ΟΣΤΟΥΝ

Έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών (ΕΕΜΜΟ)

Τόμος 25
Τεύχος 2
Απρίλιος-Μάιος-Ιούνιος 2014

Κωδικός 014099

ΠΛΗΡΩΜΕΝΟ ΤΕΛΟΣ
ΚΕΜΠ. ΚΡΥΟΝΕΡΙΟΥ
Αριθμός Αδείας 341

PRESS POST
X+7

ΕΛΤΑ
Hellenic Post

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

ISSN 1106-109X

Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών

5η Έκδοση

Γεώργιος Π. Λυρίτης

Η πέμπτη έκδοση των «Μεταβολικών Νοσημάτων των Οστών» περιλαμβάνει **αναθεωρημένη ύλη** και **πολλές προσθήκες** στην προηγούμενη έκδοση. Η νέα αυτή έκδοση των **736 σελίδων** συμπληρώνεται με εκτεταμένη περιγραφή των βασικών γνώσεων για το μυοσκελετικό σύστημα, λεπτομερέστερη αναφορά στις κλινικές εφαρμογές και πρόσφατες βιβλιογραφικές αναφορές που διευκολύνουν την κατανόηση του κειμένου.

Με τον τρόπο αυτό δίνεται ένα επαρκές κατά τη γνώμη μας βοήθημα στους μεταπτυχιακούς φοιτητές και στους κλινικούς ιατρούς. Ένας μεγάλος αριθμός νέων συγγραφέων έχει προστεθεί σε αυτούς της τέταρτης έκδοσης με αποτέλεσμα να υπάρχει η απαραίτητη επιστημονική πολυφωνία στην ανάλυση των γνωστικών αντικειμένων.

ΒΑΣΙΚΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

1. Ο οστεοβλάστης.
2. Η οστεοκλάστη.
3. Τα οστεοκύτταρα.
4. Κολλαγόνο και μη-κολλαγονικές πρωτεΐνες.
5. Η φυσιολογική αγγείωση των οστών και η νεοαγγείωση των καταγμάτων.
6. Εμβιομηχανική του οστίτη ιστού, των οστών και των καταγμάτων σε πώρωση.
7. Πειραματικά πρότυπα οστεοπόρωσης.
8. Οστική ανακατασκευή.
9. Πώρωση των καταγμάτων.
10. Σκελετική ανάπτυξη και κορυφαία οστική μάζα.
11. Μεταβολικά νοσήματα των οστών στην κύηση και γαλουχία.
12. Κλιμακτήριος - Εμμηνόπαυση.
13. Ηλικιοεξαρτώμενη οστική απώλεια.
14. Ομοιοστασία του ασβεστίου και του μαγνησίου.
15. Μεταβολισμός του φωσφόρου.
16. PTHrP (Parathyroid Hormone-related Peptide).
17. Βιταμίνη D.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΓΙΑ ΤΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

18. Μέθοδος απορροφησιομετρίας διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων Χ.
19. Μέθοδος ποσοτικής υπερηχοτομογραφίας.
20. Μέθοδος ογκομετρικής ποσοτικής υπολογιστικής τομογραφίας.
21. Μέθοδος περιφερικής ποσοτικής υπολογιστικής τομογραφίας.
22. Εφαρμογές του μαγνητικού συντονισμού στην οστεοπόρωση.
23. Δείκτες οστικού μεταβολισμού.
24. Οστική ιστομορφομετρία.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

25. Ορισμός και κλινική εικόνα της οστεοπόρωσης.
26. Παθοφυσιολογία της οστεοπόρωσης.
27. Επιδημιολογία της οστεοπόρωσης.
28. Η γενετική της οστεοπόρωσης.
29. Φαρμακευτική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης.
30. Γενικές αρχές της φαρμακευτικής θεραπείας της οστεοπόρωσης.
31. Αντικαταβολική θεραπεία της οστεοπόρωσης.
32. Οστεοαναβολική θεραπεία της οστεοπόρωσης.
33. Αντιοστεοπορωτικά φάρμακα με διπλή δράση.
34. Νεότερες θεραπείες της οστεοπόρωσης.
35. Ασβέστιο και βιταμίνη D για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης.
36. Αρχές χειρουργικής θεραπείας οστεοπορωτικών καταγμάτων.
37. Κυφοπλαστική - Σπονδυλοπλαστική.
38. Προσήλωση ασθενών στην αντιοστεοπορωτική αγωγή.
39. Οστεοπόρωση στην παιδική ηλικία.
40. Οστεοπόρωση από κορτικοστεροειδή.
41. Οστεοπόρωση σε μεταμοσχευμένους ασθενείς.
42. β-Μεσογειακή αναιμία και οστά.
43. Ανδρική οστεοπόρωση.
44. Δευτεροπαθής οστεοπόρωση.
45. Προεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση.
46. Διατροφή και οστικός μεταβολισμός.
47. Άσκηση στην οστεοπόρωση και στην πρόληψη των πτώσεων-καταγμάτων.
48. Η σημασία των ορθώσεων στην αντιμετώπιση της οστεοπορωτικής σπονδυλικής στήλης.
49. Γενετικές και αναπτυξιακές παθήσεις του σκελετού.
50. Διαταραχές της ομοιοστασίας του ασβεστίου.
51. Υπερπαραθυρεοειδισμός.
52. Υποασβεστιαιμία.
53. Ραχίτισμός - Οστεομαλακία.
54. Ηλικιοεξαρτώμενες λειτουργικές επιπτώσεις της έλλειψης της βιταμίνης D.
55. Οστική νόσος Paget.
56. Χρόνια νεφρική νόσος - Διαταραχές οστών και μετάλλων.
57. Βιολογία της οστικής μεταστατικής νόσου.
58. Αιματολογικά νοσήματα και οστεοπόρωση.
59. Οστικός πόνος.
60. Ινώδης δυσπλασία.

ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

61. Οστεονέκρωση.
62. Διηθητικές παθήσεις των οστών.
63. Αρτηριοσκλήρυνση και οστικός μεταβολισμός.
64. Έκτοπη οστεοποίηση.
65. Νεφρολιθίαση.
66. Διαταραχές της οδοντογένεσης στα μεταβολικά νοσήματα των οστών.
67. Διφωσφονικά και οστεοενσωμάτωση των οδοντιατρικών εμφυτευμάτων.
68. Φυσιολογία και παθολογία των αρθρώσεων.
69. Μικτές μορφές οστεοπόρωσης και οστεοαρθρίτιδας.
70. Γενετική και οστεοαρθρίτιδα.
71. Σαρκοπενία.
72. Αλγοδυστροφία και περιοχική (παροδική) οστεοπόρωση.

Για περισσότερες πληροφορίες και παραγγελίες παρακαλούμε επικοινωνήστε με:

Υλονόμη

210 2846530

210 2846531

metnos5e@gmail.com

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

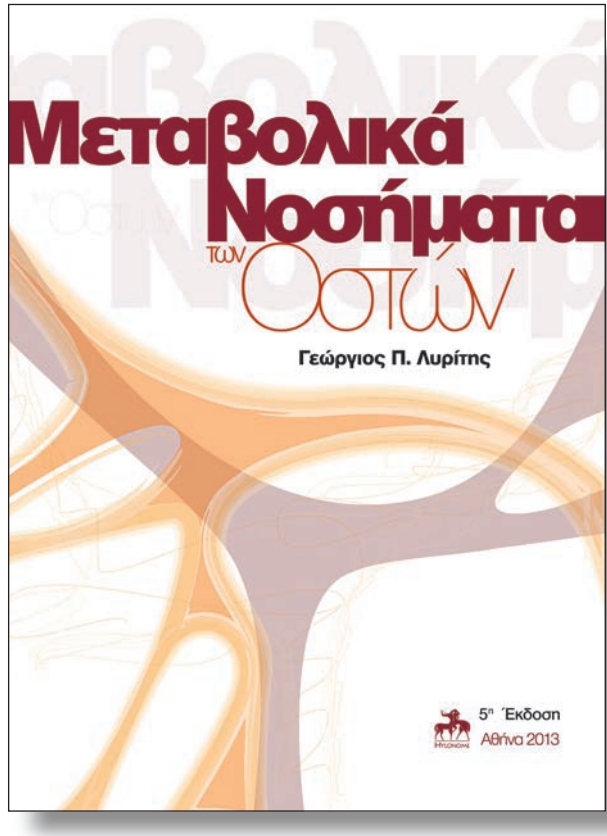
EDITOR IN CHIEF
George Lyritis

ASSOCIATE EDITOR
P. Papagelopoulos

ASSISTANT EDITOR
A. Mavrogenis

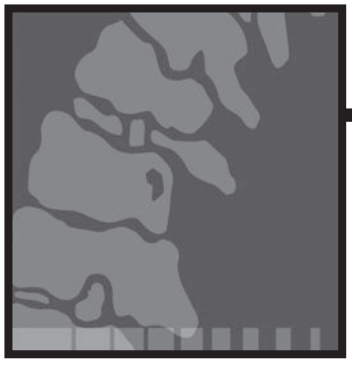
EDITORIAL BOARD

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 2, Απρίλιος-Μάιος-Ιούνιος 2014

Αδιπονεκτίνες και ρευματοειδής αρθρίτιδα
Ν.Γ. Γαλανόπουλος και συν. 54

Η μακροχρόνια αντιμετώπιση της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης με διφωσφονικά
Σ.Π. Γαλανάκος, Γ.Α. Μαχαιράς 68

Κατάγματα στην κύηση. Σύγχρονα δεδομένα για τη διάγνωση και θεραπεία
Γ. Μυλωνάκης και συν. 82

Δενοσουμάμπη για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης
Χ. Κυριακόπουλος και συν. 90

Οδηγίες προς τους συγγραφείς 98

Adipokines and rheumatoid arthritis
N.G. Galanopoulos et al. 54

Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with bisphosphonates
S.P. Galanakos, G.A. Macheras 68

Fractures in pregnancy. Current concepts for diagnosis and treatment
G. Mylonakis et al. 82

Denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis
C. Kyriakopoulos et al. 90

Instructions to authors 98

οστούν (2014) 25 (2): 54-67 Ανασκόπηση

Αδιπονεκτίνες και ρευματοειδής αρθρίτιδα

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

Σημαντικοί πρόοδοι στην κατανόηση των σχέσεων μεταξύ αδιποκινών, φλεγμονής και ανοσιακής απάντησης έχουν επιτευχθεί τα τελευταία 10 χρόνια. Ο λευκός λιπώδης ιστός έχει αναδειχθεί ως ένα εξαιρετικά δυναμικό όργανο που απελευθερώνει πληθώρα ανοσορυθμιστικών και φλεγμονωδών μεσολαβητών που εμπλέκονται σε πολυάριθμες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων όχι μόνο των αυτοάνοσων ρευματικών νόσων όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, αλλά επίσης και στις καρδιαγγειακές και μεταβολικές επιπλοκές που παρατηρούνται συχνά σε ρευματικά νοσήματα. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια συστηματική, φλεγμονώδης αυτοάνοση νόσος που επηρεάζει κυρίως τις αρθρώσεις. Η αδιπονεκτίνη είναι μια άφθονη πρωτείνη ορμόνη η οποία ανήκει στην οικογένεια των λεγόμενων αδιποκινών, εκφράζεται κυρίως από τα λιποκύτταρα και είναι ο κύριος ρυθμιστής του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων. Οι αδιποκίνες ασκούν ισχυρές ρυθμιστικές δράσεις σε ιστούς στόχους και κύτταρα που εμπλέκονται σε ρευματικά νοσήματα, συμπεριλαμβανομένου του αρθρικού χόνδρου, υμένα, οστών και διάφορα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Πρόσφατα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η αδιπονεκτίνη μπορεί να εμπλέκεται στην παθογένεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Λέξεις κλειδιά: Ρευματοειδής αρθρίτιδα, Αδιποκίνες, Αδιπονεκτίνες

Adipokines and rheumatoid arthritis

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

Important advances in our understanding of the relationships between adipokines, inflammation and the immune response have been achieved in the past 10 years. White adipose tissue has emerged as a highly dynamic organ that releases a plethora of immune and inflammatory mediators that are involved in numerous diseases, including not only rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis, but also cardiovascular and metabolic complications that are frequently observed in rheumatic diseases. Rheumatoid arthritis is a systemic, inflammatory autoimmune disease that affects predominantly the joints. Adiponectin is an abundant protein hormone which belongs to a family of so-called adipokines, is expressed primarily by adipocytes and is a major regulator of glucose and lipid metabolism. Adipokines exert potent modulatory actions on target tissues and cells involved in rheumatic disease, including cartilage, synovium, bone and various immune cells. Recent findings suggest that adiponectin may be involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Adipokines, Adiponectin

Εισαγωγή

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. 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 [1-9].Στη βιβλιογραφική μας αυτή ανασκόπηση αφού αναφερθούμε προηγουμένως στη συσχέτιση μεταξύ του υπερβολικού σωματικού βάρους/παχυσαρκίας και της φλεγμονής καθώς του κινδύνου εμφάνισης φλεγμονωδών αρθροπαθειών όπως ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ) [10-18], θα επικεντρώσουμε στη συνέχεια το ενδιαφέρον:

I. Στο ρόλο των αδιποκινών στη διαδικασία της αρθρικής φλεγμονής στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.
II. Στα επίπεδα των αδιποκινών στο αίμα και το αρθρικό υγρό ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και συσχέτισή τους με παράγοντες επιδημιολογικούς και την ενεργότητα και βαρύτητα της νόσου.
III. Τη συσχέτιση των επιπέδων των αδιποκινών με τη διάρκεια, την ενεργότητα και τη βαρύτητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.
IV. Την επίδραση της χορήγησης αντιρρευματικών φαρμάκων στους ασθενείς με ΡΑ στα επίπεδα των αδιποκινών.

Συσχέτιση μεταξύ του υπερβολικού σωματικού βάρους/παχυσαρκίας και της φλεγμονής καθώς του κινδύνου εμφάνισης φλεγμονωδών αρθροπαθειών όπως ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Σε μια παλαιότερη πληθυσμιακή μελέτη των Symmons και συν-1997 σε 165 ενήλικες ηλικίας 18-70 ετών με φλεγμονώδη πολυαρθρίτιδα από <12 μηνών που συγκρίθηκαν με παρόμοιο αριθμό ίδιας ημερομηνίας γέννησης και φύλου υγιείς μάρτυρες διαπιστώθηκε ότι το υπερβολικό σωματικό βάρος (δείκτη μάζας σώματος: ΔΜΣ ≥30 kg/m^2) σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΡΑ (adjusted OR=3,74) [11]. Οι Crowson και συν-2012 συγκρίνοντας κατοίκους της Olmsted County, Minnesota των ΗΠΑ που εμφάνισαν ΡΑ (σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας-1987) στη χρονική περίοδο 1980-2007 με παρόμοιο αριθμό υγιών μαρτύρων ως προς την ηλικία, το φύλο και το ημερολογιακό έτος γέννησης από την ίδια περιοχή, διαπίστωσαν ότι η παχυσαρκία (ΔΜΣ ≥30 kg/m^2) σχετίζονταν με την ανάπτυξη της νόσου ανεξάρτητα από το κάπνισμα (OR=1,24 μετά την προσαρμογή σχετικά με το κάπνισμα) [13]. Επίσης οι de Hair και συν-2013 μελέτησαν 55 άτομα χωρίς αρθρίτιδα κατά τη φυσική εξέταση, με κίνδυνο όμως εμφάνισης ΡΑ λόγω ανίχνευσης στον ορό τους ειδικών για τη νόσο αυτοαντισωμάτων. Μετά μέση διάρκεια παρακολούθησης 13 μηνών διαπίστωσαν την ανάπτυξη ΡΑ σε 15 από αυτά (27%). Με την ανάπτυξη της ΡΑ σχετίζονταν το κάπνισμα (HR=9,6 και P=0,029) καθώς και το υπερβολικό σωματικό βάρος (ΔΜΣ ≥25 kg/m^2) ανεξάρτητα από το κάπνισμα (HR=5,6 και P=0,023). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι μετά μέση διάρκεια παρακολούθησης 27 μηνών η εμφάνιση της ΡΑ ανήλθε στο 60% στα άτομα που συνδύαζαν το κάπνισμα με το υπερβολικό σωματικό βάρος [10]. Δε διαπιστώθηκε όμως συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας, του ΔΜΣ και της κατανομής του λίπους σώματος και της ανάπτυξης ΡΑ στην προοπτική μελέτη των Cerhan και συν-2002 σε 31.336 γυναίκες ηλικίας 55-69 ετών χωρίς ιστορικό ΡΑ κατά την έναρξη της μελέτης το 1986 από τις οποίες οι 158 ανέπτυξαν ΡΑ όπως διαπιστώθηκε σε επανεκτίμηση το 1997 [14]. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα μελέτης των Hernandez και συν-1990. Οι ερευνητές μελέτησαν 121.700 νοσηλεύτριες στα πλαίσια της Nurses' Health Study που αξιολογήθηκαν το 1976 και στη συνέχεια κάθε μια διετία και στη διάρκεια 883.187 προσωπο-ετών διαπίστωσαν την ανάπτυξη 115 νέων περιπτώσεων με ΡΑ και 102 αδιαφοροποίητης πολυαρθρίτιδας (συνολικά 217 περιπτώσεις), χωρίς ωστόσο συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας και της ανάπτυξης ΡΑ [15].Να σημειωθεί ότι το υπερβολικό σωματικό βάρος σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΡΑ χωρίς όμως την ανίχνευση των χαρακτηριστικών για τη διάγνωση της ΡΑ αυτοαντισωμάτων κατά του πεπτιδίου της κιτρουλιωμένου πεπτιδίου (antibodies against cyclic citrullinated peptide: anti-CCPs) [15,16]. Οι Pedersen και συν-2006 σε μελέτη 515 ασθενών με ΡΑ που συνέκριναν με 769 παρόμοιας ηλικίας και φύλου υγιείς μάρτυρες από το γενικό πληθυσμό διαπίστωσαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας και του κινδύνου εμφάνισης ΡΑ χωρίς όμως την ανίχνευση των anti-CCPs (OR=3,45, 1,73-6,87) [16]. Επίσης οι Wesley και συν-2012 αναζήτησαν την παρουσία anti-CCPs στον ορό 2.748 ασθενών με ΡΑ και 3.444 υγιών μαρτύρων και διαπίστωσαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΡΑ που συνοδεύονταν από τη μη ανίχνευση των anti-CCPs στα άτομα με παχυσαρκία (ΔΜΣ ≥30 kg/m^2 και adjusted overall OR=1,4) καθώς και στα άτομα με αυξημένο σωματικό βάρος (ΔΜΣ ≥25 ως <30 kg/m^2 και adjusted overall OR=1,1) συγκριτικά με τα άτομα με φυσιολογικό σωματικό βάρος (ΔΜΣ <25 kg/m^2). Η συσχέτιση αυτή διαπιστώθηκε στις γυναίκες (adjusted overall OR=1,6) αλλά όχι στους άνδρες (adjusted overall OR=1,1) [17]. Εκτός από την αυξημένη παρουσία λιπώδους ιστού γενικά στο σώμα, ρόλο στην

αρθρική φλεγμονή έχουν επίσης τα λιπώδη σώματα που εντοπίζονται στις αρθρώσεις όπως αυτά που εντοπίζονται στα γόνατα και στην πτέρνα [19-21]. Οι Falsetti και συν-2006 με την εφαρμογή power Doppler υπερηχογραφικού ελέγχου αναφέρουν αυξημένο σήμα, ένδειξη φλεγμονής, στο λιπώδες σώμα στην πτέρνα. Οι ερευνητές με την εφαρμογή μαγνητικής τομογραφίας διαπίστωσαν την παρουσία στο λιπώδες αυτό σώμα περιοχών με αύξηση της μέσης έντασης του T1-σήματος και του T2-σήματος σε συνδυασμό με μη σαφή όρια [19]. Επίσης οι Ushiyama και συν-2003 διαπίστωσαν στο υπογονάτιο λιπώδες σώμα του γόνατος την παρουσία μιας σειράς ουσιών που σχετίζονται με την ανάπτυξη φλεγμονής όπως των προφλεγμονωδών κυτταροκινών TNFα (αυξητικού παράγοντα των όγκων-α, tumor necrosis factor-α) και IL6 (ιντερλευκίνης-6) σε συνδυασμό με την έκφραση των γονιδίων που κωδικοποιούν τη σύνθεσή τους (με reverse transcription-polymerase chain reaction), του βασικού αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών [basic fibroblast growth factor (bFGF)] καθώς και του αυξητικού παράγοντα του ενδοθηλίου των αγγείων [endothelial growth factor (VEGF)] [21].

Αδιποκίνες - συμμετοχή σε ανοσιακούς μηχανισμούς

Οι αδιποκίνες αποτελούν πρωτεΐνες που παράγονται από τα λιποκύτταρα του λευκού λιπώδους ιστού [22]. 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. [23,24]. Θα αναφερθούμε αμέσως παρακάτω επιγραμματικά στη φύση και τις δράσεις των αδιποκινών στους ανοσιακούς μηχανισμούς και στη διαδικασία της φλεγμονής.

1. Λεπτίνη

Πρόκειται για μια 16 kDa μη γλυκοζυλιωμένη πολυπεπτιδική ορμόνη που παράγεται πρώτιστα από τα κύτταρα του λευκού λιπώδους ιστού. Στον άνθρωπο κωδικοποιείται από το γονίδιο Lep [25,26]. Τα επίπεδά της στη συστηματική κυκλοφορία σχετίζονται με το ΔΜΣ και τη μάζα του λιπώδους ιστού του σώματος [27]. Ενισχύει τον πολλαπλασιασμό των Τ λεμφοκυττάρων και επάγει την Th1 ανοσιακή απόκριση. Ενισχύει επίσης τον πολλαπλασιασμό και την ενεργοποίηση κυττάρων που συμμετέχουν στη φλεγμονή όπως των μονοκυττάρων και των ουδετεροφίλων [24,28].

2.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 αδιπονεκτίνη (low molecular weight: LMW) αδιπονεκτίνης [29]. Υπάρχει επίσης και η λοβώδης (globular) μορφή της [30]. Τα επίπεδα πλάσματος της αδιπονεκτίνης είναι υψηλότερα των επιπέδων των άλλων αδιποκινών [29]. Υπάρχουν δύο υποδοχείς για την αδιπονεκτίνη, ο AdipoR1 και ο AdipoR2, ο ολιγομερισμός και η έκφρασης των οποίων έχει ρόλο στη βιολογική της δραστηριότητα [31-33]. Έχει αναφερθεί ότι η αδιπονεκτίνη επηρεάζει ανοσοσιακές διαδικασίες (ανοσοτροποποιητικές οδούς). Μπορεί να αναστείλει την προσκόλληση των μονοπυρήνων κυττάρων του περιφερικού αίματος που εξαρτάται από τον TNFα καθώς και την έκφραση μορίων προσκόλλησης [24]. Προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως η IL-6 και ο TNFα αναστέλλουν τη σύνθεση της αδιπονεκτίνης από τα λιποκύτταρα, γεγονός που παραπέμπει στην πιθανότητα να έχει η αδιπονεκτίνη αντιφλεγμονώδεις δράσεις [34-37]. Η χαμηλού μοριακού βάρους αναστέλλει την έκκριση της προφλεγμονώδους κυτταροκίνης IL-6 και ενισχύει την παραγωγή της αντιφλεγμονώδους κυτταροκίνης IL-10, ενώ αμφότερες (η χαμηλού και υψηλού μοριακού βάρους) ερεθίζουν τη σύνθεση της χυμοτακτικής πρωτεΐνης-1 (chemoattractant protein-1: MCP-1) και της προφλεγμονώδους κυτταροκίνης IL-8. Η αδιπονεκτίνη αναστέλλει την παραγωγή του TNFα και της IL-6, ενώ αμφότερα (TNFα και IL-6) αναστέλλουν την παραγωγή της αδιπονεκτίνη [38,39]. Παρατηρείται δηλαδή μια αρνητική διαντίδραση (negative feedback) μεταξύ της παραγωγής της αδιπονεκτίνης και της παραγωγής των προφλεγμονωδών αυτών κυτταροκινών. Επίσης η χαμηλού μοριακού βάρους αδιπονεκτίνη ενισχύει την έκκριση της αντιφλεγμονώδους κυτταροκίνης IL-10 στα μονοπύρηνα κύτταρα του περιφερικού αίματος [40]. Να σημειωθεί ότι η χαμηλού μοριακού βάρους αδιπονεκτίνη εμφανίζει ανασταλτική της κυτταρικής απόπτωσης δράση [41]. Η επίδραση της αδι-

πονεκτίνης έχει μάλλον να κάνει με την επίδρασή της στον πυρηνικό παράγοντα κΒ όπως αναφέρθηκε στη μελέτη των Frommer και συν-2010 σε τύπου ινοβλαστών κύτταρα του αρθρικού υμένα ασθενών με ΡΑ [42]. Στη μελέτη επίσης των Kitahara και συν-2009 σε καλλιέργειες τύπου ινοβλαστών κυττάρων του αρθρικού υμένα ασθενών με ΡΑ διαπιστώθηκε ότι η προσθήκη της αδιπονεκτίνης οδήγησε σε μετατόπιση του παράγοντα αυτού στον πυρήνα τους [43]. Επίσης στη μελέτη των Tang και συν-2007 αναφέρθηκε ότι η προσθήκη αδιπονεκτίνης σε παρόμοιες καλλιέργειες κυττάρων οδήγησε σε αύξηση της παραγωγής της προφλεγμονώδους κυτταροκίνης IL-6 μέσα από την οδό του AdipoR1 υποδοχέα/AMPK/p38/IKKαβ και του NF-kB σήματος [44].

3. Ρεσιστίνη

Πρόκειται για μια 12,5 kDa πρωτεΐνη πλούσια σε κυστεΐνη που παράγεται σε μικρές ποσότητες από το λευκό λιπώδη ιστό [45], ενώ σχετικά υψηλά επίπεδα του mRNA της εντοπίζονται στα μονοπύρηνα του περιφερικού αίματος [46]. Ευνοεί την παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών IL-6, IL-1β, και TNFα από τα μονοπύρηνα του περιφερικού αίματος [46,47]. Από την άλλη η προσθήκη προφλεγμονωδών κυτταροκινών σε καλλιέργειες τέτοιων κυττάρων οδήγησε σε αύξηση της έκκρισης ρεσιστίνης [48]. Οι Bokarewa και συν-2005 έδειξαν ότι η ενίσχυση της φλεγμονώδους διαδικασίας από τη ρεσιστίνη διαμεσολαβείται από την NF-κΒ οδό ενδοκυτταρίου σήματος [49].

4. 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) [34,50] οπότε θα αναφέρεται ως βισφατίνη/ευοδωτικός της αποικίας των προ-Β λεμφοκυττάρων παράγοντας. Αναφέρθηκε ότι έχει ανοσοτροποποιητικές δράσεις. Στα μονοκύτταρα επάγει την έκφραση προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως TNFα, IL-6, και IL-1 [51] ενώ στα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα και στους ινοβλάστες έχει αντιαποπτωτική επίδραση [52].

5. Βασπίνη

Ανήκει στην ομάδα του αναστολέα της πρωτεάσης της σερίνης που προέρχονται από το λιπώδη ιστό [53].

6. Ομεντίν

Πρόκειται για ένα πεπτίδιο που εκφράζεται επιλεκτικά από το σπλαχνικό λιπώδη ιστό [54]. Φαίνεται ότι συμμετέχει ενισχυτικά στη φλεγμονώδη διαδικασία [53].

7. Χυμερίνη

Πρόκειται για μια χυμοτακτική πρωτεΐνη που εκφράζεται πρώτιστα στο λιπώδη ιστό. Αναφέρθηκε ότι την έκκρισή της μπορεί να επάγει τη προφλεγμονώδη κυτταροκίνη IL-1β [55].

8. Λιποκαλίνη

Πρόκειται για μια γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται από το λιπώδη ιστό, ενώ εντοπίζεται και στα κοκκία των ουδετεροφίλων λευκοκυττάρων καθώς και στα χονδροκύτταρα στα οποία την έκφρασή της ρυθμίζει πρώτιστα ο προφλεγμονώδης παράγοντας TNFα [56].

9. Αμυλοειδές Α3 του ορού

Ανήκει στην οικογένεια των οξείας-φάσεως των πρωτεϊνών του αμυλοειδούς Α του ορού. Η έκκρισή του στα λιποκύτταρα και τα χονδροκύτταρα τροποποιείται από τη IL-1β [57]. Ενισχύει την παραγωγή της μεταλλοπρωτεϊνάσης-13 [56].

Ι. Ο ρόλος των αδιποκινών στη διαδικασία της αρθρικής φλεγμονής στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Οι αδιποκίνες, πρώτιστα η αδιπονεκτίνη, έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη φλεγμονής στις αρθρώσεις των ασθενών με ΡΑ. Οι Senolt και συν-2006 μελετώντας ομάδα ασθενών με ΡΑ και ομάδα ασθενών με οστεοαρθρίτιδα διαπίστωσαν υψηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης στο αρθρικό υγρό των ασθενών με ΡΑ συγκριτικά με τα επίπεδα της στο αρθρικό υγρό των ασθενών με οστεοαρθρίτιδα (P<0,001) [58] ενώ οι Choi και συν-2009 σε καλλιέργειες τύπου ινοβλαστών κυττάρων του αρθρικού υμένα ασθενών με ΡΑ διαπίστωσαν ότι η αδιπονεκτίνη ερεθίζει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως IL-6 και IL-8, μεταλλοπρωτεϊνασών-1 και -3, της προσταγλανδίνης-Ε2 καθώς και του αυξητικού παράγοντα του ενδοθηλίου των αγγείων (VEGF) από τα κύτταρα αυτά [59]. Επίσης οι Kitahara και συν-2009 σε καλλιέργειες τύπου ινοβλαστών κυττάρων του αρθρικού υμένα ασθενών με ΡΑ διαπίστωσαν ότι η αδιπονεκτίνη αυξάνει την παραγωγή της προφλεγμονώδους κυτταροκίνης IL-8. Η προσθήκη αντισωμάτων κατά του μορίου

της αδιπονεκτίνης οδήγησε στην αναστολή της έκφρασης του γονιδίου που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της αδιπονεκτίνης καθώς και της παραγωγής της IL-8 [43].

Στη μελέτη των Frommer και συν-2010 επιπλέον της έκκρισης προφλεγμονωδών κυτταροκινών, αυξητικών παραγόντων, χυμοκινών και προσταγλανδινών από τύπου ινοβλαστών κύτταρα του αρθρικού υμένα ασθενών με ΡΑ, διαπιστώθηκε επίσης επίδραση της αδιπονεκτίνης στα χονδροκύτταρα στα οποία αυξάνει την απελευθέρωση μεταλλοπρωτεϊνασών [42]. Πιο πρόσφατα οι Kontny και συν-2012 μελέτησαν την έκκριση αδιπονεκτίνης και λεπτίνης από το λιπώδη αρθρικό ιστό και τον αρθρικό υμένα ασθενών με ΡΑ μετά από ερεθισμό με προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες που συμμετέχουν στην αρθρική φλεγμονή στη ΡΑ όπως IL-1β, IL-15, IL-17, IL-23, TNFα και ιντερφερόνης γ και διαπίστωσαν αυξημένη έκκριση αμφοτέρων αυτών των αδιποκινών. Πρώτιστα υπεύθυνος για έκκριση της λεπτίνης ήταν ο λιπώδης αρθρικός ιστός ενώ για την έκκριση της αδιπονεκτίνης ο αρθρικός υμένας [1]. Σχετικά με τη ρεσιστίνη οι Senolt και συν-2007 σε ασθενείς με ΡΑ διαπίστωσαν έκφρασή της στον αρθρικό υμένα ασθενών με ΡΑ (στα CD68 μακροφάγα, στα CD20 Β λεμφοκύτταρα και στα CD138 πλασματοκύτταρα) [60]. Αναφέρθηκε επίσης συμμετοχή της βισφατίνη/ευοδωτικού της αποικίας των προ-Β λεμφοκυττάρων παράγοντα στην αρθρική φλεγμονή και την προσβολή του χόνδρου των ασθενών με ΡΑ. Οι Brentano και συν-2007 διαπίστωσαν συσχέτιση των επιπέδων βισφατίνης/ευοδωτικού της αποικίας των προ-Β λεμφοκυττάρων παράγοντα στον ορό και το αρθρικό υγρό ασθενών με ΡΑ με την ένταση της αρθρικής φλεγμονής και την ενεργότητα της νόσου. Η προσθήκη Toll-like Receptors συνδετών και προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως IL-6, IL-8 και TNFα οδήγησαν σε έντονη έκφραση του βισφατίνης/ευοδωτικού της αποικίας των προ-Β λεμφοκυττάρων παράγοντα στα τύπου ινοβλαστών κύτταρα του αρθρικού υμένα (ιδιαίτερα στον καλυπτήριο στρώμα του αρθρικού υμένα και σε θέσεις εισβολής του φλεγμαίνοντος αρθρικού υμένα στον αρθρικό χόνδρο) των ασθενών αυτών με ΡΑ. Ο βισφατίνης/ευοδωτικού της αποικίας των προ-Β λεμφοκυττάρων παράγοντας από μόνος του ενεργοποίησε τους μεταγραφικούς παράγοντες NF-kB και AP-1 (activator protein-1) καθώς και την έκφραση IL-6, IL-8, MMP-1, και MMP-3 στα τύπου ινοβλαστών κύτταρα του αρθρικού υμένα και IL-6 και TNFα στα μονοκύτταρα του αρθρικού υμένα. Τα παραπάνω συνηγορούν υπέρ ρόλου του βισφατίνης/ευοδωτικού της αποικίας των προ-Β λεμφοκυττάρων παράγοντα στην ανάπτυξη αρθρικής φλεγμονής και την προσβολή του αρθρικού χόνδρου στους ασθενείς με ΡΑ [61]. Οι Meier και συν-2012 διαπίστωσαν έκφραση της βισφατίνης/ευοδωτικού της αποικίας των προ-Β λεμφοκυττάρων παράγοντα στον αρθρικό υμένα ασθενών με ΡΑ ιδιαίτερα στις θέσεις των λεμφοκυτταρικών διηθήσεων. Η προσθήκη του στα τύπου ινοβλαστών κύτταρα του αρθρικού υμένα οδήγησε σε έντονη έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και χυμοκινών όπως IL-6, IL-8 και MCP-1 καθώς και μεταλλοπρωτεϊνασών όπως MMP-3. Μετά τον ερεθισμό με βισφατίνη/ευοδωτικού της αποικίας των προ-Β λεμφοκυττάρων παράγοντα ακολούθησε φωσφορυλίωση p38 MAPK ενώ την αναστολή της p38 MAPK φωσφορυλίωση ακολούθησε έντονη καταστολή της επίδρασης της βισφατίνης/ευοδωτικού της αποικίας των προ-Β λεμφοκυττάρων παράγοντα. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η βισφατίνη/ευοδωτικός της αποικίας των προ-Β λεμφοκυττάρων παράγοντας συμμετέχει στην ενεργοποίηση των τύπου ινοβλαστών κυττάρων του αρθρικού υμένα και ενισχύει την έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών στον αρθρικό υμένα των ασθενών με ΡΑ [62].Την παρουσία χυμερίνης στο αρθρικό υγρό ασθενών με ΡΑ καθώς και έκφρασή της (του mRNA και του μορίου της) και του υποδοχέα της στον αρθρικό τους υμένα διαπίστωσαν οι Eisinger και συν-2012. Τα επίπεδά της χυμερίνης του αρθρικού υγρού σχετίζονταν με αυξημένη έκφραση του TLR4 mRNA (Toll-like Receptor R4) την σύνθεση της χυμοκίνης CCL2 που συνηγορεί υπέρ συμμετοχής της στην ανάπτυξη της αρθρικής φλεγμονής [63]. Αναφέρθηκε επίσης ότι το αμυλοειδές Α3 του ορού σχετίζεται με την αρθρική φλεγμονή ενώ έχει και επιδράσεις και στα χονδροκύτταρα [65]. Οι Vallon και συν-2001 σε πειραματική αρθρίτιδα που μιμείται τη ΡΑ σε κουνέλι διαπίστωσαν την μεταγραφή του αμυλοειδούς Α3 του ορού σε κύτταρα που διηθούσαν τον φλεγμαίνοντα αρθρικό υμένα καθώς και στα χονδροκύτταρα. Η προσθήκη ανθρώπινης πρωτεΐνης αμυλοειδούς Α3 του ορού οδήγησε στην ενίσχυση της μεταγραφής μεταλλοπρωτεϊνασών στα χονδροκύτταρα. Επίσης η προσθήκη της προφλεγμονώδους κυτταροκίνης IL-1β in vitro οδήγησε σε μεταγραφή του αμυλοειδούς Α του ορού στα χονδροκύτταρα [65].

ΙΙ. Επίπεδα αδιποκινών στο αίμα και το αρθρικό υγρό ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και συσχέτισή τους με παράγοντες επιδημιολογικούς και την ενεργότητα και βαρύτητα της νόσου

Θα αναφερθούμε στη συνέχεια στα επίπεδα των αδιποκινών στο αίμα και το αρθρικό υγρό των ασθε-

νών με ΡΑ καθώς και τη συσχέτισή τους με παράγοντες επιδημιολογικούς (ηλικία, φύλο, σωματικό βάρος, κ.ά.) και παραμέτρους που έχουν να κάνουν με την ενεργότητα και τη βαρύτητα της νόσου. Θα ολοκληρώσουμε με την επίδραση της αντιρρευματικής θεραπείας στα επίπεδα των αδιποκινών.

ΙΙ.1 Τα επίπεδα αδιποκινών στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Στην πλειονότητα των μελετών διαπιστώθηκαν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης στο πλάσμα και το αρθρικό υγρό των ασθενών με ΡΑ συγκριτικά με τα επίπεδα σε υγιείς μάρτυρες. Οι Seven και συν-2009 αναφέρουν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης στον ορό και το αρθρικό υγρό ασθενών με ΡΑ συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες ανεξάρτητα από την ηλικία και τους εργαστηριακούς δείκτες φλεγμονής [66]. Οι Bokarewa και συν-2003 μέτρησαν τα επίπεδα της λεπτίνης στο πλάσμα και το αρθρικό υγρό 76 ασθενών με ΡΑ και τα επίπεδα πλάσματος σε 34 υγιείς μάρτυρες. Διαπίστωσαν υψηλότερα επίπεδα στους ασθενείς με ΡΑ συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες. Δε διαπίστωσαν ωστόσο συσχέτισή τους με το φύλο, την ηλικία ή τη διάρκεια της ΡΑ. Τα επίπεδα στο πλάσμα ήταν υψηλότερα των επιπέδων στο αρθρικό υγρό. Τα επίπεδα στο πλάσμα και στο αρθρικό υγρό σχετίζονταν ισχυρά μεταξύ τους. Ενδιαφέρον έχει η διαπίστωση της συσχέτισης των επιπέδων της λεπτίνης στο αρθρικό υγρό με τον αριθμό των λευκοκυττάρων στο υγρό αυτό αλλά όχι συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της λεπτίνης στο πλάσμα και του αριθμού των λευκοκυττάρων στο αίμα [67]. Από την άλλη οι Hizmetli και συν-2007 δε διαπίστωσαν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης πλάσματος σε ασθενείς με ΡΑ συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες (P>0,05) [68]. Επίσης οι Popa και συν-2005 μελετώντας 31 ασθενείς με ΡΑ που συνέκριναν με 18 υγιείς μάρτυρες αναφέρουν μη διαφορά των μέσων τιμών της λεπτίνης ορού (6,0±4,6 έναντι 4,2±2,8 ng/ml στους άνδρες και 15,1 ± 7,9 έναντι 13,4±5,2 ng/ml στις γυναίκες) [69]. Σχετικά με την αδιπονεκτίνη αναφέρθηκαν επίσης υψηλότερα επίπεδά της στους ασθενείς με ΡΑ συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες. Οι Senolt και συν-2006 μελετώντας ομάδα ασθενών με ΡΑ και ομάδα ασθενών με οστεοαρθρίτιδα που συνέκριναν με ομάδα υγιών μαρτύρων διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης ορού των ασθενών με ΡΑ ήταν παρόμοια των επιπέδων των ασθενών με οστεοαρθρίτιδα και υψηλότερα αυτών των υγιών μαρτύρων [70]. Επίσης οι Laurberg και συν-2009 μελέτησαν 114 ασθενείς με ΡΑ (40 ασθενείς με πρόσφατης έναρξης νόσο χωρίς τη χορήγηση τροποποιητικής της νόσου θεραπείας και 74 με χρόνια νόσο) που συνέκριναν με 45 υγιείς μάρτυρες διαπίστωσαν υψηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης στους ασθενείς με πρόσφατης έναρξης και χρόνια ΡΑ [71]. Στη μελέτη των Ebina και συν-2009 σε 90 ασθενείς με ΡΑ και 42 υγιείς μάρτυρες ίδιας ηλικίας και με παρόμοιο ΔΜΣ διαπιστώθηκαν υψηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης στους ασθενείς με σοβαρή ή ήπια ΡΑ συγκριτικά με τους μάρτυρες (P<0,001) [72]. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα της μελέτης των Ozgen και συν-2010 σε 56 ασθενείς με ΡΑ και 29 υγιείς μάρτυρες στην οποία διαπιστώθηκαν υψηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης συγκριτικά με τους μάρτυρες [73]. Αναφέρθηκαν, όχι από όλους τους ερευνητές, υψηλότερα επίπεδα ρεσιστίνης στους ασθενείς με ΡΑ συγκριτικά με τα επίπεδα υγιών μαρτύρων. Οι Senolt και συν-2007 σε ασθενείς με ΡΑ αναφέρουν υψηλότερα επίπεδα ρεσιστίνης ορού συγκριτικά με τα επίπεδα των ασθενών με σπονδυλοαρθροπάθειες ή οστεοαρθρίτιδα (P<0,001) καθώς και υψηλότερα επίπεδα ρεσιστίνης αρθρικού υγρού συγκριτικά με τα επίπεδα των ασθενών με οστεοαρθρίτιδα (P<0,01) [60]. Επίσης οι Migita και συν-2006 μελετώντας 42 ασθενείς με ΡΑ που συνέκριναν με 38 υγιείς μάρτυρες αναφέρουν υψηλότερα επίπεδα ρεσιστίνης στους ασθενείς με ΡΑ [74]. Από τη άλλη οι Forsblad d'Elia και συν-2008 μελέτησαν 88 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΡΑ χωρίς να διαπιστώσουν διαφορά των επιπέδων ρεσιστίνης μεταξύ των ασθενών και των υγιών μαρτύρων [75]. Αναφέρθηκαν επίσης υψηλότερα επίπεδα βασπίνης ορού και αρθρικού υγρού στους ασθενείς με ΡΑ συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες και ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα. Οι Ozgen και συν-2010 σε μελέτη 56 ασθενών με ΡΑ διαπίστωσαν υψηλότερα επίπεδα βασπίνης ορού συγκριτικά με τους 29 υγιείς μάρτυρες [73]. Οι Senolt και συν-2010 μέτρησαν τα επίπεδα της βασπίνης στο αρθρικό υγρό σε 33 ασθενείς με ΡΑ και σε 33 ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα. Τα επίπεδα της βασπίνης βρέθηκαν υψηλότερα στους ασθενείς με ΡΑ (P=0,003) [53]. Στη μελέτη των Otero και συν-2006 σε 18 ασθενείς με ΡΑ που συνέκριναν με 18 υγιείς μάρτυρες διαπιστώθηκαν υψηλότερα επίπεδα πλάσματος λεπτίνης, αδιπονεκτίνης και βισφατίνης/ευοδωτικού της αποικίας των προ-Β λεμφοκυττάρων παράγοντα αλλά όχι ρεσιστίνης [76]. Επίσης στη μελέτη των Klein-Wieringa και συν-2011 σε 253 ασθενείς με ΡΑ μετά παρακολούθησή τους για μια τετραετία, αναφέρθηκε

θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της βισφατίνης/ευοδωτικού της αποικίας των προ-Β λεμφοκυττάρων παράγοντα και της ακτινογραφικής προσβολής των αρθρώσεων ανεξάρτητα από το ΔΜΣ. Παρόμοια συσχέτιση διαπιστώθηκε προκειμένου για τα επίπεδα της IL-6 και του TNFα [77]. Σχετικά με την ομεντίνη στην αναφερθείσα μελέτη των Senolt και συν-2010 τα επίπεδα ομεντίνης αρθρικού υγρού στους ασθενείς με ΡΑ βρέθηκαν χαμηλότερα συγκριτικά με τους ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα (P=0,045) [53].

ΙΙ.2 Συσχέτιση των επιπέδων των αδιποκινών με δημογραφικούς παράγοντες των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Σχετικά με το φύλο και την ηλικία στη μελέτη των Bokarewa και συν-2003 σε ομάδα ασθενών με ΡΑ δε διαπιστώθηκε συσχέτιση των επιπέδων λεπτίνης στο πλάσμα και το αρθρικό υγρό με το φύλο και την ηλικία [67]. Αναφέρθηκε συσχέτιση των επιπέδων λεπτίνης με το ΔΜΣ. Οι Targonska-Stepniak και συν-2008 σε μελέτη 37 ασθενών με ΡΑ διαπίστωσαν υψηλότερη μέση τιμή συγκέντρωσης λεπτίνης ορού στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες καθώς και συσχέτισή της με το ΔΜΣ αλλά μόνον στις γυναίκες [78]. Οι Hizmetli και συν-2007 διαπίστωσαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της λεπτίνης πλάσματος και του ΔΜΣ σε ασθενείς με ΡΑ και υγιείς μάρτυρες (r=0,37 και P=0,018) [68]. Ενδιαφέρουσα είναι η συσχέτιση των επιπέδων λεπτίνης και αδεπονεκτίνης με το σωματικό βάρος και το εκατοστιαίο ποσοστό του λίπους του σώματος. Οι Anders και συν-1999 μελετώντας 58 ασθενείς με ΡΑ διαπίστωσαν συσχέτιση των επιπέδων λεπτίνης ορού με το εκατοστιαίο ποσοστό του λίπους του σώματος (μέτρηση με bioelectrical impedance analysis) [79]. Οι Oranskiy και συν-2012 μελέτησαν 83 ασθενείς ηλικίας 53±5 ετών με ΡΑ σε θεραπεία με μεθοτρεξάτη. Διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης ορού ήταν χαμηλότερα στους υπέρβαρους ή παχύσαρκους ασθενείς συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογικό ΔΜΣ (μέση συγκέντρωση 2,1 μg/mL έναντι 8,9 μg/mL). Οι ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος εμφάνιζαν μέτρια αύξηση της συγκέντρωσης της αδιπονεκτίνης ορού. Στους υπέρβαρους ή παχύσαρκους ασθενείς διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της αδιπονεκτίνης ορού και της μάζας του λίπους του σώματος [80].

ΙΙΙ. Συσχέτιση των επιπέδων των αδιποκινών με τη διάρκεια, την ενεργότητα και τη βαρύτητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Σχετικά με τα επίπεδα λεπτίνης στη μελέτη των Bokarewa και συν-2003 δε διαπιστώθηκε συσχέτιση των επιπέδων λεπτίνης του πλάσματος και του αρθρικού υγρού ομάδας ασθενών με ΡΑ με τη διάρκεια της νόσου [67]. Ιδιαίτερη κλινική σημασία έχει η συσχέτιση των επιπέδων των αδιποκινών με την ενεργότητα της ΡΑ όπως αυτή εκτιμάται με τις τιμές των εργαστηριακών δεικτών φλεγμονής (ΤΚΕ, CRP: C-αντιδρώσας πρωτεΐνης) καθώς και το δείκτη ενεργότητας της νόσου σε 28 αρθρώσεις (Disease Activity Score-28) που υπολογίζεται από την ευαισθησία και τη διόγκωση σε 28 αρθρώσεις, την τιμή της ΤΚΕ ή της CRP και την αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενούς από τον ίδιο τον ασθενή Οι Popa και συν-2005 μέτρησαν τα επίπεδα λεπτίνης, IL6 και CRP κατά την έναρξη της μελέτης και 2 εβδομάδες αργότερα στο αίμα 31 ασθενών με ΡΑ που άρχιζαν τη χορήγηση αντι-TNFα θεραπείας ή εικονικού φαρμάκου. Διαπίστωσαν συσχέτιση των συγκεντρώσεων λεπτίνης πλάσματος με τη φλεγμονή (τη συγκέντρωση της IL6, P<0,008 και των τιμών της CRP, P<0,01) καθώς και με την ενεργότητα της ΡΑ όπως αυτή αξιολογήθηκε με τη μέτρηση των εργαστηριακών δεικτών φλεγμονής και του DAS28 (Disease Activity Score-28) που υπολογίζει την ευαισθησία και τη διόγκωση σε 28 αρθρώσεις, την τιμή της ΤΚΕ ή της CRP (C-αντιδρώσας πρωτεΐνης) και την αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενούς από τον ίδιο τον ασθενή [69]. Οι Lee και συν-2007 μελέτησαν 50 ασθενείς με ΡΑ (26 με υψηλή ενεργότητα με DAS28>3,2 και 24 με χαμηλή υψηλή ενεργότητα με DAS28<3,2) και διαπίστωσαν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης ορού στην ομάδα των ασθενών με υψηλή συγκριτικά με τα επίπεδα της ομάδας των ασθενών με χαμηλή ενεργότητα νόσου (P<0,05). Τα επίπεδα αυτά μετά τη συνεκτίμηση των τιμών του ΔΜΣ σχετίστηκαν με τις τιμές του DAS28 (r=0,363 και 0,368, P<0,05) και της CRP (r=0,433 και 0,472, P<0,05) ενώ ελαττώθηκαν μετά από ικανοποιητικό έλεγχο της ΡΑ με τη θεραπεία (7,8±3,7 έναντι 16,1±12,7 ng/ml, P<0.05) [81].Από την άλλη οι Anders και συν-1999 μελετώντας 58 ασθενείς με ΡΑ που συνέκριναν με 16 υγιείς μάρτυρες δε διαπίστωσαν διαφορά των επιπέδων λεπτίνης ορού μεταξύ των 25 ασθενών με μέτρια (DAS=3,6±0,5) συγκριτικά με τα επίπεδα των 33 ασθενών με χαμηλή ενεργότητα νό-

σου (DAS=1,8±0,5) και τους μάρτυρες [79]. Επίσης οι Hizmetli και συν-2007 σε μελέτη 31 ασθενών με ΡΑ δε διαπίστωσαν συσχέτιση των επιπέδων λεπτίνης πλάσματος και αρθρικού υγρού με τη διάρκεια και την ενεργότητα της νόσου (τα επίπεδα ΤΚΕ και CRP) [68]. Σχετικά με τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης στη μελέτη των των Ozgen και συν-2010 αναφέρθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αδιπονεκτίνης και της ενεργότητας της ΡΑ (τις τιμές του DAS-28) καθώς και με τα επίπεδα της IL-6 [73], ενώ στη μελέτη των Laurberg και συν-2009 δε διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αδιπονεκτίνης και της ενεργότητας της ΡΑ [71]. Σχετικά με τα επίπεδα της ρεσιστίνης στη μελέτη των Migita και συν-2006 διαπιστώθηκε συσχέτιση των επιπέδων ρεσιστίνης ορού με την ενεργότητα της ΡΑ (την ΤΚΕ και την CRP) καθώς και με τα επίπεδα του TNFα στην συστηματική κυκλοφορία των ασθενών [74]. Στη μελέτη επίσης των Senolt και συν-2007 τα επίπεδα της ρεσιστίνης ορού σχετίστηκαν με την ενεργότητα της ΡΑ [CRP (r=0,53, P<0,02) και DAS28 (r=0,44, P<0,05)] [60] ενώ στη μελέτη των Forsblad d'Elia και συν-2008 αναφέρθηκε συσχέτιση των επιπέδων της ρεσιστίνης με την αρθρική προσβολή στον ακτινογραφικό έλεγχο (αξιολόγηση με Larsen σκορ), τα επίπεδα IL-1Ra και του TNFα, τις τιμές της CRP καθώς και τη χορήγηση κορτικοστεροειδών [75]. Από την άλλη στη μελέτη των Giles και συν-2009 σε 197 ασθενείς με ΡΑ δε διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της ρεσιστίνης και της αρθρικής ακτινογραφικής προσβολής των άκρων χεριών και άκρων ποδιών όπως αυτή αξιολογήθηκε με τη χρήση της βαθμονομικής μεθόδου Sharp/van der Heijde [82]. Σχετικά με τη συσχέτιση των επιπέδων άλλων αδιποκινών. Οι Senolt και συν-2010 σε ομάδα ασθενών με ΡΑ αναφέρουν συσχέτιση των επιπέδων βασπίνης με την ενεργότητα της ΡΑ (DAS28 r=0,320 και P=0,070) καθώς και τα επίπεδα της CRP στον ορό και τον αριθμό των λευκοκυττάρων στο αρθρικό υγρό. Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε επίσης συσχέτιση των επιπέδων της ομεντίνης του αρθρικού υγρού ασθενών με ΡΑ με τα επίπεδα της CRP στον ορό και τον αριθμό των λευκοκυττάρων στο αρθρικό υγρό [53]. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η συσχέτιση των επιπέδων των αδιποκινών με τη διαβρωτική βλάβη αρθρώσεων όπως αυτή αποκαλύπτεται απεικονιστικά.

Στη μελέτη των Ebina και συν-2009 σε 90 ασθενείς με ΡΑ που συνέκριναν με 42 υγιείς μάρτυρες ίδιας ηλικίας και με παρόμοιο ΔΜΣ διαπιστώθηκαν υψηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης στην ομάδα των ασθενών με σοβαρή διαβρωτική αρθρική βλάβη στον ακτινογραφικό έλεγχο συγκριτικά με την ομάδα των ασθενών με ήπια ΡΑ (P<0,01) [72]. Οι Giles και συν-2011 μελέτησαν 152 ασθενείς με ΡΑ από τους οποίους οι 85 (56%) εμφάνιζαν ακτινογραφικά βλάβη (Sharp-van der Heijde Score >0 μονάδες). Οι ασθενείς μελετήθηκαν με ακτινογραφίες άκρων χεριών και άκρων ποδιών κατά την έναρξη της μελέτης και 39±4 μήνες αργότερα. Διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αδιπονεκτίνης ορού και της ακτινογραφικής εξέλιξης της αρθρικής προσβολής. Αυτό ιδιαίτερα στους ασθενείς που βρίσκονταν στο υψηλότερο τεταρτημόριο των επιπέδων αδιπονεκτίνης συγκριτικά με αυτούς που βρίσκονταν στο χαμηλότερο τεταρτημόριο (OR=5,75 και P=0,002) [83]. Οι Klein-Wieringa και συν-2011 μελέτησαν 253 ασθενείς με ΡΑ και διαπίστωσαν θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της αδιπονεκτίνης και της ακτινογραφικής προσβολής των αρθρώσεων (ανεξάρτητα από τις τιμές του ΔΜΣ) μετά παρακολούθηση για μια τετραετία. Παρόμοια συσχέτιση διαπιστώθηκε και προκειμένου για τα επίπεδα της IL-6 και του TNFα [77]. Όπως αναφέρθηκε στη μελέτη των Forsblad d'Elia και συν-2008 διαπιστώθηκε συσχέτιση των επιπέδων της ρεσιστίνης με την αρθρική προσβολή στον ακτινογραφικό έλεγχο (αξιολόγηση με Larsen σκορ) [75].Από την άλλη στη μελέτη των Giles και συν-2009 σε 197 ασθενείς με ΡΑ δε διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της λεπτίνης και της αρθρικής ακτινογραφικής προσβολής των άκρων χεριών και άκρων ποδιών όπως αυτή αξιολογήθηκε με τη χρήση της βαθμονομικής μεθόδου Sharp/van der Heijde [82]. Επίσης στην προαναφερθείσα μελέτη των Hizmetli και συν-2007 δε διαπιστώθηκε συσχέτιση των επιπέδων λεπτίνης πλάσματος και αρθρικού υγρού με την απεικόνιση ακτινογραφικά αρθρικής διαβρωτικής βλάβης [68].

Σχετικά με τη συσχέτιση των επιπέδων αδιποκινών με την ανίχνευση ρευματοειδούς παράγοντα και anti-CCPs αντισωμάτων στους ασθενείς με ΡΑ στη μελέτη των Klein-Wieringa και συν-2011 σε 253 ασθενείς με ΡΑ αναφέρθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της αδιπονεκτίνης και των επιπέδων anti-CCPs αντισωμάτων [77]. Στη μελέτη επίσης των Senolt και συν-2010 διαπιστώθηκε συσχέτιση των επιπέδων της ομεντίνης του αρθρικού υγρού ασθενών με ΡΑ με την ανίχνευση anti-CCPs αντισωμάτων (r=0,398, P=0,029) καθώς και την ανίχνευση ρευματοειδούς παράγοντα (r=0,592, P<0,001) [53]. Από την άλλη στη μελέτη των Hizmetli και συν-2007 δε διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων λεπτίνης πλάσματος και αρθρικού υγρού με την ανίχνευση ρευματοειδούς παράγοντα [68].

IV. Επίδραση της χορήγησης αντιρρευματικών φαρμάκων στους ασθενείς με ΡΑ στα επίπεδα των αδιποκινών

Αναφέρθηκε επίδραση των αντιρρευματικών φαρμάκων στα επίπεδα των αδιποκινών. Οι Bokarewa και συν-2003 σε μελέτη 76 ασθενών με ΡΑ διαπίστωσαν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης πλάσματος στους ασθενείς που έπαιρναν μεθοτρεξάτη καθώς και χαμηλότερα επίπεδα λεπτίνης πλάσματος που έπαιρναν άλλα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν έπαιρναν τέτοια φάρμακα (P=0,0005) [67]. Επίσης οι Laurberg και συν-2009 σε 114 ασθενείς με ΡΑ (40 ασθενείς με πρόσφατης έναρξης νόσο χωρίς τη χορήγηση τροποποιητικής της νόσου θεραπείας και 74 με χρόνια νόσο) στην ομάδα των ασθενών με χρόνια ΡΑ διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση μεθοτρεξάτης για 23 εβδομάδες οδήγησε σε κατά 13% αύξηση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης (από 9,7±4,5 mg/l την εβδομάδα 0 σε 11,0±4,5 mg/l την εβδομάδα 28) [71]. Σχετικά με τη χορήγηση αντι-TNFα θεραπείας οι Harle και συν-2006 μελέτησαν 32 ασθενείς με ΡΑ σε θεραπεία με adalimumab από 12 εβδομάδων σε συνδυασμό με τη χορήγηση μεθοτρεξάτης και στους 16 από κορτικοστεροειδές η οποία οδήγησε σε σημαντική υποχώρηση της αρθρικής φλεγμονής. Δε διαπιστώθηκε μεταβολή των επιπέδων λεπτίνης και αδιπονεκτίνης ούτε συσχέτισή τους με τον αριθμό των επώδυνων ή διογκωμένων αρθρώσεων, τις τιμές της CRP και τα επίπεδα της IL6. Στους ασθενείς που δεν έπαιρναν κορτικοστεροειδή διαπιστώθηκαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης συγκριτικά με τους ασθενείς που έπαιρναν κορτικοστεροειδή, παρά το γεγονός ότι είχαν παρόμοιο ΔΜΣ [84]. Οι Popa και συν-2005 μέτρησαν τα επίπεδα λεπτίνης, IL6 και CRP κατά την έναρξη της μελέτης και 2 εβδομάδες αργότερα στο αίμα 31 ασθενών με ΡΑ που άρχιζαν τη χορήγηση αντι-TNF θεραπείας ή εικονικού φαρμάκου. Δε διαπίστωσαν επίδραση της anti-TNF θεραπείας στα επίπεδα λεπτίνης ορού παρά το γεγονός ότι αυτή συνοδεύτηκε από μείωση της ενεργότητας της νόσου (σημαντική μείωση των επιπέδων IL6 και CRP) [69].

Οι Popa και συν-2009 πάλι μελέτησαν 58 ασθενείς με ΡΑ σε αντι-TNFα θεραπεία και 58 υγιείς μάρτυρες ίδιου φύλου, παρόμοιας ηλικίας και παρόμοιου ΔΜΣ. Μετρήθηκαν τα επίπεδα λεπτίνης και αδιπονεκτίνης κατά την έναρξη της θεραπείας, καθώς και 2 εβδομάδες και ένα εξάμηνο αργότερα. Δε διαπιστώθηκε επίδραση της θεραπείας αυτής στα επίπεδα πλάσματος της λεπτίνης και αδιπονεκτίνης. Στην ομάδα των ασθενών όμως που έπαιρναν επιπλέον κορτικοστεροειδή παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης στους 6 μήνες μετά την έναρξη της αντι-TNFα θεραπείας (P<0,025) [85].Οι Derdemezis και συν-2009 μελέτησαν 30 γυναίκες με ΡΑ που συνέκριναν με 30 υγιείς μάρτυρες παρόμοιας ηλικίας και ΔΜΣ. Μέτρησαν τα επίπεδα πλάσματος της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης πριν και ένα εξάμηνο μετά την έναρξη αντι-TNFα θεραπείας με infliximab. Η χορήγηση του φαρμάκου δε συνοδεύτηκε από μεταβολή των επιπέδων της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης [86]. Μη μεταβολή των επιπέδων λεπτίνης στο πλάσμα των ασθενών με ΡΑ μετά τη χορήγηση infliximab αναφέρθηκε επίσης από τους Gonzalez-Gay και συν-2008, 2009 [87,88]. Οι Nagashima και συν-2008 σε 56 ασθενείς σε θεραπεία με Infliximab και σε 28 ασθενείς σε θεραπεία με Etanercept μέτρησαν τα επίπεδα αδιπονεκτίνης (ολικής και της υψηλού μοριακού βάρους) πλάσματος πριν, ένα δίμηνο και στη διάρκεια της παρακολούθησης (μετά μέση περίοδο 7,2±3 μήνες, από 3 ως 13 μήνες). Μετρήθηκαν επίσης τα επίπεδα της ολικής αδιπονεκτίνης σε 37 ασθενείς με σταθερής δραστηριότητας ΡΑ που δεν υποβλήθηκαν σε αντι-TNFα θεραπεία καθώς και 19 υγιείς μάρτυρες. Κατά την έναρξη της μελέτης δε διαπιστώθηκε διαφορά των επιπέδων ολικής αδιπονεκτίνης μεταξύ των υγιών μαρτύρων και των ασθενών με ΡΑ. Στο σύνολο των ασθενών δε διαπιστώθηκε επίδραση της θεραπείας με Infliximab ή με Etanercept στα επίπεδα της ολικής και της υψηλού μοριακού βάρους αδιπονεκτίνης πλάσματος. Διαπιστώθηκε ωστόσο σημαντική τους αύξηση μόνο στην ομάδα των γυναικών ασθενών [89].

Επιγραμματικά

- Το υπερβολικό σωματικό βάρος/παχυσαρκία σχετίστηκε (όχι σε όλες τις μελέτες) με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ), ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες όπως το κάπνισμα, κ.ά. Αναφέρθηκε επίσης ρόλος στη φλεγμονή των ασθενών με ΡΑ, του λιπώδους ιστού που εντοπίζεται στις αρθρώσεις.
- 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. Εκκρίνει μια σειρά ουσιών όπως αδιπονεκτίνες και προφλεγμονώδεις (που προάγουν τη φλεγμονή)

παράγοντες όπως κυτταροκίνες, χυμοκίνες, κ.ά.

- Οι αδιποκίνες αποτελούν πρωτεΐνες που παράγονται από τα λιποκύτταρα του λευκού λιπώδους ιστού. 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.
- Αναφέρθηκε συμμετοχή τους στη διαδικασία της φλεγμονής, ενισχύοντας τον πολλαπλασιασμό και την προσέλευση στις θέσεις φλεγμονής κυττάρων όπως τα ουδετερόφιλα λευκοκύτταρα και τα λεμφοκύτταρα, αυξάνοντας την παραγωγή προφλεγμονωδών (όπως IL-1β, IL-6, IL-8, IL-15, IL-17, IL-23 και TNFα) αλλά και αντιφλεγμονωδών (όπως IL-10) κυτταροκινών, καθώς και αυξητικών παραγόντων, χυμοκινών και προσταγλανδινών. Αναφέρθηκε επίσης ότι αυξάνουν την παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνασών οι οποίες συμμετέχουν στην προσβολή του αρθρικού χόνδρου των ασθενών με ΡΑ.
- Στην πλειονότητα των μελετών διαπιστώθηκαν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης στο πλάσμα και το αρθρικό υγρό των ασθενών με ΡΑ συγκριτικά με τα επίπεδα σε υγιείς μάρτυρες ή ασθενών με οστεοαρθρίτιδα. Τα επίπεδά τους σχετίστηκαν με την ενεργότητα (ΤΚΕ, CRP, DAS-28, IL-6, TNFα) και τη σοβαρότητα (ακτινογραφική αρθρική προσβολή) της ΡΑ.
- Παρατηρήθηκε επίσης συσχέτισή τους με την ανίχνευση ρευματοειδούς παράγοντα και αυτοαντισωμάτων κατά του πεπτιδίου της κιτρουλιωμένου πεπτιδίου (antibodies against cyclic citrullinated peptide: anti-CCPs).
- Μεταβολή των επιπέδων των αδιποκινών αναφέρθηκε μετά τη χορήγηση αντιρρευματικών φαρμάκων όπως μεθοτρεξάτης (υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης και αδιπονεκτίνης πλάσματος) και αντι-TNFα θεραπείας (στην πλειονότητα ωστόσο των μελετών δε διαπιστώθηκε επίδρασή της στα επίπεδα των αδιποκινών).

Συμπεράσματα

Οι αδιποκίνες αποτελούν πρωτεΐνες που παράγονται από τα λιποκύτταρα του λευκού λιπώδους ιστού. Σε αυτές περιλαμβάνονται 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. Αναφέρθηκε συμμετοχή τους στη διαδικασία της φλεγμονής, ενισχύοντας τον πολλαπλασιασμό και την προσέλευση στις θέσεις φλεγμονής κυττάρων όπως τα ουδετερόφιλα λευκοκύτταρα και τα λεμφοκύτταρα, αυξάνοντας την παραγωγή προφλεγμονωδών (όπως IL-1β, IL-6, IL-8, IL-15, IL-17, IL-23 και TNFα) αλλά και αντιφλεγμονωδών (όπως IL-10) κυτταροκινών, καθώς και αυξητικών παραγόντων, χυμοκινών και προσταγλανδινών. Αναφέρθηκε επίσης ότι αυξάνουν την παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνασών οι οποίες συμμετέχουν στην προσβολή του αρθρικού χόνδρου των ασθενών με ΡΑ. Στην πλειονότητα των μελετών διαπιστώθηκαν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης στο πλάσμα και το αρθρικό υγρό των ασθενών με ΡΑ συγκριτικά με τα επίπεδα σε υγιείς μάρτυρες ή ασθενών με οστεοαρθρίτιδα. Τα επίπεδά τους σχετίστηκαν με την ενεργότητα (ΤΚΕ, CRP, DAS-28, IL-6, TNFα) και τη σοβαρότητα (ακτινογραφική αρθρική προσβολή) της ΡΑ. Παρατηρήθηκε επίσης συσχέτισή τους με την ανίχνευση ρευματοειδούς παράγοντα και αυτοαντισωμάτων κατά του πεπτιδίου της κιτρουλιωμένου πεπτιδίου (antibodies against cyclic citrullinated peptide: anti-CCPs). Μεταβολή των επιπέδων των αδιποκινών αναφέρθηκε μετά τη χορήγηση αντιρρευματικών φαρμάκων όπως μεθοτρεξάτης (υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης και αδιπονεκτίνης πλάσματος) και αντι-TNFα θεραπείας (στην πλειονότητα ωστόσο των μελετών δε διαπιστώθηκε επίδρασή της στα επίπεδα των αδιποκινών).

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. Kontny E, Plebanczyk M, Lisowska B, et al. Comparison of rheumatoid articular adipose and synovial tissue reactivity to proinflammatory stimuli: contribution to adipocytokine network. Ann Rheum Dis 2012; 71:262-7.
2. 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.
3. Schäffler A, Schölmerich J. Innate immunity and adipose tissue biology. Trends Immunol 2010; 31:228-35.
4. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. M ol Cell Endocrinol 2010; 316:129-39 .
5. Gomez R, Lago F, Gomez-Reino J, et al. A dipokines in the skeleton: influence on cartilage function and joint degenerative diseases. J Mol Endocrinol 2009; 43:11-18.
6. Gustafson B. Adipose tissue, infl ammation and atherosclerosis. J Atheroscler Thromb 2010; 17:332-41.
7. Iozzo P. Viewpoints on the way to the consensus session: where does insulin resistance start? The adipose tissue. Diabetes Care 2009; 32(Suppl.2):S168-73.
8. Fain JN. Release of inflammatory mediators by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily by the nonfat cells: a review. Mediators Inflamm 2010; 2010:513948.
9. Kaipiainen-Seppanen O, Kautiainen H. Declining trend in the incidence ofrheumatoid factor-positive rheumatoid arthritis in Finland 1980-2000. J Rheumatol 2006; 33:2132-8.
10. de Hair MJ, Landewé RB, van de Sande MG, van Schaardenburg D, van Baarsen LG, Gerlag DM, Tak PP. Smoking and overweight determine the likelihood of developing rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2013; 72:1654-1658.
11. Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ, et al. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. Arthritis Rheum 1997; 40:1955-61.
12. Voigt LF, Koepsell TD, Nelson JL, et al. Smoking, obesity, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis. Epidemiology 1994; 5:525-32.
13. Crowson CS, Matteson EL, Davis JM III, et al. Obesity fuels the upsurge in rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) Published Online First: 18 Apr 2012. doi:10.1002/acr.21660.
14. Cerhan JR, Saag KG, Criswell LA, et al. Blood transfusion, alcohol use, and anthropometric risk factors for rheumatoid arthritis in older women. J Rheumatol 2002; 29:246-54.
15. Hernandez AM, Liang MH, Willett WC, et al. Reproductive factors, smoking, and the risk for rheumatoid arthritis. Epidemiol 1990; 1:285-91.
16. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. Arthritis Res Ther 2006; 8:R133.
17. Wesley A, Bengtsson C, Elkan AC, et al. Association between overweight, obesity, ACPA positive and ACPA negative Rheumatoid Arthritis, results from the EIRA case-control study. Arthritis Care Res (Hoboken) Published Online First: 5 Jun 2012. doi:10.1002/acr.21749.
18. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nat Rev Immunol 2011; 11:85-97.
19. Falsetti P, Frediani B, Acciai C, et al. Ultrasonography and magnetic resonance imaging of heel fat pad inflammatory-oedematous lesions in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 2006; 35:454-8.
20. Clements K M, Ball AD, Jones HB, et al. Cellular and histopathological changes in the infrapatellar fat pad in the monoiodoacetate model of osteoarthritis pain. Osteoarthr Cartil 2009; 17:805-12.
21. Ushiyama T, Chano T, Inoue K, et al. Cytokine production in the infrapatellar fat pad: another source of cytokines in knee synovial fluids. Ann Rheum Dis 2003; 62:108-12.
22. 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.
23. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. J Allergy Clin Immunol 2005; 115:911-9.
24. Stofkova A. Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity. Endocr Regul 2009; 43:157-68.
25. Krysiak R, Handzlik-Orlik G, Okopien B. The role of adipokines in connective tissue diseases. Eur

J Nutr 2012; 51(5):513-28.
26. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994; 372:425-432.
27. Otero M, Lago R, Lago F, Casanueva FF, Dieguez C, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights. FEBS Lett 2005; 579:295-301.
28. Caldefie-Chezet F, Poulin A, Tridon A, Sion B, Vasson MP. Leptin: a potential regulator of polymorphonuclear neutrophil bactericidal action? J Leukoc Biol 2001; 69:414-8.
29. Garaulet M, Hernández-Morante JJ, de Heredia FP, Tébar FJ. Adiponectin, the controversial hormone. Public Health Nutr 2007; 10:1145-1150.
30. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Kita S, Ito Y, Hada Y, Uchida S, Tsuchida A, Takekawa S, Kadowaki T. Generation of globular fragment of adiponectin by leukocyte elastase secreted by monocytic cell line THP-1. Endocrinology 2005; 146:790-796.
31. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. Mol Cell Endocrinol 2010; 316:129-39.
32. Liu Y, Michael MD, Kash S, Bensch WR, Monia BP, Murray SF, et al. Deficiency of adiponectin receptor 2 reduces diet-induced insulin resistance but promotes type 2 diabetes. Endocrinology 2007; 148:683-92.
33. Ajuwon KM, Banz W, Winters TA. Stimulation with peptidoglycan induces interleukin 6 and TLR2 expression and a concomitant down regulation of expression of adiponectin receptors 1 and 2 in 3T3-L1 adipocytes. J Inflamm (Lond) 2009; 6:8.
34. 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
35. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. Clin Chim Acta 2007; 380:24-30.
36. Guerre-Millo M. Adiponectin: an update. Diabetes Metab 2008; 34:12-18.
37. Steffens S, Mach F. Adiponectin and adaptive immunity: linking the bridge from obesity to atherogenesis. Circ Res 2008; 102:140-142.
38. Toussirot E, Streit G, Wendling D. The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint diseases. Curr Med Chem 2007; 14:1095-1100.
39. Fantuzzi G. Adiponectin and inflammation: consensus and controversy. J Allergy Clin Immunol 2008; 121:326-330.
40. Neumeier M, Weigert J, Schaffler A, Wehrwein G, Muller-Ladner U, Scholmerich J, et al. Different effects of adiponectin isoforms in human monocytic cells. J Leukoc Biol 2006; 79:803-8.
41. Kobayashi H, Ouchi N, Kihara S, Walsh K, Kumada M, Abe Y, et al. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. Circ Res 2004; 94:e27-31.
42. Frommer KW, Zimmermann B, Meier FM, Schroder D, Heil M, Schaffler A, et al. Adiponectin-mediated changes in effector cells involved in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2010; 62:2886-99.
43. Kitahara K, Kusunoki N, Kakiuchi T, Suguro T, Kawai S. Adiponectin stimulates IL-8 production by rheumatoid synovial fibroblasts. Biochem Biophys Res Commun 2009; 378:218-23.
44. Tang CH, Chiu YC, Tan TW, Yang RS, Fu WM. Adiponectin enhances IL-6 production in human synovial fibroblast via anAdipoR1 receptor, AMPK, p38, and NF-kB pathway. J Immunol 2007; 179:5483-92.
45. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Considine RV et al. Resistin/Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptorgamma action in humans. Diabetes 2001; 50:2199-2202.
46. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. Biochem Biophys Res Commun 2003; 300:472-476.
47. Nagaev I, Bokarewa M, Tarkowski A, Smith U. Human resistin is a systemic immune-derived proinflammatory cytokine targeting both leukocytes and adipocytes. PLoS ONE 2006; 1:E31.
48. Kaser S, Kaser A, Sandhofer A, Ebenbichler CF, Tilg H, Patsch JR. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. Biochem Biophys Res Commun 2003; 309:286-290.
49. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. J Immunol 2005;

174:5789-5795.
50. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. J Allergy Clin Immunol 2005; 115:911-919.
51. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, et al. Visfatin, an adipocytokine with pro-inflammatory and immunomodulating properties. J Immunol 2007; 178:1748-58.
52. Ognjanovic S, Ku TL, Bryant-Greenwood GD. Pre-B-cell colonyenhancing factor is a secreted cytokine-like protein from the human amniotic epithelium. Am J Obstet Gynecol 2005; 193:273-82.
53. Senolt L, Polanska M, Filkova M, Oslejskova L, Pavelka K, Gay S et al. Vaspin and omentin: new adipokines differentially regulated at the site of inflammation in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2010; 69:1410-1411.
54. 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.
55. Kralisch S, Weise S, Sommer G, Lipfert J, Lossner U, Bluher M et al. Interleukin-1beta induces the novel adipokine chemerin in adipocytes in vitro. Regul Pept 2009; 154:102-106.
56. Conde J, Gomez R, Bianco G, Scotece M, Lear P, Dieguez C 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.
57. Sommer G, Weise S, Kralisch S, Scherer PE, Lössner U, Blüher M, et al. The adipokine SAA3 is induced by interleukin-1beta in mouse adipocytes. J Cell Biochem 2008; 104:2241-2247. doi: 10.1002/jcb.21782.
58. Senolt L, Pavelka K, Housa D, Haluzik M. Increased adiponectin is negatively linked to the local inflammatory process in patients with rheumatoid arthritis. Cytokine 2006; 35:247-252.
59. Choi HM, Lee YA, Lee SH, Hong SJ, Hahm DH, Choi SY, et al. Adiponectin may contribute to synovitis and joint destruction in rheumatoid arthritis by stimulating vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase-1, and matrix metalloproteinase-13 expression in fibroblast-like synoviocytes more than proinflammatory mediators. Arthritis Res Ther 2009; 11:R161.
60. Senolt L, Housa D, Vernerová Z, et al. Resistin in rheumatoid arthritis synovial tissue, synovial fluid and serum. Ann Rheum Dis 2007; 66(4):458-63.
61. Brentano F, Schorr O, Ospelt C, Stanczyk J, Gay RE, Gay S, et al. Pre-B cell colony-enhancing factor/visfatin, a new marker of inflammation in rheumatoid arthritis with proinflammatory and matrix-degrading activities. Arthritis Rheum 2007; 56:2829-39.
62. Meier FM, Frommer KW, Peters MA, Brentano F, Lefèvre S, Schröder D, Kyburz D, Steinmeyer J, Rehart S, Gay S, Müller-Ladner U, Neumann E. Visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor (PBEF), a proinflammatory and cell motility-changing factor in rheumatoid arthritis. J Biol Chem 2012; 287(34):28378-85.
63. Eisinger K, Bauer S, Schäffler A, Walter R, Neumann E, Buechler C, Mu¨ller-Ladner U, Frommer KW. Chemerin induces CCL2 and TLR4 in synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Exp Mol Pathol 2012; 92:90-96.
64. Gupta K, Shukla M, Cowland JB, Malemud CJ, Haqqi TM. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is expressed in osteoarthritis and forms a complex with matrix metalloproteinase 9. Arthr Rheum 2007; 56:3326-3335.
65. Vallon R, Freuler F, Desta-Tsedu N, Robeva A, Dawson J, Wenner P et al. Serum amyloid A (apoSAA) expression is up-regulated in rheumatoid arthritis and induces transcription of matrix metalloproteinases. J Immunol 2001; 166:2801-2807.
66 Seven A, Guzel S, Aslan M, Hamuryudan V. Serum and synovial fluid leptin levels and markers of inflammation in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2009; 29:743-747.
67. Bokarewa M, Bokarew D, Hultgren O, Tarkowski A. Leptin consumption in the inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 62:952-956.
68. Hizmetli S, Kisa M, Gokalp N, Bakici MZ. Are plasma and synovial fluid leptin levels correlated with disease activity in rheumatoid arthritis? Rheumatol Int 2007; 27:335-8.
69. Popa C, Netea MG, Radstake TR, van Riel PL, Barrera P, van der Meer JW. Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2005; 64:1195-1198.
70. Senolt L, Pavelka K, Housa D, Haluzik M.

Increased adiponectin is negatively linked to the local inflammatory process in patients with rheumatoid arthritis. Cytokine 2006; 35:247-252.
71. Laurberg TB, Frystyk J, Ellingsen T, Hansen IT, Jorgensen A, Tarp U, et al. Plasma adiponectin in patients with active, early, and chronic rheumatoid arthritis who are steroid- and disease-modifying antirheumatic drug-naive compared with patients with osteoarthritis and controls. J Rheumatol 2009; 36:1885-91.
72. Ebina K, Fukuhara A, Ando W, Hirao M, Koga T, Oshima K et al. Serum adiponectin concentrations correlate with severity of rheumatoid arthritis evaluated by extent of joint destruction. Clin Rheumatol 2009; 28:445-451.
73. Ozgen M, Koca SS, Dagli N, Balin M, Ustundag B, Isik A. Serum adiponectin and vaspin levels in rheumatoid arthritis. Arch Med Res 2010; 41:457-463.
74. Migita K, Maeda Y, Miyashita T, Kimura H, Nakamura M, Ishibashi H et al. The serum levels of resistin in rheumatoid arthritis patients. Clin Exp Rheumatol 2006; 24:698-701.
75. Forsblad d'Elia H, Pullerits R, Carlsten H, Bokarewa M. Resistin in serum is associated with higher levels of IL-1Ra in post-menopausal women with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2008; 47:1082-1087.
76. Otero M, Lago R, Gomez R, Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino JJ et al. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006; 65:1198-1201.
77. Klein-Wieringa IR, van der Linden MP, Knevel R, Kwekkeboom JC, van Beelen E, Huizinga TW et al. Baseline serum adipokine levels predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2011; 63:2567-2574.
78. Targonska-Stepniak B, Majdan M, Dryglewska M. Leptin serum levels in rheumatoid arthritis patients: relation to disease duration and activity. Rheumatol Int 2008; 28:585-591.
79. Anders HJ, Rihl M, Heufelder A, Loch O, Schattenkirchner M. Leptin serum levels are not correlated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. Metabolism 1999; 48:745-748.
80. Oranskiy SP, Yeliseyeva LN, Tsanaeva AV, Zaytseva NV. Body composition and serum levels of adiponectin, vascular endothelial growth factor, and interleukin-6 in patients with rheumatoid arthritis. Croat Med J 2012; 53(4):350-6.
81. Lee SW, Park MC, Park YB, Lee SK. Measurement of the serum leptin level could assist disease activity monitoring in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2007; 27:537-40.
82. Giles JT, Allison M, Bingham CO III, Scott WM Jr, Bathon JM. Adiponectin is a mediator of the inverse association of adiposity with radiographic damage in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2009; 61:1248-1256.
83. Giles JT, van der Heijde DM, Bathon JM. Association of circulating adiponectin levels with progression of radiographic joint destruction in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2011; 70:1562-1568.
84. Harle P, Sarzi-Puttini P, Cutolo M, Straub RH. No change of serum levels of leptin and adiponectin during anti-tumour necrosis factor antibody treatment with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006; 65:970-1.
85. Popa C, Netea MG, de Graaf J, van den Hoogen FH, Radstake TR, Toenhake-Dijkstra H et al. Circulating leptin and adiponectin concentrations during tumor necrosis factor blockade in patients with active rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2009; 36:724-730.
86. Derdemezis CS, Filippatos TD, Voulgari PV, Tselepis AD, Drosos AA, Kiortsis DN. Effects of a 6-month infliximab treatment on plasma levels of leptin and adiponectin in patients with rheumatoid arthritis. Fundam Clin Pharmacol 2009; 23:595-600.
87. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Unzueta MT, Gonzalez-Juanatey C, Miranda-Filloy JA, Vazquez-Rodriguez TR, De Matias JM et al. Anti-TNF-alpha therapy modulates resistin in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2008; 26:311-316.
88. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Unzueta MT, Berja A, Gonzalez-Juanatey C, Miranda-Filloy JA, Vazquez-Rodriguez TR et al. Anti-TNF-alpha therapy does not modulate leptin in patients with severe rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2009; 27:222-228.
89. Nagashima T, Okubo-Fornbacher H, Aoki Y, Kamata Y, Kimura H, Kamimura T et al. Increase in plasma levels of adiponectin after administration of anti-tumor necrosis factor agents in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2008; 35:936-938.

ΟΣΤΟΥΝ (2014) 25 (2): 68-81 Ανασκόπηση

Η μακροχρόνια αντιμετώπιση της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης με διφωσφονικά

Σ.Π. ΓΑΛΑΝΑΚΟΣ, Γ.Α. ΜΑΧΑΙΡΑΣ
Δ' Ορθοπαιδική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Απικής ΚΑΤ, Αθήνα, Ελλάδα

Περίληψη

Η οστεοπόρωση αποτελεί μια εξελικτική οστική διαταραχή η οποία συχνά απαιτεί μακροχρόνια αντιμετώπιση. Εντούτοις, δεν έχει τεκμηριωθεί επί του παρόντος κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τη βέλτιστη διάρκεια φαρμακευτικής θεραπείας καθώς και κριτήρια διακοπής ή διαφοροποίησης αυτής. Δεδομένου ότι τα διφωσφονικά αποτελούν τη συνηθέστερη κατηγορία φαρμάκου που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση οστεοπόρωσης, μελετήθηκαν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα αυτής της θεραπείας σε μεπεμηνοπαυσιακές οστεοπορωτικές γυναίκες καθώς και συστάσεις που μπορεί να απορρέουν από αυτή τη μελέτη σχετιζόμενες με τη συγκεκριμένη θεραπευτική παρέμβαση. Οι κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η χρήση των διφωσφονικών είχε ευεργετική αντικαταγματική δράση καθώς και θετική επίδραση στην οστική πυκνότητα (BMD) και πέραν των 3 ετών θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκε κάποιο ανεπιθύμητο γεγονός σε αυτές τις μελέτες και φάνηκε ότι το προφίλ των διφωσφονικών σχετικά με την χορήγηση/ανοχή παραμένει ευνοϊκό. Τα στοιχεία από τις μελέτες επέκτασης της αλενδρονάτης και του ζολενδρονικού οξέος επίσης έδειξαν ευνοϊκή αντί-καταγματική επίδραση στους ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία για 3 έως 5 έτη μετά από προηγηθείσα 3 έως 5 ετών περίοδο θεραπείας. Οι ασθενείς που είχαν T-score <-2.5 ή είχαν υποστεί ένα νέο κάταγμα, ενώ βρίσκονταν σε θεραπεία, πρέπει να συνεχίσουν την αγωγή, ενώ οι ασθενείς με T-score >-2.5 θα μπορούσαν να επανεκτιμηθούν ώστε ενδεχομένως να διακοπεί η θεραπείας με την προϋπόθεση να πραγματοποιείται έλεγχος του οστικού μεταβολισμού. Η χρονική διάρκεια καθώς και η πιθανή διακοπή της θεραπείας πρέπει να εξατομικεύονται για τον κάθε ασθενή βασισμένες στην ανταπόκρισή τους στην εκάστοτε αγωγή, την αποτελεσματικότητα σχετικά με μείωση του καταγματικού κινδύνου, καθώς επίσης συνυπολογιζόμενων και των συνοδών παθήσεων.

Λέξεις κλειδιά: Οστεοπόρωση, Διφωσφονικά, Μακροχρόνια θεραπεία, Αποτελεσματικότητα, Ασφάλεια

Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with bisphosphonates

S.P. GALANAKOS, G.A. MACHERAS
Fourth Orthopaedic Department, KAT General Hospital, Athens, Greece

Summary

Osteoporosis is a progressive skeletal disorder that requires long-term treatment. However, there is little guidance regarding optimal treatment duration and what the treatment discontinuation and retreatment criteria should be. Given that bisphosphonates are the most commonly prescribed class of agent for the treatment of osteoporosis, the long-term data relating to these therapies and discussed the considerations for using bisphosphonates in postmenopausal women with osteoporosis was reviewed. Clinical studies in postmenopausal women with osteoporosis showed that long-term use of bisphosphonates resulted in persistent antifracture and bone mineral density (BMD) increasing effects beyond 3 years of treatment. No unexpected adverse events were identified in these studies and the long-term tolerability profiles of bisphosphonates remain favorable. Data from the withdrawal extension studies of alendronate and zoledronic acid also showed that residual fracture benefits were seen in patients who discontinued treatment for 3 to 5 years after an initial 3- to 5-year treatment period. BMD monitoring and fracture risk assessments should be conducted regularly to determine whether treatment could be stopped or should be reinitiated. Patients exhibiting T-scores <2.5 or who have suffered a new fracture while on treatment should continue treatment, while patients with T-scores >2.5 could be considered for discontinuation of active treatment while undergoing continued monitoring of their bone health. The duration and potential discontinuation of treatment should be personalized for individual patients based on their response to treatment, fracture risk and comorbidities.

Keywords: Osteoporosis, Bisphosphonates, Long-term treatment, Efficacy, Safety

Εισαγωγή

Η οστεοπόρωση αποτελεί την πιο κοινή μεταβολική νόσο των οστών στον άνθρωπο επηρεάζοντας τόσο γυναίκες όσο και άνδρες [1]. Είναι μια προοδευτική σκελετική διαταραχή της οστικής δομής αλλά και μείωση της οστικής μάζας, καθιστώντας τα οστά εύθραυστα με αυξανόμενο κίνδυνο αναίτιων καταγμάτων [2]. Ιδιαιτέρως τα κατάγματα του ισχίου αποτελούν το σοβαρότερα από όλα τα οστεοπορωτικά κατάγματα μιας και είναι συνυφασμένα με αυξημένη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα, ενώ το κόστος διαβίωσης ύστερα από τέτοιο κάταγμα ανέρχεται στα $20 δισεκατομμύρια στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (εκτιμώμενο κόστος το 1997) [3], και πάνω από £2 δισεκατομμύρια στο Ηνωμένο Βασίλειο (το 2012) [4].

Ο αριθμός των καταγμάτων του ισχίου αυξάνεται με ηλικία. Στην πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη σε γυναίκες, το ποσοστό τέτοιων καταγμάτων πενταπλασιάστηκε με την ηλικία, από 6.6% μεταξύ των γυναικών 55 έως 59 ετών σε 34% μεταξύ εκείνων με ηλικία άνω των 85 ετών [5,6].

Τα τρέχοντα θεραπευτικά πρωτόκολλα με στόχο την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης, έχουν ως σκοπό να αποτρέψουν τα κατάγματα είτε μέσω παρεμπόδισης της οστικής απορρόφησης είτε μέσω υποκίνησης οστικής αναδόμησης [7]. Αν και έχει παρατηρηθεί μείωση κινδύνου κατάγματος ή/και αύξηση της οστικής πυκνότητας, οι μελέτες με βάση κλινικές δοκιμές για τη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, είχαν συχνά διάρκεια από 3 έως 4 έτη [8-12]. Εξ αιτίας του χρόνιου της οστεοπόρωσης και του γεγονότος ότι το φάσμα των καταγμάτων αυξάνεται με την ηλικία, η μακροχρόνια πρόληψη κατά των καταγμάτων κρίνεται αναγκαία και θεραπεία πέρα από 3 έτη μπορεί να απαιτηθεί για την πλειοψηφία των ασθενών.

Η μακροχρόνια χορήγηση θεραπείας κατά της οστεοπόρωσης απαιτεί τη διευκρίνιση ορισμένων ζητημάτων όπως: α) Όλοι οι ασθενείς έχουν ανάγκη από μακροχρόνια θεραπεία; β) Ποιοι ασθενείς ωφελούνται περισσότερο από μια τέτοια μακροχρόνια αντιμετώπιση; γ) Ποια είναι η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της εκάστοτε θεραπείας; δ) Ποιοι πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία και ποια πρέπει να είναι τα κριτήρια επαναξιολόγησης ενδεχόμενης νέας θεραπευτικής αρχής; (διακοπή – προσωρινή ή μόνιμη/αλλαγή είδους θεραπείας), και ε) πόσο ασφαλής είναι η μακροχρόνια χρήση αντι-οστεοπορωτικής αγωγής;

Μια πρόσφατη μελέτη ανασκόπησης από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικού και Οικονομικού Ενδιαφέροντος για την Οστεοπόρωση και την Οστεοαρθρίτιδα (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) και το Διεθνές Ίδρυμα Οστεοπόρωσης (International Osteoporosis Foundation) προσδιόρισε την αποτελεσματικότητα μακροχρόνιας αντιμετώπισης καταγμάτων καθώς και την ασφάλειας των μέχρι σήμερα διαθέσιμων στην αγορά αντι-οστεοπορωτικών παραγόντων [13], αλλά νέα στοιχεία δεν έχουν προκύψει από τότε.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα διφωσφονικά (bisphosphonates) είναι μια από τις συνηθέστερες θεραπευτικές αρχές [14,15], το παρόν άρθρο εξετάζει τα πιο πρόσφατα δεδομένα για τη μακροχρόνια χορήγησή τους για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης. Τα στοιχεία που παρουσιάζονται αναφέρονται στη χρήση διφωσφονικών σε γυναίκες, μιας και μελέτη σύγκρισης με άντρες μέχρις στιγμής δεν υπάρχει διαθέσιμη.

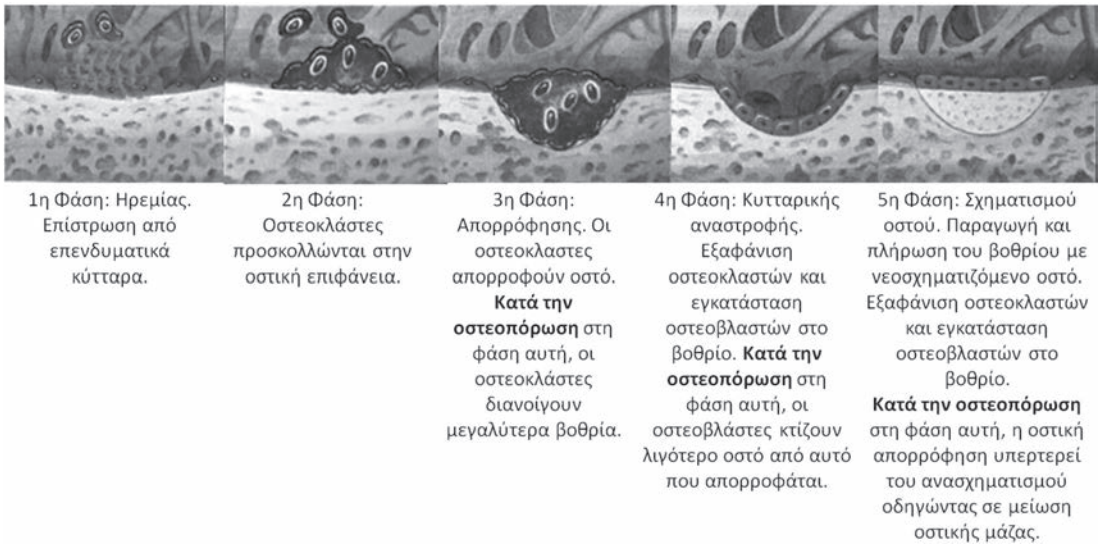
Μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των διφωσφονικών

Τρόπος δράσης και μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα των διφωσφονικών

Τα διφωσφονικά άλατα είναι ενώσεις που στο μόριό τους φέρουν δύο φωσφορικές ομάδες. Θεωρούνται ότι έχουν ισχυρή αντιοστεοκλαστική και αντι-οστεοαπορροφητική δράση μέσω καταστολής των οστεοκλαστών. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι καταστέλλουν την οστική εναλλαγή (ρυθμός μεταβολισμού), αυξάνουν την οστική μάζα και μειώνουν σημαντικά τον κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων, συμπεριλαμβανομένων και αυτών του ισχίου. Προκαλούν τη μεγαλύτερη αύξηση της οστικής πυκνότητας από όλα τα αντιοστεοπορωτικά φάρμακα σε όλες τις περιοχές του σκελετού [16].

Είναι συνθετικά παράγωγα ανάλογα του πυροφωσφορικού, στη βασική δομή του οποίου στο δεσμό P-O-P γίνεται αντικατάσταση του οξυγόνου με άνθρακα και προκύπτει P-C-P. Αυτή η μοριακή μεταβολή καθιστά τα διφωσφονικά ανθεκτικά στην ενζυματική διάσπαση, βραδύτατα μεταβολιζόμενα και με μεγάλη ημιπερίοδο ζωής, που αγγίζει τα 10 έτη.

Σύμφωνα με τη φαρμακοκινητική των διφωσφονικών, η απορρόφησή τους γίνεται από το λεπτό έντερο σε ελάχιστη ποσότητα της τάξης του 0,5-5%. Η λήψη τροφής, ασβεστίου, σιδήρου, γαλακτοκομικών, καφέ ή πορτοκαλάδας παρεμποδίζει ή εξουδετερώ-



Εικ. 1. Φάσεις φυσιολογικής οστικής εναλλαγής (ανακατασκευής). Στην οστεοπόρωση τα βοθρία είναι βαθύτερα και η πλήρωσή τους με νέο οστό υπολείπεται.

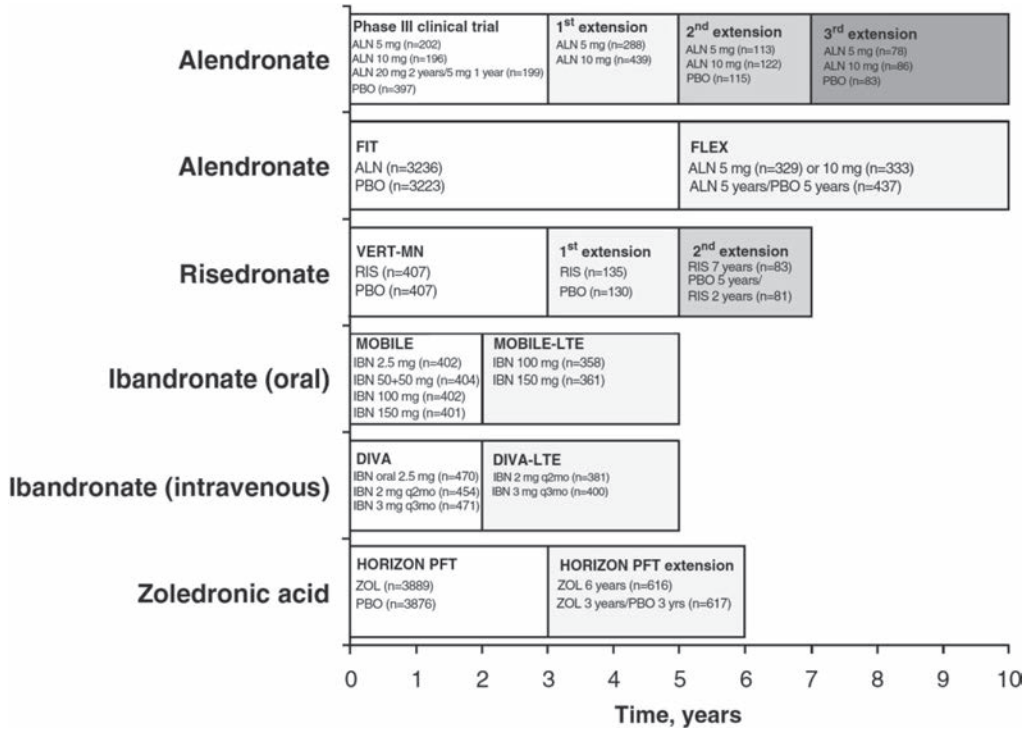
νει την απορρόφηση και τη βιοδιαθεσιμότητά τους σε μεγάλο βαθμό. Τα διφωσφονικά προσκολλώνται στην επιφάνεια του οστού και υφίστανται απορρόφηση με κύριο στόχο την απενεργοποίηση των οστεοκλαστών, προλαμβάνοντας την οστική απώλεια. Έτσι, δημιουργούνται ρηχά βοθρία, τα οποία θα υπερπληρωθούν από τους οστεοβλάστες (Εικόνα 1).

Λόγω της ομοιότητας με το πυροφωσφορικό οξύ, δεσμεύονται εύκολα από τους κρυστάλλους του υδροξυαπατίτη, δημιουργώντας τοπικά κατάλληλο όξινο περιβάλλον. Ακόμη, λόγω της χημικής τους συγγένειας με το ασβέστιο, απορροφώνται εύκολα από τους οστεοκλάστες (ενδοκύτωση), οι οποίοι κορέννυνται και αποπίπτουν ή αποσύρονται παρεμποδίζοντας την οστική απορρόφηση (αντιοστεοκλαστική δράση). Επιπλέον, ασκούν δράση στο αποπτωτικό ένζυμο κασπάση των οστεοκλαστών, επισπεύδοντας την απόπτωσή τους.

Υπάρχουν πολλοί μηχανισμοί με τους οποίους τα διφωσφονικά ασκούν ανασταλτική δράση στην οστική απορρόφηση. Οι μηχανισμοί αυτοί δεν έχουν απόλυτα διευκρινισθεί, διαπιστώνεται δε διαφοροποίηση στη δράση των νεότερων αμινο-διφωσφονικών (αλενδρονάτη-ριζεδρονάτη). Τα φάρμακα αυτά παρεμβαίνουν στη μεταβολική οδό του μεβαλονικού οξέος, αναστέλλοντας την πρενυλίωση των ενδοκυττάριων πρωτεϊνών, σε αντίθεση με τα πρώτης γενιάς διφωσφονικά, που προάγουν την απόπτωση των οστεοκλαστών μέσω του ενδοκυττάριου ATP. Έχουν προταθεί οι παρακάτω μηχανισμοί, οι οποίοι δικαιολογούν την ισχυρή εκλεκτική αντιοστεοκλαστική ή αντιοστεολυτική δράση τους, δημιουργώντας αβαθή βοθρία και επάγοντας έμμεσα την «οστεοπαραγωγική» διαδικασία: εκλεκτική αναστολή οστεοκλαστών από τα διφωσφονικά, μειωμένη οστεοκλαστική δραστηριότητα, μειωμένος σχηματισμός οστεοκλαστών, μειωμένη διάρκεια ζωής (απόπτωση).

Μετά την απορρόφηση, τα διφωσφονικά εγκαθίστανται σε ενεργείς θέσεις οστικής απορρόφησης κάτω από τους οστεοκλάστες. Συνδέονται χημικά με τα μόρια του υδροξυαπατίτη. Κατά μια άποψη παρεμποδίζουν την επαφή του οστεοκλάστη με το οστό. Μετά την οξινοποίηση του βοθρίου από τους οστεοκλάστες, υδρολύονται μαζί με τον υδροξυαπατίτη και τα διφωσφονικά, τα οποία, αποδεσμευόμενα, εισέρχονται ενδοκυττάρια χωρίς καταστροφή του κυττάρου.

Η *ενδοκυττάρια δράση των διφωσφονικών* ακολουθεί τους παρακάτω άξονες: α) Αναστολή στις GTPάσες με τροποποιητική δράση σε δομικές πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού (π.χ. ακτίνη) με αποτέλεσμα να αλλοιώνεται ή να καταργείται η ενεργή κροσσωτή επιφάνεια του οστεοκλάστη. β) Αναστολή της συνθετάσης isopentenyl diphosphate και farnesyl diphosphate (FFP) η οποία οδηγεί στην αναστολή



Εικ. 2. Μακροχρόνιες δημοσιευμένες μελέτες θεραπείας οστεοπόρωσης με διφωσφονικά. (ALN: αλενδρονάτη, DIVA: Dosing IntraVenous Administration, FIT: Fracture Intervention Trial, FLEX: Fracture intervention trial Long-term Extension, HORIZON PFT: Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic acid ONce yearly Pivotal Fracture Trial, IBN: ιμπανδρονάτη, LTE: long-term extension, MOBILE: Monthly Oral IBandronate in LadiEs, PBO: placebo/εικονικό φάρμακο, RIS: ριζενδρονάτη, VERT-MN, Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy Multinational, ZOL: ζολενδρονικό οξύ).

της παραγωγής χοληστερίνης και της οδού του μεβαλονικού οξέος. Τα βήματα αυτά είναι βασικά για τη λειτουργία και την επιβίωση των οστεοκλαστών. Επιπλέον επηρεάζονται πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην ενεργοποίηση της κασπάσης-3 και των κινασών που συμμετέχουν στη διαδικασία της απόπτωσης των οστεοβλαστών. Επίσης, διενεργείται πρωτεολυτική διάσπαση της Mst1 κινάσης, η οποία ενεργοποιεί τη διαδικασία της απόπτωσης [17].

Εξωκυττάρια δράση των διφωσφονικών [18]:

1. Προάγουν την έκκριση από τους οστεοβλάστες ειδικής πρωτεΐνης (10KD) με ανασταλτική δράση στους οστεοκλάστες.
2. Προάγουν παράγοντες (αυξητικούς ή διεγερτικούς) των οστεοβλαστών και της οστεοπαραγωγής.
3. Αναστέλλουν την ωρίμανση και το σχηματισμό των οστεοκλαστών. Ο αριθμός των οστεοκλαστών αρχικά αυξάνει και με την πάροδο της θεραπείας μειώνεται.

Τα διφωσφονικά είναι διαθέσιμα για χορήγηση από του στόματος (alendronate, risedronate και ibandronate) ή ενδοφλεβίως (zoledronic οξύ) είτε σε καθημερινή βάση, σε εβδομαδιαία, μηνιαία, ή ακόμα και σε ετήσια (zoledronic οξύ). Εντούτοις, καμία προοπτική συγκριτική (head to head) μελέτη δεν έχει κατορθώσει να αξιολογήσει εάν αυτές οι διαφορές αντικατοπτρίζουν πραγματικές παραλλαγές μεταξύ των φαρμάκων στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια.

Τα διφωσφονικά έχουν μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές διάρκειας τουλάχιστον 3 ετών έχοντας σαν τελικό σημείο έκβασης των μελετών την ύπαρξη κατάγματος (Εικόνα 2).

Μείωση κινδύνου κατάγματος ύστερα από μακροχρόνια χορήγηση διφωσφονικών

Alendronate

Η αλενδρονάτη στη δόση των 10 mg/ημέρα χρησιμοποιήθηκε αρχικά για τη θεραπεία της εγκατεστη-

μένης οστεοπόρωσης, αλλά το σχήμα της εβδομαδιαίας εφάπαξ χορήγησης των 70mg που έχει σήμερα επικρατήσει έχει περίπου την ίδια επίδραση στην οστική πυκνότητα (ΟΠ)/BMD [23]. Στη μελέτη FIT εκτιμήθηκε η επίδραση της αλενδρονάτης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προϋπάρχοντα και χωρίς προϋπάρχοντα σπονδυλικά κατάγματα [19]. Στην ομάδα των ασθενών με προϋπάρχοντα σπονδυλικά κατάγματα, η αλενδρονάτη μείωσε τη συχνότητα των σπονδυλικών καταγμάτων, των καταγμάτων του ισχίου και εκείνων του καρπού σε ποσοστό 50% εντός 3 ετών, ενώ ο κίνδυνος των πολλαπλών σπονδυλικών καταγμάτων μειώθηκε σε ποσοστό 90%. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση χωρίς προϋπάρχοντα σπονδυλικά κατάγματα, η αλενδρονάτη επέφερε αύξηση της ΟΠ σε όλες τις περιοχές μέτρησης και μείωσε σημαντικά (36%) το ποσοστό των κλινικών σπονδυλικών καταγμάτων [24]. Αν και η ανταπόκριση από πλευράς ΟΠ και καταστολής της οστικής ανακατασκευής με την εβδομαδιαία χορήγηση 70 mg αλενδρονάτης είναι ίδια με την καθημερινή χορήγηση 10 mg [23], δεν υπάρχουν, όμως, αξιόπιστες μελέτες που να πιστοποιούν την αντικαταγματική δράση του εν λόγω δοσολογικού σχήματος. Τέλος, η μελέτη FLEX [19] αξιολόγησε τη μακροχρόνια χορήγηση αλενδρονάτης. Μια ομάδα 1.099 γυναικών που είχαν λάβει αλενδρονάτη επί 5 έτη, έλαβε αλενδρονάτη ή άλλο εικονικό φάρμακο για άλλα πέντε έτη. Η ομάδα του ενεργού φαρμάκου παρουσίασε την ίδια ή ελαφρά αυξημένη οστική πυκνότητα στο τέλος της δεκαετίας λήψης, ενώ η ομάδα που το διέκοψε είχε στατιστικά σημαντική πτώση της οστικής πυκνότητας στα σπονδυλικά σώματα, τα ισχία και τους αυχένες των μηριαίων. Παρόλα αυτά, δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση των μορφομετρικών σπονδυλικών στοιχείων (11,3% έναντι 9,8%) και των μη σπονδυλικών καταγμάτων (18,9% έναντι 19%).

Μια «εκ των υστέρων» "post-hoc" ανάλυση στη μελέτη FLEX πραγματοποιήθηκε για να προσδιορίσει συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών που μπορούν να ωφεληθούν από συνεχιζόμενος θεραπεία με alendronate [24]. Η ανάλυση διαπίστωσε ότι μεταξύ των γυναικών χωρίς τα σπονδυλικά κατάγματα αλλά με ΟΠ στον αυχένα του μηριαίου T-score ≤-2,5 η συνεχής χορήγηση alendronate μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο των μη σπονδυλικών καταγμάτων (σχετικός κίνδυνος, 0.50 95% CI, 0.26-0.96). Για γυναίκες με ένα σπονδυλικό κάταγμα, εντούτοις, καμία σημαντική αλληλεπίδραση της ΟΠ στον αυχένα του μηριαίου δεν παρατηρήθηκε από τη συνεχή χορήγηση alendronate. Αυτή η ανάλυση όμως βασίστηκε σε έναν μικρό αριθμό καταγμάτων και συνεπώς μπορεί τα αποτελέσματα να χαρακτηριστούν με στατιστική αδυναμία.

Risedronate

Στις μελέτες VERT η ριζεδρονάτη χορηγούμενη σε δόση 5 mg/ημέρα, σε μετεμμηνοπαυσιακές οστεοπορωτικές γυναίκες, μείωσε τον κίνδυνο νέου σπονδυλικού κατάγματος κατά 65% [25] και 61% στον πρώτο χρόνο θεραπείας [12]. Στα 3 χρόνια θεραπείας, η ριζεδρονάτη μείωσε τα νέα σπονδυλικά κατάγματα σε ποσοστό 41-49%, καθώς επίσης τα μη σπονδυλικά κατάγματα σε ποσοστό 33-39% [12,22]. Στη μελέτη HIP η ριζεδρονάτη μείωσε τα κατάγματα ισχίου κατά 60% σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προϋπάρχον σπονδυλικό κάταγμα [26]. Η εβδομαδιαία λήψη 35 mg ριζεδρονάτης προκαλεί αντίστοιχη αύξηση της BMD με την καθημερινή χορήγηση 5 mg ενώ ταυτόχρονα μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης σπονδυλικών καταγμάτων. Σε αντίστοιχη μελέτη 1.294 γυναικών με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση από το στόμα ριζεδρονάτης σε μηνιαία δόση 150 mg επιτυγχάνει αύξηση της οστικής πυκνότητας ίδια με την καθημερινή χορήγηση των 5 mg μετά από ένα έτος θεραπείας [27]. Η αντικαταγματική δράση της ριζεδρονάτης διατηρείται στα 5 χρόνια θεραπείας, όπως προκύπτει από την επέκταση, διάρκειας 2 χρόνων, της μελέτης VERT-MN [6], ενώ σε μικρή υποομάδα ασθενών το φάρμακο χορηγήθηκε για 7 συνολικά έτη με διατήρηση του καλού αποτελέσματος επί της οστικής πυκνότητας και την αντικαταγματική δράση [28].

Η πιο σημαντική κλινική εκδήλωση της οστεοπόρωσης είναι η εμφάνιση κατάγματος. Δυστυχώς, δεν είναι δυνατό να πραγματοποιηθούν κλινικές μελέτες μεταξύ των διφωσφονικών και να έχουν ως τελικό σημείο αξιολόγησης την εμφάνιση κατάγματος. Το δείγμα του πληθυσμού που θα χρειαστεί θα πρέπει να είναι πάρα πολύ μεγάλο, ιδίως αν πρόκειται να μελετηθεί η ανωτερότητα ενός φαρμάκου και όχι η παρόμοια αποτελεσματικότητά του με ένα άλλο.

Δύο μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί με απευθείας σύγκριση της εβδομαδιαίας χορήγησης αλενδρονάτης και ριζεδρονάτης και με παρακολούθηση που έφθασε τους 24 μήνες σε μία από αυτές. Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι χορήγηση αλενδρονάτης σε σύγκριση με τη ριζεδρονάτη είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη

αύξηση της ΟΠ και μεγαλύτερη καταστολή της οστικής εναλλαγής. Αυτό όμως δεν είναι σαφές αν μεταφράζεται και σε σημαντικές διαφορές, όσον αφορά στην προστασία από τα κατάγματα [29].

Η μελέτη REAL είναι η μεγαλύτερη συγκριτική μελέτη παρατήρησης ανάμεσα στη ριζεδρονάτη και την αλενδρονάτη. Συμπεριέλαβε περισσότερους από 30.000 ασθενείς και έδειξε ότι η ριζεδρονάτη μειώνει την εμφάνιση καταγμάτων του ισχίου ήδη από τους 6 πρώτους μήνες της χορήγησής της και αυτό με μία διαφορά της τάξης του 46% σε σύγκριση με την αλενδρονάτη.

Το ίδιο ίσχυε και μετά από ένα έτος θεραπείας, δηλαδή πολύ λιγότεροι ασθενείς που ελάμβαναν ριζεδρονάτη παρουσίασαν κάταγμα της περιοχής του ισχίου [29]. Η μελέτη αυτή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η επίπτωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων και των καταγμάτων της περιοχής του ισχίου ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη στην ομάδα της ριζεδρονάτης.

Ibandronate

Η ιμπανδρονάτη είναι διαθέσιμη σε 3 θεραπευτικά σχήματα: 2,5 mg/ημ., 150 mg μία φορά το μήνα από του στόματος αλλά και σε 3 mg ενδοφλεβίως κάθε 3 μήνες. Η μελέτη BONE [20] συμπεριέλαβε 2.946 ασθενείς με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, στους οποίους χορηγήθηκαν καθημερινά από του στόματος 2,5 mg ιμπανδρονάτης ταυτόχρονα με 500mg ασβεστίου και 400IU βιταμίνης D. Η ΟΠ αυξήθηκε κατά 6,5% στην ΟΜΣΣ και κατά 3,4% στο ισχίο, μετά από χορήγηση. Αντίστοιχα, διαπιστώθηκε μείωση 62% των μορφομετρικών σπονδυλικών καταγμάτων έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, αλλά όχι στατιστικά σημαντική μείωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων.

Στη συνέχεια, η μελέτη MOBILE έδειξε ότι η χορήγηση από το στόμα της μηνιαίας δόσης των 150 mg υπερτερεί της καθημερινής χορήγησης των 2,5 mg, όσον αφορά στην αύξηση της οστικής πυκνότητας με στατιστικά σημαντική διαφορά [30]. Δεν υπάρχουν δεδομένα εμφάνισης καταγμάτων για το σχήμα της ενδοφλέβιας χορήγησης της ιμπανδρονάτης ανά τρίμηνο, αλλά σε σύγκριση με την καθημερινή από του στόματος χορήγηση φαίνεται ότι υπερτερεί στην αύξηση της οστικής πυκνότητας, μετά από ένα έτος θεραπείας [27].

Zoledronic acid

Το ζολεδρονικό οξύ χορηγείται σε μία ενδοφλέβια δόση 5mg ετησίως με διάρκεια έγχυσης 15 λεπτά. Δύο μεγάλες κλινικές μελέτες [19,31] έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα του ζολεδρονικού οξέος στα σπονδυλικά και στα μη σπονδυλικά κατάγματα, καθώς και στα κατάγματα του ισχίου. Στη μελέτη HORIZON 7.765 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έλαβαν μία ενδοφλέβια δόση ζολεδρονικού οξέος ή εικονικού φαρμάκου ετησίως, για 3 έτη [19]. Στο τέλος της τριετίας, η ομάδα του ζολεδρονικού οξέος παρουσίασε 70% λιγότερα σπονδυλικά κατάγματα και 41% λιγότερα κατάγματα ισχίου από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η ΟΠ στο ισχίο, στην ΟΜΣΣ και τον αυχένα του μηριαίου αυξήθηκε σημαντικά κατά 6%, 6,7% και 5,1% αντίστοιχα σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στη δεύτερη μελέτη [31], 2.127 άνδρες και γυναίκες με πρόσφατο κάταγμα του ισχίου έλαβαν την ίδια ενδοφλέβια αγωγή ή εικονικό φάρμακο, με αποτέλεσμα μείωση των νέων σπονδυλικών καταγμάτων κατά 46% και των νέων καταγμάτων του ισχίου κατά 27% στην ομάδα του ενεργού φαρμάκου και παράλληλη μείωση της θνητότητας των ασθενών κατά 28%. Τέλος, το φάρμακο έλαβε ένδειξη για την πρόληψη και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης από κορτικοειδή μετά την απόδειξη της αποτελεσματικότητάς του, σε συγκριτική μελέτη με την καθημερινή χορήγηση ριζενδρονάτης 5 mg.

Μακροπρόθεσμη ασφάλεια της θεραπείας με διφωσφονικά

Οι αναλύσεις μακροχρόνιων μελετών είναι ύψιστης σημασίας επειδή δεν μπορούν όλες οι πιθανές ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια της εκάστοτε θεραπευτικής προσέγγισης να προσδιοριστούν κατά τη διάρκεια 3 ετών μελέτης.

Αν και τα μητρώα καταγραφής παρέχουν πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια για τη χρήση ενός φαρμάκου στην κλινική πράξη, τα αποτελέσματα από αυτά τα μητρώα συχνά συγχέονται λόγω της αναδρομικής και μη ελεγχόμενης φύσης των μελετών. Μακροπρόθεσμα στοιχεία σχετικά με την ασφάλεια μέσω τυχαιοποιημένων μελετών θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν με το πέρασμα των ετών, ώστε να μπορέσουν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

I) Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της αλενδρονάτης

Οι σημαντικότερες μελέτες στις οποίες επισημαίνεται η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου είναι:

1. Μελέτη FOSIT [32].

Σύμφωνα με αυτή:

- Διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση στην ΟΠ της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου μέσα στους τρεις πρώτους μήνες θεραπείας.
- Μειώθηκαν τα μη σπονδυλικά κατάγματα κατά 47% μέσα σε ένα χρόνο.
- Μειώθηκαν σημαντικά τα επίπεδα των οστικών βιοχημικών δεικτών.
- Η αλενδρονάτη ήταν καλά ανεκτή. Η συχνότητα διακοπής της θεραπείας και η συχνότητα παρενεργειών από το ανώτερο γαστρεντερικό ήταν παρόμοια με το εικονικό φάρμακο.

2. Μελέτη FIT [21]
   Διαπιστώθηκε:
   - Αύξηση της ΟΠ στη σπονδυλική στήλη: 6,2%, στο μηριαίο: 4,1-6%.
   - Στους 12 μήνες μειώθηκε ο κίνδυνος εμφάνισης επώδυνων σπονδυλικών καταγμάτων: 59%.
   - Στους 18 μήνες μειώθηκε ο κίνδυνος εμφάνισης καταγμάτων ισχίου: 63%.
3. Μετα-ανάλυση ORAG [33]
   Μετα-ανάλυση μελετών που αφορούσαν σκευάσματα τα οποία χρησιμοποιούνται για την οστεοπόρωση: Η αλενδρονάτη μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων κατά 48% και 49% αντίστοιχα, ποσοστά ανώτερα από εκείνα των υπόλοιπων ουσιών.
4. Δέκα χρόνια εμπειρίας με αλενδρονάτη [34].
   Η συνεχής χορήγηση αλενδρονάτης 10 mg για 10 χρόνια είχε ως αποτέλεσμα:
   - Σημαντική αύξηση της ΟΠ στην ΟΜΣΣ: 13,8%, στον τροχαντήρα: 10,7%.
   - Σταθερή μείωση και επαναφορά των δεικτών οστικής εναλλαγής σε προεμμηνοπαυσιακά επίπεδα. Τέλος, η αλενδρονάτη βελτίωσε την αρχιτεκτονική του σπογγώδους οστού, επιτυγχάνοντας ταυτόχρονα ομοιόμορφη μετάλλωση.

II) Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ριζεδρονάτης

Οι παρακάτω μελέτες υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φαρμάκου:

1. Η ριζεδρονάτη μειώνει σημαντικά και γρήγορα τόσο τον κίνδυνο εμφάνισης κλινικών σπονδυλικών καταγμάτων όσο και μη σπονδυλικών καταγμάτων από τους 6 πρώτους μήνες θεραπείας [35].
2. Η ταχεία δράση της ριζεδρονάτης επιβεβαιώνεται και στη μείωση του κινδύνου σπονδυλικού κατάγματος στον 1ο χρόνο θεραπείας που φτάνει το 65% (μελέτη VERT).
3. Όπως προκύπτει από τη μελέτη HIP, η ριζεδρονάτη μειώνει τα κατάγματα ισχίου έως και 60% σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προϋπάρχον σπονδυλικό κάταγμα.
4. Η ριζεδρονάτη αποδεδειγμένα προστατεύει τη μικρο-αρχιτεκτονική των οστών ήδη από τον 1ο χρόνο θεραπείας, ενισχύοντας έτσι σημαντικά την αντοχή των οστών [36].
5. Η αντικαταγματική δράση της ριζεδρονάτης διαρκεί, με τα μέχρι τώρα δεδομένα, τουλάχιστον 5 χρόνια συνεχούς χορήγησης [6].
6. Σύμφωνα με τη μελέτη των Taggart και συν. [37] σε πληθυσμό της τάξης των 10.000 ασθενών, η καθημερινή χορήγηση ριζεδρονάτης δε συνδέεται με αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από το ανώτερο γαστρεντερικό, ακόμα και σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (που λαμβάνουν ασπιρίνη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ή ασθενείς με ενεργό νόσο του ανώτερου γαστρεντερικού).
7. Αυξάνει την οστική πυκνότητα στη σπονδυλική στήλη και στο ισχίο και προλαμβάνει την οστική απώλεια πρόσφατα εμμηνοπαυσιακών γυναικών [12].

III) Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ιμπανδρονάτης

Η μελέτη MOBILE-LTE αναφέρει σαν ανεπιθύμητες ενέργειες: υπέρταση, ρινοφαρυγγίτιδα, οσφυαλγία, αρθραλγίες, οι οποίες παρατηρήθηκαν κυρίως ύστερα από του στόματος χορήγηση ιμπανδρονάτης 100 ή 150 mg για διάστημα 5 ετών [30].

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν από το γαστρεντερικό με ποσοστό από 1.7% έως 7.4%. Καμία άλλη σημαντική αλλαγή δεν παρατηρήθηκε στο αιματολογικό/βιοχημικό προφίλ των ασθενών κατά τη διάρκεια των 5 ετών χορήγησης του φαρμάκου.

Για την ενδοφλέβια χορήγηση ιμπανδρονάτης, η μελέτη DIVA-LTE παρουσίασε ένα παρόμοιο προφίλ ασφάλειας για 2mg διμηνιαία και τις τριμηνιαίες ομάδες με 3 mg [38]. Η συνηθέστερη ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε ήταν από το γαστρεντερικό (πάνω από 5 έτη: 2 mg διμηνιαία, 20% 3 mg τριμηνιαία, 14%), συμπεριλαμβανομένου του κοιλιακού άλγους, δυσπεψίας, δυσκοιλιότητα και γαστρίτιδα, καθώς και συμπτωματολογία γριπώδους συνδρομής (πάνω από 5 έτη: 2mg διμηνιαία, 6.7% 3mg τριμηνιαία, 4.5%).

Η επίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων συμβαμάτων ήταν επίσης συγκρίσιμη μεταξύ των δύο ομάδων με

διαφορετικές δόσεις χορήγησης (πάνω από 5 έτη: 2mg διμηνιαία, 31% 3 mg τριμηνιαία, 29%) και αναφέρονται τα εξής: κάταγμα, μυϊκά άλγη, έμφραγμα μυοκαρδίου και πνευμονία.

IV) Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του ζολεδρονικού οξέος

Η κλινική μελέτη HORIZON-PFT έδειξε ότι το ζολεδρονικό οξύ είναι ασφαλές και γίνεται καλά ανεκτό. Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών συνολικά ήταν κατά 1,6% υψηλότερη στην ομάδα του ζολεδρονικού οξέος απ'ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (95,5% έναντι 93,9%), κυρίως λόγω άμεσων αντιδράσεων μετά τη χορήγηση. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν 1.126 για το ζολεδρονικό οξύ και 1.158 για το εικονικό φάρμακο (29,2% έναντι 30,1% αντίστοιχα). Στις μελέτες συμπεριλαμβάνεται καθετί που συνέβη στον ασθενή μέσα στην τριετία, ακόμη και ένα κρυολόγημα ή μια αμυγδαλίτιδα. Η διακοπή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών είναι η παράμετρος που αξιολογείται και είναι 80 προς 70, 2,1% έναντι 1,8% στην ομάδα του ζολεδρονικού οξέος και του εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα. Οι θάνατοι συνολικά ήταν 130 έναντι 112, 3,4% έναντι 2,9% αντίστοιχα στις δύο ομάδες [19].

Κατά τις τρεις πρώτες ημέρες μετά την έγχυση, τα άμεσα συμπτώματα λόγω της χορήγησης ήταν πυρετός, μυαλγία και γριπώδης συνδρομή, συνηθέστερα στην ομάδα του ζολεδρονικού οξέος από εκείνη του εικονικού σκευάσματος. Η επίπτωση των άμεσων συμπτωμάτων ελαττωνόταν αξιοσημείωτα κατά τις επόμενες εγχύσεις. Συγκεκριμένα, πυρετός εμφανιζόταν σε ποσοστό 15% στην πρώτη χορήγηση, 2% στη δεύτερη και 1% στην τρίτη χορήγηση, μυαλγία 8% στην πρώτη χορήγηση, 1% στη δεύτερη και την τρίτη χορήγηση, γριππώδες σύνδρομο 7%, 2% και 1% αντίστοιχα, κεφαλαλγία και αρθραλγία. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι τυχαίες, αλλά οφείλονται στον ειδικό τρόπο δράσης των διφωσφονικών. Αποτελούν καλοήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες που διαρκούν 24-48 ώρες μετά τη χορήγηση και η φαρμακευτική αγωγή είναι παρακεταμόλη για δύο ημέρες.

Στις σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ανήκει η επίδραση στη νεφρική λειτουργία. Υπήρχε πάντα μια επιφύλαξη που αφορούσε στο κατά πόσον τα διφωσφονικά, και δη τα ενδοφλέβια, θα μπορούσαν να προκαλέσουν νεφρική βλάβη. Σε αιμοληψία που πραγματοποιήθηκε 10 μέρες περίπου μετά την έγχυση και στους 5.000 ασθενείς βρέθηκε παροδική αύξηση της κρεατινίνης σε 1,8% των ασθενών, με επακόλουθη υποχώρηση σε όλους μέσα στο μήνα. Κανένας ασθενής δεν έπαθε νεφρική βλάβη. Πάντως το ζολεδρονικό οξύ δεν συνιστάται για ασθενείς με βαριά νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <40 ml/λεπτό) λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας σε αυτόν τον υποπληθυσμό. Για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης ίση ή μεγαλύτερη των 40 ml/λεπτό δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

Άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η υπασβεσταιμία. Σαράντα εννέα ασθενείς στην ομάδα του ζολεδρονικού οξέος (2,3%) έναντι ενός στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν επίπεδα ασβεστίου στον ορό κάτω των 2,075 mmol/L (κατώτερο όριο των τιμών αναφοράς) 9-11 ημέρες μετά την έγχυση. Για να μειωθεί ο κίνδυνος υπασβεστιαιμίας, όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν ζολεδρονικό οξύ θα πρέπει να λαμβάνουν και επαρκή συμπληρώματα βιταμίνης D και ασβεστίου.

Σχετικά με τα δεδομένα ασφαλείας όσον αφορά στην ποιότητα των οστών, σε μια υπο-ομάδα 152 ασθενών πραγματοποιήθηκε διαλαγόνιος οστική βιοψία (Data on File, Novartis). Τα δείγματα από τους ασθενείς στην ομάδα του ζολεδρονικού οξέος έδειξαν μεγαλύτερο όγκο σπογγώδους (δοκιδώδους) οστού, υψηλότερο αριθμό δοκίδων και μικρότερα κενά μεταξύ των δοκίδων σε σύγκριση με τα δείγματα από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, υποδεικνύοντας ότι η δομή του σπογγώδους οστού διατηρήθηκε και βελτιώθηκε στους ασθενείς που πήραν ζολεδρονικό οξύ. Επιπλέον κατά τη διάρκεια της τριετούς μελέτης δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην πώρωση των καταγμάτων. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι το ζολεδρονικό οξύ δεν προκαλεί υπερβολική μείωση της οστικής εναλλαγής.

Η **οστεονέκρωση της γνάθου** είναι μια σπάνια παρενέργεια που σχετίζεται κυρίως με τα ενδοφλέβια διφωσφονικά, ιδιαίτερα σε καρκινοπαθείς που λαμβάνουν μεγάλες και συχνές δόσεις αυτών των παραγόντων [39]. Μια αναδρομική μελέτη βρήκε τρεις περιπτώσεις οστεονέκρωσης της γνάθου μεταξύ 780.000 ασθενών που ελάμβαναν διφωσφονικά για οστεοπόρωση, που σημαίνει αναμενόμενο επιπολασμό λιγότερο από έναν στους 100.000 ασθενείς [40]. Στη μελέτη HORIZON-PFT βρέθηκαν μια περίπτωση οστεονέκρωσης της κάτω γνάθου στην ομάδα του ζολεδρονικού οξέος και μία στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου οι οποίες υποχώρησαν μετά από αντι-

βιοτική αγωγή και χειρουργικό καθαρισμό [19].

Παρά την εκτεταμένη βιβλιογραφία που έχει ήδη αναπτυχθεί στο θέμα, δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες συστάσεις για την πρόληψή της, όμως είναι η ολιγόμηνη σύσταση διακοπής των διφωσφονικών, που φαίνεται λογική σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε οδοντοϊατρικές παρεμβάσεις, όπως εξαγωγές οδόντων και τοποθέτηση εμφυτευμάτων.

Όσον αφορά στην ασφάλεια από καρδιακό επεισόδιο (κολπική μαρμαρυγή), η σχέση είναι 50 προς 20 (1,3% έναντι 0,6% στην ομάδα του ζολεδρονικού οξέος και του εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα). Τέθηκε λοιπόν το ερώτημα αν το φάρμακο προκαλεί σε ένα ποσοστό έστω 1% κολπική μαρμαρυγή, δεδομένου ότι σε αυτόν τον πληθυσμό άνω των 65 ετών το ποσοστό 1% της κολπικής μαρμαρυγής θεωρείται φυσιολογικό. Στα εγκεφαλικά επεισόδια δεν υπάρχει διαφορά. Τα εμφράγματα ήταν περισσότερα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και λιγότερα στην ομάδα του ζολεδρονικού οξέος. Ο θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια ήταν περίπου στο ίδιο ποσοστό (1% στην ομάδα του ζολεδρονικού οξέος έναντι 0,9% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Το μόνο ερώτημα που έμεινε ήταν το ερώτημα της κολπικής μαρμαρυγής για την οποία το FDA υποστηρίζει ότι είναι ασαφές το πώς μπορούν να ερμηνευθούν τα δεδομένα για την κολπική μαρμαρυγή και δεν θεωρεί ότι πρέπει να αλλάξει η τακτική συνταγογράφησης.

Διφωσφονικά και νεφρική λειτουργία

Τα διφωσφονικά αποβάλλονται δια της νεφρικής οδού. Αναλύσεις σχετικά με τη νεφρική ασφάλεια των βασικών μελετών με από του στόματος alendronate, risedronate και ibandronate για μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση δεν έδειξαν κάποιες βραχυχρόνιες ή μακροχρόνιες επιδράσεις στη νεφρική λειτουργία.

Παροδικές, μετά την έγχυση, αυξήσεις κρεατινίνης ορού έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν ενδοφλεβίως ibandronate και zoledronic acid. Στις μελέτες φάνηκε πάντως ότι η αγωγή με τέτοιους παράγοντες δεν προκαλεί αποδιοργάνωση της νεφρικής λειτουργίας μακροχρόνια.

Όλα τα διφωσφονικά φέρνουν προειδοποίηση ή και αντένδειξη για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική προσβολή (creatinine clearance <30 ή <35 mL/min).

Μελέτες έχουν δείξει ότι ακόμη και σε ηλικιωμένους, ευπαθείς ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, IV χορήγηση διφωσφονικών σε συμφωνία με τις οδηγίες συνταγογράφισης δεν προκάλεσαν, σε μακροχρόνιο επίπεδο, μείωση νεφρικής λειτουργίας [41].

Διφωσφονικά και άτυπα κατάγματα χαμηλής ενέργειας

Γενικά η συχνότητα άτυπων, χαμηλής ενέργειας καταγμάτων στις διάφορες σειρές είναι γενικά χαμηλή υπολογιζόμενη περίπου σε 1 περιστατικό ανά 1000 ασθενείς ετησίως.

Το 2005 δημοσιεύθηκε μελέτη όπου περιγράφτηκαν 9 περιπτώσεις άτυπων μη τραυματικών καταγμάτων του μηριαίου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για οστεοπόρωση με αλενδρονάτη από 3 έως 6 χρόνια. Οι ερευνητές μάλιστα έκαναν και σχετικές βιοψίες οστού και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αυτό το γεγονός ήταν αποτέλεσμα της χρόνιας καταστολής της οστικής εναλλαγής που προκαλούν τα Διφωσφονικά [42]. Από τότε και μέχρι σήμερα έχουν δημοσιευθεί τουλάχιστον 50 ακόμη παρόμοιες περιπτώσεις και κάποιες δεκάδες άρθρα που όχι μόνο ανέδειξαν το θέμα αλλά αντίθετα κατέληξαν στο τελείως αντίθετο συμπέρασμα.

Τα άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα του μηριαίου έχουν ορισμένα χαρακτηριστικά όπως: 1) Συμβαίνουν χωρίς ο ασθενής να υποστεί κάποιο τραυματισμό ή αυτόματα. 2) Σε αρκετές περιπτώσεις είναι αμφοτερόπλευρα. 3) Η ακτινολογική εικόνα τους είναι χαρακτηριστική (τα οστά ρήγνυνται σαν την κιμωλία) και διαφέρουν από τα άλλα κατάγματα. 4) Συμβαίνουν σε περιοχές του μηριαίου που ο φλοιός του οστού είναι παχύτερος και προεξέχει.

Με αυτά τα χαρακτηριστικά οι ερευνητές προσπάθησαν να βρουν κατάγματα στις 3 μεγάλες διπλές τυφλές κλινικές μελέτες που έχουν γίνει με διφωσφονικά, την FLEX, την FIT και την Horizon, που περιλαμβάνουν περισσότερες από 14000 γυναίκες. Ο συνολικός αριθμός των άτυπων καταγμάτων του μηριαίου ήταν 10 και δεν διέφερε από αυτόν της ομάδας ελέγχου των ασθενών που δεν ελάμβαναν διφωσφονικά [43].

Όσον αφορά στην αιτιολογία τα συμπεράσματα που έχουν εξαχθεί είναι ασαφή για τους εξής λόγους: 1) Η καταστολή της οστικής αναδόμησης που περιγράφεται είναι κοινή σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά και όχι μόνο σε αυτούς που έπαθαν το άτυπο κάταγμα, ούτε φαίνεται ότι είναι μεγαλύτερη στους τελευταίους. 2) Οι βιοχη-

μικοί οστικοί δείκτες, που μπορούν να αξιολογήσουν την οστική καταστολή, όπου αναφέρονται, κυμαίνονται μέσα σε φυσιολογικά επίπεδα. 3) Οι βιοψίες του οστού όπου υπάρχουν, έχουν γίνει από το λαγόνιο οστούν και όχι από την περιοχή του κατάγματος.

Κάποιες άλλες θεωρίες που αναπτύχθηκαν έμειναν θεωρίες και δεν μπόρεσαν να αποδειχθούν, όπως π.χ.: α) η θεωρία της μη επούλωσης των φυσιολογικών μικροκαταγμάτων των οστών σε άτομα που λαμβάνουν χρόνια διφωσφονικά, β) η θεωρία της μη επούλωσης των φυσιολογικών μικροκαταγμάτων των οστών σε άτομα που λαμβάνουν χρόνια διφωσφονικά διότι τα άτομα αυτά είχαν αυτό το πρόβλημα εκ γενετής και τα διφωσφονικά το επιδείνωσαν, γ) η θεωρία του εύθραυστου και μη ευλύγιστου οστού που πιθανόν δημιουργούν τα διφωσφονικά και άλλες. Το μόνο ενδιαφέρον σε αυτές τις θεωρίες είναι ότι κάποιοι συγγραφείς αρχίζουν να συζητούν την πιθανότητα τα άτομα που παθαίνουν αυτά τα κατάγματα να έχουν κάποια κληρονομική ή συγγενή διαταραχή της οστικής αναδόμησης που να είναι υπεύθυνη για τη δημιουργία τους, ενώ άλλοι ενοχοποιούν την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων φαρμάκων όπως κορτικοειδών, πραζολών κα κατά τη διάρκεια της χρόνιας θεραπείας με διφωσφονικά [44].

Πρόσφατα σε μελέτη των Abrahamsen και συν. [45] μελετήθηκαν 39567 ασθενείς που έλαβαν αλενδρονάτη και έγινε σύγκριση με 158.268 ασθενείς που δεν έλαβαν διφωσφονικά, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο κίνδυνος για να πάθει κάποιος άτυπο κάταγμα ήταν ο ίδιος είτε ελάμβανε 3 μήνες θεραπεία, είτε 9 χρόνια και κατά τους συγγραφείς αυτό φαίνεται να συνδέεται περισσότερο με το είδος της οστεοπόρωσης που πάσχουν παρά με την θεραπεία.

Σε πρόσφατες μελέτες δύο από τις πιο χαρακτηριστικές ανεπιθύμητες δράσεις των διφωσφονικών και γενικά των αντιοστεολυτικών φάρμάκων, δηλαδή τα άτυπα κατάγματα του μηριαίου και η οστεονέκρωση της κάτω γνάθου θα οφείλονται σε γενετικές διαφορές από άτομο σε άτομο και όχι στα αντιοστεοκλαστικά φάρμακα. Η μελλοντική λύση θα είναι να προσδιορισθούν τα αντίστοιχα γονίδια και στα άτομα που τα έχουν η χορήγηση των αντιοστεολυτικών φαρμάκων να γίνεται με προφυλάξεις [46].

Σύμφωνα με τα παραπάνω ευρήματα αλλά και τα συμπεράσματα και άλλης μελέτης, το θέμα της σύνδεσης των άτυπων υποτροχαντηρίων μηριαίων καταγμάτων με την χρόνια χορήγηση διφωσφονικών δεν έχει τεκμηριωθεί πλήρως [47].

Κλινικές επιπτώσεις από τη μακροχρόνια θεραπεία με διφοσφωνικά

Παρόλο που η αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης και ιδίως της μακροχρόνιας, έχει σαν κριτήριο την πρόληψη κατάγματος, η αξιολόγηση του κινδύνου ενός κατάγματος είναι δύσκολο να προσδιοριστεί μέσω μελετών. Αρχικά, αφενός δεν είναι ηθικό και ορθά δεοντολογικό σε ασθενείς με κίνδυνο κατάγματος να χορηγηθεί εικονικό φάρμακο στα πλαίσια μελετών και αφετέρου με αυτόν τον τρόπο δεν μπορεί να αξιολογηθεί κατάλληλα η μείωση κινδύνου κατάγματος. Από την άλλη η φυσιολογική γήρανση του πληθυσμού μελέτης μπορεί ουσιαστικά να επηρεάσει τη σημαντικότητα και τη βαρύτητα του συγκεκριμένου παράγοντα κινδύνου [28, 48].

Οι μελέτες FLEX και HORIZON PFT επέκτασης μοιράστηκαν παρόμοιο πρωτόκολλο, το οποίο δεν αξιολόγησε μόνο τα μακροπρόθεσμα αντικαταγματικά αποτελέσματα της αλενδρονάτης και του ζολενδρονικού οξέος, αλλά και τη συνέχισης ενδεχόμενης αντικαταγματικής δράσης μετά το πέρας της θεραπείας. Και οι δύο μελέτες έδειξαν ότι συνέχιση της θεραπείας με αλενδρονάτη και ζολενδρονικό για διάστημα πέραν των 5 και 3 ετών αντίστοιχα σχετίζεται με συνεχή σημαντική μείωση κινδύνου σπονδυλικού κατάγματος. Εντούτοις, οι τύποι των καταγμάτων που συμπεριλαμβάνονταν στις 2 παραπάνω μελέτες δεν ήταν απόλυτα ομοιογενείς. Ο προηγούμενος αναφερόμενος όρος της βελτίωσης σπονδυλικών καταγμάτων αφορούσε «κλινικό» όρο, ενώ αργότερα μελετήθηκε ο όρος “morphometric” σπονδυλικό κάταγμα [15,48]. Αυτή η διαφορά εξηγείται πιθανότατα από το μικρό μέγεθος του πληθυσμού μελέτης και επιπλέον προκύπτει ασάφεια σχετικά με τη διαφορετικότητα αποτελεσματικότητας μεταξύ των δύο φαρμάκων.

«Εκ των υστέρων» “post-hoc” ανάλυση στη μελέτη FLEX και λαμβάνοντας υπόψη μακροχρόνιες θεραπείες με ζολενδρονικό, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι, ασθενείς που παραμένουν και έχουν T-score <-2.5 στο μηριαίο αυχένα μετά από 3 έως 5 έτη διάρκεια θεραπείας διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σπονδυλικών σπασιμάτων και μπορούν να ωφεληθούν από τη συνέχεια της θεραπείας με διφωσφονικά [14]. Ασθενείς που αναπτύσσουν τα νέα σπονδυλικά σπασίματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας επίσης φαίνεται ότι μπορεί να ωφεληθούν από συνέχιση της θεραπείας. Πρέπει να σημειωθεί ότι στο παραπάνω συμπέρασμα εντάσσεται η ανάλυση για το ζολενδρονι-

κό και όχι για την αλενδρονάτη [14]. Επομένως, ασθενείς με T-score >-2.5 μετά από 3 έως 5 έτη θεραπείας θα μπορούσε ενδεχομένως να σκεφθεί κανείς τη διακοπή της θεραπείας με την προϋπόθεση συνεχούς κατάλληλου ελέγχου, ενώ σε ασθενείς με T-score <-2.5 που έχουν υποστεί ένα νέο κάταγμα θα πρέπει να συνεχιστεί η θεραπεία. Η διάρκεια της θεραπείας και η απόφαση για τη διακοπή της θα πρέπει να εξατομικεύεται για κάθε ασθενή με βάση την ανταπόκρισή του στη θεραπευτικό σχήμα, τον κίνδυνο κατάγματος και τις συνοδές παθολογικές καταστάσεις. Πάντως μέχρι στιγμής κανένα στοιχείο από μελέτες δεν παρέχει κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με αυτό το ζήτημα. Λαμβάνοντας υπόψη «εκ των υστέρων» αναλύσεις που αφορούν το ζολενδρονικό και την αλενδρονάτη με έναν συσχετισμό μεταξύ χαμηλής ΟΠ και επόμενος ύπαρξη καταγματικού κινδύνου, προτείνεται ότι έλεγχος ΟΠ με ταυτόχρονη αξιολόγηση του καταγματικού κινδύνου πρέπει να πραγματοποιείται κάθε χρόνο ή ανά τακτά χρονικά διαστήματα ως κριτήρια για την πιθανή διακοπή θεραπείας στους ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά ή για την απόφαση επανέναρξης σε εκείνους που έχουν διακόψει τη θεραπεία.

Οι αλλαγές στους δείκτες οστικού μεταβολισμού μπορούν επίσης να αποτελέσουν χρήσιμες πληροφορίες απεικονίζοντας τη γενικότερη επίδραση των διφωσφονικών στους ασθενείς που έχουν διακοπτόμενη θεραπεία με αυτά [49].

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η απόφαση σχετικά με τηντροποποίηση της θεραπευτική στρατηγικής βασιζόμενη στη ΟΠ και στους δείκτες οστικού μεταβολισμού δεν έχει επιβεβαιωθεί από τις μέχρι τώρα μελέτες.

Οι σχέσεις μεταξύ ΟΠ ή των δεικτών οστικού μεταβολισμού και του καταγματικού κινδύνου που αξιολογήθηκαν μελέτες FLEX και HORIZON PFT προτείνεται η εξής στρατηγική:

- Στους ασθενείς που έχουν διακόψει τη θεραπεία οστεοπόρωσης, μια σημαντική μείωση της ΟΠ (που υπερβαίνει περίπου 3-5%, ανάλογα με την περιοχή ενδιαφέροντος) ή αυξάνονται οι δείκτες οστικού μεταβολισμού (κατά περίπου 25-30%) θεωρείται πλέον ότι η θεραπευτική επίδραση των διφωσφονικών είναι περιορισμένη και κρίνεται αναγκαία η επανέναρξη θεραπείας με τροποποίηση του θεραπευτικού σχήματος. Αυτή η στρατηγική, εντούτοις, θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με μελέτες προοπτικής. Επιπλέον, η στατιστική ισχύς μιας τέτοιας «εκ των υστέρων» ανάλυσης μπορεί να είναι περιορισμένη βασιζόμενη σε υποομάδες ασθενών στις μελέτες της αλενδρονάτης και του ζολενδρονικού και τα αποτελέσματα ενδεχομένως να μην μπορούν να αντικατοπτρίσουν και τη δράση των υπόλοιπων διφωσφονικών [50].

Όλες οι μακροπρόθεσμες μελέτες διαπίστωσαν ότι η ΟΠ στην περιοχή του ισχίου αυξήθηκε κατά την αρχική θεραπεία, φτάνοντας σε μια σταθερή κατάσταση (plateau) στα 3 χρόνια. Η συνέχιση της θεραπείας διατήρησε σταθερή την ΟΠ στη συγκεκριμένη περιοχή, ενώ στους ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία διαπιστώθηκε βαθμιαία πτώση. Κατά τρόπο ενδιαφέροντα, σε όλες τις μελέτες που αφορούσαν συνεχιζόμενη μακροχρόνια χορήγηση διφωσφονικών, διαπιστώθηκε αύξηση της ΟΠ στην περιοχή της οσφύος. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην ύπαρξη εκφυλιστικής νόσου (σπονδυλοαρθροπάθειας) στην εν λόγω περιοχή, η οποία είναι κοινή σε μετεμμηνοπαυστικές γυναίκες [51]. Οι συνέπειες αυτής της παρατήρησης παραμένουν άγνωστες μιας και η «εκ των υστέρων» ανάλυση της μελέτης FLEX δεν κατάφερε να αναδείξει σημαντική συσχέτιση μεταξύ τιμής της ΟΠ στην περιοχή της οσφύος και καταγμάτων σπονδυλικών ή μη [25]. Μόνο σε μια μικρή υποομάδα ασθενών στη μελέτη HORIZON PFT υπήρχε μέτρηση της ΟΠ στην περιοχή της οσφύος και ως εκ τούτου η ανάλυση βασιζόμενη στην υποομάδα προκειμένου να προβλεφθεί ο καταγματικός κίνδυνος στους σπονδύλους, δεν ήταν σε θέση να καταδείξει σαφές αποτέλεσμα ή συμπέρασμα.

Συμπεράσματα

Οι κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση διφωσφονικών σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες εξακολουθούν να έχουν ευεργετικά αποτελέσματα έναντι του καταγματικού κινδύνου ακόμα και πέραν των 3 ετών από την έναρξη της θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκε κάποια μείζονα ανεπιθύμητη ενέργεια, ενώ η συμμόρφωση των ασθενών απέναντι στη συγκεκριμένη θεραπεία παραμένει ευνοϊκή.

Η αξιολόγηση του παράγοντα «καταγματικός κίνδυνος» μπορεί να καθορίσει πιθανή διακοπή της θεραπείας ή μια ενδεχόμενη επανέναρξη με ταυτόχρονη ή μη τροποποίηση του θεραπευτικού σχήματος. Η διάρκεια της θεραπείας καθώς και η πιθανή διακοπή της πρέπει να εξατομικεύεται για κάθε ασθενή. Ενώ δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα συγκρίσιμα στοιχεία για την ανδρική οστεοπόρωση, δεν υπάρχει λόγος να

προταθεί μια διαφορετική θεραπευτική στρατηγική για αυτήν την ομάδα των ασθενών. Εντούτοις, περαιτέρω στοιχεία σχετικά με τα κριτήρια και του χρόνου επανέναρξης της θεραπείας, κρίνονται απαραίτητα και τα οποία χρειάζεται να βασιστούν σε τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες.

Correspondence
S.P. Galanakos,
Iereos Pavlou 7,
PC 14569,
Anixi, Attiki, Greece
E-mail: spgalanakos@gmail.com

Αλληλογραφία
Σπυρίδων Π. Γαλανάκος
Ιερέως Παύλου 7,
ΤΚ 14569,
Άνοιξη, Αττική
E-mail: spgalanakos@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation; 2010. [Available at: http://www.nof. org/files/nof/public/content/file/344/upload/159.pdf. Accessed: September 18, 2013].
2. National Institutes of Health Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Centre. Osteoporosis overview. National Institutes of Health; 2012 [Available at: http://www.niams.nih.gov/Health_Info/Bone/Osteoporosis/overview. asp. Accessed: September 18, 2013].
3. Braithwaite RS, Col NF, Wong JB. Estimating hip fracture morbidity, mortality and costs. J Am Geriatr Soc 2003; 51:364-70.
4. The National Hip Fracture Database. National hip fracture database national report 2012. The National Hip Fracture Database; 2012 [Available at: http://www.hqip.org. uk/assets/NCAPOP-Library/NCAPOP-2012-13/Hip-Fracture-Database-Audit-Reportpub-2012.pdf. Accessed: September 18, 2013.].
5. Pfeilschifter J, Cooper C, Watts NB, Flahive J, Saag KG, Adachi JD, et al. Regional and age-related variations in the proportions of hip fractures and major fractures among postmenopausal women: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. Osteoporos Int 2012; 23:2179-88.
6. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, Hosking DJ, Gennari C, Mellstrom D, et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. Bone 2003; 32:120-6.
7. Akesson K. New approaches to pharmacological treatment of osteoporosis. Bull World Health Organ 2003; 81:657-64.
8. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:4118-24.
9. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007; 356:1809-22.
10. Cummings SR, San MJ, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361:756-65.
11. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2004; 350:459-68.
12. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int 2000; 11:83-91.
13. Cooper C, Reginster JY, Cortet B, Diaz-Curiel M, Lorenc RS, Kanis JA, et al. Long-term treatment of osteoporosis in postmenopausal women: a review from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). Curr Med Res

Opin 2012; 28:475-91.
14. Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, Cummings SR, Rosen CJ. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis - for whom and for how long? N Engl J Med 2012; 366:2051-3.
15. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis - where do we go from here? N Engl J Med 2012; 366:2048-51.
16. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. Osteoporos Int 2008; 19:733-59.
17. Benford HL, McGowan NW, Helfrich MH, Nuttall ME, Rogers MJ. Visualization of bisphosphonate-induced caspase-3 activity in apoptotic osteoclasts in vitro. Bone 2001; 28(5):465-73.
18. Boonekamp PM, van der Wee-Pals LJ, van Wijk-van Lennep MM, Thesing CW, Bijvoet OL. Two modes of action of bisphosphonates on osteoclastic resorption of mineralized matrix. Bone Miner 1986; 1(1):27-39.
19. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 1996; 348:1535-41.
20. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). J Bone Miner Res 2004; 19:1241-9.
21. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. JAMA 1998; 280:2077-82.
22. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, 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;282:1344–52.
23. Rizzoli R, Wehren L. Alendronate treatment for osteoporosis: a review of the evidence. Clin Calcium 2002; 12(8):1136-40.
24. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of oral alendronate on bonemineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. N Engl J Med 1995; 333:1437-43.
25. Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, Cauley JA, Ensrud KE, Palermo L, et al. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. J Bone Miner Res 2010; 25:976-82.
26. Ettinger M. Aging Bone and Osteoporosis. Strategies for preventing Fractures in the Elderly. American Medical Association 2003; 16(13):2237-46.
27. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. J ClinEndocrinol Metab 2002; 87(8):3609-17.
28. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 2004; 75:462-8.
29. Γιώβος Ι: Διαφορές διφωσφονικών στην καθημερινή πράξη. Σκελετική Υγεία, 2007 τόμος 6ος, τεύχος 1ο, σελ.17-18.
30. Miller PD, Recker RR, Reginster JY, Riis BJ, Czerwinski E, Masanauskaite D, et al. Efficacy of monthly oral ibandronate is sustained over 5 years: the MOBILE longterm extension study. Osteoporos Int 2012; 23:1747-56.
31. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture. N Engl J Med 2007; 357:1799-809
32. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepán J, Muñoz-Torres M, Wilkin TJ, Qin-sheng G, Galich AM, Vandormael K, Yates AJ, Stych B. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal

women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group. Osteoporos Int 1999; 9(5):461-8.
33. Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, Black D, Adachi J, Shea B, Tugwell P, Guyatt G; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. Endocr Rev 2002; 23(4):508-16.
34. Emkey R, Reid I, Mulloy A, et al. Ten-year efficacy and safety of alendronate in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. J Bone Miner Res 2002; 17(Suppl 1):S139.
35. Watts NB, Josse RG, Hamdy RC, et al. Risedronate prevents new vertebral fractures in postmenopausal women at high risk. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:542-549.
36. Dufresne TE, Chmielewski PA, Manhart MD, Johnson TD, Borah B. Risedronate preserves bone architecture in early postmenopausal women in 1 year as measured by three-dimensional microcomputed tomography. Calcif Tissue Int 2003; 73(5):423-32.
37. Taggart H, Bolognese MA, Lindsay R, Ettinger MP, Mulder H, Josse RG, Roberts A, Zippel H, Adami S, Ernst TF, Stevens KP. Upper gastrointestinal tract safety of risedronate: a pooled analysis of 9 clinical trials. Mayo Clin Proc 2002; 77(3):262-70.
38. Bianchi G, Czerwinski E, Kenwright A, Burdeska A, Recker RR, Felsenberg D. Longterm administration of quarterly IV ibandronate is effective and well tolerated in postmenopausal osteoporosis: 5-year data from the DIVA study long-term extension. Osteoporos Int 2012; 23:1769-78.
39. Sambrook P, Olver I, Goss A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. Aust Fam Physician 2006; 35(10):801-3.
40. Felsenberg D. Osteonecrosis of the jaw–a potential adverse effect of bisphosphonate treatment. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2006; 2(12):662-3.
41. Miller PD. The kidney and bisphosphonates. Bone 2011; 49:77-81.
42. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(3):1294-301.
43. Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg C, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. N Engl J Med 2010; 362:1761-71.
44. Yates CJ, Bartlett MJ, Ebeling PR. An atypical subtrochanteric femoral fracture from pycnodysostosis: A lesson from nature. J Bone Miner Research 2011; 26:1377-1379.
45. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Cumulative alendronate dose and the long-term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(12):5258-65.
46. Havill LM, Allen MR, Harris JA, Levine SM, Coan HB, Mahaney MC, Nicolella DP. Intracortical bone remodeling variation shows strong genetic effects. Calcif Tissue Int 2013; 93(5):472-80.
47. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res 2010; 25(11):2267-94.
48. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, et al. The effect of 3 versus 6 yearsof zoledronicacid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). J Bone Miner Res 2012; 27:243-54.
49. McClungM, Harris ST, Miller PD, Bauer DC, Davison KS, Dian L, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. Am J Med 2013; 126:13-20.
50. Eriksen EF, Díez-Pérez A, Boonen S. Update on long-term treatment with bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: A systematic review Bone 2014; 58:126-35.
51. Muraki S, Yamamoto S, Ishibashi H, Horiuchi T, Hosoi T, Orimo H, et al. Impact of degenerative spinal diseases on bone mineral density of the lumbar spine in elderly women. Osteoporos Int 2004; 15:724-8.

ΟΣΤΟΥΝ (2014) 25 (2): 82-89 Ανασκόπηση

Κατάγματα στην κύηση. Σύγχρονα δεδομένα για τη διάγνωση και θεραπεία

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

Περίληψη

Οι γυναίκες, από την ηλικία των 10 έως 50 ετών, είναι δυνητικά ικανές να τεκνοποιήσουν και ως εκ τούτου η προϋπόθεση αυτή πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από τον ιατρό, όταν εξετάζει ένα περιστατικό, μετά από ατύχημα στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών. Τα τροχαία ατυχήματα, η ενδοοικογενειακή βία, και οι πτώσεις είναι τα πιο συχνά αίτια ενός αμβλέος τραύματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η κύηση προκαλεί μια σειρά από φυσιολογικές και ανατομικές αλλαγές σε κάθε σύστημα του γυναικείου συστήματος και επομένως, η προσέγγιση και η αξιολόγηση των διαγνωστικών αποτελεσμάτων της εγκύου ασθενούς πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή. Στο πλαίσιο αυτών των αλλαγών είναι δυνατή η εμφάνιση οστεοπόρωσης σχετιζόμενης με την εγκυμοσύνη με επακόλουθο κάταγμα και θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση μυοσκελετικών ενοχλημάτων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Στην παρούσα εργασία γίνεται μια περιγραφή των διαδικασιών προσέγγισης της εγκύου ασθενούς με κάταγμα, μετά από ένα ατύχημα και η αντιμετώπιση της βλάβης, καθώς και αναφορά σε αίτια διαταραχής της οστικής πυκνότητας, κατά τη διάρκεια της κύησης.

Λέξεις κλειδιά: Οστεοπόρωση, Κάταγμα, Κύηση, θεραπεία

Fractures in pregnancy. Current concepts for diagnosis and treatment

G. MYLONAKIS, CH. KYRIAKOPOULOS, G. ALEXIADIS
6th Orthopaedic department, KAT Hospital, Athens

Summary

Women between the ages of 10 and 50 year-old have the potential for pregnancy therefore this condition must be taken into consideration when a woman is examined in the Emergency Room after sustaining a traumatic event. Motor vehicle crashes, domestic violence, and falls are the most common causes of blunt trauma during pregnancy. Pregnancy produces significant physiologic and anatomic changes in every system of the female body. The evaluation of the traumatized pregnant patient, the approach, and the interpretation of the diagnostic tests results must be accompanied by the full knowledge of all changes that take place during pregnancy. As part of these changes there is a possibility of development of pregnancy-associated osteoporosis and subsequent fractures, which should always be considered when evaluating musculoskeletal complaints during pregnancy. In this paper we describe the approach of pregnant patient with fracture after an accident and the disorders of bone density during pregnancy.

Keywords: Osteoporosis, Fracture, Pregnancy, Treatment

Εισαγωγή

Στη σύγχρονη εποχή το τραύμα αποτελεί την κυριότερη αιτία μητρικού θανάτου (50%), κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το τραύμα επιπλέκει στις Η.Π.Α. το 6 με 7% των κυήσεων και το 0.4% των ασθενών χρειάζονται νοσοκομειακή περίθαλψη [1]. Τα τροχαία ατυχήματα, η ενδοοικογενειακή βία και οι πτώσεις είναι οι κυριότερες αιτίες αμβλέως τραύματος, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [2,3]. Εκτός από τις περιπτώσεις καταγμάτων που οφείλονται σε τραύμα, είναι δυνατόν να προκληθούν κατάγματα και από χαμηλής ενέργειας βία. Τα οστεοπορωτικά κατάγματα, λόγω της ήπιας συμπτωματολογίας, πολλές φορές λανθάνουν της διάγνωσης. Είναι σημαντικό, όλοι οι επαγγελματίες υγείας, που ειδικεύονται στην αντιμετώπιση των επειγόντων περιστατικών, να

έχουν επίγνωση των φυσιολογικών και ανατομικών αλλαγών που συμβαίνουν σε μία έγκυο γυναίκα, καθώς και του τρόπου με τον οποίο αυτές μπορεί να επηρεάσουν την αξιολόγηση και τη θεραπεία της συγκεκριμένης αυτής περίπτωσης ασθενούς.

Επιδημιολογικά δεδομένα. Τραύμα κατά την εγκυμοσύνη

Το Κέντρο Μελέτης Τραύματος και Πρόληψης στην Πενσυλβάνια δημοσίευσε μια εξαιρετική επιδημιολογική μελέτη, διάρκειας ενός έτους, η οποία περιελάμβανε όλες τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, που χρειάστηκαν νοσηλεία, λόγω τραυματισμού. Από ένα σύνολο 16.722 γυναικών, οι 761 (4.6%) γυναίκες ήταν έγκυες. Οι κυριότερες αιτίες ήταν το τροχαίο ατύχημα (33.6%), οι πτώσεις (26%) και οι δηλητηριάσεις (16%). Οι τραυματισμένες γυναίκες είχαν μια μέση ηλικία 24,9 έτη.

Σε μια εκτενή ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, από το 1932 έως το 2000, όπου συμπεριλήφθηκαν 101 κατάγματα της πυέλου και κοτύλης, κατά τη διάρκεια της κύησης, διαπιστώθηκε ότι ο μέσος όρος ηλικίας ήταν τα 25 έτη και ο μητρικός τραυματισμός αναφερόταν στο 60% των περιπτώσεων. Ο κυριότερος μηχανισμός τραυματισμού ήταν το ατύχημα με δίκυκλο (73%) και ακολούθως οι πτώσεις (14%) και το τροχαίο ατύχημα με αυτοκίνητο (13%). Η μητρική θνησιμότητα για το σύνολο των περιπτώσεων ήταν 9% (9 από τις 101), ενώ η εμβρυική θνησιμότητα ήταν 35% (35 από τα 101) [4].

Αρχική σταθεροποίηση εγκύου-καταγματία

Μια συστηματική προσέγγιση θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αρχική σταθεροποίηση της ασθενούς μετά από ένα αμβλύ τραύμα. Η ταχεία αναπνευστική υποστήριξη της μητέρας είναι σημαντική. Λόγω των φυσιολογικών αλλαγών που επέρχονται από την κύηση (ανύψωση διαφράγματος), η ανοξία επέρχεται πιο γρήγορα στην προχωρημένη εγκυμοσύνη. Η υποστήριξη του εμβρύου θα ξεκινήσει μόλις σταθεροποιηθεί η μητέρα. Η χορήγηση οξυγόνου και υγρών συνεχίζεται έως ότου αντιμετωπισθεί η υπογκαιμία, η υποξία και η εμβρυική δυσχέρεια. Μελέτες που έγιναν σε ζώα, απέδειξαν ότι η βελτίωση της μερικής πίεσης του οξυγόνου στο έμβρυο είναι χαμηλότερη με τη χρήση ενδοφλέβιου αλατούχου διαλύματος ή Ringer's Lactate. Ως εκ τούτου, η μετάγγιση αίματος πρέπει να ξεκινήσει άμεσα, όταν υπάρχει υποψία αιμορραγίας [5].

Μετά από την 20η εβδομάδα κύησης, η μήτρα πιέζει λόγω μεγέθους τα μεγάλα αγγεία. Αυτή η συμπίεση μπορεί να προκαλέσει μείωση της μητρικής συστολικής πίεσης κατά 30 mmHg, μείωση του όγκου παλμού κατά 30% και επακόλουθη μείωση της αιμάτωσης της μήτρας. Επομένως, η τοποθέτηση της ασθενούς σε πλάγια κατακεκλιμένη θέση μπορεί να μειώσει τη συμπίεση της μήτρας.

Στη συνέχεια, εφόσον επιτευχθεί η αρχική σταθεροποίηση, αξιολογούνται οι υπόλοιποι τραυματισμοί της μητέρας και σταθεροποιούνται πιθανά κατάγματα των άκρων, ενώ αναζητείται και ο εμβρυικός καρδιακός ρυθμός με υπερηχοτομογραφία ή Doppler. Εάν οι εμβρυικοί καρδιακοί παλμοί είναι απόντες, η ανάνηψη του εμβρύου δεν πρέπει να επιχειρηθεί.

Η συνεχής ηλεκτρονική παρακολούθηση του εμβρύου μετά το τραύμα είναι η κυριότερη φροντίδα που παρέχουμε σε ένα βιώσιμο έμβρυο. Η παρακολούθηση ξεκινά το συντομότερο δυνατό μετά τη σταθεροποίηση της μητέρας.

Διαγνωστική προσέγγιση της εγκύου-καταγματία

Το αποτέλεσμα της έκθεσης, σε μια συνολική δόση ακτινοβολίας μικρότερη των 5 rads, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, δεν έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζεται σε σχέση με πληθυσμούς ελέγχου, που εκτίθενται σε εκτιμώμενη ακτινοβολία λιγότερο από 0,1 rad, για περισσότερο από 9 μήνες. Σύμφωνα με το Αμερικάνικο Συμβούλιο για την προστασία από την ακτινοβολία, ο κίνδυνος για δυσπλασία του εμβρύου αυξάνεται σε επίπεδα πάνω από 15 rads. Ωστόσο, ενδείκνυται να εκτελούνται οι απολύτως απαραίτητες ακτινογραφίες, με κάλυψη της κοιλιάς και της λεκάνης με ακτινοπροστατευτικά μέσα [6].

Οι πιθανές βλάβες που μπορεί να προκαλέσει η ακτινοβολία , ανάλογα με την εβδομάδα της κύησης, περιγράφονται στον Πίνακα 1.

Το Αμερικανικό Κολέγιο Μαιευτικής και Γυναικολογίας (ACOG) ανέφερε ότι 5 rad ακτινοβολίας δεν οδηγούν σε απώλεια του εμβρύου, γενετικές ανωμαλίες ή παιδική λευχαιμία. Παρ' όλα αυτά, έχει καταγραφεί ότι η χαμηλή δόση ακτινοβολίας προκαλεί αυξημένο κίνδυνο λευχαιμίας στην παιδική ηλικία [7]. Από την άλλη πλευρά, το άγχος όσον αφορά τις βλαβερές συνέπειες της ακτινοβολίας δεν πρέπει να αποτελεί απαγορευτικό παράγοντα για την απεικόνιση με ακτίνες Χ στις περιπτώσεις που κρίνεται αναγκαία για τη διάγνωσή [8].

Στάδιο κύησης	Χρόνος μετά την σύλληψη	Δόση σε rad	Πιθανές επιπτώσεις
Προ-εμφύτευση	0-14^{η} ημέρα	5-10	Προγεννητικός θάνατος
Οργανογένεση	1^{η}-8^{η} εβδομάδα 2^{η}-15^{η} εβδομάδα	20-25	Καθυστέρηση ανάπτυξης Μικροκεφαλία Η έκθεση πριν από τις 8 εβδ. δεν προκαλεί νοητική καθυστέρηση Πιο ευαίσθητη περίοδος για καρκινογένεση στα παιδιά
Ταχεία νευρική ανάπτυξη	6^{η}-15^{η} εβδομάδα	>10	Μικροκεφαλία, επιληψία, μείωση νοημοσύνης
Μετά οργανογένεση	15^{η} εβδ.-τέλος κύησης	>10 >50	Καρκίνος στα παιδιά Σοβαρή νοητική καθυστέρηση
Πηγή: Patel SJ, Reede DL, Katz DS, Subramaniam R, Amorosa JK. Imaging the Pregnant Patient for Non obstetric Conditions: Algorithms and Radiation Dose Considerations. Radiografics 2007 ;27(6) 1705-22.			

Πίν. 1. Οι πιθανές επιπτώσεις της ακτινοβολίας στην κύηση.

Αξονική τομογραφία (CT)

Η εκτιμώμενη έκθεση του εμβρύου σε ακτινοβολία είναι χαμηλή κατά τη διενέργεια αξονικής τομογραφίας, όταν αυτό βρίσκεται εκτός πεδίου. Επομένως, η αξονική τομογραφία κεφαλής, τραχήλου, σπονδυλικής στήλης και των άκρων (εκτός από τη λεκάνη και τους γοφούς) μπορεί να πραγματοποιείται σε κάθε τρίμηνο της κύησης, εφόσον αυτό κρίνεται απαραίτητο. Σε μία μελέτη αποδείχθηκε ότι οι λαμβανόμενες από το έμβρυο δόσεις ακτινοβολίας των 16 rads για αξονική τομογραφία έλεγχο πιθανής σκωληκοειδίτιδας, πνευμονικής εμβολής και νεφρικών λίθων είναι χαμηλές για πρόκληση εμβρυικών νευρολογικών ελλειμμάτων [9]. Πιθανοί κίνδυνοι, που σχετίζονται με την αξονική τομογραφία κατά την πρώιμη εγκυμοσύνη, αποτελούν η καρκινογένεση και η τερατογένεση. Σε μια ανασκόπηση των διαθέσιμων δεδομένων, ο κίνδυνος παιδικής κακοήθειας εκτιμήθηκε στο 0.060/Sv εμβρυικής ακτινοβόλησης [10]. Η δόση που εκτίθεται το έμβρυο, μετά από μία αξονική εξέταση της κοιλιάς και της πυέλου, είναι περίπου 25-30 mSv [9,11]. Αυτή η δόση ισοδυναμεί με τον αυξημένο κίνδυνο του παιδικού καρκίνου (1 στα 555 παιδιά). Συνοπτικά, μια τυπική πυελική εξέταση, με αξονική τομογραφία μιας εγκύου γυναίκας, μπορεί να διπλασιάσει τον κίνδυνο του παιδικού καρκίνου στο εκτεθειμένο έμβρυο [12].

Μαγνητική τομογραφία (MRI)

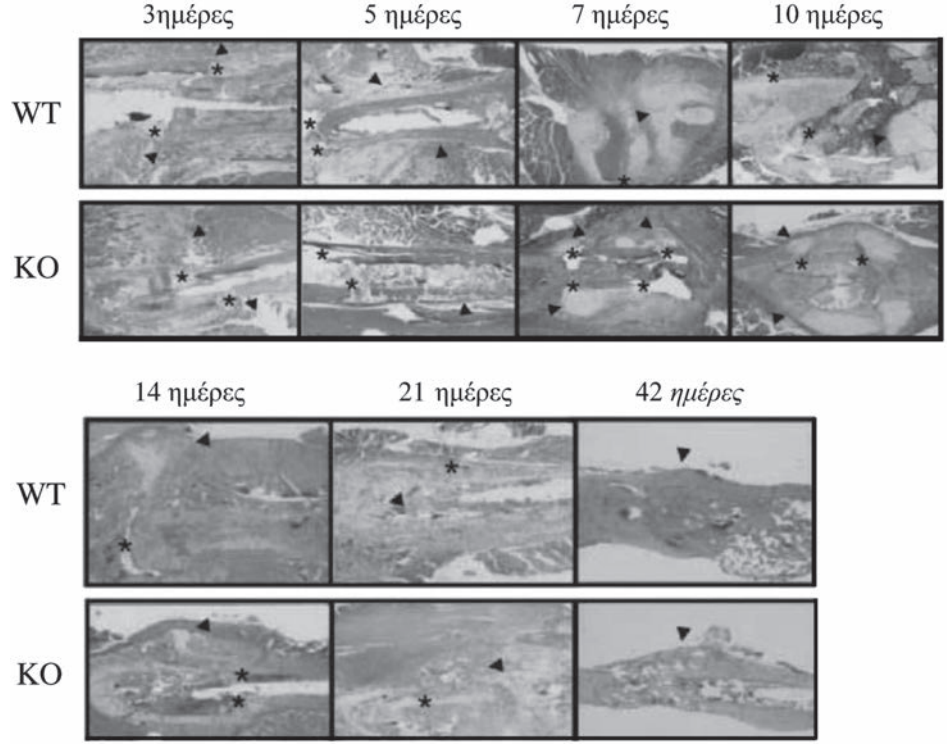
Η μαγνητική τομογραφία έχει χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση γυναικολογικών και εμβρυικών ασθενειών, για περισσότερο από 20 χρόνια. Δεν υπάρχει ένδειξη για επιβλαβείς επιπτώσεις στο έμβρυο, με βάση πολυάριθμες κλινικές και εργαστηριακές έρευνες. Ωστόσο, οι κύριες ανησυχίες εστιάζονται στην επίδραση των κυμάτων ραδιοσυχνότητας στη θερμοκρασία του εμβρύου, αλλά και του θορύβου στην ακοή. Σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολλέγιο Ακτινολογίας το 2007, δίνεται «λευκό χαρτί» για ασφαλείς εξετάσεις μαγνητικής τομογραφίας όταν θεωρηθεί απαραίτητο από τους εμπλεκόμενους γιατρούς. Η γραπτή συναίνεση συνίσταται για να τεκμηριώσει την κατανόηση από τον ασθενή της σχέσης κινδύνου – οφέλους, καθώς και των εναλλακτικών διαγνωστικών μεθόδων που είναι διαθέσιμες [9].

Υπερηχοτομογραφία

Σύμφωνα με τα μέχρι τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα, δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες ανεπιθύμητες επιπτώσεις στο έμβρυο από το διαγνωστικό U/S. Η Αμερικανική Υπηρεσία Φαρμάκων και Τροφίμων έχει προτείνει ένα ανώτερο όριο 720 mW/cm^2 χωρική ποσότητα δέσμης υπερήχων. Το Doppler μπορεί να παράγει υψηλές εντάσεις και θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί συνετά με χαμηλό επίπεδο έκθεσης [9].

Α) Κάταγμα κνήμης 3ο τρίμηνο κύησης **Β) 4 εβδομάδες μετά τον τραυματισμό**

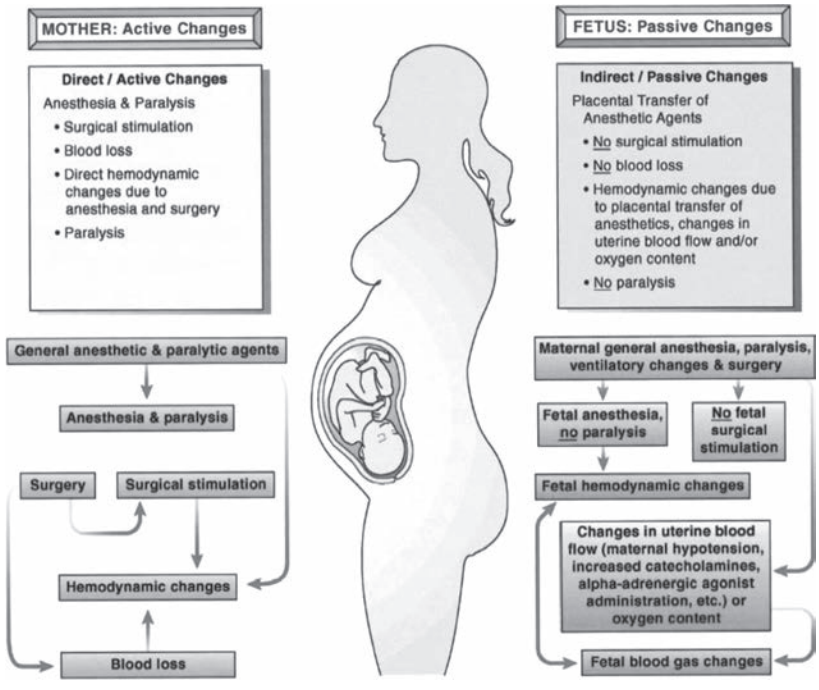
Εικ. 1. Συγκριτική ακτινολογική απεικόνιση κατάγματος κνήμης σε έγκυο ασθενή.



Εικ. 2. Ιστολογική εξέταση κατάγματος μηρού. Τμήματα μηριαίου από άγρια (WT) και knock out (KO) για PAPP-A ποντίκια που έχουν υποστεί χρώση με Masson τριχρωμία, η οποία χρησιμοποιείται για το διαχωρισμό κολλαγόνου και οστού από τους λείους μύες. Ο αστερίσκος δείχνει την περιοχή του κατάγματος. Ενδομεμβρανώδης οστεοποίηση παρατηρείται στα WT ποντίκια στις 5 ημ., με αύξηση της μπλε χρώσης στο περιόστεο γύρω από το κάταγμα. Η χονδρογένεση ξεκινάει στις 5 ημ. στα WD και στις 7 ημ. στα KO ποντίκια. Στις 14 ημ. τα WT είχαν πλήρη ενδοχόνδρινη οστεοποίηση (βέλος) [14].

Αντιμετώπιση του κατάγματος

Η αντιμετώπιση ενός κατάγματος μπορεί να είναι συντηρητική ή χειρουργική. Ωστόσο, στην έγκυο - καταγματία είναι προτιμότερη η συντηρητική θεραπεία (εφόσον το επιτρέπει η φύση του κατάγματος), καθώς το χειρουργικό stress ενέχει κινδύνους για τη βιωσιμότητα του κυήματος. Έχει παρατηρηθεί μια επιταχυνόμενη πώρωση των καταγμάτων σε εγκύους και ο κύριος παράγοντας που συμβάλλει σε αυτή τη διαδικασία είναι ορμονικός. Κατά την εγκυμοσύνη υπάρχει μια αύξηση στα επίπεδα των στεροειδών ορμονών, αρχικά με την προγεστερόνη στο 1ο τρίμηνο και ακολούθως από τα οιστρογόνα και την προλακτίνη στο 2ο και 3ο τρίμηνο της



Εικ. 3. Επιδράσεις αναισθητικών και του χειρουργείου στην μητέρα και το έμβρυο. (Από: Rosen MA. Anesthesiology 1999; 91(4):1159-63).

κύησης. Επιπλέον, έχουν εντοπισθεί υποδοχείς των οιστρογόνων εντός των καταγματικών πώρων σε διάφορα πειραματικά μοντέλα (Εικόνα 1) [13].

Σε πρόσφατη μελέτη βρέθηκε μια πρωτεΐνη πλάσματος Α, σχετιζόμενη με την κύηση (PAPP-A), η οποία είναι μια μεταλλοπρωτεϊνάση, που ρυθμίζει τη βιοδιαθεσιμότητα του IGF in vitro, μέσω διάσπασης της δεσμευτικής πρωτεΐνης-4 αναστολέα του IGF (IGFBP-4) και η οποία φαίνεται να εμπλέκεται στη σκελετική ανάπτυξη και στην αποκατάσταση των τραυματισμών. Ωστόσο, απουσιάζουν in vivo δεδομένα. Στη μελέτη αυτή, χρησιμοποιήθηκαν PAPP-A knock out (KO) ποντίκια για να ξεκαθαρισθεί ο ρόλος του PAPP-A στην πώρωση του κατάγματος. Μετά από 14 μέρες από το κάταγμα, μια πλήρης οστική γέφυρα παρατηρήθηκε στα ποντίκια άγριου τύπου, σε σχέση με τα PAPP-A KO ποντίκια. Η ικανότητα της PAPP-A να ενισχύει την τοπική δράση του IGF μπορεί να είναι σημαντικός μηχανισμός για τη βελτιστοποίηση της οστικής ανακατασκευής (Εικόνα 2) [14].

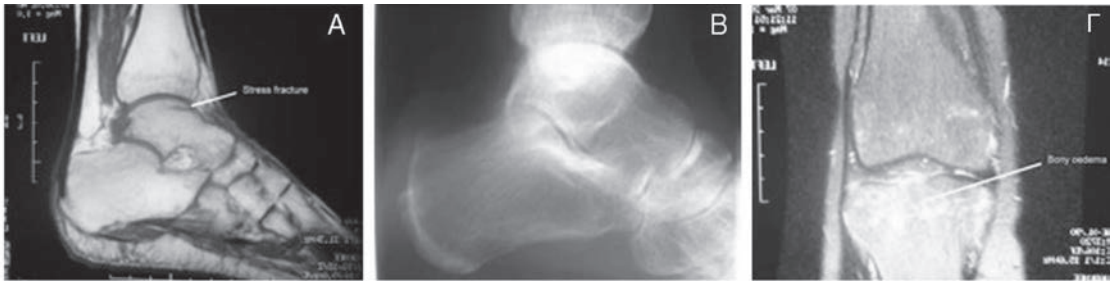
Σε ορισμένες περιπτώσεις καταγμάτων όπως τα ανοικτά, τα συντριπτικά και τα ενδαρθρικά κατάγματα, η συντηρητική αντιμετώπιση δεν είναι δυνατόν να εξασφαλίσει μια αποδεκτή ανάταξη και σταθεροποίηση. Στις περιπτώσεις αυτές, η χειρουργική αποκατάσταση είναι η ενδεδειγμένη θεραπεία. Ωστόσο, θα πρέπει εφόσον είναι δυνατόν, να αποφεύγεται η συνεχής ακτινοβόληση της ασθενούς (με C-Arm κατά τις ενδομυελικές ηλώσεις) και να γίνεται ανοικτή ανάταξη και οστεοσύνθεση του κατάγματος.

Σημαντικό κομμάτι της χειρουργικής αποκατάστασης του κατάγματος σε μία έγκυο ασθενή αποτελεί η αναισθησία που πρέπει να λάβει. Το έμβρυο είναι εκτεθειμένο σε μια σειρά από κινδύνους, όπως είναι η διεγχειρητική υποξαιμία ή ασφυξία, που προκαλείται από τη μειωμένη ροή αίματος στη μήτρα, η καταστολή του καρδιαγγειακού ή του κεντρικού νευρικού του συστήματος, από τη διέλευση μέσω του πλακούντα του αναισθητικού φαρμάκου, η έκθεση σε τερατογόνα φάρμακα καθώς και ο πρόωρος τοκετός (Εικόνα 3).

Στις 18-22 εβδομάδες είναι εφικτή η καταγραφή (monitoring) του εμβρυικού ρυθμού (FHR) και από την 25^{η} εβδομάδα μπορούν να παρατηρηθούν οι μεταβολές του. Το monitoring του εμβρύου, κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, αποτελεί έναν πολύ καλό δείκτη της επάρκειας της μητρο-πλακουντιακής αιμάτωσης [15,16].

Οστεοπόρωση της κύησης και κάταγμα

Κατά τη διάρκεια της κύησης λαμβάνουν χώρα σημαντικές αλλαγές στον σκελετό της γυναίκας, στο πλαί-



Εικ. 4. (Α) Η MRI επιδεικνύει κάταγμα κόπωσης στο θόλο του αστραγάλου. (Β)Απλή ακτινογραφία της ίδιας ασθενούς. (Γ) Οστικό οίδημα στο κνημιαίο plateau.

σιο της τροποποίησης του οστικού μεταβολισμού με αναστρέψιμο χαρακτήρα, μετά τη διακοπή της γαλουχίας. Η εκδήλωση οστεοπόρωσης, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, είναι μία σπάνια διαταραχή με ασαφή αιτιολογία (χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου, δευτεροπαθής οστεοπόρωση, χαμηλά κορυφαία οστική πυκνότητα, γενετική συνιστώσα). Η οστική απώλεια μπορεί να είναι σημαντική, με επακόλουθο την πρόκληση κατάγματος με ελάχιστη βία [17]. Εμφανίζεται κυρίως στο 3ο τρίμηνο της κύησης, καθώς φυσιολογικά υπάρχουν αυξημένες απαιτήσεις ασβεστίου, λόγω της ταχείας επιμετάλλωσης του εμβρυικού σκελετού και συνεχίζει μέχρι την περίοδο του απογαλακτισμού. Το σχετιζόμενο με την παραθορμόνη πεπτίδιο (PHTrP) παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση οστεοπόρωσης κατά την κύηση [18]. Τα ενοχλήματα από το μυοσκελετικό είναι κοινά κατά την εγκυμοσύνη. Η θέση και το βάρος της μήτρας αλλάζει το κέντρο βάρους και τη φόρτιση στον αξονικό σκελετό, ενώ οι ορμονικές αλλαγές οδηγούν σε χαλάρωση των αρθρώσεων [19]. Η πλειοψηφία των ενοχλημάτων αντιμετωπίζονται συντηρητικά, χωρίς ειδική διάγνωση. Η παρουσία επίμονου πόνου στο ισχίο ή στην οσφύ, η ανταλγική βάδιση, η απώλεια ύψους και η κύφωση θα πρέπει να θέτει την υποψία στο θεράποντα ιατρό για την παρουσία οστεοπόρωσης. Συχνότερα επηρεάζεται η κατώτερη θωρακική και οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, το ισχίο, αλλά και το γόνατο, η ποδοκνημική και το χέρι [20,21]. Ο έλεγχος με MRI, για την πλήρη διερεύνηση του πόνου, υπερτερεί της απλής ακτινογραφίας, για τους λόγους που αναφέρθηκαν και παραπάνω (Εικόνα 4).

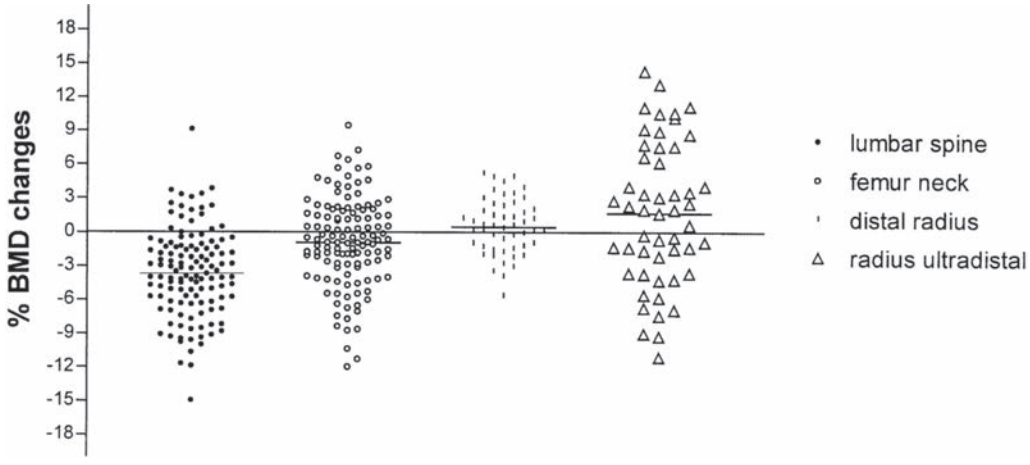
Η οστεοπόρωση κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να εκδηλώνεται στα πλαίσια μίας χρόνιας νόσου, όπως είναι ο συστηματικός ερυθυματώδης λύκος, η οικογενής οστεοπόρωση, η αρτηρίτιδα Takayasu, η νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet, ο υποθυρεοειδισμός, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η ψωριασική αρθρίτιδα, η νόσος Crohn και το άσθμα [22].

Δυνητικά υποκείμενες γενετικές αιτίες θα πρέπει να εξετάζονται κατά τη σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη οστεοπόρωση [23].

Επίσης, έχει αναφερθεί σε διάφορες μελέτες η επαγόμενη από την ηπαρίνη οστεοπόρωση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η ηπαρίνη σε συνδυασμό με την ασπιρίνη αυξάνει τα ποσοστά γέννησης ζωντανών βρεφών, σε γυναίκες με επαναλαμβανόμενες αποβολές και αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (αντιπηκτικά του λύκου και αντισώματα αντικαρδιολιπίνης). Η σχετιζόμενη με την ηπαρίνη οστεοπόρωση περιγράφηκε πρώτα από τον Griffith και τους συνεργάτες του το 1965, ενώ από τότε, διάφορες μελέτες ανέφεραν ότι η μακρόχρονη θεραπεία με ηπαρίνη κατά την κύηση σχετίζεται με μείωση της οστικής πυκνότητας.

Σε μία μελέτη 123 γυναικών (μέση ηλικία 34 έτη), με ιστορικό αποβολών και θετικά τεστ για αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, χορηγήθηκε χαμηλή δόση ασπιρίνης (75 mg) μέχρι να γίνει (+) το τεστ κυήσεως. Η θεραπεία με ηπαρίνη ξεκίνησε την 7η εβδομάδα της σύλληψης. Κατόπιν της συγκατάθεσης των ασθενών, έγινε μέτρηση της οστικής πυκνότητας (BMD), με DEXA-Lunar, την 12η εβδομάδα της κύησης στην ΟΜΣΣ, στον αυχένα του μηριαίου και στο αντιβράχιο. Διαπιστώθηκε μια σημαντική μείωση της BMD στην ΟΜΣΣ (μέση μείωση 0.046 g/cm^2) και στον αυχένα του μηριαίου (0.01 g/cm^2), αλλά καμία αλλαγή στο αντιβράχιο, σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό αναφοράς (Εικόνα 5) [24].

Η κλασσική αντιμετώπιση περιλαμβάνει τον απογαλακτισμό, τη χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D, με δυνατότητα αύξησης της οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη κατά 6,2% στους 8-18 μήνες και στο ισχίο κατά 4,1% [25]. Αν και οι βι-



Εικ. 5. Κατανομή των αλλαγών της BMD % σε ΟΜΣΣ ,αυχένα μηριαίου και αντιβράχιο σε εγκυμονούσες που ελάμβαναν θεραπεία με ασπιρίνη και ηπαρίνη.

βλιογραφικές αναφορές για τη θεραπεία εξακολουθούν να παραμένουν λιγοστές, ωστόσο φαίνεται ότι έχουν χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια τα διφοσφωνικά και η τεριπαρατίδη [26,27]. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η συντηρητική αντιμετώπιση είναι ανεπαρκής και κρίνεται απαραίτητη η χειρουργική αντιμετώπιση με τη μορφή της οστεοσύνθεσης, της αρθροπλαστικής ή της κυφοπλαστικής [28-30].

Συμπέρασμα

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, διάφορες ανατομικές και φυσιολογικές αλλαγές συμβαίνουν στη γυναίκα, οι οποίες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη από το θεράποντα ιατρό, ο οποίος με τη σειρά του καλείται να θεραπεύσει δύο ασθενείς, την έγκυο-καταγματία και το έμβρυο. Το κάταγμα συνήθως είναι αποτέλεσμα ενός τραυματισμού από τροχαίο ατύχημα, πτώση ή και ενδοοικογενειακή βία. Η συνυπάρχουσα οστεοπόρωση είναι σπάνια και μπορεί να συνοδεύει κάποια άλλη νόσο ή και να αποτελεί συνέπεια της αγωγής, που ακολουθεί η ασθενής με κορτικοστεροειδή ή ηπαρίνη. Η πώρωση όμως ενός κατάγματος, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μπορεί να παρουσιάσει αξιοσημείωτη επιτάχυνση, λόγω ορμονικών επιδράσεων. Η αντιμετώπιση του κατάγματος απαιτεί τη συνεργασία διαφόρων ειδικοτήτων, ώστε να εξασφαλισθεί το μειωμένο stress της εγκύου και η βιωσιμότητα του εμβρύου. Κατά τη διαγνωστική προσέγγιση της εγκύου με μυοσκελετικό άλγος θα πρέπει να υπάρχει υψηλός δείκτης υποψίας για οστεοπόρωση και τα επακόλουθα οστεοπορωτικά κατάγματα. Οι θεραπευτικοί αλγόριθμοι περιλαμβάνουν συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D, φαρμακευτική αγωγή και χειρουργική αντιμετώπιση όπου κρίνεται απαραίτητη.

Correspondence
Christos Kyriakopoulos,
2 Nikis Street,
P.C. 145-61, Kifisia,
Athens Greece
E-mail: c.kyriakopoulos@yahoo.com

Αλληλογραφία
Χρήστος Κυριακόπουλος,
Νίκης 2,
ΤΚ 145-61,
Κηφισιά, Αθήνα
E-mail: c.kyriakopoulos@yahoo.com

Βιβλιογραφία

1. Petrone P, Asensio JA. Trauma in pregnancy: assessment and treatment. Scand J Surg 2006; 95(1):4-10.
2. Muench MV, Canterino JC. Trauma in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2007; 34:555-83.
3. Connolly AM, Katz VL, Bash KL, McMahon MJ, Hansen WF. Trauma and pregnancy. Am J

Perinatol 1997; 14:331-6.
4. Leggon RE, Wood GC, Indeck MC: Pelvic fractures in pregnancy: Factors, influencing maternal and fetal outcomes. J Trauma 2002; 53(4):796-804.
5. Grossman NB. Blunt trauma in pregnancy. Review.Am Fam Physician 2004; 70(7) 1303-10.
6. Ratnapalan S, Bentur Y, Koren G. Doctor,will that x-ray harm my unbord child? CMAJ 2008; 179(12):1293-6.
7. Groen RS1, Bae JY, Lim KJ.Fear of the unknown: ionizing radiation exposure during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2012; 206(6):456-62.
8. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion. Number 299, September 2004 (replaces No. 158, September 1995). Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. Obstet Gynecol 2004; 104:647-51.
9. Patel SJ, Reede DL, Katz DS, Subramaniam R, Amorosa JK. Imaging the Pregnant Patient for Non obstetric Conditions: Algorithms and Radiation Dose Considerations. Radiografics 2007; 27(6) 1705-22.
10. Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. Br J Radiol 1997; 70:130-139.
11. McCollough CH, Schueler BA, Atwell TD, et al. Radiation exposure and pregnancy: when should we be concerned? RadioGraphics 2007.
12. Shin DS1, Poder L, Courtier J, Naeger DM, Westphalen AC, Coakley FV. CT and MRI of early intrauterine pregnancy. AJR Am J Roentgenol 2011; 196(2):325-30.
13. Ahmad MA, Kuhanendran D, Kamande IW, Charalambides C. Accelerated tibial fracture in the third trimester of pregnancy: a case report. J Med Case Rep 2008; 9:2:44.
14. Miller BS, Bronk JT, Nishiyama T, Yamagiwa H, Sristava A, Bolander ME, Conover CA. Pregnancy associated plasma protein-A is necessary for expeditious fracture healing in mice. J Endocrinol 2007; 192(3) 505-13.
15. Van de Velde M, De Buck F. Anesthesia for non-obstetric surgery in the pregnant patient. Minerva Anestesiol 2007; 73(4):235-40.
16. Lapinsky SE, Posadas-Calleja JG, McCullagh I. Clinical review: Ventilatory strategies for obstetric, brain-injured and obese patients. Crit Care 2009; 13(2):206. doi: 10.1186/cc7146.
17. Lee KH, Kim YJ, Kim SJ. A case of postpregnancy spinal osteoporosis. Korean J Med 2003; 65:s810-s814.
18. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Budayr AA. Post-pregnancy osteoporosis associated with hypercalcemia. Clin Endocrinol (Oxf) 1992; 37:298-303.
19. Smith MW, Marcus PS, Wurtz LD. Orthopedic issues in pregnancy. Obstet Gynecol Surg 2008; 63:103-111.
20. Shenker NG, Shaikh MF, Jawad AS. Transient osteoporosis associated with pregnancy: use of bisphosphonate in treating a lactating mother. BMJ Case Rep 2010; 14:2010.
21. Iwamoto J, Sato Y, Uzawa M, Matsumoto H. Five-year follow up of a woman with pregnancy and lactation-associated osteoporosis and vertebral fractures. Ther Clin Risk Manag 2012; 8:195-9.
22. Dunne F, Walters B, Marshall T, Heath DA. Pregnancy associated osteoporosis. Clin Endocrinol (Oxf) 1993; 39:487-490.
23. Campos-Obando N, Oei L, Hoefsloot LH, et al. Osteoporotic vertebral fractures during pregnancy: be aware of a potential underlying genetic cause. J Clin Endocrinol Metab. 2014, jc20133238. [Epub ahead of print].
24. Backos M, Rai R, Thomas E, Murphy M, Dore C, Regan L. Bone density changes in pregnant women treated with heparin: a prospective, longitudinal study. Hum Reprod 1999; 14(11):2876-80.
25. Phillips AJ, Ostlere SJ, Smith R. Pregnancy associated osteoporosis: does the skeleton recover? Osteoporos Int 2000; 11:449-454.
26. Martinez-Morrilo M, Grados D, Holgado S. Premenopausal osteoporosis: how to treat? Reumatol Clin 2012; 8(2) 93-7.
27. Choe EY, Song JE, Park KH, et al. Effect of teriparatide on pregnancy and lactation-associated osteoporosis with multiple vertebral fractures. J Bone Miner Metab 2011; 30:596-601.
28. Bonacker J, Janousek M, Kröber M. Pregnancy-associated osteoporosis with eight fractures in the vertebral column treated with kyphoplasty and bracing: a case report. Arch Orthop Trauma Surg 2014; 134(2):173-9.
29. Spinarelli A, Patella V, Speciale D, et al. Hip fracture in a patient affected by transient osteoporosis of the femoral head during the last trimester of pregnancy. Orthopedics 2009; 32(5):365.
30. Münker R1, Niedhart C, Niethard FU, Schmidt-Rohlfing B. Bilateral fracture of the femoral neck following transient osteoporosis in pregnancy. Z Orthop Ihre Grenzgeb 2007; 145(1):88-90.

ΟΣΤΟΥΝ (2014) 25 (2): 90-97 Ανασκόπηση

Δενοσουμάμπη για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης

Χ. ΚΥΡΙΑΚΟΠΟΥΛΟΣ, Χ. ΤΣΑΚΙΡΟΠΟΥΛΟΣ, Α. ΚΩΣΤΑΚΟΣ
ΣΤ΄ Ορθοπαιδική Κλινική Γ.Ν.Α «ΚΑΤ»

Περίληψη

Η δενοσουμάμπη είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (IgG2) έναντι του συνδέτη RANKL (πεπτίδιο που παράγεται από τους οστεοβλάστες) το οποίο συνδέεται με τον υποδοχέα RANK (τύπου ΙΙ διαμεμβρανική πρωτεΐνη και εκφράζεται στην επιφάνεια των πρόδρομων οστεοκλαστών και των ώριμων οστεοβλαστών). Η σύνδεση RANKL με τον RANK ενεργοποιεί την αλυσίδα διαφοροποίησης-πολλαπλασιασμού-ωρίμανσης των οστεοκλαστών. Η δενοσουμάμπη διακόπτει τη σύνδεση αυτή και αναστέλλει την οστεοκλαστογένεση και την οστική καταστροφή. Μία απλή υποδόρια δόση της δενοσουμάμπης έχει ως αποτέλεσμα μια δοσοεξαρτώμενη ταχεία (εντός 12 h), μεγάλη (μέχρι 84%) και σταθερή (άνω των 6 μηνών) μείωση των δεικτών οστικής απορρόφησης (Ν-τελοπεπτίδιο και C-τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου Ι), καθώς και μία επακόλουθη μείωση των δεικτών οστικού σχηματισμού (οστική αλκαλική φωσφατάση και Ν-προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου Ι), λόγω του αποτελέσματος της σύζευξης, που οδηγεί σε μείωση του ρυθμού της οστικής εναλλαγής. Μετά τη διακοπή της δενοσουμάμπης, οι οστικοί δείκτες αυξάνονται σε επίπεδα ανώτερα από αυτά της προ θεραπείας εντός 12 μηνών. Τα επίπεδα των οστικών δεικτών επιστρέφουν στα αρχικά επίπεδα (baseline), κατά το δεύτερο έτος της διακοπής, ακόμη και χωρίς περαιτέρω θεραπεία. Η δενοσουμάμπη χορηγείται για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, υποδορίως σε δόση 60mg, μία φορά κάθε 6 μήνες και σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους, σε δόση 120 mg κάθε 4 εβδομάδες. Δεδομένα από τη μελέτη Freedom (φάση ΙΙΙ), της επίδρασης της δενοσουμάμπης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, έδειξαν σημαντική αύξηση της οστικής πυκνότητας (BMD) στην ΟΜΣΣ, του ισχίου και του περιφερικού τμήματος της κερκίδας. Η δενοσουμάμπη είναι ένας εναλλακτικός τρόπος θεραπείας της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, εξαιρετικά αποτελεσματικός, ασφαλής και με θετικό δείκτη κόστους αποτελεσματικότητας.

Λέξεις κλειδιά: Μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, Δενοσουμάμπη, Συνδέτης αντι-RANK, Κατάγματα, Οστικοί δείκτες

Denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis

C. KYRIAKOPOULOS, CH. TSAKIROPOULOS, A. KOSTAKOS
6th Orthop. Depart. General Hospital KAT of Athens

Summary

Denosumab is a fully human monoclonal antibody (IgG2) against RANKL (peptide produced by osteoblasts), which binds to its receptor RANK (type II transmembrane protein that is expressed on the surface of osteoclast precursors and mature osteoblasts). The binding of RANKL to RANK activates the chain differentiation-proliferation-maturation of osteoclasts. The denosumab interrupts the binding and inhibits osteoclastogenesis and bone destruction. A single subcutaneous dose of denosumab results in a dose dependent rapid (within 12 h), large (up to 84%) and stable (over 6 months) reduce markers of bone resorption (N-telopeptide and C-telopeptide of type I collagen) and a subsequent reduction in bone formation markers (bone alkaline phosphatase and N-propeptide of procollagen type I), due to the effect of the coupling, which leads to a reduction in the rate of bone turnover. After stop the treatment of denosumab, bone markers are increased to levels higher than those of the baseline within 12 months. The levels of bone markers returned to baseline levels (baseline) during the second year of interruption, even without further treatment. The denosumab administered for the treatment of postmenopausal osteoporosis, subcutaneous dose of 60mg, once every 6 months, and in patients with solid tumors, at a dose of 120 mg every 4 weeks. Data from the study Freedom (phase III),

the effect of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis, showed a significant increase in bone mineral density (BMD) in the lumbar spine, hip and distal radius. The mean (average) increase in lumbar spine BMD ranged from 3 to 5.3% at 12 months, 6.5-7.7% at 24 months and 5.2 to 6.7% at 36 months. The average increase in BMD at the distal radius was 1.1-1.3% at 12 months and 0.3% -1.4% at 24 months, compared with a 2.1% decrease in the placebo treatment group. The study Freedom (phase III) showed reduction in the relative risk of new vertebral fracture, new hip fracture and non-vertebral fractures by 68%, 40% and 20%, compared with placebo at 36 months. Denosumab appears to be a highly effective, safe and cost-effective alternative therapy for postmenopausal osteoporosis.

Keywords: Postmenopausal osteoporosis, Denosumab, anti-Rank ligand, Fractures, Bone markers

Εισαγωγή

Η δενοσουμάμπη, αποτελεί μία νέα θεραπευτική επιλογή για τη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Αποτελεί ένα πλήρες, ανθρώπινο, μονοκλωνικό αντίσωμα (IgG2) έναντι του συνδέτη RANKL (πεπτίδιο που παράγεται από τους οστεοβλάστες), το οποίο συνδέεται με τον υποδοχέα RANK (τύπου ΙΙ διαμεμβρανική πρωτεΐνη που εκφράζεται στην επιφάνεια των προοστεοκλαστών και των ώριμων οστεοκλαστών). Η σύνδεση RANKL με τον RANK ενεργοποιεί την αλυσίδα διαφοροποίησης-πολλαπλασιασμού-ωρίμανσης των οστεοκλαστών [1].

Το πεπτίδιο RANK-L είναι ένας ενεργοποιητής του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα κάππα-Β συνδέτη, μία γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται από τους οστεοβλάστες και κωδικοποιείται γενικά από το γονίδιο TNFSF 11. Το πεπτίδιο RANK-L και η οστεοπροτεγερίνη (OPG) είναι μοριακοί ανταγωνιστές, οι οποίοι είτε αυξάνονται, είτε μειώνονται κάτω από την επιρροή του βιολογικού συστημικού ελέγχου. Για παράδειγμα, σε καταστάσεις ανεπάρκειας οιστρογόνων, παρατηρείται αύξηση στην έκφραση του RANK-L (παράγεται περισσότερο RANK-L). Όταν η συγκέντρωση RANK-L, στο μικροπεριβάλλον του οστικού μυελού, υπερβαίνει τη συγκέντρωση της OPG, τότε περισσότερο RANK-L μπορεί να συνδεθεί με τον υποδοχέα του στον οστεοκλάστη RANK. Όταν συμβαίνει η σύνδεση RANK-RANKL παρατηρείται αύξηση στη διαφοροποίηση και τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών, με αποτέλεσμα την αύξηση της οστικής απορρόφησης. Εάν η συγκέντρωση της OPG, που παράγεται από τους οστεοβλάστες, είναι μεγαλύτερη της συγκέντρωσης του RANKL, τότε λιγότερο RANK-L συνδέεται με τον υποδοχέα των οστεοκλαστών και έτσι παρατηρείται περισσότερο αναστολή της διαφοροποίησης των οστεοκλαστών και της δραστηριότητάς τους, με συνέπεια τη λιγότερη οστική απορρόφηση. Για αυτό το λόγο, η ισορροπία μεταξύ των οστεοβλαστών και των πεπτιδίων RANK-L και OPG είναι καθοριστικός παράγοντας για τη ρύθμιση του εσωτερικού οστικού μικροπεριβάλλοντος και της διαδικασίας της οστικής ανακατασκευής [1,2]. Η δενοσουμάμπη έλαβε έγκριση από την Αμερικάνικη Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) τον Ιούνιο του 2010, για χρήση σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με κίνδυνο οστεοπόρωσης, με την εμπορική ονομασία Prolia και το Νοέμβριο του 2010, με την εμπορική ονομασία XGEVA, για πρόληψη του ανθρώπινου σκελετού, σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις, από συμπαγείς όγκους [3- 5].

Φαρμακοδυναμική

Η δενοσουμάμπη συνδέεται με το πεπτίδιο RANKL με υψηλή ειδικότητα και συγγένεια (Kd αντίστοιχα 10^{-12} M) [6]. Δεν συνδέεται με άλλα μέλη της οικογένειας TNF (παράγοντας νέκρωσης όγκου), συμπεριλαμβανομένου τους TNFa και TNFb, TNF συνδέτη, που επάγει τον TNF και σχετίζεται με την απόπτωση (TRAIL) ή το συνδέτη CD40 [6].

Η δράση της δενοσουμάμπης χαρακτηρίζεται κυρίως ως αντιαπορροφητική. Μία απλή υποδόρια δόση της δενοσουμάμπης έχει ως αποτέλεσμα μια δοσοεξαρτώμενη ταχεία (εντός 12 h), μεγάλη (μέχρι 84%) και σταθερή (άνω των 6 μηνών) μείωση των δεικτών οστικής απορρόφησης (Ν-τελοπεπτίδιο και C-τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου Ι), καθώς και μία επακόλουθη μείωση των δεικτών οστικού σχηματισμού (οστική αλκαλική φωσφατάση και Ν-προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου Ι), λόγω του αποτελέσματος της σύζευξης, που οδηγεί σε μείωση του ρυθμού της οστικής εναλλαγής [7-9].

Μειώσεις στο οστικό κλάσμα της αλκαλικής φωσφατάσης συμβαίνουν αργότερα και είναι λιγότερο έντονες από ότι για το Ν-τελοπεπτίδιο [7]. Οι μειώσεις

είναι μέγιστες στους τρείς μήνες (70-90%, για απορρόφηση 55-75% για τους δείκτες σχηματισμού) και παραμένουν για όσο χρονικό διάστημα συνεχίζεται η θεραπεία [10,11]. Μετά τη διακοπή της δενοσουμάμπης, οι οστικοί δείκτες αυξάνονται σε επίπεδα ανώτερα από αυτά της προ θεραπείας, εντός 12 μηνών [11-13]. Τα επίπεδα των οστικών δεικτών επιστρέφουν στα αρχικά επίπεδα (baseline) κατά το δεύτερο έτος της διακοπής, ακόμη και χωρίς περαιτέρω θεραπεία [13]. Η επάνοδος των τιμών των οστικών δεικτών σε επίπεδα πάνω από τα αρχικά (baseline), μετά τη διακοπή της δενοσουμάμπης, είναι παρόμοια με αυτή που παρατηρείται μετά τη διακοπή θεραπείας με οιστρογόνα, παρόλο που η επάνοδος συμβαίνει νωρίτερα συγκριτικά με τη δενοσουμάμπη. Η συνέπεια αυτού του αποτελέσματος στις κλινικές εκβάσεις δεν είναι σαφής. Διαφορές στις μειώσεις της συγκέντρωσης του C-τελοπεπτιδίου στον ορό έχουν παρατηρηθεί μεταξύ δενοσουμάμπης και αλενδρονάτης, το οποίο πιθανόν να οφείλεται στους διαφορετικούς μηχανισμούς, με τους οποίους οι δύο παράγοντες αναστέλλουν την οστική απορρόφηση [8,9].

Μετά την ενέσιμη χορήγηση της δενοσουμάμπης, τα επίπεδα της αλβουμίνης και του ασβεστίου στον ορό μειώνονται με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Η μείωση γίνεται νωρίς, αλλά είναι μέτρια (δεν υπερβαίνει το 10%). Τα επίπεδα του φωσφόρου στον ορό επίσης μειώνονται με ένα τρόπο παρόμοιο με εκείνο το ασβεστίου, λόγω της αντιαπορροφητικής δράσης της δενοσουμάμπης. Τα ακέραια επίπεδα της παραθορμόνης αυξάνονται έως και τρείς φορές, μετά από μερικές ημέρες και σιγά-σιγά επιστρέφουν στις αρχικές τιμές, μετά από αρκετούς μήνες [7,10].

Βασικές επιστήμες και φαρμακοκινητική για τη δενοσουμάμπη

Η φαρμακοκινητική της υποδόριας χορηγούμενης δενοσουμάμπης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι μη «γραμμική» με τη δόση και λόγω αυτού του γεγονότος, ο μέσος χρόνος παραμονής στο ορό του αίματος αυξάνεται με τη δόση από 12 σε 46 ημέρες [7,14]. Η μη γραμμικότητα της δενοσουμάμπης σε επίπεδο φαρμακοκινητικής πιθανόν να οφείλεται στη σύνδεση του RANKL (RANKL-binding) [15]. Ειδικότερα, τρείς διακριτές φάσεις έχουν παρατηρηθεί [7]. Η πρώτη είναι μία μακράς διάρκειας φάση απορρόφησης, η οποία οδηγεί σε μέγιστη συγκέντρωση (Cmax) σε 5 με 21 ημέρες μετά τη χορήγηση, με τη Cmax να αυξάνεται δυσανάλογα (2-6 φορές μεγαλύτερη) με την αύξηση της δόσης, και να επιτυγχάνεται σε περίπου 10 ημέρες, σε δόση 60 mg [16].

Η δεύτερη φάση είναι μιας μακράς διάρκειας «β-φάση», που χαρακτηρίζεται από δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις στην ημίσεια ζωή, σε ένα μέγιστο 32 ημερών, με το χρόνο ημίσειας ζωής, σε δόση 60mg υποδορίως της δενοσουμάμπης, να είναι περίπου 25-32 ημέρες [16]. Η τρίτη φάση είναι μια ταχεία, τελική φάση, εμφανής σε συγκεντρώσεις <1000 ng/ml, με μία δοσοεξαρτώμενη αύξηση στο χρόνο ημίσειας ζωής, από 5 σε 10 ημέρες. Η βιοδιαθεσιμότητα της δενοσουμάμπης, μετά από υποδόρια χορήγηση, έχει αναφερθεί ότι είναι 61-64% [με k(a) 0,00883h-1]. Το επίπεδο αναφοράς για το RANK-L (baseline), το επίπεδο «ισορροπίας» (quasi-steady-state) και το χρονικό εύρος αποδόμησης RANK-L (RANKL-degradation) προσδιορίστηκαν στις κάτωθι τιμές 614 ng/ml, 136 ng/ml και 0,00148h-1, αντίστοιχα [15].

Μελέτες άλλων μονοκλωνικών αντισωμάτων δείχνουν ότι η απορρόφηση είναι πιθανόν να προκαλείται από το λεμφικό σύστημα και η κάθαρση μπορεί να συμβεί, μέσω του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος, αφού δεν φαίνεται να διηθούνται ή να απεκκρίνονται από τα νεφρά [17,18]. Ο κεντρικός όγκος κατανομής και η γραμμική κάθαρση είναι 2,49 L/66 Kg και 3,06 mL/hour/66Kg, αντίστοιχα [15].

Συμπερασματικά, η οστεοκλαστική δραστηριότητα καταστέλλεται, ενώ η δενοσουμάμπη είναι εντός κυκλοφορίας και αυτό για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, ανάλογα με το φαρμακοκινητικό της προφίλ. Ωστόσο, η επίδραση αυτή είναι αναστρέψιμη, όπως υποδεικνύεται και από την επιστροφή των επιπέδων του N-τελοπεπτιδίου στην αρχική τους τιμή (baseline), όταν η δενοσουμάμπη αποβάλλεται από την κυκλοφορία [7,10,19].

Η αποτελεσματικότητα της δενοσουμάμπης στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση

Α. Προκλινικές μελέτες

Οι προκλινικές μελέτες, που αξιολογούν το ρόλο του άξονα RANKL/OPG/RANK στα οστά, έδειξαν ότι: α) το RANKL επηρεάζει τους οστεοκλάστες στον κυτταρικό σχηματισμό, σε καλλιέργειες κυττάρων [20], β) η γενετικά ανασυνδυασμένη οστεοπροτεγερίνη αναστέλλει τη διαφοροποίηση στους οστεοκλάστες με ένα δοσοεξαρτώμενο τρόπο [21], γ) οι οστεοτροπικές (osteotropic) ορμόνες και οι κυτοκί-

νες ρυθμίζουν το RANKL και την έκφραση της οστεοπροτεγερίνης σε ανθρώπινες, προερχόμενες από οστεοβλάστες, κυτταρικές σειρές [22]. Τα μοντέλα ποντικιού Knock-out αναπτύσσουν οστεοπόρωση και αυξημένη ευθραυστότητα - κατάγματα [23], καθώς επίσης και τα RANKL και RANK ποντίκια Knock-out έχουν οστεοπέτρωση, με ολική απουσία οστεοκλαστών [24-27]. Γενικότερα, με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία, υπάρχουν μελέτες που καταδεικνύουν ότι η δενοσουμάμπη αναστέλλει την οστική απορρόφηση και αυξάνει την οστική πυκνότητα σε σχετικές έρευνες σε Knock-out ποντίκια, καθώς επίσης βελτιώνει τις εμβιομηχανικές παραμέτρους, σχετικά με την οστική ισχύ [23,25,28,29].

Β. Κλινικές μελέτες

Η υποδόρια χορήγηση της δενοσουμάμπης κάθε 6 μήνες, έχει οδηγήσει σε ταχύτατες και αξιόλογες μειώσεις των δεικτών οστικής εναλλαγής, οι οποίες είναι τουλάχιστον συγκρίσιμες με τα πιο ισχυρά διφωσφονικά και παραμένουν για όσο χρονικό διάστημα συνεχίζεται η θεραπεία. Αυτές οι μειώσεις έχουν ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση της οστικής πυκνότητας και στο φλοιώδες αλλά και στο σπογγώδες οστούν, με συνέπεια τη μείωση του κινδύνου κατάγματος [30,31].

Ειδικότερα, η οστική πυκνότητα συνεχίζει να αυξάνεται όσο συνεχίζεται η θεραπεία για τουλάχιστον 5-6 έτη [11,30]. Δεδομένα από τη μελέτη Freedom (Fracture Reduction Evaluation of Δενοσουμάμπη in Osteoporosis every 6 Months) με τριετής (φάση III) μελέτη της επίδρασης της δενοσουμάμπης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, έδειξαν σημαντική αύξηση της οστικής πυκνότητας (BMD) στην ΟΜΣΣ, του ισχίου και του περιφερικού τμήματος της κερκίδας [31]. Ο Μ.Ο αύξησης της BMD στην ΟΜΣΣ κυμάνθηκε μεταξύ 3-5,3% στους 12 μήνες, 6,5-7,7% στους 24 μήνες και 5,2-6,7% στους 36 μήνες [31]. Ο Μ.Ο αύξησης της BMD στο περιφερικό άκρο της κερκίδας ήταν 1,1-1,3% στους 12 μήνες και 0,3%-1,4% στους 24 μήνες, σε σύγκριση με 2,1% μείωση στην ομάδα χορήγησης placebo [9,30,32,33].

Αυτές οι αυξήσεις είναι σημαντικά μεγαλύτερες κατά την απευθείας σύγκριση με αυτές που επιτυγχάνονται με την αλενδρονάτη και τουλάχιστον παρόμοια τα αποτελέσματα, σε σύγκριση εμμέσως με εκείνα που επιτυγχάνονται με άλλα διφωσφονικά [34]. Σύμφωνα με δημοσιευμένα στοιχεία της μελέτης Freedom, κατά τη διάρκεια του 4ου και 5ου έτους θεραπείας, διαπιστώθηκε περαιτέρω αύξηση της BMD 1,9% και 1,6% αντίστοιχα στην ΟΜΣΣ, 0,8% και 0,6% αντίστοιχα στο ισχίο (total), 0,9% και 0,4% αντίστοιχα στο μηριαίο αυχένα ή 0,6% και - 0,3% αντίστοιχα στο περιφερειακό άκρο της κερκίδας [30]. Η συνολική αύξηση της BMD, μετά από 5 έτη συνεχούς θεραπείας, έφτασε στο 13,7% στην ΟΜΣΣ, 7% στο ισχίο (total) 6,1% στο μηριαίο αυχένα και 2,3% στο περιφερειακό άκρο κερκίδας [30]. Διακοπή της χορήγησης δενοσουμάμπης οδηγεί σε απώλεια της κερδισμένης αύξησης της BMD και στις δύο φάσεις, φάση IIII [33] και φάση II [12], με την BMD στη Σ.Σ. και στο ισχίο (total), να επιστρέφει στα προ θεραπείας επίπεδα, εντός 12 μηνών από τη διακοπή. Παραδόξως στη φάση II της μελέτης, η BMD παρέμεινε κάτω από την αρχική τιμή (baseline) για περισσότερα από 12 μήνες σε αυτούς που παρέμειναν εκτός θεραπείας και στη συνέχεια επέστρεψε στα αρχικά επίπεδα σε 36-48 μήνες, χωρίς επιπλέον φάρμακα. Σε αντίθεση μετά από ένα χρόνο, μετά από επαναχορήγηση δενοσουμάμπης (12 μήνες μετά τη διακοπή) η BMD αυξήθηκε πάλι και ταχύτερα από την πρώτη φορά, τόσο στην Σ.Σ. όσο και στο ισχίο, σε επίπεδα συγκρίσιμα με εκείνα που επιτεύχθηκαν, μετά τους πρώτους 24 μήνες θεραπείας [33].

Στη μελέτη Freedom, παρατηρήθηκε μία σημαντική μείωση τόσο των σπονδυλικών, όσο και των μη σπονδυλικών καταγμάτων, τουλάχιστον ίση με αυτές που επιτεύχθηκε με τα διφωσφονικά [31]. Πιο συγκεκριμένα, έχει αναφερθεί μείωση 68% για νέα σπονδυλικά κατάγματα, 20% για νέα μη σπονδυλικά κατάγματα και 40% για κατάγματα ισχίου, σε σύγκριση με το χορηγούμενο φάρμακο placebo στους 36 μήνες. Στα δύο επιπλέον έτη της χρονικής επέκτασης της μελέτης Freedom, τα ποσοστά εμφάνισης καταγμάτων παρέμειναν σε χαμηλά επίπεδα και κάτω από αυτά, που παρατηρήθηκαν στο κύριο τμήμα της μελέτης, με τη χορήγηση του φαρμάκου placebo.

Σε σχετικά πρόσφατη μετανάλυση, η δενοσουμάμπη σχετίστηκε με ποσοστά πιθανοτήτων 0,33, 0,50, και 0,74 για Σ.Σ., ισχίο και μη σπονδυλικά κατάγματα αντίστοιχα, σε σύγκριση με χορήγηση placebo [35]. Η μείωση του κινδύνου κατάγματος, μετά τη χορήγηση δενοσουμάμπης, έχει αναφερθεί ότι είναι ανεξάρτητη της ηλικίας, προηγούμενου κατάγματος, οικογενειακού ιστορικού κατάγματος στο ισχίο, της αρχικής τιμής αναφοράς (baseline) της BMD στον αυχένα του μηριαίου ή οποιασδήποτε αιτίας δευτερογενούς οστεοπόρωσης [36]. Πα-

ράλληλα είναι μεγαλύτερη στις περιπτώσεις με μέτριο ή υψηλό κίνδυνο κατάγματος, σύμφωνα με μέτρηση του FRAX [36]. Από την άλλη πλευρά, σε μια άλλη ανάλυση μελέτης στον ίδιο τον πληθυσμό, η μείωση του κινδύνου των μη σπονδυλικών καταγμάτων ήταν στατιστικά σημαντική μόνο σε γυναίκες που η baseline στον αυχένα του μηριαίου οστού για την BMD ήταν T-Score <-2,5 ή ίσο με -2,5, αλλά όχι στις γυναίκες με T-Score >-2,5 [37,38].

Ένας χαμηλός δείκτης μάζας σώματος (body mass index) έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα της δενοσουμάμπης και αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στα χαμηλότερα επίπεδα οιστραδιόλης, που παρατηρήθηκαν σε γυναίκες με χαμηλότερο δείκτη μάζας σώματος, το οποίο είχε ως αποτέλεσμα ένα υψηλότερο οστικό μεταβολισμό και κίνδυνο κατάγματος.

Ένας άλλος λόγος θα μπορούσε να είναι η αναλογικά μεγαλύτερη ποσότητα φαρμάκων ανά χιλιόγραμμο και ως εκ τούτου μεγαλύτερη ιστική έκθεση σε δενοσουμάμπη, σε ασθενείς με χαμηλότερη δείκτη μάζας σώματος. Ωστόσο, αυτό είναι απίθανο, δεδομένου ότι η φαρμακοκινητική της δενοσουμάμπης δεν επηρεάζεται σημαντικά από το σωματικό βάρος, όπως αποδεικνύεται από τη συνεπή φαρμακοδυναμική δράση του, σε ένα ευρύ φάσμα βαρών [36]. Επιπλέον, η δενοσουμάμπη είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία [39]. Πιο συγκεκριμένα, το μέγεθος της μείωσης του κινδύνου κατάγματος και της αύξησης ταυτόχρονα της BMD στην Σ.Σ. και το ισχίο, που συνδέεται με τη χορήγηση της δενοσουμάμπης, φαίνεται ανεπηρέαστο από το επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας, ακόμη και σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή μείωση στο ρυθμό της σπειραματικής διήθησης. Σε μια «post hoc" ανάλυση, της φάσης ΙΙ της μελέτης για τη δενοσουμάμπη, παρατηρήθηκαν βελτιωμένες μηχανικές ιδιότητες στο εγγύς μηριαίο οστό, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (placebo), εντός 12 με 24 μηνών θεραπείας με δενοσουμάμπη, με τη χρήση λογισμικού ανάλυσης γεωμετρικών παραμέτρων και δεικτών αντοχής [39]. Ακόμη και όταν συγκρίνεται απευθείας με την αλενδρονάτη, οι επιδράσεις της δενοσουμάμπης ήταν μεγαλύτερες κατά τη διατροχαντήρια και διαφυσιακή ανατομική περιοχή του μηριαίου οστού [10,40].

Μακροπρόθεσμη ασφάλεια και ανεκτικότητα της δενοσουμάμπης

Η δενοσουμάμπη είναι λογικά ασφαλής για όλες τις υποομάδες των ασθενών με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, με εξαίρεση εκείνων με ηπατική ή σταδίου 5 νεφρική ανεπάρκεια. Οι όποιες ανησυχίες υπάρχουν σχετικά με την ασφάλεια του φαρμάκου ταξινομούνται σε δύο ομάδες, σε μία που έχει παθοφυσιολογική βάση, δηλαδή περιλαμβάνει αυτές που σχετίζονται με τη μη βέλτιστη «εξειδίκευση» του ιστού (αλλιώς, μη ικανοποιητική εκλεκτική δράση στα οστά) και αναφέρονται σε ανησυχίες σχετικά με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων, καρκίνου (συμπεριλαμβανομένου και του μαστού), εκζέματος, δερματολογικών αντιδράσεων και αγγειακών αποτιτανώσεων, καθώς και σε εκείνες που σχετίζονται με την «υπερβολική» επίδραση στον οστίτη ιστό, δηλαδή με την υπερκαταστολή της ανακατασκευής του οστού, με υπασβεστιαιμία, με μειωμένη ή καθυστερημένη πώρωση του κατάγματος και οστεονέκρωση της γνάθου. Σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, που συνέκριναν τη δενοσουμάμπη με το εικονικό φάρμακο (placebo), έχουν αναφερθεί στην ομάδα της δενοσουμάμπης αριθμητικά περισσότερες περιπτώσεις νεοπλασιών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων του μαστού, των ωοθηκών και του γαστρεντερικού σωλήνα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo), [1,9% έναντι 0%, 2,4% έναντι 0,6%, 4,8% έναντι 4,2% Freedom] [31-33]. Ωστόσο, μετά-αναλύσεις τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμές, δεν κατάφεραν να ανιχνεύσουν μια στατιστικά σημαντική διαφορά [34,41]. Αξίζει επίσης να σημειωθεί, ότι η υπερχοληστερολαιμία (καθιερωμένος παράγοντας κινδύνου για αθηροσκλήρωση και αγγειακή αποτιτάνωση) αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο 7,2% των ασθενών που ελάμβαναν δενοσουμάμπη, στη μελέτη Freedom [10].

Δενοσουμάμπη και θεραπεία οστεοπόρωσης

Η αντιαπορροφητική δράση της δενοσουμάμπης και η αντικαταγματική του αποτελεσματικότητα, για όλα τα σημεία του σκελετού, έχει συγκριθεί και είναι παρόμοια με εκείνη του ζολενδρονικού οξέος. Ως εκ τούτου, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί η δενοσουμάμπη, ως πρώτης γραμμής αντιαπορροφητική θεραπεία, σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς, με σοβαρή οστεοπόρωση. Ωστόσο, είναι πιθανό ότι οι περισσότεροι ασθενείς με σοβαρή οστεοπόρωση ήδη να έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με άλλο αντιαπορροφητικό παράγοντα, με άμεση συνέπεια η δενοσουμάμπη να μπορεί να αποτελέσει το φάρμακο

εκλογής, σε περίπτωση αποτυχίας της προηγηθείσας φαρμακευτικής αγωγής. Επιπλέον, η δενοσουμάμπη θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί, ως εναλλακτική θεραπευτική επιλογή, σε ασθενείς με δυσανεξία από του στόματος διφωσφονικά. Επιπρόσθετα, λόγω του ότι η οστεοπόρωση είναι μία χρόνια πάθηση, καθώς και η παρατεταμένη χορήγηση διφωσφονικών έχει εγείρει ανησυχίες, σχετικά με τις σπάνιες, αλλά σοβαρές ανεπιθύμητες παρενέργειες, που περιορίζουν την ασφαλή χρήση τους σε 5-10 χρόνια, η δενοσουμάμπη αποτελεί μία εναλλακτική λύση, με τη δυνατότητα για πιο παρατεταμένη χορήγηση συγκριτικά με τα διφωσφονικά. Τέλος, δεδομένου της αντιαπορροφητικής δράσης της παραθορμόνης, (teriparatide [PTH1-34, ή πλήρους μήκους PTH 1-84]) που μπορεί να συμβάλει στη διατήρηση ή την αύξηση της BMD, η δενοσουμάμπη μπορεί να επιλεγεί για συνέχιση της θεραπείας, μετά από χορήγηση της συνθετικής παραθυρεοειδικής ορμόνης [42]. Η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της δενοσουμάμπης είναι θετική, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο κατάγματος ή με χαμηλό επίπεδο ανοχής στις από του στόματος θεραπείες. Σε υψηλό επίπεδο βρίσκεται η συμμόρφωση των ασθενών και η συμβατότητα με άλλες θεραπείες, που χορηγούνται παράλληλα για άλλα νοσήματα. Όμως, λόγω έλλειψης δεδομένων φαρμακοεπαγρ ύπνισης για τη δενοσουμάμπη, καθώς και της σχετικά πρόσφατης κυκλοφορίας αυτής, θα ήταν συνετό να επιδεικνύεται ιδιαίτερη προσοχή για ανεπιθύμητες ενέργειες, που σχετίζονται με πιθανή επίδραση της αναστολής του RANKL στους ιστούς, εκτός του οστίτη ιστού, καθώς και εκείνων που σχετίζονται με την υπερκαταστολή του οστικού μεταβολισμού [10,43].

Correspondence
Christos Kyriakopoulos,
2 Nikis Street,
P.C. 145-61, Kifisia,
Athens Greece
E-mail: c.kyriakopoulos@yahoo.com

Αλληλογραφία
Χρήστος Κυριακόπουλος,
Νίκης 2,
ΤΚ 145-61,
Κηφισιά, Αθήνα
E-mail: c.kyriakopoulos@yahoo.com

Βιβλιογραφία

1. Λυρίτης Γ. Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών, Αρχές πρόληψης και θεραπείας οστεοπόρωσης, 2007, 4η έκδοση, σελ. 203.
2. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. Nature 2003; 423(6937):337-342.
3. Matthew Perrone (2010). FDA clears Amgen's bone-strengthening drug Prolia. BioScience Technology.
4. Amgen's denosumab Cleared by FDA for Second Indication, 19 Nov 2010.
5. Miller PD. A review of the efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis. Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease 2011; 3(6):271-282.
6. Bogado CE. Denosumab for the Treatment of Postmenopausal Women at Increased Risk of Osteoporotic Fractures Clinical Medicine Insights: Therapeutics 2011:3 395-402.
7. Bekker P, Holloway D, Rasmussen A, et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. J Bone Miner Res 2004; 19(7):1059-1066.
8. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. Endocr Rev 2008; 29(2):155-192.
9. Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, Phase 3 trial. J Bone Miner Res 2009; 24(1):153-161.
10. Anastasilakis AD, Toulis KA, Polyzos SA, Anastasilakis CD, Makras P. Long-term treatment of osteoporosis: safety and efficacy appraisal of denosumab. Therapeutics and Clinical Risk Management 2012; 8:295-306.
11. Miller PD, Wagman RB, Peacock M, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: six-year results of a phase 2 clinical trial. J Clin

Endocrinol Metab 2011; 96(2):394-402.
12. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:972-980.
13. Boonen S, Ferrari S, Miller PD, et al. Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives: effects of discontinuation or long-term continuation on bone turnover and fracture risk-a perspective. J Bone Miner Res 2012; 27(5):963-974.
14. Body JJ, Facon T, Coleman RE, et al. A study of the biological receptor activator of nuclear factor K-B ligand inhibitor, δενοσουμάμπη, in patients with multiple myeloma or bone metastasis from breast cancer. Clin Cancer Res 2006; 12:1221-1228.
15. Sutjandra L, Rodriguez RD, Doshi S, et al. Population pharmacokinetic meta-analysis of denosumab in healthy subjects and postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis. Clin Pharmacokinet 2011; 50(12):793-807.
16. Amgen Inc. Prolia (denosumab) package insert. Thousand Oaks, CA: Amgen Inc; 2010.
17. Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Pharm Sci 2004; 93(11):2645-2668.
18. Lewiecki EM. Denosumab - an emerging treatment for postmenopausal osteoporosis. Expert Opin Biol Ther 2010; 10(3):467-476.
19. Wang J, Lee J, Burns D, et al. "Fit-for-purpose" method validation and application of a biomarker (C-terminal telopeptides of type 1 collagen) in denosumab clinical studies. AAPS J 2009; 11(2):385-394.
20. Matsuzaki K, Udagawa N, Takahashi N, et al. Osteoclast differentiation factor (ODF) induces osteoclast-like cell formation in human peripheral blood mononuclear cell cultures. Biochem Biophys Res Commun 1998; 246:199-204.
21. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. Cell 1997; 89:309-319.
22. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, et al. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. Endocrinology 1999; 140:4367-4370.
23. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. Genes Dev 1998; 12:1260-1268.
24. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I. OPG is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. Nature 1999; 397:315-323.
25. Li J, Sarosi I, Yan XQ. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97:1566-1571.
26. Lacey DL, Tan HL, Lu J, et al. Osteoprotegerin ligand modulates murine osteoclast survival in vitro and in vivo. Am J Pathol 2000; 157:435-448.
27. O'Brien EA, Williams JH, Marshall MJ. Osteoprotegerin ligand regulates osteoclast adherence to the bone surface in mouse calvaria. Biochem Biophys Res Commun 2000; 274:281-290.
28. Mizuno A, Amizuka N, Irie K. Severe osteoporosis in mice lacking osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin. Biochem Biophys Res Commun 1998; 247:610-615.
29. Ines Silva, Jaime C Branco. Denosumab: recent update in postmenopausal osteoporosis, Acta Reumatol Port 2012; 37:302-313.
30. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. J Bone Miner Res 2012; 27(3):694-701.
31. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361(8):756-765.
32. McClung M, Lewiecki E, Cohen S, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med 2006; 354(8):821-831.
33. Bone H, Bolognese M, Yuen C, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(6):2149-2157.
34. Anastasilakis AD, Toulis KA, Goulis DG, et al. Efficacy and safety of δενοσουμάμπη in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a systematic review and a meta-

analysis. Horm Metab Res 2009; 41(10):721-729.
35. Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, et al. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2012.
36. McCloskey EV, Johansson H, Oden A, et al. Denosumab reduces the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women, particularly in those with moderate to high fracture risk as assessed with FRAX®. J Bone Miner Res 2012.
37. McClung M, Boonen S, Törring O, et al. Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res. October 4, 2011.
38. Boonen S, Adachi JD, Man Z, et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(6):1727-1736.
39. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. J Bone Miner Res 2011; 26(8):1829-1835.
40. Beck TJ, Lewiecki EM, Miller PD, et al. Effects of δενοσουμάμπη on the geometry of the proximal femur in postmenopausal women in comparison with alendronate. J Clin Densitom 2008; 11(3):351-359.
41. von Keyserlingk C, Hopkins R, Anastasilakis A, et al. Clinical efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density and osteoporosis: a meta-analysis. Semin Arthritis Rheum 2011; 41(2):178-186.
42. Rittmaster R, Bolognese M, Ettinger M, et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(6):2129-2134.
43. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. JAMA 2006; 296(24):2927-2938.

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.

ELECOST®
Electronic Clinic of Osteoporosis
Powered by HELIOS www.elecost.org

Το **Ηλεκτρονικό Ιατρείο Οστεοπόρωσης αποτελεί μια καινοτομία του Ελληνικού Ιδρύματος Οστεοπόρωσης (ΕΛ.Ι.ΟΣ.)**.

Το **elecost®** δεν αποτελεί απλά ένα τρόπο ηλεκτρονικής καταχώρησης των ασθενών που πάσχουν από οστεοπόρωση αλλά συνιστά ένα εύχρηστο και χρήσιμο βοήθημα που αναπτύχθηκε για να συνυπολογίζει την επίδραση όλων των κλινικών παραγόντων κινδύνου για κατάγματα και να προβλέπει τη δεκαετή πιθανότητα εμφάνισης μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος, καθώς και του κατάγματος ισχίου.

Λόγω της πλειονότητας των παραγόντων που λαμβάνονται υπόψη τόσο πιο ακριβέστερη και αξιόπιστη είναι η αξιολόγηση του κινδύνου για εκδήλωση οστεοπορωτικού κατάγματος και πιο σωστή η τελική λήψη της θεραπευτικής απόφασης. Το πρόγραμμα δεν έχει στόχο να αντικαταστήσει το ρόλο του κλινικού ιατρού παρά μόνο να τον υποβοήθησει στο επιστημονικό του έργο.

Ο εκάστοτε θεράποντας ιατρός μπορεί να δράσει ανεξάρτητα, σύμφωνα με τη δική του επιστημονική σκέψη ώστε να εφαρμόσει την κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση.

Η λογική του **Ηλεκτρονικού Ιατρείου Οστεοπόρωσης** είναι απόλυτα εναρμονισμένη με τις κλινικές οδηγίες και τα πρωτόκολλα συνταγογράφησης που υποστηρίζονται από τον ΕΟΦ και το Υπουργείο Υγείας και εξασφαλίζει την απόλυτη ανωνυμία των ασθενών σύμφωνα με τις οδηγίες της Αρχής Προστασίας των Προσωπικών Δεδομένων. Η ανάπτυξη κοινής στρατηγικής στον τρόπο αντιμετώπισης του τόσο συχνού αυτού νοσήματος θα δημιουργήσει ένα ισχυρό δίκτυο Ιατρείων Οστεοπόρωσης σε όλο τον ελλαδικό χώρο με αποτέλεσμα την επιστημονική υποστήριξη των κλινικών ιατρών που το εφαρμόζουν.

Οι χρήστες του **elecost®** θα έχουν τη δυνατότητα της συνεχούς επιστημονικής υποστήριξης από το **ΕΛ.Ι.ΟΣ.** σχετικά με την αντιμετώπιση των ασθενών τους μέσω λειτουργίας απαντητικών ηλεκτρονικών μηνυμάτων.

ΕΛΙΟΣ Ελληνικο Ιδρυμα Οστεοπορωσης

Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης
Αγίας Βαρβάρας 5, 145 61 Κηφισιά
τηλ.: 210 6120382, fax: 210 8015889
email: info@heliost.gr, www.heliost.gr

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΜΕΛΕΤΗΣ
ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ
ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

EEMMO

www.eemmo.gr

22ο
ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ της ΕΕΜΜΟ

31 Οκτωβρίου - 2 Νοεμβρίου 2014

Καβάλα, Ξενοδοχείο Lucy

Global Events

Θεσσαλονίκη: Σταδίου 50Α, 55535 Πυλαία Θεσσαλονίκης • Τηλ.: 2310 247743, 2310 247734 • Fax: 2310 247746 • E-mail: info@globalevents.gr
Αθήνα: Παλαιολόγου Μπενιζέλου 6, 10556 Αθήνα • Τηλ.: 210 3250260 • Fax: 210 3259999 • E-mail: athens@globalevents.gr

www.globalevents.gr