οστούν

Έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών (ΕΕΜΜΟ)

Τόμος 25
Τεύχος 1
Ιανουάριος-Φεβρουάριος-Μάρτιος 2014

Κωδικός 014099

ΠΛΗΡΩΜΕΝΟ ΤΕΛΟΣ
ΚΕΜΠ
ΚΡΥΟΝΕΡΙΟΥ
Αριθμός Αδείας 341
X+7
PRESS POST
ΕΛΤΑ
Hellenic Post
ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ 341/90
Θράκης 2, 151 24 Μαρούσι

ISSN 1106-109X
9 771106 109003 >

Ελληνική
Εταιρεία
Μελέτης
Μεταβολισμού
των Οστών
ΕΕΜΜΟ
www.eemmo.gr

10ο Θερινό Σχολείο

5-9 Ιουνίου 2014

Ερέτρια

Ξενοδοχείο Eretria Village

Global Events

Θεσσαλονίκη:
Σταδίου 50 Α, 55535 Πυλαία Θεσσαλονίκης, τηλ.: 2310 247734, 2310 247743, fax: 2310 247746

Αθήνα:
Παλαιολόγου Μπενιζέλου 6, 10556 Αθήνα, τηλ.: 210 3250260, fax: 210 3259999
info@globalevents.gr • www.globalevents.gr

Για υγιή οστά στηριχτείτε στο ασβέστιο.

Στηριχτείτε στο Caltrate.

Η εμμηνόπαυση, η έλλειψη άσκησης, η υπερκατανάλωση καφέ ή αλκοόλ και το κάπνισμα αυξάνουν τον κίνδυνο για οστεοπόρωση.
Επίσης, οι απαιτήσεις του οργανισμού σε ασβέστιο αυξάνονται κατά την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία.

Το Caltrate 600+D συμπληρώνει καθημερινά τη διατροφή σε Ασβέστιο και βιταμίνη D.

- Περιέχει 600 mg στοιχειακού ασβεστίου, καθώς και 200 IU βιταμίνης D_3, που κλινικά αποδεδειγμένα συμβάλλει στην απορρόφηση του ασβεστίου.
- Σε μορφή δισκίου, επικαλυμμένο με υμένιο, για εύκολη κατάποση.

Αρ. Γνωστοποίησης ΕΟΦ: 82390/23.11.2011

CAL-04-NOV12

GREY

*Στοιχεία IMS MAT/06/2012

Pfizer

Υπεύθυνος Κυκλοφορίας:
Ελλάδα: Pfizer Hellas A.E.
Λ. Μεσογείων 243, 154 51 Ν. Ψυχικό,
Τηλ.: 210 6785800

Συμπλήρωμα Διατροφής Ασβεστίου με Βιταμίνη D

Σωστή φροντίδα για γερά οστά!

ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΙΑ

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

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

ISSN 1106 109X

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΕΜΜΟ 2013-2014

Πρόεδρος
Φωτεινή Παπαδοπούλου

Αντιπροεδρος
Χρήστος Κοσμίδης

Γενικος Γραμματεας
Πολυζώης Μάκρας

Ταμιας
Γεώργιος Αντύπας

Μελη
Αθανάσιος Καρπώνης
Ευαγγελία Κασκάνη
Θεμιστοκλής Τεμεκονίδης

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

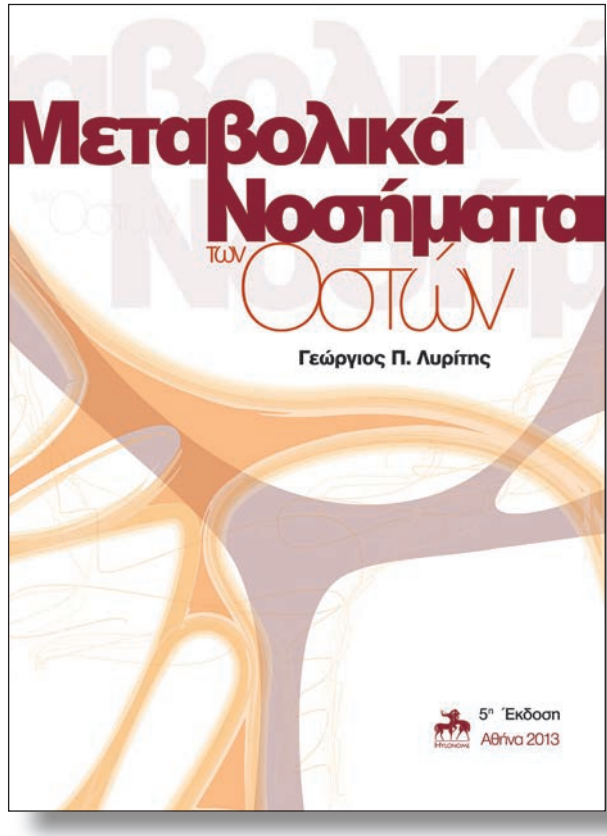
EDITOR IN CHIEF
George Lyritis

ASSOCIATE EDITOR
P. Papagelopoulos

ASSISTANT EDITOR
A. Mavrogenis

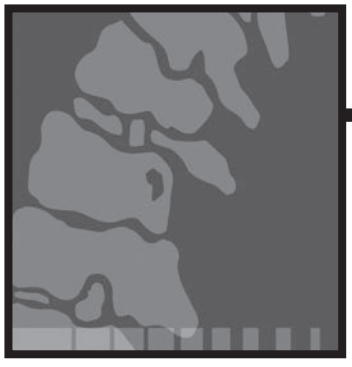
EDITORIAL BOARD

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



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

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



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Τόμος 25, Τεύχος 1, Ιανουάριος-Φεβρουάριος-Μάρτιος 2014

Το μοντέλο MIA (Monosodium Iodoacetate) ως ζωικό μοντέλο επαγόμενης οστεοαρθρίτιδας in vivo
Ε. Χρονόπουλος και συν 6

Αδιποκίνες και οστική μάζα
Ν.Γ. Γαλανόπουλος και συν 14

Σύγχρονες θεραπευτικές δυνατότητες οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή
Χ. Ζήδρου, Α. Κυριακίδης 30

Εμβιομηχανικές ιδιότητες του σπογγώδους οστού
Γ. Αλεξιάδης και συν 35

Οδηγίες προς τους συγγραφείς 46

Monosodium Iodoacetate (MIA) induced experimental osteoarthritis animal model
E. Chronopoulos et al 6

Adipocines and bone mineral density
N.G. Galanopoulos et al 14

Current treatment options for corticosteroid related osteoporosis
C. Zidrou, A. Kyriakidis 30

Biomechanical properties of cancellous bone
G. Alexiadis et al 35

Instructions to authors 46

Το μοντέλο MIA (Monosodium Iodoacetate) ως ζωικό μοντέλο επαγόμενης οστεοαρθρίτιδας *in vivo*

Ε. ΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΣ[1], Α. ΚΑΣΠΙΡΗΣ[1,2,3], Λ. ΧΑΛΝΤΗ[1], Η. ΒΑΣΙΛΕΙΑΔΗΣ[2], Ε. ΚΑΤΑΞΑΚΗ[4], Ν. ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ[1], Ε. ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ[3]

[1] Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος «Θ. Γαροφαλίδης», Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Ελλάδα

[2] Ορθοπαιδική Κλινική, "Θριάσιο" Γενικό Νοσοκομείο Αττικής, Ελευσίνα, Ελλάδα

[3] Εργαστήριο Μοριακής Φαρμακολογίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Πατρών, Ελλάδα

[4] Ρευματολογική Κλινική, "Θριάσιο" Γενικό Νοσοκομείο Αττικής, Ελευσίνα, Ελλάδα

Περίληψη

Το μονονάτριο άλας του ιωδοοξικού οξέος (monosodium iodoacetate, MIA) είναι αναστολέας του ενζύμου αφυδρογονάση της 3-φωσφωρικής γλυκεραλδεΰδης και προκαλεί δοσοεξαρτώμενη εκφύλιση του αρθρικού χόνδρου με κλινικές εκδηλώσεις, και ακτινολογικές, ιστολογικές και μοριακές αλλαγές που προσομοιάζουν της ανθρώπινης οστεοαρθρίτιδας. Το μοντέλο επαγόμενης από MIA αρθρίτιδας σε μυς ή επίμυες παρέχει ένα σταθερά προβλέψιμο μοντέλο οστεοαρθρίτιδας που μας δίνει τη δυνατότητα να μελετήσουμε τις πρώιμες παθοβιολογικές αλλαγές στον αρθρικό χόνδρο και το υποχόνδριο οστό. Επομένως, η ορθολογική χρήση του συγκεκριμένου μοντέλου θα μπορούσε να οδηγήσει στη διαλεύκανση μοριακών μηχανισμών της νόσου και στην αξιολόγηση νέων στοχευμένων θεραπευτικών εργαλείων και μεθόδων.

Λέξεις κλειδιά: Ζωικό μοντέλο MIA, Οστεοαρθρίτιδα

Monosodium Iodoacetate (MIA) induced experimental osteoarthritis animal model

E. CHRONOPOULOS[1], A.KASPIRIS[1,2,3], L. KHALDI[1], E. VASILIADIS[2], E. KATAXAKI[2] ,N. PAPAIOANNOY[1], E. PAPADIMITRIOU[3]

[1] Laboratory for Research of the Musculoskeletal System "Th. Garofalides", School of Medicine, University of Athens, Greece

[2] Orthopaedic Clinic, Thriasio General Hospital of Attica, Greece

[3] Laboratory of Molecular Pharmacology, School of Health Sciences, University of Patras, Greece

[4] Clinic of Rheumatology, Thriasio General Hospital of Attica, Greece

Summary

Monosodium iodoacetate (MIA) is an inhibitor of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase activity and causes dose-dependent cartilage degradation resembling the clinical, radiological, histological and molecular changes of human osteoarthritis. The MIA induced osteoarthritis model in rats and mice provides a consistently predicable model of osteoarthritis that can help study of early pathobiological events in the cartilage and the sybchondral bone. Therefore, judicious use of the MIA animal model could help elucidate mechanisms of human disease and contribute to the development and evaluation of novel treatments.

Keywords: MIA animal model, Osteoarthritis

Εισαγωγή

Η οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ) αποτελεί τη συχνότερη εκφυλιστική πάθηση που προσβάλλει τις αρθρώσεις στον άνθρωπο και μια από τις πιο σημαντικές αιτίες πόνου, ανικανότητας και οικονομικής επιβάρυνσης του πληθυσμού [1,2]. Υπολογίζεται πως στις Ηνωμένες Πολιτείες κατά το 2008 σχεδόν 27 εκατομμύρια ενήλικες ανέπτυξαν κλινική εικόνα ΟΑ, ενώ υπολογίζεται πως 10 εκατομμύρια άτομα πάσχουν από ΟΑ στην Ευρωπαϊκή Ένωση [3,4]. Η φυσική δυσλειτουργία που προκαλείται από την παρουσία κλινικής συμπτωματολογίας σε μια και μόνο άρθρωση των κάτω άκρων μπορεί να συγκριθεί με αυτήν που προκαλείται από σοβαρά νοσήματα, όπως η τελικού σταδίου νεφρική ή καρδιακή ανεπάρκεια [5].

Με βάση αποτελέσματα τελευταίων πειραματικών μελετών οδηγούμαστε στο συμπέρασμα πως η αντιμετώπιση της πάθησης σε αρχικά στάδια είναι δυνατό να τροποποιήσει την εξέλιξή της, καθώς θα μπορούσε να ανασταλεί η αλληλουχία των βιολογικών γεγονότων που προκαλούν τις εκφυλιστικές αλλοιώσεις που καταλήγουν στην εμφάνιση ΟΑ. Στο συμπέρασμα αυτό, καθώς και στην κατανόηση των μοριακών γεγονότων που λαμβάνουν χώρα, έχουν συνεισφέρει *in vitro* και *in vivo* μελέτες πρόκλησης ΟΑ σε ζωικά μοντέλα [1,6,7]. Σε αντίθεση με τις μελέτες σε ανθρώπους που λαμβάνουν χώρα κυρίως στα τελευταία στάδια της ΟΑ, οι έρευνες στα ζωικά μοντέλα δίνουν τη δυνατότητα να εξετάσουμε τις μοριακές και μακροσκοπικές μεταβολές κατά την έναρξη της ΟΑ, και να καθορίσουμε πιθανά μόρια-στόχους στην προσπάθεια να διακοπεί ή να επιβραδυνθεί η εξέλιξή της.

Τα πειραματικά ζωικά μοντέλα κατηγοριοποιούνται ανάλογα με το μηχανισμό πρόκλησης ΟΑ σε: επαγόμενη ΟΑ μετά από φόρτιση αρθρικών επιφανειών [8], χειρουργική επέμβαση [9-12], τοπική χορήγηση πρωτεολυτικών ενζύμων [13,14], δημιουργία αστάθειας σε συγκεκριμένη άρθρωση ή παρέμβαση στο μεταβολισμό των χονδροκυττάρων με ενδαρθρική χορήγηση χημικών ουσιών, όπως το μονονάτριο άλας του ιωδοοξικού οξέος (Monosodium IodoAcetate, MIA), η βιταμίνη Α [15] και τα στεροειδή [16].

Το ζωικό μοντέλο επαγόμενης από MIA ΟΑ σε μυς ή επίμυες είναι μια ελάχιστα επεμβατική μέθοδος που αναπαραγάγει την κλινική και ιστοπαθολογική εικόνα της νόσου με τρόπο που προσομοιάζει με την ανθρώπινη ΟΑ [17]. Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι να παρουσιάσουμε τόσο τις κλινικές επιπτώσεις, όσο και τις ιστολογικές και ανοσοϊστοχημικές αλλοιώσεις, καθώς και τις μοριακές μεταβολές που συμβαίνουν στη λειτουργική μονάδα του χόνδρου και του υποχόνδριου οστού σε πειραματόζωα μετά από ενδαρθρική έγχυση MIA, που το καθιστούν ως ένα ιδιαίτερα αξιόπιστο μοντέλο για την μελέτη της ΟΑ.

Μηχανισμός δράσης του MIA

Η χρήση του MIA σε πειραματικά μοντέλα επαγόμενης ΟΑ με τη χρήση χημικών ουσιών εφαρμόστηκε για πρώτη φορά από τον Kalbhen σε όρνιθες [18] και ακολούθως σε άλλα είδη [19,20]. Η MIA αναστέλλει το ένζυμο αφυδρογονάση της 3-φωσφωρικής γλυκεραλδεΰδης, διακόπτοντας τη διαδικασία της γλυκόλυσης και οδηγώντας σε θάνατο των χονδροκυττάρων, τόσο *in vivo* όσο και *in vitro* [21]. Επιπρόσθετα, αναστέλλει τη σύνθεση των πρωτεογλυκανών [22]. Η απώλεια των πρωτεογλυκανών και η απόπτωση των χονδροκυττάρων παίζουν πρωταρχικό ρόλο στην παθογένεση της ΟΑ. Πρέπει να σημειωθεί πως η σοβαρότητα στις κλινικές, ιστοπαθολογικές και μοριακές μεταβολές που συμβαίνουν στην άρθρωση των πειραματοζώων μετά τη έγχυση του MIA έχουν σχέση με την ποσότητα της χορηγούμενης δόσης. Οι περισσότερες ερευνητικές μελέτες γίνονται με τη χρήση χαμηλών δόσεων MIA, για να είναι σαφής ο χρονικός διαχωρισμός των σταδίων της νόσου.

Κλινικά ευρήματα

Το μοντέλο επαγόμενης από MIA ΟΑ έχει αποδειχτεί πως προκαλεί πόνο παρόμοιο με αυτόν της ανθρώπινης ΟΑ. Η έγχυση της χημικής ουσίας μέσα στην άρθρωση προκαλεί τοπικά φλεγμονή στον αρθρικό υμένα που ακολουθείται από την παραγωγή προφλεγμονωδών παραγόντων, όπως των των ιντερλευκινών IL-1β και IL-6, του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (tumor necrosis factor) TNFα και του νευρικού αυξητικού παράγοντα (nerve growth factor) NGF. Οι συγκεκριμένοι παράγοντες διεγείρουν την παραγωγή πρωτεολυτικών ενζύμων, όπως της κολλαγενάσης και της στρομελυσίνης, οδηγώντας σε αυξημένη αποδόμηση του αρθρικού χόνδρου και του υποχόνδριου οστού, όπως αυτή παρατηρείται στην ΟΑ. Επιπρόσθετα, η αποδόμηση και καταστροφή της οστεοχόνδρινης ανατομίας οδηγεί σε βλάβη της περιοχικής νεύρωσης, με νευροπαθητικά χαρα-

κτηριστικά. Επομένως, ο πόνος που προκαλείται από το MIA εμπεριέχει τόσο φλεγμονώδη, όσο και νευροπαθητικά χαρακτηριστικά [23].

Ο φλεγμονώδης χαρακτήρας του πόνου οφείλεται, κυρίως, στην αυξημένη έκφραση του πεπτιδίου που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (calcitonin gene related peptide, CGRP), στους αισθητικούς νευρώνες του γόνατος και των ραχιαίων γαγγλίων. Το CGRP είναι προφλεγμονώδης παράγοντας των νευρώνων, και η έκφραση του εξαρτάται από την έκφραση του NGF. Η αυξημένη έκφραση του CGRP οδηγεί σε υπεραλγησία και σε αυξημένη αίσθηση πόνου που προκαλείται λόγω της φλεγμονής. Αντίστοιχα, ο νευροπαθητικός χαρακτήρας του πόνου οφείλεται στον πολλαπλασιασμό των μικρογλοιακών κυττάρων στο οπίσθιο κέρας της σπονδυλικής στήλης, όπου σε συνδυασμό με την αυξημένη έκφραση προφλεγμονωδών κυτταροκινών οδηγούν σε νευρωνική βλάβη, η οποία αναπτύσσεται βαθμιαία, παράλληλα με την καταστροφή του αρθρικού χόνδρου [24]. Γενικά, θεωρείται πως ο πόνος που εμφανίζεται την πρώτη εβδομάδα μετά την έγχυση οφείλεται στη φλεγμονώδη αντίδραση, ενώ η παρουσία του κατά τη δεύτερη με τέταρτη εβδομάδα συνδέεται με εκτεταμένη καταστροφή του χόνδρου των κνημιαίων κονδύλων και με διάβρωση του υποχόνδριου οστού. Η άμβλυνση της έντασης της υμενίτιδας και η επιδιόρθωση του χόνδρου με τη δημιουργία ινώδους ιστού, καθώς και οι σκληρυντικές αλλαγές του υποχονδρίου οστού συνοδεύονται με ανακούφιση των συμπτωμάτων. Αυτά προσομοιάζουν με την κλινική εμφάνιση της ΟΑ σε ασθενείς [25].

Εκτός του πόνου, παρατηρούνται και άλλες μακροσκοπικές αλλαγές στην άρθρωση του γόνατος στο συγκεκριμένο μοντέλο. Το οίδημα με διόγκωση του γόνατος και η ερυθρότητα εμφανίζονται συνήθως 7 με 10 ημέρες μετά την έγχυση MIA, που μπορεί να συνοδεύεται και από μικρή μυϊκή ατροφία στα μαλακά μόρια που περιβάλλουν την προσβεβλημένη άρθρωση. Χωλότητα, καθώς και ανώμαλη βάδιση των πειραματόζωων, μπορεί να παρουσιαστεί κατά το ίδιο χρονικό διάστημα [26].

Ακτινολογικά ευρήματα

Τα στάδια της εξέλιξης της εκφύλισης με τη χρήση του MIA, όπως αναγνωρίζονται με τη χρήση απεικονιστικών μεθόδων, προσομοιάζουν με αυτά της νόσου στον άνθρωπο. Οι αλλαγές που συμβαίνουν οφείλονται κυρίως στην απευθείας δράση του MIA στα κύτταρα της λειτουργικής μονάδας του χόνδρου και του υποχόνδριου οστού [26]. Ο απλός ακτινολογικός έλεγχος στο πρώτο στάδιο ανάπτυξης των εκφυλιστικών αλλοιώσεων (περίπου τη δεύτερη εβδομάδα μετά την έγχυση), αναδεικνύει αλλαγές στο χόνδρο, που χαρακτηρίζονται από ακτινοδιαυγαστικές αλλοιώσεις στον υποεπιγονατιδικό χώρο, καθώς και από μικρές περιοχές διάβρωσης στις αρθρικές επιφάνειες. Κατά το δεύτερο στάδιο (τέταρτη εβδομάδα), παρατηρούνται στένωση του αρθρικού διαστήματος, αρχόμενος σχηματισμός οστεόφυτων που εκφράζεται με το σχηματισμό νέου οστού στο διακονδύλιο χώρο, καθώς και ανώμαλες επιφάνειες στον αρθρικό χόνδρο. Στο τρίτο στάδιο (έκτη εβδομάδα), οι εκφυλιστικές αλλοιώσεις κορυφώνονται με την ανίχνευση καταστροφής του χόνδρου τόσο στους κνημιαίους, όσο και στους μηριαίους κονδύλους. Επιπρόσθετα, παρατηρείται η παρουσία μεγάλων οστεόφυτων στους έσω και έξω κονδύλους, που συνοδεύεται από πλήρη απώλεια του αρθρικού διαστήματος [17,26]. Η παρουσία οστεόφυτων αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα της ΟΑ, αν και είναι ακόμα ασαφές αν αποτελούν απλά ένα παθολογικό φαινόμενο ή είναι το αποτέλεσμα μιας λειτουργικής προσαρμογής στη νόσο.

Ένα επιπλέον πλεονέκτημα του συγκεκριμένου μοντέλου είναι πως προξενεί εκφυλιστικές αλλοιώσεις και στο υποχόνδριο οστό, στο ρόλο του οποίου έχουν εστιάσει πολλές σύγχρονες έρευνες για την ΟΑ. Σε μελέτη που εστίασε στις αλλαγές και στο σπογγώδες οστό με τη χρήση υπολογιστικής μικροτομογραφίας ακτινών Χ (microCT), ανιχνεύτηκε οστική απώλεια στις δυο εβδομάδες μετά την έγχυση και υποχόνδρια σκλήρυνση στους κνημιαίους κονδύλους στις 6 με 10 εβδομάδες [17]. Τα συγκεκριμένα ευρήματα υποδεικνύουν αυξημένη οστεοκλαστική και οστεοβλαστική δραστηριότητα, που οδηγεί σε ανώμαλη ανακατασκευή του υποχόνδριου οστού [27]. Αυτά έχουν παρατηρηθεί και σε άλλα ζωικά μοντέλα για την ΟΑ, αλλά και στους ανθρώπους. Στην ίδια μελέτη [17], εντοπίστηκαν και μικρής έκτασης κατάγματα στο υποχόνδριο οστό των κονδύλων κάτω από το λεπτό και εκφυλισμένο χόνδρο, σε περιοχές υψηλής φόρτισης. Αυτό οδηγεί στην επικοινωνία μεταξύ της αρθρικής κοιλότητας και του υποχονδρίου σπογγώδους οστού και στη δημιουργία υποχονδρίων κύστεων. Τα μικρά ρήγματα στο υποχόνδριο οστό και η σχέση τους με

την ακόλουθη σκλήρυνση και τη δημιουργία κύστεων έχουν αναφερθεί και από άλλους ερευνητές με τη χρήση του MIA [28]. Ο συγκεκριμένος παθογενετικός μηχανισμός ενοχοποιείται για τη δημιουργία των οστικών κύστεων και στους ανθρώπους [29].

Ιστοπαθολογικά ευρήματα

Το ζωικό μοντέλο MIA παρουσιάζει ιστολογικές αλλοιώσεις χαρακτηριστικές για την ΟΑ. Γενικά, αναδεικνύονται η εκφύλιση των χονδροκυττάρων, η βλάβη της ακεραιότητας του αρθρικού χόνδρου, η ύπαρξη οστεόφυτων και υποχονδρίων κύστεων, και η υπερπλασία του αρθρικού υμένα [30].

Κατά τη δεύτερη εβδομάδα μετά την έγχυση, παρατηρείται ήπια φλεγμονή του αρθρικού υμένα. Αυτό αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό της ΟΑ γόνατος στον άνθρωπο και σχετίζεται με τον πόνο και την προοδευτική αρθρική βλάβη, και ενέχεται στο σχηματισμό οστεοφύτων μέσω της αυξημένης έκφρασης του αυξητικού παράγοντα μετασχηματισμού TGFβ, που υπερεκφράζεται σε περιπτώσεις φλεγμονής του αρθρικού υμένα [31]. Η υμενίτιδα συνοδεύεται και από μικρή συσσώρευση και υπερτροφία των χονδροκυττάρων στο χόνδρο, δίχως σημεία κυτταρικής εκφύλισης ή νέκρωσης. Το υποχόνδριο οστό χαρακτηρίζεται από αντικατάσταση οστικών στοιχείων από ινώδη ιστό [26].

Κατά την τέταρτη εβδομάδα, εμφανίζονται κυτταρική εκφύλιση και νέκρωση, που χαρακτηρίζεται από σμίκρυνση των χονδροκυττάρων, πυκνωτικούς πυρήνες και υπερηωσινοφιλία του κυτταροπλάσματος. Εκφυλιστικές αλλοιώσεις παρατηρούνται στο υποχόνδριο οστό, τόσο στους κνημιαίους όσο και στους μηριαίους κονδύλους. Η αποδιοργάνωση των χονδροκυττάρων με την παρουσία αποπτωτικών χονδροκύτταρων, και η ίνωση του αρθρικού χόνδρου με την ανάπτυξη κάθετων σχισμών μεταξύ των χονδροκυττάρων που έχει ως συνακόλουθο τη διάσπαση της αρθρική επιφάνειας, παρουσιάζονται μετά τις έξι εβδομάδες Αυτό το στάδιο συνοδεύεται και από μείωση της σύνθεσης των πρωτεογλυκανών στη μεσοκυττάρια ουσία [26,32].

Χαρακτηριστικό του φυσιολογικού ανθρώπινου και ζωικού χόνδρου είναι η απουσία αγγείωσης. Αντίθετα, στην ΟΑ παρατηρείται αγγείωση στη λειτουργική μονάδα χόνδρου-υποχονδρίου οστού. Η χρήση του MIA, αν και σε μικρότερο βαθμό από άλλα μοντέλα [30], οδηγεί στην εμφάνιση αυξημένου αριθμού οστεοχόνδρινων καναλιών και σε αυξημένη οστεοχόνδρινη αγγείωση, αποτελώντας πολύ καλό ερευνητικό μοντέλο και στο συγκεκριμένο πεδίο [33].

Ταυτόχρονα με τις ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις, έχει δοθεί και η δυνατότητα έρευνας της έκφρασης διάφορων αυξητικών παραγόντων σε διαφορετικά στάδια της πάθησης. Η πρώιμη φάση της νόσου χαρακτηρίζεται από αυξημένη έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με προφλεγμονώδεις παράγοντες , όπως η ιντερλευκίνη IL1β, η επαγώγιμη συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου iNOS και η κυκλοοξυγενάση COX2. Σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου, έχει μελετηθεί η έκφραση μεταλλοπρωτεϊνασών MMPs και άλλων καταβολικών παραγόντων [34-35], ή και παραγόντων που σχετίζονται με την αγγειογέννηση, όπως ο αυξητικός παράγοντας του αγγειακού ενδοθηλίου VEGF [36]. Με τη χρήση μοριακών και ανοσοϊστοχημικών τεχνικών, δίνεται η δυνατότητα διερεύνησης των μοριακών γεγονότων σε κάθε χρονική στιγμή της πάθησης.

Θεραπευτικές εφαρμογές

Το μοντέλο επαγόμενης από MIA ΟΑ έχει χρησιμοποιηθεί σε προκλινικές δοκιμές για τη διερεύνηση και εφαρμογή νέων θεραπειών της νόσου. Στη μελέτη των Baragi et al [36] δοκιμάστηκε ένας εκλεκτικός αναστολέας της MMP-13 σε μοντέλο επίμυων, όπου έδειξε σημαντική προστασία του χόνδρου προφυλάσσοντας από αλλοιώσεις κατά τη διάρκεια φόρτισης [37]. Επίσης σε μοντέλο επίμυων, έχει δοκιμαστεί το ζολενδρονικό οξύ, το οποίο φάνηκε πως μπορεί να προφυλάξει από εκφυλιστικές αλλοιώσεις που προκαλεί το MIA [38]. Σημαντικές μελέτες έχουν γίνει και για την αντιμετώπιση του πόνου στην ΟΑ είτε με τη χρήση τοπικών αναισθητικών και αναλγητικών, όπως λιδοκαΐνης, μορφίνης, δικλοφαινάκης [39] και σελεκοξίμπης [40], ή με τη χρήση πειραματικών φαρμάκων, όπως του BIBN4096BS που είναι ανταγωνιστής του υποδοχέα του CGRP [41], ή του συμπλόκου MnIIMe2DO2A, που είναι μιμητής της δισμουτάσης του υπεροξειδίου [42].

Περιορισμοί του μοντέλου

Η ανάπτυξη ζωικών μοντέλων πρόκλησης ΟΑ είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την πρόοδο της ερευνητικής προσπάθειας που αφορά στη νόσο. Παρά ταύτα, το ιδανικό ζωικό μοντέλο δεν έχει βρεθεί ακόμα. Και αυτό συμβαίνει γιατί, κατ' αρχάς, η παθοφυσιολογία

της ανθρώπινης ΟΑ δεν είναι πλήρως κατανοητή σε όλους τους ανθρώπινους ιστούς. Άλλωστε, ακόμα και σήμερα, δεν έχει διευκρινιστεί αν η έναρξη και η επιδείνωση της νόσου καθορίζεται από παράγοντες του χόνδρου ή του υποχονδρίου οστού. Η ετερογένεια της πάθησης στους ανθρώπους μας οδηγεί στο συμπέρασμα πως πιθανά, κάθε ζωικό μοντέλο αναπαραγάγει υπότυπους της νόσου. Επιπλέον, παρόλο που η γενετική σύσταση των πειραματόζωων που αφορά στη γονιδιακή δομή και στην κατανομή των γονιδιακών προϊόντων στους ιστούς, προσομοιάζει σημαντικά της ανθρώπινης, υπάρχουν διαφορές στη φυσιολογία. Επίσης, υπάρχουν διαφορές τόσο στο μέγεθος, όσο και στη σωματική στάση. Είναι δεδομένο ότι η κατανομή των φορτίων στις αρθρώσεις των ζώων είναι αρκετά διαφορετική απ' ότι στον άνθρωπο [43]. Για τους παραπάνω λόγους, θεραπείες που έχουν αναπτυχθεί με βάση ζωικά μοντέλα δεν παρουσιάζουν πάντοτε την ίδια αποτελεσματικότητα σε ασθενείς. Αυτό τονίζεται και σε μια πρόσφατη μελέτη που αφορούσε κλινική δοκιμή για τις αναλγητικές ιδιότητες του μη αντιστρεπτού αναστολέα της 1- αμιδο-υδρολάσης των λιπαρών οξέων (FAAH) που ρυθμίζει την έκκριση των ενδοκανναβινοειδών [44]. Αν και στο μοντέλο MIA ο αναστολέας είχε εξαιρετική αναλγητική δράση 14 ημέρες μετά την έγχυση [45], σε ασθενείς με ΟΑ δεν παρουσίασε την ίδια δραστικότητα [44].

Συμπέρασμα

Το ζωικό μοντέλο της επαγόμενης από MIA ΟΑ, παρά τους περιορισμούς που έχει, προσφέρει πολλές δυνατότητες για να ερευνηθούν σημαντικοί μοριακοί μηχανισμοί που ενέχονται στην παθοφυσιολογία της πάθησης, καθώς και για να αξιολογηθούν θεραπείες που τροποποιούν τη συμπτωματολογία της.

Ευχαριστίες

Η εργασία αυτή έγινε στο πλαίσιο του Βραβείου 2012 της ΕΕΜΜΟ στην πρόταση των: Ευστάθιου Χρονόπουλου, Ευαγγελίας Παπαδημητρίου, Jose Courty, Νικολάου Παπαϊωάννου, Ευαγγελίας Καταξάκη, Λούμπνας Χάλντη, Ηλία Βασιλειάδη και Άγγελου Κασπίρη, με θέμα την «Μελέτη του αυξητικού παράγοντα πλειοτροπίνη (PTN) στη λειτουργική μονάδα του χόνδρου και του υποχόνδριου οστού στην οστεοαρθρίτιδα με τη χρήση του MIA ζωικού μοντέλου».

Correspondence
Evangelia Papadimitriou,
Laboratory of Molecular Pharmacology,
School of Health Sciences,
University of Patras, Greece
E-mail: epapad@upatras.gr

Αλληλογραφία
Ευαγγελία Παπαδημητρίου,
Εργαστήριο Μοριακής Φαρμακολογίας,
Σχολή Επιστημών Υγείας,
Πανεπιστήμιο Πατρών
E-mail: epapad@upatras.gr

Βιβλιογραφία

1. Goldring MB, Goldring SR (2007). Osteoarthritis. J Cell Physiol 213:626.
2. Loeser RF (2010). Age-related changes in the musculoskeletal system and the development of osteoarthritis. Clin Geriatr Med 26:371.
3. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, Gabriel S, Hirsch R, Hochberg MC, Hunder GG, Jordan JM, Katz JN, Kremers HM, Wolfe F, National Arthritis Data Workgroup (2008). Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. Arthritis Rheum 58:26.
4. Altman RD, Abramson S, Bruyere O, Clegg D, Herrero-Beaumont G, Maheu E, Moskowitz R, Pavelka K, Reginster JY (2006). Commentary: osteoarthritis of the knee and glucosamine. Osteoarthritis Cartilage 14:963.
5. Saltzman CL, Zimmerman MB, O'Rourke M, Brown TD, Buckwalter JA, Johnston R (2006). Impact of comorbidities on the measurement of health in patients with ankle osteoarthritis. J Bone Joint Surg [Am] 14:963.
6. McIlwraith CW, Frisbie DD, Kawcak CE, Fuller CJ, Hurtig M, Cruz A (2010). The OARSI histopathology initiative - recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the horse. Osteoarthritis Cartilage 18(Suppl 3):S93.
7. Poole R, Blake S, Buschmann M, Goldring S, Laverty S, Lockwood S, Matyas J, McDougall J, Pritzker K, Rudolphi K, van den Berg W,

Yaksh T (2010). Recommendations for the use of preclinical models in the study and treatment of osteoarthritis. Osteoarthitis Cartilage 18:S10.
8. Mazieres B, Blancaert A, Thiechart M (1987). Experimental post-contusive osteoarthritis of the knee: quantitative microscopic study of the patella and the femoral condyles. J Rheumatol 14(Supp 1):119.
9. Pond MJ, Nuki G (1973) Experimentally induced osteoarthritis in the dog. Ann Rheum Dis 32:387
10. Moskowitz RW, Davis W, Sammaroco J, Martens M, Baker J, Mayor M, Burstein AH, Frankel VH (1973). Experimentally induced degenerative joint lesions following partial meniscectomy in the rabbit. Arthritis Rheum 16: 397
11. Schwartz ER, Leveille CR, Stevens JW, Won HO (1981) Proteoglycan structure and metabolism in normal and osteoarthritic cartilage of guinea pigs Arthritis Rheum 24:1528
12. Vignon E, Bejui J, Mathieu P, Hartmann JD, Ville G, Evreux JC, Descotes J (1987). Histological cartilage changes in a rabbit model of osteoarthritis. J Rheumatol 14:104.
13. Van der Kraan PM, Vitters EL, Van Beuningen HM, Van de Putter LBA, Van den Berg WB (1990) Degenerative knee lesions in mice after a single intra-articular collagenase injection: a new model of osteoarthritis. J Exp Pathol 71:19
14. Murray DG (1964) Experimentally induced arthritis using intra-articular papain. Arthritis Rheum 7:211
15. Scotto d'Abusco A, Corsi A, Grillo MG, Cicione C, Calamia V, Panzini G, Sansone A, Giordano C, Politi L, Scandurra R (2008). Effects of intra-articular administration of glucosamine and a peptidyl-glucosamine derivative in a rabbit model of experimental osteoarthritis: a pilot study. Rheumatol Int 28:437.
16. Tsai CL, Liu TK (1993). Estradiol-induced knee osteoarthrosis in ovariectomized rabbits. Clin Orthop Relat Res 291:295.
17. Mohan G, Perilli E, Kuliwaba JS, Humphries JM, Parkinson IH, Fazzalari NL (2011). Application of in vivo micro-computed tomography in the temporal characterization of subchondral bone architecture in a rat model of low-dose monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis. Arthritis Res Ther 13:R210.
18. Kabhen DA, Blum U (1977). Theoretisches Koncept und experimentalle bestatigung fur einneus arthrosemodell am versuchstier. Arzneimittelforshung Drug Res 27:527.
19. Williams JM, Brandt KD (1984). Exercise increases osteophyte formation and diminishes fibrillation following chemically induced articular cartilage injury. J Anat 139:599.
20. Buchmann U, Kalbhen DA (1985). Experimental gonarthrosis in rats and its therapy with glycosaminoglycan polysulfate (GAGPS). Z Rheumatol 44:100.
21. Grossin L, Etienne S, Gaborit N, Pinzano A, Cournil-Henrionnet C, Gerard C, Payan E, Netter P, Terlain B, Gillet P (2004). Induction of heat shock protein 70 (Hsp70) by proteasome inhibitor MG 132 protects articular chondrocytes from cellular death in vitro and in vivo. Biorheology 41:521.
22. Guingamp C, Gegout-Pottie P, Philippe L, Terlain B, Netter P, Gillet P (1997). Mono-iodoacetate-induced experimental osteoarthritis: a dose-response study of loss of mobility, morphology, and biochemistry. Arthritis Rheum 40:1670.
23. Combe R, Bramwell S, Field MJ (2004). The monosodium iodoacetate model of osteoarthritis: a model of chronic nociceptive pain in rats? Neurosci Lett 370:236.
24. Thakur M, Rahman W, Hobbs C, Dickenson AH, Bennett DLH (2012) Characterization of a peripheral neuropathic component of the rat monoiodoacetate model of osteoarthritis. PLOS One 7:e33730
25. Wang X, Kou X, He D, Zeng M, Meng Z, Bi R, Liu Y, Zhang J, Gan Y, Zhou Y (2012). Progression of cartilage degradation, bone resorption and pain in rat temporomandicular joint osteoarthritis induced by injection of iodoacetate. PLOS One 7:e45036.
26. Al-Saffar FJ, Ganabadi S, Yaakub H, Fakurazi S (2009). Collagenase and Sodium Iodoacetate-Induced Experimental Osteoarthritis Model in Sprague Dawley Rats. Asian Journal of Scientific Research 2:167.
27. Guzman RE, Evans MG, Bove S, Morenko B, Kilgore K (2003). Mono-iodoacetate induced histologic changes in subchondral bone and articular cartilage of rat femorotibial joints: an animal model of osteoarthritis. Toxivol Pathol 31:619.

28. Janusz MJ, Hookfin EB, Heitmeyer SA, Woessner JF, Freemont AJ,Hoyland JA, Brown KK, Hsieh LC, Almstead NG, De B, Natchus MG, Pikul S, Taiwo YO (2001). Moderation of iodoacetate-induced experimental osteoarthritis in rats by matrix metalloproteinase inhibitors. Osteoarthritis Cartilage 9:751.
29. Tanamas SK, Wluka AE, Pelletier JP, Martel-Pelletier JP, Abram F, Wang Y, Cicuttini FM (2010). The association between subchondral bone cysts and tibial cartilage volume and risk of joint replacement in people with knee osteoarthritis: a longitudinal study. Arthritis Res Ther 12:R58.
30. Mapp PI, Sagar DR, Ashraf S, Burston JJ, Suri S, Chapman V (2013). Differences in structural and pain phenotypes in the sodium monoiodoacetate and meniscal transection models of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 21:1336.
31. Van Lent, Blom AB, Van der Kraan P, Holthuysen AE, Vitters E, Van Rooijen N (2004) Crucial role of synovial lining macrophages in the promotion of transforming factor beta-mediated osteophyte formation. Arthritis Rheum 50:103
32. Van Osch GJVM, Van der Kraan PM, Van den Berg WB (1994) Site-specific cartilage changes in murine degenerative knee joint disease induced by iodoacetate and collagenase. J Orthop Res 12:168
33. Strasssle BW, Mark L, Leventhal L, Piesla MJ, Jian Li X, Kennedy JD (2012). Inhibition of osteoclasts prevents cartilage loss and pain in a rat model of degenerative joint disease. Osteoarthritis Cartilage 18:1319.
34. Nam J, Parera P, Liu J, Rath B, Deschner J, Gassner R, Butterfield TA, Agarwal S (2011). Sequential alterations in catabolic and anabolic gene expression parallel pathological changes during progression of monoiodoacetate-induced arthritis. PLOS One 6:e24320.
35. Dumond H, Presle N, Pottie P, Pasquelet S, Terlaint S, Netter P, Gepstein A, Livne E, Jouzeau JY (2004). Site specific changes in gene expression and cartilage metabolism during early experimental osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 12:284.
36. Yamairi F, Utsumi H, Ono Y, Komorita N, Tanaka M, Fukunari A (2011). Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) associated with histopathological changes in rodent models of osteoarthritis. J Toxicol Pathol 24:137.
37. Baragi VM, Becher G, Bendele AM, Biesinger R, Bluhm H, Boer J, Deng H, Dodd R, Essers M, Feuerstein T, Gallagher BM Jr, Gege C, Hochgürtel M, Hofmann M, Jaworski A, Jin L, Kiely A, Korniski B, Kroth H, Nix D, Nolte B, Piecha D, Powers TS, Richter F, Schneider M, Steeneck C, Sucholeiki I, Taveras A, Timmermann A, Van Veldhuizen J, Weik J, Wu X, Xia B (2009). A new class of potent matrix metalloproteinase 13 inhibitors for potential treatment of osteoarthritis: Evidence of histologic and clinical efficacy without musculoskeletal toxicity in rat models. Arthritis Rheum 60:2008.
38. Strassle BW, Mark L, Leventhal L, Piesla MJ, Jian Li X, Kennedy JD, Glasson SS, Whiteside GT (2010). Inhibition of osteoclasts prevents cartilage loss and pain in a rat model of degenerative joint disease. Osteoarthritis Cartilage 18:1319.
39. Ferreira-Gomes J, Adães S, Mendonça M, Castro-Lopes JM (2012). Analgesic effects of lidocaine, morphine and diclofenac on movement-induced nociception, as assessed by the Knee-Bend and CatWalk tests in a rat model of osteoarthritis. Pharmacol Biochem Behav 101:617.
40. Ashkavand Z, Malekinejad H, Amniattalab A, Rezaei-Golmisheh A, Vishwanath BS (2012). Silymarin potentiates the anti-inflammatory effects of Celecoxib on chemically induced osteoarthritis in rats. Phytomedicine 19:1200.
41. Hirsch S, Corradini L, Just S, Arndt K, Doods H (2013). The CGRP receptor antagonist BIBN4096BS peripherally alleviates inflammatory pain in rats. Pain 154:700.
42. Di Cesare Mannelli L, Bani D, Bencini A, Brandi ML, Calosi L, Cantore M, Carossino AM, Ghelardini C, Valtancoli B, Failli P (2013). Therapeutic effects of the superoxide dismutase mimetic compound MnIIMe2DO2A on experimental articular pain in rats. Mediators Inflamm 2013:905360.
43. Longo UG, Loppini M, Fumo C, Rizzello G, Khan WS, Maffulli N, Denaro V (2012). Osteoarthritis: New Insights in Animal Models. Open Orthop J 6:558.

44. Huggins JP, Smart TS, Langman S, Taylor L, Young T (2012). An efficient randomised, placebo-controlled clinical trial with the irreversible fatty acid amide hydrolase-1 inhibitor PF-04457845, which modulates endocannabinoids but fails to induce effective analgesia in patients with pain due to osteoarthritis of the knee. Pain 153:1837.
45. Ahn K, Smith SE, Liimatta MB, Beidler D, Sadagopan N, Dudley DT, Young T, Wren P, Zhang Y, Swaney S, Van Becelaere K, Blankman JL, Nomura DK, Bhattachar SN, Stiff C, Nomanbhoy TK, Weerapana E, Johnson DS, Cravatt BF (2011). Mechanistic and pharmacological characterization of PF-04457845: a highly potent and selective fatty acid amide hydrolase inhibitor that reduces inflammatory and noninflammatory pain. J Pharmacol Exp Ther 338:114.

ΟΣΤΟΥΝ (2014) 25 (1): 14-29 Ανασκόπηση

Αδιποκίνες και οστική μάζα

Ν.Γ. ΓΑΛΑΝΟΠΟΥΛΟΣ[1], Ε.Ι. ΚΑΤΑΞΑΚΗ[2], Θ.Μ. ΓΚΙΟΚΑ[3], Γ. ΤΣΙΓΑΛΟΥ[3]

[1] Εξωτερικό Ρευματολογικό Ιατρείο Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης

[2] Εξωτερικό Ρευματολογικό Ιατρείο Επιμελήτρια Α΄ Γενικού Νοσοκομείου Ελευσίνας Θριάσιο

[3] Εργαστήριο Βιοπαθολογίας Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης

Περίληψη

Η παχυσαρκία συνδέεται στενά με την αυξημένη οστική πυκνότητα.Υπάρχουν πολλές αναφορές που δείχνουν ότι η οστεοπόρωση και κυρίως τα κατάγματα του ισχίου είναι λιγότερο συχνά σε παχύσαρκα άτομα. Το σωματικού βάρους έχει γενικά θεωρηθεί ως προγνωστικός δείκτης οστικής πυκνότητας και στα δύο φύλα. Η συσχέτιση μεταξύ οστικής πυκνότητας και σωματικού βάρους ενδέχεται να προκαλείται από πολλούς παράγοντες ανεξάρτητες από μηχανικά ερεθίσματα. Κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι ορμονικοί παράγοντες που εκκρίνονται απο τα λιποκύτταρα μπορούν να συμβάλουν σε αυτή τη συσχέτιση. Ο λιπώδης ιστός παράγει και απελευθερώνει μεγάλο αριθμό παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων της αδιποκίνης, λεπτίνη, αδιπονεκτίνης, ρεζιστίνης, βισφατίνης και άλλων. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι οι αδιποκίνες μπορεί να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των οστών,ενώ τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης σχετίζονται αρνητικά με την οστική πυκνότητα.

Λέξεις κλειδιά: Οστική πυκνότητα, Λιποκύτταρα, Αδιποκίνες

Adipocines and bone mineral density

N.G. GALANOPOULOS[1], E.I. KATAXAKI[2], TH.M. GIOKA[3], G. TSIGALOY[3]

[1] Outpatients Department of Rheumatology University General Hospital of Alexandroupolis

[2] Outpatients Department of Rheumatology General Hospital, Thriasio, Elefsina

[3] Department of Biopathology University General Hospital of Alexandroupolis

Summary

Obesity correlates with increased bone mineral density. There are many reports indicating that osteoporosis and particularly hip fractures are less common in obese individuals. Body weight has generally been considered as a predictor of bone mineral density for both males and females. The relationship between bone mineral density and body weight is likely to be mediated by several factors independent of mechanical stimulation. Clinical data suggest that hormonal factors secrete by adipocytes,may contribute to this relationship. Adipose tissue produce and release a variety of factors, including the adipokines leptin, adiponectin, resistin, visfatin and others. Recent evidence suggests that adipokine may play a role in bone metabolism and the adiponectin levels had a negative correlation with bone mineral density.

Keywords: Bone mineral density, Adipocytes, Adiponectin

Εισαγωγή

Εχει αναφερθεί και στα δύο φύλα θετική συσχέτιση μεταξύ του σωματικού βάρους και της υψηλής τιμής του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), δηλαδή υπερβολικού σωματικού βάρους ή παχυσαρκίας (ΔΜΣ>30 άτομο με παχυσαρκία, 25-29,9 υπέρβαρο άτομο και 20-24,9 άτομα με φυσιολογικό σωματικό βάρος) σχετίζεται με τις υψηλότερες τιμές της οστικής μάζας όπως αυτή εκτιμάται με τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας (BMD: bone mineral density ή BMC: bone mineral content) [1-4]. Στις γυναίκες η θετική αυτή συσχέτιση του υψηλότερου σωματικού βάρους με την οστική πυκνότητα (ΟΠ) ισχύει τόσο στις προεμμηνοπαυσιακές όσο και στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [5,6].

Να διευκρινίσουμε ότι στην πλειονότητα των μελετών στα αποτελέσματα των οποίων θα αναφερθούμε η μέτρηση της ΟΠ γίνεται το συνηθέστερο με τη μέθοδο της διπλής ενέργειας φωτονίων απορροφησιομετρίας (DEXA: Dual Photon X-ray Absorptiometry)

ολοσωματικά ή σε μιας σειρά θέσεις του σκελετού (το συνηθέστερο στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης: ΟΜΣΣ, στο ανώτερο τμήμα του μηριαίου οστού: στον αυχένα, το τρίγωνο του Ward και τον μείζονα τροχαντήτα, καθώς και στο άπω/περιφερικό άκρο του οστού της κερκίδας στο αντιβράχιο). Οι Silva και συν-2007 σε μια αναδρομική μελέτη 588 εμμηνοπαυσιακών γυναικών (ηλικίας 41-60 ετών, σε εμμηνόπαυση από 1-10 έτη) διαπίστωσαν θετική επίδραση της παχυσαρκίας στην ΟΠ στην ΟΜΣΣ και στο ισχίο (στον αυχένα και στον τροχαντήρα του μηριαίου οστού) (P<0,01). Διαπίστωσαν επίσης, όπως αναμένονταν, αρνητική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και του αριθμού των ετών από την έναρξη της εμμηνόπαυσης και της ΟΠ σε όλες τις θέσεις μέτρησης (P=0,0001) [3]. Οι Albala και συν-1996 μελέτησαν 113 παχύσαρκες και 50 μη-παχύσαρκες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μετρώντας την ΟΠ στην ΟΜΣΣ και στο ισχίο με DEXA. Η ΟΠ βρέθηκε υψηλότερη στις παχύσαρκες γυναίκες στην ΟΜΣΣ (P<0,017) και στο ισχίο (στον αυχένα του μηριαίου και στο τρίγωνο του Ward, P<0,001). Βρέθηκε επίσης χαμηλότερος κίνδυνος οστεοπενίας στον αυχένα του μηριαίου (με την ηλικία adjusted OR=0,36) και στην ΟΜΣΣ (μετά την εκτίμηση της επίδρασης της ηλικίας adjusted OR=0,43) [4]. Πρέπει ωστόσο να αναφερθεί ότι το μεγαλύτερο βάρος σώματος και εκατοστιαίο ποσοστό λίπους σώματος έχουν επίσης συσχετιστεί με χαμηλή ΟΠ και οστεοπορωτικά σπονδυλικά κατάγματα [7].

Ως οστεοπόρωση ορίζεται η οστική νόσος που χαρακτηρίζεται από ελάττωση της οστικής μάζας (ΟΜ) και διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής των οστών που οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων (ιδιαίτερα στα σώματα των σπονδύλων, τον αυχένα του μηριαίου και το κάτω άκρο του αντιβραχίου) (NIH Consensus Panel on Osteoporosis-2001). Χαρακτηρίζεται δηλαδή από το συνδυασμό απώλειας οστικής μάζας και διαταραχής της δομής του δικτύου των οστεοδοκίδων. Το οστό εξασφαλίζει τη διατήρηση της μάζας του και της μικροαρχιτεκτονικής του με τη διαρκή επιδιόρθωση των μικροβλαβών που παθαίνει στην καθημερινή δραστηριότητα μέσα από τη διαδικασία της οστικής ανακατασκευής (bone turnover), δηλαδή της σύζευξης μεταξύ της διαδικασίας οστικής παραγωγής (δημιουργίας) και της οστικής απορρόφησης (οστεόλυσης). Στη θέση της οστικής βλάβης προσέρχονται οστεοκλάστες που απορροφούν οστό και ακολουθεί η προσέλευση οστεοβλαστών που παράγουν οστική θεμέλια ουσία στην περιοχή της οστικής λύσης που στη συνέχεια εναποτίθενται άλατα μετάλλων (κυρίαρχα ασβεστίου). Φυσιολογικά η απορρόφηση και η εναπόθεση οστού είναι ισόποση, ενώ συγχρόνως το νεοπαραγόμενο οστό έχει φυσιολογική μικροαρχιτεκτονική. Τόσο οι οστεοκλάστες όσο και οι οστεοβλάστες προέρχονται από στελεχιαία κύτταρα του μυελού των οστών (ΜΟ) με την επίδραση αυξητικών παραγόντων (πρώτιστα του παράγοντα διέγερσης της αποικίας μακροφάγων - CSF-1: Colony Stimulating Factor-1 και του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα - Transforming Growth Factor: TGF-β), τα οποία εξερχόμενα στην περιφέρεια αποτελούν τους προοστεοκλάστες και προοστεοβλάστες, αντίστοιχα. Τα κύτταρα αυτά στη συνέχεια ωριμάζουν στους ώριμους μορφολογικά και λειτουργικά οστεοκλάστες και οστεοβλάστες. Στη διαδικασία αυτή εξαιρετικά σημαντικός είναι ο ρόλος του συστήματος RANKL (του συνδέτη του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα κΒ (ligand of receptor activator of nuclear factor kappa B)/RANK (receptor activator of nuclear factor kappa B)/οστεοπροτεγερίνης. Ο RANKL εκφράζεται στην επιφάνεια των οστεοβλαστών και συνδέεται με το RANK που εκφράζεται στην επιφάνεια των προοστεοκλαστών με αποτέλεσμα τη διαφοροποίησή τους σε ώριμους οστεοκλάστες, ευοδώνοντας έτσι την οστική απορρόφηση. Από την άλλη η οστεοπροτεγερίνης δεσμεύει τον RANKL στην επιφάνεια των οστεοβλαστών εμποδίζοντας έτσι τη δέσμευση του με τον RANK στην επιφάνεια των προοστεοκλαστών και την ωριμάνσή τους στην συνέχεια σε ώριμους οστεοκλάστες και την έναρξη έτσι της διαδικασίας της οστικής απορρόφησης. Η θετική συσχέτιση μεταξύ της μάζας του λίπους και της οστικής μάζας έχει πιθανόν να κάνει με τη διαφοροποίηση στελεχιαίων κυττάρων ΜΟ σε λιποκύτταρα ή σε οστεοβλάστες (τα υπεύθυνα για την παραγωγή οστού οστικά κύτταρα) [5]. Η ενεργοποίηση του peroxisome proliferators activated receptor-γ (PPAR-γ) ενισχύει τη διαφοροποίησή τους σε λιποκύτταρα [8]. Από την άλλη η οδός του σήματος Wnt αναστέλλει τη διαφοροποίηση των κυττάρων αυτών σε λιποκύτταρα [9,10] και ενισχύει τη διαφοροποίησή τους σε οστεοβλάστες [11,12]. Επίσης τα από το λιπώδη ιστό προερχόμενα στρωματικά κύτταρα έχουν οστεογενετική δράση, ιδιαίτερα τα προερχόμενα από το σπλαχνικό συγκριτικά με τα προερχόμενα από τον υποδόριο λιπώδη ιστό [13]. Ο λιπώδης ιστός εκτός από ρόλο στη θερμορύθμιση, στην πρόσληψη της τροφής, τον ορμονολογικό έλεγχο και την ομοιόσταση της ενέργειας του οργανισμού έχει επίσης ρόλο

στη φλεγμονώδη διαδικασία καθώς και στον οστικό μεταβολισμό [14-16]. Εκκρίνει μια σειρά ουσιών όπως αδιπονεκτίνες και προφλεγμονώδεις (που προάγουν τη φλεγμονή) παράγοντες όπως κυτταροκίνες, χυμοκίνες, αυξητικούς παράγοντες, μόρια προσκόλλησης καθώς και συστατικά του συμπλέγματος του συμπληρώματος που επηρεάζουν τη φλεγμονώδη διαδικασία και τους ανοσορυθμιστικούς μηχανισμούς. Οι αδιποκίνες αποτελούν πρωτεΐνες που παράγονται από τα λιποκύτταρα του λευκού λιπώδους ιστού [17]. Σε αυτές περιλαμβάνονται ένας διαρκώς αυξανόμενος αριθμός όπως η λεπτίνη (Leptin), η αδιπονεκτίνη (Adipodectin), η ρεσιστίνη (Resistin), η βισφατίνη/ενισχυτικός της αποικίας των προ-Β-κυττάρου παράγοντα (visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor: PBEF), η βασπίνη (Vaspin), η ομεντίνη (Omentin), η χυμερίνη (Chemerin), η λιποκαλίνη-2 (Lipocalin-2), το αμυλοειδές Α3 του ορού κ.ά. [18,19]. Πρέπει να αναφερθεί ότι τα επίπεδα της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης είναι χαμηλότερα στον σπλαχνικό συγκριτικά με τον υποδόριο λιπώδη ιστό [20].

- Η **λεπτίνη** αποτελεί μια 16 kDa μη γλυκοζυλιωμένη πολυπεπτιδική ορμόνη που παράγεται πρώτιστα από τα κύτταρα του λευκού λιπώδους ιστού που στον άνθρωπο κωδικοποιείται από το γονίδιο Lep [21,22]. Τα επίπεδά της στη συστηματική κυκλοφορία σχετίζονται με το ΔΜΣ και τη μάζα του λιπώδους ιστού του σώματος [23].
- Η **αδιπονεκτίνη** αποτελεί μια όξινη πρωτεΐνη που παράγεται πρώτιστα από τα κύτταρα του λευκού λιπώδους ιστού. Η μονομερή της μορφή (μοριακού βάρους 30 kDa) εντοπίζεται μόνο στα λιποκύτταρα ενώ τα ολιγομερή συμπλέγματά της κυκλοφορούν στο πλάσμα του αίματος με τη μορφή της υψηλού μοριακού βάρους (high molecular weight: HMW) και της χαμηλού μοριακού βάρους (low molecular weight: LMW) αδιπονεκτίνης [24]. Υπάρχει επίσης και η λοβώδης (globular) μορφή της [25]. Τα επίπεδα πλάσματος της αδιπονεκτίνης είναι υψηλότερα των επιπέδων των άλλων αδιποκινών [24]. Υπάρχουν δύο υποδοχείς για την αδιπονεκτίνη, ο AdipoR1 και ο AdipoR2, ο ολιγομερισμός και η έκφρασης των οποίων έχει ρόλο στη βιολογική της δραστηριότητα [26]. Η επίδραση της αδιπονεκτίνης έχει μάλλον να κάνει με την επίδρασή της στον πυρηνικό παράγοντα κΒ [27].
- Η **ρεσιστίνη** αποτελεί για μια 12,5 kDa πρωτεΐνη πλούσια σε κυστεΐνη που παράγεται σε μικρές ποσότητες από το λευκό λιπώδη ιστό [28], ενώ σχετικά υψηλά επίπεδα του mRNA της εντοπίζονται στα μονοπύρηνα του περιφερικού αίματος [29].
- Η **βισφατίνη** παράγεται πρώτιστα από το σπλαχνικό λιπώδη ιστό και έχει δράσεις που μιμούνται την ινσουλίνη. Η δομή της είναι ταυτόσημη με αυτή του ενισχυτικού της αποικίας των προ-Β-κυττάρου παράγοντα (pre-B-cell colony-enhancing factor: PBEF) [30,31] οπότε θα αναφέρεται ως **βισφατίνη/ευοδωτικός της αποικίας των προ-Β λεμφοκυττάρων παράγοντας**.
- Η **βασπίλνη** ανήκει στην ομάδα του αναστολέα της πρωτεάσης της σερίνης που προέρχονται από το λιπώδη ιστό [32].
- Η **ομεντίνη** αποτελεί ένα πεπτίδιο που εκφράζεται επιλεκτικά από το σπλαχνικό λιπώδη ιστό [33].
- Η **χυμερίνη** αποτελεί μια χυμοτακτική πρωτεΐνη που εκφράζεται πρώτιστα στο λιπώδη ιστό.
- Η **λιποκαλίνη** είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται από το λιπώδη ιστό, ενώ εντοπίζεται και στα κοκκία των ουδετεροφίλων λευκοκυττάρων και στα χονδροκύτταρα [34].
- Το **αμυλοειδές Α3 του ορού** ανήκει στην οικογένεια των οξείας-φάσεως των πρωτεϊνών του αμυλοειδούς Α του ορού.

Στην ανασκόπησή μας αυτή θα αναφερθούμε:

1. Στα επίπεδα των διαφόρων αδιποκινών σε άτομα του γενικού πληθυσμού και ασθενείς καθώς και καταστάσεις όπως στην παχυσαρκία ή καταστάσεις ανεπάρκειας οιστρογόνων (σε ωοθηκεκτομή και στην εμμηνόπαυση).
2. Στις συσχετίσεις των επιπέδων των αδιποκινών σε άτομα του γενικού πληθυσμού και ασθενείς με την ΟΠ, τους βιοχημικούς δείκτες εκτίμησης της ανακατασκευής του οστού καθώς και του κινδύνου εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων.
3. Συνοπτικά στους μηχανισμούς επίδρασης των αδιποκινών στο μεταβολισμό των οστών (σε καλλιέργειες κυττάρων, σε οστά πειραματόζωων ή στον άνθρωπο).
4. Στην επίδραση της προσθήκης in vitro ή της χορήγησης in vivo αδιποκινών στην οστική μάζα και τους δείκτες της οστικής ανακατασκευής.

Οι Biver και συν-2011 σε μια βιβλιογραφική ανασκόπηση που βασίστηκε στις βάσεις δεδομένων Medline, Embase, και Cochrane ως το Μάρτιο 2010 και τις περιλήψεις (abstracts) των διεθνών συναντήσεων από το 2008 ως το 2009 μετά την εφαρμογή μετα-ανάλυσης με τη χρήση της μεθόδου αναφέ-

ρουν θετική συσχέτιση της ΟΠ με τη λεπτίνη (pooled r από 0,18 ως 0,33) και αρνητική συσχέτιση με την αδιπονεκτίνη (pooled r από -0,14 ως -0,4), ενώ δεν βρήκαν ασφαλή πληροφορία σχετικά με τη συσχέτιση της ΟΠ με άλλες αδιποκίνες όπως με τη ρεσιστίνη και τη βισφατίνη/ευοδωτικού της αποικίας των προ-Β λεμφοκυττάρων παράγοντα [16].

Λεπτίνη

Τα επίπεδα της λεπτίνης στα άτομα του γενικού πληθυσμού, στην παχυσαρκία και σε ασθενείς με οστεοπόρωση

Σχετικά με τα επίπεδα της λεπτίνης στην παχυσαρκία οι Liu και συν-2009 σε μελέτη 119 παιδιών με παχυσαρκία 103 παιδιών φυσιολογικού σωματικού βάρους ηλικίας 7-12 ετών αναφέρουν υψηλότερες τιμές της ΟΠ, της μάζας του λίπους του σώματος, της άλιπης μάζας του σώματος, του εκατοστιαίου ποσοστού του λίπους του σώματος και των επιπέδων λεπτίνης στα παιδιά με παχυσαρκία συγκριτικά με τα παιδιά με φυσιολογικό σωματικό βάρος (P<0,01). Τα επίπεδα λεπτίνης σχετίζονταν με την ΟΠ, τη μάζα του λίπους του σώματος και την άλιπη μάζα του σώματος (r=0,528-0,903 και P<0,01). Μετά στατιστική αξιολόγηση με κατά βήματα πολλαπλή παλίνδρομη ανάλυση (multiple stepwise regression analysis) διαπιστώθηκε ότι ο ΔΜΣ και το εκατοστιαίο ποσοστό λίπους του σώματος αποτέλεσαν ανεξάρτητους παράγοντες πρόβλεψης των επιπέδων της λεπτίνης [1].

Συσχέτιση των επιπέδων λεπτίνης με την οστική πυκνότητα

Σχετικά με τη συσχέτιση των επιπέδων της λεπτίνης με την ΟΠ τα συμπεράσματα των διαφόρων μελετών διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους. Υπάρχουν μελέτες που έδειξαν θετική συσχέτιση [35-39], άλλες που έδειξαν αρνητική συσχέτιση [40-43] και άλλες μη συσχέτιση [16,44-48].

Θετική συσχέτιση αναφέρθηκε από τους Pasco και συν-2001 σε 214 μη-παχύσαρκες υγιείς γυναίκες ηλικίας 20-91 ετών που διαπίστωσαν θετική συσχέτιση των επιπέδων λεπτίνης με την ΟΠ στην ΟΜΣΣ, το ισχίο (τον αυχένα, τον τροχαντήρα και το τρίγωνο Ward) και ολοσωματικά (με DEXA) (σε όλα P<0,05). Μετά την συνεκτίμηση της επίδρασης της ηλικίας, του σωματικού βάρους και της μάζας του λίπους του σώματος διατηρήθηκε η συσχέτιση στην ΟΜΣΣ (P=0,011) και περιορίστηκε σε οριακή τιμή στο ισχίο (P=0,058 ως 0,120) [35]. Οι Yamauchi και συν-2001 σε 139 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (ηλικίας 48-78 ετών) που μέτρησαν την ΟΠ με DEXA ολοσωματικά, στην ΟΜΣΣ και τον αυχένα του μηριαίου διαπίστωσαν σημαντική συσχέτιση των επιπέδων της λεπτίνης πλάσματος με την ΟΠ σε όλες τις θέσεις μέτρησης. Στην πολλαπλή ανάλυση παλινδρόμησης (multiple regression analysis) η συσχέτιση αυτή διατηρήθηκε ακόμη και μετά την εκτίμηση της συσχέτισης μεταξύ της ηλικίας και του εκατοστιαίου ποσοστού του λίπους του σώματος [36].Οι Zoico και συν-2003 σε μια διατμητική μελέτη σε 92 άνδρες και 171 γυναίκες ηλικίας 68-75 ετών διαπίστωσαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων λεπτίνης πλάσματος και της ΟΠ ολοσωματικά, στο ολικό ισχίο και τον αυχένα του μηριαίου σε αμφότερα τα φύλα. Στην κατά βήματα πολλαπλή γραμμική ανάλυση βρέθηκε ότι τα επίπεδα λεπτίνης αποτέλεσαν σημαντικό προγνωστικό δείκτη της ΟΠ ανεξάρτητα από την ηλικία και το εκατοστιαίο ποσοστό του λίπους του σώματος [37]. Επίσης οι Roux και συν-2003 σε 121 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 54±5 ετών διαπίστωσαν θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων λεπτίνης ορού και της ΟΠ στην ΟΜΣΣ (r = 0,21, P = 0,02) και το ολικό ισχίο (r=0,26, P=0,0044) [38]. Ενδιαφέρον έχει το αποτέλεσμα της μελέτης των Morcov και συν-2012 σε ομάδες υγιών εθελοντών προ- και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών (με φυσιολογικό ΔΜΣ, με ΔΜΣ<25 kg/m^2, με ΔΜΣ 25-30 kg/m^2, και με ΔΜΣ>30 kg/m^2) στην οποίαν διαπιστώθηκε ότι η λεπτίνη αποτέλεσε ανεξάρτητο παράγοντα για την οστική μάζα (μέτρηση της ΟΠ με DEXA στην ΟΜΣΣ) μόνον στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (P<0,05) [39]. Αρνητική συσχέτιση αναφέρθηκε από τους Morberg και συν-2003 σε 327 μη-παχύσαρκους (ηλικίας 49,9±6 ετών) και 285 παχύσαρκους από την νεανική τους ηλικίας άνδρες (ηλικίας 47,5±5,1 ετών) που μέτρησαν ολοσωματικά την ΟΠ με DEXA, διαπίστωσαν αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων λεπτίνης ορού και της ΟΠ και μετά τη συνεκτίμηση της επίδρασης του σωματικού βάρους σε αμφότερες τις ομάδες (r=-0,186, P<0,01 και r=-0,135, P<0,05, αντίστοιχα) [40]. Στη μελέτη επίσης των Ushiroyama και συν-2003 σε 215 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αναφέρθηκε αρνητική συσχέτιση των επιπέδων λεπτίνης ορού με την ΟΠ (το Z-σκορ, r=-0,516, p<0,0001) [41]. Επίσης παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα σε ομάδα 153 προεμμηνοπαυσιακών γυναικών στη μελέτη των Blum και συν-2003 στην οποίαν διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση των

επιπέδων λεπτίνης (για ένα δεδομένο εκατοστιαίο ποσοστό λίπους σώματος) με την ΟΠ στην ΟΜΣΣ, το ολικό ισχίο και ολοσωματικά (σε μέτρηση με DEXA) [42]. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα στη μελέτη των Oh και συν-2005 σε 80 άνδρες ηλικίας 54,5±6,4 ετών στην οποίαν αναφέρθηκε σημαντική αρνητική συσχέτιση των επιπέδων λεπτίνης με την ΟΠ στην ΟΜΣΣ (r=–0,237, P=0,039). Στην πολλαπλή ανάλυση παλινδρόμησης τα επίπεδα αυτά αποτέλεσαν σημαντικό προγνωστικό παράγοντα πρόβλεψης της ΟΠ στην ΟΜΣΣ (R^2=0,256) [43]. Τέλος σχετικά με τη μη διαπίστωση συσχέτισης των επιπέδων λεπτίνης με την ΟΠ στη μελέτη των Odabaşi και συν-2000 σε 50 μετεμμηνοπαυσιακές οστεοπορωτικές γυναίκες που συγκρίθηκαν με 30 παρόμοιας ηλικίας και ΔΜΣ υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δε διαπιστώθηκε διαφορά των επιπέδων λεπτίνης πλάσματος μεταξύ των δύο ομάδων (P=0,13) παρά το γεγονός ότι η ΟΠ στην ΟΜΣΣ (με DEXA) βρέθηκε σημαντικά χαμηλότερη στην πρώτη ομάδα (P<0,001). Να σημειωθεί ότι τα επίπεδα αυτά σχετίζονταν με το ΔΜΣ σε αμφότερες τις ομάδες (P=0,031 και P=0,004) [44]. Στη μελέτη επίσης των Iwamoto και συν-2000 σε 47 προ- και 29 μετεμμηνοπαυσιακές υγιείς γυναίκες δε διαπιστώθηκε συσχέτιση των επιπέδων λεπτίνης ορού με την ΟΠ ολοσωματικά σε αμφότερες τις ομάδες [45]. Επίσης στη μελέτη των Hadji και συν-2003 σε 261 προ- και 294 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δε διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων λεπτίνης ορού με την ΟΠ (με υπερηχοοστεοπυκνομετρία στην πτέρνα) ακόμη και μετά την εκτίμηση της επίδρασης της ηλικίας και του ΔΜΣ [46]. Περισσότερο πρόσφατα οι Iida και συν-2011 σε 111 υγιείς γυναίκες ηλικίας 40-80 ετών που μέτρησαν τα επίπεδα της λεπτίνης πλάσματος και την ΟΠ στην ΟΜΣΣ, το αριστερό μηριαίο και το άπω τμήμα του αντιβραχίου δε διαπίστωσαν συσχέτιση μεταξύ της λεπτίνης και της ΟΠ [47]. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα της μελέτης των Mohiti-Ardekani και συν-2013 σε 81 οστεοπορωτικούς μη-διαβητικούς ασθενείς δε διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της λεπτίνης και της ΟΠ στην ΟΜΣΣ και τον αυχένα του μηριαίου (P>0,05) [48].

Συσχέτιση των επιπέδων λεπτίνης με την απώλεια οστικής μάζας και την αύξηση του κινδύνου οστεοπορωτικού κατάγματος που προκαλεί η εμμηνόπαυση

Οι Lee και συν-2013 μελέτησαν τη συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών ενός νουκλεοτιδίου (single nucleotide polymorphisms) στη λεπτίνη (LEP) και τον υποδοχέα της λεπτίνης (LEPR) [LEP c.280G>A, LEPR c.326A>G, LEPR c.668A>G, LEPR c.1968G>C, LEPR c.2096C>T, ADRB2 c.46A>G, ADRB2 c.79C>G, ADRB2 c.718T>C, ADRB2 c.741G>T, ADRB2 c.769G>A, and ADRB3 c.190T>C] και της ΟΠ σε ομάδα 592 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Μόνο ο πολυμορφισμός LEPR c.1968G>C σχετίζονταν με την ΟΠ στον αυχένα του μηριαίου, ενώ η υψηλότερη ΟΠ παρατηρήθηκε με τον αυξανόμενο αριθμό των αλληλίων G (P = 0,04). Η οστεοπόρωση ήταν 3,27 και 3,89 φορές συχνότερη στους γονότυπους AG και GG, αντίστοιχα συγκριτικά με του γονότυπους AA στον πολυμορφισμό ADRB2 c.46A>G (P=0,024 και P=0,015, αντίστοιχα). Δε διαπιστώθηκε ωστόσο σημαντική διαφορά σχετικά με τα επίπεδα της λεπτίνης, το διαλυτό υποδοχέα της λεπτίνης, το δείκτη ελεύθερης λεπτίνης, το διαλυτό RANKL καθώς και τους βιοχημικούς δείκτες οστικής ανακατασκευής μεταξύ των γονοτύπων αυτών. Πιθανόν λοιπόν ο LEPR c.1968G>C πολυμορφισμός να αποτελεί έναν από τους γενετικούς παράγοντες που επηρεάζουν την ΟΠ στον αυχένα του μηριαίου στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και μια ανάλυση του πολυμορφισμού ADRB2 c.46A>G προσφέρει ίσως στην αποκάλυψη των μετεμμηνοπαυσιακών με κίνδυνο οστεοπόρωσης στο μηριαίο αυχένα [49]. Δε διαπιστώθηκε διαφορά των επιπέδων λεπτίνης πλάσματος μεταξύ των προεμμηνοπαυσιακών και των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών στη μελέτη των Kocyigit και συν-2013 σε 42 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση και 37 παρόμοιας ηλικίας και ΔΜΣ υγιείς γυναίκες μάρτυρες. Τα επίπεδα της λεπτίνης πλάσματος σχετίζονταν σημαντικά με το ΔΜΣ και του εκατοστιαίου ποσοστού του λίπους του σώματος (P<0,001 σε αμφότερα) αλλά όχι με την ΟΠ του αυχένα του μηριαίου σε αμφότερες τις ομάδες. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η λεπτίνη δεν φαίνεται να έχει ρόλο σημαντικό στη διατήρηση της οστικής μάζας στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [50]. Από την άλλη στη μελέτη των Hadji και συν-2003 σε 261 προ- και 294 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες διαπιστώθηκαν χαμηλότερα επίπεδα λεπτίνης ορού στην ομάδα των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών συγκριτικά με την ομάδα των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών (P<0,001). Ανεξάρτητα όμως από την κατάσταση της εμμήνου ροής οι γυναίκες με ΔΜΣ>25 kg/m εμφάνιζαν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης ορού (P<0,001) [46]. Στη μελέτη των Roux και συν-2003 σε 121 μετεμμηνοπαυσιακές

γυναίκες διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση των επιπέδων λεπτίνης με τα επίπεδα του τελοπεπτιδίου του κολλαγόνου τύπου Ι (δείκτη οστικής απορρόφησης, r=-0,38, P<0,0001) και της οστεοκαλσίνης (δείκτη οστικής παραγωγής, r=0,21, P=0,025). Η συσχέτιση με τα επίπεδα του C-τελοπεπτιδίου του κολλαγόνου τύπου Ι διατηρήθηκε και μετά την εκτίμηση της επίδρασης του ΔΜΣ και της μάζας του λίπους (P=0,046 και P=0,03, αντίστοιχα). Οι ερευνητές συμπεραίνουν ότι τα χαμηλά επίπεδα της λεπτίνης έχουν πιθανόν ρόλο στην οστική απώλεια που προκαλεί η εμμηνόπαυση [38]. Αντιθέτως στη μελέτη των Ushiroyama και συν-2003 σε 215 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στην οποίαν διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση των επιπέδων λεπτίνης ορού με την ΟΠ (το Z-σκορ, r= -0,516, p<0,0001), οι ερευνητές υποθέτουν ότι τα υψηλότερα επίπεδα της λεπτίνης έχει μάλλον ρόλο στην απώλεια της οστικής μάζας που σχετίζεται με την εμμηνόπαυση [41].

Μηχανισμοί δράσης της λεπτίνης στα οστά

Ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον έχουν τα αποτελέσματα μελετών σε στελεχιαία κύτταρα του ΜΟ από τα οποία προέρχονται οι προγονικές μορφές των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών που στη συνέχεια ωριμάζουν σε ώριμους οστεοβλάστες και σε οστεοκλάστες. Στη μελέτη των Scheller και συν-2012 σε ποντίκια με εξάλειψη του μακράς-μορφής υποδοχέα λεπτίνης στα κύτταρα του ΜΟ (ObRb) που αποκαταστάθηκε με τη χρήση cre-recombinase από το M promoter της λυσοζύμης που εκφράζεται στα ποντίκια, διαπίστωσαν μια ειδική μεταβολή στο φαινότυπο των κυττάρων του ΜΟ. Τα θηλυκά ποντίκια εμφάνιζαν μείωση των παραμέτρων του σπογγώδους οστού (του κλάσματος του οστικού όγκου, του αριθμού των οστεοδοκίδων και της οστικής επιμετάλλωσης), ενώ τα αρσενικά ποντίκια αύξηση του όγκου του φλοιώδους οστού καθώς και του πάχους των οστεοδοκίδων του και της μετάλλωσής του. Οι ερευνητές οδηγήθηκαν στην υπόθεση ότι η λεπτίνη μέσα από επίδρασή της σε κύτταρα του ΜΟ μπορεί να διευκολύνει την παραγωγή οστού [51]. Ο Noh-2012 σε καλλιέργειες ανθρώπινων μεσεγχυματικών στελεχιαίων κυττάρων του ΜΟ [human bone marrow mesenchymal stem cells (hBM-MSCs)] διαπίστωσαν ότι η παραγωγή λεπτίνης ήταν υψηλότερη στη διάρκεια οστεογένεσης παρά στη διάρκεια λιπογένεσης. Η IL-17A αύξησε την παραγωγή της λεπτίνης στα μεσεγχυματικά στελεχιαία κύτταρα του ΜΟ. Οι ερευνητές οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα ότι η λεπτίνη έχει ρόλο στην οστεογένεση από τα μεσεγχυματικά στελεχιαία αυτά κύτταρα του ΜΟ μέσα από μηχανισμό που συμμετέχει η IL-17A [52]. Συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί της λεπτίνης και του διαλυτού υποδοχέα της λεπτίνης σχετίζονται με την έκφραση προφλεγμονωδών κυτταροκινών οι οποίες έχουν αρνητική επίδραση στην οστική μάζα (αύξησης της απορρόφησης και μείωση της παραγωγής). Οι Ye XL, Lu CF-2013 σε 2548 ασθενείς με οστεοπόρωση ανέλυσαν τους πολυμορφισμούς των γονιδίων της λεπτίνης (gene symbol, LEP-2548G>A) και του υποδοχέα της λεπτίνης (gene symbol, LEPR- Lys109Arg, Gln223Arg, and Lys656Asn) και προσδιόρισαν τις συσχετίσεις τους με τα επίπεδα της λεπτίνης και μιας σειράς προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως της κυτταροκίνης-1 (IL-1), της κυτταροκίνης-6 (IL-6) και του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF: Tumor Necrosis Factor). Το A αλλήλιο σχετίζονταν με τη λεπτίνη ορού, το διαλυτό υποδοχέα της λεπτίνης και τα επίπεδα των IL-1, IL-6, και TNF συγκριτικά με του αγρίου τύπου το αλλήλιο G (wild-type G allele) (P<0,05). Το αλλήλιο G στο Lys109Arg και Gln223Arg σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης, τη λεπτίνη ορού και το διαλυτό της υποδοχέα καθώς και τα επίπεδα των IL-1, IL-6, και TNF, συγκριτικά με το αλλήλιο A του αγρίου τύπου (wild-type A allele) (P<0,05) [53]. Σημαντική φαίνεται να είναι η επίδραση της χορήγησης λεπτίνης σε ποντίκια με ανεπάρκειά της. Οι Turner και συν-2013 σε ποντίκια με ανεπάρκεια υποδοχέα για τη λεπτίνη (db/db) καθώς και με ανεπάρκεια λεπτίνης που θεραπεύτηκαν με λεπτίνη (ob/ob), διαπίστωσαν ότι η χορήγηση υποδόρια λεπτίνης αύξησε την παραγωγή οστού από τους οστεοβλάστες [54]. Επίσης στη μελέτη των Wong και συν-2013 η αποκατάσταση της ανεπάρκειας της λεπτίνης σε ποντίκια με ανεπάρκειά της οδήγησε σε αύξηση της έκφρασης του νευροπεπτιδίου Y και αποκατάσταση της απώλειας φλοιώδους οστού [55].

Επίδραση της χορήγησης λεπτίνης στην οστική μάζα και την αντοχή του οστού

Η χορήγηση λεπτίνης φαίνεται ότι προλαβαίνει την απώλεια οστικής μάζας που προκαλεί η έλλειψη των οιστρογόνων. Οι Aabdel-Sater, Mansour H- 2013 σε θηλυκά albino ποντίκια διαπίστωσαν ότι η χορήγηση 0,1 mg/kg σωματικού βάρους την ημέρα για 8 εβδομάδες λεπτίνης προλαβαίνει την απώλεια οστικής μάζας που προκαλεί η ωοθηκεκτομή [56]. Αναφέρθηκε ευνοϊκή

επίδραση της χορήγησης λεπτίνης στη βελτίωση της μικροαρχιτεκτονική και των εμβιομηχανικών ιδιοτήτων (της αντοχής) του οστού. Οι Stunes και συν-2012 μελέτησαν την επίδραση της χορήγησης λεπτίνης 100 μg/ημέρα, 200 μg/ημέρα υποδορίως ή φυσιολογικού ορού ενδοφλεβίως για 9 εβδομάδες σε θηλυκούς Fische ποντικούς. Υπολογίστηκε η ΟΠ με DEXA, η οστική μικροαρχιτεκτονική με μικρο-υπολογιστική τομογραφία (bone microarchitecture) και οι εμβιομηχανικές ιδιότητες του οστού με 3-σημείων κάμψης τεχνική (three-point bending experiments). Στην ολοκλήρωση της μελέτης διαπιστώθηκε σημαντική μείωση του βάρους των ποντικιών που πήραν λεπτίνη συγκριτικά με τα ποντίκια μάρτυρες. Τα ποντίκια με την υψηλότερη δοσολογία λεπτίνης εμφάνισαν σημαντική μείωση του σωματικού βάρους. Η ΟΠ βρέθηκε σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα των πειραματόζωων που πήραν τη χαμηλή δοσολογία λεπτίνης συγκριτικά με με τα ποντίκια μάρτυρες. Στην στην ομάδα όμως που πήρε την υψηλή δοσολογία διαπιστώθηκε παρόμοια ΟΠ συγκριτικά με τα ποντίκια μάρτυρες. Η μικροαρχιτεκτονική και οι εμβιομηχανικές ιδιότητες (της αντοχής) του οστού ήταν παρόμοια στην ομάδα με την υψηλή δοσολογία λεπτίνης και στην ομάδα των μαρτύρων. Εντούτοις στην ομάδα της χαμηλής δοσολογίας λεπτίνης διαπιστώθηκε μείωση του όγκου του φλοιώδους οστού καθώς και της αντοχής του οστού της διάφυσης του μηριαίου οστού. Οι ερευνητές συμπεραίνουν ότι η υψηλή δοσολογία της λεπτίνης διατηρεί την ΟΠ και την αντοχή του οστού παρά τη σημαντική μείωση του σωματικού βάρους [57]. Διαπιστώθηκε επίσης επίδραση της χορήγησης της λεπτίνης στην οστεοπόρωση από κορτικοστεροειδή. Οι Ahmed και συν-2012 σε θηλυκά ποντίκια Sprague Dawley διαπίστωσαν ότι η χορήγηση πρεδνιζολόνης οδήγησε σε σημαντική μείωση της οστεοπροτεγερίνης και αύξηση του RANKL του ορού σε συνδυασμό με μείωση της ΟΠ στο δεξί μηριαίο οστό. Η υποδόρια χορήγηση λεπτίνης με ή μετά τη διακοπή της χορήγησης της πρεδνιζολόνης οδήγησε σε αύξηση των βιοχημικών οστικών δεικτών οστικής παραγωγής και της οστικής μάζας [58].

Αδιπονεκτίνη

Συσχέτιση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης με την οστική πυκνότητα και τους βιοχημικούς δείκτες οστικής ανακατασκευής

Η συσχέτιση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης με την ΟΠ εξαρτάται από φύλο, το σωματικό βάρος καθώς και τη θέση μέτρησης της ΟΠ. Στη μελέτη των Iida και συν-2011 σε 111 υγιείς γυναίκες ηλικίας 40-80 ετών διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αδιπονεκτίνης και της ΟΠ στην ΟΜΣΣ και το αριστερό ισχίο στις προεμμηνοπαυσιακές και της ΟΠ του κάτω τμήματος της κερκίδας στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [47], ενώ στη διατμητική μελέτη (cross-sectional study) των Morcov και συν-2012 σε ομάδες υγιών εθελοντών προεμμηνοπαυσιακών και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης σχετίστηκε αρνητικά με την ΟΠ με DEXA στην ΟΜΣΣ (R^2=0,1975) [39]. Οι Araneta και συν-2009 μέτρησαν τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης σε 447 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (ηλικίας 76 ετών) και 484 άνδρες (ηλικίας 75 ετών) την περίοδο 1984-1987 ενώ 4 χρόνια αργότερα μέτρησαν την ΟΠ στο ολικό ισχίο, τον αυχένα του μηριαίου και στην ΟΜΣΣ με DEXA και στη μεσότητα της κερκίδας με μονής δέσμης φωτονίων απορροφησιομετρία (single photon absorptiometry). Την περίοδο 1992-1999 επανεκτιμήθηκε η ΟΠ σε 261 γυναίκες και 263 άνδρες. Στις γυναίκες μετά μέση περίοδο 4,4 χρόνια διαπιστώθηκε σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της αδιπονεκτίνης και της ΟΠ στον αυχένα του μηριαίου (P=0,007), το ολικό ισχίο (P=0,009), την ΟΜΣΣ (P=0,008) και στην κερκίδα (P=0,01). Η αρνητική αυτή συσχέτιση διατηρήθηκε για τον αυχένα και το ολικό ισχίο μετά 8,6 χρόνια. Στους άνδρες τα 4,4 χρόνια παρατηρήθηκε η αρνητική αυτή συσχέτιση στον αυχένα του μηριαίου (P=0,03), το ολικό ισχίο (P<0,001) και την κερκίδα (P<0,001), ενώ στα 8,6 χρόνια στο ολικό ισχίο [59]. Οι Basurto και συν-2009 σε 92 υγιείς άνδρες ηλικίας 60-80 ετών αναφέρουν αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αδιπονεκτίνης ορού και της ΟΠ στην ΟΜΣΣ και τον αυχένα του μηριαίου όπως μετρήθηκε με DEXA (r=-0,209, P<0,05 και r=-0,237, P<0,001, αντίστοιχα) που όμως έπαψε να υπάρχει μετά την εκτίμηση της επίδρασης του ΔΜΣ. Στην ομάδα ωστόσο με ΔΜΣ>27 kg/m^2 η παραπάνω σχέση διατηρήθηκε, όχι όμως και στην ομάδα με ΔΜΣ <27 kg/m^2. Στην πολλαπλή παλίνδρομή ανάλυση τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης αποτέλεσαν σημαντικό προγνωστικό δείκτη της ΟΠ στην ΟΜΣΣ αλλά όχι στον αυχένα του μηριαίου στους άνδρες με ΔΜΣ>27 kg/m^2 [60]. Οι Barbour και συν-2012 σε 3.075 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 70-79 ετών της Health Aging and Body Composition Study που μέτρησαν την ΟΠ ολοσωματικά και στο ισχίο με DEXA, πέντε φορές στη διάρκεια

μιας δεκαετούς παρακολούθησης, την ογκωτική ΟΠ της ΟΜΣΣ (volumetric BMD) με ποσοτική υπολογιστική τομογραφία στην έναρξη της μελέτης και 6 έτη αργότερα. Στις γυναίκες ο ετήσιος ρυθμός απώλειας οστικής μάζας στο ισχίο στην ομάδα που βρίσκονταν στο τεταρτημόριο με τα υψηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης ήταν μεγαλύτερη συγκριτικά με την ομάδα που βρίσκονταν στο τεταρτημόριο με τα χαμηλότερα επίπεδα, μετά την συνεκτίμηση της επίδρασης της ηλικίας, του ΔΜΣ, του σακχαρώδη διαβήτη, τη μεταβολή του σωματικού βάρους και την τιμή της ΟΠ στην έναρξη της μελέτης (P trend=0,019). Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα στους άνδρες, αλλά όχι σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο (P trend=0,148). Σχετικά με την απώλεια οστικής μάζας ολοσωματικά και στην ΟΜΣ, αυτή δεν σχετίζονταν με τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης. Δηλαδή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της αδιπονεκτίνης και της απώλειας οστικής μάζας παρατηρήθηκε μόνο στο ισχίο στις γυναίκες [61]. Οι Mohiti-Ardekani και συν-2013 σε 81 μη-διαβητικούς οστεοπορωτικούς ασθενείς διαπίστωσαν αρνητική συσχέτιση μεταξύ της αδιπονεκτίνης και της ΟΠ στην ΟΜΣΣ και τον αυχένα του μηριαίου (r=-0,478, P=0,003, r=-0,513, P=0,023), που δε διαπιστώθηκε ωστόσο στην ομάδα των υγιών μαρτύρων [48]. Η συσχέτιση των επιπέδων αδιπονεκτίνης με την ΟΠ φαίνεται ότι επηρεάζεται από την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση. Οι Richards και συν-2007 σε 1735 μη-διαβητικές γυναίκες (μέσης ηλικίας 50 ετών) από μια μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη διαπίστωσαν ότι κάθε διπλασιασμός των επιπέδων της αδιπονεκτίνης ορού συνοδεύονταν από μια μέση μείωση της ΟΠ κατά 2,7% (στο ολικό ισχίο 3,2%, στον αυχένα του μηριαίου 3,1%, στην ΟΜΣΣ 2,6% και στο άπω τμήμα του αντιβραχίου 2%). Αυτό διατηρήθηκε (σε μικρότερο ωστόσο βαθμό) μετά την εκτίμηση της επίδρασης του ΔΜΣ, του καπνίσματος, της χορήγησης ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης, της άσκησης και της μάζας του λίπους του σώματος). Η συσχέτιση αυτή μεταξύ των επιπέδων της αδιπονεκτίνης ορού με την απώλεια οστικής μάζας αφορούσε μόνο τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Διαπιστώθηκε επίσης συσχέτιση με την οστεοκαλσίνη ορού (δείκτη οστικής παραγωγής) αλλά όχι με τη δεοξυπεριδινολίνη ούρων (δείκτη οστικής απορρόφησης) [62]. Στη μελέτη των Jurimae και συν-2009 σε 35 γυναίκες ηλικίας 69,7±6 ετών που παρακολούθησαν για 12 μήνες διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης μαζί με τη μάζα λίπους του σώματος μπορούσαν να προβλέψουν την μείωση της ολικής BMC [63]. Οι Zhang και συν-2010 σε 336 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 41-81 ετών μετά στατιστική αξιολόγηση με πολλαπλή γραμμική κατά βήματα ανάλυση (multiple linear stepwise regression analysis) διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης αποτέλεσαν ανεξάρτητο παράγοντα πρόβλεψης της ΟΠ. Διαπιστώθηκε επίσης σημαντική θετική συσχέτιση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης με το οστικό κλάσμα της αλκαλικής φωσφατάσης (δείκτη οστικής παραγωγής) και των διασταυρούμενων Ν-τελοπεπτιδίων του τύπου Ι κολλαγόνου (δείκτη οστικής απορρόφησης) [64]. Αλλά στη μελέτη Gonnelli και συν-2008 σε 137 άνδρες ηλικίας ≥55 ετών παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της αδιπονεκτίνης και της οστικής αλκαλικής φωσφατάσης (r=0,25, P<0,01) αλλά όχι με την ΟΠ [65].

Μηχανισμοί δράσης της αδιπονεκτίνης στα οστά

Οι Berner και συν-2004 έδειξαν την έκφραση αδιπονεκτίνης και των υποδοχέων της σε καλλιέργειες οστεοβλαστών από το μηριαίο και την κνήμη ανθρώπου. Η σύνθεση και η έκκριση της αδιπονεκτίνης αυξήθηκε στη διάρκεια της διαφοροποίησης των οστεοβλαστών. Η προσθήκη ανασυνδυασμένης ανθρώπινης αδιπονεκτίνης οδήγησε σε αύξηση του πολλαπλασιασμού των οστεοβλαστών. Η προσθήκη επίσης στις καλλιέργειες των οστεοβλαστών λιπαρών οξέων της τροφής οδήγησε σε αύξηση της σύνθεσης της αδιπονεκτίνης (αύξηση του mRNA). Πιθανόν λοιπόν η αδιπονεκτίνη να έχει ρόλο στη θετική συσχέτιση μεταξύ του λίπους του σώματος και της οστικής μάζας [66]. Η αδιπονεκτίνη αυξάνει τη δημιουργία ώριμων οστεοκλαστών (αύξηση του RANKL και μείωση της οστεοπροτεγερίνης) και τη διαδικασία απώλειας οστικής μάζας. Οι Luo και συν-2006 έδειξαν ότι η προσθήκη ανασυνδυασμένης αδιπονεκτίνης σε καλλιέργειες ανθρώπινων οστεοβλαστών οδήγησε σε αύξηση του RANKL και μείωση του mRNA της οστεοπροτεγερίνης. Η καταστολή των υποδοχέων R1 της αδιπονεκτίνης (AdipoR1) με siRNA ανέστειλε την παραπάνω επίδραση. Επίσης η προετοιμασία (pretreatment) με αναστολέα του MAPK εμφάνιζε παρόμοια επίδραση. Φαίνεται λοιπόν ότι η επίδραση της αδιπονεκτίνης πραγματοποιήθηκε μέσα από την οδό σήματος AdipoR1/p38 MAPK. Η προσθήκη αδιπονεκτίνης αύξησε επίσης τη δημιουργία οστεοκλαστών που ανέστειλε η προσθήκη οστεοπροτεγερίνης.

Η προσθήκη ωστόσο αυτή δεν ακολουθήθηκε από επίδραση σε συν-καλλιέργειες προγονικών οστεοκλαστών και μονοπυρήνων περιφερικού αίματος. Η αύξηση δηλαδή της δημιουργίας οστεοκλαστών έγινε μέσα από τον ερεθισμό του RANKL και την αναστολή της παραγωγής οστεοπροτεγερίνης [67].

Ρεσιστίνη

Αναφέρθηκε ότι η ρεσιστίνη έχει ρόλο στη διαφοροποίηση των προγονικών κυττάρων των οστεοκλαστών και των οστεοβλαστών σε ώριμους οστεοκλάστες και οστεοβλάστες, αντίστοιχα. Οι Thommesen και συν-2006 αναφέρουν την έκφραση ρεσιστίνης σε προοστεοκλάστες και προοστεοβλάστες στο ΜΟ και σε ώριμους οστεοβλάστες σε ινδικά χοιρίδια. Η προσθήκη ανασυνδυασμένης ρεσιστίνης αύξησε τον αριθμό των διαφοροποιηθέντων προοστεοκλαστών σε ώριμους οστεοκλάστες, ενώ είχε επίσης ήπια επίδραση στη διαφοροποίηση προοστεοβλαστών σε ώριμους οστεοβλάστες [68]. Αναφέρθηκε επίσης συσχέτιση των επιπέδων της ρεσιστίνη με την ΟΠ και βιοχημικούς δείκτες οστικής ανακατασκευής. Στη μελέτη των Mohiti-Ardekani και συν-2013 σε 81 οστεοπορωτικούς μη-διαβητικούς ασθενείς αναφέρθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ρεσιστίνης και της ΟΠ στον αυχένα του μηριαίου αλλά όχι στην ΟΜΣΣ (r=-0,244, P=0,048 έναντι r=0,276, P=0,56) [48] ενώ στη μελέτη των Oh και συν-2005 σε 80 άνδρες ηλικίας 54,5±6,4 ετών αρνητική συσχέτιση των επιπέδων ρεσιστίνης ορού με την ΟΠ στην ΟΜΣΣ (r=-0,237, P=0,05) [43]. Οι Fisher και συν-2011 σε 256 διαδοχικής προσέλευσης ασθενείς με κάταγμα ισχίου (μέσης ηλικίας 81,9±7,8 ετών, 71,1% γυναίκες) με πολυπαραγοντική ανάλυση διαπίστωσαν ότι το κάταγμα στον αυχένα του μηριαίου οστού (OR=1,81), η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη (OR= 2,60) και το ιστορικό ΑΕΕ (OR=2,67) αποτέλεσαν σημαντικούς ανεξάρτητους παράγοντες πρόβλεψης των υψηλότερων επιπέδων ρεσιστίνης (μέση τιμή ≥16,26 ng/ml) [69]. Οι Straburzyńska-Lupa και συν-2013 σε 50 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα αναφέρουν αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ρεσιστίνης και των επιπέδων της οστεοκαλσίνης (δείκτη οστικής παραγωγής) [70].

Ομεντίνη

Αναφέρθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ομεντίνης και της ΟΠ και των βιοχημικών δεικτών οστικής εναλλαγής (απορρόφησης και παραγωγής οστού). Οι Wang και συν-2013 σε 225 προεμμηνοπαυσιακές και 285 μετεμμηνοπαυσιακές μέτρησαν τα επίπεδα της ομεντίνης ορού. Τα επίπεδα αυτά βρέθηκαν υψηλότερα στην ομάδα των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Σε στατιστική αξιολόγηση με πολλαπλή γραμμική κατά βήματα ανάλυση παλινδρόμησης (multiple linear stepwise regression analysis) διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα της ομεντίνης αποτέλεσαν ανεξάρτητο παράγοντα πρόβλεψης της ΟΠ, μόνον όμως στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σχετίζονταν επίσης με τα επίπεδα του οστικού κλάσματος της αλκαλικής φωσφατάσης (δείκτη παραγωγής οστού) και των Ν-τελικών τελοπεπτιδίων του κολλαγόνου τύπου Ι (δείκτη απορρόφησης οστού) [71]. Επίσης οι Assadi και συν-2011 σε 35 καθηλωμένες γυναίκες με πολλαπλή σκλήρυνση με πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση διαπίστωσαν θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ομεντίνης ορού και της ΟΠ (μετρήθηκε με DEXA) στον αυχένα του μηριαίου (P=0,016) και στο ολικό ισχίο (P=0,035) καθώς και με τα επίπεδα οστεοκαλσίνης (P=0,004) και οστεοποντίνης (P=0,003) (δείκτες παραγωγής οστού) [72].

Άλλες αδιποκίνες

Η **βασπίνη** σχετίστηκε με αναστολή της οστεοκλαστογένεσης καθώς και αναστολή της απόπτωσης των οστεοβλαστών. Οι Kamio και συν-2013 σε δύο τύπους προγονικών κυττάρων των οστεοκλαστών (κύτταρα RAW264.7 και στελεχιαία κύτταρα του ΜΟ) διαπίστωσαν ότι η προσθήκη βασπίνης αναστέλλει την ωρίμανση προοστεοκλαστών σε ώριμους οστεοκλάστες με την επίδραση του RANKL, εν μέρει μέσα από την αναστολή της έκφρασης του μεταγραφικού παράγοντα NFATc1 [73]. Ενδιαφέρουσα είναι επίσης η μελέτη των Zhu και συν-2013 στην οποίαν διαπιστώθηκε ότι η προσθήκη βασπίνης σε καλλιέργειες οστεοβλαστών του ανθρώπου τους προφύλαξε από απόπτωση που διαμεσολαβείται από την MAPK/ERK οδό σήματος [74]. Σε κλινικό ωστόσο επίπεδο οι Assadi και συν-2011 σε 35 καθηλωμένες γυναίκες με πολλαπλή σκλήρυνση δε διαπίστωσαν συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων βασπίνης και την ΟΠ στον αυχένα του μηριαίου και το ολικό ισχίο, ούτε με τα επίπεδα οστεοκαλσίνης και οστεοποντίνης (δείκτες παραγωγής οστού) [72]. Η προσθήκη **βισφατίνης/ευοδωτικού της αποικίας των προ-Β λεμφοκυττάρων παράγοντα** αναστέλλει τη δημιουργία

προγονικών κυττάρων των οστεοκλαστών μετά την επίδραση του παράγοντα που ερεθίζει την αποικία μακροφάγων (macrophage colony-stimulating factor: M-CSF) και τη διαφοροποίησή τους σε ώριμους οστεοκλάστες [75]. Η **χυμερίνη** έχει πιθανόν ρόλο στη διαφοροποίηση των πολυδύναμων στρωματικών κυττάρων του ΜΟ σε λιποκύτταρα ή σε οστεοβλάστες. Οι Muruganandan και συν-2010 μελέτησαν την έκκριση χυμερίνης σε προοστεοβλάστες (7F2 cell line) και στρωματικά κύτταρα του ΜΟ (πολυδύναμα κύτταρα που μπορούν να διαφοροποιηθούν σε λιποκύτταρα τα οποία αν και δεν επιδρούν άμεσα στην οστική ανακατασκευή, μπορεί να την επηρεάσουν μέσα από την απελευθέρωση βιοενεργών μορίων οδών σήματος). Διαπίστωσαν σημαντική της αύξηση χυμερίνης κατά την διαφοροποίηση των κυττάρων του ΜΟ σε λιποκύτταρα. Η απάλειψη του γονιδίου της χυμερίνης ή η έκφραση cognate υποδοχέων CMKLR1 (διαφοροποιεί τα κύτταρα του ΜΟ και τους προοστεοβλάστες αυτούς) εξαφάνισε τη διαφοροποίηση σε λιποκύτταρα και των πολλαπλασιασμό των στρωματικών αυτών κυττάρων του ΜΟ, ενώ οδήγησε σε αύξηση της έκφρασης των γονιδίων δείκτη οστεοβλαστών και σε μετάλλωση σε απάντηση σε ερεθίσματα δημιουργίας οστεοβλαστών. Επίσης η έντονη έκφραση του λιποτρόφου παράγοντα μεταγραφής peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARγ) οδήγησε σε έκφραση της χυμερίνης και εν μέρει διέσωσε την απώλεια της διαφοροποίησης σε λιποκύτταρα που συνοδεύει την εξάλειψη της χυμερίνης ή του CMKLR1 στα κύτταρα του ΜΟ [76]. Τα παραπάνω παραπέμπουν σε ένα ρόλο του συστήματος σήματος χυμερίνης/CMKLR1 στη ρύθμιση της διαφοροποίησης σε λιποκύτταρα και σε οστεοβλάστες από τα κύτταρα του ΜΟ.

Συσχέτιση των επιπέδων αδιποκινών με τον κίνδυνο εμφάνισης οστοπορωτικών καταγμάτων καθώς και την ΟΠ σε ασθενείς με οστεοπορωτικά κατάγματα

Στη μετα-ανάλυση των Biver και συν-2011 αναφέρθηκε ότι τα υψηλά επίπεδα της λεπτίνης σχετίστηκαν με χαμηλό ενώ τα υψηλά επίπεδα της αδιπονεκτίνης με υψηλό κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων [16]. Σχετικά με τα επίπεδα λεπτίνης σε παλαιότερη μελέτη των Yamauchi και συν-2001 σε 139 εμμηνοπαυσιακές γυναίκες αναφέρθηκαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα λεπτίνης πλάσματος στις γυναίκες χωρίς συγκριτικά με τις γυναίκες με οστεοπορωτικά κατάγματα [36]. Οι Shabat και συν-2009 σε 250 ηλικιωμένους ασθενείς με κάταγμα του ισχίου (172 γυναίκες και 78 άνδρες, μέση ηλικία 81 έτη) διαπίστωσαν χαμηλά επίπεδα λεπτίνης (<10 ng/ml) στο 40%, ενώ υψηλά επίπεδα (>40 ng/ml) στο 20%. Δε διαπίστωσαν ωστόσο συσχέτιση των επιπέδων λεπτίνης με τα επίπεδα της 25(OH)D3 (που βρέθηκαν χαμηλά στο 60% των ασθενών) ή τα επίπεδα του C-τελοπεπτιδίου του κολλαγόνου τύπου Ι (δείκτη οστικής απορρόφησης, που βρέθηκαν υψηλά στο 80% των ασθενών) [77]. Στη μελέτη των Di Monaco και συν-2003 σε 62 γυναίκες με κάταγμα ισχίου διαπιστώθηκε θετική γραμμική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων λεπτίνης (μετρήθηκαν 23,4±9,1 ημέρες μετά το κάταγμα) και της ΟΠ (μέτρηση με DEXA) στο μηριαίο οστό (r=0,782 και P<0,001). Η συσχέτιση αυτή διατηρήθηκε και μετά την εκτίμηση της επίδρασης του τύπου του κατάγματος, της μάζας του ολικού λίπους του σώματος (fat body mass), του ΔΜΣ, του ύψους και του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων παραθορμόνης και 25(OH) βιταμίνη D [78].

Τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης σχετίστηκαν επίσης θετικά με τον κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων. Στη μελέτη των Araneta και συν-2009 σε 447 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (ηλικίας 76 ετών) και 484 άνδρες (ηλικίας 75 ετών) διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της αδιπονεκτίνης και των σπονδυλικών καταγμάτων (adjusted OR=1,13, P=0,009) μόνο στους άνδρες [59]. Στην προοπτική μελέτη κοόρτης των Barbour και συν-2011 σε 3075 γυναίκες και άνδρες ηλικίας 70-79 ετών από τη μελέτη Health Aging and Body Composition (Health ABC) μετά περίοδο παρακολούθησης 6,5±1,9 χρόνια στην οποίαν διαπιστώθηκε η παρουσία 406 καταγμάτων (334 μη-σπονδυλικών και 72 σπονδυλικών), τα επίπεδα αδιπονεκτίνης ορού σχετίζονταν θετικά με τον κίνδυνο κατάγματος (HR=1,94) ακόμη και μετά την εκτίμηση της επίδρασης της ηλικίας, του επιπέδου εκπαίδευσης, της παρουσίας σακχαρώδους διαβήτη, της μεταβολής του σωματικού βάρους, του ΔΜΣ και της ΟΠ του ισχίου [79]. Σε άλλες ωστόσο μελέτες δε διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αδιπονεκτίνης και του κινδύνου οστεοπορωτικών καταγμάτων ή με την ΟΠ ασθενών με οστεοπορωτικά κατάγματα. Οι Michaelsson και συν-2008 μελέτησαν τη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αδιπονεκτίνης πλάσματος και της ΟΠ σε 441 άνδρες και 457 γυναίκες ηλικίας 70 ετών της μελέτης Prospective

Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors cohort. Τη συσχέτιση αυτή μελετήθηκαν εκ νέου στη μελέτη Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM) στα άτομα στα οποία μετρήθηκαν τα επίπεδα αδιπονεκτίνης στην προηγούμενη μελέτη, ενώ μετρήθηκε η ΟΠ σε 507 άνδρες. Κατάγματα στη μελέτη (ULSAM) μετά παρακολούθηση 15 ετών διαπιστώθηκαν σε 314 άνδρες. Δε διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αδιπονεκτίνης και του κινδύνου κατάγματος (hazard ratio για κάθε σταθερή απόκλιση της αδιπονεκτίνης ορού 0,99). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αδιπονεκτίνης και της ΟΠ σε αμφότερες τις μελέτες. Τα άτομα ωστόσο με τα υψηλότερα επίπεδα συγκριτικά με τα άτομα με τα χαμηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης είχαν χαμηλότερη ΟΠ στην ΟΜΣΣ, το εγγύς τμήμα του μηριαίου οστού και ολοσωματικά [9,7%, 7,1% και 5,2%, αντίστοιχα στην Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (P<0,001 για όλες τις θέσεις μέτρησης), και 8,1, 5,1, και 4,1%, αντίστοιχα (P<0,003 για όλες τις θέσεις μέτρησης) στην ULSAM] [80]. Επίσης οι Ozkurt και συν-2009 σε μελέτη 105 μετεμμηνοπαυσιακών μη διαβητικών γυναικών ηλικίας 52-64 ετών με κατάγματα ισχίου δε διαπίστωσαν συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αδιπονεκτίνης με την ΟΠ στην ΟΜΣΣ και στο εγγύς τμήμα του μηριαίου οστού [81].

Επιγραμματικά: Αναφέρθηκε, σε αμφότερα τα φύλα, θετική συσχέτιση μεταξύ του υπερβολικού σωματικού βάρους ή της παχυσαρκίας και της υψηλότερης οστικής πυκνότητας (ΟΠ).Ο λιπώδης ιστός εκτός από ρόλο στη θερμορύθμιση, στην πρόσληψη της τροφής, τον ορμονολογικό έλεγχο και την ομοιόσταση της ενέργειας του οργανισμού έχει επίσης ρόλο στον οστικό μεταβολισμό. Εκκρίνει μια σειρά ουσιών όπως αδιπονεκτίνες, οιστρογόνα και προφλεγμονώδεις παράγοντες όπως κυτταροκίνες, αυξητικούς παράγοντες, κ.ά. Οι **αδιποκίνες** αποτελούν πρωτεΐνες που παράγονται από τα λιποκύτταρα του λευκού λιπώδους ιστού όπως η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη, η ρεσιστίνη, η βισφατίνη/ενισχυτικός της αποικίας των προ-Β-κυττάρου παράγοντα, η βασπίνη, η ομεντίνη, η χυμερίνη, η λιποκαλίνη-2, το αμυλοειδές Α3 του ορού κ.ά. Σχετικά με τη **λεπτίνη**. Δε διαπιστώθηκε διαφορά των επιπέδων λεπτίνης πλάσματος μεταξύ των προεμμηνοπαυσιακών και των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών ενώ σχετικά με τη συσχέτιση των επιπέδων της λεπτίνης με την ΟΠ τα συμπεράσματα των διαφόρων μελετών διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους. Υπάρχουν μελέτες που έδειξαν θετική συσχέτιση, άλλες που έδειξαν αρνητική συσχέτιση και άλλες μη συσχέτιση. Η υποδόρια χορήγηση λεπτίνης φαίνεται ότι οδηγεί σε βελτίωση της μικροαρχιτεκτονικής και την αντοχής του οστού, σε αύξηση των βιοχημικών οστικών δεικτών οστικής παραγωγής και της οστικής μάζας πειραματοζώων που πήραν κορτικοστεροειδές και προλαβαίνει την απώλεια οστικής μάζας που προκαλεί η έλλειψη των οιστρογόνων. Σχετικά με την **αδιπονεκτίνη**. Διαπιστώθηκε έκφραση αδιπονεκτίνης και των υποδοχέων της σε καλλιέργειες οστεοβλαστών ανθρώπου. Η σύνθεση και η έκκριση της αδιπονεκτίνης αυξήθηκε στη διάρκεια της διαφοροποίησης των οστεοβλαστών. Η προσθήκη ανασυνδυασμένης ανθρώπινης αδιπονεκτίνης οδήγησε σε αύξηση του πολλαπλασιασμού των οστεοβλαστών. Σε κυτταρικές καλλιέργειες διαπιστώθηκε ότι η αδιπονεκτίνη αυξάνει τη δημιουργία ώριμων οστεοκλαστών. Η συσχέτιση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης με την ΟΠ εξαρτάται από φύλο, το σωματικό βάρος καθώς και τη θέση μέτρησης της ΟΠ. Στην πλειονότητα των μελετών αναφέρθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της αδιπονεκτίνης και της ΟΠ. Σχετικά με τη **ρεσιστίνη** αναφέρθηκε ρόλος της στη διαφοροποίηση των προγονικών κυττάρων των οστεοκλαστών και των οστεοβλαστών σε ώριμους οστεοκλάστες και οστεοβλάστες, αντίστοιχα. Αναφέρθηκε συσχέτιση (αρνητική αλλά και θετική) των επιπέδων της ρεσιστίνη με την ΟΠ. Σχετικά με την **ομεντίνη** αναφέρθηκε ότι τα επίπεδά της αποτέλεσαν ανεξάρτητο παράγοντα πρόβλεψης της ΟΠ, μόνον όμως στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σχετίζονταν επίσης με τα επίπεδα του οστικού κλάσματος της αλκαλικής φωσφατάσης (δείκτη παραγωγής οστού) και των Ν-τελικών τελοπεπτιδίων του κολλαγόνου τύπου Ι (δείκτη απορρόφησης οστού). Η **βασπίνη** σχετίστηκε με αναστολή της οστεοκλαστογένεσης (αναστέλλει την ωρίμανση προοστεοκλαστών σε ώριμους οστεοκλάστες) καθώς και αναστολή της απόπτωσης των οστεοβλαστών. Η προσθήκη **βισφατίνης/ευοδωτικού της αποικίας των προ-Β λεμφοκυττάρων παράγοντα** αναστέλλει τη δημιουργία προγονικών κυττάρων των οστεοκλαστών. Η **χυμερίνη** έχει πιθανόν ρόλο στη διαφοροποίηση των πολυδύναμων στρωματικών κυττάρων του ΜΟ σε λιποκύτταρα ή σε οστεοβλάστες.Σχετικά με συσχέτιση των επιπέδων αδιποκινών με τον κίνδυνο εμφάνισης οστοπορωτικών καταγμάτων καθώς και την ΟΠ σε ασθενείς με οστεοπορωτικά κατάγματα, αναφέρθηκε ότι τα υψηλά επίπεδα της λεπτίνης σχετίστηκαν με χαμηλό ενώ τα υψηλά επίπεδα της αδιπονεκτίνης με

υψηλό κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων, όχι σε όλες τις μελέτες καθότι υπήρξαν μελέτες στις οποίες μελέτες δε διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αδιπονεκτίνης και του κινδύνου οστεοπορωτικών καταγμάτων ή με την ΟΠ ασθενών με οστεοπορωτικά κατάγματα.

Συμπεράσματα

Οι αδιποκίνες όπως η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη, η ρεσιστίνη, η βισφατίνη/ενισχυτικός της αποικίας των προ-Β-κυττάρου παράγοντα, η βασπίνη, η ομεντίνη, η χυμερίνη, η λιποκαλίνη-2, το αμυλοειδές Α3 του ορού κ.ά. εκκρίνονται από τα λιποκύτταρα. Σχετίζονται με πολύπλοκο τρόπο με τη διαδικασία διαφοροποίησης των στελεχιαίων κυττάρων του μυελού των οστών σε προγονικά κύτταρα οστεοκλαστών και οστεοβλαστών. Επηρεάζουν τη διαδικασία της οστικής ανακατασκευής (bone remodeling) και την οστική πυκνότητα (ΟΠ). Σχετίστηκαν επίσης με τον κίνδυνο εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων. Τα συμπεράσματα ωστόσο των μελετών διαφέρουν μεταξύ τους καθότι σε ορισμένες αναφέρθηκαν θετική και σε άλλες αρνητικές συσχετίσεις. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι υποδόρια χορήγηση λεπτίνης ή αδιποκίνης συνοδεύτηκε από ενίσχυση της διαφοροποίησης των προοστεοβλαστών σε ώριμους οστεοβλάστες και σε πολλαπλασιασμό τους στη συνέχεια και σε βελτίωση της μικροαρχιτεκτονικής και της αντοχής του οστού, σε αύξηση των βιοχημικών οστικών δεικτών οστικής παραγωγής και της οστικής μάζας πειραματοζώων. Πιθανόν λοιπόν να προσφέρουν θεραπευτικά στην πρόληψη της απώλειας οστικής μάζας και σε μείωση του κινδύνου οστεοπορωτικών καταγμάτων.

Correspondence
N.G. Galanopoulos,
Outpatients Department for Rheumatology University
General Hospital of Alexandroupolis, Dragana, PC 68100,
Alexandroulpoli, Greece
E-mail: Galanopoulos@axd.forthnet.gr

Αλληλογραφία
Ν.Γ. Γαλανόπουλος,
Ρευματολογικό Εξωτερικό Ιατρείο,
ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης, Δραγάνα,
ΤΚ 68100, Αλεξανδρούπολη
E-mail: Galanopoulos@axd.forthnet.gr

Βιβλιογραφία

1. Liu SQ, Wu J, Mo J, et al. Serum leptin level and its association with bone mineral density in obese children. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi 2009; 11(9):745-8.
2. Reid IR. Obesity and osteoporosis. Ann Endocrinol (Paris) 2006;67(2):125-9.
3. Silva HG, Mendonça LM, Conceição FL, et al. Influence of obesity on bone density in postmenopausal women. Arq Bras Endocrinol Metabol 2007; 51(6):943-9
4. Albala C,Yáñez M, Devoto E, et al. Obesity as a protective factor for postmenopausal osteoporosis. Int J Obes Relat Metab Disord 1996; 20(11):1027-32.
5. Zhao LJ, Jiang H, Papasian CJ, et al. Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis. J Bone Miner Res 2008; 23(1):17-29.
6. Zhao LJ, Liu YJ, Liu PY, et al. Relationship of obesity with osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(5):1640-6.
7. Kim KC, Shin DH, Lee SY, et al. Relation between Obesity and Bone Mineral Density and Vertebral Fractures in Korean Postmenopausal Women. Yonsei Med J 2010; 51(6):857-63.
8. Pei L, Tontonoz P. Fat's loss is bone's gain. J Clin Invest 2004; 113:805-806.
9. Ross SE, Erickson RL, et al. Microarray analyses during adipogenesis: Understanding the effects of Wnt signaling on adipogenesis and the roles of liver X receptor {alpha} in adipocyte metabolism. Mol Cell Biol 2002; 22:5989-5999,.
10. Bennett CN, Ross SE, Longo KA, et al. OA Regulation of Wnt signaling during adipogenesis. J Biol Chem 2002; 277:30998-31004.
11. Gimble JM, Zvonic S, Floyd ZE, et al. Playing with bone and fat. J Cell Biochem 2006; 98:251-266.
12. Gimble JM, Nuttall ME Bone and fat: Old questions, new insights. Endocrine 2004; 23:183-188.
13. Peptan IA, Hong L, Mao JJ. Comparison

of osteogenic potentials of visceral and subcutaneous adipose-derived cells of rabbits. Plast Reconstr Surg 2006; 117:1462-1470.
14. Neumann E, Frommer KW, Vasile M, et al. Adipocytokines as driving forces in rheumatoid arthritis and related inflammatory diseases? Arthritis Rheum 2011; 63:1159-69.
15. Schäffler A, Schölmerich J. Innate immunity and adipose tissue biology. Trends Immunol 2010; 31:228-35 .
16. Biver E, Salliot C, Combescure C, et al. Influence of adipokines and ghrelin on bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(9):2703-13.
17. Neumann E, Frommer KW, Vasile M, et al. Adipocytokines as driving forces in rheumatoid arthritis and related inflammatory diseases? Arthritis Rheum 2011; 63:1159-69
18. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. J Allergy Clin Immunol 2005; 115:911-9.
19. Stofkova A. Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity. Endocr Regul 2009; 43:157-68.
20. Wajchenberg BL, Giannella-Neto D, da Silva ME, Santos RF. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome. Horm Metab Res 2002; 34:616-621.
21. Krysiak R, Handzlik-Orlik G, Okopien B. The role of adipokines in connective tissue diseases. Eur J Nutr 2012; 51(5):513-28.
22. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994; 372:425-432.
23. Otero M, Lago R, Lago F, et al. Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights. FEBS Lett 2005; 579:295-301.
24. Garaulet M, Hernández-Morante JJ, de Heredia FP, Tébar FJ Adiponectin, the controversial hormone. Public Health Nutr 2007; 10:1145-1150.
25. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, et al. Generation of globular fragment of adiponectin by leukocyte elastase secreted by monocytic cell line THP-1. Endocrinology 2005; 146:790-796.
26. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. Mol Cell Endocrinol 2010; 316:129-39.
27. Frommer KW, Zimmermann B, Meier FM, et al. Adiponectin-mediated changes in effector cells involved in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2010; 62:2886-99.
28. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, et al. Resistin/Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptorgamma action in humans. Diabetes 2001; 50:2199-220.
29. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. Biochem Biophys Res Commun 2003; 300:472-476.
30. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. Cytokine Growth Factor Rev 2007; 18:313-325.
31. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. J Allergy Clin Immunol 2005; 115:911-919.
32. Senolt L, Polanska M, Filkova M, et al. Vaspin and omentin: new adipokines differentially regulated at the site of inflammation in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2010; 69:1410-1411.
33. Gualillo O, González-Juanatey JR, Lago F. The emerging role of adipokines as mediators of cardiovascular function: physiologic and clinical perspectives. Trends Cardiovasc Med 2007; 17:275-283.
34. Conde J, Gomez R, Bianco G, et al. Expanding the adipokine network in cartilage: identification and regulation of novel factors in human and murine chondrocytes. Ann Rheum Dis 2011; 70:551-559.
35. Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA, et al. Serum leptin levels are associated with bone mass in nonobese women. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(5):1884-7.
36. Yamauchi M, Sugimoto T, Yamaguchi T, et al. Plasma leptin concentrations are associated with bone mineral density and the presence of vertebral fractures in postmenopausal women.

ClinEndocrinol (Oxf) 2001; 55:341–347.
37. Zoico E, Zamboni M, Adami S, et al. Relationship between leptin levels and bone mineral density in the elderly. Clin Endocrinol (Oxf) 2003; 59(1):97-103.
38. Roux C, Arabi A, Porcher R, Garnero P. Serum leptin as a determinant of bone resorption in healthy postmenopausal women. Bone 2003; 33(5):847-52.
39. Morcov C, Vulpoi C, Brănişteanu D. Correlation between adiponectin, leptin, insulin growth factor-1 and bone mineral density in pre and postmenopausal women. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 2012; 116(3):785-9.
40. Morberg CM, Tetens I, Black E, et al. Leptin and bone mineral density: a cross-sectional study in obese and nonobese men. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(12):5795-800.
41. Ushiroyama T, Ikeda A, Hosotani T, et al. Inverse correlation between serum leptin concentration and vertebral bone density in postmenopausal women. Gynecol Endocrinol 2003; 17:31-6.
42. Blum M, Harris SS, Must A, et al. Leptin, body composition and bone mineral density in premenopausal women. Calcif Tissue Int 2003; 73(1):27-32.
43. Oh KW, Lee WY, Rhee EJ, et al. The relationship between serum resistin, leptin, adiponectin, ghrelin levels and bone mineral density in middle-aged men. Clin Endocrinol (Oxf) 2005; 63(2):131-8.
44. Odabaşi E, Ozata M, Turan M, et al. Plasma leptin concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. Eur J Endocrinol 2000; 142(2):170-3.
45. Iwamoto I, Douchi T, Kosha S, et al. Relationships between serum leptin level and regional bone mineral density, bone metabolic markers in healthy women. Acta Obstet Gynecol Scand. 2000; 79(12):1060-4.
46. Hadji P, Bock K, Gotschalk M, et al. The influence of serum leptin concentration on bone mass assessed by quantitative ultrasonometry in pre and postmenopausal women. Maturitas 2003; 44(2):141-8.
47. Iida T, Domoto T, Takigawa A, et al. Relationships among blood leptin and adiponectin levels, fat mass, and bone mineral density in Japanese pre- and postmenopausal women. Hiroshima J Med Sci 2011; 60(4):71-8.
48. Mohiti-Ardekani J, Soleymani-Salehabadi H, Owlia MB, Mohiti A. Relationships between serum adipocyte hormones (adiponectin, leptin, resistin), bone mineral density and bone metabolic markers in osteoporosis patients. J Bone Miner Metab 2013 [Epub ahead of print].
49. Lee HJ, Kim H, Ku SY, et al. Association between polymorphisms in leptin, leptin receptor, and β-adrenergic receptor genes and bone mineral density in postmenopausal Korean women. Menopause 2013 [Epub ahead of print].
50. Kocyigit H, Bal S, Atay A, et al. Plasma leptin values in postmenopausal women with osteoporosis. Bosn J Basic Med Sci 2013; 13(3):192-6.
51. Scheller EL, Song J, Dishowitz MI, et al. A potential role for the myeloid lineage in leptin-regulated bone metabolism. Horm Metab Res 2012; 44(1):1-5.
52. Noh M. Interleukin-17A increases leptin production in human bone marrow mesenchymal stem cells. Biochem Pharmacol 2012; 83(5):661-70.
53. Ye XL, Lu CF. Association of polymorphisms in the leptin and leptin receptor genes with inflammatory mediators in patients with osteoporosis. Endocrine 2013 [Epub ahead of print].
54. Turner RT, Kalra SP, Wong CP, et al. Peripheral leptin regulates bone formation. J Bone Miner Res 2013; 28(1):22-34.
55. Wong IP, Nguyen AD, Khor EC, et al. Neuropeptide Y is a critical modulator of leptin's regulation of cortical bone. J Bone Miner Res 2013; 28(4):886-98.
56. Abdel-Sater KA, Mansour H. Bone biomarkers of ovariectomised rats after leptin therapy. Bratisl Lek Listy 2013; 114(6):303-7.
57. Stunes AK, Westbroek I, Gordeladze JO, et al. Systemic leptin administration in supraphysiological doses maintains bone mineral density and mechanical strength despite significant weight loss. Endocrinology 2012; 153(5):2245-53.

58. Ahmed HH, Morcos NY, Eskander EF, et al. Potential role of leptin against glucocorticoid-induced secondary osteoporosis in adult female rats. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2012; 16(10):1446-52.
59. Araneta MR, von MD, Barrett-Connor E. Sex differences in the association between adiponectin and BMD, bone loss, and fractures: the Rancho Bernardo study. J Bone Miner Res 2009; 24:2016-2022.
60. Basurto L, Galvan R, Cordova N, et al. Adiponectin is associated with low bone mineral density in elderly men. Eur J Endocrinol 2009; 160:289-293.
61. Barbour KE, Zmuda JM, Boudreau R, Strotmeyer ES, Horwitz MJ, Evans RW, Kanaya AM, Harris TB, Cauley JA; Health ABC Study. The effects of adiponectin and leptin on changes in bone mineral density. Osteoporos Int 2012; 23(6):1699-710.
62. Richards JB, Valdes AM, Burling K, et al. Serum adiponectin and bone mineral density in women. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:1517-1523.
63. Jurimae J, Kums T, Jurimae T. Adipocytokine and ghrelin levels in relation to bone mineral density in physically active older women: longitudinal associations. Eur J Endocrinol. 2009; 160:381-385.
64. Zhang H, Xie H, Zhao Q, et al. Relationships between serum adiponectin, apelin, leptin, resistin, visfatin levels and bone mineral density, and bone biochemical markers in post-menopausal Chinese women. J Endocrinol Invest 2010; 33(10):707-11.
65. Gonnelli S, Caffarelli C, Del SK, et al. The relationship of ghrelin and adiponectin with bone mineral density and bone turnover markers in elderly men. Calcif Tissue Int 2008; 83:55-60.
66. Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A, et al. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. Bone 2004; 35:842-849.
67. Luo XH, Guo LJ, Xie H, et al. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. J Bone Miner Res 2006; 21:1648-1656.
68. Thommesen L, Stunes AK, Monjo M, et al. Expression and regulation of resistin in osteoblasts and osteoclasts indicate a role in bone metabolism. J Cell Biochem 2006; 99(3):824-34.
69. Fisher A, Southcott E, Li R, et al. Serum resistin in older patients with hip fracture: Relationship with comorbidity and biochemical determinants of bone metabolism. Cytokine 2011; 56(2): 157-66.
70. Straburzyńska-Lupa A, Nowak A, Romanowski W, et al. A study of the link between bone turnover markers and bone mineral density with inflammation and body mass in postmenopausal women with active rheumatoid arthritis. J Bone Miner Metab 2013; 31(2):169-76.
71. Wang D, Jiang TJ, Liao L, Huang J. Relationships between serum omentin-1 concentration and bone mineral density, and bone biochemical markers in Chinese women. Clin Chim Acta 2013. pii: S0009-8981(13)00340-9. doi: 10.1016/j.cca.2013.09.002. [Epub ahead of print].
72. Assadi M, Salimipour H, Akbarzadeh S, et al. Correlation of circulating omentin-1 with bone mineral density in multiple sclerosis: the crosstalk between bone and adipose tissue. PLoS One 2011; 6(9):e24240. doi: 10.1371/journal.pone.0024240.
73. Kamio N, Kawato T, Tanabe N, et al. Vaspin attenuates RANKL-induced osteoclast formation in RAW264.7 cells. Connect Tissue Res 2013; 54(2):147-52.
74. Zhu X, Jiang Y, Shan PF, et al. Vaspin attenuates the apoptosis of human osteoblasts through ERK signaling pathway. Amino Acids 2013; 44(3):961-8.
75. Moschen AR, Geiger S, Gerner R, Tilg H. Pre-B cell colony enhancing factor/NAMPT/visfatin and its role in inflammation-related bone disease. Mutat Res 2010; 690(1-2):95-101.
76. Muruganandan S, Roman AA, Sinal CJ. Role of chemerin/CMKLR1 signaling in adipogenesis and osteoblastogenesis of bone marrow stem cells. J Bone Miner Res 2010; 25(2):222-34.
77. Shabat S, Nyska M, Eintacht S, et al. Serum leptin level in geriatric patients with hip fractures: possible correlation to biochemical

parameters of bone remodeling. Arch Gerontol Geriatr 2009; 48:250-253.
78. Di Monaco M, Vallero F, Di Monaco R, et al. Fat body mass, leptin and femur bone mineral density inhip-fractured women. J Endocrinol Invest 2003; 26:1180-1185.
79. Barbour KE, Zmuda JM, Boudreau R, et al. Adipokines and the risk of fracture in older adults. J Bone Miner Res 2011; 26:1568-1576.
80. Michaelsson K, Lind L, Frystyk J, et al. Serum adiponectin in elderly men does not correlate with fracture risk. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:4041-4047.
81. Ozkurt B, Ozkurt ZN, Altay M, et al. The relationship between serum adiponectin level and anthropometry, bone mass, osteoporotic fracture risk in postmenopausal women. Eklem Hastalik Cerrahisi 2009; 20:78-84.

Σύγχρονες θεραπευτικές δυνατότητες οστεοπόρωσης απο κορτικοστεροειδή

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

Περίληψη

Η *οστεοπόρωση* από *κορτικοστεροειδή* είναι η συχνότερη μορφή φαρμακογενούς οστεοπόρωσης και σε συχνότητα έρχεται τρίτη μετά την μετεμμηνοπαυσιακή και τη γεροντική οστεοπόρωση. Ο καταγματικός κίνδυνος αυξάνεται κατά τη διάρκεια των πρώτων 3-6 μηνών θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή και μειώνεται με τη διακοπή τους. Η αύξηση του καταγματικού κινδύνου συμβαίνει και με χαμηλές δόσεις και αυξάνεται ακόμη περισσότερο με αύξηση της ημερήσιας δόσης. Η μεγαλύτερη αύξηση του κινδύνου αφορά τα σπονδυλικά κατάγματα. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες ηλικίας >50 ετών που λαμβάνουν θεραπεία με κορτικοστεροειδή αντιοστεοπορωτική θερπαπεία θα πρέπει να λάβουν όλοι οι ασθενείς που έχουν μια από τις ακόλουθες ενδείξεις: 1) ηλικία>70 ετών, 2) προηγούμενο ιστορικό κατάγματος χαμηλής βίας ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, 3) υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών που εξαρτώνται από την ημερήσια δόση και την παρουσία ή απουσία άλλων κλινικών παραγόντων κινδύνου και 4) T-score ≤-1,5SD. Οι θεραπευτικές δυνατότητες περιορίζονται στα διφωσφονικά και συγκεκριμένα αλενδρονάτη, ριζεδρονάτη και ζολεδρονικό οξύ και στην τεριπαρατίδη.

Λέξεις κλειδιά: Οστεοπόρωση από κορτικοστεροειδή, θεραπευτικές επιλογές

Current treatment options for corticosteroid related osteoporosis

C. ZIDROU, A. KYRIAKIDIS
B' Department of Orthopaedics, Papageorgiou General Hospital, Thessaloniki

Summary

Up to 4,6% of postmenopausal women are reported as currently taking oral glucocorticoids. Fracture risk increases during the first 3-6 months of glucocorticoid therapy and decreases following their withdrawal. The greatest increase in risk is seen for vertebral fracture; in patients taking ≥7,5 mg/day prednisolone, a relative risk of 5,18 has been reported. The indications for bone-protective therapy in postmenopausal women and men ≥50 years on glucocorticoid therapy are: aged ≥70 years, previous fragility fracture or incident fragility fracture during glucocorticoid therapy, high doses of glucocorticoids, depending on daily dose and presence or absence of other clinical risk factors and BMD T-score ≤-1,5SD. The treatment options of glucocorticoid-induced osteoporosis are bisphosphonates (especially alendronate, risedronate, zoledronic acid) and teriparatide.

Keywords: Glucocorticoid-induced osteoporosis, Treatment options

Εισαγωγή

Σήμερα είναι γνωστό ότι περίπου 0,5-1% του γενικού πληθυσμού λαμβάνει κορτιζόνη σε χρόνια βάση κυρίως για ρευματολογικά και πνευμονικά νοσήματα. Το ποσοστό αυτό αυξάνει σε 2,5% για άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών. Από τους ασθενείς αυτούς μόνο 5-35% λαμβάνουν προληπτικά θεραπευτικά μέτρα για οστεοπόρωση από κορτικοστεροειδή και κατά συνέπεια την πρόληψη των οστεοπορωτικών καταγμάτων [1,2].

Ο καταγματικός κίνδυνος αυξάνεται κατά τη διάρκεια των πρώτων 3-6 μηνών θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή και μειώνεται με τη διακοπή τους. Η αύξηση του καταγματικού κινδύνου συμβαίνει και με χαμηλές δόσεις και αυξάνεται ακόμη περισσότερο με αύξηση της ημερήσιας δόσης. Η μεγαλύτερη αύξηση του κινδύνου αφορά τα σπονδυλικά κατάγματα. Σε ασθενείς που λαμβάνουν >7,5 mg πρεδνιζολόνης ημερησίως ο σχετικός κίνδυνος για σπονδυλικό κάταγμα είναι 5,18 [3].

Η χρήση των γλυκοκορτικοειδών στο FRAX δε

λαμβάνει υπόψη την ημερήσια δόση ή τη διάρκεια χρήσης. Θεωρεί δεδομένο ημερήσια δόση πρεδνιζολόνης 2,5-7,5 mg ημερησίως και μπορεί να υποεκτιμήσει τον καταγματικό κίνδυνο σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερες δόσεις ή να υπερκτιμήσει τον κίνδυνο σε ασθενείς που λαμβάνουν χαμηλότερες δόσεις [3].

Χρησιμοποιώντας δεδομένα από το Ηνωμένο Βασίλειο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες ηλικίας>50 ετών για ημερήσια δόση πρεδνιζολόνης <2,5 mg,η μέση προσαρμογή του καταγματικού κινδύνου είναι 0,8 για μείζων οστεοπορωτικό κάταγμα και 0,65 για κάταγμα ισχίου. Για ημερήσια δόση πρεδνιζολόνης ≥7,5 mg η μέση προσαρμογή του καταγματικού κινδύνου είναι 1,15 και 1,20 αντίστοιχα. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ≥7,5 mg ημερησίως πρεδνιζολόνης το κατώφλι έναρξης φαρμακευτικής αγωγής είναι όταν το FRAX είναι >10%, αισθητά χαμηλότερο από τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (20%) [3].

Συμπερασματικά, ασθενείς χαμηλού και μετρίου καταγματικού κινδύνου (FRAX<10% και 10-20% αντίστοιχα) θα έπρεπε να λάβουν αντιοστεοπορωτική αγωγή, εάν η ημερήσια δόση πρεδνιζολόνης είναι ≥7,5 mg. Ασθενείς υψηλού καταγματικού κινδύνου (FRAX>20%) θα έπρεπε να λάβουν αντιοστεοπορωτική αγωγή, εάν λαμβάνουν κορτικοστεροειδή σε οποιαδήποτε δόση για >1 μήνα ή εάν λάβουν ≥5 mg πρεδνιζολόνης ημερησίως ακόμη και για χρονικό διάστημα <1 μήνα [4].

Ασβέστιο και βιταμίνη D

Το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας συνιστά σε ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή, ημερήσια λήψη ασβεστίου 1000-1500 mg και βιταμίνης D 800 IU. Όμως, παρότι το ασβέστιο και η βιταμίνη D είναι αναγκαία, μόνα τους είναι ανεπαρκή για την πρόληψη της οστικής απώλειας και των καταγμάτων σε ασθενείς με θεραπεία κορτικοστεροειδών [5].

Η καλσιτριόλη και η αλφακαλσιδόλη χρησιμοποιούνται για την πρόληψη και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή. Μελέτες αποδεικνύουν ευεργετικά αποτελέσματα στην οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης σε ασθενείς υπό κορτικοστεροειδή που έλαβαν μεταβολίτες της βιταμίνης D [6]. Ωστόσο ο κίνδυνος υπερασβεστιαιμίας και υπερασβεστιουρίας από τη χρήση μεταβολιτών της βιταμίνης D καθιστά τη χρησιμοποίηση τους σπάνια.

Διφωσφονικά

Αποτελούν την πρώτη επιλογή θεραπείας στην οστεοπόρωση από κορτικοστεροειδή. Πρόκειται για αντικαταβολικούς παράγοντες, με αποδεδειγμένη δράση στον περιορισμό της απώλειας της οστικής πυκνότητας.

Αλενδρονάτη

Η αποτελεσματικότητά της σε ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή αποδεικνύεται σε τυχαιοποιημένη μελέτη 477 ασθενών ηλικίας 17 έως 83 που έλαβαν αλενδρονάτη (5 mg ή 10 mg) ή εικονικό φάρμακο [7]. Η μέση οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης αυξήθηκε κατά 2,1% και 2,9% σε 48 εβδομάδες σε ασθενείς που έλαβαν 5 mg και 10 mg αλενδρονάτη ημερησίως αντίστοιχα, ενώ μειώθηκε 0,4% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η οστική πυκνότητα του ισχίου αυξήθηκε σημαντικά στην ομάδα των ασθενών της αλενδρονάτης. Επίσης, η ομάδα των ασθενών της αλενδρονάτης παρουσίασε μείωση των νέων σπονδυλικών καταγμάτων σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (2,3 vs. 3,7). Παρόμοια βελτίωση της οστικής πυκνότητας παρατηρήθηκε και με εβδομαδιαία χορήγηση αλενδρονάτης 70 mg [8].

Ριζεδρονάτη

Η ριζεδρονάτη είναι επίσης αποτελεσματική για την πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή. Σε τυχαιοποιημένη μελέτη διάρκειας ενός έτους με 224 ασθενείς υπο κορτικοστεροειδή, που έλαβαν ριζεδρονάτη ή εικονικό φάρμακο, η οστική πυκνότητα της ΣΣ στην ομάδα της ριζεδρονάτης ήταν αμετάβλητη ενώ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου μειώθηκε κατά 2,8% [9].

Ζολεδρονικό οξύ

Η αποτελεσματικότητά του για την πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή αποδεικνύεται σε μελέτη 288 ασθενών που ξεκίνησαν πρόσφατα θεραπεία με κορτικοστεροειδή (ομάδα πρόληψης) και 545 ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με κορτικοστεροειδή παραπάνω από τρεις μήνες (ομάδα θεραπείας), οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε ζολεδρονικό οξύ ή ριζεδρονάτη [10]. Η οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης στην ομάδα πρόληψης, που έλαβαν ζολεδρονικό οξύ ή ριζεδρονάτη

αυξήθηκε (2,6% και 0,6% αντίστοιχα). Από τη μελέτη αυτή προκύπτει ότι το ζολεδρονικό οξύ είναι τουλάχιστον το ίδιο αποτελεσματικό με τη ριζεδρονάτη.

Τεριπαρατίδη

Η διακεκομμένη χορήγηση τεριπαρατίδης οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή του σπογγώδους οστού, αναβολική δράση που βρίσκει εφαρμογή στη σύγχρονη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Αυτή της η δράση βρίσκει εφαρμογή και στην οστεοπόρωση από κορτικοστεροειδή. Σε μελέτη 428 ασθενών που λάμβαναν κορτικοστεροειδή 5 mg και παραπάνω για περισσότερο από 3 μήνες χορηγήθηκε είτε αλενδρονάτη 10 mg/ημερησίως ή τεριπαρατίδη (20 μg/ημερησίως) υποδορίως. Και οι δύο θεραπείες αύξησαν σημαντικά την οστική πυκνότητα. Ωστόσο η χορήγηση τεριπαρατίδης σχετίστηκε με μεγαλύτερη αύξηση της οστικής πυκνότητας τόσο στην ΟΜΣΣ (8,2% έναντι 3,9%), όσο και στο ισχίο (ολικό ισχίο 3,8% έναντι 2,4%, αυχένας μηριαίου 4,4% έναντι 2,8%) [5]. Συμπερασματικά η τεριπαρατίδη προκαλεί μεγαλύτερη αύξηση στην οστική πυκνόνητα σε σχέση με την τεριπαρατίδη αλλά οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι περισσότερες. Έχει ένδειξη για σοβαρότερες περιπτώσεις οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή [11].

Προοπτικές για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή

Ραλοξιφαίνη: Σε μια μικρή τυχαιοποιημένη μελέτη που συμμετείχαν 114 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που ελάμβαναν μακροχρόνια θεραπεία με κορτικοστεροειδή τους χορηγήθηκε είτε ραλοξιφαίνη (60 mg/ημερησίως) είτε εικονικό φάρμακο συμπληρωματικά με ασβέστιο και βιταμίνη D. Η ραλοξιφαίνη είχε σημαντικά αποτελέσματα στην οστική πυκνότητα των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που ελάμβαναν κορτικοστεροειδή για μεγάλο χρονικό διάστημα και ήταν καλά ανεκτή [12].

Ρανελικό στρόντιο: Εκτός από μια πειραματική μελέτη σε κουνέλια δεν υπάρχουν δημοσιευμένα δεδομένα για το αποτέλεσμα του ρανελικού στροντίου στην οστεοπόρωση από κορτικοστεροειδή [13].

Denosumab: Μόνο μια μελέτη έχει διερευνήσει τα αποτελέσματα του Denosumab σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που ελάμβαναν κορτικοστεροειδή και συμμετείχαν σε μια κλινική μελέτη. Στην μετα-ανάλυση το Denosumab αύξησε την οστική πυκνότητα στη ΣΣ και στο ισχίο συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και μείωσε τους βιοχημικούς δείκτες οστικής εναλλαγής ανεξάρτητα από τη συνοδό χρήση γλυκοκορτικοειδών. Είναι ενδεχομένως μια αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή στην οστεοπόρωση από κορτικοστεροειδή [14].

Αναστολείς της καθεψίνης-Κ: Τα γλυκοκορτικοειδή αυξάνουν τα επίπεδα της καθεψίνης Κ. Η καθεψίνη Κ που εκφράζεται επίσης στους οστεοκλάστες ανήκει στην ομάδα των πρωτεασών, πρωτεολυτικά ένζυμα που έχουν χρησιμοποιηθεί ως θεραπευτικοί στόχοι σε πολλές παθήσεις. Οι αναστολείς της καθεψίνης Κ , όπως η odanactib οδηγούν σε μείωση της οστικής απορρόφησης και μπορεί να χρησιμοποιηθούν στη θεραπεία της οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή [15].

Κατευθυντήριες οδηγίες

Σύμφωνα με τις οδηγίες του Αμερικάνικου Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR) [16] μπορούμε να πούμε ότι:

- Σε άτομα που πρόκειται να πάρουν Πρεδνιζολόνη≥5mg ημερησίως για χρονικό διάστημα ≥3 μήνες πρέπει να βελτιώσουμε τον τρόπο ζωής τους, να συστήσουμε αύξηση της σωματικής άσκησης, καλή διατροφή με επαρκή ποσότητα ασβεστίου και βιταμίνης D, αποφυγή των πτώσεων, αποφυγή κατάχρησης καπνίσματος και αλκοόλ και να χορηγήσουμε διφωσφονικά. Η οστική πυκνότητα (BMD) δεν είναι απαραίτητη για τη λήψη απόφασης έναρξης θεραπείας, παρά μόνο για την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας.
- Σε άτομα που παίρνουν μακροχρόνια κορτιζόνη πρέπει να βελτιώσουμε τον τρόπο ζωής, να συστήσουμε αύξηση της σωματικής άσκησης και να χορηγήσουμε ασβέστιο και βιταμίνη D. Εάν έχουν οστεοπορωτικό κάταγμα χορηγούμε και διφωσφονικά ειδάλλως είναι απαραίτητη η μέτρηση οστικής πυκνότητας (BMD), γιατί αν το T-score είναι ≤-1, θα πρέπει να χορηγήσουμε διφωσφονικά. Αν το T-score είναι >-1 συνιστάται παρακολούθηση μετά από ένα χρόνο.

Σύμφωνα με τις οδηγίες για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή που εξέδωσε το Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης για το 2009 [17], κάθε ασθενής που ακολουθεί ή πρόκειται να ακολουθήσει θεραπεία με κορτικοστεροειδή σε δόση ίση ή μεγαλύτερη των 5 mg πρεδνιζολόνης την ημέρα για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 3 μηνών, θα πρέπει να υποβάλλεται σε εκτίμηση της οστικής

του μάζας στη σπονδυλική στήλη και στο ισχίο. Η μέτρηση της BMD πρέπει να γίνεται με τη μέθοδο DXA και να επαναλαμβάνεται σε ετήσια βάση. Εάν, μόνο μια περιοχή μπορεί να μετρηθεί και ο ασθενής είναι ηλικιωμένος, προτιμάται η περιοχή του ισχίου. Είναι απαραίτητος ο προσδιορισμός της συμμόρφωσης στη θεραπεία σε κάθε επίσκεψη. Επίσης συνιστάται η μέτρηση των ορμονών του φύλου κατά τη διαγνωστική εκτίμηση και η ετήσια μέτρηση του ύψους. Στις περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η μέτρηση των επιπέδων της οιστραδιόλης και της FSH θεωρείται σημαντική. Στους άνδρες, σημαντική κρίνεται η μέτρηση της τεστοστερόνης. Εάν υποπτεύεται κανείς κάταγμα είναι απαραίτητος ο προσδιορισμός των σπονδυλικών καταγμάτων με ακτινογραφίες ή DXA. Τέλος, συστήνεται μέτρηση του αμινοτελικού προπεπτιδίου του ανθρώπινου προκολλαγόνου τύπου Ι (PINP) στον ορό του αίματος 3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με τεριπαρατίδη [3].

Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες ηλικίας >50 ετών που λαμβάνουν θεραπεία με κορτικοστεροειδή αντιοστεοπορωτική θερπαπεία θα πρέπει να λάβουν όλοι οι ασθενείς που έχουν μια από τις ακόλουθες ενδείξεις: 1) ηλικία >70 ετών, 2) προηγούμενο ιστορικό κατάγματος χαμηλής βίας ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, 3) υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών που εξαρτώνται από την ημερήσια δόση και την παρουσία ή απουσία άλλων κλινικών παραγόντων κινδύνου και 4) T-score ≤-1,5 SD. Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει με την έναρξη των κορτικοστεροειδών [3].

Οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες ηλικίας <50 ετών που λαμβάνουν θεραπεία με κορτικοστεροειδή διατρέχουν μικρότερο καταγματικό κίνδυνο. Τα δεδομένα από τις φαρμακευτικές παρεμβάσεις σε αυτόν τον πληθυσμό είναι σποραδικά. Αντιοστεοπορωτική θεραπεία ενδείκνυται αν υπάρχει προηγούμενο ιστορικό κατάγματος ή λαμβάνουν υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών. Χρειάζεται προσοχή στη χρήση διφωσφονικών σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας [3].

Συμπληρωματικά, όσον αφορά στην επιλογή του καταλληλότερου διφωσφονικού, δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο, ποιο σκεύασμα είναι αποτελεσματικότερο στην πρόληψη ή/και θεραπεία της οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή, αφού δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες μεταξύ τους σε ασθενείς που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή. Πάντως, τα διφωσφονικά συνιστώνται για την πρόληψη και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή καθώς και τη μείωση των σπονδυλικών καταγμάτων και του ισχίου που προκαλούνται από αυτήν [17].

Συμπεράσματα

Σύμφωνα με τα πρωτόκολλα του ΕΟΦ για το 2012 για την οστεοπόρωση την επαγόμενη από τα κορτικοστεροειδή [18] ισχύουν τα παρακάτω:

Α. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες ηλικίας>50 ετών που λαμβάνουν ή αρχίζουν θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή
   1. Εάν είναι χαμηλού καταγματικού κινδύνου (FRAX <10%) και λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδές σε δόση <7,5 mg ημερησίως δε συνιστάται φαρμακευτική αγωγή. Εάν λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδές σε δόση ≥7,5 mg ημερησίως συστήνεται αλενδρονάτη, ριζεδρονάτη ή ζολεδρονικό οξύ.
   2. Σε ασθενείς μετρίου καταγματικού κινδύνου (FRAX: 10-20%) εάν λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδές σε δόση <7,5 mg ημερησίως συνιστάται αλενδρονάτη ή ριζεδρονάτη. Εάν η δόση του γλυκοκορτικοειδούς είναι >7,5 mg ημερησίως συστήνεται ζολεδρονικό οξύ.
   3. Σε ασθενείς υψηλού καταγματικού κινδύνου (FRAX >20%) εάν η ημερήσια δόση του γλυκοκορτικοειδούς είναι <5 mg για χρονικό διάστημα <1 μήνα συστήνεται αλενδρονάτη, ριζεδρονάτη ή ζολεδρονικό οξύ. Εάν η ημερήσια δόση του γλυκοκορτικοειδούς είναι ≥5 mg για χρονικό διάστημα ≤1 μήνα ή οποιαδήποτε δόση γλυκοκορτικοειδούς για χρονικό διάστημα >1 μήνα συστήνεται αλενδρονάτη, ριζεδρονάτη, ζολεδρονικό οξύ ή τεριπαρατίδη.

Οι παραπάνω οδηγίες αφορούν ασθενείς με επαρκή πρόσληψη ασβεστίου ή βιταμίνης D. Για τους ασθενείς χαμηλού και μετρίου καταγματικού κινδύνου οι παραπάνω οδηγίες αφορούν ασθενείς που λαμβάνουν ή πρόκειται να λάβουν γλυκοκορτικοειδή για χρονικό διάστημα ≥3 μήνες.

Β. Γυναίκες προεμμηνοπαυσιακές και άνδρες ηλικίας<50 ετών που λαμβάνουν ή αρχίζουν θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή και με ιστορικό κατάγματος:
   1. Γυναίκες που εν δυνάμει δεν θα τεκνοποιήσουν και άνδρες <50 ετών, εάν λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή για χρονικό διάστημα 1-3 μήνες και σε ημερήσια δόση πρεδνιζολόνης ≥5 mg συστήνεται αλενδρονάτη ή ριζεδρονάτη, ενώ εάν η ημερήσια δόση πρεδνιζολόνης είναι ≥7,5 mg συστήνεται

ζολεδρονικό οξύ. Εάν λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή για πάνω από τρεις μήνες και σε οποιαδήποτε δόση συστήνεται ζολεδρονικό οξύ.

2. Γυναίκες που εν δυνάμει θα τεκνοποιήσουν και λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή για 1-3 μήνες ή για χρονικό διάστημα >3 μήνες και σε ημερήσια δόση <7,5 mg δε συστήνεται καμία οδηγία ενώ εάν λαμβάνουν πρεδνιζολόνη σε ημερήσια δόση >7,5 mg συστήνεται αλενδρονάτη ή ριζεδρονάτη.

Correspondence
Christiana Zidrou,
2nd Orthopaedic Department, General Hospital Papageorgiou
Kimonos Voga 60,
PC 54646, Thessaloniki, Greece
E-mail: czidrou@gmail.com

Αλληλογραφία
Χριστιάνα Ζήδρου,
Επιμελήτρια Α' Ορθοπαιδικής, Β' Ορθοπαιδική Κλινική,
Ν. Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκης,
Κίμωνος Βόγα 60, ΤΚ 54646, Θεσσαλονίκη
E-mail: czidrou@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Saag KG (2003). Glucocorticoid- induced osteoporosis. Endocrinol Metab Clin N Am 32:135-157.
2. Canalis E, et al (2004). Perspectives on glucocorticoid-induced osteoporosis. Bone 34: 593-598.
3. Lekamwasam S, et al (2012). A Framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. Int Osteoporos 23:2257-2276.
4. Rizzoli R, et al (2012). Management of Glucocorticoid-induced Osteoporosis. Calcif Tissue Int 91:225-243.
5. Αναγνώστης Θ και συν. (2010). Οστεοπόρωση από κορτικοστεροειδή. Σκελετική Υγεία, τόμος 9ος, τεύχος 2ο, σελ. 66-73.
6. Richy F, et al (2004). Efficacy of alphacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. Osteoporos Int 15:301.
7. Saag KG, et al (1998). Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med 339:292.
8. Stoch SA, et al (2009). Once-Weekly Oral Alendronate 70mg in Patients with Glucocorticoid-Induced Bone Loss: A 12-Month Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. J Rheumatol 36:1705.
9. Cohen S, et al (1999). Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss. Arthritis Rheum 42:2309.
10. Reid DM, et al (2009). Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of the glucocorticoid induced osteoporosis (HORIZON) a multicenter, double-blind, double-dummy, randomized, controlled trial. Lancet 373(9671):1253-63.
11. Lane NE, et al (1998). Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. J Clin Invest 102:1627.
12. Moc CC, et al (2011). Raloxifene for prevention of glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomized double-blinded placebo-controlled trial. Ann Rheum Disorder 70(5):778-784.
13. Sun P, et al (2010). Effects of alendronate and strontium ranelate on cancellous and cortical bone mass in glucocorticoid treated adult rats. Calcif Tissue International 86(6):495-501.
14. Dore RK, et al (2010). Effects of Denosumab on BMD and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. Ann Rheum Dis 69(5):872-875.
15. Stoch SA, Wagner JA (2008). Cathepsin K inhibitors: a novel target for osteoporosis therapy. Clin Pharmacol Ther 83(1):172-176.
16. American College of Rheumatology Ad Hoe Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis (2001). Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis, Arhtritis Rheum 44(7): 1496-1503.
17. Κατευθυντήριες γραμμές για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης στην Ελλάδα. (2009). ΕΛ.Ι.ΟΣ. Εκδόσεις Hylonome. Αθήνα 2009, σελ. 77-89.
18. ΕΟΦ (2012). Οστεοπόρωση επαγόμενη από κορτικοστεροειδή-Πρωτόκολλα Συνταγογράφησης.

ΟΣΤΟΥΝ (2014) 25 (1): 35-45 Ανασκόπηση

Εμβιομηχανικές ιδιότητες του σπογγώδους οστού

Γ. ΑΛΕΞΙΑΔΗΣ, Χ. ΚΥΡΙΑΚΟΠΟΥΛΟΣ, Γ. ΜΥΛΩΝΑΚΗΣ
ΣΤ' Ορθοπαιδική Κλινική, Γ.Ν.Α. «ΚΑΤ»

Περίληψη

Η Εμβιομηχανική είναι η επιστήμη που μελετά τη δομή και λειτουργία των βιολογικών συστημάτων με τη βοήθεια μηχανικών μοντέλων. Η μηχανική πολυπλοκότητα του οστίτη ιστού, που αποτελείται από φλοιώδες και σπογγώδες οστό, το καθένα με διαφορετική μηχανική συμπεριφορά, υπερβαίνει εκείνη των περισσότερων υλικών που χρησιμοποιούνται στη μηχανική. Από την άποψη της μηχανικής, το σπογγώδες οστό είναι ένα εξαιρετικά πολύπλοκο υλικό, που είναι ανισότροπο, με διαφορετική συμπεριφορά σε εφελκυσμό, συμπίεση, διάτμηση και με μηχανικές ιδιότητες που διαφέρουν σημαντικά μεταξύ διαφορετικών ανατομικών περιοχών, ηλικιών και παθολογικών καταστάσεων. Η εκτίμηση των εμβιομηχανικών ιδιοτήτων του σπογγώδους οστού είναι κρίσιμης σημασίας για την καλύτερη κατανόηση της παθογένεσης των μεταβολικών νοσημάτων των οστών, της δυνατότητας μείωσης των παραγόντων κινδύνου για κάταγμα μέσω της φαρμακολογικής παρέμβασης και της αναδυόμενης δυνατότητας ελέγχου της οστικής μάζας και μορφολογίας μέσω των μηχανικών σημάτων.

Λέξεις κλειδιά: Σπογγώδες οστό, Εμβιομηχανική, Μέτρο ελαστικότητας του Young

Biomechanical properties of cancellous bone

G. ALEXIADIS, C. KYRIAKOPOULOS, G. MYLONAKIS
6th Department of Orthopaedics, KAT General Hospital of Athens

Summary

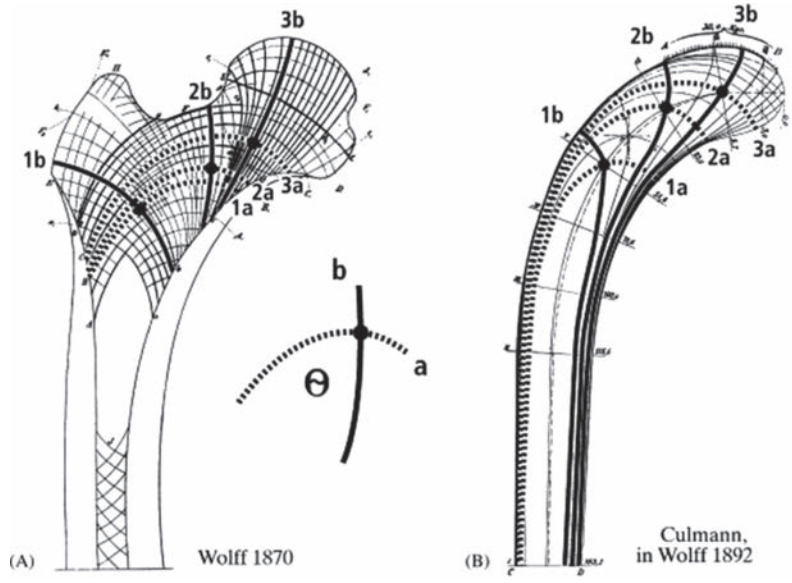
Biomechanics is the science that studies the structure and function of biological systems by means of mechanical models. The mechanical complexity of bone tissue, composed of cortical and cancellous bone, each with distinct mechanical behavior, exceeds that of most materials used in engineering. From an engineering perspective, cancellous bone is a highly complex material that is anisotropic with different behavior in tension, compression and shear and with mechanical properties that vary significantly between different anatomical regions, age and pathologic conditions. The assessment of the biomechanical prooperties of cancellous bone is crucial for a better understanding of the pathogenesis of metabolic bone diseases, the ability of pharmacological intervention to reduce risk factors for fracture and the emerging possibility of regulation of bone mass and morphology by mechanical signals.

Keywords: Cancellous bone, Biomechanics, Young's elastic modulus

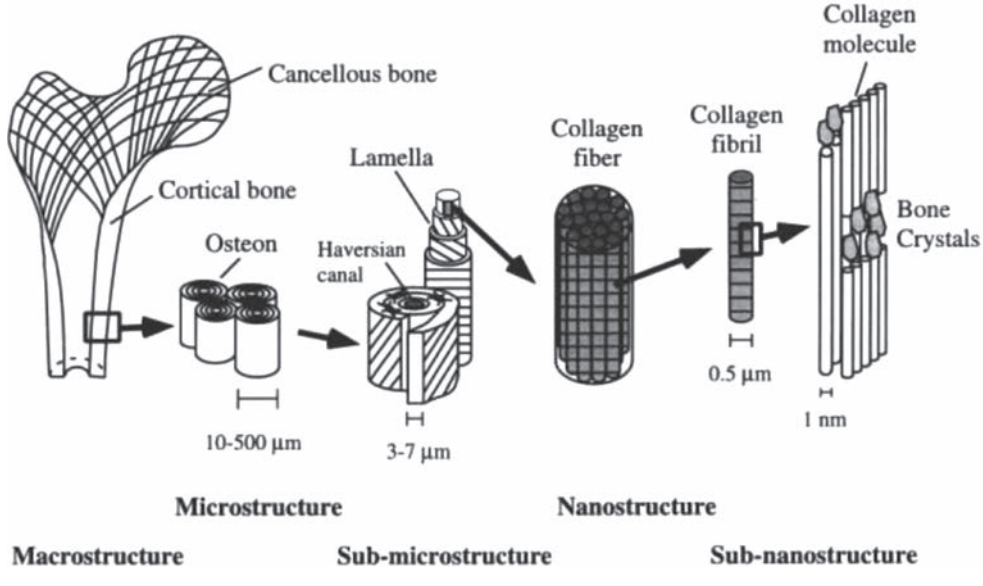
Εισαγωγή

Τα πεδία μελέτης της Εμβιομηχανικής εκτείνονται από τους εσωτερικούς μηχανισμούς δράσης ενός κυττάρου ως την κίνηση των άκρων και τις μηχανικές ιδιότητες των μαλακών ιστών και οστών. Εδώ και πολλά χρόνια το οστό έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης στον τομέα της μηχανικής με στόχο την κατανόηση και επίλυση των θεμάτων που σχετίζονται με τα κατάγματα που οφείλονται σε ανεπαρκή οστική μηχανική συμπεριφορά λόγω παραγόντων όπως το γήρας ή συγκεκριμένες παθολογικές καταστάσεις. Η Εμβιομηχανική έχει ευρύ φάσμα εφαρμογών σε τομείς όπως η κινησιολογία, η ορθοπεδική, ο αθλητισμός και ο σχεδιασμός ιατρικών εμφυτευμάτων.

Οι πρώτες αναφορές στην Εμβιομηχανική καταγράφηκαν από την αρχαιότητα, με το έργο του Αριστοτέλη «Περί ζώων κινήσεως», που περιγράφει τα σώματα των ζώων ως μηχανικά συστήματα. Η αναγέννηση όμως της Εμβιομηχανικής των οστών έλαβε χώρα κατά τον 19ο αιώνα, με την άνθηση της μηχανικής, όπου έγινε για πρώτη φορά σύγκριση της μορφής κατανομής των τάσεων στο ανθρώπινο ισχίο, με αυτή σε ένα παρόμοιου σχήματος γερανό και ακόλουθα, το 1892, με τη διατύπωση του νόμου Wolff



Εικόνα 1. Α) Ο τρόπος κατανομής του σπογγώδους οστού στην κεφαλή και τον αυχένα του μηριαίου οστού περιγράφεται από το νόμο του Wolff. Οι ίνες του σπογγώδους οστού στην κεφαλή και τον αυχένα του ισχίου κατανέμονται έτσι ώστε να αντέξουν τις τυπικές φορτίσεις που δέχεται το ισχίο από καθημερινές δραστηριότητες. Και οι δύο ομάδες ινών σπογγώδους που θλίβονται είναι συγκεντρωμένες στο εγγύς και έσω φλοιό, επιτρέποντάς του να αντέξει τις θλιπτικές δυνάμεις που του ασκούνται κατά τη διάρκεια του βαδίσματος. **Β)** Μοντέλο κατανομής των τάσεων στο ισχίο όπως προτάθηκε από τον Culmann.



Εικόνα 2. Ιεραρχική δομή της οργάνωσης του οστού: (Μακροδομή) φλοιώδες και σπογγώδες οστό, (Μικροδομή) οστέωνες με Αβερσιανά συστήματα, (Υπο-μικροδομή) πετάλιο, (Νανοδομή) κολλαγόνο και στοιχίσεις ινιδίων κολλαγόνου, (Υπο-νανοδομή) οστικοί κρύσταλλοι , μόρια κολλαγόνου, μη κολλαγονούχες πρωτεΐνες. *(Πηγή : J. Rho , L. Kuhn-Spearing , P. Zioupos. Mechanical properties and the hierarchical structure of bone. Medical Engineering & Physics 1998; 20:92-102).*

(Κάθε αλλαγή στη μορφή και λειτουργία ή μόνο στην λειτουργία ενός οστού έχει σαν επακόλουθο την πρόκληση συγκεκριμένων αλλαγών στην εσωτερική δομή και αρχιτεκτονική του, καθώς και αλλαγών στην εξωτερική του μορφή) (Εικόνα 1).

Το οστό είναι ένας ζωτικής σημασίας συνδετικός ιστός που δίνει μορφή στο σώμα, προστατεύει τα ζωτικά όργανα και διευκολύνει τη μετακίνηση, παρέχοντας συνδέσεις για τους μυς ώστε να ενεργούν ως μοχλοί. Λειτουργεί επίσης ως αποθήκη για ιόντα, ιδίως για το ασβέστιο, τον φώσφορο και το μαγνήσιο, των οποίων η ομοιοστασία είναι ουσιώδης για τη ζωή ενώ μετέχει και στην παραγωγή των έμμορφων στοιχείων του αίματος. Η πυκνότητα και η κατασκευή του σπογγώδους οστού διαφέρει σημαντικά μεταξύ διαφόρων θέσεων του σκελετικού συστήματος αλλά και μεταξύ διαφορετικών θέσεων στο ίδιο οστό. Το οστό είναι μοναδικό σε σχέση με άλλα δομικά υλικά διότι μπορεί να υποστεί αυτοεπισκευή και μπορεί να προσαρμόσει τη σύνθεση και τη δομή του σε απόκριση σε ορμονικά και μηχανικά ερεθίσματα μέσω των διαδικασιών της οστικής ανακατασκευής.

Ιεραρχική δομή του οστού

Οι εξαιρετικές μηχανικές ιδιότητες του οστού επιτυγχάνονται από μία πολύπλοκη ιεραρχική δομή οστίτη ιστού που έχει αναλυθεί από σειρά εργασιών [1-3] (Εικόνα 2).

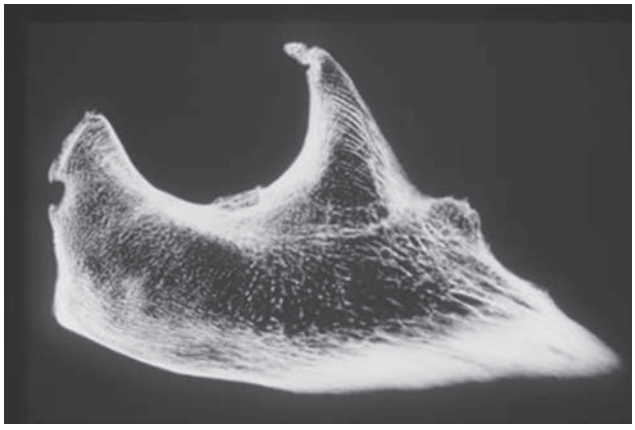
Σε μακροσκοπικό επίπεδο υπάρχουν δύο μορφές οστίτη ιστού: το φλοιώδες οστό που εντοπίζεται στο εξωτερικό περίβλημα των οστών, ιδίως στα άκρα και το σπογγώδες οστό που εντοπίζεται κυρίως στον αξονικό σκελετό και στο εσωτερικό των μακρών οστών ιδίως στις μεταφύσεις και επιφύσεις. Το 80% των οστών αποτελείται από φλοιώδες οστό. Αν και έχουν την ίδια χημική σύσταση και δομή, διαφέρουν κατά πολύ στην πυκνότητά τους και επομένως και στο πορώδες τους (ο λόγος των εσωτερικών κενών προς το συνολικό όγκο του οστού). Όντως το σπογγώδες οστό έχει μεγαλύτερο πορώδες (50-90%) σε σχέση με το φλοιώδες (≈10%). Το σπογγώδες οστό χαρακτηρίζεται από πολύ μεγάλη επιφάνεια. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η ανθρώπινη λεκάνη, με μέσο όγκο 40 cm^3 και περιοστική επιφάνεια 80 cm^3, όπου η μέση επιφάνεια του σπογγώδους οστού είναι 1600 cm^3. Τέλος, το σπογγώδες οστό έχει υψηλότερο ρυθμό μεταβολικής δραστηριότητας, περίπου 25% σε αντίθεση με το φλοιώδες (2-3%), ενώ φαίνεται να ανταποκρίνεται καλύτερα στις μεταβολές των μηχανικών φορτίσεων.

Σε μικροσκοπικό επίπεδο, το οστό είναι ένα σύνθετο υλικό που αποτελείται από μεταλλικά στοιχεία (70%), πρωτεΐνες (22%), νερό (18%), κύτταρα και άλλα μακρομόρια. Η σύνθεσή του ποικίλλει ανάλογα με το ανατομικό σημείο, την ηλικία, τη δίαιτα και την ύπαρξη παθολογικής κατάστασης. Η βασική κατασκευαστική μονάδα του οστού περιλαμβάνει τη μήτρα, την αποτιτανωμένη θεμέλιο ουσία η οποία ενισχύεται με ίνες κολλαγόνου οι οποίες διασταυρώνονται σε διάφορες γωνίες, αυξάνουν την ανισοτροπία του οστού και δημιουργούν πετάλια [4]. Γενικά, περίπου το 90% της οργανικής μήτρας του οστού είναι κολλαγόνο και το κύριο συστατικό της μεταλλικής του φάσης είναι ο υδροξυαπατίτης. Το κολλαγόνο έχει χαμηλό μέτρο ελαστικότητας, καλή εφελκυστική αντοχή και κακή θλιπτική αντοχή. Ο υδροξυαπατίτης είναι ένα ψαθυρό υλικό με καλή θλιπτική αντοχή που δίνει την ικανότητα στο οστό να δεχθεί θλιπτικά φορτία [5]. Αυτός ο συνδυασμός δημιουργεί ένα ανισότροπο υλικό με μεγάλη αντοχή σε θλίψη, μικρότερη σε διάτμηση και ενδιάμεση στον εφελκυσμό. Τα μεταλλικά στοιχεία καθορίζουν το μέτρο ελαστικότητας του οστού. Η επίδραση της επιμετάλλωσης οφείλεται στην αδυναμία των ανεπαρκώς ή υπερβολικά ανεπτυγμένων κρυστάλλων να εμποδίσουν τη δημιουργία και την επέκταση των ρωγμών.

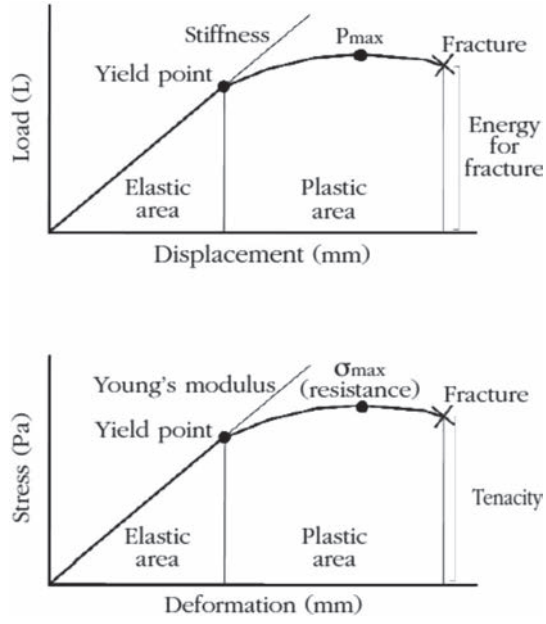
Βασικές αρχές της εμβιομηχανικής των οστών

Όταν μελετάται το οστό μπορεί να θεωρηθεί και ως ιστός (υλικό) και ως δομή (κατασκευή) καθώς πραγματοποιεί δύο βασικές λειτουργίες, την ομοιοστασία του Ca,P και Mg και την υποστήριξη και προστασία των οργάνων και πρέπει να μελετάται ξεχωριστά. Στην περίπτωση που το οστό μελετάται ως υλικό, η μηχανική του αντοχή εξαρτάται από τη μικροσκοπική του κατασκευή και τις ιδιότητές του, ενώ όταν μελετάται ως κατασκευή εξαρτάται από το μέγεθος, την κατανομή της μάζας του, τη γεωμετρία και την αρχιτεκτονική του [6].

Η μηχανική συμπεριφορά των οστών εξαρτάται από την αντοχή τους, τα γεωμετρικά τους χαρακτηριστικά και από τον τύπο, την ταχύτητα και τη συχνότητα της φόρτισης. Υπάρχουν 4 τύποι φόρτισης του οστού: η συμπίεση, ο ελκυσμός, η διάτμηση, η κάμψη και η στρέψη. Σε πραγματικές συνθήκες τα οστά δέ-



Εικόνα 3. Η αρχιτεκτονική των δοκίδων στην τροχιλιακή εντομή. Παρατηρείται υψηλότερη πυκνότητα και αυξημένο πάχος του υποχόνδριου οστού στο κέντρο της άρθρωσης και παράλληλη διάταξη των δοκίδων ως προς την αρθρική επιφάνεια. Προς την περιφέρεια της άρθρωσης, όπου οι πιέσεις επαφής είναι μέγιστες, η υποχόνδρια πλάκα είναι λεπτότερη και οι δοκίδες προσανατολίζονται κάθετα στην αρθρική επιφάνεια. *(Πηγή: C. Jacobs.The mechanobiology of cancellous bone structural adaptation. J Rehabil Res Dev 2000; 37(2):209-16).*



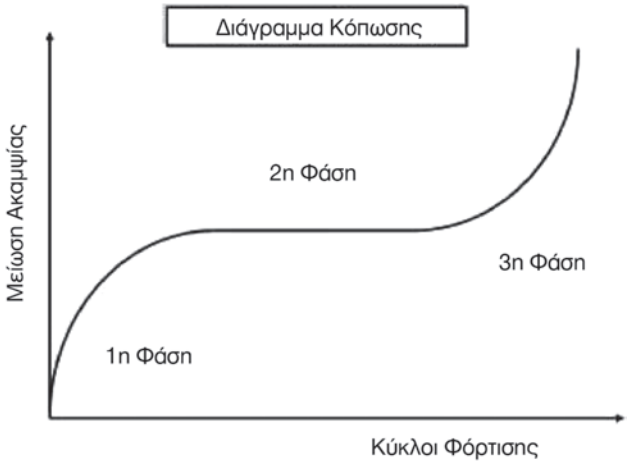
Σχήμα 1. Καμπύλη φορτίου-παραμόρφωσης και τάσης-επιμήκυνσης. Η αρχική μη γραμμική περιοχή του διαγράμματος ακολουθείται από μία γραμμική όπου ισχύει ο νόμος του Hooke σύμφωνα με τον οποίο η επιμήκυνση παρουσιάζει μία γραμμική σχέση με την εφαρμοζόμενη δύναμη, δηλαδή η συμπεριφορά του υλικού θεωρείται ελαστική. Διακρίνεται μία άλλη περιοχή, η πλαστική ζώνη, όπου το αρχικό σχήμα του υλικού δεν επανέρχεται ακόμα και αν το αρχικό φορτίο ελαπωθεί. Το σημείο μετάπτωσης των δύο ζωνών οποίο καλείται όριο ελαστικότητας (yield point) πέραν του οποίου η παραμόρφωση είναι μόνιμη. Fmax: μέγιστο φορτίο, Smax: μέγιστη παραμόρφωση. *(Πηγή: D. Guede, P. González, JR. Caeiro. Biomechanics and bone (1): Basic concepts and classical mechanical trials. Rev Osteoporos Metab Miner 2013; 1:43-50).*

χονται συνδυασμό των παραπάνω τύπων φόρτισης. Μικρή μεταβολή στη φαινόμενη πυκνότητα του σπογγώδους οστού μπορεί να προξενήσει μεγάλες αλλαγές στο μέτρο ελαστικότητας και την αντοχή του.

Δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν σε σπογγώδες οστό έδειξαν ότι η αντοχή του σε εφελκυσμό καθώς και το μέτρο ελαστικότητάς του σε εφελκυσμό είναι περίπου ίδια με τα αντίστοιχα της συμπίεσης. Το φλοιώδες οστό έχει μεγάλη αντοχή σε στρέψη, ενώ το σπογγώδες οστό σε συμπίεση και διάτμηση. Το σπογγώδες οστό είναι 25% πιο πυκνό, 10% πιο άκαμπτο και 500% πιο ελατό από το φλοιώδες οστό. Η πυκνότητα του σπογγώδους οστού ποικίλλει ανάλογα με την ανατομική θέση του οστού και την ηλικία, και τέτοιες διακυμάνσεις έχουν άμεσο αντίκτυπο στις μηχανικές ιδιότητες του ιστού (Εικόνα 3).

Η δράση μιας δύναμης ή ενός φορτίου πάνω σε ένα υλικό προκαλεί μία παραμόρφωση και η σχέση μεταξύ του φορτίου και της παραμόρφωσης καθορίζει τις ιδιότητες του υλικού [7]. Εσωτερική τάση (stress) ορίζεται η δύναμη ανά μονάδα επιφάνειας (N/m^2) και μετράται σε μονάδες Pascal ,εσωτερική επιμήκυνσημήκυνση (strain) είναι η μεταβολή του μήκους του υλικού σε σχέση με το αρχικό του μήκος και εκφράζεται σε ποσοστό %. Κατά τον μηχανικό έλεγχο ενός υλικού καταγράφεται η καμπύλη φορτίου-παραμόρφωσης ή τάσης-επιμήκυνσης. Η μελέτη αυτής της καμπύλης προσφέρει αρκετές πληροφορίες για τις μηχανικές ιδιότητες του υλικού. Αυξανόμενης της φόρτισης πέραν της ελαστικής και πλαστικής ζώνης αναπτύσσεται η τάση θραύσης στην οποία προκαλείται θραύση του υλικού. Το φορτίο που αναπτύσσεται σε αυτό το σημείο καλείται μέγιστο φορτίο (Fmax) και θεωρείται έκφραση της αντοχής του υλικού [8].

Το σπογγώδες οστό παρουσιάζει μικρότερη αντοχή από το φλοιώδες, έχει όμως τη δυνατότητα πολύ μεγαλύτερης παραμόρφωσης προτού επέλθει η μηχανική αποτυχία.Η ακαμψία (stiffness N/m) αντιστοι-



Σχήμα 2. Διάγραμμα κόπωσης του οστού. Παρουσιάζει τρεις φάσεις (εικόνα 1.4.4). Στην πρώτη φάση (0-15% του μέγιστου αριθμού κύκλων φόρτισης) η ακαμψία του οστού μειώνεται γρήγορα εξαιτίας της δημιουργίας ρωγμών. Στη δεύτερη φάση (15-90%) του μέγιστου αριθμού κύκλων φόρτισης) η απώλεια ακαμψίας είναι σταθερή, ενώ στην τρίτη φάση (>90% του μέγιστου αριθμού κύκλων φόρτισης) προκαλείται μηχανική αστοχία του οστού. *(Πηγή: Λυρίτης Γ. Μεταβολικά νοσήματα των οστών 2013; 6: 61-79).*

χεί στην κλίση της ελαστικής περιοχής της καμπύλης φορτίου-παραμόρφωσης και θεωρείται χαρακτηριστικό της κατασκευής του οστού. Η τάση και η επιμήκυνση σχετίζονται με μία γραμμική σταθερά η οποία αποκαλείται μέτρο ελαστικότητας ή μέτρο Young (Σχήμα 1). Το μέτρο ελαστικότητας του φλοιώδους οστού κυμαίνεται από 3,3 εως 12 Gpa ενώ του σπογγώδους οστού από 0,1 εως 3,5 Gpa. Όσον αφορά στο σπογγώδες οστό το μέτρο ελαστικότητας Young κατά τον επιμήκη άξονα είναι 10 φορές μεγαλύτερο απ' ότι κατά τον εγκάρσιο άξονα .

Το οστό παρουσιάζει διαφορετικές ιδιότητες όταν φορτιστεί σε διαφορετικές κατευθύνσεις, ιδιότητα που το καθιστά ανισότροπο. Το οστό είναι ασθενέστερο στον εφελκυσμό παρά στην θλίψη. Η επαναλαμβανόμενη φόρτιση οδηγεί στην πρόκληση βλαβών που δεν αποκαθίστανται, αποκαλείται κόπωση και περιγράφεται από το διάγραμμα κόπωσης (Σχήμα 2). Όριο κόπωσης είναι η μέγιστη τάση υπό την οποία ένα υλικό δεν θα αστοχήσει όταν υποβληθεί σε απεριόριστους κύκλους φορτίσεων, ενώ αντοχή στην κόπωση είναι το μέγιστο φορτίο που μπορεί να επιβληθεί σε ένα κύκλο πριν υποστεί θραύση. Το οστό έχει την δυνατότητα αποκατάστασης ρωγμών που δημιουργούνται στο φλοιό σαν αποτέλεσμα φόρτισης. Η αντοχή του οστού στην κόπωση είναι πολύ μικρότερη της μέγιστης στατικής αντοχής [9].

Το οστό λόγω της περιεκτικότητάς του σε νερό και μυελό των οστών, είναι γλοιοελαστικό υλικό, δηλαδή η μηχανική του συμπεριφορά είναι εξαρτώμενη του χρόνου, ιδιότητα που οφείλεται στην εσωτερική τριβή του υλικού [10,11]. Τα γλοιοελαστικά υλικά είναι σκληρότερα και ανθεκτικότερα σε υψηλό ρυθμό φόρτισης. Όσο ταχύτερος είναι ο ρυθμός φόρτισης, τόσο μεγαλύτερη είναι η απορρόφηση ενέργειας πριν από την πρόκληση κατάγματος. Η επιμήκυνση που είναι δυνατό να αντέξει το οστό είναι αντίστροφα ανάλογη με το χρόνο εφαρμογής της δύναμης.

Μέθοδοι εκτίμησης της οστικής ποιότητας και ποσότητας

Η χρήση μηχανικών τεστ συμπίεσης σε δείγματα οστών για την άμεση μέτρηση των μηχανικών ιδιοτήτων έχει δείξει ανακριβή και ελλιπή αποτελέσματα [12,13] και είναι αδύνατη in vivo. Η αντοχή των οστών δεν εξαρτάται μόνο από την οστική μάζα αλλά και από τις δομικές, γεωμετρικές και υλικές ιδιότητες των οστών, που στο σύνολό τους διαμορφώνουν την «ποιότητα του οστού». Σύμφωνα με τον H.M. Frost, οι γεωμετρικές και υλικές ιδιότητες του οστού είναι αλληλένδετες μέσω μηχανισμού ανατροφοδότησης (Frost's bone mechanostate). Με τη σειρά τους, οι δομικές κατασκευαστικές ιδιότητες καθορίζονται από τις υλικές και αρχιτεκτονικές ιδιότητες [14], που σημαίνει ότι οποιαδήποτε αλλαγή στις δομικές ιδιότητες πρέπει να εξηγείται από τις αλλαγές στις αρχιτεκτονικές ή υλικές ιδιότητες ή και στις δύο [15]. Έτσι, οι μεταβλητές της πυκνομετρίας (BMC, BMD, T-score και Z-score) είναι συχνά ανεπαρκείς για τον προσδιορισμό των μηχανικών ιδιοτήτων του οστού.

Οι υψηλής ανάλυσης τεχνικές μαγνητικής τομογραφίας (MR), ογκομετρικής ποσοτικής τομογραφίας (vQCT), και περιφερικής ποσοτικής αξονικής τομογραφίας (pQCT και hr-pQCT)

προσφέρουν πληροφορίες για την οστική δομή με ανάλυση ικανή να αποκαλύψει την τρισδιάστατη αρχιτεκτονική των δοκίδων (150-500 μm). Με τη συμβολή ειδικών προγραμμάτων είναι δυνατή η εκτίμηση ποσοτικών παραμέτρων, η απομόνωση του σπογγώδους οστού για ανάλυση, η εκτίμηση της οστικής πυκνότητας ξεχωριστά για το σπογγώδες και φλοιώδες

οστό και η ογκομετρική μέτρηση της οστικής πυκνότητας και μάζας στο σπογγώδες οστό. Με τις μεθόδους αυτές αποδείχθηκε η κρίσιμη συμβολή της μικροαρχιτεκτονικής των οστεοδοκίδων στη μηχανική συμπεριφορά του σπογγώδους οστού [16-19].

Υπάρχουν πολλές μελέτες που έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός της οστικής πυκνότητας και της αρχιτεκτονικής ανισοτροπίας μπορούν να εξηγήσουν τη διακύμανση της μηχανικής αντοχής και του συντελεστή ελαστικότητας του Young του σπογγώδους οστού [20-22].

Με τη χρήση της μεθοδολογίας των πεπερασμένων στοιχείων, η οποία χρησιμοποιείτε ευρέως στις έρευνες της Εμβιομηχανικής είναι δυνατή η ανάλυση της μικροδομής του σπογγώδους οστού, η εκτίμηση των ανισοτροπικών ελαστικών ιδιοτήτων του [23,24] και η ανάδειξη του ρόλος τους στην πρόκληση οστεοπορωτικών καταγμάτων ισχίου [25]. Ακόμη, αναδείχθηκε ο ρόλος της τρισδιάστατης μικροδομής του σπογγώδους οστού, σε συνδυασμό με το κλάσμα οστικού όγκου, στον καθορισμό των μηχανικών του ιδιοτήτων [26]. Επιπρόσθετα, είναι δυνατή η μελέτη των συνθηκών συγκράτησης στο σημείο διεπαφής μεταξύ σπογγώδους οστού-τσιμέντου ή σπογγώδους οστού- πρόθεσης και η εντόπιση των ευαίσθητων σημείων για οστική απώλεια σε μία αρθροπλαστική με στόχο την ελαχιστοποίηση των εμβιομηχανικών μεταβολών, τη βελτιστοποίηση του σχεδιασμού των προθέσεων και την επίτευξη ευνοϊκών μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων [27-29].

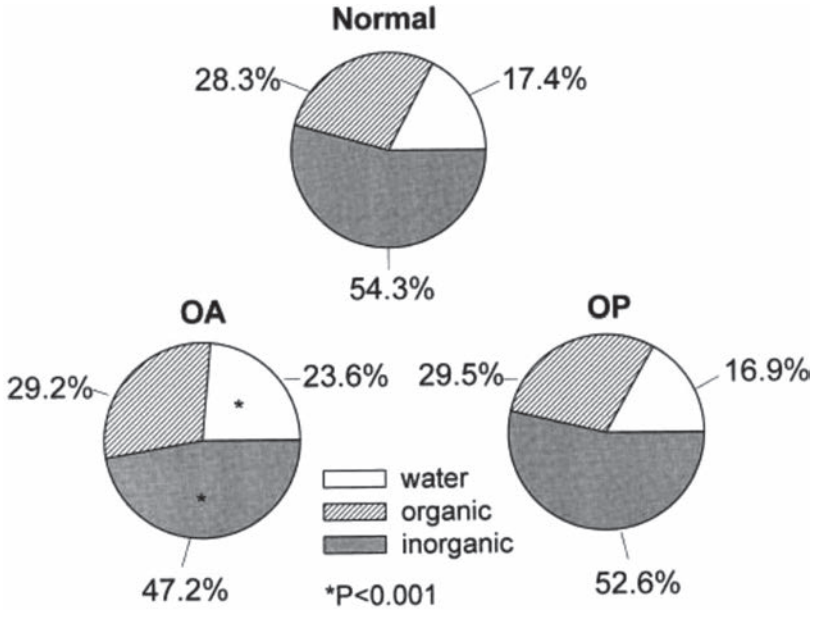
Η επίδραση της οστικής ανακατασκευής στις εμβιομηχανικές ιδιότητες του σπογγώδους οστού

Το οστό έχει την ικανότητα να προσαρμόζει την αρχιτεκτονική και τη μάζα του σε απάντηση σε μηχανικά και άλλα ερεθίσματα, ένα χαρακτηριστικό που είναι γνωστό σαν λειτουργική προσαρμογή [30,31]. Η διαδικασία της κατασκευής και της ανακατασκευής από ομάδες οστεοκλαστών και οστεοβλαστών που οργανώνονται στις βασικές πολυκυτταρικές μονάδες (BMUs), καθορίζουν τόσο την οστική μάζα όσο και την αρχιτεκτονική. Αν και η οστική κατασκευή στο φλοιώδες οστό εξασθενεί μετά την ενηλικίωση, στο σπογγώδες οστό συνεχίζει σε όλη τη διάρκεια της ζωής [32]. Η οστική ανακατασκευή πραγματοποιείται από τη συντονισμένη απορρόφηση από τους οστεοκλάστες και τη δημιουργία οστού από τους οστεοβλάστες. Ο συντονισμός αυτός εξηγείται από τη θεωρία «του μηχανοστάτη» η οποία υποδεικνύει ότι τα παραγόμενα σήματα μήκυνσης διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη προσαρμοστική συμπεριφορά του οστού [33,34]. Η διαδικασία της οστικής προσαρμογής ελέγχεται από τη συνδυασμένη συνεισφορά κατά κύριο λόγο της μηχανικής χρήσης αλλά και της επίδρασης των βιολογικών παραγόντων όπως το γήρας, η εμμηνόπαυση και φάρμακα [35]. Υπάρχου 4 ζώνες που περιγράφουν διαφορετικές συμπεριφορές προσαρμογής, η ζώνη αχρησίας, η προσαρμοστική, η ζώνη υπερφόρτωσης και η ζώνη παθολογικής υπερφόρτωσης. Η οστική μάζα αυξάνεται πάνω από ένα επίπεδο μήκυνσης, ενώ κάτω από ένα ορισμένο κατώφλι παρατηρείται αυξημένη οστική ανακατασκευή. Μεταξύ των δύο αυτών επιπέδων, η οστική δομή διατηρείται και αντιπροσωπεύει την περίπτωση εκείνη όπου το οστό βρίσκεται σε κατάσταση φυσιολογικής φόρτισης που παρατηρούνται στις καθημερινές δραστηριότητες [36]. Στο οστικό μεταβολικό μοντέλο του Huiskes και συν, η πιθανότητα της ενεργοποίησης των οστεοκλαστών θεωρείται ότι ρυθμίζεται είτε από την παρουσία μικρορωγμών μέσα στην οστική μήτρα από τις δυναμικές φορτίσεις της καθημερινότητας, είτε από την αχρησία καθώς η ενεργοποίηση των οστεοκλαστών ευοδώνεται από την έλλειψη φόρτισης [37].

Αν και ο οστικός μεταβολισμός ρυθμίζει τον οστικό όγκο και το βαθμό της επιμετάλλωσης, οι δημιουργούμενες κατά τη διαδικασία της οστικής ανακατασκευής κοιλότητες μπορούν να επηρεάσουν τη μικροαρχιτεκτονική του οστού διατρυπώντας και αποσυνδέοντας τις δοκίδες [38,39]. Έχει επίσης προταθεί ότι η παρουσία μιας κοιλότητας σε μία δοκίδα μπορεί να επηρεάσει την οστική αντοχή τροποποιώντας τις τοπικές ιστικές μηκύνσεις και αυξάνοντας την πιθανότητα της κάμψης του σπογγώδους [40] υποστηρίζοντας την ιδέα ότι οι οστικές κοιλότητες μπορεί να λειτουργούν ως “stress risers.”Η επίδραση των κοιλοτήτων ανακατασκευής στις εμβιομηχανικές ιδιότητες του σπογγώδους οστού σε σχέση με τον οστικό όγκο είναι ισχυρότερες όταν κατευθύνονται σε περιοχές που υφίστανται υψηλή μήκυνση [41].

Η επίδραση της ηλικίας, του φύλου και των παθολογικών καταστάσεων στις εμβιομηχανικές ιδιότητες του σπογγώδους οστού

Με τις νεώτερες μεθόδους ανάλυσης, κατέστει δυνατή η αναγνώριση της αλλαγής της μικροδομής των δοκίδων σε δείγματα από άτομα διαφορετικού φύλου



Σχήμα 3. Σύνθεση του φυσιολογικού, του οστεοαρθριτικού (ΟΑ) και του οστεοπορωτικού (ΟΡ) σπογγώδους οστού από δείγμα ανθρώπινων μηριαίων κεφαλών που εκφράζονται ως κλάσμα της μάζας του δείγματος. Το οστεοπορωτικό και το φυσιολογικό οστό παρουσιάζουν παρόμοια σύνθεση ενώ το οστεοαρθριτικό ελαπωμένη περιεκτικότητα σε ανόργανα άλατα. *(Πηγή: Li B, Aspden RM. Composition and mechanical properties of cancellous bone from the femoral head of patients with osteoporosis or osteoarthritis. J Bone Miner Res 1997; 12(4):641-51).*

και ηλικίας και η επίδραση ασθενειών όπως της οστεοπόρωσης και της οστεοαρθρίτιδας στη μικροδομή επομένως και στις μηχανικές ιδιότητες του σπογγώδους οστού. Με την αύξηση της ηλικίας αυξάνεται η πορωτικότητα του σπογγώδους οστού, μειώνεται το πάχος των οστεοδοκίδων και μειώνεται η συνεκτικότητα μεταξύ των κάθετων δοκίδων με αποτέλεσμα την αυξημένη φόρτισή τους και τον συνεπακόλουθο λυγισμό. Στην κνήμη, μπορεί να παρατηρηθεί πάχυνση των οστεοδοκίδων ώστε να αντιρροπήσουν την ηλικιοεξαρτώμενη μείωση της οστικής αντοχής [42]. Επίσης, λόγω της ηλικιακής ανακατασκευής παρατηρείται άθροιση μικροβλαβών και ελλειμμάτων, συσσώρευση πολλών γραμμών τσιμέντου. Η ικανότητα πώρωσης των μικροκαταγμάτων των δοκίδων μειώνεται με αποτέλεσμα τη μείωση της δοκιδικής αντοχής και την υποβάθμιση της οστικής ποιότητας. Αυτές οι ποσοτικές και ποιοτικές αλλαγές έχουν σαν συνέπεια τη μείωση του μέτρου ελαστικότητας του σπογγώδους οστού κατά 64%, της αντοχής κατά 68% και της απορρόφησης ενέργειας κατά 70% [43].

Κατά τη διαδικασία του φυσιολογικού γήρατος παρατηρείται μείωση της πυκνότητας του σπογγώδους οστού κατά 50% περίπου αλλά και του πάχους των δοκίδων. Όμως, την ίδια στιγμή, η μείωση της οστικής αντοχής είναι πολύ πιο έντονη και φτάνει τιμές 70-80%. Αυτό οφείλεται στη μη γραμμική σχέση μεταξύ οστικής πυκνότητας και αντοχής [44]. Στις γυναίκες, ιδιαίτερα στα πρώτα μετεμμηνοπαυσιακά χρόνια, παρατηρείται ταχεία οστική απώλεια, που είναι ιδιαίτερα εμφανής στο σπογγώδες οστό της ΟΜΣΣ [45]. Παράλληλα, στις γυναίκες παρατηρείται μείωση του αριθμού των ακέραιων οστεοδοκίδων, ενώ στους άνδρες παρατηρείται λέπτυνση του τοιχώματος των οστεοδοκίδων, γεγονός που εξηγεί εν μέρει την ευνοϊκότερη προσαρμογή των μηχανικών ιδιοτήτων στην απώλεια του σπογγώδους οστού [46]. Μελέτες που συνέκριναν τη συμπεριφορά του σπογγώδους οστού σε συμπίεση μεταξύ ανδρών και γυναικών απέδειξαν ότι το κλάσμα του οστικού όγκου ελαττώνεται περισσότερο στις γυναίκες από ότι στους άντρες. Το δείγμα σπογγώδους οστού από άντρες παρουσίασε υψηλότερο συντελεστή του Young (293.68 Mpa) και μέγιστο stress (8.04 Mpa) σε σύγκριση με αυτό των

γυναικών (174.26 Mpa και 4.46 Mpa αντίστοιχα [47].

Η γνώση των εμβιομηχανικών ιδιοτήτων του σπογγώδους οστού είναι σημαντική για τον προσδιορισμό του καταγματικού κινδύνου στην οστεοπόρωση και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις που συνεπάγονται μειωμένη αντοχή των οστών. Η φαινομενική πυκνότητα και μηχανική ακαμψία του σπογγώδους οστού αυξάνονται στην οστεοαρθρίτιδα και μειώνονται στην οστεοπόρωση [48]. Στην οστεοπόρωση παρατηρείται πολύ παρόμοια πυκνότητα του υλικού και σύνθεση με ένα φυσιολογικό οστό, αντίθετα στην οστεοαρθρίτιδα το οστό είναι σημαντικά λιγότερο πυκνό και έχει μειωμένο επιμεταλλωμένο περιεχόμενο [49].

Η επίδραση των διφωσφονικών στις εμβιομηχανικές ιδιότητες του σπογγώδους οστού

Τα διφωσφονικά είναι αντιαπορροφητικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται ευρέως στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στη μείωση του καταγματικού κινδύνου [50]. Προκαλούν αύξηση της BMD, η οποία όμως δεν αντιπροσωπεύει πλήρως την προκαλούμενη μείωση του καταγματικού κινδύνου. Ζωικά πειράματα έχουν αποδείξει με συνέπεια ότι τα διφωσφονικά αυξάνουν την αντοχή και την ακαμψία του οστού [51]. Τα διφωσφονικά ενδέχεται να ενισχύουν σε δομικό επίπεδο τις εμβιομηχανικές ιδιότητες των οστών μέσω του συνδυασμού αλλαγών στην οστική μάζα, τη γεωμετρία/αρχιτεκτονική και τις εμβιομηχανικές ιδιότητες σε επίπεδο υλικού. Η οστική γεωμετρία και αρχιτεκτονική βελτιώνονται με της ελάττωσης της πορωτικότητας και της διατήρησης του αριθμού των δοκίδων, του πάχους και της συνδεσιμότητας [52,53]. Τα διφωσφονικά αυξάνουν το μέσο βαθμό επιμετάλλωσης και ελαττώνουν την ετερογένεια αυτής [54]. Τέλος, τα διφωσφονικά αυξάνουν σημαντικά τις ενζυμικές και μη-ενζυμικές διασταυρώσεις της οργανικής μήτρας δημιουργώντας έτσι ένα πιο σταθερό πλέγμα [55,56].

Συμπεράσματα

Η εκτίμηση των εμβιομηχανικών ιδιοτήτων του σπογγώδους οστού είναι κρίσιμης σημασίας για την καλύτερη κατανόηση της παθογένεσης των μεταβολικών νοσημάτων των οστών, της δυνατότητας της φαρμακολογικής παρέμβασης να μειώσει τους παράγοντες κινδύνου για κάταγμα και της αναδυόμενης δυνατότητας ελέγχου της οστικής μάζας και μορφολογίας μέσω των μηχανικών σημάτων. Υπάρχει κάθε λόγος να πιστεύουμε ότι όχι μόνο μπορεί η κατανόηση της εμβιομηχανικής του σπογγώδους οστού να βοηθήσει να προσδιορίσουμε την παθογένεια των σκελετικών νόσων και τους μηχανισμούς της θεραπείας, αλλά και ότι οι εμβιομηχανικές στρατηγικές μπορούν να επιβραδύνουν, να προλάβουν, ή ακόμα και να αναστρέψουν τη δομική κατάρρευση του σκελετού. Η Ορθοπαιδική και συνολικά το πεδίο της επιστήμης που ασχολείται με τη μελέτη του σκελετού πρέπει να προσπαθήσει να ενσωματώσει μία διεπιστημονική κατανόηση των εμβιομηχανικών συναρτήσεων του σκελετού και να τα υπολογίζει όχι μόνο από την άποψη της μηχανικής βάσης του υλικού του οστού, αλλά και της βιολογικής απόκρισης του ιστού του οστού στα ισχυρά μηχανικά ερεθίσματα που προκύπτουν από τη λειτουργία.

Correspondence
George Alexiadis,
2 Nikis Str, PC 145-61 Kifisia,
Athens, Greece
E-mail: g_alex@windowslive.com

Αλληλογραφία
Γεώργιος Αλεξιάδης,
Νίκης 2,
ΤΚ 145-61 Κηφισιά
E-mail: g_alex@windowslive.com

Βιβλιογραφία

1. Weiner S, Wagner HD. The material bone: structure-mechanical function relations. Annual reviews of Materials Science 1998; 28: 271-298.
2. Fratzl P, Gupta HS, Paschalis EP, Roschger P. Structure and mechanical quality of the collagen-mineral nano-composite in bone, Journal of Materials Chemistry 2004; 14: 2115-2123.
3. Fratzl P, Weinkamer R. Nature's hierarchical materials, Progress in Materials Science 2007; 52:1263-1334.
4. Claes LE, Cunningham JL. Monitoring the mechanical properties of healing bone. Clin Orthop 2009; 467(8):1964-1971.

5. Zioupos P, Currey JD, Hamer AJ. The role of collagen in the declining mechanical properties of aging human cortical bone. J Biomed Mater Res 1999; 45(2):108-116.
6. Currey JD. Bone strength: what are we trying to measure? Calcif Tissue Int 2001; 68(4):205-210.
7. Weiner S, Wagner HD. The material bone: Structural mechanical function relations. Ann RevMateerialSci1998; 28:271-298.
8. Γιαννακόπουλος Χ. Αρχές εμβιομηχανικής των οστών. Οστούν 2007; 18(1):11-17.
9. Λυρίτης Γ. Μεταβολικά νοσήματα των οστών 2013; 6:61-79.
10. Turner CH, Burr DB. Basic Biomechanical measurements of bone: A Tutorial. Bone 1993; 14:595- 608.
11. Carter DR, Hayes WC. Bone compressive strength: the influence of density and strain rate. Science 1976; 194:1174-1176.
12. Keaveny TM, Borchers RE, Gibson LJ, Hayes WC. Theoretical analysis of the experimental artifact in trabecular bone compressive modulus [published erratum appears in J Biomech 1993; 26:1143]. J Biomech 1993; 26:599-607.
13. Keaveny TM, Pinilla TP, Crawford RP, Kopperdahl DL, Lou A. Systematic and random error in compression testing of trabecular bone. J Orthop Res 1997; 15:101-110.
14. Martin RB. Determinants of the mechanical properties of bone. J Biomech 1991; 24(S1):79-88.
15. Ferretti JL. Biomechanical properties of bone. In: Genant HK, Guglielmi G, Jergas M, editors. Bone densitometry and osteoporosis. Springer (Berlin,Germany) 1998; pp.143-61.
16. Goulet RW, Goldstein SA, Ciarelli MJ, Kuhn JL, Brown MB, Feldkamp LA. The relationship between the structural and mechanical properties of trabecular bone. J Biomech 1994; 27(4):375-389.
17. Ruegsegger P, Koller B, Muller R. A micro tomographic system for the nondestructive evaluation of bone architecture. Calcif Tissue Int 1996; 58:24-9.
18. Link TM, Majumdar S, Lin JC, Newitt D, Augat P, Ouyang X, et al. A comparative study of trabecular bone properties in the spine and femur using high resolution MRI and CT. J Bone Miner Res 1998; 13:122-32.
19. Goldstein SA, Goulet R, McCubbrey D. Measurement and significance of three-dimensional architecture to the mechanical integrity of trabecular bone. Calcif Tissue Int 1993; 53(Suppl 1):S127-32.
20. van Rietbergen B, Odgaard A, Kabel J, Huiskes R. Relationships between bone morphology and bone elastic properties can be accurately quantified using high-resolution computer reconstruction. J Orthop Res 1998; 16:23-8.
21. Kabel J, van Rietbergen B, Odgaard A, Huiskes R. Constitutive relationships of fabric, density, and elastic properties in cancellous bone architecture. Bone 1999; 25:481-6.
22. Hodgskinson R, Currey JD. The effect of variation in structure on the Young's modulus of cancellous bone: a comparison of human and non-human material. Proc Inst Mech Eng H 1990; 204:115-21.
23. Van Rietbergen B, Weinans H, Huiskes R, Odgaard A. A new method to determine trabecular bone elastic properties and loading using micromechanical finite-element models. J Biomech 1995; 28:69-81.
24. Van Rietbergen B, Weinans H, Polman BJW, Huiskes R. Computational strategies for iterative solutions of large FEM applications employing voxel data. Int J Numer Meth Eng 1996; 39:2743-2767.
25. Ciarelli TE, Fyhrie DP, Schaffler MB, Goldstein SA. Variations in three dimensional cancellous bone architecture of the proximal femur in female hip fractures and in controls. J Bone Miner Res 2000; 15(1):32-40.
26. Ulrich D, van Rietbergen B, Laib A, Ruegsegger P. The ability of three-dimensional structural indices to reflect mechanical aspects of trabecular bone. Bone 1999; 25:55-60.
27. van Jonbergen HP, Innocenti B, Gervasi GL, Labey L, Verdonschot N. Differences in the stress distribution in the distal femur between patellofemoral joint replacement and total knee replacement: a finite element study. Journal of Orthopaedic Surgery and Research 2012; 7:28.
28. Castro AP, Completo A, Simões JA, Flores P. Biomechanical behavior of cancellous bone on patellofemoral arthroplasty with Journey prosthesis: a finite element study. Comput Methods Biomech Biomed Engin 2014 [Epub ahead of print].

29. Ong KL, et al. Biomechanics of the Birmingham hip resurfacing arthroplasty. J Bone Joint Surg [Br] 2006; 88-B:1110-15.
30. Mullender MG, Huiskes R: Proposal for the regulatory mechanism of Wolff's law. J Orthop Res 1995; 13:503-512.
31. Gong H, Fan YB, Zhang M. Numerical simulation on the adaptation of forms in trabecular bone to mechanical disuse and basic multi-cellular unit activation threshold at menopause. Acta Mech Sin 2008; 24:207-214.
32. Frost HM. Why do bone strength and «mass» in aging adults become unresponsive to vigorous exercise? Insights of the Utah paradigm. J Bone Miner Metab 1999; 17:90-97.
33. Frost HM. Proposed general concepts for skeletal adaptation to mechanical usage. Calcified Tissue Int 1987; 45:145-156.
34. Frost HM. From Wolff's law to the Utah paradigm: insights about bone physiology and its clinical applications. Anat Rec 2001; 262:398-419.
35. Rodan GA. Mechanical loading, estrogen deficiency, and the coupling of bone formation to bone resorption. J Bone Miner Res 1991; 6:527-530.
36. Beaupre GS, Orr TE, Carter DR. An approach for time-dependent bone modeling and remodeling: theoretical development. J Orthop Res 1990; 8:651-661.
37. Huiskes R, Ruimerman R, van Lenthe GH, Janssen JD: Effects of mechanical forces on maintenance and adaptation of form in trabecular bone. Nature 2000; 404:704-706.
38. Riggs BL, Melton LJ 3rd. Bone turnover matters: the raloxifene treatment paradox of dramatic decreases in vertebral fractures without commensurate increases in bone density. J Bone Miner Res 2002; 17:11-4.
39. Parfitt AM. What is the normal rate of bone remodeling? Bone 2004; 35:1-3.
40. Parfitt AM. High bone turnover is intrinsically harmful: two paths to a similar conclusion. The Parfitt view. J Bone Miner Res 2002; 17:1558-9.
41. Hernandez CJ, Gupta A, Keaveny TM. A Biomechanical Analysis of the Effects of Resorption Cavities on Cancellous Bone Strength. J Bone Miner Res 2006; 21(8):1248-55.
42. Ding M, Hvid I. Quantification of age-related changes in the structure model type and trabecular thickness of human tibial cancellous bone. Bone 2000; 26:291-5.
43. Burr DB, Turner CH, et al. Does microdamage accumulation affect the mechanical properties of bone?. J Biomech 1998; 31:337-345.
44. Mosekidle L, Ebbesen EN, Tornvig L, Thomsen JS. Trabecular bone structure and strength-remodeling and repair. J Musculoscelet Neuronal Interact; 1(1):25-30.
45. Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, et al. A population-based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. J Bone Miner Res 2008; 23:205-214.
46. Silva MJ, Gibson LJ. Modeling the mechanical behavior of vertebral trabecular bone: effects of age-related changes in microstructure. Bone 1997; 21:191-199.
47. Mosekilde L, Ebbesen EN, Tornvig L, Thomsen JS. Trabecular bone structure and strength -remodelling and repair. J Musculoskel Neuron Interact 2000; 1:25-30.
48. Deligianni DD, Missirlis YF, Tanner KE, Bonfield W. Mechanical behavior of trabecular bone of the human femoral head in females. J Mater Sci Mater Med 1991; 2:168-175.
49. Baohua L, Richard M. Aspden. Composition and Mechanical Properties of Cancellous Bone from the Femoral Head of Patients with Osteoporosis or Osteoarthritis. Journal of Bone and Mineral Research 1997; 12(4):641-651.
50. Harris ST, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA 1999; 282(14):1344-52.
51. Day JS, et al. Bisphosphonate treatment affects trabecular bone apparent modulus through micro-architecture rather than matrix properties. J Orthop Res 2004; 22(3):465-71.
52. Borah B, Dufresne TE, Ritman EL, Jorgensen SM, Liu S, Chmielewski PA, Phipps RJ, Zhou X, Sibonga JD, Turner RT. Long-term risedronate treatment normalizes mineralization and continues to preserve trabecular architecture: sequential triple biopsy studies with micro-computed tomography. Bone 2006; 39(2):345-52.
53. Recker R, Masarachia P, Santora A, Howard T,

Chavassieux P, Arlot M, Rodan G, Wehren L, Kimmel D. Trabecular bone micro architecture after alendronate treatment of osteoporotic women. Curr Med Res Opin 2005; 21(2):185-94.
54. Boivin G, Meunier PJ. Effects of bisphosphonates on matrix mineralization. J Musculoskelet Neuronal Interact 2002; (6):538-43.
55. Gineyts E, Allen MR, Burr DB, Delmas PD. Effects of antiresorptive therapy on the bone tissue concentration of enzymatic mature collagen crosslinks and pentosidine. J Bone Miner Res 2006; 21(Suppl 1):S415.
56. Saito M, Marumo K, Mori S, Mashiba T, Komatsubara S, Manabe K, Iwata K. Long-term treatment of incadronate increases degree of mineralization, collagen maturity, and non-enzymatic collagen cross-link, pentosidine, in dog rib. Trans Orthop Res Soc 2007; 32:1312.

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.

PROTELOS®

Strontium ranelate

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση.

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ PROTELOS 2 g κοκκία για πόσιμο εναιώρημα. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Κάθε φακελλίσκος περιέχει 2 g strontium ranelate. Έκδοχο με γνωστές δράσεις: Κάθε φακελλίσκος περιέχει επίσης 20 mg ασπαρτάμη (E951). **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ Θεραπευτικές ενδείξεις** Θεραπεία της σοβαρής οστεοπόρωσης: σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, σε ενήλικες άνδρες, με υψηλό κίνδυνο κατάγματος, για τους οποίους δεν είναι δυνατή η αγωγή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εγκεκριμένα για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης, λόγω, για παράδειγμα, αντενδείξεων ή δυσανεξίας. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, το ρανελικό στρόντιο μειώνει τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων και καταγμάτων ισχίου (βλ. παράγραφο 5.1). Η απόφαση χορήγησης ρανελικού στροντίου θα πρέπει να βασίζεται στην εκτίμηση του συνολικού ατομικού κινδύνου για κάθε ασθενή (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). **Αντενδείξεις** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Τρέχοντα ή προηγούμενα περιστατικά φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ), συμπεριλαμβανομένης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής. Προσωρινή ή μόνιμη ακινητοποίηση λόγω π.χ μετεγχειρητικής ανάρρωσης ή παρατεταμένης κατάκλισης. Τρέχον ή προηγούμενο ιστορικό εγκατεστημένης ισχαιμικής καρδιοπάθειας, περιφερικής αρτηριοπάθειας και/ή αγγειοεγκεφαλικής νόσου. Αρρύθμιστη υπέρταση. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** *Καρδιακά ισχαιμικά επεισόδια* Σε συγκεντρωτική ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων έναντι εικονικού φαρμάκου μελετών σε μετεμμηνοπαυσιακούς οστεοπορωτικούς ασθενείς, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή με PROTELOS, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8). Πριν την έναρξη της αγωγής και ανά τακτά χρονικά διαστήματα, οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται αναφορικά με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Οι ασθενείς με σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, κάπνισμα) πρέπει να ακολουθούν αγωγή με ρανελικό στρόντιο μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8). Κατά τη διάρκεια της αγωγής με το PROTELOS, πρέπει να γίνεται παρακολούθηση σε τακτική βάση για καρδιαγγειακούς κινδύνους γενικά κάθε 6 έως 12 μήνες. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται εάν ο ασθενής εκδηλώσει ισχαιμική καρδιοπάθεια, περιφερική αρτηριοπάθεια, αγγειοεγκεφαλική νόσο ή εάν έχει αρρύθμιστη υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.3). *Φλεβική θρομβοεμβολή* Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III, η θεραπεία με strontium ranelate συσχετίσθηκε με μία αύξηση στην ετήσια συχνότητα εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ), συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής (βλ. παράγραφο 4.8). Το αίτιο αυτού του ευρήματος είναι άγνωστο. Το PROTELOS αντενδείκνυται σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό περιστατικών φλεβικής θρομβοεμβολής (βλ. παράγραφο 4.3) και πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΕ . Όταν χορηγείται σε ασθενείς άνω των 80 ετών με κίνδυνο ΦΘΕ, θα πρέπει να επανεκτιμάται η ανάγκη για τη συνέχιση της θεραπείας με PROTELOS. Το PROTELOS θα πρέπει να διακόπτεται το συντομότερο δυνατό στην περίπτωση μιας ασθένειας ή μιας κατάστασης η οποία οδηγεί σε ακινητοποίηση (βλ. παράγραφο 4.3) και πρέπει να λαμβάνονται επαρκή προληπτικά μέτρα. Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξαναρχίσει έως ότου η αρχική κατάσταση έχει επιλυθεί και η ασθενής μπορεί να κινηθεί πλήρως. Όταν συμβεί ΦΘΕ, το PROTELOS πρέπει να διακοπεί. *Χρήση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια* Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν στοιχεία για την ασφάλεια των οστών σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια που λαμβάνουν strontium ranelate, το PROTELOS δεν συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min (βλ. παράγραφο 5.2). Σύμφωνα με την ορθή κλινική πρακτική, συνιστάται περιοδική αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η εξακολούθηση της θεραπείας με PROTELOS σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να εξετάζεται κατά περίπτωση. *Δερματικές αντιδράσεις* Με τη χρήση του PROTELOS έχουν αναφερθεί απειλητικές για τη ζωή δερματικές αντιδράσεις (Σύνδρομο Stevens-Johnson (ΣΣJ),τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) και φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)). Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις. Ο υψηλότερος κίνδυνος εμφάνισης ΣΣJ ή TEN είναι εντός των πρώτων εβδομάδων της αγωγής και συνήθως γύρω στις 3-6 βδομάδες για το DRESS. Εάν τα συμπτώματα ή τα σημεία για ΣJS ή TEN (δηλ. εξελισσόμενο δερματικό εξάνθημα συχνά με φλύκταινες ή βλάβες στο βλεννογόνο) ή DRESS (δηλ. εξάνθημα, πυρετός, ηωσινοφιλία και συστηματική επίπτωση (δηλ. αδενοπάθεια, ηπατίτιδα, διάμεσος νεφροπάθεια, διάμεσος πνευμονοπάθεια)), είναι παρόντα η αγωγή με PROTELOS πρέπει να διακόπτεται αμέσως. Τα καλύτερα αποτελέσματα στη διαχείριση των ΣJS, TEN ή DRESS προέρχονται από την πρώιμη διάγνωση και την άμεση διακοπή κάθε ύποπτου φαρμάκου. Η πρώιμη απόσυρση σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση. Η έκβαση του DRESS είναι ευνοϊκή στις περισσότερες περιπτώσεις με την διακοπή του PROTELOS και μετά την έναρξη θεραπείας με κορτικοστεροειδή όταν είναι απαραίτητο. Η ανάνηψη μπορεί να είναι βραδεία και σε κάποιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί υποτροπές του συνδρόμου μετά από τη διακοπή αγωγής με κορτικοστεροειδή. Εάν η ασθενής έχει εμφανίσει ΣJS, TEN ή DRESS με τη χρήση του PROTELOS, το PROTELOS δεν θα πρέπει να επαναχορηγείται στην ασθενή οποιαδήποτε στιγμή. Σε ασθενείς Ασιατικής καταγωγής έχει αναφερθεί μεγαλύτερος αριθμός περιστατικών, παρόλο που παραμένουν σπάνια, αντιδράσεων υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων δερματικού εξανθήματος, ΣSJ ή TEN. *Αλληλεπίδραση με εργαστηριακή εξέταση* Το στρόντιο παρεμβαίνει στις χρωματομετρικές μεθόδους για τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων του ασβεστίου στο αίμα και στα ούρα. Επομένως, στην ιατρική πράξη πρέπει να χρησιμοποιούνται μέθοδοι φασματομετρία ατομικής εκπομπής επαγωγικώς συζευγμένου πλάσματος ή φασματομετρία ατομικής απορρόφησης για να εξασφαλίζεται η ακριβής αξιολόγηση των συγκεντρώσεων ασβεστίου στο αίμα και στα ούρα. *Έκδοχο* Το PROTELOS περιέχει πηγή φαινυλαλανίνης, η οποία μπορεί να είναι βλαβερή για άτομα που πάσχουν από φαινυλκετονουρία. **Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία** *Κύηση* Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση strontium ranelate σε εγκύους. Σε υψηλές δόσεις, μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει αναστρέψιμες επιδράσεις στα οστά εμβρύων αρουραίων και κονίκλων που ακολούθησαν θεραπεία κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 5.3). Εάν το PROTELOS χρησιμοποιηθεί εκ παραδρομής κατά τη διάρκεια της κύησης, πρέπει να διακοπεί η λήψη του. *Γαλουχία* Φυσικο-χημικά στοιχεία υποδηλώνουν την απέκκριση του strontium ranelate στο ανθρώπινο γάλα. Το PROTELOS δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. *Γονιμότητα* Δεν έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις στη γονιμότητα άρρενων και θήλεων κατά τις μελέτες σε πειραματόζωα. **Ανεπιθύμητες ενέργειες** Περίληψη του προφίλ ασφάλειας Το PROTELOS έχει μελετηθεί σε κλινικές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν περίπου 8.000 άτομα. Η μακροχρόνια ασφάλεια έχει αξιολογηθεί σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, που ακολούθησαν θεραπεία για διάστημα έως 60 μήνες με strontium ranelate 2g/ημέρα (n=3.352) ή με εικονικό φάρμακο (n=3.317) σε μελέτες φάσης III. Η μέση ηλικία κατά την ένταξη ήταν τα 75 έτη και το 23% των ασθενών που εντάχθηκαν ήταν ηλικίας 80 έως 100 ετών. Δεν υπήρχαν διαφορές στη φύση των ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ των ομάδων αγωγής ανεξαρτήτως εάν οι ασθενείς ήταν ηλικίας κάτω ή άνω των 80 κατά την ένταξη. Οι συνολικές συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με το strontium ranelate δεν διέφεραν από το εικονικό φάρμακο και οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνήθως ήπιες και παροδικές. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία και διάρροια και αναφέρθηκαν γενικά στην αρχή της θεραπείας, χωρίς αξιοσημείωτες διαφορές μεταξύ των ομάδων στη συνέχεια. Η διακοπή της θεραπείας οφειλόταν κυρίως στη ναυτία (1,3% και 2,2% στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου και του strontium ranelate αντίστοιχα). Στις μελέτες φάσης III, η ετήσια συχνότητα εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) που παρατηρήθηκε για περισσότερα από 5 χρόνια ήταν περίπου 0,7%, με σχετικό κίνδυνο 1,4 (95% CI = [1,0 ; 2,0]) για τις ασθενείς που έλαβαν strontium ranelate σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4). Σε συγκεντρωτική ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων έναντι placebo μελετών μετεμμηνοπαυσιακών οστεοπορωτικών ασθενών, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς που είχαν ακολουθήσει αγωγή με PROTELOS, συγκριτικά με placebo (1,7% έναντι 1,1%), με σχετικό κίνδυνο 1,6 (95% CI = [1,07. 2,38]). Πίνακας των ανεπιθύμητων αντιδράσεων Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών και/ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του strontium ranelate. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις, οριζόμενες ως οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρείται ότι είναι τουλάχιστον πιθανόν να αποδοθούν στη θεραπεία με strontium ranelate σε μελέτες φάσης III, αναφέρονται στη συνέχεια με βάση την ακόλουθη συνθήκη (συχνότητες σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο): πολύ συχνές (>1/10), συχνές (>1/100, <1/10), όχι συχνές (>1/1,000, <1/100), σπάνιες (>1/10,000, <1/1,000), πολύ σπάνιες (<1/10,000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία /Οργανικό Σύστημα *Κατηγορία συχνότητας* Ανεπιθύμητη ενέργεια	Ποσοστό Ασθενών που εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες Αγωγή Strontium ranelate (n=3352)	 Εικονικό φάρμακο (n=3317)
Ψυχιατρικές διαταραχές		
Μη γνωστή συχνότητα[a]:		
Συγχυτική κατάσταση	-	-
Αϋπνία	-	-
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
Συχνές:		
Κεφαλαλγία	3,3%	2,7%
Διαταραχές της συνείδησης	2,6%	2,1%
Απώλεια μνήμης	2,5%	2,0%
Όχι συχνές		
Σπασμοί	0,4%	0,1%
Μη γνωστή συχνότητα[a]:		
Παραισθησία	-	-
Ζάλη	-	-
Ίλιγγος	-	-
Καρδιακές διαταραχές		
Συχνές[b]:		
Έμφραγμα του μυοκαρδίου	1,7%	1,1%
Αγγειακές διαταραχές		
Συχνές:		
Φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ)	2,7%	1,9%
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		
Μη γνωστή συχνότητα[a]:		
Βρογχική υπερδραστηριότητα	-	-
Διαταραχές του γαστρεντερικού		
Συχνές:		
Ναυτία	7,1%	4,6%
Διάρροια	7,0%	5,0%
Χαλαρά κόπρανα	1,0%	0,2%
Μη γνωστή συχνότητα[a]:		
Έμετος	-	-
Κοιλιακός Πόνος	-	-
Ερεθισμός του στοματικού βλεννογόνου (στοματίτιδα και/ή εξέλκωση του στόματος)	-	-
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση		
Δυσπεψία	-	-
Δυσκοιλιότητα	-	-
Τυμπανισμός	-	-
Ξηροστομία	-	-
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		
Μη γνωστή συχνότητα[a]:		
Αυξημένες τρανσαμινάσες του ορού (σε συνδυασμό με δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας)	-	-
Ηπατίτιδα	-	-
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
Συχνές:		
Δερματίτιδα Έκζεμα	2,3%	2,0%
Σπάνιες:	1,8%	1,4%
DRESS (βλ. παράγραφο 4.4)		
Πολύ σπάνιες:	-	-
Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΣΔΑΕ):		
Σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση[γ*] (βλ. παράγραφο 4.4)		
Μη γνωστή συχνότητα[a]:		
Δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, αγγειοοίδημα)	-	-
Αλωπεκία	-	-
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
Μη γνωστή συχνότητα[a]:		
Μυοσκελετικός πόνος (μυϊκός σπασμός, μυαλγία, πόνος των οστών, αρθραλγία και πόνος των άκρων)	-	-
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		
Μη γνωστή συχνότητα[a]:		
Ανεπάρκεια μυελού των οστών	-	-
Ηωσινοφιλία (σε συνδυασμό με δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας)	-	-
Λεμφαδενοπάθεια (σε συνδυασμό με δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας)	-	-
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		
Μη γνωστή συχνότητα[a]:	-	-
Περιφερικό οίδημα Πυρεξία (σε συνδυασμό με δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας)	-	-
Αίσθημα κακουχίας	-	-
Παρακλινικές εξετάσεις *Συχνές:* Αυξημένη Κρεατινική φωσφοκινάση (CPK) στο αίμα[δ]	1,4%	0,6%

[a] *Εμπειρία μετά την κυκλοφορία*

[b] *Μυοσκελετικό κλάσμα > 3 φορές από το ανώτατο φυσιολογικό όριο. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτές οι τιμές επανήλθαν αυθόρμητα στο φυσιολογικό χωρίς τροποποίηση της θεραπείας.*

[γ*] *Σε Ασιατικές χώρες αναφέρονται ως σπάνιες.*

[δ] *Σε συγκεντρωτική ανάλυση ελεγχόμενων έναντι placebo μελετών μετεμμηνοπαυσιακών οστεοπορωτικών ασθενών, οι ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή με ρανελικό στρόντιο (N=3803, 11270 ανθρωποέτη θεραπείας) σε σύγκριση με placebo (N=3769, 11250 ανθρωποέτη θεραπείας)*

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, Χολαργός, www.eof.gr).

ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ & ΛΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ

EU/1/04/288/003 BTX28 **Λ.Τ. € 37,09**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων http://www.ema.europa.eu. Για πλήρεις συντομογραφικές πληροφορίες συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που διατίθεται από την ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Ε.Π.Ε. Εθνικής Αντιστάσεως 72 & Αγαμέμνονος, 152 31 Χαλάνδρι, Τηλ.:2109391000.

SERVIER

www.servier.gr

Les Laboratoires Servier France

Υπεύθυνος κυκλοφορίας

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Ε.Π.Ε.

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

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

PROTELOS®
Strontium ranelate

Ισχυρή Αντικαταγματική Αποτελεσματικότητα[1]

Το **Protelos (Ρανελικό Στρόντιο)** ενδείκνυται για τη θεραπεία της σοβαρής οστεοπόρωσης:[2]

- **σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες,**
- **σε ενήλικες άνδρες,**

με υψηλό κίνδυνο κατάγματος, για τους οποίους δεν είναι δυνατή η αγωγή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εγκεκριμένα για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης, λόγω, για παράδειγμα, αντενδείξεων ή δυσανεξίας. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, το ρανελικό στρόντιο μειώνει τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων και καταγμάτων ισχίου.

14 PRO PRESS 21x28 (04)

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

1. Reginster JY et al. Osteoporos Int. 2012;23(3):1115-1122
2. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Για συνταγογραφικές πληροφορίες συμβουλευτείτε τη συντομευμένη ΠΧΠ που δημοσιεύεται σε άλλη σελίδα του παρόντος εντύπου.