναι ισοδύναμη με ποσότητα τοξίνης που ενιέμενη ενδοπεριτοναϊκά, προκαλεί το θάνατο στο 50% θηλυκών επίμυων ποικιλίας Swiss-Webster. Πρέπει να σημειωθεί ότι η δραστικότητα των δύο σκευασμάτων διαφέρει με συνέπεια να μην υπάρχει απόλυτη αντιστοιχία στη δοσολογία τους. Η πλέον αποτελεσματική δόση ανά μυ δεν είναι γνωστή, αν και υπάρχουν κάποιες κατευθυντήριες οδηγίες. Η δόση η οποία απαιτείται για αποτελεσματική χάλαση κάποιου μυός εξαρτάται από τον αριθμό και την πυκνότητα των νευρομυϊκών συνάψεων, από την υποκείμενη πα-

θολογία και από τη χρονιότητα της νόσουν. Η μέγιστη συνολική δόση ώστε να αποφευχθεί η τοξικότητα από τη νευροτοξίνη είναι 12 μονάδες/χιλιόγραμμο βάρους σώματος για το Botox και 30 μονάδες/χιλιόγραμμο βάρους σώματος για το Dysport [13], αν και στην κλινική πράξη η μέγιστη δοσολογία είναι πολύ δύσκολο να ξεπεραστεί. Η δόση στα παιδιά πρέπει να είναι μικρότερη απ'αυτή των ενηλίκων αν και σε μια μελέτη σε ζώα βρέθηκε ότι η πυκνότητα των νευρομυϊκών συνέψεων είναι μεγαλύτερη στα παιδιά απ'ότι στους ενήλικες, που σημαίνει ότι οι δόσεις στα παιδιά θα πρέπει να είναι κατάλληλα προσαρμοσμένες [14]. Το θέμα αυτό χρειάζεται περισσότερη μελέτη, διότι είναι πιθανό να απαιτούνται μεγαλύτερες δόσεις στα παιδιά, όπως συμβαίνει με διάφορους νευρομυϊκούς αναστολείς που χρησιμοποιούνται στην αναισθησία.

Σε περισσότερες από τις μισές δημοσιευμένες μελέτες η έγχυση της νευροτοξίνης γίνεται υπό τοπική ή γενική αναισθησία ή μετά από καταστολή, ανάλογα με την ηλικία, το συνολικό αριθμό των εγχύσεων που απαιτούνται και την υποκείμενη παθολογία.

Κάποιες φορές μετά την έγχυση δημιουργείται ένα αίσθημα δυσφορίας το οποίο εξαρτάται από τον όγκο που εγχύεται.

Η εντόπιση του σημείου της έγχυσης μπορεί να γίνει με ψηλάφηση του μυός και απαιτεί εμπειρία και γνώση της ανατομίας. Βέβαια, αυτή η απλοϊκή μέθοδος ίσως είναι αποδεκτή για κοσμητικές εγχύσεις, αλλά δεν θα πρέπαι να εφαρμόζεται στην Ορθοπαιδική. Έχει βρεθεί ότι για τις μεγάλες μυϊκές ομάδες των κάτω άκρων η εμπειρική μέθοδος έχει ακρίβεια μεταξύ 46% και 78%, αλλά για μικρότερες μυϊκές ομάδες η ακρίβεια πέφτει μεταξύ 18% και 37% [15].

Η χρήση νευροδιεγέρτη βοηθά στην ακριβή εντόπιση, ιδιαίτερα στους μικρούς μύες, π.χ. στους καμπτήρες του αντιβραχίου ή τους εν τω βάθη μύες των κάτω άκρων, όπως ο οπίσθιος κνημιαίος ή ο μακρός καμπτήρας του μεγάλου δακτύλου. Ο μόνος μυς ο οποίος ίσως δε χρειάζεται τη χρήση νευροδιεγέρτη είναι ο γαστρονήμιος [15], αν και δεν έχει βρεθεί αν μια τέτοια πρακτική συνοδεύεται από μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα. Βέβαια, είναι πολύ σημαντικό η έγχυση να γίνεται σε μύες οι οποίοι βρίσκονται σε σπαστικότητα. Ένας ψηλαφητικά σκληρός και σφιχτός μυς με ελάχιστη ηλεκτρική δραστηριότητα δεν είναι μυς σε σπαστικότητα και δεν θα χαλαρώσει.

Έχουν επίσης περιγραφεί τεχνικές έγχυσης με τη βοήθεια υπερήχων, ακτινοσκόπησης και CT.

Άλλα τεχνικά θέματα που αφορούν την έγχυση της νευροτοξίνης είναι αν αυτή πρέπει να γίνεται μέσα στη μάζα του μυός, αν πρέπει να γίνονται μία ή πολλαπλές εγχύσεις ή αν αυτές θα πρέπει να έχουν μικρό ή μεγάλο όγκο. Το βέβαιο είναι πως η έγχυση πρέπει να στοχεύει στην τελική πλάκα, διότι η νευροτοξίνη δρα στη νευρομυϊκή σύναψη [16], αν και δεν υπάρχουν κλινικές αποδείξεις που να υποστηρίζουν αυτή την πεποίθηση.

Η βελόνα του νευροδιεγέρτη χρησιμοποιείται για την ανίχνευση του οπτικού ή ακουστικού «θορύβου» όταν αυτή εισέλθει στην τελική κινητική πλάκα. Η τεχνική αυτή απαιτεί μυοχάλαση, ενώ δεν μπορεί να εφαρμοσθεί σε όλους τους μύες, όπως ο οπίσθιος κνημιαίος, όπου οι τελικές πλάκες δεν έχουν συγκεκριμένη εντόπιση.

Τα κινητικά σημεία, δηλαδή οι περιοχές του μυός όπου μικρής έντασης και διάρκειας ερεθίσματα του νευροδιεγέρτη προκαλούν σύσπαση, αντιστοιχούν στις περιοχές όπου βρίσκονται οι νευρικές απολήξεις μέσα στους μύες. Πρακτικά ο εντοπισμός αυτών των κινητικών σημείων είναι ευκολότερος από τον εντοπισμό της τελικής πλάκας. Με τον τρόπο αυτό αυξάνεται η αποτελεσματικότητα της έγχυσης της νευροτοξίνης διότι ανευρίσκεται το σημείο εισόδου των κινητικών νεύρων στον μυ [17]. Η τεχνική που χρησιμοποιείται εξαρτάται από τον τύπο του μυός στον οποίο γίνεται η έγχυση και πιθανόν από την αιτία για την οποία χρησιμοποιείται.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικά σπάνιες αν τηρείται το πρωτόκολλο της τεχνικής και της δοσολογίας που περιγράφηκε παραπάνω. Αυτές μπορεί να είναι τοπικές στο σημείο της έγχυσης ή εστιακές αλλά απομακρυσμένες από το σημείο της έγχυσης. Τοπικά μπορεί επίσης να προκληθεί πόνος, εξάνθημα και αίσθημα καύσου στο σημείο της εγχύσεως. Αδυναμία σε παρακείμενους μύες λόγω διάχυσης της νευροτοξίνης είναι η πιο συχνή επιπλοκή. Αν και είναι προσωρινή και δοσοεξαρτώμενη, η έγχυση της αλλαντικής τοξίνης μπορεί να προκαλέσει ηλεκτροφυσιολογικές ανωμαλίες και παράλυση απομακρυσμένων μυών. Ο τρόπος της διάχυσης δεν είναι πλήρως γνωστός, ωστόσο μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι αυτή συμβαίνει μέσα στο ίδιο μυϊκό διαμέρισμα και ότι οι μυϊκές περιτονίες περιορίζουν τη διάχυση κατά περίπου 23% [18].

Γενικευμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες και περιλαμβάνουν γενικευμένη αδυναμία, ακράτεια ούρων, δυσκοιλιότητα, δυσφαγία, ιδιαίτερα στα

Βελτίωση	Κινητικότητα αποκαθιστώντας την ισορροπία μεταξύ αγωνιστών και ανταγωνιστών μυών
	Βάδισμα σε ιπποποδία στην εγκεφαλική παράλυση
	Λειτουργικότητα του άνω άκρου έπειτα από βαρειά κρανιοεγκεφαλική κάκωση
	Έλεγχο της ουροδόχου κύστης μετά από τραυματισμό του νωτιαίου μυελού
Πρόληψη	Δυσπλασία της κοτύλης σε παιδιά με εγκεφαλική παράλυση Δυσπλασία της ωμογλήνης σε μαιευτική παράλυση Ιπποποδία μετά από βαρειά κρανιοεγκεφαλική κάκωση
Ελάπτωση του πόνου	Μετεγχειρητικά λόγω σπαστικότητας
	Πολαπλή σκλήρυνση
	Εγκεφαλική παράλυση
Βελτίωση ποιότητας ζωής	Του ασθενούς
	Του ατόμου που τον φροντίζει
Βελτίωση των ακούσιων κινήσεων	Δυστονία
	Αθετωσική μορφή εγκεφαλικής παράλυσης
Διαγνωστικό εργαλείο	Αναγκαιότητα επιμήκυσης Αχιλλείου τένοντα
	Λειτουργικότητα χεριού στην εγκεφαλική παράλυση
Προστασία	Αποκατάστασης μαλακών μορίων και τενόντων στα παιδιά

Πίν. 1. Οι εφαρμογές της αλλαντικής τοξίνης στην Ορθοπαιδική.

παιδιά ή σε ενήλικες όπου η μεταβολή στη μυϊκή ισορροπία μπορεί να οδηγήσει σε μη προβλέψιμα αποτελέσματα σχετικά με την κινητική λειτουργία. Η πλέον σοβαρή επιπλοκή είναι η πνευμονία από εισρόφηση σε ασθενείς με εγκεφαλική παράλυση που αφορά όλο το σώμα και μπορεί να συμβεί από τη συστηματική διασπορά μικρής ποσότητας νευροτοξίνης, η οποία μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία του φάρυγγα [18].

Αντενδείξεις στη χρήση της αλλαντικής τοξίνης αποτελούν παθήσεις που επηρεάζουν τη νευρομυϊκή σύναψη, όπως η μυασθένεια Gravis, η προηγούμενη χρήση αμινογλυκοσίδης και μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών. Η ταυτόχρονη χορήγηση ατροπίνης αυξάνει τη θνησιμότητα λόγω της αύξησης της τοξικότητας της νευροτοξίνης. Επίσης δεν συνιστάται η χρήση της κατά την κύηση και τη γαλουχία.

Τέλος η ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων μετά από επαναλαμβανόμενες εγχύσεις αλλαντικής τοξίνης δεν φαίνεται να σχετίζεται με μειωμένη δραστικότητα [19].

Τον Φεβρουάριο του 2008, η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) ανακοίνωσε ότι το Botox σχετίζεται με κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες περιλαμβάνουν αναπνευστική ανεπάρκεια και θάνατο σε ένα ευρύ φάσμα χρήσης και με διαφορετικές δοσολογίες, λόγω της διάχυσης της νευροτοξίνης σε περιοχές μακριά από το σημείο της έγχυσης [20]. Επίσης κάποιοι θάνατοι οφείλονταν και στη χρήση νοθευμένης νευροτοξίνης.

Εφαρμογές της αλλαντικής τοξίνης στην Ορθοπαιδική (Πίνακας 1)

Εγκεφαλική παράλυση

Η πιο συχνή εφαρμογή της αλλαντικής τοξίνης αφορά τις θεραπευτικές εφαρμογές της στην εγκεφαλική παράλυση, όπου υπάρχει μια γενικευμένη ανωμαλία του μυϊκού τόνου. Η αλλαντική τοξίνη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της δυναμικής σπαστικότητας των μυών, η οποία είτε προκαλεί παραμορφώσεις είτε προκαλεί πόνο. Απαραίτητη προϋπόθεση πάντως για την επιτυχή εφαρμογή της είναι να μην έχει εγκατασταθεί μόνιμη σπαστικότητα ή σύγκαμψη των προς θεραπεία μυϊκών ομάδων ή αρθρώσεων [32].

Ο σκοπός των εγχύσεων στα παιδιά με εγκεφαλική

παράλυση είναι να επιτευχθεί χάλαση των σπαστικών μυών, ώστε η ισορροπημένη δράση αγωνιστών και ανταγωνιστών μυών να οδηγήσει στην ανάπτυξη του σκελετού χωρίς δευτερογενείς παραμορφώσεις. Τα μικρότερα παιδιά λόγω του ότι υπερισχύει η δυναμική έναντι της μόνιμης σπαστικότητας, ανταποκρίνονται καλύτερα στις εγχύσεις της αλλαντικής τοξίνης τύπου Α. Γι'αυτό είναι πολύ σημαντικό κατά την κλινική εξέταση να γίνεται διαφορική διάγνωση της σπαστικότητας, αν είναι δηλαδή δυναμική ή μόνιμη, αν και η μικρού βαθμού μόνιμη σπαστικότητα είναι δυνατόν να βελτιωθεί με εγχύσεις αλλαντικής τοξίνης τύπου Α [21]. Η κλινική πράξη έχει δείξει ότι η έγκαιρη έναρξη πολύπλευρων θεραπευτικών παρεμβάσεων σε μικρότερα παιδιά με εγκεφαλική παράλυση μπορεί να καθυστερήσει ή και να αναστείλει τις όποιες χειρουργικές επεμβάσεις στο μέλλον για διόρθωση μόνιμων μυϊκών ή οστικών παραμορφώσεων. Τέτοιες παρεμβάσεις αφορούν τη φυσιοθεραπεία, τη χρήση κηδεμόνων ή ορθοτικών μηχανημάτων και βέβαια τις τακτικές εγχύσεις αλλαντικής τοξίνης [22].

Υπάρχουν αρκετές μελέτες που αναφέρουν πολύ καλά πρώϊμα αποτελέσματα σχετικά με τη διόρθωση παραμορφώσεων των κάτω άκρων και τη βελτίωση της βάδισης σε παιδιά με σπαστικότητα [23,24]. Στη σπαστική ημιπληγία ή διπληγία, η ιπποποδία, η οποία μπορεί να είναι είτε αμιγής, είτε μέρος ενός πιο σύνθετου προβλήματος στη βάδιση, μπορεί να βελτιωθεί με εγχύσεις στο γαστροκνήμιο [24]. Αν δεν επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα, τότε πρέπει να γίνει έγχυση στον οπίσθιο κνημιαίο, ή αν χρειάζεται και στον πρόσθιο κνημιαίο μυ.

Σχετικά με τους οπίσθιους μηριαίους, η σπαστικότητα μπορεί να βελτιωθεί μετά από έγχυση σ'αυτούς νευροτοξίνης. Η ανταπόκριση στην έγχυση μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως προγνωστικός δείκτης για πιθανή επιμήκυνσή τους, ή της διατομής των προσαγωγών. Η έγχυση στους καμπτήρες του ισχίου είναι τεχνικά δυσκολότερη και μπορεί να απαιτεί την υπερηχογραφική καθοδήγηση για τον ακριβή εντοπισμό του σημείου της έγχυσης. Πάντως σε σχετικές μελέτες στη βιβλιογραφία τις περισσότερες φορές δεν αναφέρεται επακριβώς σε ποιούς μύες από τους προσαγωγούς ή του καμπτήρες του ισχίου έγινε η έγχυση, ώστε να μπορούν να συγκριθούν τα αποτελέσματά τους.

Τα σύνθετα προβλήματα της βάδισης που παρατηρούνται σε παιδιά με εγκεφαλική παράλυση, πολλές φορές φορές απαιτούν εγχύσεις σε πολλά επίπεδα, έπειτα από προσεκτικό σχεδιασμό. Η ποσότητα αλλαντικής τοξίνης που πρέπει να εγχυθεί σε κάθε μυ πρέπει να είναι ικανή να επιφέρει κλινικό αποτέλεσμα, ενώ προσοχή απαιτείται ώστε η συνολική δόση να μην ξεπεράσει τη μέγιστη συνιστώμενη δόση. Σε περίπτωση που κάτι τέτοιο είναι πιθανόν να συμβεί, είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν στους εναπομείναντες μύες εναλλακτικοί νευρομυϊκοί αποκλειστές, όπως συμπυκνωμένο κατά 50% αλκοολικό διάλυμα.

Σε παιδιά με τετραπληγία η αντιμετώπιση της σπαστικότητας των απαγωγών του ισχίου οδηγεί σε βελτίωση της θέσης, της υγιεινής του περιναίου και της ανοχής των διαφόρων ορθωτικών μηχανημάτων [25].

Σε ασθενείς με παραλυτικό υπεξάρθρημα του ισχίου, ο πόνος και η δυσκαμψία μπορούν να βελτιωθούν μετά από έγχυση στους απαγωγούς και στον λαγονοψοΐτη, σε συνδυασμό με νάρθηκα απαγωγής του ισχίου. Σε παιδιά κάτω των 2 ετών όπου το υπεξάρθρημα είναι >30% είναι δυνατόν να επιτευχθεί ανάταξη ή σταθεροποίηση του ισχίου [26].

Η εφαρμογή ναρθήκων μετά από έγχυση αλλαντικής τοξίνης, αν και χρησιμοποιείται ευρέως είναι ένα αμφιλεγόμενο θέμα, αφού η μυϊκή χάλαση επέρχεται καθυστερημένα. Σε περιπτώσεις όμως όπου η έγχυση αλλαντικής τοξίνης γίνεται για την αντιμετώπιση μόνιμων συγκάμψεων, βαρειάς σπαστικότητας ή υπερτονίας, αυτή δεν θα έχει ικανοποιητικά αποτελέσματα αν δεν συνδυαστεί με διαδοχικούς νάρθηκες.

Στα άνω άκρα υπάρχουν αρκετές τεχνικές δυσκολίες καθώς οι διάφοροι μύες είναι κατά πολύ μικρότεροι, ενώ είναι πιθανόν να διαχυθεί η νευροτοξίνη σε παρακείμενους μύες και το αποτέλεσμα να μην είναι αντιπροσωπευτικό. Σχετικά με τη χρήση της αλλαντικής τοξίνης στα άνω άκρα στην εγκεφαλική παράλυση, δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για την αποτελεσματικότητά τους και γι'αυτό συνιστάται περαιτέρω έρευνα [27].

Άλλη ένδειξη της αλλαντικής τοξίνης τύπου Α στην εγκεφαλική παράλυση είναι η αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου [28].

Τα μεσοπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της χρήσης της αλλαντικής τοξίνης στην εγκεφαλική παράλυση δεν είναι γνωστά. Πιθανά προβλήματα αποτελούν η ατροφία των μυϊκών ινών και η λανθάνουσα μυϊκή αδυναμία, ιδιαίτερα στα παιδιά όπου αυτή προϋπήρχε, αλλά επικαλυπτόταν από τη σπαστικότητα [22].

Πολλαπλή σκλήρυνση

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση σε κάποιο στάδιο αναπτύσουν σπαστικότητα, όπου η χρήση της αλλαντικής τοξίνης συνιστάται για ανακούφιση από

τον πόνο, βελτίωση του εύρους κίνησης για την υγιεινή του περιναίου καθώς και για την αντιμετώπιση της ασυνεργίας των μυών της ουροδόχου κύστης [29].

Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

Η αντιμετώπιση της ημιπληγίας μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι παρόμοια με αυτή της εγκεφαλικής παράλυσης και αφορά την ανακούφιση από τον πόνο, τη βελτίωση του εύρους κίνησης και της λειτουργικότητας του άνω άκρου με εγχύσεις αλλαντικής τοξίνης [30].

Κρανιοεγκεφαλική κάκωση

Αν και η αλλαντική τοξίνη έχει χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη της ιπποποδίας αυτή δεν φαίνεται να αποδίδει. Ωστόσο, όταν αυτή εγκατασταθεί, η αλλαντική τοξίνη φαίνεται ότι βελτιώνει τη βάδιση και το εύρος [31].

Τραύμα σπονδυλικής στήλης

Σ'αυτούς τους ασθενείς η αλλαντική τοξίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο της ουροδόχου κύστης, για αναλγησία καθώς και για πρόληψη βράχυνσης των μυών και συγκάψεων [32].

Συγγενής ραιβοϊπποποδία

Η χρήση της αλλαντικής τοξίνης στη συγγενή ραιβοϊπποποδία γίνεται με στόχο να ελαττωθεί ο μυϊκός τόνος των πλέον συνεσπασμένων μυών με τελικό σκοπό να επιτευχθεί η λειτουργική επιμήκυνσή τους μετά από διατατικές ασκήσεις. Οι εγχύσεις στον οπίσθιο κνημιαίο και στον γαστροκνήμιο και υποκνημίδιο μυ σε βρέφη αλλά και μετεγχειρητικά έχει δείξει ενθαρυντικά αποτελέσματα [33]. Τέτοιου είδους εγχύσεις έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά αντί της διατομής του Αχιλλείου τένοντα, μετά από θεραπεία με τη μέθοδο Ponseti [34].

Ιδιοπαθής βάδιση στα δάκτυλα

Οι εγχύσεις αλλαντικής τοξίνης στον γαστροκνήμιο ακολουθούμενη από άμεση εφαρμογή ναρθήκων σε 10˚ ραχιαίας κάμψης για μια εβδομάδα έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς βάδισης στα δάκτυλα [35].

Συγγενές μυϊκό ραιβόκρανο

Η θεραπεία με αλλαντική τοξίνη στο συγγενές μυϊκό ραιβόκρανο αποτελεί μια εναλλακτική λύση της χειρουργικής θεραπείας, όταν η συντηρητική θεραπεία δεν έχει αποτέλεσμα. Η έγχυση της αλλαντικής τοξίνης γίνεται στον στερνοκλειδομαστοειδή και/ή στον τραπεζοειδή και φαίνεται να συνοδεύεται από καλά αποτελέσματα, με πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες την ήπια δυσφαγία και τη μυϊκή αδυναμία των μυών του τραχήλου [36].

Επίκτητο μυϊκό ραιβόκρανο

Το επίκτητο μυϊκό ραιβόκρανο στους ενήλικες μπορεί να είναι αποτέλεσμα δυστονίας ή επώδυνων μυϊκών συνδρόμων. Και οι περιπτώσεις μπορούν να θεραπευθούν αξιόπιστα, σε προσωρινή βάση με έγχυση αλλαντικής τοξίνης.

Μαιευτική παράλυση

Σε παιδιά με μαιευτική παράλυση η σπαστικότητα των ανταγωνιστών μυών μπορεί να δυσχεράνει τις συγχρονισμένες κινήσεις, όπως τις κινήσεις του χεριού προς την κεφαλή. Οι εγχύσεις αλλαντικής τοξίνης μπορούν να αναστείλουν τη συνδυασμένη σπαστικότητα του δικεφάλου και του τρικεφάλου κατά τη διάρκεια θεραπείας αποκατάστασης. Επίσης οι εγχύσεις αλλαντικής τοξίνης στον μείζον θωρακικό και/ή στον πλατύ ραχιαίο φαίνεται ότι δρουν ενισχυτικά στην χειρουργική θεραπεία της μαιευτικής παράλυσης με καλύτερα αποτελέσματα από αυτά ασθενών όπου δεν έγιναν αντίστοιχες εγχύσεις [37]. Είναι πιθανό η πρώϊμη θεραπεία της μαιευτικής παράλυσης με εγχύσεις αλλαντικής τοξίνης να προλαμβάνει τη δυσπλασία της ωμογλήνης λόγω της ασύμμετρης έλξης των μυών στον ανώριμο σκελετό.

Επώδυνα σύνδρομα

Η κλασική γνώση ότι οι εγχύσεις αλλαντικής τοξίνης ελαττώνουν τον μετεγχειρητικό πόνο σε παιδιά με εγκεφαλική παράλυση οδήγησε σε εφαρμογή τους για την αντιμετώπιση του πόνου σε άλλες καταστάσεις που συνοδεύονται από μυϊκό σπασμό [28]. Η αναλγησία που επέρχεται οφείλεται στη μυϊκή χάλαση και όχι σε επίδραση της νευροτοξίνης σε υποδοχείς πόνου. Υπάρχουν επίσης κάποιες αναφορές για τη χρήση της αλλαντικής τοξίνης σε κακώσεις του αυχένα δίκην μαστιγίου και σε χαμηλή οσφυαλγία.

Επικονδυλίτιδα του αγκώνα

Η έγχυση αλλαντικής τοξίνης σε έξω επικονδυλίτιδα του αγκώνα σε ασθενείς που δεν βελτιώνονται με τη

συντηρητική θεραπεία φαίνεται ότι αποδίδει σε ποσοστό περίπου 50% [38]. Η έγχυση γίνεται στη έκφυση των εκτεινόντων μυών. Η έγχυση αλαντικής τοξίνης έχει συγκρίσιμα αποτελέσματα με τη χειρουργική θεραπεία ενώ παράλληλα είναι λιγότερο επεμβατική, αν και αναφέρεται αδυναμία των εκτεινόντων μυών 4 εβδομάδες μετά από την έγχυση της νευροτοξίνης. Ωστόσο, δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα μακροχρόνιες μελέτες που να υποστηρίζουν τη χρήση αλλαντικής τοξίνης στη θεραπεία της έξω επικονδυλίτιδας.

Αποκατάσταση τενόντων

Σε μια μελέτη αναφέρεται η χρήση αλλαντικής τοξίνης για την προστασία της αποκατάστασης διατομών καμπτήρων τενόντων στη ζώνη ΙΙ και για την καλύτερη μετεγχειρητική αποκατάσταση [39].

Correspondence
E.S. Vasiliadis,
13 Kleitou str, Ilisia,
Postal Code 15771, Athens, Greece
E-mail: eliasvasiliadis@yahoo.gr

Αλληλογραφία
Η.Σ. Βασιλειάδης,
Κλείτου 13, Ιλίσια,
ΤΚ 15771, Αθήνα
E-mail: eliasvasiliadis@yahoo.gr

Βιβλιογραφία

1. Erbguth FJ (2004). Historical notes on botulism, clostridium botulinum, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin. Mov Disord 19(Suppl.8):2-6.
2. Scott AB (1981). Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. Trans Am Opthalmol Soc 79:734-770.
3. Koman LA, Mooney JF 3rd, Smith B, Goodman A, Mulvaney T (1993). Management in cerebral palsy with botulinum toxin-A: preliminary investigation. J Pediatr Orthop 13:489-495.
4. Dressler D, Fsaberi FA, Barbosa ER (2005). Botulinum toxin: mechanisms of action. Arq Neuropsiquiatr 63:180-185.
5. Aoki KR, Guyer B (2001). Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biomechanical and pharmacological actions. Eur J Neurol 8(Suppl.5):21-29.
6. Jankovic J, Schwartz K (1995). Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. Neurology 45:1743-1746.
7. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, et al (2001). Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. JAMA 285:1059-1070.
8. Schwerin A, Berweck S, Fietzek UM, Heinen F (2004). Botulinum toxin B treatment in children with spastic movement disorders: A pilot study. Pediatr Neurol 31:109-113.
9. Dolly JO, Lisk G, Foran PG, et al (2002). Insights into the extended duration of neuroparalysis by botulinum neurotoxin A serotypes: differences between motor end terminals and cultured neurons. In: Brin ME, Hallett M, Jancovic J, ed. Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxin. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 91-102.
10. Aoki KR, Guyer B (2001). Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. Europian Journal of Neurology 8:21-29.
11. Saitou K, Masuda T, Michikami D, Kojima R, Okada M (2000). Innervation zones of the upper and lower limb muscles estimated by using multichannel surface EMG. J Hum Ergol (Tokyo) 29:35-52.
12. Coers C (1958). Structural organization of the motor nerve endings in mammalian muscle spindles and other striated muscle fibres. Am J Phys Med 38:166-175.
13. Francisco GE (2004). Botulinum toxin: dosing and dilution. Am J Phys Med Rehabil 83(Suppl):30-37.
14. Ma J, Smith BP, Smith TL, et al (2002). Juvenile and adult rate neuromuscular junctions: density, distribution and morphology. Muscle Nerve 26:804-809.
15. Chin TY, Nattrass GR, Selber P, Graham HK (2005). Accuracy of intramuscular injection of botulinum toxin A in juvenile cerebral palsy: a comparison between manual needle placement and placement guided by electrical stimulation. J Pediatr Orthop 25:286-291.
16. Childers MK (2004). Targeting the neuromuscular junction in skeletal muscles. Am J Phys Med Rehabil 83(Suppl.):38-44.

17. Crystal R, Malone AA, Eastwood DM (2005). Motor points for neuromuscular blockade of the adductor muscle group. Clin Orthop 437:196-200.
18. Shaari CM, George E, Wu BL, Biller HF, Sanders I (1991). Quantifying the spread of botulinum toxin through muscle fascia. Laryngoscope 101:960-964.
19. Herrmann J, Mall V, Bigalke H, et al (2000). Secondary non-response due to development of neutralising antibodies to botulinum toxin A during treatment of children with cerebral palsy. Neuropediatrics 31:333-334.
20. Coté TR, Mohan AK, Polder JA, Walton MK, Braun MM (2005). Botulinum toxin type A injections: adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases. J Am Acad Dermatol 53(3):407-415.
21. Love SC, Valentine JP, Blair EM, et al (2001). The effect of botulinum toxin A on the functional ability of the child with spastic hemiplegia: a randomized controlled trial. Eur J Neurol 8(Suppl.5):50-58.
22. Gough M, Fairhurst C, Shortland AP (2005). Botulinum toxin and cerebral palsy: time for reflection? Dev Med Child Neurol 47:709-712.
23. Baker R, Jasinski M, Maciag-Tymecka I, et al (2002). Botulinum toxin treatment of spasticity in diplegic cerebral palsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. Dev Med Child Neurol 44:666-675.
24. Corry IS, Cosgrove AP, Duffy CM, et al (1998). Botulinum toxin A compared with stretching casts in the treatment of spastic equinus: a randomized prospective trial. J Pediatr Orthop 18:304-311.
25. Boyd RN, Dobson F, Parrott J, et al (2001). The effect of botulinum toxin type A and a variable hip abduction orthosis on gross motor function: a randomized controlled trial. Eur J Neurol 8(Suppl.5):109-119.
26. Pidcock FS, Fish DE, Johnson-Greene D, et al (2005). Hip migration percentage in children with cerebral palsy treated with botulinum toxin type A. Arch Phys Med Rehabil 86:431-435.
27. Wasiak J, Hoare B, Wallen M (2004). Botulinum toxin A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy. Cochrane Database Syst Rev 4:CD003469.
28. Barwood S, Bailleiu C, Boyd RN, et al (2000). Analgesic effects of botulinum toxin A: a randomized placebo-controlled clinical trial. Dev Med Child Neurol 42:116-121.
29. Jost WH (2006). Botulinum toxin in multiple sclerosis. J Neurol 253(Suppl.1):16-20.
30. Miscio G, Del Conte C, Pianca D, et al (2004). Botulinum toxin in post stroke patients: stiffness modifications and clinical implications. J Neurol 251:189-196.
31. Fock J, Galea MP, Stillman BC, Rawicki B, Clark M (2004). Functional outcome following botulinum toxin A injection to reduce spastic equinus in adults with traumatic brain injury. Brain Inj 18:57-63.
32. Klaphajone J, Kitisomprayoonkul W, Sriplakit S (2005). Botulinum toxin type A injections for treating neurogenic detrusor overactivity combined with low-compliance bladder patients with spinal cord lesions. Arch Phys Med Rehabil 86:2114-2118.
33. Mitchell PD, Tisdall M, Zadeh HG (2004). Selective botulinum toxin injection in the treatment of recurrent deformity following surgical correction of club foot: a preliminary report of 3 children. Acta Orthop Scand 75:630-633.
34. Cummings RJ, Shanks DE (2005). Prospective, randomized, double-blind study of the usefulness of Botox as an adjunct to serial manipulation and casting for congenital clubfeet [abstract]. POSNA Annual Meeting, 2005.
35. Brunt D, Woo R, Kim HD, et al (2004). Effect of botulinum toxin type A on gait of children who are idiopathic toe-walkers. J Surg Orthop Adv 13:149-155.
36. Oleszek JL, Chang N, Apkon SD, Wilson PE (2005). Botulinum toxin type A in the treatment of children with congenital muscular torticollis. Am J Phys Med Rehabil 84:813-816.
37. Desiato MT, Risina B (2001). The role of botulinum toxin in the neuro-rehabilitation of young patients with brachial plexus birth palsy. Pediatr Rehabil 4:29-36.
38. Morre HH, Keizer SB, van Os JJ (1997). Treatment of chronic tennis elbow with botulinum toxin. Lancet 349:1746.
39. Tuzuner S, Balci N, Ozkaynak S (2004). Results of zone II flexor tendon repair in children younger than age 6 years: botulinum toxin type A administration eased cooperation during rehabilitation and improved outcome. J Pediatr Orthop 24:629-633.

Ατελής οστεογένεση

Γ. ΚΟΛΛΙΑΣ[1], Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ[2], Β.Ι. ΣΑΚΕΛΑΡΙΟΥ[2], Δ.Σ. ΚΟΡΡΕΣ[1], Π.Ι. ΠΑΠΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ[2]
[1] Γ' Ορθοπαιδική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών
[2] Α' Ορθοπαιδική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Περίληψη

Η ατελής οστεογένεση είναι μία σπάνια κληρονομική διαταραχή της αρχιτεκτονικής του οστίτη ιστού. Κλινικά, οι ασθενείς εμφανίζουν κοντό ανάστημα, οστεοπόρωση, αυξημένη συχνότητα καταγμάτων, παραμορφώσεις των οστών και χαρακτηριστικά ακτινολογικά ευρήματα. Αποτελεσματική θεραπεία δεν υπάρχει. Η αντιμετώπιση των καταγμάτων είναι χειρουργική.

Λέξεις κλειδιά: Ατελής οστεογένεση

Osteogenesis imperfecta

G. KOLLIAS[1], A.F. MAVROGENIS[2], V.I. SAKELARIOU[2], D.S. KORRES[1], P.J. PAPAGELOPOULOS[2]
[1] Third Department of Orthopaedics, Athens University Medical School
[2] First Department of Orthopaedics, Athens University Medical School

Summary

Osteogenesis imperfecta is a rare mutational disorder of the bone architecture. Patients are short and suffer from osteoporosis, pathological fractures and bone deformities. They also have characteristic radiological features. There is no effective treatment for the disease and operations can help only in case of fractures.

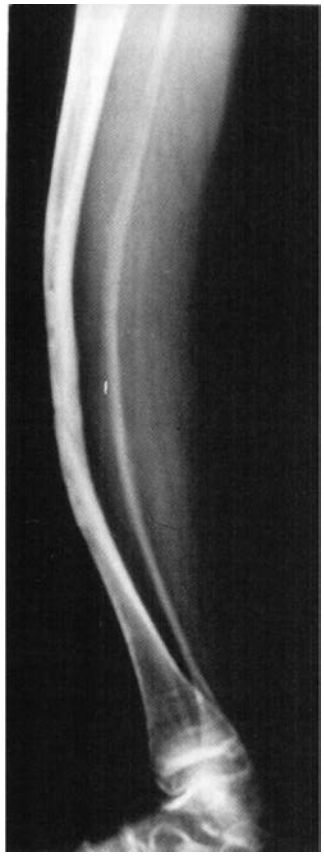
Keywords: Osteogenesis imperfecta

Εισαγωγή

Η ατελής οστεογένεση είναι μία σπάνια κληρονομική διαταραχή της αρχιτεκτονικής του οστίτη ιστού η οποία διακρίνεται σε τέσσερις τύπους [1-3]. Ο τύπος Ι (περίπου 40% των περιπτώσεων) μεταβιβάζεται κατά τον αυτοσωμικό κυρίαρχο τύπο κληρονομικότητας και είναι συνώνυμος με το σύνδρομο van der Hoeve, το σύνδρομο Eddowes και τη μεταβιβαζόμενη κατά κυρίαρχο τύπο ατελή οστεογένεση με «κυανούς σκληρούς». Ο τύπος ΙΙ (περίπου 25% των περιπτώσεων) μεταβιβάζεται κατά τον αυτοσωμικό υποτελή τύπο κληρονομικότητας και είναι συνώνυμος της νεογνικής θανατηφόρου ατελούς οστεογένεσης, της συγγενούς θανατηφόρου ατελούς οστεογένεσης και της θανατηφόρου ατελούς οστεογένεσης του τύπου του Vrolik. Ο τύπος ΙΙΙ (περίπου 3% των περιπτώσεων) μεταβιβάζεται κατά τον αυτοσωμικό υποτελή τύπο κληρονομικότητας και είναι ταυτόσημος με την προοδευτικώς εξελισσόμενη ατελή οστεογένεση με φυσιολογικούς σκληρούς χιτώνες των οφθαλμών, τη συγγενή ατελή οστεογένεση, την ατελή οστεογένεση του τύπου του Vrolik και την ιδιοπαθή οστεοψαθύρωση του Lobstein. Τέλος, ο τύπος ΙV (περίπου 32% των περιπτώσεων) μεταβιβάζεται κατά τον αυτοσωμικό κυρίαρχο τύπο κληρονομικότητας και αναφέρεται επίσης στη βιβλιογραφία ως μεταβιβαζόμενη κατά κυρίαρχο τύπο ατελής οστεογένεση με φυσιολογικούς σκληρούς, ως ιδιοπαθής οστεοψαθύρωση του Lobstein, και ως νόσος των Ekman-Lobstein [3-7].

Κλινική εικόνα

Βασικό χαρακτηριστικό των ασθενών με ατελή οστεογένεση είναι η αυξημένη προδιάθεση για αυτόματα κατάγματα με σχηματισμό υπερτροφικού πώρου, τα οποία μπορούν να διαπιστωθούν ακόμα και κατά τη γέννηση [3]. Η ακινητοποίηση των καταγμάτων οδηγεί σε διάχυτη οστεοπόρωση. Συχνά, οι ασθενείς έχουν κοντό ανάστημα και εμφανίζουν σκολίωση, συνδεσμική χαλαρότητα των αρθρώσεων και ατελή ανάπτυξη της οδοντοστοιχίας ή πρώιμη απώλεια των μόνιμων οδόντων. Όσο πιο όψιμη η εκδήλωση, τόσο ελαφρύτερη και



Εικ. 1. Κύρτωση της κνήμης σε ασθενή με ατελή οστεογένεση. Οι παραμορφώσεις των κάτω άκρων είναι συχνότερες σε ασθενείς με ατελή οστεογένεση τύπου Ι.

Εικ. 2. Παραμόρφωση των κνημών σε ασθενή με ατελή οστεογένεση.

η μορφή της νόσου. Αξίζει να αναφερθεί ότι τα νεογνά με ατελή οστεογένεση συχνά λαμβάνονται με καισαρική επέμβαση, λόγω ισχιακής προβολής [5-7].

Τύπος Ι

Η πλειονότητα των ασθενών έχει ύψος (ή μήκος σώματος για τα νεογνά) δύο ή τρεις σταθερές αποκλίσεις κάτωθεν του αντίστοιχου του υγιούς πληθυσμού της ίδιας ηλικίας. Το 80% περίπου των ενήλικων ασθενών εμφανίζει αυτόματες αιμορραγίες και εκχυμώσεις του δέρματος και των βλεννογόνων, το 50% χαλαρότητα και υπερεκτασιμότητα των αρθρώσεων, το 40% ατελή ανάπτυξη των οδόντων και το 20% κυφοσκολίωση. Πρώιμη βαρηκοΐα ή κώφωση αγωγιμότητας παρατηρείται περίπου στο 20% των ασθενών στην ηλικία των 20 ετών, και περίπου στο 100% των ασθενών στην ηλικία των 60 ετών. Ποσοστό περίπου 10% των νεογνών εμφανίζουν κατάγματα από τη γέννηση, ενώ σε άλλες περιπτώσεις, τα κατάγματα εμφανίζονται κατά τη βρεφική ή πρώτη παιδική ηλικία. Η συχνότητα εμφάνισης παθολογικών καταγμάτων μειώνεται κατά την εφηβεία και την ενηλικίωση ενώ, αυξάνει ξανά στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Όσον αφορά τους οφθαλμούς, οι ασθενείς έχουν κυανούς σκληρούς χιτώνες σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους και συχνά εμφανίζουν πρώιμα γεροντότοξο [3].

Τύπος ΙΙ

Σε ποσοστό περίπου 50% των περιπτώσεων παρατηρείται θάνατος κατά την ενδομήτριο ζωή. Στο υπόλοιπο 50% ο θάνατος επέρχεται κατά την πρώτη παιδική ηλικία. Σε αυτόν τον τύπο της ατελούς οστεογένεσης παρατηρείται εξαιρετική ευθραυστότητα των οστών και τα άκρα ή το κρανίο μπορεί να κατακερματιστούν κατά τον τοκετό. Τα οστά του προσωπικού και του σπλαχνικού κρανίου εμφανίζουν πτωχή αποτιτάνωση και μπορεί να παρατηρηθεί χαρακτηριστικό προσωπείο με μικρογναθία και μικρή, λεπτή μύτη. Η σχέση θήλεων προς άρρενα είναι 1.4:1.0 [3-5].

Τύπος ΙΙΙ

Κύριο χαρακτηριστικό είναι η αυξημένη ευθραυστότητα των οστών που έχει ως αποτέλεσμα την προοδευτική

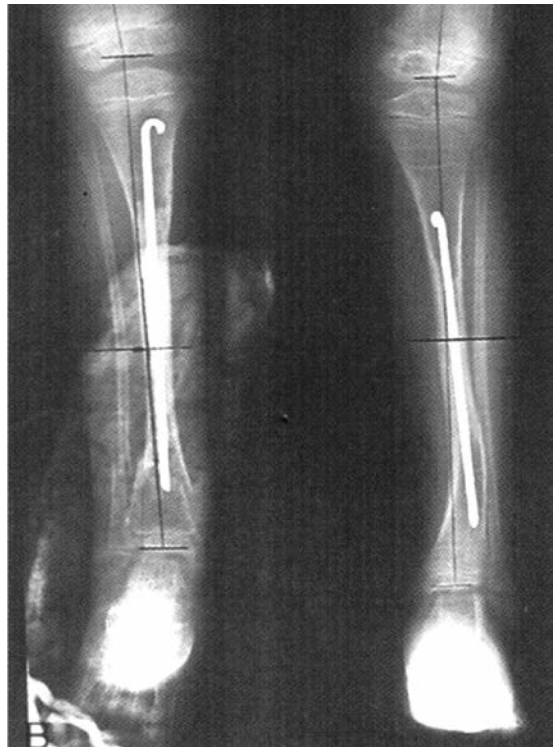
παραμόρφωση των μακρών οστών, και των οστών του κρανίου και της σπονδυλικής στήλης. Παρατηρείται σημαντικού βαθμού διαταραχή της σωματικής ανάπτυξης, και αυξημένη θνητότητα λόγω της συνυπάρχουσας κυφοσκολιώσεως. Το κρανίο μπορεί να είναι υποπλαστικό, αλλά η ασβεστοποίηση δεν είναι τόσο μειονεκτική όσο στον τύπο ΙΙ. Σε ποσοστό περίπου 50% των περιπτώσεων εμφανίζονται κατάγματα από τη γέννηση, ενώ όλοι οι ασθενείς εμφανίζουν κατάγματα μέχρι την ηλικία των 2 ετών. Όσον αφορά τους οφθαλμούς, οι σκληροί χιτώνες μπορεί να είναι κυανοί κατά τη γέννηση, αλλά σταδιακά με την ηλικία το κυανούν χρώμα εξασθενεί [3-5].

Τύπος IV

Οι ασθενείς με ατελή οστεογένεση τύπου IV εμφανίζουν χαρακτηριστικά χαμηλό ανάστημα λόγω της προοδευτικά επιδεινούμενης κυφοσκολίωσης. Το 70% των ασθενών παρουσιάζει ιριδίζουσα οδοντίνη λόγω της ατελούς οδοντογένεσης, το 40% αυτόματες αιμορραγίες και εκχυμώσεις του δέρματος και των βλεννογόνων και το 30% βαρηκοΐα ή κώφωση. Το 25% περίπου εμφανίζει κατάγματα των οστών κατά τη γέννηση ή στην νεογνική περίοδο. Η συχνότητα εμφάνισης των παθολογικών καταγμάτων σταδιακά αυξάνει και κορυφώνεται κατά την παιδική ηλικία, ενώ, στη συνέχεια, κατά την εφηβεία μειώνεται σημαντικά. Οι σκληροί χιτώνες είναι φυσιολογικοί κατά τη γέννηση ή το χρώμα τους αποκαθίσταται στο φυσιολογικό κατά την ενηλικίωση [3-5].

Ακτινολογική εικόνα

Συχνά διαπιστώνονται οστεοπενία, διάχυτη αφαλάτωση και αυτόματα κατάγματα των οστών. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο υπερτροφικός πώρος του κατάγματος μπορεί να συγχέεται με οστεοσάρκωμα. Το κρανίο εμφανίζει πολλαπλούς πυρήνες οστεώσεως («σκοροφαγωμένο» οστούν). Στη σπονδυλική στήλη μπορεί να παρατηρηθούν σκολίωση, συμπιεστικά κατάγματα, και σφηνοειδής παραμόρφωση των σπονδυλικών σωμάτων. Η διάταση των μεσοσπονδυλίων δίσκων έχει ως αποτέλεσμα το χαρακτηριστικό αμφίκυρτο δίκην «ψαριού» σχήμα των σπονδυλικών σωμάτων. Τα μακρά οστά εμφανίζονται βραχύτερα και λεπτότερα από τα φυσιολογικά και πολλές φορές είναι παραμορφωμένα, με συχνότερη την τοξοειδή παραμόρφωση (Εικόνες 1 και 2). Στα άκρα των επιφύσεων των οστών μπορεί να παρατηρηθούν ακτινοδιαυγείς διαβρώσεις με σκληρυντικά όρια. Τα ευρήματα αυτά, συνήθως είναι συχνότερα στα κάτω άκρα [7].



Εικ. 3. Ακτινολογική εικόνα του ασθενούς ύστερα από προσπάθεια χειρουργικής αποκατάστασης της παραμόρφωσης.

Η ακτινολογική διαφορική διάγνωση θα πρέπει να περιλαμβάνει την παιδική κακοποίηση (πολλαπλά κατάγματα των οστών), την οστεοπόρωση από μακροχρόνια λήψη κορτικοστεροειδών και το οστεοσάρκωμα, (στις περιπτώσεις όπου η πώρωση των καταγμάτων χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό υπερτροφικού πώρου) [6-7].

Ιστολογία

Μπορεί να διαπιστωθεί λέπτυνση των φλοιωδών οστών δίκην «τσόφλι αυγού», ελάχιστο ενδομυελικό σπογγώδες οστούν, πρόσφατα κατάγματα ή κατάγματα σε πώρωση και κύρτωση ή γωνίωση των μακρών οστών. Στις επιφύσεις των οστών μπορούν να παρατηρηθούν πυρήνες χόνδρινου ιστού εντός δευτερογενών πυρήνων οστέωσης και στις μεταφύσεις μία ή περισσότερες οδοντώσεις ή πλήρης διαταραχή της αναπτυξιακής πλάκας, ευρήματα τα οποία διαπιστώνονται και ακτινολογικά [3,4].

Οι συζευκτικοί χόνδροι παρουσιάζουν κατακερματισμό, λεπτή ζώνη αποτιτάνωσης και αποδιοργάνωση της μικροαρχιτεκτονικής. Επίσης, μπορεί να παρατη-

ρηθούν εστίες αποτιτανωμένου χόνδρου στις διαφύσεις των οστών, μικροκατάγματα στις μεταφύσεις και ανώμαλος και υπερτροφικός πώρος στην επούλωση των καταγμάτων [3,4].

Θεραπεία

Η συντηρητική θεραπεία περιλαμβάνει υποστηρικτικά μέτρα θεραπείας τα οποία περιλαμβάνουν ασκήσεις, εφαρμογή κηδεμόνων βάδισης, και χρήση αναπηρικών αμαξιδίων εφόσον αυτά είναι απαραίτητα. Η θεραπεία με καλσιτονίνη και διφωσφονικά δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματική ενώ η γονιδιακή θεραπεία παραμένει μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος θεραπείας [2,5,7].

Τα κατάγματα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με κλειστή ανάταξη και ακινητοποίηση. Εσωτερική οστεοσύνθεση θα πρέπει να γίνεται για την αντιμετώπιση των επανακαταγμάτων των οστών και των οστικών παραμορφώσεων (Εικόνα 3). Η χειρουργική αντιμετώπιση των οστικών παραμορφώσεων συνεπεία των παθολογικών καταγμάτων σε ασθενείς με ατελή οστεογένεση αποτελεί πρόκληση. Η σκολίωση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με σπονδυλοδεσία [2,5,7].

Correspondence
Georgios Kollias,
80 Iros Konstantopoulou str.,
Postal Code 16346, Ilioupolis, Greece
E-mail: geokoll@hotmail.com

Αλληλογραφία
Γεώργιος Κόλλιας,
Ηρώς Κωνσταντοπούλου 80,
ΤΚ 16346, Ηλιούπολη
E-mail: geokoll@hotmail.com

Βιβλιογραφία

1. Cassella JP, Barber P, Catterall AC, Ali SY. A morphometric analysis of osteoid collagen fibril diameter in osteogenesis imperfecta. Bone 1994; 15(3):329-334.
2. Rauch F, Glorieux FH. Treatment of children with osteogenesis imperfecta. Curr Osteoporos Rep 2006; 4(4):159-164.
3. Sztrolovics R, Glorieux FH, Travers R, van der Rest M, Roughley PJ. Osteogenesis imperfecta: comparison of molecular defects with bone histological changes. Bone 1994; 15(3):321-328.
4. Marion MJ, Gannon FH, Fallon MD, Mennuti MT, Lodato RF, Kaplan FS. Skeletal dysplasia in perinatal lethal osteogenesis imperfecta. A complex disorder of endochondral and intramembranous ossification. Clin Orthop Relat Res 1993; (293):327-337.
5. Sillence D, Butler B, Latham M, Barlow K. Natural history of blue sclerae in osteogenesis imperfecta. Am J Med Genet 1993; 45(2):183-186.
6. Vetter U, Pontz B, Zauner E, Brenner RE, Spranger J. Osteogenesis imperfecta: a clinical study of the first ten years of life. Calcif Tissue Int 1992; 50(1):36-41.
7. Brenner RE, Schiller B, Pontz BF, Lehmann H, Teller WM, Spranger J, Vetter U. Osteogenesis imperfecta in childhood and adolescence. Monatsschr Kinderheilkd 1993; 141(12):940-945.

ONCE A WEEK

Osaston® 70mg

Alendronate Sodium

Σταθερή αξία!

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

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

REVERSE

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.

NEO

Calcioral D3

STRONG COMBINATION FOR STRONG BONES

1 δισκίο την ημέρα

Λιγότερες λήψεις φαρμάκου ημερησίως - Καλύτερη συμμόρφωση του ασθενούς.[1]

Συσκευασία των 30 μασώμενων δισκίων - Λ.Τ.: 9,24 €
Τρόπος Διάθεσης: Χορηγείται με Ιατρική Συνταγή

1. Claxton A. et al CLIN THERAPEUTICS/VOL 23, NO.8, 2001

NEO

Calcioral D3

STRONG COMBINATION FOR STRONG BONES

1000mg ασβέστιο και 800 IU βιταμίνη D3

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
www.nycomed.gr

CalD 006-09-2009
www.pitsilidis.gr

EVISTA®
raloxifene HCl

Για την πρόληψη και θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης

ΣΥΝΤΕΤΜΗΜΕΝΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗΣ EVISTA

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: EVISTA 60 mg επικαλυμμένα με υμένιο δισκία. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο, περιέχει 60 mg υδροχλωρικής ραλοξιφαίνης, η οποία αντιστοιχεί σε 56 mg ελεύθερης βάσης ραλοξιφαίνης. **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 των καταγμάτων του ισχίου έχει αποδειχθεί. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο ημερησίως από του στόματος, το οποίο μπορεί να λαμβάνεται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας ανεξάρτητα από τα γεύματα. **Αντενδείξεις:** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. 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. 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. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Το EVISTA πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση νόσου ή κατάστασης η οποία οδηγεί σε παρατεταμένο διάστημα ακινησίας. Σε μία μελέτη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με διαπιστωμένη στεφανιαία καρδιοπάθεια ή με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίων επεισοδίων, η ραλοξιφαίνη δεν επηρέασε την επίπτωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου, του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου που απαιτεί ενδονοσοκομειακή νοσηλεία, της συνολικής θνησιμότητας, συμπεριλαμβανομένης της συνολικής καρδιαγγειακής θνησιμότητας ή του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo). Εν τούτοις, υπήρξε αύξηση θανάτων λόγω αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε γυναίκες, που έλαβαν ραλοξιφαίνη. Η επίπτωση της θνησιμότητας από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν 1.5 στις 1000 γυναίκες ετησίως, οι οποίες έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo) έναντι 2.2 στις 1000 γυναίκες ετησίως, οι οποίες έλαβαν ραλοξιφαίνη. Το εύρημα αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, όταν συνταγογραφείται η ραλοξιφαίνη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή με άλλους σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, όπως παροδική ισχαιμική προσβολή ή κολπική μαρμαρυγή. Κάθε αιμορραγία από τη μήτρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με EVISTA είναι μη αναμενόμενη και θα πρέπει να διερευνάται πλήρως από ειδικευμένο ιατρό. Η ραλοξιφαίνη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. 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. Καθώς τα δεδομένα ασφάλειας σχετικά με τη συγχορήγηση της ραλοξιφαίνης με οιστρογόνα χορηγούμενα συστηματικά είναι περιορισμένα, η συγχορήγηση αυτή δεν συνιστάται. **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 της ραλοξιφαίνης για την οστεοπόρωση, τα 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. Επιφανειακή 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: **Φαρμακοθεραπευτική ομάδα:** Εκλεκτικός Ρυθμιστής των Οιστρογονικών Υποδοχέων ATC κωδικός: G03X C01. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, D-81379 Munich, Γερμανία **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/98/073/001-004. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 5 Αυγούστου 1998. Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 5 Αυγούστου 2003. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** Αύγουστος 2008. 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.

«ΕΠΙΠΤΗ 2 EVI - 1/08

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

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 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας. Άχρωμο, καθαρό (διαυγές) διάλυμα. ***Θεραπευτικές ενδείξεις:*** Ενδείκνυται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε άντρες με αυξημένο κίνδυνο για κάταγμα. Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχει αποδειχθεί σημαντική μείωση στην συχνότητα εμφάνισης των σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων, αλλά όχι των καταγμάτων του ισχίου. Ενδείκνυται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης που σχετίζεται με παρατεταμένη και συστηματική θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή σε γυναίκες και άντρες 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. Η 18-μηνη θεραπεία με FORSTEO δεν πρέπει να επαναληφθεί στη διάρκεια ζωής του ασθενή. 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. Ειδικοί πληθυσμοί: Παιδιά. Δεν υπάρχει εμπειρία στα παιδιά. Το FORSTEO δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιατρικους ασθενείς ή σε έφηβους ασθενείς με ανοικτές επιφύσεις. Ηλικιωμένοι ασθενείς: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του φαρμάκου σχετιζόμενη με την ηλικία του ασθενούς. ***Αντενδείξεις:*** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Κύηση και γαλουχία. 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 εξωτερική ακτινοβολία ή ακτινοθεραπεία μέσω εμφυτεύματος, στο σκελετό. Ασθενείς με κακοήθειες σκελετού ή οστικές μεταστάσεις θα πρέπει να εξαιρούνται της θεραπείας με τεριπαρατίδη. ***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. Το FORSTEO αυξάνει τις συγκεντρώσεις του ουρικού οξέος στο πλάσμα. Στις κλινικές μελέτες, ποσοστό 2.8% των ασθενών με FORSTEO, εμφάνισαν συγκεντρώσεις του ουρικού οξέος στο πλάσμα, μεγαλύτερες των ανώτερων φυσιολογικών τιμών, συγκριτικά με ποσοστό 0.7% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Παρόλα αυτά, η υπερουριχαιμία δεν προκάλεσε αύξηση της ουρικής αρθρίτιδας, αρθραλγίας ή ουρολιθίασης. Σε μία μεγάλη κλινική μελέτη, σχηματισμός αντισωμάτων σε διασταυρούμενη αντίδραση με τη τεριπαρατίδη, παρατηρήθηκε σε ποσοστό 2.8% των γυναικών που έλαβαν FORSTEO. Γενικά, σχηματισμός αντισωμάτων παρατηρήθηκε μόνο μετά την πάροδο 12 μηνών θεραπείας και ελαχιστοποιείται μετά την ολοκλήρωση και διακοπή της αγωγής. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Eli Lilly Nederland B.V, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Ολλανδία **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/03/247/001-002. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** Ημερομηνία πρώτης αναθεώρησης: 10 Ιουνίου 2003. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** Απρίλιος 2008. **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.
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

Το όφελος του ασθενή σας δικαιώνει την επιλογή σας

NYCOMED

Δύναμη και ποιότητα ξανά

Preo-002-02-2009

Μ. ΠΙΤΣΙΛΙΔΗΣ Α.Ε.

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. **Θεραπευτικές Ενδείξεις.** Θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλό κίνδυνο καταγμάτων. **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 πέραν των 6 μηνών δε συνιστάται για ασθενείς των οποίων το ολικό ασβέστιο στον ορό είναι εντός των φυσιολογικών ορίων στους 6 μήνες.Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Preotact παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στον ορό. Οι συγκεντρώσεις του ασβεστίου στον ορό φθάνουν ένα μέγιστο μεταξύ 6 και 8 ωρών μετά τη χορήγηση και φυσιολογικά επανέρχονται στις αρχικές τιμές σε 20 έως 24 ώρες μετά κάθε χορήγηση παραθορμόνης. Επομένως εάν οποιαδήποτε δείγματα αίματος λαμβάνονται από έναν ασθενή για την παρακολούθηση των επιπέδων ασβεστίου, 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 υπερασβεστιαμία 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 ελάμβαναν Preotact σε σύγκριση με το 0,2 % των γυναικών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Σε αυτές τις γυναίκες με θετικό τίτλο, δεν υπήρξε ένδειξη αντιδράσεων υπερευαισθησίας, αλλεργικών αντιδράσεων, επιδράσεων στην ανταπόκριση της οστικής πυκνότητας ή επιδράσεων στο ασβέστιο του ορού. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Nycomed Danmark ApS Langebjerg
1 DK-4000 Roskilde, Δανία.
Λ.Τ. 526,59 €. **Ποσοστό Επιχορήγησης από τους Οργανισμούς Κοινωνικών Ασφαλίσεων 90%**

ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ
Χορηγείται με ιατρική συνταγή

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
www.nycomed.gr

Preotact®
PARATHYROID HORMONE (rDNA)

Παράγει οστούν, εμπιστοσύνη και ελπίδα