ΟΣΤΟΥΝ

Έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών (ΕΕΜΜΟ)

Τόμος 23
Τεύχος 2
Απρίλιος-Μάιος-Ιούνιος 2012

Κωδικός 4099

ΠΛΗΡΩΜΕΝΟ ΤΕΛΟΣ
ΚΕΜΠ
ΚΡΥΟΝΕΡΙΟΥ
Αριθμός Αδειας 341

ΕΛΤΑ
Hellenic Post

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

ISSN 1106-109X

www.eemmo.gr

Ελληνική Εταιρεία
Μελέτης
Μεταβολισμού
των Οστών

20ο ΕΕΜΜΟ

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ
ΣΥΝΕΔΡΙΟ

28 - 30 Σεπτεμβρίου 2012

Avra Imperial Hotel
ΧΑΝΙΑ

Οργάνωση - Γραμματεία
PCO CONVIN S.A.

Αθήνα	Θεσσαλονίκη
Κ. Βάρναλη 29	Λέοντος Σοφού 8,
15233 Χαλάνδρι,	54625 Θεσ/νίκη,
T: 210 6833600,	T: 2310 527376
F: 210 6847700	F: 2310527376

Email: congress@pco-convin.gr
WWW.PCO-CONVIN.GR

Διοργάνωση
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ
ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ
Θράκης 2, 151 24 Μαρούσι,
Τηλ / Fax: 210 6128606, Email: eemmo@otenet.gr

Η Ενεργή Βιταμίνη D

One-Alpha®

alfacalcidol

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

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

L E O

LEO Pharmaceutical Products Hellas Ltd.
Μενεξέδων 10, 145 64 Κηφισιά , Τηλ. 210 6834322, fax. 210 6834342
Γραφείο Βορείου Ελλάδος: Υμηττού 5, 544 53 - Θεσσαλονίκη, Τηλ. 2310 989221, Fax. 2310 989236, http://www.leo.gr

LEO®

ΟΣΤΟΥΝ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

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 2011–2012

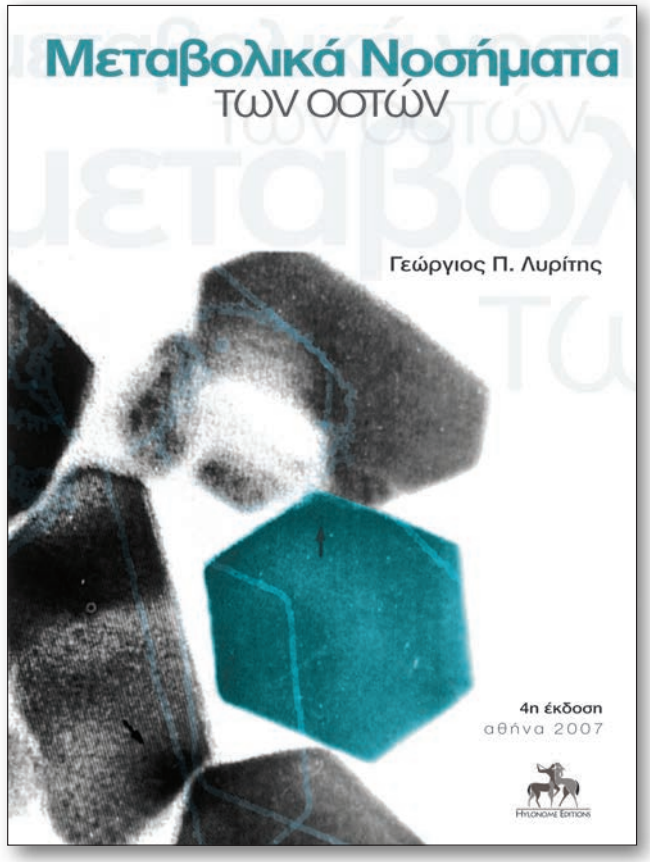
Προεδρος
Ευαγγελία Καταξάκη

Αντιπροεδρος
Φωτεινή Παπαδοπούλου

Γενικος Γραμματεας
Χρήστος Κοσμίδης

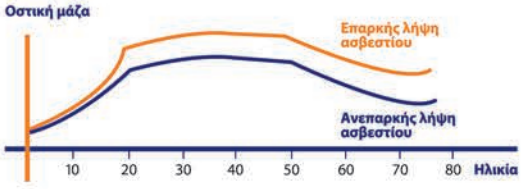
Ταμιας
Αικατερίνη Σφυρόερα

Μελη
Γεώργιος Αντύπας
Σπύρος Ασλανίδης
Πολυζώης Μάκρας

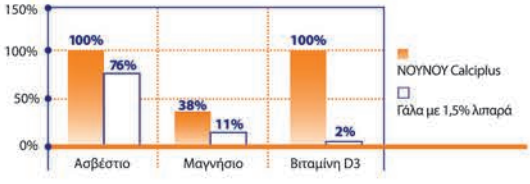


Η δύναμη της έρευνας και της επιστήμης σε ένα μοναδικό συνδυασμό

Εξέλιξη της οστικής μάζας στις γυναίκες



Κάλυψη της Συνιστώμενης Ημερήσιας Πρόσληψης με 2 ποτήρια γάλα (500 ml)



Η καθημερινότητα μιας γυναίκας είναι γεμάτη από μικρές και μεγάλες κινήσεις.

Κάποιες από αυτές είναι απλές και άλλες πιο έντονες.

Όλες βασίζονται σε ένα γερό σκελετό, σε ένα γερό σώμα.

Γι' αυτό, είναι σημαντικό όλοι μας να θωρακίζουμε τα οστά μας και να διατηρούμε ένα γερό σκελετό και κυρίως οι γυναίκες, οι οποίες έχουν αυξημένες διατροφικές ανάγκες σε Ασβέστιο, Μαγνήσιο και Βιταμίνη D3. Το Ασβέστιο και το Μαγνήσιο είναι τα πιο βασικά δομικά συστατικά των οστών και η Βιταμίνη D3 συμβάλλει στην αύξηση της απορρόφησής τους στο έντερο και τη συγκράτησή τους στα οστά.

Γι' αυτό, το NOYNOY Calciplus έχει δημιουργήσει μια σειρά προϊόντων (γάλα και γιαούρτι), που περιέχει τον πολύτιμο συνδυασμό Ασβεστίου, Μαγνησίου και Βιταμίνης D3, εξασφαλίζοντας μεγαλύτερη απορρόφηση και συγκράτηση του ασβεστίου από τα οστά.

Σύμφωνα με μελέτες*, ο συνδυασμός αυτός του NOYNOY Calciplus αυξάνει την οστική μάζα με μετρήσιμα αποτελέσματα, + 8% στην περιοχή της σπονδυλικής στήλης και +4% στην περιοχή της λεκάνης.

NOYNOY®
Calciplus
Γερή, ώς το κόκκαλο.

ADEL SAATCHI & SAATCHI

Επίσημος χορηγός των:

ΕΛΙΟΣ Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης

* Κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τις επιστημονικές ομάδες του Χαροκόπειου Πανεπιστημίου και της Ιατρικής Σχολής Αθηνών σε δείγμα 101 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών ηλικίας 55-65 ετών.

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.

CALT-04-Oct2011

No 1 στον κόσμο

Συμπλήρωμα Διατροφής Ασβεστίου με Βιταμίνη D

Caltrate®

Σωστή φροντίδα για γερά οστά!

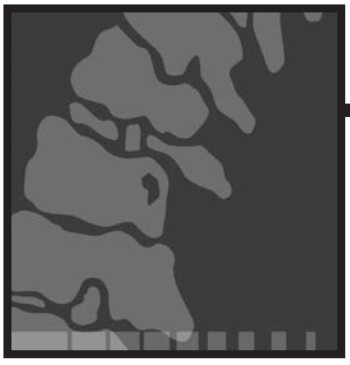
ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΙΑ

Αρ. Γνωστοποίησης ΕΟΦ: 10173/11.02.2010

Pfizer Hellas A.E.,
Λ. Μεσογείων 243, 154 51 Ν. Ψυχικό.
Για πληροφορίες: 210-99.49.500

Pfizer

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



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Τόμος 23, Τεύχος 2, Απρίλιος-Μάιος-Ιούνιος 2012

Η επίδραση των πολυμορφισμών του γονιδίου LRP5 (Low-density lipoprotein receptor-related protein 5) στην οστική πυκνότητα Ελληνίδων μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών
Μ.Γ. Σταθοπούλου και συν 76

Μακροχρόνια συμμόρφωση στην αντιοστεοπορωτική αγωγή
Χ. Ζήδρου, Α. Κυριακίδης 83

Πρόληψη των μη σπονδυλικών οστεοπορωτικών καταγμάτων με διφωσφονικά
Ε. Μπάλλας και συν 90

Το ρανελικό στρόντιο για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης
Κ. Τόλης και συν 101

Σύγχρονες απόψεις για τη νόσο Paget των οστών
Ι.Π. Σοφιανός και συν 111

Οδηγίες προς τους συγγραφείς 125

Προσεχείς επιστημονικές εκδηλώσεις 126

Association of LRP5 (Low-density lipoprotein receptor-related protein 5) Gene Variants with Bone Mineral Density in Postmenopausal Women
M.G. Stathopoulou et al 76

Compliance and adherence to osteoporosis treatment
C. Zidrou, A. Kyriakidis 83

Prevention of non-spinal osteoporotic fractures with bisphosphonates
E. Ballas et al 90

Strontium ranelate for the treatment of postmenopausal osteoporosis
K. Tolis et al 101

Current concepts for Paget's disease of bone
I.P. Sofianos et al 111

Instructions to authors 125

Scientific meetings 126

Η επίδραση των πολυμορφισμών του γονιδίου LRP5 (Low-density lipoprotein receptor-related protein 5) στην οστική πυκνότητα Ελληνίδων μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών

Μ.Γ. ΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΥ[1,2], Γ. ΔΕΔΟΥΣΗΣ[1], Γ. ΤΡΟΒΑΣ[2], Α. ΚΑΤΣΑΛΗΡΑ[2], N. HAMMOND[3], P. DELOUKAS[3], Γ.Π. ΛΥΡΙΤΗΣ[2]

[1] Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο
[2] Εργαστήριο Μελέτης Μεταβολικών Νοσημάτων των Οστών, Ιατρική σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
[3] Wellcome Trust Sanger Institute, Hinxton, Cambridge, UK

Περίληψη

Ο σκοπός της παρούσης εργασίας ήταν η διερεύνηση της επίδρασης κοινών πολυμορφισμών του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη LRP5 (σχετιζόμενη με τον υποδοχέα της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας πρωτεΐνη 5) στην οστική πυκνότητα Ελληνίδων μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (n=578) στρατολογήθηκαν στη μελέτη. Η οστική πυκνότητα μετρήθηκε στην οσφυική μοίρα της σπονδυλικής στήλης και στο μη επικρατές ισχίο με απορροφησιομετρία διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων Χ. Η γονοτυπική ταυτοποίηση πραγματοποιήθηκε για 4 πολυμορφισμούς του γονιδίου LRP5 (rs1784235, rs491347, rs4988321, rs4988330). Όλοι οι πολυμορφισμοί συσχετίστηκαν με την οστική πυκνότητα στην οσφυική μοίρα της σπονδυλικής στήλης εκτός του rs4988330. Μετά από προσαρμογή για την ηλικία, το ύψος, το βάρος και την πρόσληψη ασβεστίου, μόνο ο rs4988321 συσχετιζόταν στατιστικά σημαντικά με την οστική πυκνότητα *(p-value=0.002)*. Επιπλέον, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού αυτού με το ασβέστιο *(p-value=0.016)* έτσι που οι φορείς του σπάνιου αλληλομόρφου είχαν χαμηλότερη οστική πυκνότητα σε σχέση με τους μη φορείς μόνο σε χαμηλές προσλήψεις ασβεστίου *(p-value=0.001)*. Το γονίδιο LRP5 επιδρά στην οστική πυκνότητα Ελληνίδων μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Η αλληλεπίδραση ενός πολυμορφισμού του γονιδίου με το ασβέστιο έχει κλινική σημασία, καθώς υποδεικνύει ότι η αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου στους φορείς του πολυμορφισμού αναστέλλει την αρνητική επίδραση του πολυμορφισμού στην οστική τους πυκνότητα.

Λέξεις κλειδιά: LRP5, Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, Πρόσληψη ασβεστίου, Αλληλεπίδραση γονιδίου διατροφής

Association of LRP5 (Low-density lipoprotein receptor-related protein 5) Gene Variants with Bone Mineral Density in Postmenopausal Women

M.G. STATHOPOULOU[1,2], G. DEDOUSSIS[1], G. TROVAS[2], K. KATSALIRA[2], N. HAMMOND[3], P. DELOUKAS[3], G.P. LYRITIS[2]

[1] Department of Nutrition and Dietics, Harokopio University
[2] Laboratory for the Research of the Musculoskeletal System, Athens University, School of Medicine, Athens, Greece
[3] Wellcome Trust Sanger Institute, Hinxton, Cambridge, UK

Summary

We examined whether common polymorphisms in low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) gene and their interactions with calcium intake play significant role in bone mineral density (BMD) in Greek postmenopausal women. Genotyping for 4 polymorphisms (rs1784235, rs491347, rs4988321, rs4988330) in LRP5 gene was performed for 578 healthy postmenopausal women. Measurements of BMD were performed at lumbar spine and hip, using the Dual-Energy X-ray Absorptiometry method (DXA) with the Lunar DPX-MD

device. Detailed medical and anthropometric (weight and height) data were recorded for all subjects. The assessment of calcium dietary intake was performed with multiple 24-hour recalls. None of the polymorphisms was associated with the presence of osteoporosis, fractures and hip BMD. All polymorphisms were associated with unadjusted spine BMD, with the exception of rs4988330. After adjustment for potential confounders, rs4988321 remained to be associated with spine BMD. In particular, the presence of the A allele was associated with significantly lower spine BMD compared with the homozygotes of the G allele *(p-value=0.002)*. A nominal interaction of the rs4988321 polymorphism with calcium intake *(p-value=0.016)* was revealed. In the lower calcium intake group the carriers of the A allele demonstrate significantly lower spine BMD compared to GG homozygotes *(p-value=0.001)*, while in the higher calcium intake group there was no difference in BMD between the genotypes. LRP5 gene was shown to influence bone mineral density in Greek postmenopausal women. We found significant association of rs4988321 variant with spine BMD with a significant interaction with lower calcium intake group in A allele carriers. The clinical significance of this interaction could be that the carriers of this variant should have increased calcium intake in order to overcome the negative impact of the polymorphism on the BMD.

Keywords: LRP5 polymorphisms, Postmenopausal women, Calcium intake, Gene-diet interactions

Εισαγωγή

Η γενετική προδιάθεση της οστικής πυκνότητας (ΟΠ) υπολογίζεται στο 50-80% [1,2]. Η οστεοπόρωση διαμεσολαβείται από μια αλληλεπίδραση μεταξύ περιβαλλοντικών παραγόντων όπως η διατροφή και διάφορα γονίδια που μεμονωμένα έχουν μικρή επίδραση στην οστική πυκνότητα. Συνεπώς, η κατανόηση των αλληλεπιδράσεων αυτών μπορεί έχει καθοριστική θέση στη πρόληψη και τη θεραπεία της νόσου [3]. Ωστόσο, ο αριθμός των μελετών σχετικά με τις πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ γονοτύπων και θρεπτικών συστατικών είναι περιορισμένες [4].

Η σχετιζόμενη με τον υποδοχέα της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας πρωτεΐνη 5 (LRP5) [5], είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη στην επιφάνεια των κυττάρων που λειτουργεί ως συν-υποδοχέας για τις Wnt πρωτεΐνες. Εκφράζεται σε πολλούς ιστούς και στους οστεοβλάστες και επηρεάζει το σχηματισμό των οστών μέσω του κανονικού σηματοδοτικού μονοπατιού της β-κατενίνης (βιοχημικό μονοπάτι που ενεργοποιείται από τη δέσμευση των πρωτεϊνών Wnt με τον LRP5 που οδηγεί σε αυξημένη οστεοβλαστική δραστηριότητα) [6]. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο LRP5 που οδηγούν σε απώλεια λειτουργίας του οδηγούν σε κλινικές καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από χαμηλή οστική μάζα, ενώ οι μεταλλάξεις αύξησης της λειτουργίας προκαλούν φαινότυπους υψηλής οστικής μάζας [7-9]. Έχει περιγραφεί ένας μεγάλος αριθμός πολυμορφισμών του γονιδίου LRP5 [10,11] που συνδέονται με την οστική πυκνότητα [10,12] με αυξημένο κίνδυνο για κατάγματα ευθραυστότητας [13,14], με το ανάστημα και τη γεωμετρία των οστών [15] σε διαφορετικές εθνικές ομάδες [16,17], φύλα [18,19] και ηλικίες [20-22]. Παρόλα αυτά, κάποιες μελέτες δείχνουν ότι οι πολυμορφισμοί του LRP5 δεν είναι σημαντικοί παράγοντες για τη μεταβλητότητα της ΟΠ και ότι μόνο ένας μικρός αριθμός πολυμορφισμών ενός νουκλεοτιδίου σχετίζεται με την οστική πυκνότητα, με περιορισμένα ωστόσο αποτελέσματα και κλινική χρήση [21,23].

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η επίδραση τεσσάρων κοινών [12,13,15-20] πολυμορφισμών του γονιδίου LRP5 με την ΟΠ και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις τους με τη πρόσληψη ασβεστίου σε Ελληνίδες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Μέθοδοι

Συμμετέχοντες: Εξακόσιες Ελληνίδες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, χωρίς εξ αίματος συγγένεια, επιλέχθηκαν τυχαία από ΚΑΠΗ του νομού Αττικής. Στα κριτήρια αποκλεισμού περιλαμβάνονταν: γνωστή νόσος των οστών, ασθένεια που επηρεάζει το μεταβολισμό των οστών, η χρήση της φαρμακευτικής αγωγής που επηρεάζει το μεταβολισμό των οστών, πρόωρη εμμηνόπαυση, παρούσα ή παρελθοντική θεραπεία για την οστεοπόρωση. Είκοσι δύο γυναίκες αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου και όλοι οι συμμετέχοντες υπέγραψαν συμφωνητικό εθελοντικής συμμετοχής. Δεδομένα αναφορικά με το ιατρικό ιστορικό, τη χρήση φαρμάκων, τα περιφερικά κατάγματα χαμηλής ενέργειας, το κάπνισμα και το οικογενειακό ιατρικό ιστορικό καταγράφηκαν για τις ανάγκες της μελέτης.

Διατροφική αξιολόγηση: Οι διατροφικές πληροφορίες συλλέχθηκαν με την εφαρμογή δύο ανακλήσεων 24ώρου σε 2 τυχαίες μη διαδοχικές ημέρες [24-26]. Οι ανακλήσεις ελήφθησαν από έμπειρο διαιτολόγο και αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το λογισμικό Nutritionist

Pro (version 2.2, 2003, Axxya Systems-Nutritionist Pro, Stafford, TX, ΗΠΑ). Στις ανακλήσεις καταγράφηκαν η χρήση συμπληρωμάτων και η κατανάλωση εμπλουτισμένων τροφίμων. Οι τιμές των προσλαμβανόμενων θρεπτικών συστατικών προέκυψαν από το μέσο όρο της πρόσληψης για τις 2 καταγραφές.

ΟΠ και ανθρωπομετρικές μετρήσεις: Η ΟΠ της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (L2-L4) και του ισχίου μετρήθηκε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Dual-Energy X-ray με τη συσκευή Lunar DPX-MD (Lunar Corporation, Madison, WI, USA). Το βάρος και το ύψος μετρήθηκαν στο πλησιέστερο 0.5 kg και 0.5 cm αντίστοιχα με χρήση του ζυγού και αναστημόμετρου. Ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) υπολογίστηκε ως βάρος (kg) δια του ύψους (μέτρα) στο τετράγωνο.

Γονοτυπική ταυτοποίηση: Η απομόνωση γενωμικού DNA έγινε από λευκά αιμοσφαίρια περιφερικού αίματος χρησιμοποιώντας τυπικές μεθόδους. Η γονοτυπική ταυτοποίηση έγινε με τη δοκιμασία Gold IPLEX (Sequenom Inc, San Diego, CA, ΗΠΑ).

Στατιστική ανάλυση: Η στατιστική ανάλυση έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS (έκδοση 13, 2004, SPSS Inc, Chicago, IL, ΗΠΑ). Η συμφωνία με την ισορροπία Hardy-Weinberg εξετάστηκε χρησιμοποιώντας το x^2 τεστ. Οι κατηγορικές μεταβλητές συγκρίθηκαν μεταξύ των γονοτύπων χρησιμοποιώντας το ίδιο τεστ. Οι συσχετίσεις μεταξύ πολυμορφισμών και ΟΠ εκτιμήθηκαν με τη χρήση του Student t-test. Μοντέλα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης εφαρμόστηκαν για την προσαρμογή της ΟΠ για αρκετούς υποψήφιους συμπαράγοντες (ηλικία, βάρος, ύψος και πρόσληψη ασβεστίου). Η πρόσληψη ασβεστίου χρησιμοποιήθηκε ως συνεχής και κατηγορική μεταβλητή [2 ποσοστημόρια, με βάση τη διάμεσο της μεταβλητής (680 mg/day)]. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας καθορίστηκε στο 5% και η ανάλυση ισχύος έγινε χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα Quanto (έκδοση 1.2.4, 2009, Πανεπιστήμιο της Νότιας Καλιφόρνιας, Λος Άντζελες, Καλιφόρνια, ΗΠΑ) [27,28] και αποκάλυψε ότι η στρατολόγηση 450 συμμετεχόντων ήταν αναγκαία προκειμένου να εξασφαλιστεί ισχύς >80% για την ανίχνευση οποιαδήποτε αλληλεπίδρασης μεταξύ των πολυμορφισμών και της πρόσληψης ασβεστίου.

Αποτελέσματα και Συζήτηση

Δημογραφικά χαρακτηριστικά: Τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων σύμφωνα με τους πολυμορφισμούς του LRP5 παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Κανένας από τους συμμετέχοντες δε χρησιμοποιούσε συμπληρώματα ασβεστίου, ως εκ τούτου η πρόσληψη ασβεστίου προέρχεται μόνο από διαιτητικές πηγές. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς την ηλικία, βάρος, ύψος, BMI, πρόσληψη ασβεστίου, κάπνισμα, παρουσία οστεοπόρωσης [29] ή καταγμάτων μεταξύ των συμμετεχόντων της κάθε ομάδας γονότυπου για κάθε πολυμορφισμό.

Συχνότητες των επιλεγμένων πολυμορφισμών: Ο πολυμορφισμός rs1784235 είναι μια αντικατάσταση C/T στο εσόνιο 13 (TT: 59,6%, CT: 33,5%, CC: 6,9%), ο rs491347 είναι επίσης μια C/T αντικατάσταση στο εσόνιο 7 (TT: 57,3%, CT: 35,4%, CC: 7,3%). Ο πολυμορφισμός rs4988321 είναι μια G/A αντικατάσταση στο εξόνιο 9 (AA: 83,4%, GA: 16,2%, AA: 0,4%) και ο rs4988330 είναι μια C/T αντικατάσταση στο εσόνιο 2 (CC: 81,0%, CT: 17,9%, TT: 1,1%). Όλοι οι πολυμορφισμοί ήταν σε συμφωνία με την ισορροπία Hardy-Weinberg. Λόγω της εξαιρετικά χαμηλής συχνότητας (<10%) των σπάνιων αλληλομόρφων (εκείνες με τη χαμηλότερη συχνότητα στο δείγμα), όλες οι αναλύσεις έγιναν με την υπόθεση του κυρίαρχου μοντέλου κληρονόμησης (συνδυάζοντας ομοζυγώτες για το σπάνιο αλληλόμορφο και ετεροζυγώτες σε μία ομάδα). Οι συχνότητες των πολυμορφισμών ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρουσιάστηκαν σε προηγούμενες μελέτες σε Καυκάσιους πληθυσμούς [12,14-16].

Συσχετίσεις με ΟΠ: Όλοι οι πολυμορφισμοί σχετίζονταν με την οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης με εξαίρεση τον rs4988330 (Πίνακας 1). Μη στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις βρέθηκαν μεταξύ πολυμορφισμών και ΟΠ του ισχίου (Πίνακας 1). Η έλλειψη συσχέτισης μεταξύ πολυμορφισμών του LRP5 και ΟΠ του ισχίου είναι ένα συχνό εύρημα σε μελέτες [16,17,19]. Μια ερμηνεία για αυτό το εύρημα είναι ότι πιθανά οι γενετικοί παράγοντες που καθορίζουν την οστική πυκνότητα σε διάφορα σημεία του σκελετού είναι διαφορετικοί [30].

Συσχετίσεις με ΟΠ μετά από προσαρμογή για συμπαράγοντες: Μετά από προσαρμογή για την ηλικία, το βάρος, το ύψος και τη πρόσληψη ασβεστίου (συνεχής μεταβλητή), μόνο ο rs4988321 συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με τη ΟΠ της σπονδυλικής στήλης *(p-value=0.010)*. Η παρουσία του A αλληλομόρφου συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερη οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης σε σχέση με τους ομοζυγώτες GG.

Ο πολυμορφισμός rs4988321 είναι μια παρερμη-

	rs1784235			rs491347			rs4988321			rs4988330		
	TT n=321	CT+CC n=218	*P-value*	TT n=321	CT+CC n=240	*P-value*	GG n=462	GA+AA n=92	*P-value*	CC n=434	CT+TT n=101	*P-value*[a]
Ηλικία (έτη)	61,85 (±9,95)	62,02 (±9,48)	0,848	61,86 (±9,88)	62,19 (±9,70)	0,693	62,08 (±9,76)	61,82 (±9,66)	0,815	62,09 (±9,67)	61,03 (±9,68)	0,323
Βάρος (κιλά)	67,39 (±11,06)	66,48 (±11,71)	0,360	67,22 (±11,05)	66,40 (±11,63)	0,393	67,27 (±11,13)	65,86 (±11,95)	0,274	66,93 (±11,31)	66,89 (±10,73)	0,975
Ύψος (μέτρα)	1,56 (±0,06)	1,55 (±0,07)	0,143	1,56 (±0,06)	1,55 (±0,07)	0,182	1,56 (±0,06)	1,56 (±0,07) =	0,849	1,56 (±0,06)	1,56 (±0,06)	0,794
ΟΠ (κιλά/μέτρα^2)	27,53 (+4,61)	27,49 (+4,67)	0,915	27,45 (+4,60)	27,41 (+4,68)	0,924	27,59 (+4,58)	27,04 (+4,72)	0,299	27,47 (+4,63)	27,43 (+4,33)	0,936
Πρόσληψη ασβεστίου (mg/ημέρα)	753,60 (±385,5)	752,47 (±386,3)	0,979	762,29 (±382,7)	756,11 (±382,6)	0,879	770,37 (±389,0)	705,92 (±358,7)	0,254	753,01 (±387,4)	747,59 (±364,0)	0,918
Καπνιστές (%)	20,6	20,0	0,898	20,6	21,8	0,695	21,1	20,0	0,872	18,9	28,1	0,125
Οστεοπενία (%)	45,9	50,6		44,7	50,8		47,9	49,3		45,1	57,0	
Οστεοπόρωση (%)	34,4	32,4	0,615	35,7	32,8	0,420	33,7	34,7	0,887	35,0	29,1	0,152
Τουλάχιστον 1 κάταγμα περιφερικού σκελετού (%)	28,0	27,4	0,882	27,6	25,6	0,615	27,6	23,8	0,470	27,8	25,8	0,704
ΟΠ σπονδυλικής στήλης (κιλά/μέτρα^2)	0,975 (±0,174)	0,941 (±0,185)	0,043*	0,973 (±0,173)	0,942 (±0,183)	0,050*	0,969 (±0,179)	0,912 (±0,175)	0,008*	0,959 (±0,179)	0,960 (±0,177)	0,968
ΟΠ αυχένα μηριαίου (κιλά/μέτρα^2)	0,760 (±0,108)	0,771 (±0,126)	0,433	0,761 (±0,109)	0,767 (±0,124)	0,681	0,762 (±0,113)	0,760 (±0,124)	0,936	0,760 (±0,116)	0,772 (±0,113)	0,480

Πίν. 1. Χαρακτηριστικά του δείγματος ανά γονότυπο για τους πολυμορφισμούς του γονιδίου LPR5 (μέσοι όροι±τυπική απόκλιση ή ποσοστά).

νεύσιμη αλλαγή ενός νουκλεοτιδίου, που οδηγεί στην υποκατάσταση ενός αμινοξέος (Val667Met) και εντοπίζεται σε περιοχή του εξωκυτταρικού τμήματος του υποδοχέα, κοντά σε θέσεις όπου εντοπίζονται πολλές από τις μεταλλάξεις που προκαλούν τα σπάνια σύνδρομα χαμηλής ή υψηλής οστικής μάζας [18]. Ωστόσο, δεν υπάρχουν in-vitro δοκιμασίες που να εξετάζουν τις λειτουργικές συνέπειες του πολυμορφισμού αυτού. Τα αποτελέσματα συμφωνούν με προηγούμενες μελέτες σε Καυκάσιους πληθυσμούς. Οι Ferrari et al. έδειξαν ότι ο rs4988321 σχετιζόταν με την ΟΠ της σπονδυλικής στήλης σε νεότερους άνδρες και γυναίκες [15]. Οι Giroux et al, παρατήρησαν ότι οι φορείς του Α αλληλομόρφου είχαν χαμηλότερη οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης και του μηριαίο οστού σε ένα μεγάλο δείγμα προ-, περι-και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, ενώ στην ομάδα των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών η συσχέτιση ήταν σημαντική μόνο για την ΟΠ της σπονδυλικής στήλης [18]. Στους άνδρες έχουν παρατηρηθεί θετικές συσχετίσεις του πολυμορφισμού με την ΟΠ τόσο σε πληθυσμούς νέων [13,20] όσο και ηλικιωμένων [13,19].

Αντίθετα με τον πολυμορφισμό rs4988321, οι υπόλοιποι πολυμορφισμοί δε συσχετίστηκαν με την ΟΠ οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης και ισχίου μετά από προσαρμογή για την ηλικία, το βάρος, το ύψος και τη πρόσληψη ασβεστίου (συνεχής μεταβλητή). Οι πολυμορφισμοί rs1784235 και rs491347 έχουν συσχετιστεί με την ΟΠ της σπονδυλικής στήλης σε Καυκάσιες γυναίκες [16]. Ωστόσο, ο πληθυσμός σε αυτή τη μελέτη αποτελούνταν από πυρηνικές οικογένειες και οι ηλικίες των γυναικών ήταν διαφορετικές από τις ηλικίες των γυναικών στην παρούσα μελέτη. Ο πολυμορφισμός rs4988330 έχει συσχετιστεί με την ΟΠ της σπονδυλικής στήλης σε οστεοπορωτικούς ασθενείς πυρηνικών οικογενειών [17] και την ΟΠ ισχίου και σπονδυλικής στήλης σε Καυκάσιες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [12].

Αξιολόγηση της αλληλεπίδρασης των πολυμορφισμών με την πρόσληψη ασβεστίου: Ο πολυμορφισμός rs4988321 ήταν ο μοναδικός πολυμορφισμός που ελέγχθηκε για πιθανές αλληλεπιδράσεις με την πρόσληψη ασβεστίου, εφόσον ήταν ο μόνος που συσχετίστηκε με την ΟΠ μετά από προσαρμογή για συμπαράγοντες. Σε μοντέλο μονοπαραγοντικής ανάλυσης διακύμανσης, μετά από προσαρμογή για την ηλικία, το βάρος, το ύψος και την πρόσληψη ασβεστίου (συνεχής μεταβλητή), παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της αλληλεπίδρασης πολυμορφισμού*πρόσληψη ασβεστίου με την ΟΠ σπονδυλικής στήλης *(p-value=0.050)*. Η ίδια ανάλυση έγινε με την πρόσληψη ασβεστίου ως κατηγορική μεταβλητή [2 ποσοστημόρια πρόσληψης ασβεστίου σύμφωνα με τη τιμή της διαμέσου πρόσληψης ασβεστίου (680 mg/ημέρα), πάνω από τη διάμεσο-υψηλή πρόσληψη και κάτω από τη διάμεσο-χαμηλή πρόσληψη]. Η ανάλυση αυτή επαληθεύει τη συσχέτιση της αλληλεπίδρασης με την ΟΠ *(p-value=0.002, p-value=0.016*, αντίστοιχα για αναλύσεις μη προσαρμοσμένες και προσαρμοσμένες για συμπαράγοντες).

Προκειμένου να εκτιμηθεί η φύση αυτής της αλληλεπίδρασης, εφαρμόστηκε νέα ανάλυση συσχέτισης του πολυμορφισμού με την ΟΠ (με προσαρμογή για ηλικία, βάρος και ύψος) ξεχωριστά για τις 2 ομάδες πρόσληψης ασβεστίου (υψηλή >680 mg/ημέρα και χαμηλή <680 mg/ημέρα). Όπως ήταν αναμενόμενο, λόγω της θετικής επίδρασης της πρόσληψης ασβεστίου στην ΟΠ [31], η αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη και στις δύο ομάδες ανά γονότυπο για το πολυμορφισμό rs4988321, αλλά με διαφορετικό τρόπο. Στην ομάδα χαμηλής πρόσληψης ασβεστίου, οι φορείς του Α αλληλομόρφου είχαν σημαντικά χαμηλότερη οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης σε σχέση με τους GG ομοζυγώτες *(p-value=0.001)*, ενώ στην ομάδα υψηλής πρόσληψης ασβεστίου δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των γονοτύπων *(p-value=0.660)*. Η αύξηση της ΟΠ της σπονδυλικής στήλης λόγω της αυξημένης πρόσληψης ασβεστίου ήταν υψηλότερη για τους φορείς του σπάνιου αλληλομόρφου, οι οποίοι κατάφεραν να φθάσουν στα ίδια επίπεδα ΟΠ με τους GG ομοζυγώτες σε υψηλότερα επίπεδα πρόσληψης ασβεστίου.

Η αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού rs4988321 με την πρόσληψη ασβεστίου δεν έχει αναφερθεί σε προηγούμενες μελέτες. Η παρουσία του σπάνιου αλληλομόρφου συσχετίστηκε με χαμηλότερη οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης σε σχέση με τους ομοζυγώτες του κοινού αλληλομόρφου όταν καταναλώνουν <680 mg ασβεστίου την ημέρα. Σε υψηλότερη πρόσληψη ασβεστίου (>680 mg) η επίδραση του πολυμορφισμού μειώνεται και οι φορείς του σπάνιου αλληλομόρφου έχουν υψηλότερη οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης, παρόμοια με τους ομοζυγώτες του κοινού αλληλομόρφου. Ως εκ τούτου, οι φορείς αυτού του αλληλομόρφου θα πρέπει να έχουν αυξη-

μένη πρόσληψη ασβεστίου, προκειμένου να ξεπεράσουν τις αρνητικές επιπτώσεις του πολυμορφισμού στην ΟΠ. Επίσης, η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να εξηγήσει πιθανότατα τα αντικρουόμενα αποτελέσματα που βρέθηκαν σε διφορετικές μελέτες [14,22], σχετικά με την επίδραση του rs4988321 στην ΟΠ. Στην περίπτωση συμμετεχόντων με υψηλή πρόσληψη ασβεστίου, η συσχέτιση του εν λόγω πολυμορφισμού με την ΟΠ δεν θα αποκαλυφθεί.

Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού rs4988321 του γονιδίου LRP5 και της ΟΠ στη σπονδυλική στήλη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Το αποτέλεσμα αυτό εξαρτάται από την πρόσληψη ασβεστίου καθώς η γενετική επίδραση του σπάνιου αλληλομόρφου μειώνεται στην ομάδα υψηλότερης πρόσληψης ασβεστίου. Ως εκ τούτου, οι φορείς του σπάνιου αλληλόμορφο θα ωφεληθούν από μια μεγαλύτερη πρόσληψη ασβεστίου, και οι διατροφικές συμβουλές με σκοπό τη βελτίωση της πρόσληψη ασβεστίου μπορεί να βοηθήσουν αυτόν τον πληθυσμό να ξεπεράσει τη γενετική επίδραση. Ωστόσο, τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να αναπαραχθούν και σε άλλους πληθυσμούς αλλά και σε μελέτες παρέμβασης με σκοπό την επαλήθευση της αλληλεπίδρασης γονιδίου και διατροφής.

Correspondence
Maria G. Stathopoulou
E-mail: mstath3@yahoo.gr

Αλληλογραφία
Μαρία Γ. Σταθοπούλου
E-mail: mstath3@yahoo.gr

Βιβλιογραφία

1. Williams FM, Spector TD (2007). The genetics of osteoporosis. Acta Reumatol Port 32:231.
2. Ralston SH (2007). Genetics of osteoporosis. Proc Nutr Soc 66:158.
3. Kobyliansky E, Karasik D, Belkin V, Livshits G (2000). Bone ageing: genetics versus environment. Ann Hum Biol 27:433.
4. Cusack S, Cashman KD (2003). Impact of genetic variation on metabolic response of bone to diet. Proc Nutr Soc 62:901.
5. Hey PJ, Twells RC, Phillips MS, Yusuke N, Brown SD, Kawaguchi Y, Cox R, Guochun X, Dugan V, Hammond H, Metzker ML, Todd JA, Hess JF (1998). Cloning of a novel member of the low-density lipoprotein receptor family. Gene 216:103.
6. Tamai K, Semenov M, Kato Y, Spokony R, Liu C, Katsuyama Y, Hess F, Saint-Jeannet JP, He X (2000). LDL-receptor-related proteins in Wnt signal transduction. Nature 407:530.
7. Boyden LM, Mao J, Belsky J, Mitzner L, Farhi A, Mitnick MA, Wu D, Insogna K, Lifton RP (2002). High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. N Engl J Med 346:1513.
8. Little RD, Carulli JP, Del Mastro RG, et al (2002). A mutation in the LDL receptor-related protein 5 gene results in the autosomal dominant high-bone-mass trait. Am J Hum Genet 70:11.
9. Van Wesenbeeck L, Cleiren E, Gram J, et al (2003). Six novel missense mutations in the LDL receptor-related protein 5 (LRP5) gene in different conditions with an increased bone density. Am J Hum Genet 72:763.
10. Koay MA, Woon PY, Zhang Y, et al (2004). Influence of LRP5 polymorphisms on normal variation in BMD. J Bone Miner Res 19:1619.
11. Richards JB, Rivadeneira F, Inouye M, et al (2008). Bone mineral density, osteoporosis, and osteoporotic fractures: a genome-wide association study. Lancet 371:1505.
12. Kiel DP, Ferrari SL, Cupples LA, Karasik D, Manen D, Imamovic A, Herbert AG, Dupuis J (2007). Genetic variation at the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) locus modulates Wnt signaling and the relationship of physical activity with bone mineral density in men. Bone 40:587.
13. Grundberg E, Lau EM, Lorentzson M, Karlsson M, Holmberg A, Groop L, Mellstrom D, Orwoll E, Mallmin H, Ohlsson C, Ljunggren O, Akesson K (2008). Large-scale association study between two coding LRP5 gene polymorphisms and bone phenotypes and fractures in men. Osteoporos Int 19:829.
14. van Meurs JB, Rivadeneira F, Jhamai M, Hugens W, Hofman A, van Leeuwen JP, Pols HA, Uitterlinden AG (2006). Common genetic variation of

the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 and 6 genes determines fracture risk in elderly white men. J Bone Miner Res 21:141.
15. Ferrari SL, Deutsch S, Choudhury U, Chevalley T, Bonjour JP, Dermitzakis ET, Rizzoli R, Antonarakis SE (2004). Polymorphisms in the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) gene are associated with variation in vertebral bone mass, vertebral bone size, and stature in whites. Am J Hum Genet 74:866.
16. Xiong DH, Lei SF, Yang F, Wang L, Peng YM, Wang W, Recker RR, Deng HW (2007). Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) gene polymorphisms are associated with bone mass in both Chinese and whites. J Bone Miner Res 22:385.
17. Xiong DH, Shen H, Zhao LJ, Xiao P, Yang TL, Guo Y, Wang W, Guo YF, Liu YJ, Recker RR, Deng HW (2006). Robust and comprehensive analysis of 20 osteoporosis candidate genes by very high-density single-nucleotide polymorphism screen among 405 white nuclear families identified significant association and gene-gene interaction. J Bone Miner Res 21:1678.
18. Giroux S, Elfassihi L, Cardinal G, Laflamme N, Rousseau F (2007). LRP5 coding polymorphisms influence the variation of peak bone mass in a normal population of French-Canadian women. Bone 40:1299.
19. Ferrari SL, Deutsch S, Baudoin C, Cohen-Solal M, Ostertag A, Antonarakis SE, Rizzoli R, de Vernejoul MC (2005). LRP5 gene polymorphisms and idiopathic osteoporosis in men. Bone 37:770.
20. Brixen K, Beckers S, Peeters A, Piters E, Balemans W, Nielsen TL, Wraae K, Bathum L, Brasen C, Hagen C, Andersen M, Van Hul W, Abrahamsen B (2007). Polymorphisms in the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) gene are associated with peak bone mass in non-sedentary men: results from the Odense androgen study. Calcif Tissue Int 81:421.
21. Koller DL, Ichikawa S, Johnson ML, Lai D, Xuei X, Edenberg HJ, Conneally PM, Hui SL, Johnston CC, Peacock M, Foroud T, Econs MJ (2005). Contribution of the LRP5 gene to normal variation in peak BMD in women. J Bone Miner Res 20:75.
22. Saarinen A, Valimaki VV, Valimaki MJ, Loyttyniemi E, Auro K, Uusen P, Kuris M, Lehesjoki AE, Makitie O (2007). The A1330V polymorphism of the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene (LRP5) associates with low peak bone mass in young healthy men. Bone 40:1006.
23. Tran BN, Nguyen ND, Eisman JA, Nguyen TV (2008). Association between LRP5 polymorphism and bone mineral density: a Bayesian meta-analysis. BMC Med Genet 9:55.
24. Zhong Y, Okoro CA, Balluz LS (2009). Association of total calcium and dietary protein intakes with fracture risk in postmenopausal women: The 1999-2002 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Nutrition 25:647.
25. Martins I, Dantas A, Guiomar S, Amorim Cruz JA (2002). Vitamin and mineral intakes in elderly. J Nutr Health Aging 6:63.
26. Fabian E, Elmadfa I (2008). Nutritional situation of the elderly in the European Union: data of the European Nutrition and Health Report (2004). Ann Nutr Metab 52:57.
27. Gauderman WJ (2002). Sample size requirements for association studies of gene-gene interaction. Am J Epidemiol 155:478.
28. Gauderman WJ (2002). Sample size requirements for matched case-control studies of gene-environment interaction. Stat Med 21:35.
29. World Health Organization (1994). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser 843:1.
30. Nguyen TV, Howard GM, Kelly PJ, Eisman JA (1998). Bone mass, lean mass, and fat mass: same genes or same environments? Am J Epidemiol 147:3.
31. Wardlaw GM (1993). Putting osteoporosis in perspective. J Am Diet Assoc 93:1000.

ΟΣΤΟΥΝ (2012) 23 (2): 83-89 Ανασκόπηση

Μακροχρόνια συμμόρφωση στην αντιοστεοπορωτική αγωγή

Χ. ΖΗΔΡΟΥ, Α. ΚΥΡΙΑΚΙΔΗΣ
Β' Ορθοπαιδική Κλινική, Γ.Ν. Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκη

Περίληψη

Η οστεοπόρωση είναι μια χρόνια εξελικτική και ως επί το πλείστον ασυμπτωματική νόσος. Αποτελεί μείζων πρόβλημα υγείας, προσβάλλοντας εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως, κυρίως μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες αρκετά φαρμακευτικά σκευάσματα μπορεί να προλάβουν την εμφάνιση της οστεοπόρωσης, να τη θεραπεύσουν αλλά κυρίως να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων. Όμως απαραίτητη προϋπόθεση για να υπάρχουν τα μέγιστα κλινικά αποτελέσματα είναι η καλή μακροχρόνια συμμόρφωση του ασθενούς στην αντιοστεοπορωτική αγωγή. Οι σημαντικότεροι λόγοι πτωχής συμμόρφωσης στην αντιοστεοπορωτική αγωγή είναι ο πολύπλοκος τρόπος χορήγησης των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες και η απροθυμία των ασθενών να θεραπεύσουν μια «σιωπηλή» νόσο. Η περιορισμένη όμως συμμόρφωση στη θεραπεία αυξάνει τον καταγματικό κίνδυνο και το κόστος ιατρικής περίθαλψης. Συνδυασμός από τακτικές ομιλίες, εργαλεία υπενθύμισης και σαφούς, θετικής επικοινωνίας μεταξύ γιατρών και ασθενών, μείωση των παρενεργειών και της συχνότητας λήψης του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος είναι τρόποι βελτίωσης της μακροχρόνιας συμμόρφωσης.

Λέξεις κλειδιά: Οστεοπόρωση, Φαρμακευτική αγωγή, Μακροχρόνια συμμόρφωση, Προσκόλληση, Παραμονή στη θεραπεία

Compliance and adherence to osteoporosis treatment

C. ZIDROU, A. KYRIAKIDIS
2nd Department of Orthopaedics, General Hospital G. Papageorgiou, Thessaloniki, Greece

Summary

Osteoporosis is a growing problem worldwide, with the greatest burden resulting from fractures. The efficacy of osteoporosis medications to prevent osteoporosis and reduce fracture risk relies on appropriate administration. Patient adherence to these medications is required for benefit to be seen. Unfortunately, approximately half to almost two-thirds of patients quit taking their osteoporosis medication within a year. The reasons for suboptimal adherence are multiple but include fear of possible side-effects, dosing requirements, and an unwillingness to take a medication for a "silent" disease. Poor adherence leads to reduced effectiveness, increased morbidity and increased medical costs. Improved patient education, better tolerated and less frequently-dosed medications and more health care provider-patient interaction, may improve adherence and lead to greater fracture reduction.

Keywords: Osteoporosis, Medication, Adherence, Compliance, Persistence

Εισαγωγή

Η οστεοπόρωση είναι μια αναπηρική και ευρέως διαδεδομένη χρόνια νόσος, ο επιπολασμός της οποίας αυξάνεται σε όλο τον κόσμο. Είναι μια νόσος ευθραστότητας των οστών και αυξημένου σχετικού κινδύνου για εμφάνιση αναίτιων καταγμάτων (από ανεπάρκεια των οστών), τόσο στον αξονικό όσο και στον περιφερικό σκελετό [1].

Το ένα τρίτο των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών και ένας στους πέντε άνδρες άνω των 50 ετών προσβάλλονται από οστεοπόρωση [2]. Συγκεκριμένα, στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι πάσχουν από οστεοπόρωση τουλάχιστον 10 εκατομμύρια άτομα, από τα οποία τα 8 είναι γυναίκες. Συγχρόνως, σε 34 εκατομμύρια άτομα διαπιστώνεται χαμηλή οστική μάζα (οστεοπενία), πράγμα που τα εκθέτει σε αυξημένο κίνδυνο να καταλήξουν σε οστεοπόρωση [3]. Στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι περισσότερες από 400.000 γυναίκες πά-

σχουν από σπονδυλικά κατάγματα (το 19,2% των γυναικών ηλικίας άνω των 50 ετών), ενώ 600.000 πάσχουν από οστεοπόρωση (έχουν δηλαδή BMD χαμηλότερη των -2.5 σταθερών αποκλίσεων) [4].

Δυστυχώς η επίπτωση της οστεοπόρωσης στον παγκόσμιο πληθυσμό αυξάνεται συνεχώς, περισσότερο επειδή ο απόλυτος αριθμός των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών μεγαλώνει λόγω της επιμήκυνσης του μέσου όρου ζωής των ανθρώπων. Στις ΗΠΑ το 2010 έπασχαν από οστεοπόρωση και οστεοπενία 52 εκατομμύρια άνδρες και γυναίκες, ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών, το δε έτος 2020 ο αριθμός αυτός θα υπερβεί τα 61 εκατομμύρια. Η άμεση οικονομική επιβάρυνση των πολιτών για την οστεοπόρωση σήμερα υπερβαίνει τα $18 δισεκατομμύρια κάθε χρόνο [5].

Σήμερα, αρκετά αποτελεσματικά φάρμακα είναι διαθέσιμα για την οστεοπόρωση, με τα διφωσφονικά να είναι τα συχνότερα συνταγογραφούμενα. Όλα τα εγκεκριμένα φάρμακα έχουν τη δυνατότητα μείωσης του κινδύνου σπονδυλικού κατάγματος από 36-60%. Είναι όμως εύλογο ότι η θεραπεία της οστεοπόρωσης δεν αποδίδει εάν οι ασθενείς κάνουν πλημμελή θεραπεία (πτωχή τήρηση της θεραπείας), πράγμα που αποτελεί σοβαρό πρόβλημα αφού περίπου οι μισοί μέχρι τα τρία τέταρτα των ασθενών εγκαταλείπουν τη θεραπεία της οστεοπόρωσης μέσα στον πρώτο χρόνο της θεραπείας [6]. Ετσι απαραίτητη προϋπόθεση για να υπάρχουν τα μέγιστα κλινικά αποτελέσματα μιας θεραπευτικής επιλογής είναι η καλή μακροχρόνια συμμόρφωση του ασθενούς στη θεραπεία.

Μακροχρόνια συμμόρφωση - Ορισμοί

Ο όρος «μακροχρόνια συμμόρφωση» είναι μία έννοια η οποία περιλαμβάνει βασικά δύο ενότητες: α) τη συμμόρφωση και β) την παραμονή στη θεραπεία. Ο όρος **συμμόρφωση** αντανακλά τον βαθμό στον οποίο ένας ασθενής όταν λαμβάνει ένα φάρμακο, συμμορφώνεται με τις συμβουλές του γιατρού και ακολουθεί το θεραπευτικό σχήμα. Εκφράζεται με το μέσο όρο λήψης του φαρμάκου ο οποίος προκύπτει διαιρώντας το σύνολο των ημερών λήψης του φαρμάκου κατά τη διάρκεια του χρόνου θεραπείας. Για παράδειγμα, εάν η θεραπεία πρέπει να γίνει 90 ημέρες και λάβει την αγωγή 85 ημέρες η συμμόρφωση εκτιμάται στο 94% (85/90) [7].

Ως **παραμονή στη θεραπεία** ορίζεται το διάστημα που ένας ασθενής παραμένει στη θεραπεία, από την έναρξη αυτής έως την ολοκλήρωση ή διακοπή της [8].

Προσκόλληση στην αντιοστεοπορωτική αγωγή

Ο αριθμός των θεραπευτικών επιλογών για την οστεοπόρωση συνεχίζει να αυξάνεται. Τα φάρμακα που συνταγογραφούνται συχνότερα είναι τα διφωσφονικά που μπορεί να χορηγηθούν από του στόματος καθημερινά, εβδομαδιαία, μηνιαία ή σε ενδοφλέβια χορήγηση κάθε τρεις μήνες ή μια φορά ετησίως. Επιπρόσθετα με τα διφωσφονικά υπάρχουν και άλλες θεραπευτικές επιλογές όπως τα οιστρογόνα, οι εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων, η καλσιτονίνη, η τεριπαρατίδη (παραθορμόνη), το ρανελικό στρόντιο και τελευταία η δενοζουμάμπη (denosumab). Παρά την πληθώρα των θεραπευτικών επιλογών, η συμμόρφωση και η προσκόλληση στην αντιοστεοπορωτική αγωγή είναι χαμηλή.

Θα μπορούσε κάποιος να υποστηρίξει ότι η συμμόρφωση στη θεραπεία με οιστρογόνα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι υψηλότερη συγκριτικά με τις άλλες θεραπευτικές αγωγές, καθώς λαμβάνεται κυρίως για ανακούφιση από τα αγγειοκινητικά συμπτώματα της εμμηνόπαυσης, έναν επιπλέον ενισχυτικό παράγοντα για υψηλή προσκόλληση στη θεραπεία. Όμως, τουλάχιστον σε μερικές μελέτες, η προσκόλληση στη θεραπεία με διφωσφονικά είναι υψηλότερη συγκριτικά με την ορμονική θεραπεία υποκατάστασης [9] και την καλσιτονίνη [10]. Σε μια μετα-ανάλυση 24 μελετών παρατήρησης που διενεργήθηκε σε μεγάλες ομάδες πληθυσμών, το συνολικό ποσοστό της προσκόλλησης σε όλες τις αντιοστεοπορωτικές αγωγές ήταν χαμηλό με εύρος που κυμαινόταν από 40-70% [9].

Μέθοδοι μέτρησης της συμμόρφωσης

Για να μετρήσει κανείς τη συμμόρφωση χρησιμοποιείται μια πληθώρα διαφορετικών πληροφοριακών στοιχείων και η ποσοτικοποίηση των στοιχείων γίνεται με διαφορετικούς τρόπους, γεγονός που εξηγεί τις διαφορές μεταξύ των διαφόρων μελετών [11]. Για παράδειγμα, οι μελέτες που αξιολογούν τα στοιχεία που αναφέρουν οι ασθενείς έχουν υψηλότερα ποσοστά συμμόρφωσης συγκριτικά με τις μελέτες που διενεργούνται λαμβάνοντας υπόψη αντικειμενικά στοιχεία (π.χ. καταγραφή των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που καταναλώθηκαν) [9,11,12]. Για το λόγο αυτό, ο δεύτερος τρόπος είναι προτιμότερος για να καθορίσει κανείς τη συμμόρφωση. Όμως, οι πηγές από τα στοιχεία αυτά δεν μπορούν να προσδιορίσουν εάν η λήψη των φαρμάκων γίνεται υπό ιδανικές συνθήκες

(π.χ. νήστις το πρωί) σημαντικός παράγοντας για λήψη διφωσφονικών από του στόματος.

Ένας συχνός τρόπος για να ποσοτικοποιήσει κανείς τη συμμόρφωση με καταγεγραμμένα αντικειμενικά στοιχεία είναι να αθροίσει το σύνολο των χαπιών στις συνταγές που εκτελέστηκαν στη διάρκεια ενός έτους και να διαιρέσει το άθροισμα με τον ημερολογιακό χρόνο; αυτό περιγράφεται ως σχέση κατοχής φαρμάκων (Medication Possession Ratio-MPR) [11]. Σε μια μελέτη σε γυναίκες ηλικίας άνω των 45 ετών με διαγνωσμένη οστεοπόρωση, η προσκόλληση στη θεραπεία στο τρίμηνο ήταν 50%, σ'ένα χρόνο 30% και στην τριετία από την έναρξη της θεραπείας 16% [10].

Παραμονή στη θεραπεία

Οι περισσότερες μελέτες ορίζουν ως μη παραμονή στη θεραπεία ένα κενό μεσοδιάστημα στη θεραπευτική αγωγή που κυμαίνεται από 30 έως 120 ημέρες. Όμως, μόνο το 50% των ασθενών παραμένει στη θεραπεία στους έξι μήνες με το ποσοστό αυτό να ελαττώνεται ακόμη περισσότερο στη διετία από την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής [9].

Μετα-αναλύσεις μελετών σε διάφορες χώρες έχουν δείξει ότι μόνο το 53% των ασθενών σε θεραπεία με διφωσφονικά παρουσιάζει συμμόρφωση 80% στους πρώτους 7-12 μήνες ενώ το ίδιο ποσοστό συμμόρφωσης στα 2 χρόνια θεραπείας παρουσιάζει το 25% των ασθενών [7]. Πτωχή συμμόρφωση παρατηρείται και στη λήψη ασβεστίου και βιταμίνης D παρότι το ασβέστιο και η βιταμίνη D είναι ανεκτά φάρμακα [7]. Μια πρόσφατη μελέτη στην Ιταλία έδειξε ότι το 23% των ασθενών διέκοψε την αγωγή ασβεστίου και βιταμίνης D στον πρώτο χρόνο θεραπείας, ενώ σε μια άλλη μελέτη η συμμόρφωση στη λήψη ασβεστίου και βιταμίνης D ήταν μικρότερη του 60% [7]. Εάν επανεξετάσει κανείς τον ορισμό της παραμονής στη θεραπεία θα διαπιστώσει ότι δεν υπολογίζει το γεγονός ότι οι ασθενείς μπορεί να σταματήσουν και αργότερα να επαναξεκινήσουν τη θεραπευτική αγωγή. Τα ποσοστά επανέναρξης της θεραπείας με διφωσφονικά κυμαίνονται από 30% στο εξάμηνο μέχρι 50% στη διετία [13].

Αιτίες μη συμμόρφωσης στη θεραπευτική αγωγή

Η αιτιολογία της μη συμμόρφωσης στη θεραπευτική αγωγή με διφωσφονικά είναι πολυπαραγοντική. Αν και το κόστος της φαρμακευτικής αγωγής είναι ένας λόγος ανησυχίας για τους ασθενείς, το κόστος δεν βρέθηκε να επηρεάζει σημαντικά τη συμμόρφωση στην αντιοστεοπορωτική αγωγή [14] και η διαθεσιμότητα των γενόσημων της αλενδρονάτης επιπρόσθετα μειώνει το κόστος της θεραπευτικής αγωγής. Οι λόγοι που συχνότερα συσχετίζονται με μη συμμόρφωση περιλαμβάνουν τις παρενέργειες των φαρμάκων και τις πεποιθήσεις των ασθενών αναφορικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια [14]. Αναφορικά με τη μη συμμόρφωση λόγω παρενεργειών, μπορεί να είναι ο φόβος για ενδεχόμενες παρενέργειες παρά η ενεργός ύπαρξη των παρενεργειών που οδηγεί σε μη συμμόρφωση σε πολλούς ασθενείς [15]. Οι ασθενείς που έχουν παρενέργειες από τη λήψη άλλων φαρμάκων ή έχουν ακούσει για ενδεχόμενες πιθανές παρενέργειες είναι απρόθυμοι να λάβουν θεραπευτική αγωγή [15].

Η αντιληπτή έλλειψη πλεονεκτημάτων, ειδικά αν ο ασθενής υποστεί κάταγμα κατά τη διάρκεια θεραπευτικής αγωγής με διφωσφονικά, είναι άλλη μια συχνή αιτία για μη συμμόρφωση [16]. Οι ασθενείς είναι συχνά απρόθυμοι να λάβουν θεραπευτική αγωγή για ασυμπτωματική νόσο ειδικά εάν ελάχιστα πιστεύουν στην αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Οι περισσότερες ασφαλιστικές εταιρείες πληρώνουν για μέτρηση οστικής πυκνότητας μόνο κάθε 2 χρόνια ή και περισσότερο [17]. Αν και οι δείκτες οστικής εναλλαγής παρέχουν νωρίτερα πληροφορίες αναφορικά με την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών σκευασμάτων, η δυσκολία συλλογής των δειγμάτων (π.χ. νηστεία, συλλογή του 2ου δείγματος της πρωινής ούρησης) και ο μεγάλος βαθμός μεταβλητότητας των βιοχημικών δεικτών οστικής εναλλαγής τους αποκλείει σαν εξέταση ρουτίνας στις περισσότερες μη ερευνητικές μελέτες.

Μερικοί ασθενείς είναι πεπεισμένοι ότι τα φαρμακευτικά σκευάσματα δεν είναι αναγκαία εάν είναι κατά τα άλλα υγιείς και προτιμούν ένα «φυσικό» τρόπο φαρμακευτικής αγωγής με υποκατάστατα ασβεστίου και βιταμίνης D [17]. Οι ασθενείς συμμορφώνονται καλύτερα στη θεραπευτική αγωγή εάν φοβούνται τις συνέπειες του κατάγματος, αλλά αυτό απαιτεί ότι είναι πεπεισμένοι ότι διατρέχουν κίνδυνο, γεγονός το οποίο απαιτεί εκπαίδευση [17]. Το λογισμικό FRAX δίνει τη δυνατότητα να υπολογίσουμε το 10ετή απόλυτο καταγματικό κίνδυνο και μπορεί να ενισχύσει την κατανόηση του καταγματικού κινδύνου και να βελτιώσει τη συμμόρφωση.

Άλλα εμπόδια όσον αφορά τη συμμόρφωση στη θεραπευτική αγωγή είναι περίπλοκες οδηγίες δοσολογικού σχήματος και ειδικοί περιορισμοί όσον αφορά το χρόνο λήψεως του φαρμάκου. Έχει αποδειχθεί ότι όσο πιο περίπλοκο είναι το δοσολογικό σχήμα, τόσο πτωχότερη είναι η συμμόρφωση [18]. Η μειωμένη συχνότητα δόσεων βελτιώνει τη συμμόρφωση και ίσως είναι ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας παραμονής στη θεραπευτική αγωγή. Η συνολική συμμόρφωση στα καθημερινά και εβδομαδιαίως χορηγούμενα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα ήταν πτωχή και περισσότερο από το 50% των γυναικών και στις δύο ομάδες διέκοψε τη θεραπεία στο πρώτο έτος [19].

Υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι τα διφωσφονικά που χορηγούνται μια φορά το μήνα είναι προτιμότερα από την πλειονότητα των ασθενών συγκριτικά με άλλα σκευάσματα με συχνότερο δοσολογικό σχήμα. Η βασική αιτία είναι ότι έχουν πειστεί ότι με τα μηνιαία σκευάσματα διατρέχουν χαμηλότερη πιθανότητα παρενεργειών και ξοδεύουν λιγότερο χρόνο σκεπτόμενοι τη νόσο για την οποία θεραπεύονται [20]. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει σημαντικές διαφορές στη συμμόρφωση ανάμεσα στα εβδομαδιαία και μηνιαία χορηγούμενα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα [20-22]. Συγκεκριμένα, στη μελέτη BALTO το 74.6% των ασθενών θεώρησε ότι η μηνιαία λήψη ιμπαδρονάτης είναι περισσότερο βολική σε σχέση με την εβδομαδιαία χορήγηση αλενδρονάτης (στο ποσοστό αυτό δεν συμπεριελήφθησαν οι γυναίκες που δεν εξέφρασαν προτίμηση σε κάποια συγκεκριμένη δοσολογία) [21].

Το ενδοφλέβια χορηγούμενο ζολεδρονικό οξύ (5 mg) εφάπαξ ετησίως βελτίωσε σημαντικά την προσκόλληση στη φαρμακευτική αγωγή η οποία είναι εγγυημένη για ένα χρόνο. Επιπρόσθετα αναιρεί ένα από τα μεγαλύτερα εμπόδια στη συμμόρφωση του ασθενή που έχουν οι θεραπείες από του στόματος: τις παρενέργειες από το γαστρεντερικό. Καθιστά όμως τους γιατρούς υπεύθυνους για την ετήσια εφαρμογή του προγράμματος. Παρόμοια πλεονεκτήματα στη συμμόρφωση έχει και η ιμπαδρονάτη που χορηγείται ενδοφλεβίως κάθε τρεις μήνες.

Συνέπειες χαμηλής συμμόρφωσης

Το κλινικό αποτέλεσμα από τις αντιοστεοπορωτικές θεραπείες συσχετίζεται με την προσκόλληση στη θεραπευτική αγωγή. Σε μια μελέτη, η οστική πυκνότητα (BMD) στην ΟΜΣΣ σημαντικά βελτιώθηκε στους ασθενείς που ελάμβαναν τουλάχιστον τα 2/3 των συνταγογραφούμενων φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν λιγότερο από τα 2/3 (αύξηση 3.8% στην 1η ομάδα και 2.1% στη 2η ομάδα) [23]. Σε μια άλλη μελέτη βρέθηκε αυξημένη οστική πυκνότητα στο ισχίο (αλλά όχι στην ΟΜΣΣ) και καταστολή των δεικτών οστικής εναλλαγής μετά από ένα χρόνο θεραπεία σε ασθενείς που η συμμόρφωση ξεπερνούσε το 75% [24].

Όταν υπάρχει ανεπαρκής συμμόρφωση στη θεραπεία μειώνεται η αποτελεσματικότητά της οδηγώντας σε μικρότερη αύξηση της οστικής πυκνότητας, μικρότερη δράση στον οστικό μεταβολισμό και κατά συνέπεια αύξηση του ρυθμού εμφάνισης καταγμάτων [25,26]. Η παραμονή στη θεραπεία με διφωσφονικά συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου κατάγματος στο ισχίο μεγαλύτερη από 60% [27]. Οι περισσότερες κλινικές μελέτες έχουν δείξει σημαντική μείωση του κινδύνου κατάγματος όταν η συμμόρφωση είναι περίπου από 75% έως 80% [25].

Ένα ερώτημα που παραμένει είναι εάν οι ασθενείς που έχουν συμμορφωθεί στη θεραπευτική αγωγή για κάποια χρονική περίοδο (π.χ. χρόνια) και διακόπτουν τη φαρμακευτική αγωγή είναι προστατευμένοι από τον καταγματικό κίνδυνο για κάποιο χρονικό διάστημα. Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη γυναικών που αντιμετωπίστηκαν με αλενδρονάτη για μια 5ετία, 1099 συνέχισαν τη φαρμακευτική αγωγή και στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν σε αυτές που συνέχισαν τη θεραπευτική αγωγή συγκριτικά με την ομάδα γυναικών του εικονικού φαρμάκου [28]. Το ποσοστό των μη-σπονδυλικών καταγμάτων ήταν παρόμοιο στις δύο ομάδες, ενώ το ποσοστό σπονδυλικών καταγμάτων ήταν χαμηλότερο στην ομάδα γυναικών που συνέχισε τη φαρμακευτική αγωγή [28]. Σε μια άλλη μελέτη 9063 γυναικών που συμμορφώθηκαν στην αντιοστεοπορωτική αγωγή τουλάχιστον για μια διετία, διακοπή της θεραπείας οδήγησε σε διπλάσιο με τριπλάσιο αυξημένο κίνδυνο κατάγματος ισχίου. Παρά τους περιορισμούς λόγω του μικρού αριθμού των καταγμάτων, αυξημένος κίνδυνος δεν παρατηρήθηκε πριν τη συμπλήρωση ενός χρόνου από τη διακοπή της θεραπείας [29].

Ενδιαφέρουσες ανακοινώσεις έχουμε από δύο αναδρομικές μεταναλύσεις οι οποίες στηρίχτηκαν στην καταγραφή δεδομένων 32.573 γυναικών που ξεκίνησαν θεραπεία με αλενδρονάτη, ριζεδρονάτη, τεριπαρατίδη, ιβανδρονάτη ή ραλοξιφαίνη, κατά τη διάρκεια ενός εκτενούς αμερικάνικου σχεδίου υγείας και έδειξαν τα κάτωθι: οι ασθενείς με κακή συμμόρφωση

στη θεραπεία παρουσίασαν μεγαλύτερο κατά 20,4% κίνδυνο για κάταγμα σε σύγκριση με τους ασθενείς που ελάμβαναν με συνέπεια τη θεραπεία τους. Οι ασθενείς με κακή συμμόρφωση στη θεραπεία παρουσίασαν κατά 31,2% μεγαλύτερη πιθανότητα να νοσηλευτούν και υψηλότερο κατά 11,4% μέσο κόστος νοσηλείας [30,31].

Επίσης πρόσφατα ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα από την Προοπτική Μελέτη Παρατήρησης Διερεύνησης της Εμπειρίας που σχετίζεται με την Οστική Απώλεια (POSSIBLE US) , στην οποία συμμετείχαν 5.015 ασθενείς, η πλειοψηφία των οποίων κατά την εισαγωγή στη μελέτη ελάμβανε ένα από του στόματος διφωσφονικό. Οι ασθενείς κάθε έξι μήνες συμπλήρωναν ένα ερωτηματολόγιο μέτρησης της ικανοποίησης τους σχετικά με την ευκολία χορήγησης, την αποτελεσματικότητα και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι γυναίκες που ήταν λιγότερο ικανοποιημένες από τη θεραπεία τους ήταν περισσότερο πιθανό να διακόψουν ή να αλλάξουν τη θεραπεία τους σε σχέση με τις γυναίκες οι οποίες ήταν περισσότερο ικανοποιημένες. Το 25% των ασθενών ανέφερε ότι διέκοψε την αρχική τους θεραπεία κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της μελέτης ενώ το 7% άλλαξε τη θεραπεία. Οι γυναίκες που δήλωναν λιγότερο ικανοποιημένες από τον τρόπο χορήγησης αποτέλεσαν το 39% του συνολικού δείγματος και παρουσίασαν μεγαλύτερη πιθανότητα να διακόψουν ή να αλλάξουν την αρχική τους θεραπεία. Η ίδια τάση για αλλαγή ή διακοπή της θεραπείας καταγράφηκε και από τις γυναίκες που δήλωναν λιγότερο ικανοποιημένες από την αποτελεσματικότητα της θεραπείας (25%). Από τις γυναίκες που ανέφεραν μετρίου ή σοβαρού βαθμού ανεπιθύμητες ενέργειες και λιγότερο ικανοποιημένες από τη θεραπεία τους παρουσίασαν 61% πιθανότητες να διακόψουν ή να αλλάξουν τη θεραπεία [32].

Τρόποι βελτίωσης της συμμόρφωσης

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι βελτίωσης της μακροχρόνιας συμμόρφωσης στην αντιοστεοπορωτική αγωγή και διεξαχθεί διάφορες μελέτες για να δοθεί απάντηση. Ενδιαφέροντα συμπεράσματα προκύπτουν από τη μελέτη με τίτλο «Το πρόβλημα της μακροχρόνιας συμμόρφωσης: Γιατί οι ασθενείς με οστεοπόρωση δε συνεχίζουν τη θεραπεία». Είναι μια ευρωπαϊκή μελέτη στην οποία έλαβαν μέρος 500 γιατροί και 502 γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, ηλικίας άνω των 60 ετών που είχαν στο παρελθόν λάβει κάποιο διφωσφονικό ή ευρίσκοντο σε θεραπεία με κάποιο διφωσφονικό [33].

Σύμφωνα με τα στοιχεία της μελέτης το 71% των ιατρών ανέφερε ότι δε γνώριζε το λόγο που οι ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία και το 41% είχε προσπαθήσει να δώσει κίνητρα στις ασθενείς, δίνοντας έμφαση στην πιθανότητα κινδύνων και επιπλοκών. Ωστόσο, αυτό που αποτελούσε για τις γυναίκες κίνητρο παραμονής στη θεραπεία, περισσότερο από οτιδήποτε άλλο, ήταν η γνώση ότι κάνουν κάτι που βοηθάει τον εαυτό τους [33]. Όσον αφορά τα μέτρα που θα ωθούσαν τις ασθενείς να λάβουν τα φάρμακά τους, το 45% των γιατρών υποστήριξαν την ιδέα των ημερολογίων, το 53% θεωρούσε ότι τα αυτοκόλλητα χαρτάκια υπενθύμισης θα μπορούσαν να φανούν χρήσιμα ενώ το 50% των γιατρών υποστήριξε την αποστολή υπενθύμισης με ταχυδρομική κάρτα, e-mail ή γραπτό μήνυμα. Οι περισσότεροι των γιατρών (70%) υποστήριξαν τις ομιλίες και τα κλινικά μαθήματα, ώστε να εντοπίζουν τις ασθενείς που δεν συμμορφώνονται μακροχρόνια στη θεραπεία, έτσι θα μπορούσαν να ασχοληθούν αποτελεσματικότερα με εκείνες που χρειάζονται εκπαίδευση.

Η έλλειψη ενημέρωσης σχετικά με το πώς η θεραπεία βελτιώνει την οστική πυκνότητα, ενδεχομένως να εξηγεί την έλλειψη μακροχρόνιας συμμόρφωσης των ασθενών. Παρ' όλες τις συμβουλές που έλαβαν σχετικά με τα οφέλη της θεραπείας, το 27% των γυναικών θεωρούσαν ότι αντιμετώπιζαν τον ίδιο κίνδυνο κατάγματος, ανεξάρτητα από το εάν ελάμβαναν θεραπεία ή όχι [33]. Παρέχοντας τη σωστή υποστήριξη και τα σωστά κίνητρα, οι ιατροί ίσως θα μπορούσαν να βελτιώσουν τη συμμόρφωση στην αντιοστεοπορωτική αγωγή. Συνδυασμός από τακτικές ομιλίες, εργαλεία υπενθύμισης και σαφούς, θετικής επικοινωνίας μεταξύ γιατρών και ασθενών είναι τρόποι βελτίωσης της συμμόρφωσης. Από την άλλη μεριά η μείωση των παρενεργειών και της συχνότητας λήψης του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος είναι τα δύο πρώτα πράγματα που έχουν προταθεί για τη βελτίωση της μακροχρόνιας συμμόρφωσης [33].

Συμπεράσματα

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα ενισχύουν τις γνώσεις μας σχετικά με τους λόγους για τους οποίους πολλοί ασθενείς διακόπτουν τη θεραπεία για την οστεοπόρωση, αναδεικνύοντας ότι ο τρόπος χορήγησης, η αποτελεσματικότητα και οι ανεπιθύμητες ενέργειες

διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη συμμόρφωση της αντιοστεοπορωτικής αγωγής. Η περιορισμένη δε συμμόρφωση στη θεραπεία μπορεί να προκαλέσει αρνητικές επιπτώσεις όπως αύξηση των καταγμάτων, μεγαλύτερη πιθανότητα εισαγωγής στο νοσοκομείο και υψηλότερο κόστος ιατρικής περίθαλψης.

Correspondence
Christiana Zidrou,
60 Kimonos Voga,
PC 54646, Thessaloniki, Greece
E-mail: zidrose@ath.forthent.gr

Αλληλογραφία
Χριστιάνα Ζήδρου,
Κίμωνος Βόγα 60,
ΤΚ 54646, Θεσσαλονίκη
E-mail: zidrose@ath.forthnet.gr

Βιβλιογραφία

1. Λυρίτης ΓΠ (2005). Συμμόρφωση και προσκόλληση στη μακροχρόνια θεραπεία της οστεοπόρωσης. Σκελετική Υγεία, τόμος 4ος, τεύχος 4ο, σελ. 146-147.
2. International Osteoporosis Foundation (on behalf of the European Parliament Osteoporosis Interest Group and E.U. Osteoporosis (Consultation Panel). Osteoporosis in Europe: Indicators of Progress, February 2005.
3. America's Bone Health: The State of Osteoporosis and Low Bone Mass in Our Nation: The National Osteoporosis Foundation; February 2002.
4. Lyritis GP (1992). Epidemiology of osteoporosis in Greece. Editorial Calcif Tissue Int 52:15.
5. Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General; 2004.
6. Data on file. (Ref.161-011), Hoffmann-La Roche Inc., Nutley, NJ. Based on retrospective pharmacy tracking data from 2002-2003 from a HIPAA-compliant, prescription database which assessed discontinuation of osteoporosis medications in more than 300.000 women aged 50 and over.
7. Σφυρόερα Αικ (2011). Συμμόρφωση και θεραπευτικό αποτέλεσμα. Οστούν, τόμος 22, τεύχος 3, σελ. 157-158.
8. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, et al (2008). Medication compliance and persistence: terminology and definitions. Value Health 11(1):44-7.
9. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, Miller RM, Halbert RJ (2007). Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. Mayo Clinic proceedings 82(12):1493-501.
10. Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, Oster G (2006). Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis. Osteoporosis Intern; 17(11):1645-52.
11. Lekkerkerker F, Kanis JA, Alsayed N, Bouvenot G, Burlet N, Cahall D, et al (2007). Adherence to treatment of osteoporosis: a need for study. Osteoporos Int 18(10):1311-7.
12. Garber MC, Nau DP, Erickson SR, Aikens JE, Lawrence JB (2004). The concordance of self report with other measures of medication adherence: a summary of the literature. Medical care 42(7):649-52.
13. Brookhart MA, Avorn J, Katz JN, et al (2007). Gaps in treatment among users of osteoporosis medications: the dynamics of noncompliance. The American Journal of Medicine 120(3):251-6.
14. McHorney CA, Schousboe JT, Cline RR, Weiss TW (2007). The impact of osteoporosis medication beliefs and side-effect experiences on nonadherence to oral bisphosphonates. Current medical research and opinion 23(12):3137-52.
15. Lau E, Papaioannou A, Dolovich L, et al (2008). Patient's adherence to osteoporosis therapy: exploring the perceptions of postmenopausal women. Canadian family physician 54(3):394-402.
16. Curtis JR, Westfall AO, et al (2008). Benefit of adherence with bisphosphonates depends on age and fracture type: results from an analysis of 101.038 new bisphosphonate users. J Bone Miner Res 23(9):1435-41.
17. Curtis JR, Laster AJ, et al (2008). Regional variation in the denial of reimbursement for bone mineral density testing among US Medicare beneficiaries. J Clin Densitom 11(4): 568-74.

18. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C (2001). A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clinical therapeutics 23(8):1296-310.
19. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R (2005). Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. Current medical research and opinion 21(9):1453-60.
20. Payer J, Killinger Z, Sulkova I, Celec P (2008). Preferences of patients receiving bisphosphonates-how to influence the therapeutic adherence. Biomedicine @ pharmacotherapy 62(2):122-4.
21. Emkey R, Koltun W, Beusterien K, et al (2005). Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: The Bonviva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). Current medical research and opinion 21(12):1895-903.
22. Kastelan D, Lozo P, Stamencovic D, et al (2008). Preference for weekly and monthly bisphosphonates among patients with postmenopausal osteoporosis: results from the Croatian PROMO Study. Clinical Rheumatology.
23. Yood RA, Emani S, et al (2003). Compliance with pharmacologic therapy for osteoporosis. Osteoporosis Int 14(12):965-8.
24. Clowes JA, Peel NF, Eastell R (2004). The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 89(3):1117-23.
25. Siris ES, Harris ST, et al (2006). Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. Mayo Clinic proceedings 81(8):1013-1022.
26. Weycker D, Macarios D, et al (2007). Compliance with osteoporosis drug therapy and risk of fracture. Osteoporos International 18(3):271-7.
27. Rabenda V, Mertens R, et al (2008). Adherence to bisphosphonates therapy and hip fracture in osteoporotic women. Osteoporos International 19(6):811-8.
28. Bone HG, Hosking D, et al (2004). Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. The New England Journal of medicine 350(12):1189-99.
29. Curtis JR, Westfall AO, et al (2008). Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday. Osteoporosis International 19(11):1613-20.
30. Strom O, Borgstrom F, et al (2009). Incorporating adherence into health economic modeling of osteoporosis. Osteoporosis International 20(1):23-34.
31. Sunyecz JA, Muncha L, et al (2008). Impact of compliance and persistence with bisphosphonate therapy on health care costs and utilization. Osteoporosis International 19(10):1421-9.
32. Barrett-Connor E, Wade SW, et al (2009). Treatment satisfaction and persistence among postmenopausal women on osteoporosis medications:12-month results from POSSIBLE US. International Osteoporosis 20(3):463-472.
33. ISPOS Health, European Survey of Physicians and Women with Osteoporosis, January-April 2005. Sponsored by Roche/GSL.

Πρόληψη των μη σπονδυλικών οστεοπορωτικών καταγμάτων με διφωσφονικά

Ε. ΜΠΑΛΛΑΣ, Σ. ΛΕΛΕΣ, Κ. ΤΟΛΗΣ, Β.Ι. ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΟΥ, Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ, Π.Ι. ΠΑΠΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ
Α' Ορθοπαιδική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ, Χαϊδάρι

Περίληψη

Τα μη σπονδυλικά οστεοπορωτικά κατάγματα (ΜΣΚ) σχετίζονται με αυξημένο κόστος θεραπείας και μειωμένη λειτουργικότητα για τον ασθενή. Η θεραπεία με διφωσφονικά μειώνει αποτελεσματικά τον κίνδυνο των μη σπονδυλικών καταγμάτων. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητά της εξαρτάται σημαντικά από τη συμμόρφωση του ασθενούς. Εγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα με παρατεταμένα μεσοδιαστήματα ελεύθερα χορήγησης έχουν σαν συνέπεια καλύτερη συμμόρφωση και αποτελεσματική προστασία από την εμφάνιση καταγμάτων στην κλινική πράξη. Η μηνιαίως από του στόματος και η 4 φορές ετησίως χορήγηση ιμπαδρονάτης ενδοφλεβίως μειώνουν τον κίνδυνο μη σπονδυλικών καταγμάτων σημαντικά περισσότερο σε σχέση με την ημερησίως χορηγούμενη ιβανδρονάτη από του στόματος και το εικονικό φάρμακο (placebo). Η μηνιαία από του στόματος χορηγούμενη ρισεδρονάτη σχετίζεται με αύξηση στην οστική πυκνότητα όμοια με αυτή που επιτυγχάνεται με την καθημερινή χορήγηση από του στόματος. Η επίπτωση των ΜΣΚ είναι επίσης παρόμοια. Το ετησίως χορηγούμενο ενδοφλεβίως ζολεδρονικό οξύ μειώνει τον κίνδυνο των ΜΣΚ έως 25% και των καταγμάτων του ισχίου έως 41% συγκρινόμενο με εικονικό φάρμακο σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Τα διφωσφονικά παρατεταμένης δράσης με μεγάλα μεσοδιαστήματα χορήγησης προσφέρουν παρόμοια ή ανώτερη προστασία όσον αφόρα την εμφάνιση ΜΣΚ, με μικρότερη παρεμβολή στον καθημερινό τρόπο ζωής των ασθενών σε σχέση με τα καθημερινώς ή εβδομαδιαίως χορηγούμενα σκευάσματα. Βελτιώνοντας τη συμμόρφωση του ασθενούς στη θεραπεία, τα παρατεταμένης διάρκειας από του στόματος ή ενδοφλεβίως διφωσφονικά αποτελούν μια αξιόλογη θεραπευτική επιλογή για την αποτελεσματική προστασία από την εμφάνιση ΜΣΚ.

Λέξεις κλειδιά: Οστεοπόρωση, Διφωσφονικά, Μη σπονδυλικά κατάγματα

Prevention of non-spinal osteoporotic fractures with bisphosphonates

E. BALLAS, S. LELES, K. TOLIS, V.I. SAKELLARIOU, A.F. MAVROGENIS, P.J. PAPAGELOPOULOS
First Department of Orthopaedics, Athens University Medical School, ATTIKON University Hospital, Athens, Greece

Summary

Nonvertebral fractures (NVFs) are the most costly and disabling type of osteoporotic fractures. Bisphosphonate therapy effectively reduces the risk for NVFs; however, fracture protection depends critically on adherence and persistence. Approved bisphosphonate regimens with extended dosing intervals increase patient convenience, help patients remain on therapy, and improve fracture protection in clinical practice. Monthly oral and quarterly IV ibandronate reduce NVF risk significantly more than daily oral ibandronate and placebo, as shown by meta-analyses stratified by ibandronate dose (annual cumulative exposure). Intermittent and monthly oral risedronate have shown bone density gains similar to those seen with daily oral risedronate. Incidence rates of NVF, reported as adverse events, were also similar. Yearly IV zoledronic acid reduced NVF risk by 25% and hip fracture risk by 41% compared with placebo in its pivotal trial for postmenopausal osteoporosis. Extended-interval bisphosphonates offer similar or superior NVF protection with less lifestyle disruption compared with daily or weekly treatment. By removing obstacles to adherence and persistence, extended-interval oral and IV bisphosphonate regimens provide valuable therapeutic options to enhance real-world effectiveness and reduce NVF incidence.

Keywords: Osteoporosis, Bisphosphonates, Nonvertebral fractures

Εισαγωγή

Κατάγματα οφειλόμενα σε μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση θα εμφανίσει ποσοστό μεγαλύτερο από 50% των λευκών γυναικών στις ΗΠΑ κατά τη διάρκεια της ζωής τους [1]. Μη σπονδυλικά κατάγματα (ΜΣΚ) ισχίου, πηχεοκαρπικής, κλείδας, βραχιόνιου και πύελου υπολογίζεται πως αντιπροσωπεύουν το 73% των οστεοπορωτικών καταγμάτων, και πως είναι υπεύθυνα για το 94% των οφειλόμενων σε οστεοπορωτικό κάταγμα δαπανών [2]. Τα κατάγματα ισχίου ευθύνονται για περισσότερες συνολικά ημέρες ανικανότητας από οποιοδήποτε άλλο οστεοπορωτικό κάταγμα [3]. Εντός του πρώτου έτους μετά από ένα κάταγμα ισχίου το 20-24% των ασθενών θα αποβιώσει και μόνο το 50% αυτών που επιβιώνουν το πρώτο έτος αποκτά πλήρη ανεξαρτησία [4,5]. Επομένως, η πρόληψη των ΜΣΚ είναι σημαντική για τη διατήρηση της ποιότητας ζωής, της λειτουργικότητας και του προσδόκιμου επιβίωσης των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Ευτυχώς, η φαρμακευτική θεραπεία της υποκείμενης οστεοπόρωσης μπορεί να ελαττώσει αποτελεσματικά την επίπτωση των ΜΣΚ. Η διάγνωση και η θεραπεία της οστεοπόρωσης πριν την εμφάνιση των οστεοπορωτικών καταγμάτων έχει ευεργετικά αποτελέσματα τόσο στην υγεία των ασθενών όσο και στη μείωση του συνολικού κόστους για ένα σύστημα υγείας. Σε επίπεδο πρωτοβάθμιας περίθαλψης είναι δυνατή η εφαρμογή στρατηγικών για την ελάττωση των οστεοπορωτικών καταγμάτων [6].

Διάγνωση και θεραπεία της οστεοπόρωσης

Η διάγνωση της οστεοπόρωσης γίνεται συχνότερα με την μέτρηση της οστικής πυκνότητας με τη μέθοδο DXA στο ισχίο ή την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Μπορεί να τεθεί και κλινικά σε περιπτώσεις εμφάνισης κατάγματος μετά από τραύμα χαμηλής ενέργειας. Με τη μέθοδο DXA η διάγνωση τίθεται με T score ≤-2.5 (≥ από 2.5 σταθερές αποκλίσεις κάτω από το μέσο όρο οστικής πυκνότητας γυναικών νέας ηλικίας) [1].

Σύμφωνα με τις οδηγίες του National Osteoporosis Foundation (NOF), προληπτικός έλεγχος με DXA πρέπει να γίνεται σε όλες τις γυναίκες ≥65 ετών και στους άνδρες ≥70 ετών. Η παρουσία παραγόντων κινδύνου ή κατάγματος δικαιολογεί τον προληπτικό έλεγχο γυναικών ηλικίας <65 ετών και ανδρών 50-70 ετών [1]. Μεταξύ των ηλικιών 50 και 90 ετών η ετήσια επίπτωση καταγμάτων ισχίου αυξάνει 30 φορές και μόνο το 1/7 αυτής της αύξησης μπορεί να αποδοθεί στην ελάττωση της οστικής πυκνότητας [8]. Η χρήση ανεξάρτητων από την οστική πυκνότητα παραγόντων κινδύνου βελτιώνει την δυνατότητα πρόβλεψης των οστεοπορωτικών καταγμάτων [9]. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) επιχορήγησε πολυεθνικές μελέτες με περισσότερους από 60000 ασθενείς για να αναδείξει τέτοιους παράγοντες κινδύνου [10]. Ο αλγόριθμος FRAX υπολογίζει την απόλυτη 10-ετή πιθανότητα εμφάνιση κατάγματος ισχίου ή μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος με ή χωρίς μέτρηση οστικής πυκνότητας [10]. Χρησιμοποιεί το δείκτη μάζας σώματος και (προαιρετικά) την οστική πυκνότητα ως συνεχείς μεταβλητές, και άλλους παράγοντες κινδύνου μεταξύ των οποίων το φύλο, το ατομικό αναμνηστικό κατάγματος ή την παρουσία κατάγματος ισχίου σε κάποιον από τους γονείς, το κάπνισμα, την λήψη αλκοόλ (>3 μονάδες/ημέρα), τη λήψη γλυκοκορτικοειδών, τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και τη δευτεροπαθή οστεοπόρωση από άλλες αιτίες.

Σύμφωνα με την οδηγία του NOF το 2008, συστήνεται φαρμακευτική θεραπεία για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες ηλικίας ≥50 ετών που έχουν οποιοδήποτε από τα ακόλουθα κλινικά χαρακτηριστικά:

- Κάταγμα ισχίου ή σπονδυλικό κάταγμα
- T score ≤-2.5 στον αυχένα του μηριαίου ή την οσφυϊκή μοίρα, αφού αποκλειστούν πιθανά αίτια δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης.
- Οστεοπενία (T score μεταξύ -1.0 και -2.5 στον αυχένα του μηριαίου ή την οσφυϊκή μοίρα) με FRAX δείκτη ≥3% για κατάγματα ισχίου ή για μείζον οστεπορωτικό κάταγμα [1].

Οι παραπάνω κατευθυντήριες οδηγίες καθιστούν πιθανή την έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με χαμηλότερο κίνδυνο με βάση την κρίση του ιατρού και τις προτιμήσεις του ασθενούς. Οι οδηγίες του NOF αφορούν κατά κύριο λόγο συστάσεις που βοηθούν τον κλινικό ιατρό στη λήψη αποφάσεων σχετικά με την έναρξη θεραπείας και σε καμία περίπτωση δεν συνιστούν απαράβατους κανόνες. Παρέχουν ένα σημείο αναφοράς για να βοηθούν τους ειδικούς να προσαρμόζουν τη θεραπεία στις ανάγκες του ασθενούς.

Τα αμινο-διφωσφονικά αποτελούν πλέον θεραπεία πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης. Η αποτελεσματικότητά τους καθορίζεται από τη συμμόρφωση στη θεραπευτική αγωγή, αλλά κυρίως εξαρτάται από το δοσολογικό σχήμα [11]. Αμφότερα

το εβδομαδιαίο και το καθημερινό από του στόματος σχήματα σχετίζονται με χαμηλή συμμόρφωση του ασθενούς [11]. Πολλοί ασθενείς προτιμούν μηνιαίες, τριμηνιαίες ή ετήσιες αγωγές σε σύγκριση με λήψη ανά εβδομάδα παραθέτοντας ως πλεονεκτήματα την ευκολία λήψης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα καθώς και την καλύτερη ανοχή [12-15]. Τέτοια ευρήματα δείχνουν ότι τα δοσολογικά σχήματα εκτεταμένου μεσοδιαστήματος αυξάνουν τη συμμόρφωση στη θεραπεία [12]. Τα οφέλη όσον αφορά την εμφάνιση οστεοπορωτικών καταγμάτων εξαφανίζονται σε περιπτώσεις κακής συμμόρφωσης μιας και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας προϋποθέτει τόσο την καλή ανοχή του φαρμάκου από τον ασθενή όσο και την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα αυτού.

Εξέλιξη των δοσολογικών μεσοδιαστημάτων

Τα αμινο-διφωσφονικά έφεραν επανάσταση στη θεραπεία της οστεοπόρωσης με την εμφάνιση της αλενδρονάτης το 1995, της ρισενδρονάτης το 2000 και της ιμπαδρονάτης το 2003. Καθεμία από τις ουσίες αυτές είχε αρχικά εγκριθεί ως καθημερινή από του στόματος αγωγή με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στην μείωση των οστεοπορωτικών καταγμάτων. Ως απάντηση στη σχετική δυσκολία στη συμμόρφωση σε θεραπείες καθημερινής φαρμακευτικής αγωγής εμφανίστηκαν εβδομαδιαία από του στόματος δοσολογικά σχήματα (alendronate 2000, risendronate 2003). Η έγκριση της χορήγησής τους στηρίχθηκε σε μελέτες μέτρησης οστικής πυκνότητας, οι οποίες ανέδειξαν ότι δεν μειονεκτούσαν στατιστικά σε σχέση με τα αντίστοιχα εγκεκριμένα καθημερινά δοσολογικά σχήματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα. Προσφάτως έχει εγκριθεί η κυκλοφορία γενόσημης αλενδρονάτης για καθημερινή και εβδομαδιαία χορήγηση.

Ένα μη καθημερινό δοσολογικό σχήμα από του στόματος ιμπαδρονάτης (20 mg ibandronate για 12 δοσεις κάθε 3 μήνες) έδειξε αντικαταγματική δραστικότητα [16]. Ακολούθως, εγκρίθηκαν μηνιαία σχήματα όπως από του στόματος ιμπαδρονάτης (2005), και από του στόματος ρισεδρονάτη (2 συνεχόμενες ημέρες ανά μήνα το 2007, 2008). Από του στόματος εκτεταμένα δοσολογικά σχήματα ιμπαδρονάτης και ρισεδρονάτης έχουν επίσης εγκριθεί για την πρόληψη και την θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης.

Τον Ιανουάριο του 2006 εγκρίθηκε η χορήγηση ενδοφλέβιας ιμπαδρονάτης ανά τρίμηνο (ενδοφλέβια έγχυση εντός 15-30 sec) και τον Οκτώβριο του 2007 η ετήσια χορήγηση ενδοφλέβια zolendronic acid (ενδοφλέβια έγχυση όχι λιγότερο από 15 λεπτά) για την θεραπεία (και όχι την πρόληψη) της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Τα ενδοφλέβια σχήματα λήψης παρακάμπτουν το γαστρεντερικό σύστημα και παρέχουν 100% βιοδιαθεσιμότητα καθώς επίσης και τη δυνατότητα επίβλεψης από τον ειδικό της συμμόρφωσης του ασθενούς στην αγωγή. Τα ενδοφλέβια σχήματα είναι ιδιαιτέρως χρήσιμα όταν υπάρχουν αντενδείξεις στην από του στόματος χορήγηση διφωσφονικών (π.χ. οισοφαγικές διαταραχές ή κλινοστατισμός).

Στοιχεία για την πρόληψη των ΜΣΚ

Τα καθημερινά και εβδομαδιαία σχήματα λήψης διφωσφονικών έχουν ανασκοπηθεί εκτενώς στην βιβλιογραφία [17-20]. Η έγκριση των εβδομαδιαίων σχημάτων αλενδρονάτης και ρισενδρονάτης στηρίχθηκε κυρίως σε κλινικές δοκιμές μέτρησης της οστικής πυκνότητας παρά σε έρευνες που μελετούν την εμφάνιση καταγμάτων ενώ μετα-αναλύσεις σχετικά με την αντικαταγματική δράση τους αξιολόγησαν μόνο τα ημερησίως χορηγούμενα σκευάσματα ή δεν κάνουν διαχωρισμό μεταξύ ημερησίως και εβδομαδιαίως χορηγούμενης αγωγής [20-24]. Δύο αναδρομικές μελέτες έχουν συγκρίνει την αντικαταγματική δραστικότητα των εβδομαδιαίων σχημάτων αλενδρονάτης και ρισεδρονάτης στην κλινική πράξη. Η μελέτη REAL γυναικών ≥65 ετών παρακολούθησε 12.215 ασθενείς που είχαν λάβει εβδομαδιαία ρισενδρονάτη και 21.615 που είχαν λάβει εβδομαδιαία αλενδρονάτη για 12 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας [25]. Αν και ένα στατιστικά υψηλότερο ποσοστό χρηστών ρισενδρονάτης εμφάνισαν κάταγμα ισχίου το έτος πριν την έναρξη της θεραπείας, τα ποσοστά ασθενών με ΜΣΚ ή σπονδυλικά κατάγματα το έτος πριν τη μελέτη ήταν παρόμοια στις 2 ομάδες. Οι ασθενείς που έλαβαν ρισεδρονάτη είχαν 18% μικρότερη επίπτωση ΜΣΚ από αυτούς που έλαβαν αλενδρονάτη μετά από 12 μήνες θεραπείας. Ένα Καναδικό μοντέλο κόστους – αποτελεσματικότητας βασισμένο στη μελέτη REAL κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η πρωτότυπη ρισενδρονάτη προσέφερε περισσότερα ποιοτικά χρόνια από τη γενόσημη ή την πρωτότυπη αλενδρονάτη μειώνοντας τα ΜΣΚ [26]. Η μελέτη REALITY δεν ανέδειξε σημαντικές διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης κατάγματος μεταξύ ασθενών που έλαβαν μια δόση εβδομαδιαίως αλενδρονάτη είτε ριζεδρονάτη [27]. Σύμφωνα με την ανάλυση όλων των υπαρχόντων δεδομένων για θεραπεία

διάρκειας πάνω από ένα έτος η σχετική συχνότητα εμφάνισης κατάγματος ισχίου ήταν μεγαλύτερη στους χρήστες ρισενδρονάτης σε σύγκριση με την ομάδα την ομάδα της αλενδρονάτης. Οι 2 ομάδες παρουσίαζαν παρόμοια συχνότητα εμφάνισης μη σπονδυλικών και σπονδυλικών καταγμάτων.

Λαμβάνοντας υπόψη τη σχετικά σπάνια εμφάνιση μη σπονδυλικών καταγμάτων, απαιτούνται μεγάλες σειρές ασθενών ώστε να οδηγηθούμε σε ασφαλή συμπεράσματα όσον αφορά την ελάττωση του καταγματικού κινδύνου. Επιπλέον τα συχνά διαφορετικά κριτήρια αξιολόγησης που χρησιμοποιούν οι διάφορες κλινικές μελέτες κάνουν ακόμα δυσκολότερη την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των διφωσφονικών όσον αφορά την εμφάνιση μη σπονδυλικών καταγμάτων [28].

Μετα-αναλύσεις δεδομένων όσον αφορά την εμφάνιση μη σπονδυλικών καταγμάτων μετά χορήγηση διφωσφονικών παρατεταμένου μεσοδιαστήματος προσφέρουν επιπλέον δεδομένα. Η δραστικότητα της ιμπαδρονάτης, βρέθηκε πως εξαρτάται κυρίως από τη δόση της. Όπως ισχύει για όλα τα από του στόματος διφωσφονικά, η ιμπανδρονάτη έχει πολύ χαμηλή απορρόφηση της τάξης του 0.6%. Η ετήσια αθροιστική έκθεση (ΕΑΕ) ορίζεται από την δόση της ουσίας, την βιοδιαθεσιμότητα αυτής και τον αριθμό των δόσεων ανά έτος [29]. Μετα-αναλύσεις των σχετιζόμενων με την ιμπαδρονάτη ΜΣΚ έχουν χρησιμοποιήσει τιμές της ΕΑΕ για τον έλεγχο των θεραπευτικών σχημάτων. Στο ακόλουθο τμήμα συνοψίζονται στοιχεία από κλινικές δοκιμές και μετα-αναλύσεις για την αποτελεσματικότητα των εγκεκριμένων ΔΕΜ στην ελάττωση των ΜΣΚ.

Μηνιαία από του στόματος ιμπαδρονάτη. Η διετής μελέτη MOBILE (Monthly Oral iBandronate in LadiEs) η οποία υποστήριξε την χορήγηση 150 mg από του στόματος ιμπαδρονάτη ανά μήνα, έδειξε πως η αγωγή αυτή αυξάνει την οστική συχνότητα στην ΟΜΣΣ περισσότερο (P<0.001) από την προηγουμένως εγκεκριμένη αγωγή των 2.5 mg από του στόματος ανά ημέρα [30]. Τα κλινικά οστεοπορωτικά κατάγματα (τα ΜΣΚ δεν αναφέρονταν ξεχωριστά) αναφερόταν ως ανεπιθύμητα συμβάντα και είχαν επίπτωση παρόμοια με αυτήν της μηνιαίας και της καθημερινής δόσης (6.8% έναντι 6.1%). Το καθημερινό σχήμα ιμπανδρονάτης που χρησιμοποιήθηκε για σύγκριση στη MOBILE είχε δείξει σε προηγούμενη μελέτη (BONE) ελάττωση του κινδύνου για ΜΣΚ της τάξης του 69% (P=0.012) σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (οστική πυκνότητα μηριαίου αυχένα T score <-3) [16]. Κατά την παράταση της MOBILE μελέτης για 3 έτη έγινε φανερό πως το σχήμα 150 mg από του στόματος ιμπαδρονάτη/μήνα αύξησε την οστική πυκνότητα στην οσφυϊκή μοίρα επιπρόσθετα κατά 1.5% πάνω από τα επίπεδα των 2 ετών. Σε μια post hoc ανάλυση η συνολική αύξηση της οστικής πυκνότητας στην ΟΜΣΣ έως και το τρίτο έτος ήταν 7.6% (P<0.001). Κλινικά οστεοπορωτικά κατάγματα συνέβησαν στο 2.2% των ασθενών που έλαβαν 150mg από του στόματος ιμπαδρονάτη/μήνα κατά το τρίτο έτος της μελέτης [31].

Στην ετήσια μελέτη MOTION (Monthly Oral Therapy with Ibandronate for Osteoporosis iNtervention) η μηνιαία θεραπεία με από του στόματος ιμπαδρονάτη έδειξε αύξηση στην οστική πυκνότητα στην οσφυϊκή μοίρα παρόμοια και στατιστικά όχι μικρότερη από αυτήν που είχε επιτευχθεί με από του στόματος αλενδρονάτη εβδομαδιαία (5.1% έναντι 5.8%). ΜΣΚ, τα οποία αναφερόταν ως ανεπιθύμητα συμβάντα, παρατηρήθηκαν σε 1.6% και 1.4% των ασθενών αντιστοίχως [32].

Η μελέτη VIBE συνέκρινε την αντικαταγματική αποτελεσματικότητα στην κλινική πράξη της μηνιαίας χορήγησης από του στόματος ιμπαδρονάτης (n=7.345) έναντι εβδομαδιαίας από του στόματος χορηγούμενης αλενδρονάτης (n=35865) ή ρισενδρονάτης (n=20.972) σε γυναίκες με πρόσφατη έναρξη αγωγής, ηλικίας ≥45 ετών που παρακολουθήθηκαν κατά μέσο όρο για 7 μήνες [33]. Η συχνότητα ΜΣΚ ήταν παρόμοια μεταξύ μηνιαίου (1.29%) και εβδομαδιαίων (1.30%) σχημάτων. Ο κίνδυνος για κατάγματα ισχίου, μη σπονδυλικά κατάγματα και οποιαδήποτε κλινικά κατάγματα δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ της μηνιαίας λήψης ιμπαδρονάτη και των εβδομαδιαίων σχημάτων ενώ η ιμπαδρονάτη συσχετίστηκε και με σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο για σπονδυλικά κατάγματα. Σε ξεχωριστές αναλύσεις των εβδομαδιαίων σχημάτων, η ιμπαδρονάτη έδειξε κίνδυνο για κατάγματα ισχίου και μη σπονδυλικά κατάγματα όμοιο με αυτόν της αλενδρονάτης και κίνδυνο για κατάγματα ισχίου, ΜΣΚ και οποιοδήποτε κάταγμα όμοιο με αυτόν της risendronate. Έτσι στην κλινική πράξη η μηνιαία από του στόματος ιμπαδρονάτη φαίνεται πως μειώνει τα ΜΣΚ το ίδιο αποτελεσματικά με τα εβδομαδιαίως χορηγούμενα διφωσφονικά.

Διακεκομμένη από του στόματος χορήγηση ρισεδρονάτης: Η διακεκομμένη από του στόματος αγωγή με ρισεδρονάτη (75 mg/ημέρα για 2 συνεχόμενες

ημέρες) πήρε έγκριση χορήγησης παρουσιάζοντας ανάλογα οφέλη στην οστική πυκνότητα της οσφυϊκής μοίρας, με την ημερήσια χορήγηση 5 mg ρισεδρονάτης (αύξηση 3.4% σε αντιδιαστολή με 3.6% αντιστοίχως ανά έτος). Η συχνότητα ΜΣΚ ήταν ανάλογη τόσο με τη διακεκομμένη όσο και με την καθημερινή χορήγηση ρισεδρονάτης (2.6% έναντι 3.1%) [34].

Μηνιαία χορήγηση από του στόματος ρισεδρονάτης: Η μηνιαία από του στόματος χορήγηση ρισενδρονάτης (150 mg/μήνα) στην ετήσια μελέτη Monthly Evaluation of Risedronate Trial in Osteoporosis (MERIT-OP) έδειξε όμοια οφέλη στην αύξηση της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα (3.5% έναντι 3.4%) σε σχέση με την ημερήσια χορήγηση ρισεδρονάτης 5 mg, αγωγή που είχε δείξει αποτελεσματικότητα στα κατάγματα του ισχίου και τα μη σπονδυλικά κατάγματα στη μελέτη Hip Intervention Program (HIP) [44]. Η αύξηση της οστικής πυκνότητας στο ολικό ισχίο, τον αυχένα του μηριαίου και το μείζονα τροχαντήρα ήταν ανάλογη ανάμεσα στη μηνιαία και ημερήσια χορήγηση και στη μελέτη MERIT-OP. ΜΣΚ παρουσίασε το 2.0% και το 2.8% των ασθενών που έλαβαν ρισενδρονάτη μηνιαία και ημερήσια αντιστοίχως [35].

Ανά τρίμηνο ενδοφλέβια χορήγηση ιμπαδρονάτης: Η 2ετής μελέτη ενδοφλέβιας χορήγησης (DIVA) έδειξε ότι 3 mg ιμπανδρονάτης χορηγούμενα ενδοφλέβια ανά τρείς μήνες, οδήγησαν σε αύξηση της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα ανώτερη από αυτή που παρατηρήθηκε σε ημερήσια από του στόματος χορήγηση (6.3% έναντι 4.8%, P<0.001). Κλινικά οστεοπορωτικά κατάγματα παρατηρήθηκαν στο 4.9% των ασθενών στην πρώτη περίπτωση σε αντιδιαστολή με 6.2% στη δεύτερη (μη στατιστικά σημαντική διαφορά) [36]. Επακόλουθη μετά-ανάλυση έδειξε μια μείωση σε ποσοστό 43% των κύριων μη σπονδυλικών καταγμάτων (κλείδα, βραχιόνιο, καρπός, ισχίο, πύελος, κάτω άκρο) με την ιμπανδρονάτη, με Ετήσια Αθροιστική Έκθεση (ACE) της τάξης των 12 mg στην περίπτωση της ενδοφλέβιας χορήγησης ανά τρίμηνο σε αντιδιαστολή με ACE<5.5 mg στην από του στόματος ημερήσια χορήγηση [37].

Ετήσια ενδοφλέβια χορήγηση ζολεδρονικού οξέος: Η μελέτη HORIZON υποστήριξε την έγκριση χορήγησης ζολεδρονικού οξέος για τη θεραπεία της μετεμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης (ενδοφλέβια χορήγηση 5 mg/έτος) [38]. Σπονδυλικά κατάγματα και κατάγματα του ισχίου παρουσίασαν μείωση της τάξης του 70% (P<0.001) και 41% (P=0.002) αντιστοίχως, με τη χρήση ζολεδρονικού οξέος. Ο κίνδυνος εμφάνισης ΜΣΚ ήταν ελαττωμένος κατά 25% σε σχέση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (P<0.001).

Η νέα μελέτη HORIZON που αφορά την επανεμφάνιση καταγμάτων περιελάμβανε άντρες και γυναίκες που υπέστησαν χειρουργική αντιμετώπιση για κατάγματα του ισχίου σε χρονικό διάστημα 90 ημερών πριν τη χορήγηση της πρώτης δόσης ζολεδρονικού οξέος. Σε αυτή την ομάδα υψηλού κινδύνου, το ζολεδρονικό οξύ μείωσε τον κίνδυνο κλινικών καταγμάτων κατά 35% (P<0.001) και τον κίνδυνο ΜΣΚκατά 27% (P=0.03) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο [39].

Θέματα ασφάλειας και ανοχής

Τα διφωσφονικά είναι γενικά καλώς ανεκτά. Συμπτώματα από το ανώτερο πεπτικό έχουν αναφερθεί με τα από του στόματος χορηγούμενα διφωσφονικά, κυρίως μετά ημερήσια ή μηνιαία λήψη [40]. Ο κίνδυνος αυτός μπορεί να μειωθεί δίνοντας έμφαση στην πιστή τήρηση του τρόπου χορήγησης των από του στόματος διφωσφονικών. Συνίσταται λήψη ολόκληρου του δισκίου με σημαντική ποσότητα νερού αμέσως μετά την αφύπνιση, και παραμονή σε όρθια θέση και ακινησία για 30 λεπτά (αλενδρονάτη και ρισεδρονάτη) ή 60 λεπτά (ιμπανδρονάτη) μετά τη λήψη.

Τα ενδοφλέβια χορηγούμενα διφωσφονικά παρουσιάζουν καλύτερη ανοχή, ιδιαίτερα σε ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα από το γαστρεντερικό ή δεν μπορούν να συμμορφωθούν με αυστηρά καθορισμένο τρόπο λήψης. Γυναίκες που διέκοψαν την αγωγή με ημερήσια ή εβδομαδιαία από του στόματος διφωσφονικά λόγω πεπτικών διαταραχών, παρουσίασαν ύφεση συμπτωμάτων και καλύτερη συμμόρφωση με τα από του στόματος μηνιαίως χορηγούμενα ή με την ενδοφλέβια χορήγηση ιμπανδρονάτης [13].

Μια μεταβατική γριπώδης συνδρομή μπορεί να εμφανιστεί με την λήψη της πρώτης δόσης διφωσφονικών [40]. Τα συμπτώματα συνήθως υποχωρούν μετά από 72 ώρες και ελαττώνονται σε σοβαρότητα μετά κάθε επιτυχημένη λήψη δόσης. Το σύνδρομο αυτό εμφανίζεται κατά κάποιο τρόπο συχνότερα στη χορήγηση διφωσφονικών με μεγάλα διαλείμματα μεταξύ των δόσεων παρά στα ημερησίως χορηγούμενα: 3.3% με μηνιαία από του στόματος χορήγηση ιμπανδρονάτης 150 mg σε σχέση με 0.3% με ημερήσια από του στόματος λήψη ιμπανδρονάτης (στοιχεία της 2ετούς MOBILE) [30], και 0.6% με διακεκομμένη από του στόματος λήψη ιβανδρονλάτης σε σχέση με 0% με ημερήσια από

του στόματος ρισενδρονάτη για χορήγηση 1 έτους [34]. 1.4% με μηνιαία από στόματος ρισενδρονάτη σε αντιδιαστολή με 0.2% με ημερήσια από στόματος ρισεδρονάτη στη μελέτη 1 έτους MERIT-OP [35]. Η ενδοφλέβια 3μηνη χορήγηση ιμπανδρονάτης (3 mg/3μηνο) στη 2ετή μελέτη DIVA σχετίζεται με 4.9% επίπτωση γριπώδους συνδρομής σε σχέση με 1.5% με ημερήσια από του στόματος ιμπανδρονάτης [36]. Η επίπτωση σε ασθενείς που έλαβαν ζολεδρονικό οξύ άπαξ ετησίως ήταν 7.8% σε αντιδιαστολή με 1.6% σε όσους έλαβαν placebo (P<0.001) στην τριετή μελέτη HORIZON [38]. Αντιπυρετική αγωγή με ακεταμινοφένη ή ιμπουπροφένη πριν και μετά την πρώτη δόση ενδοφλεβίως χορηγούμενων διφωσφονικών μπορεί να ενισχύσει την ανακούφιση του ασθενούς [39].

Μυοσκελετικό άλγος καθυστερημένα εκδηλούμενο, μεγαλύτερης διάρκειας και σοβαρότητας από ότι είχε παρατηρηθεί στη γριπώδη συνδρομή ήταν ο στόχος της εκστρατείας ενημέρωσης επαγγελματιών υγείας του αμερικάνικου οργανισμού φαρμάκων (FDA) τον Ιανουάριο του 2008, όσον αφορά τα διφωσφονικά [46]. Το FDA συμβούλεψε τους κλινικούς ιατρούς να παρακολουθούν τους ασθενείς που εμφανίζουν μυοσκελετικό άλγος όσο τους χορηγούνται διφωσφονικά, λαμβάνοντας υπόψη ότι η αιτία μπορεί να σχετίζεται με το φάρμακο και να ζυγίσουν τα πλεονεκτήματα και τους κινδύνους της χρήσης διφωσφονικών [41].

Όλα τα διφωσφονικά φέρουν την ίδια προειδοποίηση όσον αφορά την οστεονέκρωση της γνάθου, που ορίζεται ως εκτεθειμένες οστικές αλλοιώσεις στη στοματική κοιλότητα οι οποίες δεν επουλώνονται μετά την πάροδο >8 εβδομάδων από της αναγνωρίσεώς τους από εξειδικευμένο ιατρό [42]. Στη μελέτη HORIZON για το ζολεδρονικό οξύ, δεν αναφέρθηκαν αυτόματες περιπτώσεις οστεονέκρωση της γνάθου. Η επίπτωση της οστεονέκρωσης της γνάθου στους ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος διφωσφονικά εκτιμάται σε 1 στους 10.000 με 1 στους 100.000 ασθενής για ετήσια αγωγή. Οι περισσότερες περιπτώσεις παρατηρούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν σχετικά μεγάλες δόσεις διφωσφονικών ενδοφλεβίως κάθε 3-4 εβδομάδες για ογκολογικές ενδείξεις [42]. Μια στοματολογική εξέταση ρουτίνας θα πρέπει να ζητείται από τον συνταγογραφούντα πριν την έναρξη της θεραπείας. Οι ιατροί πρωτοβάθμιας φροντίδας θα πρέπει να ενθαρρύνουν τους ασθενείς να διατηρούν τακτική προληπτική οδοντική φροντίδα και να ενημερώνουν τον οδοντίατρό τους ότι λαμβάνουν διφωσφονικά [42].

Επεισόδια σοβαρής κολπικής μαρμαρυγής έλαβαν χώρα σε ασθενείς μετά χορήγηση ζολεδρονικού οξέος ή αλενδρονάτης, σημαντικά συχνότερα από όσους ελάμβαναν εικονικό φάρμακο [38,43]. Παρόλα αυτά, όταν ελήφθησαν υπόψη όλα τα περιστατικά κολπικής μαρμαρυγής (σοβαρά και μη) τότε οι ομάδες φαρμάκου και εικονικού φαρμάκου δεν διέφεραν σημαντικά. Η αλενδρονάτη έδειξε συσχέτιση με κολπική μαρμαρυγή σε μια μελέτη περιστατικών στην κλινική πράξη το 2008 στις ΗΠΑ [44]. Όμως μια μελέτη του 2008 στη Δανία έδειξε ότι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και πτερυγισμό δεν είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι ενεργοί χρήστες διφωσφονικών από ότι μη χρήστες [45]. Το FDA αξιολόγησε αναφορές εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής σε συσχετισμό με από του στόματος και ενδοφλεβίως διφωσφονικών και δεν απέδειξε κάποιον πληθυσμό χρηστών διφωσφονικών με μεγαλύτερο κίνδυνο για κολπική μαρμαρυγή.

Η Ανακοίνωση Αναφοράς Ασφαλείας του FDA αναφέρει: “Στην αρχική αξιολόγηση, είναι ασαφές πως αυτά τα δεδομένα εμφάνισης σοβαρής κολπικής μαρμαρυγής πρέπει να ερμηνευτούν. Έτσι, το FDA δεν πιστεύει ότι οι λειτουργοί υγείας ή οι ασθενείς θα πρέπει να αλλάξουν ούτε συνταγογραφικές πρακτικές, ούτε τη χρήση διφωσφονικών σε αυτή τη φάση” [46]. Μια επακόλουθη ενημέρωση αναφέρει: “Μια μεγάλη μελέτη χορήγησης ζολεδρονικού οξέος έδειξε μια στατιστικά σημαντική αύξηση σε περιστατικά κολπικής μαρμαρυγής. Όμως, σε όλες τις μελέτες, καμία καθαρή συσχέτιση ανάμεσα στη χρήση όλων των κατηγοριών διφωσφονικών και την εμφάνιση σοβαρών και μη περιστατικών κολπικής μαρμαρυγής δεν παρατηρήθηκε. Αύξηση της δοσολογίας ή του χρόνου θεραπείας με διφωσφονικών επίσης δεν σχετίστηκε με αύξηση περιπτώσεων κολπικής μαρμαρυγής” [47]. Το FDA συνεχίζει να παρακολουθεί αναφορές περιπτώσεων κολπικής μαρμαρυγής σε χρήστες διφωσφονικών.

Οι νεφροί απεκκρίνουν τα κυκλοφορούντα στο αίμα διφωσφονικά που δεν ενσωματώνονται στο σκελετό μετά τη λήψη [48]. Από του στόματος ή ενδοφλέβια διφωσφονικά δεν συνιστώνται για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/min, και το ζολεδρονικό οξύ δεν συνίσταται σε άτομα με κάθαρση κρεατινίνης <35 mL/min. Δεν υπάρχουν αποδείξεις για έκπτωση νεφρικής λειτουργίας σε λήπτες μηνιαίως από στόματος ιμπαδρονάτης σύμφωνα με την MOBILE ή λήπτες ιμπανδρονάτης ενδοφλεβίως σύμφωνα με την DIVA [30,36]. Μόνον 12 ασθενείς της DIVA (6 για κάθε έτος μελέτης) από ένα πληθυ-

σμό 1.382 ατόμων παρουσίασαν αύξηση κρεατινίνης ορού, η οποία αποδείχθηκε ότι δεν οφειλόταν στη θεραπεία [31]. Στην μελέτη HORIZON, παροδική αύξηση της κρεατινίνης ορού παρατηρήθηκε 9-11 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας σε 1.2% των ληπτών ζολεδρονικού οξέος σε σχέση με 0.4% των ληπτών εικονικού φαρμάκου. Στο 85% αυτών των ασθενών τα επίπεδα της κρεατινίνης ορού επανήλθαν στο φυσιολογικό μέσα σε 30 ημέρες [38]. Σε όλες τις περιπτώσεις η κρεατινίνη ορού επανήλθε στο φυσιολογικό και οι ασθενείς άρχισαν να λαμβάνουν ξανά δόση χωρίς μακροπρόθεσμη αθροιστική δυσλειτουργία των νεφρών. Για την διασφάλιση της φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας, το ζολεδρονικό οξύ δίδεται ενδοφλεβίως ως διάλυμα διάρκειας χορήγησης όχι μικρότερης από 15 λεπτά. Το προφίλ νεφρικής ασφάλειας για την ιμπανδρονάτη αναφέρει ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση εντός 15-30 δευτερόλεπτών.

Έναρξη θεραπείας με διφωσφονικά παρατεταμένου μεσοδιαστήματος: Κλινικές τακτικές και παράγοντες των ασθενών

Το εύρος των επιλογών θεραπείας που είναι σήμερα διαθέσιμο, δίνει τη δυνατότητα στον κλινικό ιατρό να επιλέξει το ιδανικό φάρμακο και τον καλύτερα ανεκτό τρόπο χορήγησης των διφωσφονικών ώστε να ανταποκρίνεται στις ιδιαίτερες ανάγκες του κάθε ασθενούς. Η ανάγκη για φαρμακευτική θεραπεία της οστεοπόρωσης, μπορεί να επιβεβαιωθεί εκτιμώντας τον απόλυτο κίνδυνο κατάγματος με τον αλγόριθμο FRAX του ΠΟΥ. ή με τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας [1]. Ο κάθε ιατρός θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη και άλλους παράγοντες κινδύνου για κάταγμα που δεν απαντώνται στην FRAX, όπως οι συχνές πτώσεις.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με διφωσφονικά, το ασβέστιο ορού πρέπει να μετράται και να διορθώνεται τυχόν ανεπάρκεια αυτού. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να διατηρούν πρόσληψη τουλάχιστον 1200 mg ασβεστίου/ημέρα και βιταμίνης D 800-1000 iu/ημέρα [1]. Ασθενείς με κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης D πρέπει να ελέγξουν τα επίπεδα της 25-υδροξυβιταμίνης D και να λάβουν συμπλήρωμα αν χρειάζεται για να επιτύχουν τιμές >30 ng/mL.

Αντιστοιχώντας ασθενείς και θεραπείες

Ενώ τα από του στόματος διφωσφονικά ενδείκνυνται για πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης, τα ενδοφλέβια χορηγούμενα έχουν ένδειξη μόνο ως θεραπεία. Το σχήμα παρακάτω δείχνει έναν οδηγό για επιλογή θεραπείας. Τα σκευάσματα που χορηγούνται ενδοφλεβίως – η ιμπαδρονάτη άπαξ ανά τρίμηνο και το ζολεδρονικό οξύ άπαξ ανά έτος – χρησιμοποιούνται με αυξητική τάση σε μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση και είναι ιδιαίτερα ελκυστικά σε γυναίκες που δεν ανέχονται την από στόματος αγωγή, ή προτιμούν να αποφύγουν σταθερούς κανόνες δοσολογίας. Επιπλέον, η ενδοφλέβια αγωγή προβλέπει συμμόρφωση με προσεκτική παρακολούθηση από τον ιατρό ασθενών με ιδιαιτερότητες όσον αφορά την λήψη φαρμάκων όπως σε περιπτώσεις πολυφαρμακίας, νοητικής βλάβης, μακροχρόνια θεραπεία, ή ασθενών με ιστορικό πτωχής συμμόρφωσης σε προηγούμενα σκευάσματα διφωσφονικών από του στόματος [49]. Η Medicare υπολογίζει την ενδοφλέβια θεραπεία οστεοπόρωσης ως ιατρικό πλεονέκτημα (Μέρος Β) παρά ως φαρμακευτικό πλεονέκτημα (Μέρος D), πράγμα που κάνει τις επιλογές των ενδοφλεβίως χορηγούμενων σκευασμάτων ελκυστικές για αρκετούς χρήστες Medicare.

Βελτιώνοντας τη συμμόρφωση στη θεραπεία

Η συμμόρφωση (λήψη του φαρμάκου ως ενδείκνυται) και η επιμονή (συνέχιση της λήψης επί μακρού) είναι βασικές παράμετροι στην προστασία από κατάγματα κατά την αγωγή της οστεοπόρωσης [11]. Δυστυχώς, σχεδόν οι μισοί από τους ασθενείς στους οποίους συνταγογραφείται αγωγή για οστεοπόρωση, σταματούν τη λήψη μέσα σε 1 έτος [50]. Η συμμόρφωση υποχωρεί ταχέως τους πρώτους μήνες της θεραπείας. Σε μια αξιολόγηση δεδομένων από το 1998 ως το 2003 σε 18.822 γυναίκες (48% λάμβαναν από του στόματος διφωσφονικά μια δόση άνα εβδομάδα, 18% ημερήσιως, και το υπόλοιπο άλλους παράγοντες, τα διφωσφονικά μακρών διαλειμμάτων δεν ήταν τότε διαθέσιμα), το 47% είχε λάβει λιγότερο από 80% των συνιστώμενων δόσεων μέσα σε τρεις μήνες και 70% έδειξε αυτό το επίπεδο μη συμμόρφωσης σε 1 χρόνο [51]. Οι χρήστες καλσιτονίνης σε αυτή την ομάδα ήταν 2.7 φορές πιθανότερο να μην δείχνουν ικανοποιητική συμμόρφωση και 1.5 φορές πιθανότερο να μην συνεχίζουν τη λήψη επί μακρόν. ($P<0.001$ και για τους δύο) σε σύγκριση με τους χρήστες που ελάμβαναν την αγωγή τους ανά εβδομάδα. Ο ετήσιος κίνδυνος για αποτυχία συμμόρφωσης με άλλα φάρμακα ήταν ο ίδιος που παρατηρήθηκε σε ασθενείς υπό αγωγή με εβδομαδιαία διφωσφονικά [51]. Ο κίνδυνος για αποτυχία επί μακρόν λήψης (>90 ημέρες κενό ανα-

πλήρωσης) ήταν συνολικά 47% στον 1 χρόνο και 77% στα 3 χρόνια. Τα διφωσφονικά που χορηγούνταν άπαξ ημερησίως ή εβδομαδιαίως δεν διέφεραν σε ικανοποιητική επί μακρόν λήψη ή συμμόρφωση [51].

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν καλή συμμόρφωση στη θεραπεία με διφωσφονικά παρουσιάζουν σημαντικά λιγότερα κατάγματα σε σχέση με ασθενείς που λαμβάνουν λίγες δόσεις ή διακόπτουν πρόωρα την αγωγή. Η συμμόρφωση (>80% των συνιστώμενων ημερών αγωγής) μείωσε τον κίνδυνο για ΜΣΚ κατά 20% και για κατάγματα ισχίου κατά 37% (P<0.001 και για τα δυο) ανάμεσα σε 35.537 γυναίκες που λάμβαναν ημερήσια ή εβδομαδιαία διφωσφονικά [11]. Η επί μακρόν σωστή λήψη (χωρίς κενό >30 ημέρες για 2 χρόνια) μείωσε τον κίνδυνο για ΜΣΚ κατά 29% και για κάταγμα ισχίου κατά 45% (P<0.001 και για τα δυο) [11]. Ο κίνδυνος κατάγματος δεν επηρεάστηκε σε επίπεδα συμμόρφωσης <50% των συνιστώμενων δόσεων. Ο κίνδυνος μειώθηκε σταδιακά όσο η συμμόρφωση αυξήθηκε από 50% σε 75% και ακόμα περισσότερο ανάμεσα στο 75% και το 100% [11].

Η αγωγή με διφωσφονικά με μεγάλα διαλείμματα στη χορήγηση φαίνεται ότι είναι καλύτερα αποδεκτή από τους ασθενείς και διευκολύνει την συμμόρφωση στη θεραπεία. Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς στη μελέτη Bonvina Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO)προτίμησαν μία δόση ανά μήνα (71.4%) από την άπαξ εβδομαδιαία δόση (28.6%) επικαλούμενοι ευκολία της επί μακρού χρήσης, και βελτιωμένα επίπεδα ανοχής [12]. Στη μελέτη PERsistence Study of Ibandronate verSus aledronaTe (PERSIST) UK μία τυχαιοποιημένη ανοικτή σύγκριση μεταξύ μηνιαίας χορήγησης ιμπαδρονάτης και εβδομαδιαίας χορήγησης αλενδρονάτης η διατήρηση επί μακρόν λήψης ήταν 56.6% και 38.6% αντίστοιχα [52]. Οι χρήστες μηνιαίας από του στόματος ιμπαδρονάτης σε μια μελέτη βάσης δεδομένων ήταν κατά 38% πιο πιθανό να παραμείνουν στη θεραπεία στους 9 μήνες σε σύγκριση με τους χρήστες διφωσφονικών άπαξ εβδομαδιαίως (P<0.0001 προσαρμοσμένη για ηλικία και νοσογόνες καταστάσεις) [53]. Η ενδοφλέβια θεραπεία επίσης παρέχει συμμόρφωση, ανοχή και πλεονεκτήματα προτίμησης για ορισμένες ομάδες ασθενών. Γυναίκες που είχαν διακόψει την αγωγή με ημερήσια ή εβδομαδιαία χορηγούμενα διφωσφονικά λόγω γαστρεντερικών διαταραχών ανέφεραν ύφεση των συμπτωμάτων και καλύτερη συμμόρφωση μετά ανά τρίμηνο ενδοφλέβια ή άπαξ μηνιαία από του στόματος χορήγηση ιμπανδρονάτης. 83% των ληπτών ενδοφλέβιας ιμπανδρονάτης άνα τρίμηνο και 70% των ληπτών από του στόματος ιμπανδρονάτης ανά μήνα συνέχισαν κανονικά την αγωγή τους μετά από 12 μήνες [13]. Το χορηγούμενο ενδοφλεβίως ζολενδρονικό οξύ άπαξ ετησίως σε 2 ξεχωριστές μελέτες προτιμήθηκε από την εβδομαδιαία χορήγηση αλενδρονάτης από 79% και 66%των ασθενών που άλλαξαν από το δεύτερο σκεύασμα στο πρώτο [14,15].

Ακόμα και μικρές δυσκολίες στην λήψη διφωσφονικών μπορεί να αποτελέσουν σημαντικά εμπόδια για την παραμονή στη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Οι ιατροί πρέπει να εργαστούν μαζί με τους ασθενείς για την επιλογή της καλύτερα ανεκτής αγωγής και να υποστηρίζουν τη συνέχιση της θεραπείας. Τηλεφωνικές ή ταχυδρομικές ειδοποιήσεις βοηθούν τους ασθενείς να παραμείνουν πιστοί στο πρόγραμμα της θεραπείας τους. Ένα πρόγραμμα υποστήριξης όλων των ασθενών που ελάμβαναν ιμπαδρονάτη άπαξ μηνιαίως στη Μεγάλη Βρετανία βελτίωσε την συμμόρφωση κα την παραμονή στη θεραπεία των ασθενών αυτών [52]. Ο NOF παρέχει συμβουλές συμμόρφωσης, ομάδες υποστήριξης και επικοινωνίας των ασθενών μέσω διαδικτύου. Η ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών μπορεί να επιτύχει ως και 100% συμμόρφωση για την περίοδο στην οποία η έγχυση είναι αποτελεσματική (3 μήνες για την ιμπανδρονάτη και 12 για το ζολεδρονικό οξύ). Το κατάλληλο διφωσφονικό σκεύασμα είναι αυτό που ο ασθενής θα δεχτεί να λάβει και θα παραμείνει επί μακρόν σε θεραπεία.

Συμπέρασμα

Τα προσφάτως εγκεκριμένα σκευάσματα διφωσφονικών με μηνιαία, 3μηνιαία και ετήσια χορήγηση έχουν αποδειχθεί ότι είναι καλώς ανεκτά και αποτελεσματικά ενάντια στην εμφάνιση ΜΣΚ, παρουσιάζοντας όμοια ή και ανώτερη αύξηση των επιπέδων οστικής πυκνότητας και μείωση του κινδύνου για τέτοια κατάγματα σε σύγκριση με συχνότερα χρησιμοποιούμενα σκευάσματα. Η προστασία από τα μη σπονδυλικά κατάγματα με τη λήψη διφωσφονικών είναι δυνατό να επιτευχθεί με καλή συμμόρφωση και παραμονή επί μακρόν στην λαμβανόμενη αγωγή. Με βάση τα ανωτέρω, τα από στόματος και τα ενδοφλεβίως χορηγούμενα σκευάσματα παρατεταμένων διαλειμμάτων βελτιώνουν σε πραγματικές συνθήκες την αποτελεσματικότητα ενάντια στα μη σπονδυλικά κατάγματα σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση.

Correspondence
Efstathios Ballas,
ATTIKON University Hospital
1 Rimini str, PC 124 62, Haidari, Greece
E-mail: efstathios.ballas@gmail.com

Αλληλογραφία
Ευστάθιος Μπάλλας,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ,
Ρίμινι 1, ΤΚ 124 62, Χαϊδάρι
E-mail: efstathios.ballas@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2008.
2. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. J Bone Miner Res. 2007; 22:465-475.
3. Fink HA, Ensrud KE, Nelson DB, et al. Disability after clinical fracture in postmenopausal women with low bone density: the fracture intervention trial (FIT). Osteoporos Int 2003;14:69-76.
4. Leibson CL, Tosteson AN, Gabriel SE, Ransom JE, Melton LJ. Mortality, disability, and nursing home use for persons with and without hip fracture: a population-based study. J Am Geriatr Soc. 2002; 50:1644-1650.
5. Mazanec D. Osteoporosis screening: time to take responsibility. Arch Intern Med 2004; 164:1047-1048.
6. Gourlay M. Osteoporosis management: out of subspecialty practice and into primary care. Am Fam Physician 2004; 70:1219-1220.
7. Dawson-Hughes B, Tosteson AN, Melton LJ 3rd, et al. Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA [published online ahead of print February 22, 2008]. Osteoporos Int 2008; 19:449-458.
8. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX® and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Int 2008; 19:385-397.
9. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. Int 2007; 18:1033-1046.
10. Kanis JA. FRAX® WHO Fracture Risk Assessment Tool. Available at http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.htmAccessed March 3, 2008.
11. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. Mayo Clin Proc 2006; 81:1013-1022.
12. Emkey R, Koltun W, Beusterien K, et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). Curr Med Res Opin 2005; 21:1895-1903.
13. Lewiecki EM, Babbitt AM, Piziak VK, Ozturk Z, Bone HG. Adherence to and gastrointestinal tolerability of monthly oral or quarterly intravenous ibandronate in women with previous intolerance to oral bisphosphonates: a 12-month, open-label prospective evaluation. Clin Ther 2008; 30:605-621.
14. McClung M, Recker R, Miller P, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. Bone 2007; 41:122-128.
15. Saag K, Lindsay R, Kriegman A, Beamer E, Zhou W. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. Bone 2007; 40:1238-1243.
16. Chesnut IC, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2004; 19:1241-1249.
17. Marcus R, Wong M, Heath H 3rd, Stock JL. Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint. Endocr Rev 2002; 23:16-37.
18. Zizic TM. Pharmacologic prevention of osteoporotic fractures. Am Fam Physician 2004; 70:1293-1300.
19. McCarus DC. Fracture prevention in postmenopausal osteoporosis: a review of treatment

options. Obstet Gynecol Surv 2006; 61:39-50.
20. MacLean C, Newberry S, Maglione M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. Ann Intern Med 2008; 148:197-213.
21. Brown JP, Kendler DL, McClung MR, et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 2002; 71:103-111.
22. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. Aging (Milano) 2000; 12:1-12.
23. Wells G, Cranney A, Peterson J, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2008:CD004523.
24. Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2008:CD001155.
25. Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. Osteoporos Int 2007; 18:25-34.
26. Grima DT, Papaioannou A, Thompson MF, Pasquale MK, Adachi JD. Greater first year effectiveness drives favorable cost-effectiveness of brand risedronate versus generic or brand alendronate: modeled Canadian analysis. Osteoporos Int 2008; 19:687-697.
27. Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, Saag KG, Delzell E. RisedronatE and ALendronate Intervention over Three Years (REALITY): minimal differences in fracture risk reduction [published online ahead of print October 23, 2008]. Osteoporos Int 2008.
28. Miller PD. Non-vertebral fracture risk reduction with oral bisphosphonates: challenges with interpreting clinical trial data. Curr Med Res Opin 2008; 24:107-119
29. Zaidi M, Epstein S, Harris ST, Kohles JD, Chesnut CH. Progression of efficacy with ibandronate: a paradigm for the development of new bisphosphonates. Ann N Y Acad Sci 2007; 1117:273-282
30. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. Ann Rheum Dis 2006; 65:654-661
31. Stakkestad JA, Lakatos P, Lorenc R, Sedarati F, Neate C, Reginster JY. Monthly oral ibandronate is effective and well tolerated after 3 years: the MOBILE long-term extension [published online ahead of print January 8, 2008]. Clin Rheumatol 2008; 27:955-960.
32. Miller PD, Epstein S, Sedarati F, Reginster JY. Once-monthly oral ibandronate compared with weekly oral alendronate in postmenopausal osteoporosis: results from the head-to-head MOTION study. Curr Med Res Opin 2008; 24:207-213.
33. Harris ST, Blumentals WA, Poston S, Silverman S. Fracture risk with once-monthly oral ibandronate compared with weekly bisphosphonates: primary and sensitivity analyses from the eValuation of IBandronate Efficacy (VIBE) database fracture study. Paper presented at: American Society of Bone and Mineral Research 30th Annual Meeting; September 12-16, 2008; Montreal, Quebec, Canada. Poster 408.
34. Delmas PD, Benhamou CL, Man Z, et al. Monthly dosing of 75 mg risedronate on 2 consecutive days a month: efficacy and safety results. Osteoporos Int 2008; 19:1039-1045.
35. Delmas PD, McClung MR, Zanchetta JR, et al. Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Bone 2008; 42:36-42.
36. Eisman JA, Civitelli R, Adami S, et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. J Rheumatol 2008; 35:488-497.
37. Cranney A, Wells GA, Yetisir E, et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data [published online ahead of print July 29, 2008]. Osteoporos Int 2008.
38. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007; 356:1809-1822.

39. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N Engl J Med 2007; 357:1799-1809.
40. Strampel W, Emkey R, Civitelli R. Safety considerations with bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. Drug Saf 2007; 30:755-763.
41. US Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: bisphosphonates.
42. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res 2007; 22:1479-1491
43. Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and atrial fibrillation. N Engl J Med 2007; 356:1895-1896.
44. Heckbert SR, Li G, Cummings SR, Smith NL, Psaty BM. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. Arch Intern Med 2008; 168:826-831.
45. Sorensen HT, Christensen S, Mehnert F, et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. BMJ 2008; 336:813-816.
46. US Food and Drug Administration. Early communication of an ongoing safety review. Bisphosphonates: alendronate (Fosamax, Fosamax Plus D), etidronate (Didronel), ibandronate (Boniva), pamidronate (Aredia), risedronate (Actonel, Actonel w/Calcium), tiludronate (Skelid) and zoledronic acid (Reclast, Zometa).
47. US Food and Drug Administration. Update of safety review follow-up to the October 1, 2007 early communication about the ongoing safety review of bisphosphonates. Bisphosphonates: alendronate (Fosamax, Fosamax Plus D), etidronate (Didronel), ibandronate (Boniva), pamidronate (Aredia), risedronate (Actonel, Actonel w/Calcium), tiludronate (Skelid) and zoledronic acid (Reclast, Zometa).
48. Croom KF, Scott LJ. Intravenous ibandronate: in the treatment of osteoporosis. Drugs 2006; 66:1593-1601.
49. Kamel HK. Update on osteoporosis management in long-term care: focus on bisphosphonates. J Am Med Dir Assoc 2007; 8:434-440.
50. Solomon DH, Avorn J, Katz JN, et al. Compliance with osteoporosis medications. Arch Intern Med 2005; 165:2414-2419.
51. Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, Oster G. Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 2006; 17:1645-1652.
52. Cooper A, Drake J, Brankin E. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. Int J Clin Pract 2006; 60:896-905.
53. Emkey R, Silverman S, Harley C, Barr CE, Poston S. Women are more persistent with monthly ibandronate versus weekly bisphosphonates: results from a retrospective database. Osteoporos Int 2007; 18:S226.

Το ρανελικό στρόντιο για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης

Κ. ΤΟΛΗΣ, Ε. ΜΠΑΛΛΑΣ, Σ. ΛΕΛΕΣ, Β.Ι. ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΟΥ, Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ, Π.Ι. ΠΑΠΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ
Α' Ορθοπαιδική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΑΤΤΙΚΟΝ Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο, Αθήνα

Περίληψη

Το ρανελικό στρόντιο είναι ένας νέος από του στόματος χορηγούμενος παράγοντας για τη θεραπεία των γυναικών με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, που μειώνει τον κίνδυνο των καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου. Στοιχεία για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του ρανελικού στροντίου προέκυψαν από δύο μεγάλες πολυεθνικές μελέτες, οι μελέτες SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) και TROPOS (Treatment Of Postmenopausal Osteoporosis). Η μελέτη SOTI αξιολόγησε την πρόληψη των σπονδυλικών καταγμάτων σε 1.649 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μέση ηλικία 69 ετών. Οι ασθενείς είχαν όλοι τουλάχιστον ένα προηγούμενο σπονδυλικό κάταγμα και χαμηλή οστική πυκνότητα (BMD) στη σπονδυλική στήλη (ισοδύναμη με Hologic T-score <-1.9). Η ομάδα με ρανελικό στρόντιο είχε 41% χαμηλότερο κίνδυνο για νέο σπονδυλικό κάταγμα από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου κατά την τριετή διάρκεια της μελέτης (σχετικός κίνδυνος [RR]=0,59 95% [CI]: 0,48-0,73 P<0.001). Η μελέτη TROPOS αξιολόγησε μη σπονδυλικά κατάγματα στην πρόληψη 5.091 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μέση ηλικία 77 ετών. Τα άτομα που ήταν ηλικίας 74 ετών και άνω (ή 70-74 ετών με έναν επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου) με χαμηλό BMD αυχένα του μηριαίου οστού (ισοδύναμη με ένα NHANES III [Τρίτη Εθνικη Ερευνητική Εξέταση Υγείας και Διατροφής] T-score<-2.2). Κατά τη διάρκεια της τριετούς μελέτης, υπήρξε μείωση κατά 16% σε όλα τα μη σπονδυλικά κατάγματα (RR=0,84 95% CI 0,702-0,995 P=0.04) και 19% μείωση κυρίως για τα μη σπονδυλικά κατάγματα. Η συνολική συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν διέφερε σημαντικά από το εικονικό φάρμακο και ήταν γενικά ήπιες και παροδικές, με πιο συνηθισμένες την ναυτία και την διάρροια. Το ρανελικό στρόντιο είναι μια χρήσιμη προσθήκη στην γκάμα των αντικαταγματικών διαθέσιμων θεραπειών σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση και είναι η μόνη αποδεδειγμένη θεραπεία που είναι αποτελεσματική στην ταυτόχρονη πρόληψη καταγμάτων των σπονδύλων και του ισχίου, σε γυναίκες ηλικίας 80 ετών και άνω.

Λέξεις κλειδιά: Ρανελικό στρόντιο, Οστεοπόρωση, Μετεμμηνοπαυσιακή, Πρόληψη σπονδυλικών καταγμάτων, Πρόληψη καταγμάτων ισχίου

Strontium ranelate for the treatment of postmenopausal osteoporosis

K. TOLIS, E. BALLAS, S. LELES, V.J. SAKELLARIOU, A.F. MAVROGENIS, P.J. PAPAGELOPOULOS
1st Department of Orthopaedics, Athens University Medical School, ATTIKON University Hospital, Athens

Summary

Strontium ranelate is a new orally administered agent for the treatment of women with postmenopausal osteoporosis that reduces the risk of vertebral and hip fractures. Evidence for the safety and efficacy of strontium ranelate comes from two large multinational trials, the SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) and TROPOS (Treatment Of Postmenopausal Osteoporosis) studies. The SOTI study evaluated vertebral fracture prevention in 1649 postmenopausal women with a mean age of 69 y. The subjects all had at least one previous vertebral fracture and a low spine bone mineral density (BMD) (equivalent to a Hologic spine T-score below -1.9). The strontium ranelate group had a 41% lower risk of a new vertebral fracture than the placebo group over the three-year study period (relative risk [RR]=0.59; 95% confidence interval [CI]: 0.48-0.73; p<0.001). The TROPOS study evaluated non-vertebral fracture prevention in 5091 postmenopausal women with a mean age of 77 y. The subjects were aged 74 y and over (or 70-74 y with one additional risk factor) and a low femoral neck BMD (equivalent to an NHANES III [Third National Health and Nutrition Examination Survey] T-score below -2.2). Over the three-year study period there was a 16% reduction in all non-vertebral fractures (RR=0.84; 95% CI 0.702-0.995; p=0.04) and a 19% reduction at the principal sites for non-vertebral fractures. The overall incidence

of adverse events did not differ significantly from placebo and were generally mild and transient, the most common being nausea and diarrhea. Strontium ranelate is a useful addition to the range of anti-fracture treatments available for treating postmenopausal women with osteoporosis and is the only treatment proven to be effective at preventing both vertebral and hip fractures in women aged 80 y and over.

Keywords: Strontium ranelate, Osteoporosis treatment, Postmenopausal women, Vertebral fracture prevention, Hip fracture prevention

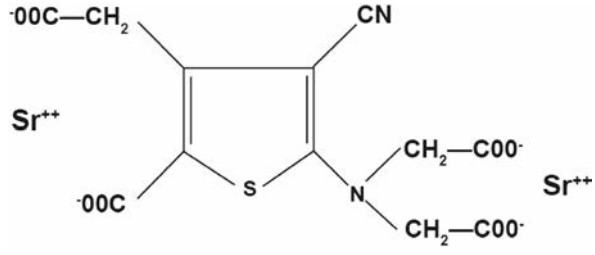
Εισαγωγή

Το ρανελικό στρόντιο είναι ένας νέος, από του στόματος (per os), χορηγούμενος παράγοντας, για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, με στόχο την μείωση του κινδύνου καταγμάτων του ισχίου και των σπονδύλων. Το στρόντιο, ως κατιόν στοιχείο, παρουσιάζει ομοιότητες με το ασβέστιο στην απορρόφησή του στο έντερο, την οστική ενσωμάτωση, καθώς και σχετικά υψηλή νεφρική σωληναριακή επαναρρόφηση [20]. Δεδομένου ότι ίχνη του είναι φυσικά παρόντα στο ανθρώπινο σώμα [31], η θεραπεία με το ρανελικό στρόντιο, απλά το καθιστά σταθερότερο για την ενσωμάτωσή του στο οστό. Έχει αποδειχθεί ότι μετά από 3 έτη συνεχούς χορήγησής του, η οστική αναλογία ατόμων στροντίου/ασβεστίου είναι περίπου 1/100 [5].

Το ρανελικό στρόντιο είναι αποτελεσματικό για τη θεραπεία των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με οστεοπόρωση (Πίνακας 1). Ο μηχανισμός δράσης του φαίνεται να είναι διαφορετικός από άλλες θεραπείες. Τα διφωσφονικά (bisphonates-BPs) [4,8,15,16] και οι Εκλεκτικοί Τροποποιητές Υποδοχέων Οιστρογόνων (Selective Estrogen Reseptor Modulators-SERMs) [11] είναι παράγοντες, που αντιτίθενται στην οστικη απορρόφηση. Η δράση τους συνίσταται στην κατάργηση της οστικής ανακατασκευής [10]. Αντίθετα, η ανθρώπινη ανασυνδυασμένη παραθορμόνη (PTH) είναι ένας παράγοντας, που λειτουργεί αναβολικά, ενισχύοντας τον σχηματισμό νέου οστού [17,23]. Έρευνες σε πειραματόζωα και in vitro μελέτες, καταδεικνύουν ότι το ρανελικό στρόντιο έχει ταυτόχρονα μια ήπια αναβολική και αντιοστεοκλαστική επίδραση στον οστίτη ιστό [7,19]. Πειραματικές μελέτες, στις οποίες χορηγήθηκε ρανελικό στρόντιο σε αρουραίους, κατέδειξαν αύξηση της αντοχής των οστών, του φλοιώδους και δοκιδώδους οστικού όγκου, και της μικροαρχιτεκτονικής, στοιχεία σαφή της ποιοτικής βελτίωσης των οστών [1]. Η θεραπεία με το ρανελικό στρόντιο μπορεί επομένως να χρησιμεύσει για να αποσυνδέσει την οστική απορρόφηση από την οστική κατασκευή, και να αποκαταστήσει την ισορροπία υπέρ της οστικής παραγωγής [32].

- Ρανελικό στρόντιο
- Διφωσφονικά
  - Αλενδρονάτη
  - Ιμπαδρονάτη
  - Ρισεδρονάτη
- Εκλεκτικοί τροποποιητές υποδοχέων οιστρογόνων (SERMS)
  - Ραλοξιφαίνη
- Παραθορμόνη (PTH)
  - Ανασυνδυασμένη ανθρώπινη PTH(1-34)
- Ασβέστιο και βιταμίνη D

Πίν. 1. Θεραπείες για μετεμμηνοπαυσιάκες γυναίκες με οστεοπόρωση.



Εικ. 1. Χημική δομή του ρανελικού στροντίου [19].

Η χημική δομή του ρανελικού στροντίου αποτελείται από δύο άτομα σταθερού στροντίου, σε συνδυασμό με το οργανικό ρανελικό οξύ (Εικόνα 1). Το στρόντιο είναι ενεργό συστατικό των οστών και αποτελεί το 34% του συνολικού βάρος του μορίου. Έτσι κάθε δόση 2 g του ρανελικού στροντίου αποδίδει 680 mg στοιχειακού στροντίου. Η ημερήσια δόση περιλαμβάνει την χορήγησή του σε σκόνη,που εμπεριέχεται σε φακελίσκο, και αναμιγνύεται με νερό, λαμβανόμενο πριν την νυχτερινη κατάκλιση. Η περίληψη των χαρακτηρι-

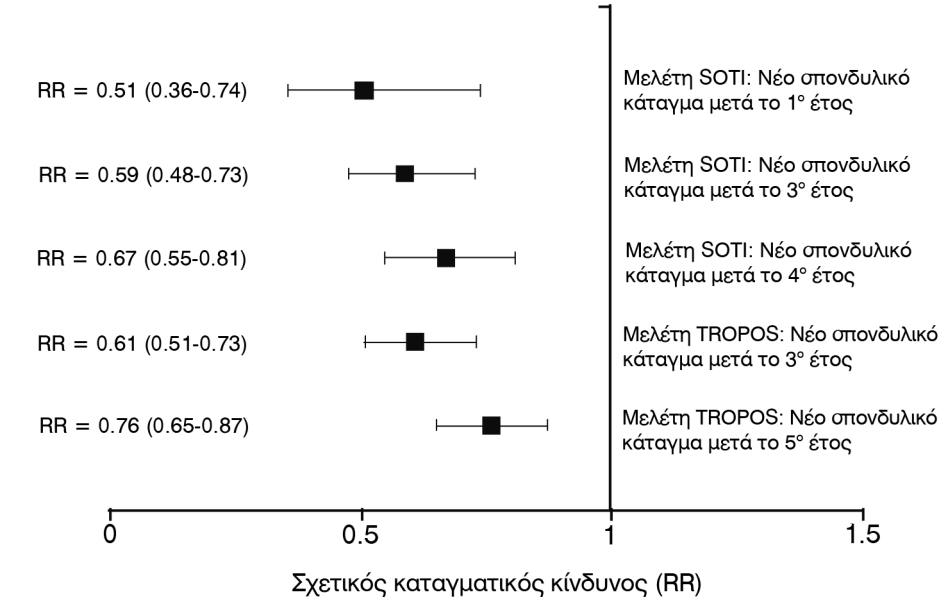
στικών του προϊόντος (SPC) αναφέρει ότι η παρεντερική του απορρόφηση είναι 25%. Αυτό είναι σύμφωνο με τα πορίσματα μιας πρόσφατης μετα-ανάλυσης, στην οποία διαπιστώθηκε ότι η μέση τιμή παρεντερικής απορρόφησης ήταν 22,3% [2]. Αν το ρανελικό στρόντιο συγχορηγείται με συμπληρώματα ασβεστίου, αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται σε διαφορετική ώρα της ημέρας (π.χ., στο μεσημεριανό φαγητό) για να αποφευχθεί η μείωση της εντερικής του απορρόφησης. Κατά παρόμοιο τρόπο, η απορρόφηση του στροντίου επηρεάζεται από την τροφή,και κυρίως τα γαλακτοκομικά. Συνιστάται, επομένως, να λαμβάνεται τουλάχιστον 2 ώρες μετά από αυτά τα προϊόντα.

Οι δύο πιο σημαντικές απαιτήσεις, από οποιαδήποτε θεραπεία για οστεοπόρωση, είναι, πρώτον, να έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλής, και δεύτερον ότι είναι αποτελεσματική στην μείωση του κινδύνου καταγμάτων. Αποδεικτικά στοιχεία για την ασφάλεια, και την αποτελεσματικότητα, του ρανελικού στροντίου προέρχονται από δύο μεγάλες πολυεθνικές κλινικές δοκιμές, την μελέτη SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) [22] και την μελέτη TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis) [26], οι οποίες βασίσονται στον έλεγχο σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων. Περαιτέρω κλινικά δεδομένα είναι διαθέσιμα από δύο προηγούμενες δοκιμές (τύπου Φάσης 2), την μελέτη STRATOS (Strontium Ranelate for the Treatment of Osteoporosis - Χορήγηση Ρανελικού στρόντιου για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης) [21] και την μελέτη PREVOS (Prevention of Osteoporosis - Πρόληψη της οστεοπόρωσης) [25]. Σε αυτές τις δοκιμές εξετάστηκε η επίδραση της κυμαινόμενης δόσης ρανελικού στροντίου, στην οστική πυκνότητα (BMD) και τους βιοχημικούς δείκτες των οστών, σε ασθενείς με εγκατεστημένα κατάγματα της σπονδυλικής στήλης και πρόωρα μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Επίσης, η μελέτη STRATOS παρείχε πληροφορίες για την επίδρασή του στον καταγματικό κίνδυνο (Fracture Risk).

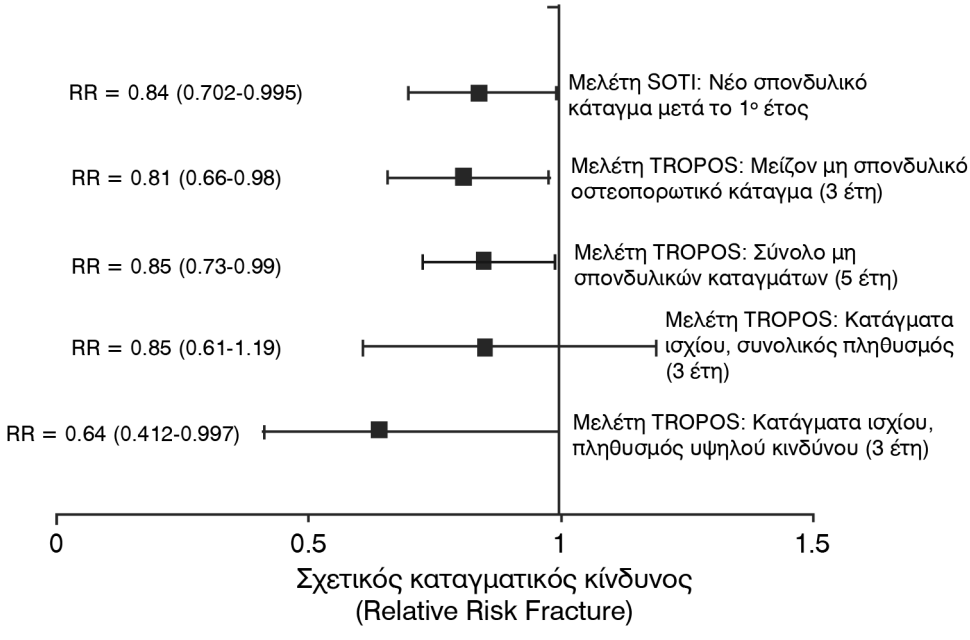
Πρόληψη των σπονδυλικών καταγμάτων με ρανελικό στρόντιο

Πρωταρχικός στόχος της δοκιμής SOTI [22] ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με ρανελικό στρόντιο, στην πρόληψη των καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης. Συνολικά, 1.649 γυναίκες (μέση ηλικία: 69 έτη) τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν είτε ρανελικό στρόντιο,σε δόση 2 g/ημέρα, ή εικονικό φάρμακο (placebo). Σε όλες χορηγήθηκαν συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D, στην συνιστώμενη ημερήσια δόση. Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν γυναίκες 50 ετών και άνω, με 5 έτη ή περισσότερα, μετά την εμμηνόπαυση, με ιστορικό ενός ή περισσότερων, σπονδυλικών καταγμάτων, καθώς και οστική πυκνότητα της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (BMD) μικρότερη από 0,840 g/cm^2, που αντιστοιχεί σε T-score<-2,4 για το φάσμα αναφοράς Slosman [30]. Πλάγιες ακτινογραφίες της σπονδυλικής στήλης πραγματοποιήθηκαν κατά την έναρξη της μελέτης, και στη συνέχεια σε ετήσια βάση, και αξιολογήθηκαν για την εμφάνιση νέων σπονδυλικών καταγμάτων, χρησιμοποιώντας την ημι-ποσοτική μέθοδο του Genant [14]. Στο τέλος του πρώτου έτους θεραπείας, υπήρχε 49% χαμηλότερος κίνδυνος ενός νέου ακτινογραφικού σπονδυλικού κατάγματος στην ομάδα του ρανελικού στροντίου, σε σύγκριση με την ομάδα placebo. Ο κίνδυνος κλινικά συμπτωματικού σπονδυλικού κατάγματος ήταν κατά 52% χαμηλότερος. Κατά τα 3 πρώτα έτη της μελέτης, η ομάδα του ρανελικού στροντίου είχε 41% χαμηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης ενός νέου ακτινολογικού σπονδυλικού κατάγματος, σε σχέση με όσους έλαβαν placebo, ενώ η συχνότητα εμφάνισης κλινικώς συμπτωματικού σπονδυλικού κατάγματος ήταν κατά 38% χαμηλότερη. Επίσης, σύμφωνα με τα δεδομένα της τετραετούς μελέτης SOTI, που σχετίζονται με τα κατάγματα [27], παρατηρήθηκε 33% μείωση του κινδύνου για νέο σπονδυλικό κάταγμα στην ομάδα του ρανελικού στροντίου, σε σύγκριση με την ομάδα placebo. Τα αποτελέσματα της μελέτης για το 1^ο, το 3^ο, και το 4^ο έτος συνοψίζονται στο Εικονα 2.

Η μελέτη TROPOS έδωσε περαιτέρω στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα του ρανελικού στροντίου, στην πρόληψη των σπονδυλικών καταγμάτων [26]. Παρότι δεν ήταν προτεραιότητα η μελέτη των καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης, 3640 από 5091 γυναίκες, που εντάχθησαν στη μελέτη TROPOS (ποσοστό 71%) πραγματοποίησαν ετήσιες ακτινογραφίες της σπονδυλικής στήλης. Από αυτούς τους 3.640 ασθενείς, τα δύο τρίτα (66,4%) δεν είχαν διεγνωσμένο σπονδυλικό κάταγμα κατά την ένταξή τους στην μελέτη. Κατά τα 3 πρώτα έτη της μελέτης, η συνολική μείωση του κινδύνου σπονδυλικών καταγμάτων ήταν 39%, ενώ στο 1^ο έτος η μείωση ήταν 45%. Η αντικαταγματική του δράση στα 3 έτη ήταν παρόμοια σε ασθενείς, με ή χωρίς σπονδυλικά κατάγματα κατά την έναρξη της μελέτης. Στα τριετή συγκεντρωτικά αποτελέσματα των μελετών SOTI και TROPOS συμπερι-



Εικ. 2. Αποτελέσματα στη μείωση των σπονδυλικών καταγμάτων μετά από θεραπεία με ρανελικό στρόντιο στις μελέτες SOTI και TROPOS [22,26,27]. Τα αποτελέσματα φαίνονται με τη μορφή του σχετικού κινδύνου [Relative Risk (RR)] και των 95% CI. *(SOTI: θεραπευτική παρέμβαση στην οστεοπόρωση της Σ.Σ.; TROPOS: θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης).*



Εικ. 3. Επίδραση του ρανελικού στροντίου στη μείωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων από τη μελέτη TROPOS [26,27]. Τα αποτελέσματα φαίνονται με τη μορφή του σχετικού κινδύνου [relative risk (RR)] και των 95% CI. *(TROPOS: Treatment of Postmenopausal Osteoporosis).*

ληφθηκαν 5.082 γυναίκες, οι οποίες αξιολογήθηκαν για τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων. Η γενική μείωση του κινδύνου καταγμάτων, σε αυτό το διάστημα, ήταν 40% [28]. Επίσης, στα πενταετή αποτελέσματα της μελέτης TROPOS, καταδεικνύεται 24% μείωση του κινδύνου σπονδυλικών καταγμάτων [27]. Παρά το γεγονός ότι τα στοιχεία των μελετών SOTI και TROPOS δείχνουν μια ελαφρά μείωση στην αντικαταγματική δράση, όσο αυξάνει η διάρκεια θεραπείας (Εικόνα 2), μια τέτοια τάση αναμένεται, λόγω της χρησιμοποιούμενης ανάλυσης Kaplan-Meier.

Μία ενδιαφέρουσα πτυχή των μελετών SOTI και TROPOS, σε σύγκριση με τις προηγούμενες μελέτες για την οστεοπόρωση, ήταν η, σχετικά, προχωρημένη ηλικία πολλών συμμετεχόντων [29]. Κατά την εναρξή τους, εντάχθηκαν 1.556 ασθενείς άνω των 80 ετών, (23,1% επί του συνολικού πληθυσμού των μελετών) [32]. Η ανάλυση των μελετών για τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων δεν έδειξε αλληλεπίδραση της θεραπείας με την ηλικία (p=0,652). Η μείωση σχετικού κινδύνου ήταν 37% (p=0.003) στις νεότερες γυναίκες (<70 ετών), 42% (p<0,001) σε γυναίκες 70-80 ετών, και 32% (p=0,013) στις ηλικιωμένες γυναίκες (≥80 ετών) [28].

Επίσης, στοιχεία για τα σπονδυλικά κατάγματα δημοσιεύθηκαν στη μελέτη STRATOS [21]. Ωστόσο, αυτή ήταν μια πολύ μικρότερη μελέτη, με μόνο 90 ασθενείς σε κάθε μία από τέσσερις ομάδες (placebo, 0,5, 1 και 2 g/ρανελικό στρόντιο την ημέρα), και για το σύνολο της διετούς μελέτης τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά.

Πρόληψη των μη σπονδυλικών καταγμάτων με ρανελικό στρόντιο

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ρανελικό στρόντιο, για την πρόληψη των μη σπονδυλικών καταγμάτων, ερευνήθηκε στην μελέτη TROPOS, όπου συμπεριλήφθηκαν 5091 γυναίκες, μέσης ηλικίας 77 ετών [26]. Κριτίρια ένταξης στην μελέτη ήταν η BDM, στον αυχένα του μηριαίου οστού, να είναι μικρότερη από 0,600 g/cm^2 (αντιστοιχία με T-score<-2,5 για το φάσμα αναφοράς Slosman) [30], γυναίκες ηλικίας 74 ετών και άνω, ή μεταξύ 70 ετών και 74 ετών και με τουλάχιστον έναν επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου, π.χ. ιστορικό προηγούμενων οστεοπορωτικών καταγμάτων ή οικογενιακό ιστορικό καταγμάτων. Όπως και στην δοκιμασία SOTI, τα τυχαιοποιημένα άτομα έλαβαν, είτε ρανελικό στρόντιο 2 g/ημέρα, είτε placebo. Ταυτόχρονα έλαβαν συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D, στις συνιστώμενες ημερήσιες δόσεις. Όλα τα μη σπονδυλικά κατάγματα καταγράφηκαν, με την εξαίρεση αυτών του κόκκυγα, του κρανίου, της γνάθου, του προσωπικού κρανίου, των φαλάγγων (άκρας χειρός-άκρου ποδός) και του αστραγάλου, δεδομένου ότι θεωρείται ότι δεν συνδέονται με την οστεοπόρωση. Κατά τριετή περίοδο παρακολούθησης σημειώθηκε μείωση 16%, σε όλα τα μη σπονδυλικά κατάγματα (Εικόνα 3). Για τα κύρια, μη σπονδυλικά καταγμάτα (ισχίο, πηχεοκαρπική, λεκάνη, ιερό, πλεύρα, στέρνο, κλείδα, βραχιόνιο) σημειώθηκε 19% μείωση του κινδύνου καταγμάτων. Συνολικά, ο σχετικός κίνδυνος κατάγματος του ισχίου ήταν μειωμένος κατά 15%, αλλά το ποσοστό αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό και η δοκιμασία δεν ήταν ικανή να διερευνήσει την αντικαταγματική αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, σε αυτήν την περιοχή. Ωστόσο, σε μια υποομάδα των ασθενών υψηλού κινδύνου, ηλικίας 74 ετών και άνω, και με T-score<-2,4 στον αυχένα του μηριαίου οστού (κατά NHANES III) υπήρξε κατά 36% μείωση του κινδύνου των καταγμάτων ισχίου (Εικόνα 3). Τα πενταετή αποτελέσματα της μελέτης TROPOS, δείχνουν συνεχιζόμενη μακροχρόνια αντικαταγματική δράση, με 15% μείωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων [27] (Εικόνα 3).

Η περιορισμένη μελέτη SOTI [22] δεν πέτυχε να διερευνήσει τον κινδύνου μη-σπονδυλικού κατάγματος. Τα μη σπονδυλικά καταγμάτα καταγράφηκαν σε 234 γυναίκες (112 στην ομάδα ρανελικού στροντίου και 122 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου) κατά την τριετή μελέτη. Η ανάλυση των στοιχείων, από τις μελέτες SOTI και TROPOS, κατέδειξε ολική μείωση του κινδύνου μη σπονδυλικού κατάγματος 15% [28]. Στην ομάδα των γυναικών, ηλικίας 80 ετών και άνω κατά την έναρξη των μελετών, η μείωση του κινδύνου μη-σπονδυλικού κατάγματος ήταν 31% [29].

Ασφάλεια των ασθενών στις μελέτες με ρανελικό στρόντιο

Κατά τη διάρκεια των μελετών SOTI και TROPOS συνολικά 3.352 ασθενείς έλαβαν ρανελικό στρόντιο, εκ των οποίων οι 2315 για τουλάχιστον 36 μήνες [22,26]. Η συνολική συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν διέφερε σημαντικά από το εικονικό φάρμακο, και όπου παρατηρήθηκαν ήταν, γενικά, ήπιες και παροδικές. Οι πιο συχνές ήταν η ναυτία (6,6% των ασθενών, που έλαβαν ρανελικό στρόντιο έναντι 4,3% εκείνων, που έλαβαν placebo) και η διάρροια (6,5% έναντι 4,6%).

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Ρανελικό στρόντιο (N=3352)	Εικονική θεραπεία (N=3317)
Ναυτία	222 (6.6%)	142 (4.3%)
Διάρροια	219 (6.5%)	154(4.6%)
Μαλακά κόπρανα	36 (1.1%)	6 (0.2%)
Κεφαλαλγία	101 (3.0%)	79 (2.4%)
Δερματίτιδα	69 (2.1%)	54 (1.6%)
Έκζεμα	50 (1.5%)	40 (1.2%)
Αλλεργική δερματίτιδα	50 (1.5%)	40 (1.2%)

Πίν. 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες του ρανελικού στροντίου όπως αυτές διαπιστώθηκαν από τις μελέτες SOTI [22] και TROPOS [26]. *(SOTI: Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention. TROPOS: Treatment of Postmenopausal Osteoporosis).*

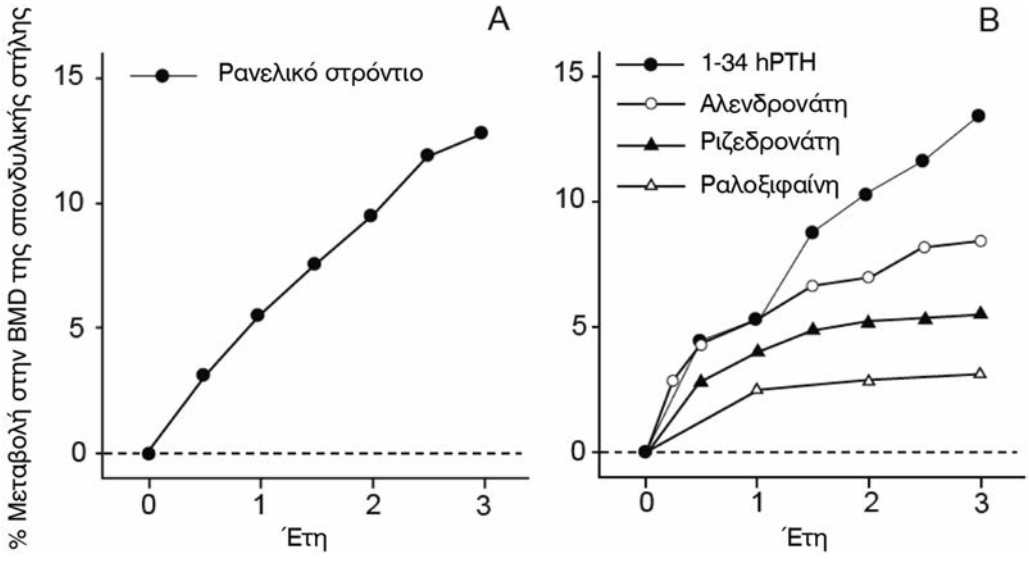
Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, που πιθανόν να αποδοθούν στο ρανελικό στρόντιο, και στις δύο μελέτες, παρατίθενται στον Πίνακα 2. Μετά από 3 μήνες, δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των ομάδων του ρανελικού στροντίου και του placebo, όσον αφορά τη ναυτία και την διάρροια. Και στις δύο μελέτες, παρατηρήθηκε μικρή μείωση της συγκέντρωσης του ασβεστίου και ήπια αύξηση των φωσφορικών στον ορό, στην ομάδα του ρανελικού στροντίου, όμως τόσο αυτές, όσο και άλλες μικρές αλλαγές στη βιοχημεία δεν είχαν κλινική σημασία.

Στις δύο κλινικές μελέτες Φάσης 2, η θεραπεία με ρανελικό στρόντιο βρέθηκε να σχετίζεται με αύξηση στην ετήσια συχνότητα εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ), συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής [32]. Η επίπτωση, που παρατηρήθηκε σε διάστημα 4 ετών, ήταν περίπου 0,7%, με σχετικό κίνδυνο 1,42. Η αιτία αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη. Το SPC συμβουλεύει ότι το ρανελικό στρόντιο πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για ΦΘΕ, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με προηγούμενο ιστορικό ΦΘΕ.

Το SPC ορίζει επίσης ότι το ρανελικό στρόντιο δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης <30 mL/min). Τα επίπεδα στροντίου στο πλάσμα θα είναι υψηλότερα σε αυτούς τους ασθενείς, και οι επιπτώσεις στα οστά δεν είναι γνωστά.

Η επίδραση του ρανελικού στροντίου στην οστική πυκνότητα

Όλες οι κλινικές δοκιμές του ρανελικού στροντίου [21,22,25,26] δείχνουν εντυπωσιακή αύξηση της BMD, συγκριτικά με τα διφωσφονικά (BPs) [4,8,15,16] και τα SERMs [11,23], δράση συγκρίσιμη με την αντίστοιχη της παραθορμόνης(PTH) [17,23] (Εικόνα 4). Μετά από τριέτη θεραπεία τα δεδομένα της μελέτης SOTI ανέδειξαν αυξήσεις της BMD, έναντι του placebo, 14.4% στη σπονδυλική στήλη, 9.8% στο ισχίο, και 8.3% στον μηριαίο αυχένα [22]. Άξιο αναφοράς αποτελεί ότι, αυτές οι μεγάλες αλλαγές, μπορούν να παρέχουν έναν χρήσιμο τρόπο παρακολούθησης της συμμόρφωσης του ασθενούς, στην θεραπευτική αγωγή [12]. Εντούτοις, η ερμηνεία των αυξήσεων της BMD, ως πραγματική αλλαγή στη οστική μάζα, πρέπει να γίνεται με προσοχή, επειδή ένα μεγάλο μέρος της επίδρασης του φαρμάκου οφείλεται στον υψηλότερο ατομικό αριθμό στροντίου (Z=38), έναντι του ασβεστίου (Z=20) (Blake και Fogelman, 2005). Όταν η BMD μετριέται με τη μέθοδο DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry - απορροφησιομετρία ακτίνας Χ διπλής ενέργειας), τα άτομα στροντίου στο οστό μειώνουν τις ακτίνες Χ εντονότερα από το ασβέστιο, οδηγώντας σε υπερεκτίμηση της BMD. Η επίδρασή του μελετήθηκε ποσοτικά από τους Pors και Nielsen [24], που κατασκεύασαν τα μοντέλα με περιεχόμενο μίγματα ασβεστίου και στροντίου υδροξυαπατίτη, τα οποία ανιχνεύθηκαν από διάφορα μηχανήματα DEXA. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι με μια μοριακή αναλογία του Sr/(Ca+Sr) 1%, προκαλείται υπερεκτίμηση της BMD κατά 10%. Εφόσον με την τριετή θεραπεία με ρανελικό στρόντιο προκύπτει μια μοριακή αναλογία περίπου 1%, είναι σαφές ότι ένα σημαντικό ποσοστό της αύξησης της BMD στα στοιχεία της κλινικής δοκιμασίας, μπορεί να εξηγηθεί από την αυξα-



Εικ. 4. (A) Δεδομένα από τη μελέτη SOTI [22] που δείχνει την επίδραση toy ρανελικού στροντίου (2 g/ημέρα) στην οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης (BMD) μετά από 3 χρόνια θεραπείας. Οι τιμές της BMD δεν έχουν προσαρμοστεί για το περιεχόμενο σε στρόντιο. **(B)** Μέση μεταβολή στην BMD της σπονδυλικής στήλης από την αρχική τιμή έως τα 3 έτη σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή σε 4 κλινικές μελέτες: (i) Ραλοξιφαίνη (60 mg/ ημέρα) [11]; (ii) Ρισεδρονάτη (5 mg/ ημέρα) [15]; (iii) Αλενδρονάτη (10 mg/ ημέρα) [16]; (iv) hPTH (1-34) και οιστρογόνα [17]. *(hPTH: Human recombinant parathyroid hormone. SOTI: Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention).*

νόμενη περιεκτικότητα των οστών σε στρόντιο [6].

Η πιο λεπτομερής ανάλυση του μεγέθους της λανθάνουσας τιμής της BMD, που προέρχεται από την θεραπεία με ρανελικό στρόντιο, είναι αυτή που περιλαμβάνεται στην έκθεση της μελέτης STRATOS [21]. Σε αυτήν, 17 ασθενείς υποβλήθηκαν σε βιοψία της λαγόνιας ακρολοφίας, ώστε να μετρηθεί η μάζα του στροντίου στο οστό (Bone Strontium Content-BSC) κατά το 1ο έτος, και 64 ασθενείς κατά το 2ο έτος. Σε κάθε περίπτωση βρέθηκε μία γραμμική σχέση, μεταξύ της BSC της λαγόνιας ακρολοφίας και της περιοχής κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης του στροντίου, στο πλάσμα, σε σχέση με το χρόνο (AUC), και αυτό χρησιμοποιήθηκε για να προβλέψει τις τιμές BSC, στους ασθενείς που δεν είχαν υποστεί βιοψία. Για την ομάδα της μελέτης STRATOS, που έλαβε ρανελικό στρόντιο 2 g/ημέρα, η μέση τιμή BSC στην λαγόνια ακρολοφία ήταν 0.8% στους 12 μήνες και 1.3% στα 2 έτη. Το SPC του ρανελικού στροντίου αναφέρει έναν παράγοντα 50%, για τη διόρθωση των μετρούμενων αλλαγών της BMD, στο τέλος της τριετούς θεραπείας. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την ερμηνεία των αλλαγών της BMD, στην διάρκεια της θεραπείας με το ρανελικό στρόντιο. Μελέτες με ραδιονουκλεοτίδια για την μακροπρόθεσμη διατήρηση του στροντίου στα οστά [20], δείχνουν ότι ένα μεγάλο μέρος της λανθάνουσας τιμής της BMD, θα παραμείνει για τουλάχιστον 10 έτη από τη στιγμή της διακοπής τη θεραπείας [6].

Η επίδραση του ρανελικού στροντίου στους βιοχημικούς δείκτες του οστικού μεταβολισμού

Διαδοχικές μετρήσεις, των μεταβολών της οστικής πυκνότητας και των βιοχημικών δεικτών του οστικού μεταβολισμού, έχουν διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στον προσδιορισμό της κλινικής ανταπόκρισης της θεραπευτικής αγωγής, ατόμων με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση [4,8,10,11,15,17]. Παράδειγμα, με τα πιο ισχυρά διφωσφονικά υπάρχει σχεδόν άμεση (εντός μηνός) μείωση 30-50% στους βιοχημικούς δείκτες οστικής απορρόφησης, που ακολουθείται από μια παρόμοια αλλά καθυστερημένη (από 3 έως 6 μήνες), μείωση των δεικτών της οστικής ανακατασκευής [13]. Κατά την χρήση του ισχυρύ αναβολικού παράγοντα της ανθρώπινης ανασυνδυασμένης παραθορμόνης, παρατηρείται αύξηση της τάξης του 50% στους δείκτες, τόσο της οστικής παραγωγής, όσο και της οστικής απορρόφησης, εντός 6 μηνών από την

έναρξη της θεραπείας των ασθενών. Με βάση προκλινικές μελέτες, το ρανελικό στρόντιο πιστεύεται ότι προκαλεί αποσύζευξη του οστικού μεταβολικού κύκλου, ενισχύοντας τον οστικό σχηματισμό από τη μια, και καταστέλλοντας την οστική απορρόφηση από την άλλη [19].

Μετρήσεις βιοχημικών δεικτών πραγματοποιήθηκαν στην μελέτη SOTI [22], αλλά όχι στην μελέτη TROPOS [26]. Παράδοξο αποτελεί το γεγονός, ότι τα αποτελέσματα για τους βιοχημικούς δείκτες στην μελέτη SOTI εμφάνισαν ορισμένες ανεξήγητες διακυμάνσεις, τόσο στην ομάδα του ρανελικού στροντίου, όσο και στην ομάδα ελέγχου. Παρόλα αυτά, οι ερευνητές της μελέτης SOTI ανέφεραν ότι μετά από 3 μήνες θεραπείας, η συγκέντρωση στον ορό της ειδικής οστικής αλκαλικής φωσφατάσης (BALP), που αποτελεί δείκτη σχηματισμού των οστών, αυξήθηκε κατά 8,1% στην ομάδα του ρανελικού στροντίου , σε σύγκριση με αυτή του εικονικού φαρμάκου ($p<0,001$), ενώ η συγκέντρωση ορού του διασταυρούμενου C-τελοπεπτιδίου (C-Telopeptide cross links-CTX), που αποτελεί δείκτη οστικής απορρόφησης, ήταν χαμηλότερη κατά 12,2% ($p<0,001$), και οι αλλαγές αυτές διατηρήθηκαν σε όλη την τριετή μελέτη. Τα αποτελέσματα , για τους βιοχημικούς δείκτες από τη μελέτη SOTI, ως εκ τούτου φαίνεται να επιβεβαιώνουν το αναμενόμενο αποτέλεσμα μιας ήπιας (σε σύγκριση με έναν ισχυρό αναβολικά παράγοντα) ενίσχυσης της οστεοπαραγωγής, καθώς και μίας ήπιας (σε σύγκριση με τους ισχυρούς αντιαπορροφητικούς παράγοντες) καταστολής της οστικής απορρόφησης, και είναι σύμφωνες τα αποτελέσματα των προκλινικών μελετών, τόσο σε πειραματόζωα, όσο και in vitro [1,7,19].

Πληροφορίες για τους βιοχημικούς δείκτες προέκυψαν, επίσης, και με τις μελέτες STRATOS [21] και PREVOS [25]. Ωστόσο, οι δύο αυτές μελέτες ήταν μικρότερες από ότι η κλινική έρευνα SOTI, με τους ασθενείς να τυχαιοποιούνται βάσει διαφορετικών θεραπευτικών δόσεων. Στη μελέτη STRATOS η BALP αυξήθηκε κατά 11% σε 24 μήνες στην ομάδα, που έλαβε ρανελικό στρόντιο σε δόση 2 g/ημέρα ($p<0.05$), ενώ η απέκκριση του διασταυρούμενου N-τελοπεπτιδίου του κολλαγόνου τύπου 1 (N-Telopeptide pyridinoline - NTX) μειώθηκε κατά 10,1%, σε σύγκριση με την ομάδα placebo, το ίδιο χρονικό σημείο. Στη μελέτη PREVOS παρόμοιες τάσεις παρατηρήθηκαν, αλλά οι περισσότερες διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Η επίδραση του ρανελικού στροντίου στην οστική ιστομορφομετρία

Ιδιαίτερης σημασίας στις μελέτες του ρανελικού στροντίου, αποτελεί η πραγματοποίηση λαγόνιων οστικών βιοψιών, ώστε να αξιολογηθεί η ασφάλεια των οστών και ο μηχανισμός δράσης του φαρμάκου, σε επίπεδο οστίτη ιστού [21,26]. Δεδομένα οστικής ιστομορφομετρίας, από τους συμμετέχοντες στις μελέτες STRATOS, SOTI και TROPOS κατά την έναρξη της μελέτης, το 1ο, το 2ο, το 3ο, το 4ο και το 5ο έτος από την έναρξη της θεραπείας επεξεργάστηκαν, εκ νέου, από τον Arlot [3]. Αναλύθηκαν διαθέσιμα στοιχεία για 49 άτομα, που έλαβαν θεραπεία με ρανελικό στρόντιο μεταξύ 1ου και 5ου έτους, και για 87 άτομα, πουανήκαν στην ομάδα placebo ή σε αυτούς, που θα λάμβαναν ρανελικό στρόντιο, κατά την πρώτη ημέρα τυχαιοποίησης. Η θετική επίδραση του ρανελικού στροντίου στην οστεοπαραγωγή επιβεβαιώθηκε, από την υψηλότερη οστεοβλαστική επιφάνεια, των υπό θεραπεία ασθενών, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία, και από το μεγαλύτερο ποσοστό εναπόθεσης ανόργανων στοιχείων (Mineral Apposition Rate - MAR) στο φλοιώδες και σπογγώδες οστούν. Όσον αφορά τα ποιοτικά χαρακτηριστικά των οστών, η μείωση του πάχους του οστεοειδούς διαπιστώθηκε ότι ήταν σημαντικά χαμηλότερη, και η MAR σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς, που έλαβαν θεραπεία. Συνολικά, τα αποτελέσματα είναι σύμφωνα με την ήπια διέγερση της οστεοπαραγωγής.

Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματα των μελετών SOTI και TROPOS, επιβεβαιώνουν ότι το ρανελικό στρόντιο είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία για την πρόληψη των σπονδυλικών καταγμάτων, και των καταγμάτων του ισχίου, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση. Η μείωση κατά 40% του κινδύνου σπονδυλικών καταγμάτων [28] είναι παρόμοια με αυτή που βρέθηκε σε μελέτες, που αφορούσαν άλλα αντιοστεοπορωτικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων της αλενδρονάτη [4], της ρισενδρονάτης [15], της ιβανδρονάτης [8], και της ραλοξιφαίνης [11]. Το ρανελικό στρόντιο έχει επίσης αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο των μη σπονδυλικών καταγμάτων κατά 15% [28]. Αυτό περιλαμβάνει την πρόληψη των καταγμάτων του ισχίου σε ηλικιωμένους ασθενείς, με BMD του μηριαίου αυχένα και T-score, σύμφωνα με τη διάγνωση της οστεοπόρωσης. Είναι ενδιαφέρον ότι το ρανε-

λικό στρόντιο είναι η μόνη αποδεδειγμένη θεραπεία, που είναι αποτελεσματική στην πρόληψη, τόσο σπονδυλικών, όσο και μη σπονδυλικών καταγμάτων, σε ασθενείς ηλικίας 80 ετών και άνω [29]. Τα αποτελέσματα των οστικών βιοψιών και των μετρήσεων των οστικών βιοχημικών δεικτών, φαίνεται να επιβεβαιώνουν την υπόθεση ότι το ρανελικό στρόντιο μπορεί να έχει διπλό τρόπο δράσης. Εχει, δηλαδή, την ικανότητα να μεταβάλλει την ισορροπία του οστικού κύκλου, υπέρ της οστεοπαραγωγής. Καμία μελέτη δεν έχει εξετάσει ακόμη το πλεονέκτημα του συνδυασμού του ρανελικού στροντίου με άλλη θεραπεία, για παράδειγμα με ένα διφωσφονικό. Θεωρητικά, η συγχορήγηση του ρανελικού στροντίου με ένα ισχυρό διφωσφονικό, θα μπορούσε να ευνοήσει, τόσο την πρόσληψη, όσο και στην φαρμακολογική δράση του στροντίου στα οστά, λόγω της μείωσης της οστεοβλαστικής δραστηριότητας από το διφωσφονικό. Σε πολλούς ασθενείς η θεραπεία με ρανελικό στρόντιο έχει μια εντυπωσιακή επίδραση στην οστική πυκνότητα (BMD), ενώ η αύξηση αυτή μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμο μέσο για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης του ασθενούς στην χορηγούμενη θεραπευτική αγωγή [12]. Ωστόσο, είναι απαραίτητη η γνώση ότι τουλάχιστον το 50% της παρατηρούμενης αύξησης της BMD είναι λανθάνουσα, και προκαλείται από την υψηλή περιεκτικότητα των οστών σε στρόντιο [32]. Αυτή η λανθάνουσα τιμή θα παραμείνει για πολλά χρόνια μετά τη διακοπή της θεραπείας, και θα πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την ερμηνεία των μελλοντικών ελέγχων της BMD, σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με ρανελικό στρόντιο [6].

Correspondence
Konstantinos Tolis,
Rimini 1, PC 124 62, Haidari,
ATTIKON University Hospital
E-mail: dctolis@hotmail.com

Αλληλογραφία
Κωνσταντίνος Τόλης,
Ρίμινι 1, ΤΚ 124 62, Χαϊδάρι,
ATTIKON Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
E-mail: dctolis@hotmail.com

Βιβλιογραφία

1. Ammann P, Shen V, Robin B, et al (2004). Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats. J Bone Miner Res 19:2012-20.
2. Apostoaei AI (2002). Absorption of strontium from the gastrointestinal tract into plasma in healthy human adults. Health Phys 83:56-65.
3. Arlot ME, Delmas P, Burt-Pichat B, et al (2005). The effects of strontium ranelate on bone remodelling and bone safety assessed by histomorphometry in patients with postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res, 20 (Suppl.1):S22-3.
4. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al (1996). Randomised trial of the effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Lancet 348:1535-41.
5. Blake GM, Fogelman I (2005). Long-term effect of strontium ranelate treatment on BMD. J Bone Miner Res 20:1901-4.
6. Blake GM, Fogelman I (2006). Theoretical model for the interpretation of BMD scans in patients stopping strontium ranelate treatment. J Bone Miner Res 21:1417-24.
7. Canalis E, Hott M, Deloffre P, et al (1996). The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. Bone 18:517-23.
8. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, et al (2004). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 19:1241-9.
9. Dahl SG, Allain P, Marie PJ, et al (2001). Incorporation and distribution of strontium in bone. Bone 28:446-53.
10. Eastell R, Barton I, Hannon RA, et al (2003). Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. J Bone Miner Res 18:1051-6.
11. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al (1999). Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. JAMA 282:637-45.
12. Fogelman I, Blake GM (2005). Strontium ranelate for the treatment of osteoporosis. BMJ 330:1400-1.
13. Garnero P, Shih WCJ, Gineyts E, et al (1994). Comparison of new biochemical markers of bone

turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. J Clin Endocrinol Metab 79:1693-700.
14. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, et al (1993). Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res 8:1137-48.
15. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al (1999). Effects of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. JAMA 282:1344-52.
16. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al (1995). Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 333:1437-43.
17. Lindsay R, Nieves J, Formica C, et al (1997). Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. Lancet 350:550-5.
18. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, et al (1998). Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. Osteoporosis Int 8:468-89.
19. Marie PJ, Hott M, Modrowski D, et al (1993). An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. J Bone Miner Res 8:607-15.
20. Marshall JH, Lloyd EL, Rundo J, et al (1973). Alkaline earth metabolism in adult man. A report prepared by a task group of Committee 2 of the International Commission on Radiological Protection (ICRP Publication 20). Health Phys 24:129-221.
21. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, et al (2002). Strontium ranelate: dose- dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis - a 2-year randomised placebo controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 87:2060-6.
22. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al (2004). The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 350:459-68.
23. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al (2001). Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 344:1434-41.
24. Pors Nielsen S, Slosman D, Sorensen OH, et al (1999). In uence of strontium on bone mineral density and bone mineral content measurements by dual x-ray absorptiometry. J Clin Densitom 2:371-9.
25. Reginster JY, Deroisy R, Dougados M, et al (2002). Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: the randomised, two-year, double-masked, dose ranging, placebo-controlled PREVOS trial. Osteoporosis Int 13:925-31. Clinical Interventions in Aging 2006:1(4).
26. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al (2005). Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. J Clin Endocrinol Metab 90:2816-22.
27. Reginster JY, Meunier PJ, Roux C, et al (2006). Strontium ranelate: an anti-osteoporotic treatment demonstrating vertebral and nonvertebral antifracture efficacy over 5 years in postmenopausal osteoporotic women. Osteoporosis Int 17(Suppl.2):S138.
28. Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J, et al (2006). Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. J Bone Miner Res 21:536-42.
29. Seeman E, Vellas B, Benhamou C, et al (2006). Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonverebral fractures in women eighty years of age and older. J Bone Miner Res 21:1113-20.
30. Slosman DO, Rizzoli R, Pichard C, et al (1994). Longitudinal measurements of regional and whole body bone mass in young healthy adults. Osteoporosis Int 4:185-90.
31. Sowden EM, Stitch SR (1957). Trace elements in human tissue: estimation of the concentrations of stable strontium and calcium in human bone. Biochem J 67:104-9.
32. [SPC] Summary of product characteristics (2004). Summary of product characteristics. Protelos (Strontium ranelate 2 g granules). Neuilly-sur-Seine, France: Les Laboratories Servier.

Σύγχρονες απόψεις για τη νόσο Paget των οστών

Ι.Π. ΣΟΦΙΑΝΟΣ[1], Β.Ι. ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΟΥ[2], Η. ΚΩΤΟΥΛΑΣ[1], Σ. ΚΥΡΙΑΚΟΠΟΥΛΟΣ[1], Σ. ΓΑΛΑΝΑΚΟΣ[3], Ν. ΜΠΑΔΗΛΑΣ[1], Ι. ΤΑΓΚΑΛΕΓΚΑΣ[1]

[1] Ορθοπαιδική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Λιβαδειάς
[2] 1η Ορθοπαιδική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ
[3] 4η Ορθοπαιδική Κλινική ΓΝΑ ΚΑΤ

Περίληψη

Η νόσος Paget των οστών, είναι μία αρκετά συχνή νόσος που χαρακτηρίζεται από εντοπισμένες εστίες οστικής εναλλαγής σε διάφορα σημεία του σκελετού. Η νόσος παραμένει συχνά ασυμπτωματική, αλλά μπορεί να εμφανίζεται και με άλγος των οστών και άλλες επιπλοκές, όπως οστεοαρθρίτιδα, παθολογικά κατάγματα, παραμόρφωση των οστών, κώφωση, σύνδρομα πιέσεως νεύρων και καρδιοκυκλοφορικές διαταραχές. Γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της νόσου, και γονιδιακές μεταλλάξεις, όπως στο γονίδιο Sequestosome 1 (SQSTM1) έχουν ανακαλυφθεί και ενοχοποιηθεί για την πρόκληση της νόσου Paget και άλλων σχετικών συνδρόμων. Περιβαλλοντικοί παράγοντες επίσης συμβάλλουν στην εμφάνιση και την βαρύτητα της νόσου. Πιθανοί εκλυτικοί παράγοντες της νόσου αναφέρονται η λοίμωξη με παραμυξοϊό, η ελλειμματική σε ασβέστιο δίαιτα και επαναλαμβανόμενη μηχανική φόρτιση του σκελετού. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου Paget απευθύνεται στην αναστολή της οστεοκλαστικής δραστηριότητας και συνεπαγόμενης οστικής απορρόφησης που κλινικά εκφράζεται με οστικό πόνο. Τα διφωσφονικά αποτελούν θεραπεία εκλογής για το οστικό άλγος που προέρχεται από την αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα του πάσχοντος τμήματος του σκελετού. Είναι εξαιρετικά αποτελεσματικά στην επιβράδυνση της οστικής εναλλαγής, την επούλωση των ενδεικτικών της νόσου εμφανών ακτινολογικά οστικών βλαβών και την αποκατάσταση φυσιολογικής ιστολογικής εικόνας, όμως δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματικότητα στην πρόοδο της νόσου από τη μακροχρόνια χορήγηση των διφωσφονικών. Επίσης, δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για τη θετική τους επίδραση στην πρόληψη της ανάπτυξης των επιπλοκών της νόσου και οπωσδήποτε απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τον πέραν αμφιβολίας καθορισμό των κλινικών αποτελεσμάτων της μακροχρόνιας χορήγησης τους.

Λέξεις κλειδιά: Νόσος Paget των οστών

Current concepts for Paget's disease of bone

I.P. SOFIANOS[1], V.I. SAKELLARIOU[2], E. KOTOULAS[1], S. KYRIAKOPOULOS[1], S. GALANAKOS[3], N. BADILAS[1], I. TAGKALEGKAS[1]

[1] Orthopaedic Department, General Hospital of Levadia, Levadia, Greece
[2] First Department of Orthopaedic Surgery, ATTIKON University General Hospital, Athens University Medical School, Athens, Greece
[3] Fourth Department of Orthopaedic Surgery, General Hopsital KAT, Athens, Greece

Summary

Paget's disease of bone is a common disease characterised by focal areas of increased bone turnover, affecting one or several bones throughout the skeleton. Paget's disease is often asymptomatic but can be associated with bone pain and other complications such as osteoarthritis, pathological fracture, bone deformity, deafness, and nerve compression syndromes. Genetic factors have an important role in this disease, and mutations have been identifi ed in four genes that cause Paget's disease and related syndromes. The most important of these is Sequestosome 1 (SQSTM1), which is a scaffold protein in the nuclear factor κB (NFκB) signalling pathway. Patients with SQSTM1 mutations have severe Paget's disease of bone and a high degree of penetrance with increasing age. Environmental factors also contribute. Most research has focused on paramyxovirus infection as a possible trigger, but evidence for this notion is conflicting. Other potential triggers include defi ciency of dietary calcium and repetitive mechanical loading of the skeleton. Medical management of Paget's disease of bone is based on giving inhibitors of osteoclastic bone resorption, and bisphosphonates are the treatment of first choice. Bisphosphonate therapy is primarily indicated for patients who have bone pain arising

from increased metabolic activity in affected bones. Bisphosphonate therapy is highly effective at reducing bone turnover, and it has been shown to heal radiological lesions and restore normal histology; however, the long-term effects of bisphosphonates on disease progression have not been adequately studied. No firm evidence as yet exists to show that bisphosphonates can prevent the development of complications of Paget's disease of bone, and further work is needed to address the eff ects of treatment on long-term clinical outcome.

Keywords: Paget's disease of bone

Επιδημιολογία

Η νόσος Paget των οστών προσβάλλει το 1-2% των ενηλίκων της λευκής φυλής ηλικίας άνω των 55 ετών. Η νόσος χαρακτηρίζεται από εστιακές ανωμαλίες των οστών, οφειλόμενες σε παθολογικά αυξημένη οστική εναλλαγή. Προσβάλλει ένα ή περισσότερα σημεία του σκελετού, με επικράτηση στον αξονικό σκελετό. Κατά συχνότητα οι προσβαλλόμενες περιοχές είναι τα οστά της λεκάνης κατά 70%, το μηριαίο κατά 55%, η οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης κατά 53%, τα οστά του κρανίου κατά 42% και η κνήμη κατά 32% [1]. Η επίπτωση της νόσου Paget αυξάνει σημαντικά με την αύξηση της ηλικίας. Στοιχεία από το Ηνωμένο Βασίλειο αναφέρουν ποσοστά προσβολής 8% στους άνδρες και 5% στις γυναίκες κατά την 8η δεκαετία της ζωής [2].

Υπάρχουν ευρείες εθνολογικές και γεωγραφικές διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης της νόσου, με το Ηνωμένο Βασίλειο να κατέχει την πρώτη θέση. Η νόσος βέβαια είναι επίσης συχνή στη δυτική και νότιο Ευρώπη [3] καθώς και στους Βρετανούς μετανάστες της Αυστραλίας, Νέας Ζηλανδίας και Νοτίου Αφρικής [4]. Από την άλλη, η νόσος είναι σπάνια στις Σκανδιναβικές χώρες, την Ινδική χερσόνησο, την Κίνα, την Ιαπωνία και σε άλλες χώρες της νοτιοανατολικής Ασίας [5,6]. Οι παρατηρήσεις αυτές υπαινίσσονται ότι γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της νόσου, όπως επίσης υπάρχουν ενδείξεις ότι το περιβάλλον τροποποιεί τους χαρακτήρες της νόσου. Έτσι, στο Ηνωμένο Βασίλειο και τη Νέα Ζηλανδία παρατηρείται ουσιαστική μείωση της συχνότητας, αλλά και της σοβαρότητας της κλινικής εικόνας της νόσου τα τελευταία 25 χρόνια [7,8], ενώ στις ΗΠΑ και την Ιταλία παραμένει σταθερά για το ίδιο διάστημα [9,10]. Αντίθετα, στη νότιο Ιταλία, τα τελευταία χρόνια σημειώνεται αύξηση της σοβαρότητας της νόσου [11]. Ενδιαφέρον επίσης είναι ότι αρχαιολογικές μελέτες δείχνουν παρόμοια συχνότητα εμφάνισης της νόσου στο Η.Β. τα τελευταία 500 χρόνια [12]. Οι λόγοι της μεταβολής της επίπτωσης της νόσου σε διάφορες χώρες τα τελευταία χρόνια, δεν είναι επαρκώς κατανοητοί, δίδονται όμως κάποιες πιθανές εξηγήσεις, όπως περιβαλλοντολογικές μεταβολές, ή μεταβολές του εθνολογικού προφίλ από εγκατάσταση μεταναστών που προέρχονται από περιοχές χαμηλής επίπτωσης, όπως η νοτιοανατολική Ασία και ή Ινδική χερσόνησος.

Παθοφυσιολογία

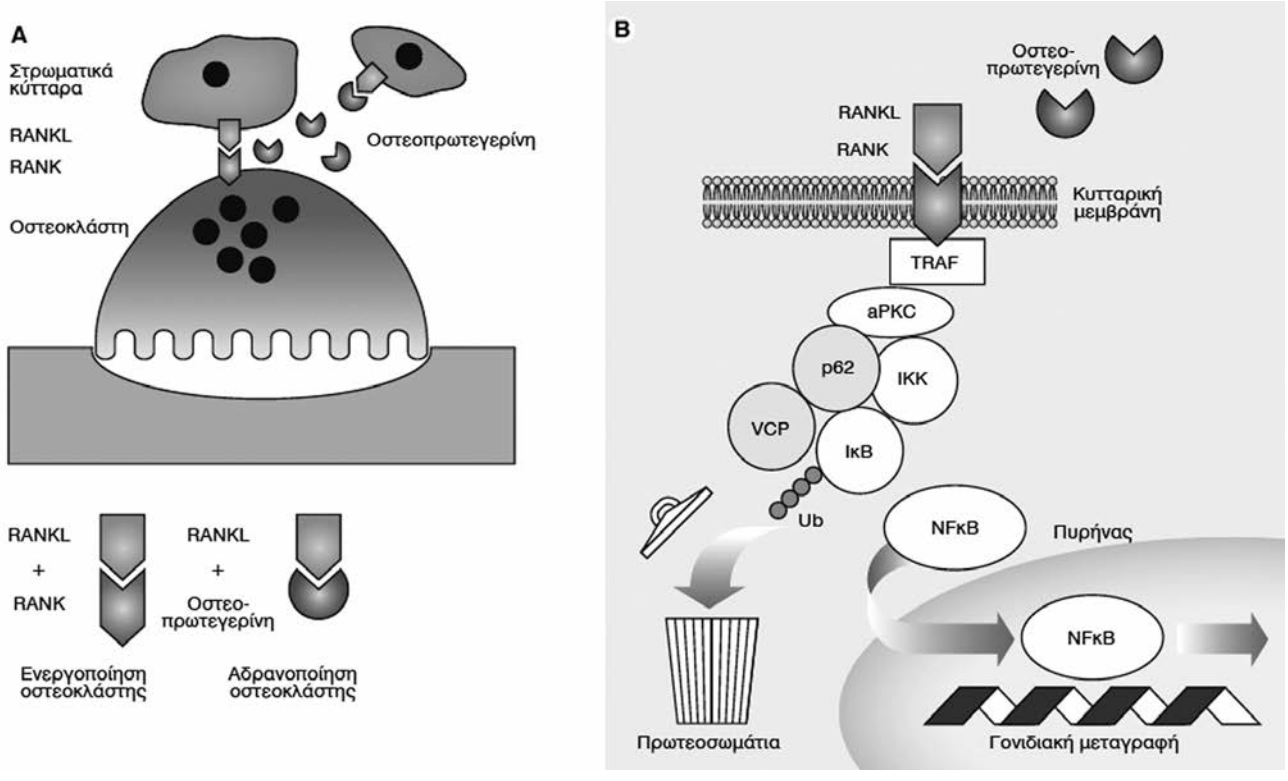
Οι περιοχές του οστού με τις χαρακτηριστικές βλάβες της νόσου Paget εμφανίζουν αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα και απορρόφηση οστίτη ιστού που συνδυάζεται και με άλλες ανωμαλίες όπως η ίνωση του μυελού, αγγειοβρίθεια του οστίτη ιστού και αυξημένη αλλά άναρχη παραγωγή και εναπόθεση οστίτη ιστού. Ιστολογικά, οι ανωμαλίες αυτές δίνουν στο οστό τη λεγόμενη μορφή μωσαϊκού όπου συνυπάρχουν περιοχές άμορφου και πεταλιώδους οστίτη ιστού [1]. Οι οστεοκλάστες αυξάνονται σε αριθμό και μέγεθος στις περιοχές των βλαβών και περιέχουν πολλούς περισσότερους πυρήνες απ' ότι οι φυσιολογικοί. Οι συγκεκριμένοι οστεοκλάστες επίσης περιέχουν χαρακτηριστικά έγκλειστα πυρηνικά σωματίδια, με μικροκυλινδρική μορφή, που κατά κάποιο τρόπο μοιάζουν με σωματίδια ιών [13]. Αυτά τα έγκλειστα δεν ευρίσκονται ειδικά και αποκλειστικά στους οστεοκλάστες της νόσου Paget. Παρόμοιες δομές αναφέρονται στην οστεοπέτρωση [14], την πυκνοδυσόστωση15 και σε μακροφάγα από ασθενείς με κληρονομική οξάλωση [16]. Παράλληλα, η ακριβής ταυτότητα αυτών των εγκλείστων δεν έχει καθορισθεί και παραμένουν αντικείμενο συζήτησης [17].

Η ταχεία οστική εναλλαγή στη νόσο Paget είναι υπεύθυνη για την παραγωγή οστίτη ιστού με αποδιοργανωμένη, μη φυσιολογική αρχιτεκτονική και συνεπώς μειωμένη μηχανική αντοχή. Έτσι οι ασθενείς είναι επιρρεπείς στην εμφάνιση καταγμάτων και παραμορφώσεων του σκελετού. Παραδοσιακά, η νόσος Paget θεωρείται νόσος των οστεοκλαστών. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι πρόδρομες μορφές οστεοκλαστών στο περιφερικό αίμα και στον μυελό των οστών ασθενών με νόσο Paget, επιδεικνύουν αυξημένη ευαισθησία

σε παράγοντες που διεγείρουν την οστική απορρόφηση, όπως η 1,25 διυδροξυ-βιταμίνη D και ο συνδέτης του υποδοχέα-ενεργοποιητή του πυρηνικού παράγοντα κΒ (NFκB): RANKL [18,19]. Η εμφάνιση ευμεγέθων οστεοκλαστών στη νόσο Paget, συνδυαζόμενη με το γνωστό ρόλο της οδού RANK-NFκB στην επιβίωση των οστεοκλαστών [20], οδήγησε σε συζητήσεις για πιθανό έλλειμμα στον φυσιολογικό ρυθμό απόπτωσης των οστεοκλαστών. Παρά το ελκυστικό αυτής της υποθέσεως που θα μπορούσε να εξηγήσει πολλά από τα χαρακτηριστικά της νόσου, δεν υπάρχει ακόμη πειραματική έρευνα και υποστήριξή της. Ενδείξεις ακόμη υπάρχουν για πιθανή συμμετοχή μεσεγχυματικών κυττάρων και οστεοβλαστών στην παθογένεια της νόσου. Αναλυτικότερα, οστεοβλάστες που λήφθηκαν και καλλιεργηθήκαν από περιοχές βλαβών της νόσου, επιδεικνύουν μη φυσιολογικά αυξημένη εμφάνιση γονιδίων όπως της IL1, IL6 και του dickkopf 1, τα οποία πιθανόν συμβάλλουν στην τοπική ανώμαλη οστική εναλλαγή που χαρακτηρίζει τη νόσο [21]. Επίσης, καλλιεργημένα πρόδρομα κύτταρα του μυελού των οστών από ασθενείς με νόσο Paget, επιδεικνύουν αυξημένη ροπή μετασχηματισμού σε οστεοκλάστες από παρόμοιες καλλιέργειες προερχόμενες από υγιή άτομα [22] και σε κάποιες μελέτες παρουσιάζουν και αυξημένη περιεκτικότητα και σε RANKL [23], αλλά όχι σε όλες [21]. Κάποιοι συγγραφείς παρατηρούν επίσης αυξημένες συγκεντρώσεις RANKL στην κυκλοφορία ατόμων με νόσο Paget, σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου [24]. Παρ' όλα αυτά, περισσότερες μελέτες απαιτούνται για την επιβεβαίωση του μηχανισμού ελέγχου παραγωγής του RANKL, που πράγματι εμφανίζεται στη νόσο Paget.

Παρά το ότι η αιτία της νόσου Paget δεν είναι επαρκώς κατανοητή, είναι εμφανές ότι γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο. Περίπου το 15% των ασθενών εμφανίζουν θετικό οικογενειακό ιστορικό [25,26], και από μια άλλη σκοπιά, ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου σε άτομα που έχουν πρώτου βαθμού συγγένεια με ασθενή, είναι 7-10 φορές μεγαλύτερη από τον γενικό πληθυσμό [25-27]. Σε πολλές εξάλλου οικογένειες με μέλη πάσχοντα από νόσο Paget, η νόσος περιγράφεται σαν κληρονομική κατά τον επικρατούντα σωματικό τύπο με υψηλή συχνότητα εμφάνισης κατά την 6η ή 7η δεκαετία της ζωής [28-30]. Τα τελευταία χρόνια ανακαλύφθηκαν μεταλλάξεις σε τέσσερα γονίδια, οι οποίες ενοχοποιούνται για τη νόσο Paget, ή συγγενή σύνδρομα [31]. Το σπουδαιότερο γονίδιο υπεύθυνο για την ανάπτυξη της νόσου Paget είναι το Sequestosome1 (SQSTM1) το οποίο κωδικοποιεί τη σύνθεση της δομικής πρωτεΐνης p62 η οποία συμμετέχει στη σηματοδότηση του NFκB [32]. Πιο συγκεκριμένα, μεταλλάξεις που προσβάλλουν τον τομέα του SQSTM1 που αφορά την ουβικιτίνη, αναφέρονται σαν υπεύθυνες για το 20-50% της οικογενούς νόσου και το 5-20% της σποραδικά εμφανιζόμενης [27,33-35]. Πολλαπλές ενδείξεις υποδεικνύουν ότι η απώλεια του δεσμού της ουβικιτίνης είναι ο πρωτεύων μηχανισμός δια του οποίου οι μεταλλάξεις του SQSTM1 προκαλούν τη νόσο [36]. Ασθενείς με μεταλλάξεις του SQSTM1 εμφανίζουν μείζονες εκδηλώσεις της νόσου και συχνότητα εμφάνισης της τάξεως του 79-100% κατά την 7η δεκαετία της ζωής [27,37-39]. Όμως, παρά την σπουδαιότητα των μεταλλάξεων του SQSTM1 στην εμφάνιση της νόσου, παιδιά φορέων μεταλλαγμένου SQSTM1 που ζουν στη Νέα Ζηλανδία, παρουσιάζουν καθυστέρηση εμφάνισης της νόσου κατά 5-10 χρόνια [39], πράγμα που σημαίνει ότι και περιβαλλοντικοί παράγοντες υπεισέρχονται στην εμφάνιση της νόσου Paget.

Άλλες πιθανές αιτιολογικές εστίες για τη νόσο Paget έχουν ανακαλυφθεί στα χρωμοσώματα 5q31 και 10p13, χωρίς να έχουν όμως ανακαλυφθεί ακόμη τα υπεύθυνα γονίδια [29,30]. Τρεις άλλες σπάνιες νοσολογικές οντότητες, οι οποίες εμφανίζουν ορισμένα κοινά κλινικά, ακτινολογικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά με τη νόσο Paget, και κληρονομούνται κατά τον σωματικό επικρατούντα χαρακτήρα, είναι η οικογενής διατατική οστεόλυση, η διατατική σκελετική υπερφωσφατασία και η πρώϊμη οικογενής νόσος Paget. Αυτές χαρακτηρίζονται από διευρυνόμενες οστεολυτικές βλάβες. Όπως και στη νόσο Paget, η συγκέντρωση της αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό είναι αυξημένη, αλλά η εμφάνιση των συνδρόμων γίνεται σε νεώτερη ηλικία και συχνά συνοδεύονται από κώφωση και πρώιμη απώλεια των οδόντων μάλλον, παρά από οστικές εκδηλώσεις. Και τα τρία παραπάνω σύνδρομα είναι αποτέλεσμα διεισδυτικών μεταλλάξεων του γονιδίου TNFRSF11A το οποίο κωδικοποιεί τον υποδοχέα ενεργοποιητή του NFκB (RANK). Ο υποδοχέας RANK είναι μέλος της ευρύτερης οικογενείας του TNF υποδοχέα, ο οποίος παίζει σημαντικό ρόλο στη διαφοροποίηση και ενεργοποίηση των οστεοκλαστών (Εικόνα 1). Οι ενοχοποιούμενες μεταλλάξεις, είναι γνωστό ότι μειώνουν τη διαίρεση του πεπτιδίου σηματοδότη του RANK [40] και προκαλούν παθολογική εντόπιση του RANK εντός του κυττάρου [41]. Οι μοριακοί μηχανισμοί

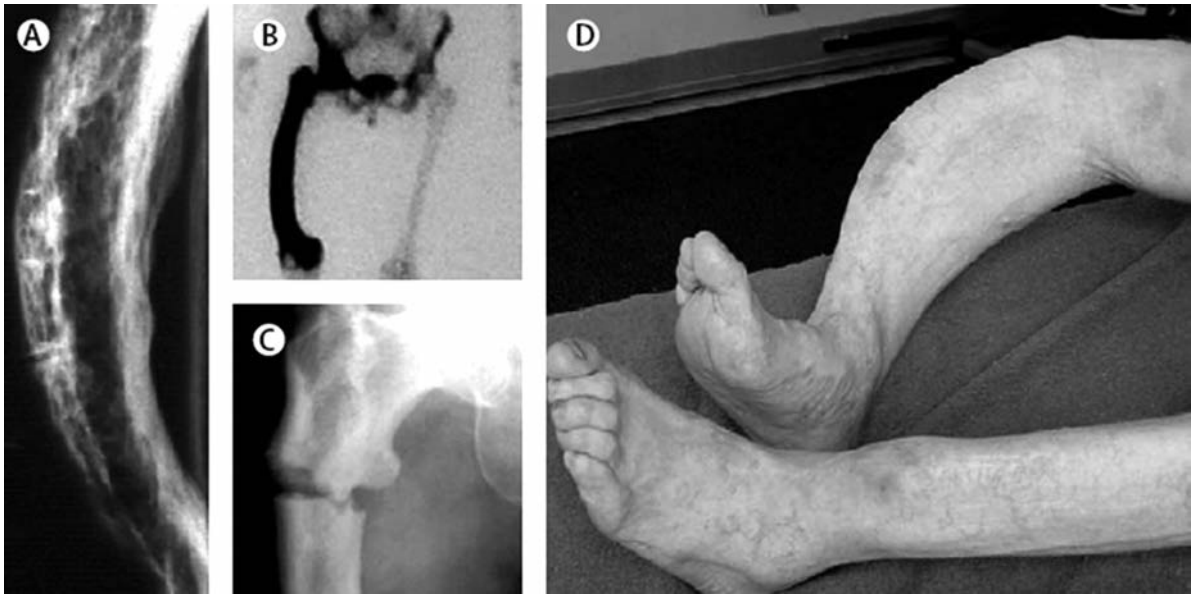


Εικ. 1. Ρύθμιση της δραστηριότητας των οστεοκλαστών από την οδό RANK-NFκB.

δια των οποίων αυτές οι μεταλλάξεις θα οδηγήσουν στην ανάπτυξη εστιακών οστικών βλαβών και αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα, παραμένουν πάντως ασαφείς, παρά το ότι σε εξέλιξη πειραματικά μοντέλα σε ποντίκια δίδουν αισιόδοξα αποτελέσματα [42].

Η ιδιοπαθής υπερφωσφατασία, γνωστή και ως νεανική νόσος Paget, είναι μια υπολειπόμενη ανωμαλία που χαρακτηρίζεται από γενικευμένη παθολογική οστική εναλλαγή και διάχυτες παραμορφώσεις που αναπτύσσονται κατά την παιδική ηλικία. Η νόσος προκαλείται από έλλειψη των λειτουργικών μεταλλάξεων στο γονίδιο TNFRSF11B, το οποίο κωδικοποιεί την οστεοπροτεγερίνη, υποδοχέα «παγίδα» του RANKL [43,44]. Αυτές οι μεταλλάξεις μειώνουν την ικανότητα της οστεοπροτεγερίνης να εμποδίζει την επαγόμενη από τον RANKL οστική απορρόφηση και οδηγεί σε γενικευμένη αύξηση της οστικής εναλλαγής [44].

Το σπάνιο σύνδρομο της κληρονομικής μυοπαθείας εγκλείστων σωματιδίων, της νόσου Paget και της μετωπο-κροταφικής ιδιωτείας [45] προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο VCP, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη p97, η οποία συμμετέχει στη διαδικασία σύνδεσης της ουβικιτίνης. Στο αναφερόμενο σύνδρομο η νόσος Paget εμφανίζεται σε κατά τι νεώτερη ηλικία σε σχέση με την κλασική νόσο, αλλά κατά τα άλλα δεν διαφέρουν. Το συμπέρασμα ότι η αποτυχία σύνδεσης της ουβικιτίνης μπορεί να ενοχοποιείται για την παθογένεση της νόσου είναι ισχυρό, θα πρέπει όμως να διευκρινιστούν οι μοριακοί μηχανισμοί οι υπεύθυνοι για την ανάπτυξη της νόσου Paget και των χαρακτηριστικών της. Σε ότι αφορά στους υπεύθυνους μηχανισμούς για το χαρακτηριστικό της εστιακής εντόπισης της νόσου, αυτοί δεν είναι ξεκάθαροι. Μη δημοσιευθείσες ενδείξεις υπαινίσσονται ότι η τοπική μηχανική φόρτιση είναι δυνατόν να είναι υπεύθυνη για τη διασπορά των οστικών εντοπίσεων [46,47]. Ο φορτιζόμενος αξονικός σκελετός και τα κάτω άκρα αποτελούν συνήθεις εντοπίσεις της νόσου και είναι πολύ ενδιαφέρον ότι παραλυτικά πολυομελιτιδικά σκέλη διαφεύγουν της νόσου [48]. Προσπάθειες ερευνητών να εντοπίσουν ενδείξεις σωματικών μεταλλάξεων των υπευθύνων για τη νόσο γονιδίων TNFRSF11A και



Εικ. 2. Τυπική ακτινολογική και κλινική εικόνα ασθενούς με νόσο Paget.

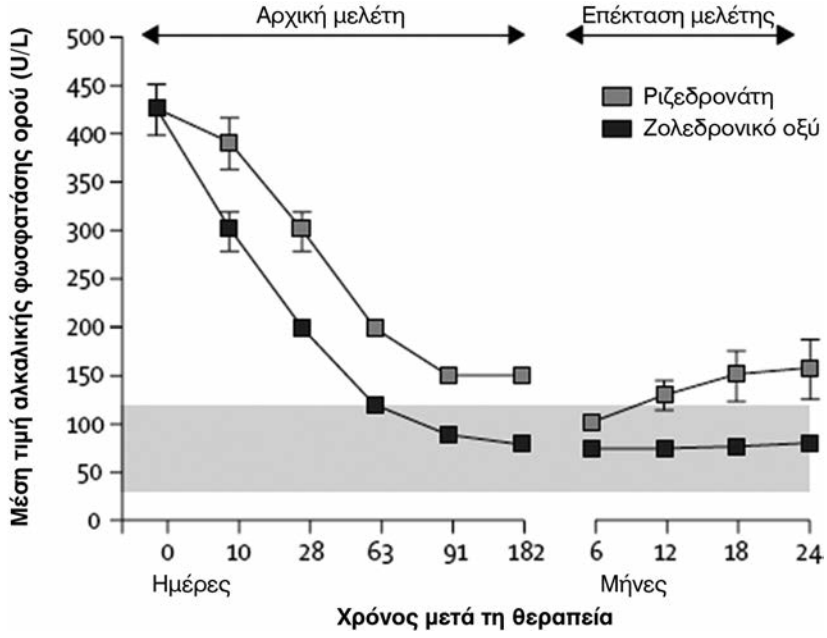
SQSTM1 και στο οστεοσάρκωμα, απέβησαν μέχρι στιγμής άκαρπες [49,50].

Αρκετοί πιθανοί εκλυτικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες για τη νόσο Paget έχουν αναφερθεί. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται, διαιτητικές συνήθειες χαμηλής πρόσληψης ασβεστίου και βιταμίνης D κατά την παιδική ηλικία [51,52], ζωονόσοι [53] ιογενείς λοιμώξεις [54] και έκθεση σε τοξίνες κατά την άσκηση του επαγγέλματος [55]. Ο μόνος περιβαλλοντικός παράγων που έχει μελετηθεί πειραματικά, είναι η λοίμωξη από παραμυξοϊό. Εξαρχής θεωρήθηκε σαν υπαίτιος για την ανάπτυξη της νόσου Paget καθώς σε οστεοκλάστες πασχόντων ανευρίσκονται έγκλειστα σωματίδια, τα οποία θεωρήθηκαν ότι ομοιάζουν με τις πρωτεΐνες της πυρηνικής μεμβράνης του ιού [13]. Οι προσπάθειες ερευνητών να επιβεβαιώσουν ενδείξεις παρουσίας του ιού στους πάσχοντες από νόσο Paget, δίδουν μέχρι στιγμής αντικρουόμενα αποτελέσματα [17,56-58,63-65], ενώ πειραματικές ενδείξεις in vitro δείχνουν ότι ο παραμυξοϊός μπορεί να επηρεάσει τη δράση των οστεοκλαστών [59,60]. Η αύξηση όμως της οστικής εναλλαγής δεν αποτελεί ειδικό προνόμιο του παραμυξοϊού, εφόσον η υπερέκκριση πρωτεϊνών της πυρηνικής μεμβράνης ιών προκαλεί παρόμοια δράση, έστω και παροδική, και στην περίπτωση του ιού της ιλαράς και του ιού HTLV1 [61,62].

Κλινικές εκδηλώσεις και διάγνωση της νόσου

Συνήθως αποκαλύπτεται κατά τη διάρκεια διερεύνησης άλλης παθολογικής οντότητας από μια αυξημένη τιμή αλκαλικής φωσφατάσης, ή από τα παθολογικά ευρήματα μιας ακτινογραφίας, όμως η διερεύνηση μπορεί να αρχίσει από τα παράπονα του ασθενούς για πόνο στα οστά, ή παραμόρφωση των οστών (Εικόνα 2). Ο πόνος χαρακτηριστικά εμφανίζεται κατά την ανάπαυση και κατά τη διάρκεια της νύχτας, αλλά και κατά τη χρήση του πάσχοντος μέλους και μερικές φορές είναι δύσκολο να διακριθεί από τον πόνο της οστεοαρθρίτιδας, ή τον πόνο της δισκικής νόσου [66]. Χαρακτηριστικά που θα ενισχύσουν τη διάγνωση υπέρ της νόσου Paget είναι η εντόπιση πάνω από περιοχή που βιοχημικά, ή σπινθηρογραφικά δίνει ενδείξεις αυξημένης οστικής εναλλαγής, ενώ κατά της διάγνωσης θα είναι σημεία όπως η εντόπιση πάνω από άρθρωση, παρά πάνω από τη διάφυση του οστού και η επιδείνωση με την κίνηση της άρθρωσης. Η βελτίωση του πόνου μετά τη χορήγηση διφωσφονικών θα ενισχύσει τη διάγνωση της νόσου Paget.

Η παρουσία ψευδοκαταγμάτων θα πρέπει να τίθεται σαν υποψία σε ασθενείς με παραμόρφωση οστών των κάτω άκρων - η οποία αποτελεί όψιμο χαρακτηριστικό της νόσου - που αιφνιδίως εμφανίζουν εντοπισμένο άλγος. Τα ψευδοκατάγματα σχεδόν πάντοτε εμφανίζονται



Εικ. 3. Μακροχρόνιες επιδράσεις της ριζεδρονάτης και του ζολεδρονικού οξέος στη νόσο Paget των οστών.

στην κυρτή πλευρά του παραμορφωμένου οστού και δεν ανταποκρίνονται καλά σε θεραπεία με αντιαπορροφητικούς παράγοντες, ενώ σε ποσοστό σχεδόν 50% θα καταλήξουν σε πλήρες κάταγμα [67]. Σε ασθενείς με μεταβολικά ενεργό νόσο, το δέρμα ύπερθεν των βλαβών συχνά εμφανίζει αυξημένη θερμοκρασία.

Η νόσος Paget δυνατόν να συνδυάζεται με πλήθος επιπλοκών όπως η κώφωση, τα παθολογικά κατάγματα, δευτεροπαθής οστεοαρθρίτιδα, σύνδρομα εκ πιέσεως εγκεφαλικών συζυγιών και σπονδυλική στένωση. Παρά το ότι μερικά από αυτά τα προβλήματα είναι συνηθισμένα στις μεγαλύτερες ηλικίες, επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι ασθενής με νόσο Paget έχει πιθανότητες να υποβληθεί σε ΟΑ ισχίου 3.1 φορές περισσότερο από τον μη πάσχοντα και 1.7 φορές αντίστοιχα για ΟΑ γόνατος. Ομοίως και άλλα από τα προβλήματα που εμφανίζονται στις μεγαλύτερες ηλικίες είναι συχνότερα στη νόσο Paget. Το οστεοσάρκωμα είναι μια σπάνια επιπλοκή της νόσου Paget. Αρχικά σε κλινικές έρευνες εκτιμάτο σε συχνότητα 1-10% [68], όμως η πραγματική συχνότητα ευρίσκεται μεταξύ του 0.10-0.15% [2,69]. Η μείωση της συχνότητάς του τα τελευταία χρόνια στο Η.Β. φαίνεται να οφείλεται στη μείωση της συχνότητας της νόσου Paget εκ της αλλαγής του πληθυσμιακού προφίλ [7,70]. Υπερασβεστιαιμία είναι δυνατόν να εμφανιστεί σε ασθενείς που βρίσκονται ακινητοποιημένοι. Καρδιακή ανεπάρκεια λόγω αυξημένου κλάσματος εξωθήσεως συνεπεία της αυξημένης κυκλοφορίας του αίματος στα οστά στην περίπτωση της ενεργού μεταβολικά νόσου Paget, είναι δυνατόν να αποτελεί επίσης επιπλοκή της νόσου. Παρόμοιος μηχανισμός ενοχοποιείται τουλάχιστον εν μέρει, για την εμφάνιση παραπληγίας στους ασθενείς με εντόπιση της νόσου στη σπονδυλική στήλη [71,72].

Συνήθως, η διάγνωση επιβεβαιώνεται με την ανεύρεση των χαρακτηριστικών ακτινολογικών ευρημάτων των εναλλασσόμενων περιοχών σκληρυντικού οστού και περιοχών οστεόλυσης των πασχόντων οστών, καθώς και της διεύρυνσής των (Εικόνα 3). Η συνολική αλκαλική φωσφατάση του ορού ευρίσκεται αυξημένη στο 95% των μη υποβαλλόμενων σε θεραπεία ασθενών [73], όμως οι φυσιολογικές τιμές δεν αποκλείουν τη νόσο, όπως στις περιπτώσεις μονοεστιακής προσβολής, ή ανενεργού μεταβολικά νόσου. Η χρήση πλέον εξειδικευμένων δεικτών οστικής εναλλαγής όπως το τύπου Ι Ν-τελοπεπτίδιο, δεν προσφέρουν περισσότερη ακρίβεια διάγνωσης από τη μέτρηση της συγκέντρωσης της ολικής αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό, στην καθημερινή κλινική πράξη [74], εκτός της περιπτώσεως της συνύπαρξης ηπατικής ανεπάρ-

Συχνές
• Οστικός πόνος • Οστική παραμόρφωση • Παθολογικό κάταγμα • Οστεοαρθρίτιδα • Κώφωση
Λιγότερο συχνές
• Σπονδυλική στένωση • Σύνδρομα πίεσης νεύρων
Σπάνιες
• Υπερασβεστιαιμία (από ακινητοποίηση) • Υδροκέφαλος • Παραπληγία • Καρδιακή ανεπάρκεια • Οστεοσάρκωμα

Πίν.1. Επιπλοκές της νόσου Paget των οστών.

κειας. Το σπινθηρογράφημα των οστών είναι περισσότερο ευαίσθητο από την απλή ακτινογραφία στην εντόπιση των βλαβών και στον προσδιορισμό της έκτασης της προσβολής της νόσου. Στις σπάνιες περιπτώσεις που τα παραπάνω διαγνωστικά εργαλεία δεν μπορούν να θέσουν τη διάγνωση της νόσου Paget χωρίς αμφιβολίες, μπορεί να ληφθεί βιοψία εκ της εστίας του πάσχοντος οστού.

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου Paget κατευθύνεται κυρίως στη μείωση του οστικού πόνου από την πάσχουσα περιοχή, ο οποίος είναι αποτέλεσμα του τοπικά αυξημένου μεταβολισμού του οστού. Ο οστικός πόνος ανταποκρίνεται καλά σε αντιαπορροφητικούς παράγοντες όπως η καλσιτονίνη και τα διφωσφονικά, τα οποία μειώνουν την οστεοκλαστική δραστηριότητα. Στη συμπτωματική αντιμετώπιση του πόνου, θέση έχουν και τα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, όπως και τα κοινά αναλγητικά. Κλινικές τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με placebo φάρμακο μελέτες, απέδειξαν ότι η θεραπεία με διφωσφονικά μειώνει τον μεταβολισμό των οστών [75-77], μειώνει τον οστικό πόνο [75,78], προάγει την επούλωση των οστεολυτικών βλαβών [76] και αποκαθιστά την αρχιτεκτονική δομή του οστού, αντικαθιστώντας τον άμορφο οστίτη ιστό με πεταλιώδη [76]. Επ' αυτής της βάσεως θα μπορούσαμε να ισχυριστούμε ότι τα διφωσφονικά βοηθούν στην πρόληψη των επιπλοκών της νόσου Paget [79], χωρίς όμως να έχουμε επαρκείς μελέτες προς αυτήν την κατεύθυνση [80]. Από κάποιες μελέτες με θεραπευτική χρήση πρώτης γενεάς διφωσφονικών, επιδείνωση της νόσου παρατηρήθηκε στο 28% των ασθενών σε βάθος 5ετίας, όμως θα πρέπει να σημειώσουμε ότι με την ετιδρονάτη σπανίως επιτυγχάνετο ομαλοποίηση της μεταβολικής δραστηριότητος [81]. Η ομαλοποίηση της μεταβολικής δραστηριότητος με τα σύγχρονα ισχυρά διφωσφονικά, όπως το ζολεδρονικό οξύ, απομένει να εκτιμηθεί αν θα είναι ικανή να μειώσει τις μακροπρόθεσμες επιπλοκές της νόσου (Πίνακας 1) [82]. Μη δημοσιευθείσες αναφορές ομιλούν για βελτίωση εγκατασταθείσης παραπληγίας σε μεμονωμένους ασθενείς με σπονδυλική εντόπιση της νόσου, καθώς και των συμπτωμάτων της σπονδυλικής στενώσεως [71,72], χωρίς όμως συγκριτικές μελέτες με άλλες θεραπευτικές πρακτικές, όπως η χειρουργική αποσυμπίεση.

Αντιοστεοπενική αγωγή. Τα διφωσφονικά αποτελούν σήμερα τη θεραπεία εκλογής για τη νόσο Paget και κυρίως τα αμινοδιφωσφονικά, σαν πλέον αποτελεσματικά στη μείωση της οστικής εναλλαγής (Πίνακας 2) [83-86]. Τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες δεν αποδεικνύουν σημαντική υπεροχή στην βελτίωση του πόνου μεταξύ των ανωτέρω διφωσφονικών [83,85,87], εκτός από πρόσφατη μελέτη που περιλαμβάνει και το ζολεδρονικό οξύ, που φαίνεται να εμφανίζει ελαφρά βελτιωμένη αποτελεσματικά σε σύγκριση με τη ριζεδρονάτη, σε ότι αφορά στον πόνο και σε άλλες παραμέτρους της ποιότητας της ζωής [86]. Εάν η επάνοδος και παραμονή σε βάθος χρόνου της αλκαλικής φωσφατάσης εντός των φυσιολογικών ορίων, αποτελεί δείκτη ελέγχου του μεταβολισμού των οστών και άρα και των κυριότερων κλινικών εκδηλώσεων της νόσου Paget, στην Εικόνα 3 παρουσιάζεται η υπεροχή του ζολεδρονικού οξέος έναντι της ριζεδρονάτης.

Τα διφωσφονικά χορηγούνται από του στόματος και ενδοφλεβίως. Η ενδοφλέβια χορήγηση εξασφαλίζει τη συμμόρφωση του ασθενούς στη θεραπεία, απαιτεί όμως προσοχή κατά τη χορήγηση. Κατά τη χορήγηση της παμιδρονάτης και του ζολεδρονικού οξέος, μπορεί να σημειωθεί γριπποδης συνδρομή στο 10-25% των ασθενών [86,88], ηπιότερη στις επόμενες χορηγήσεις, όπως και αντιδράσεις από το γαστρεντερικό με από του στόματος χορηγούμενα διφωσφονι-

Χημική ονομασία	Εμπορική ονομασία	Δοσολογία
Ετιδρονάτη	Didronel	400 mg/ημέρα για 3 μήνες
Χλωδρονάτη	Loron, Benefos	400-1600 mg/ημέρα από του στόματος για 3-6 μήνες ή 300 mg/ημέρα ενδοφλεβίως για 5 ημέρες
Παμιδρονάτη	Aredia	60 mg/ημέρα ενδοφλεβίως για 3 ημέρες
Αλενδρονάτη*	Fosamax	40 mg/ημέρα για 6 μήνες
Τιλουδρονάτη	Skelid	400 mg/ημέρα για 3 μήνες
Ριζεδρονάτη	Aconel	30 mg/ημέρα για 2 μήνες
Ζολεδρονικό οξύ	Aclasta	5 mg ενδοφλεβίως σε μία έγχυση
** δεν έχει άδεια χορήγησης στο Ηνωμένο Βασίλειο για τη νόσο Paget.*		

Πίν. 2. Διφωσφονικά που χρησιμοποιούνται στη νόσο Paget των οστών.

κά. Διαιτητικά ελλείμματα στο ασβέστιο και στην βιταμίνη D, συχνά μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών θα πρέπει να ανιχνεύονται και να διορθώνονται πριν την έναρξη της θεραπείας με διφωσφονικά [86].

Εστιακή οστεομαλακία αναφέρθηκε με τη θεραπεία με ετιδρονάτη και με ενδοφλέβια θεραπεία με παμιδρονάτη [89,90]. Αυτό φαίνεται να αποτελεί απευθείας επίδραση των διφωσφονικών στη μετάλλωση του οστού, μη οφειλόμενο σε έλλειμμα ενεργού μεταβολίτη της βιταμίνης D και μη δυνάμενη να προληφθεί με χορήγησή του. Τέτοια ελλείμματα μετάλλωσης δεν έχουν παρατηρηθεί με τις τιλουδρονάτη, ριζεδρονάτη, αλενδρονάτη και ζολεδρονικό οξύ.

Άλλες σπάνιες παρενέργειες των διφωσφονικών περιλαμβάνουν τη ραγοειδίτιδα, δερματικό εξάνθημα, νεφρική ανεπάρκεια και οστεονέκρωση της γνάθου. Για την τελευταία θα πρέπει να αναφερθεί ότι έχει περιγραφεί για ασθενείς που ελάμβαναν επί μακρόν μεγάλες δόσεις διφωσφονικών για κακοήθεια και στους οποίους εγένετο συγχορήγηση χημειοθεραπευτικών και κορτικοστεροειδών [91]. Συχνότερα εμφανίζεται μετά χειρουργική της γνάθου με την εικόνα χειρουργικού τραύματος με εκτεθειμένο οστό, που αδυνατεί να επουλωθεί. Σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά για καλοήθεις καταστάσεις η επιπλοκή είναι εξαιρετικά σπάνια, χωρίς όμως να έχουμε ακριβή ποσοστά. Πάντως, σε συγκριτική μελέτη ζολεδρονικού οξέος και ριζεδρονάτης [86], καθώς και στην PRISM [92], όπου σε μεγάλο αριθμό ασθενών, χορηγούνταν για 3 χρόνια μεγάλες δόσεις διφωσφονικών, δεν αναφέρθηκε κανένα περιστατικό. Η καλσιτονίνη παρά το ότι είναι αποτελεσματική στη μείωση του πόνου, τώρα πια σπανίως χρησιμοποιείται στη θεραπεία της νόσου Paget λόγω της βραχείας περιόδου δράσης της, και του ασθενούς αντιαπορροφητικού της χαρακτήρα [93].

Υποστηρικτικές θεραπείες

Αφορούν κυρίως στις επιπλοκές της νόσου, όπως ή παραμόρφωση των οστών και η εκφυλιστική οστεοαρθροπάθεια, οι οποίες δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία. Για τον έλεγχο του πόνου που οφείλεται στις επιπλοκές της νόσου Paget απαιτούνται συχνά αναλγητικά και μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα [92]. Μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις όπως ο βελονισμός, η φυσιοθεραπεία, η υδροθεραπεία και τα ρεύματα TENS, χρησιμοποιούνται επίσης για τον έλεγχο του πόνου, ενώ για προβλήματα όπως οι βραχύνσεις των σκελών και οι παραμορφώσεις τους, χρησιμοποιούνται βοηθήματα όπως βακτηρίες και υποδήματα με πέλματα για την αποκατάσταση της βράχυνσης. Οι παραπάνω μη φαρμακευτικές βοηθητικές παρεμβάσεις δεν έχουν αξιολογηθεί ειδικά με εργασίες, όμως όργανα και βοηθήματα συνδυάστηκαν με ουσιωδώς βελτιωθέντες δείκτες ποιότητας ζωής σε ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη PRISM [92].

Ορθοπαιδική χειρουργική θεραπεία

Κυρίως απευθύνεται στην αποκατάσταση των επιπλοκών της νόσου Paget. Η συχνότερη χειρουργική

επέμβαση αφορά στην αρθροπλαστική για αποκατάσταση των συνεπειών της εκφυλιστικής οστεοαρθροπάθειας. Άλλες είναι επεμβάσεις αποκατάστασεις καταγμάτων, διορθωτικές οστεοτομίες επί παραμορφώσεων, αποσυμπιέσεις του μυελικού σωλήνα, ή των τρημάτων επί σπονδυλικών στενώσεων, καθώς και προληπτική χειρουργική στις περιπτώσεις επώδυνων ψευδοκαταγμάτων [67]. Είναι γνωστό, ότι ο χειρουργικός χειρισμός του παθολογικού οστού της νόσου Paget, παρουσιάζει τεχνικές δυσχέρειες λόγω της διεύρυνσης των διαφύσεων, της σκληρότητας του οστού, της παραμόρφωσης και της αγγειοβρίθειας που συνεπάγεται αυξημένη απώλεια αίματος. Παρ' όλα αυτά η χειρουργική αποκατάσταση των παραπάνω αναφερθεισών επιπλοκών της νόσου, προσφέρει σημαντική ανακούφιση στον πάσχοντα και βελτίωση της ποιότητας της ζωής του, ειδικά στα άτομα με εκφυλιστική οστεοαρθροπάθεια [94]. Συνηθίζεται να χορηγούνται διφωσφονικά προεγχειρητικά στα πλαίσια της προετοιμασίας του ασθενούς που θα υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση για αντιμετώπιση κάποιας επιπλοκής, με σκοπό την επιβράδυνση του οστικού μεταβολισμού και σαν συνέπεια τη μείωση των απωλειών αίματος, παρά το ότι δεν έχει υπάρξει μέχρι στιγμής σχετική ελεγχόμενη μελέτη. Χειρουργική επέμβαση μπορεί να απαιτηθεί επίσης για τη εξαίρεση αναπτυχθέντος οστεοσαρκώματος, παρά το ότι η πρόγνωση είναι πολύ κακή, με 5-ετή επιβίωση περίπου 6% [95-97].

Έλεγχος της μεταβολικής δραστηριότητας των οστών και των αποτελεσμάτων της θεραπείας

Ο πιο συνηθισμένος και αξιόπιστος δείκτης του επιπέδου της οστικής δραστηριότητας στη νόσο Paget, αλλά και η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της εφαρμοσθείσας αντιαπορροφητικής αγωγής, είναι το επίπεδο της συγκέντρωσης της ολικής αλκαλικής φωσφατάσης του ορού. Άλλοι εξειδικευμένοι δείκτες οστικής εναλλαγής πιθανόν να είναι οριακά ακριβέστεροι, όμως κοστίζουν περισσότερο και δεν προσφέρουν κλινικά κάποιο πλεονέκτημα σε σχέση με την ολική αλκαλική φωσφατάση του ορού [74]. Σε ότι αφορά στην φιλοσοφία της εφαρμογής θεραπευτικής αγωγής, μπορούμε να σχηματοποιήσουμε δύο τάσεις, τη χορήγηση αντιαπορροφητικών σκευασμάτων με στόχο τη μείωση της συγκέντρωσης της ολικής αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό και διατήρησής της πέριξ των φυσιολογικών επιπέδων, ή τη χορήγηση αντιαπορροφητικών φαρμάκων μόνον εφόσον υπάρχουν συμπτώματα που οφείλονται στη νόσο (άλγος κ.λπ.). Στη μελέτη PRISM δεν παρατηρήθηκε κλινικό όφελος σε ασθενείς με διαγνωσμένη νόσο Paget στους οποίους χορηγήθηκε τυχαία υψηλή δόση διφωσφονικών με σκοπό τη μείωση της συγκέντρωσης της αλκαλικής φωσφατάσης σε φυσιολογικά επίπεδα σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν συμπτωματική αγωγή για μείωση του πόνου.

Το μέλλον

Η τεχνολογική πρόοδος επέτρεψε την παραγωγή ισχυρών αντιοστεοκλαστικών φαρμακευτικών ουσιών όπως τα διφωσφονικά και ιδιαίτερα ουσιών όπως το ζολενδρονικό οξύ με ισχύ 10000 φορές περισσότερη από την ετιδρονάτη, διφωσφονικού της πρώτης περιόδου [98]. Έτσι, είναι εφικτή η μείωση και παραμονή σε φυσιολογικά πλαίσια της συγκεντρώσεως της αλκαλικής φωσφατάσης επί μακρόν, με φάρμακο που δίδεται σε ιδιαίτερα αραιά διαστήματα [82]. Η πιθανότητα χορήγησης προληπτικής προφυλακτικής αγωγής για την πρόληψη των επιπλοκών της νόσου είναι ιδιαίτερα ελκυστική, όμως οι πρόσφατες κλινικές οδηγίες τονίζουν ότι δεν υφίσταται προς το παρόν καμία ενθαρρυντική ένδειξη σε αυτήν την κατεύθυνση [80]. Είναι προφανές ότι δεν είναι εφικτό να σχεδιασθεί με πλασματικό φάρμακο ελεγχόμενη μελέτη για την επίδραση των διφωσφονικών επί των επιπλοκών της νόσου Paget, όμως είναι πιθανόν εφικτό να εξαχθούν σχετικά συμπεράσματα από συγκριτική μελέτη των μακροχρόνιων αποτελεσμάτων επί ασθενών που λαμβάνουν ζολεδρονικό οξύ, με εκείνα ασθενών που λαμβάνουν περισσότερο κλασικά σχήματα με κάποιο άλλο διφωσφονικό.

Με παρόμοιο τρόπο έγινε φανερό ότι στενή παρακολούθηση και θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας βελτιώνει την έκβαση της νόσου συγκριτικά με τη συνήθη αγωγή [99]. Μια τέτοια μελέτη θα μπορούσε να απαντήσει αν η εντυπωσιακή μείωση των δεικτών της οστικής δραστηριότητας και η αποκατάσταση της ιστολογικής υφής των προσβεβλημένων οστών μετά από χορήγηση των νεώτερων ισχυρών διφωσφονικών, μπορεί να σημαίνει και βελτίωση της κλινικής εικόνας της νόσου. Άλλη ελκυστική πιθανότητα θα μπορούσε να είναι ο γενετικός έλεγχος και η στοχευμένη προληπτική επέμβαση επί ασθενών όπου κατεγράφησαν μεταλλάξεις στο κατ' εξοχήν ενοχοποιούμενο για τη νόσο γονίδιο SQSTM1. Όπως ήδη αναφέραμε οι φορείς αυτών των μεταλλάξεων εμφανίζουν υψηλό κίν-

δυνο εμφάνισης της νόσου και θα ήταν ιδιαίτερα ενδιαφέρον να αποδειχθεί αν πρώιμη χορήγηση αντιοστεοπενικών φαρμάκων θα μπορούσε να προλάβει τις οστικές βλάβες και τις επιπλοκές της νόσου.

Παρά το ότι η χορήγηση διφωσφονικών είναι η θεραπεία εκλογής για τη νόσο, φάρμακα που αναπτύσσονται αυτήν τη στιγμή θα μπορούσαν να αποδειχτούν χρήσιμα για τον έλεγχο της νόσου. Έρευνα επί των θεραπευτικών παραγόντων που φράσσουν το μονοπάτι ανταλλαγής σημάτων RANKL-RANK θα μπορούσε να αποδειχθεί χρήσιμη συνεπεία του κυρίαρχου ρόλου που το μονοπάτι αυτό φαίνεται να παίζει στην παθογένεση της νόσου. Προγενέστερες μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση ανασυνδυασμένης *προτεγερίνης* απεδείχθη αποτελεσματική στον έλεγχο της νεανικής νόσου Paget [100]. Παρόμοια πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα αναφέρθηκαν μετά τη χορήγηση ανασυνδυασμένης *προτεγερίνης* και σε ασθενείς με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση [101]. Θα ήταν λοιπόν ενδιαφέρον να ελεγχθούν τα αποτελέσματα του αντι-RANKL αντισώματος και στην κλασσική νόσο Paget.

Correspondence
Vasileios I. Sakellariou,
9-11 Antoniadou str,
PC 17123, Nea Smirni
E-mail: b_sakellariou@yahoo.com, bsakellariou@gmail.com

Αλληλογραφία
Βασίλειος Ι. Σακελλαρίου,
Αντωνιάδου 9-11,
ΤΚ 17123, Νέα Σμύρνη
E-mail: b_sakellariou@yahoo.com, bsakellariou@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Kanis JA. Pathophysiology and treatment of Paget's disease of bone. 1st edn. London: Martin Dunitz, 1992.
2. van Staa TP, Selby P, Leufkens HG, Lyles K, Sprafka JM, Cooper C. Incidence and natural history of Paget's disease of bone in England and Wales. J Bone Miner Res 2002; 17:465-71.
3. Detheridge FM, Guyer PB, Barker DJ. European distribution of Paget's disease of bone. Br Med J 1982; 285:1005-08.
4. Barker DJ. The epidemiology of Paget's disease of bone. [Review]. Br Med Bull 1984; 40:396-400.
5. Takata S, Hashimoto J, Nakatsuka K, et al. Guidelines for diagnosis and management of Paget's disease of bone in Japan. J Bone Miner Metab 2006; 24:359-67.
6. Joshi SR, Ambhore S, Butala N, et al. Paget's disease from Western India. J Assoc Physicians India 2006; 54:535-38.
7. Cooper C, Schafheutle K, Dennison E, Kellingray S, Guyer P, Barker D. The epidemiology of Paget's disease in Britain: is the prevalence decreasing? J Bone Miner Res 1999; 14:192-97.
8. Cundy HR, Gamble G, Wattie D, Rutland M, Cundy T. Paget's disease of bone in New Zealand: continued decline in disease severity. Calcif Tissue Int 2004; 75:358-64.
9. Tiegs RD, Lohse CM, Wollan PC, Melton LJ. Long-term trends in the incidence of Paget's disease of bone. Bone 2000; 27:423-27.
10. Gennari L, Di SM, Merlotti D, et al. Prevalence of Paget's disease of bone in Italy. J Bone Miner Res 2005; 20:1845-50.
11. Rendina D, Gennari L, De Filippo G, et al. Evidence for increased clinical severity of familial and sporadic Paget's disease of bone in Campania, southern Italy. J Bone Miner Res 2006; 21:1828-35.
12. Rogers J, Jeffrey DR, Watt I. Paget's disease in an archeological population. J Bone Miner Res 2002; 17:1127-34.
13. Rebel A, Malkani K, Basle M, Bregeon C, Patezour A, Filmon R. Ultrastructural characteristics of osteoclasts in Paget's disease. Rev Rhum Mal Osteoartic 1974; 41:767-71.
14. Mills BG, Yabe H, Singer FR. Osteoclasts in human osteopetrosis contain viral nucleocapsid-like nuclear inclusions. J Bone Miner Res 1988; 3:101-06.
15. Beneton MNC, Harris S, Kanis JA. Paramyxovirus-like inclusions in two cases of pycnodysostosis. Metab Bone Dis Rel Res 1987; 8:211-17.
16. Bianco P, Silvestrini G, Ballanti P, Bonucci E. Paramyxovirus-like nuclear inclusions identical to those of Paget's disease of bone detected in giant cells of primary oxalosis. Virchows Archiv

A Pathol Anat Histopathol 1992; 421:427-33.
17. Helfrich MH, Hobson RP, Grabowski PS, et al. A negative search for a paramyxoviral etiology of Paget's disease of bone: molecular, immunological, and ultrastructural studies in UK patients. J Bone Miner Res 2000; 15:2315-29.
18. Neale SD, Smith R, Wass JA, Athanasou NA. Osteoclast differentiation from circulating mononuclear precursors in Paget's disease is hypersensitive to 1,25-dihydroxyvitamin D1 and RANKL. Bone 2000; 27:409-16.
19. Kukita A, Chenu C, McManus LM, Mundy GR, Roodman GD. Atypical multinucleated cells form in long-term marrow cultures from patients with Paget's disease. J Clin Invest 1990; 85:1280-86.
20. Fuller K, Wong B, Fox S, Choi Y, Chambers TJ. TRANCE is necessary and sufficient for osteoblast-mediated activation of bone resorption in osteoclasts. J Exp Med 1998; 188:997-1001.
21. Naot D, Bava U, Matthews B, et al. Diff erential gene expression in cultured osteoblasts and bone marrow stromal cells from patients with Paget's disease of bone. J Bone Miner Res 2007; 22:298-309.
22. Demulder A, Takahashi S, Singer FR, Hosking DJ, Roodman GD. Abnormalities in osteoclast precursors and marrow accessory cells in Paget's disease. Endocrinology 1993; 133:1978-82.
23. Menaa C, Reddy SV, Kurihara N, et al. Enhanced RANK ligand expression and responsivity of bone marrow cells in Paget's disease of bone. J Clin Invest 2000; 105:1833-38.
24. Martini G, Gennari L, Merlotti D, et al. Serum OPG and RANKL levels before and after intravenous bisphosphonate treatment in Paget's disease of bone. Bone 2007; 40:457-63.
25. Siris ES, Ottman R, Flaster E, Kelsey JL. Familial aggregation of Paget's disease of bone. J Bone Miner Res 1991; 6:495-500.
26. Sofaer JA, Holloway SM, Emery AE. A family study of Paget's disease of bone. J Epidemiol Community Health 1983; 37:226-31.
27. Eekhoff EW, Karperien M, Houtsma D, et al. Familial Paget's disease in The Netherlands: occurrence, identifi cation of new mutations in the sequestosome 1 gene, and their clinical associations. Arthritis Rheum 2004; 50:1650-54.
28. Morales-Piga AA, Rey-Rey JS, Corres-Gonzalez J, Garcia-Sagredo JM, Lopez-Abente G. Frequency and characteristics of familial aggregation of Paget's disease of bone. J Bone Miner Res 1995; 10:663-70.
29. Hocking LJ, Herbert CA, Nicholls RK, et al. Genomewide search in familial paget disease of bone shows evidence of genetic heterogeneity with candidate loci on chromosomes 2q36, 10p13, and 5q35. Am J Hum Genet 2001; 69:1055-61.
30. Laurin N, Brown JP, Lemainque A, et al. Paget disease of bone: mapping of two loci at 5q35-qter and 5q31. Am J Hum Genet 2001; 69:528-43.
31. Lucas GJ, Daroszewska A, Ralston SH. Contribution of genetic factors to the pathogenesis of Paget's disease of bone and related disorders. J Bone Miner Res 2006; 21(Suppl.2):31-37.
32. Layfield R, Hocking LJ. SQSTM1 and Paget's disease of bone. Calcif Tissue Int 2004; 75:347-57.
33. Laurin N, Brown JP, Morissette J, Raymond V. Recurrent mutation of the gene encoding sequestosome 1 (SQSTM1/p62) in Paget disease of bone. Am J Hum Genet 2002; 70:1582-88.
34. Hocking LJ, Lucas GJA, Daroszewska A, et al. Domain specifi c mutations in Sequestosome 1 (SQSTM1) cause familial and sporadic Paget's disease. Hum Mol Genet 2002; 11:2735-39.
35. Beyens G, Van HE, Van DK, et al. Evaluation of the role of the SQSTM1 gene in sporadic Belgian patients with Paget's disease. Calcif Tissue Int 2004; 75:144-52.
36. Cavey JR, Ralston SH, Sheppard PW, et al. Loss of ubiquitin binding is a unifying mechanism by which mutations of SQSTM1 cause Paget's disease of bone. Calcif Tissue Int 2006; 78:271-77.
37. Morissette J, Laurin N, Brown JP. Sequestosome 1: mutation frequencies, haplotypes, and phenotypes in familial Paget's disease of bone. J Bone Miner Res 2006; 21(Suppl.2):38-44.
38. Hocking LJ, Lucas GJA, Daroszewska A, et al. Novel UBA domain mutations of SQSTM1 in Paget's disease of bone: genotype phenotype correlation, functional analysis and structural consequences. J Bone Miner Res 2004; 19:1122-27.
39. Bolland MJ, Tong PC, Naot D, et al. Delayed development of Paget's disease in off spring inheriting SQSTM1 mutations. J Bone Miner Res 2007; 22:411-15.

40. Hughes AE, Ralston SH, Marken J, et al. Mutations in TNFRSF11A, aff ecting the signal peptide of RANK, cause familial expansile osteolysis. Nat Genet 2000; 24:45-58.
41. Crockett JC, Helfrich M, Greenhorn J, et al. Disease-associated mutations in the signal peptide of RANK alter RANK localization and dowstream activation of NFkB. Calcif Tissue Int 2007; 81:148.
42. Albagha OME, Rojas J, van't Hof RJ, Dorin J, Ralston SH. A mouse model of early onset Paget's disease of bone caused by an insertion mutation aff ecting the RANK signal peptide. Calcif Tissue Int 2007; 80(Suppl.1):S34.
43. Whyte MP, Obrecht SE, Finnegan PM, et al. Osteoprotegerin defi ciency and juvenile Paget's disease. N Engl J Med 2002; 347:175-84.
44. Cundy T, Hegde M, Naot D, et al. A mutation in the gene TNFRSF11B encoding osteoprotegerin causes an idiopathic hyperphosphatasia phenotype. Hum Mol Genet 2002; 11:2119-27.
45. Watts GD, Wymer J, Kovach MJ, et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. Nat Genet 2004; 36:377-81.
46. Lievre JA. Clinical and etio-pathogenetical data concerning Paget's disease. Acta Orthop Belg 1974; 40:454-64.
47. Solomon LR. Billiard-player's fi ngers: an unusual case of Paget's disease of bone. BMJ 1979; 1:931.
48. Barry HC. Paget's disease of bone. Edinburgh: Churchill Livingston, 1969.
49. Sparks AB, Peterson SN, Bell C, et al. Mutation screening of the TNFRSF11A gene encoding receptor activator of NF kappa B (RANK) in familial and sporadic Paget's disease of bone and osteosarcoma. Calcif Tissue Int 2001; 68:151-55.
50. Matthews BG, Callon K, Afzal F, Cornish J, Reid IR, Naot D. Cells cultured from bone lesions of patients with Paget's disease show no evidence of measles virus RNA or somatic mutations in SQSTM1. J Bone Miner Res 2007; 22(Suppl.1):S281.
51. Barker DJ, Gardner MJ. Distribution of Paget's disease in England, Wales and Scotland and a possible relationship with vitamin D defi ciency in childhood. Br J Prev Soc Med 1974; 28:226-32.
52. Siris ES. Epidemiological aspects of Paget's disease: family history and relationship to other medical conditions. Semin Arthritis Rheum 1994; 23:222-25.
53. Lopez-Abente G, Morales-Piga A, Elena-Ibanez A, Rey-Rey JS, Corres-Gonzalez J. Cattle, pets, and Paget's disease of bone. Epidemiology 1997; 8:247-51.
54. Siris ES. Seeking the elusive aetiology of Paget's disease: a progress report. J Bone Miner Res 1996; 11:1599-601.
55. Lever JH. Paget's disease of bone in Lancashire and arsenic pesticide in cotton mill wastewater: a speculative hypothesis. Bone 2002; 31:434-36.
56. Gordon MT, Anderson DC, Sharpe PT. Canine distemper virus localised in bone cells of patients with Paget's disease. Bone 1991; 12:195-201.
57. Reddy SV, Singer FR, Roodman GD. Bone marrow mononuclear cells from patients with Paget's disease contain measles virus nucleocapsid messenger ribonucleic acid that has mutations in a specific region of the sequence. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80:2108-11.
58. Ooi CG, Walsh CA, Gallagher JA, Fraser WD. Absence of measles virus and canine distemper virus transcripts in long- term bone marrow cultures from patients with Paget's disease of bone. Bone 2000; 27:417-21.
59. Reddy SV, Kurihara N, Menaa C, et al. Osteoclasts formed by measles virus-infected osteoclast precursors from hCD46 transgenic mice express characteristics of pagetic osteoclasts. Endocrinology 2001; 142:2898-905.
60. Selby PL, Davies M, Mee AP. Canine distemper virus induces human osteoclastogenesis through NF-kappaB and sequestosome 1/P62 activation. J Bone Miner Res 2006; 21:1750-56.
61. Kurihara N, Zhou H, Reddy SV, et al. Expression of measles virus nucleocapsid protein in osteoclasts induces Paget's disease-like bone lesions in mice. J Bone Miner Res 2006; 21:446-55.
62. Ruddle NH, Li CB, Horne WC, et al. Mice transgenic for HTLV-I LTR-tax exhibit tax expression in bone, skeletal alterations, and high bone turnover. Virology 1993; 197:196-204.
63. Rima BK, Gassen U, Helfrich MH, Ralston SH. The pro and con of measles virus in Paget's disease: con. J Bone Miner Res 2002; 17:2290-92.
64. Friedrichs WE, Reddy SV, Singer FR, Roodman GD. The pro and con of measles virus in Paget's

disease: pro. J Bone Miner Res 2002; 17:2293.
65. Ralston SH, Afzal MA, Helfrich MH, et al. Multicenter blinded analysis of RT-PCR detection methods for paramyxoviruses in relation to Paget's disease of bone. J Bone Miner Res 2007; 22:569-77.
66. Altman RD. Musculoskeletal manifestations of Paget's disease of bone. Arthritis Rheum 1980; 23:1121-27.
67. Redden JF, Dixon J, Vennart W, Hosking DJ. Management of fissure fractures in Paget's disease. Int Orthop 1981; 5:103-06.
68. Barry HC. Sarcoma in Paget's disease of bone. Aust N Z J Surg 1960; 29:304-10.
69. Price CH. The incidence of osteogenic sarcoma in South-West England and its relationship to Paget's disease of bone. J Bone Joint Surg Br 1962; 44-B:366-76.
70. Gardner MJ, Barker DJ. Mortality from malignant tumours of bone and Paget's disease in the United States and in England and Wales. Int J Epidemiol 1978; 7:121-30.
71. Douglas DL, Duckworth T, Russell RGG, et al. Eff ect of dichloromethylene diphosphonate in Paget's disease of bone and in hypercalcaemia due to primary hyperparathyroidism or malignant disease. Lancet 1980; 315:1043-47.
72. Wallace E, Wong J, Reid IR. Pamidronate treatment of the neurologic sequelae of pagetic spinal stenosis. Arch Intern Med 1995; 155:1813-15.
73. Harinck HIJ, Bijvoet OLM, Vellenga CJLR, Blanksma HJ, Frijlink WB. Relation between signs and symptoms in Paget's disease of bone. Q J Med 1986; 58:133-51.
74. Reid IR, Davidson JS, Wattie D, et al. Comparative responses of bone turnover markers to bisphosphonate therapy in Paget's disease of bone. Bone 2004; 35:224-30.
75. Altman RD, Johnston CC, Khairi MR, Wellman H, Serafi ni AN, Sankey RR. Influence of disodium etidronate on clinical and laboratory manifestations of Paget's disease of bone (osteitis deformans). N Engl J Med 1973; 289:1379-84.
76. Reid IR, Nicholson GC, Weinstein RS, et al. Biochemical and radiologic improvement in Paget's disease of bone treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. Am J Med 1996; 101:341-48.
77. Fraser WD, Stamp TC, Creek RA, Sawyer JP, Picot C. A double-blind, multicentre, placebo-controlled study of tiludronate in Paget's disease of bone. Postgrad Med J 1997; 73:496-502.
78. Ralston SH, Boyce BF, Cowan RA, et al. The eff ect of one alpha hydroxyvitamin D3 on the mineralisation defect in disodium etidronate treated Paget's disease - a double-blind randomized study. J Bone Miner Res 1987; 2:5-12.
79. Lyles KW, Siris ES, Singer FR, Meunier PJ. A clinical approach to diagnosis and management of Paget's disease of bone. J Bone Miner Res 2001; 16:1379-87.
80. Selby PL, Davie MW, Ralston SH, Stone MD. Guidelines on the management of Paget's disease of bone. Bone 2002; 31:366-73.
81. Ravault A, Meunier PJ. Long-term follow-up of 88 patients with Paget's disease treated by discontinuous courses of low-dose disodium etidronate. Rev Rhum Mal Osteoartic 1989; 56:293-302.
82. Hosking D, Lyles K, Brown JP, et al. Long-term control of bone turnover in Paget's disease with zoledronic acid and risedronate. J Bone Miner Res 2007; 22:142-48.
83. Miller PD, Brown JP, Siris ES, Hoseyni MS, Axelrod DW, Bekker PJ. A randomized, double-blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. Paget's Risedronate/Etidronate Study Group. Am J Med 1999; 106:513–20.
84. Harinck HIJ, Papapoulos SE, Blanksma HJ, Moolenar AJ, Vermeij P, Bijvoet OLM. Paget's disease of bone: early and late responses to three diff erent modes of treatment with aminohydroxypropylidene bisphosphonate (APD). BMJ 1987; 295:1301-5.
85. Siris ES, Weinstein RS, Altman R, et al. Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81:961-67.
86. Reid IR, Miller P, Lyles K, et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. N Engl J Med 2005; 353: 898-908.
87. Roux C, Gennari C, Farrerons J, et al. Comparative prospective, double-blind, multicenter study of the effi cacy of tiludronate and etidronate in

the treatment of Paget's disease of bone. Arthritis Rheum 1995; 38:851-58.
88. Gallacher SJ, Ralston SH, Patel U, Boyle IT. Side-eff ects of pamidronate. Lancet 1989; 334:42-43.
89. Boyce BF, Smith L, Fogelman I, Johnston E, Ralston SH, Boyle IT. Focal osteomalacia due to low-dose diphosphonate therapy in Paget's disease. Lancet 1984; 323:821-24.
90. Adamson BB, Gallacher SJ, Byars J, Ralston SH, Boyle IT, Boyce BF. Mineralisation defects with pamidronate therapy for Paget's disease. Lancet 1993; 342:1459-60.
91. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Ann Intern Med 2006; 144:753-61.
92. Langston AL, Campbell MK, Fraser WD, Maclennan G, Selby P, Ralston SH. Clinical determinants of quality of life in Paget's disease of bone. Calcif Tissue Int 2007; 80:1-9.
93. Woodhouse NJ, Bordier P, Fisher M, et al. Human calcitonin in the treatment of Paget's bone disease. Lancet 1971; 297:1139-43.
94. Kaplan FS. Surgical management of Paget's disease. J Bone Miner Res 1999; 14 (Suppl.2):34-38.
95. Sharma H, MacDuff E, Jane MJ, Reid R. Sarcomatous change in the Pagetoid tibiae. Int Orthop 2005; 29:319-25.
96. Mankin HJ, Hornicek FJ. Paget's sarcoma: a historical and outcome review. Clin Orthop Relat Res 2005; 438:97-102.
97. Mayilvahanan N, Bose JC, Paraskumar M, et al. Paget's sarcoma: limb salvage by custom mega prosthesis: four case reports. J Orthop Surg (Hong Kong) 2004; 12:243-47.
98. Rogers MJ. From molds and macrophages to mevalonate: a decade of progress in understanding the molecular mode of action of bisphosphonates. Calcif Tissue Int 2004; 75:451-61.
99. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. Lancet 2004; 364:263-69.
100. Cundy T, Davidson J, Rutland MD, Stewart C, DePaoli AM. Recombinant osteoprotegerin for juvenile Paget's disease. N Engl J Med 2005; 353:918-23.
101. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med 2006; 354:821-31.

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

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Προσεχείς Επιστημονικές Εκδηλώσεις

28-30 Σεπτεμβρίου 2012

20ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΕΜΜΟ
Avra Imperial Hotel, Χανιά
Διοργάνωση: Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών
Θράκης 2, 15124, Μαρούσι
Τηλ./Fax: 210 6128606
E-mail: info@eemmo.gr
Website: www.eemmo.gr
Οργάνωση-Γραμματεία: PCO-CONVIN S.A., Κ. Βάρναλη 29, 15233 Χαλάνδρι
Τηλ.: 210 6833600
Fax: 210 6847700
Email: congress@pco-convin.gr

November 29 - December 1, 2012

IOF-ECCEO 12
INTERNATIONAL CONFERENCE ON PROGRESS IN BONE AND MINERAL RESEARCH 2012
Vienna / Austria
Contact: Conference Secretariat,
Vienna Academy of Postgraduate Medical Education and Research
Tel.: 011-43-1-40-513-8335
Fax: 011-43-1-40-513-8318
Email: bone2012@medacad.org
Website: http://www.ausbmr.at/ausbmr.htm

12-16 October 2012

American Society for Bone & Mineral Research (ASBMR) 2012 Annual Meeting
Minnesota / Minneapolis
Contact: ASBMR
Tel.: 202-367-1161
Fax: 202-367-2161
Email: asbmr@asbmr.org
Website: http://www.asbmr.org/Meetings/ AnnualMeeting.aspx

13-16 December 2012

IOF Regionals - 3rd Asia-Pacific Osteoporosis Meeting
Kuala Lumpur / Malaysia
Meeting Venue:
Kuala Lumpur Convention Centre,
Kuala Lumpur City Centre
Meeting Secretariat:
International Osteoporosis Foundation
9, Rue Juste-Olivier
CH – 1260 Nyon, Switzerland
Tel.: +41 22 994 0100
Fax: +41 22 994 0101
Email: kualalumpur2012@iofbonehealth.org
Website: www.iofbonehealth.org

Calcioral &
Calcioral D3

www.pitsilidis.gr Cal, Cal/D 001-006-12

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

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.takeda.com

Calcioral D3

STRONG COMBINATION FOR STRONG BONES

1 δισκίο την ημέρα

Πριν 21 mm Τώρα 18 mm

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

Συσκευασία των 30 μασώμενων δισκίων - Λ.Τ.: 9,04 €
(σε περίπτωση τροποποίησης του ΔΤ ισχύει η νεότερη τιμή)
Τρόπος Διάθεσης: Χορηγείται με Ιατρική Συνταγή

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

CalD 003/06/2012

www.pitsilidis.gr

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρία:

Takeda

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

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.takeda.com

Calcioral D3

STRONG COMBINATION FOR STRONG BONES

1000mg ασβέστιο και 800 IU βιταμίνη D3