οστουν

Έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών (ΕΕΜΜΟ)

Τόμος 28
Τεύχος 3
Ιούλιος-Αύγουστος-Σεπτέμβριος 2021

ΟΣΤΟΥΝ
ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ
Ανδρέας Μαυρογένης

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ
Παναγιώτης Αναγνωστής

ΒΟΗΘΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ
Αικατερίνη Μπαβέλου
Αχιλλέας Μπέκος

ΔΙΑΤΕΛΕΣΑΝΤΕΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΕΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ
Γεώργιος Λυρίτης
Φωτεινή Παπαδοπούλου-Γκάσταρη

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αθανάσιος Αναστασιλάκης	Ηλίας Παναγιωτόπουλος
Μαρία Γιαβροπούλου	Στέργιος Πολύζος
Απόστολος Καραντάνας	Κωνσταντίνος Σταθόπουλος
Χρήστος Κοσμίδης	Θεμιστοκλής Τεμεκονίδης
Ευαγγελία Καταξάκη	Συμεών Τουρνής
Γεώργιος Λυρίτης	Γεώργιος Τροβάς
Πολυζώης Μάκρας	Ευστάθιος Χρονόπουλος

ISSN 1106 109X

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

EDITOR IN CHIEF
Andreas Mavrogenis

ASSOCIATE EDITOR
Panagiotis Anagnostis

ASSISTANT EDITORS
Ekaterini Bavelou
Achilles Bekos

PAST EDITORS-IN-CHIEF
George Lyritis
Fotini Papadopoulou-Gastari

SCIENTIFIC COMMITTEE

Athanasios Anastasilakis	Elias Panagiotopoulos
Maria Giavropoulou	Stergios Polyzos
Apostolos Karantanas	Konstantinos Stathopoulos
Evagelia Kataxaki	Themistocles Temekonidis
Christos Kosmidis	Symeon Tournis
Georgios Lyritis	Georgios Trovas
Polizois Makras	Efstathios Chronopoulos

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

DTP: Υλονομη, Τηλ. 210 2846530

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΕΜΜΟ 2019-2020

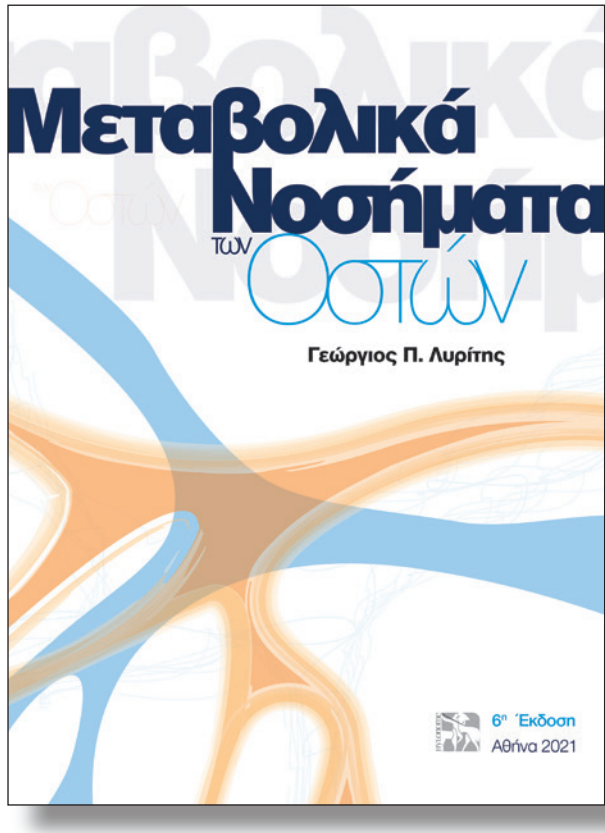
Πρόεδρος
Πολυζώης Μάκρας

Αντιπρόεδρος
Ευστάθιος Χρονόπουλος

Γενικός Γραμματέας
Αθανάσιος Αναστασιλάκης

Ταμίας
Ανδρέας Μαυρογένης

Μελη
Κωνσταντίνος Σταθόπουλος
Θεμιστοκλής Τεμεκονίδης
Συμεών Τουρνής



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Τόμος 28, Τεύχος 3, Ιούλιος-Αύγουστος-Σεπτέμβριος 2021

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Η επίδραση της μικροβαρύτητας στα ανθρώπινα οστά
Α. Φωτεινού και συν. 110

Επιπτώσεις της πανδημίας COVID-19 στην αντιμετώπιση ασθενών με κατάγματα ευθραυστότητας του ισχίου
Η.Δ. Ηλιόπουλος και συν. 137

Σαρκοπενία
Π. Αλτσιτζίογλου και συν. 147

ΚΟΥΪΖ

Ποια η διάγνωση και θεραπεία;
Γυναίκα 72 ετών με οξύ πόνο στο αριστερό γόνατο
Α. Μπέκος και συν. 165

Οδηγίες προς τους συγγραφείς 168

REVIEWS

The impact of microgravity on human bones
A. Fotinou et al. 110

Impact of COVID-19 pandemic on the optimal management of patients with fragility hip fractures
I.D. Iliopoulos et al. 137

Sarcopenia
P. Altsitzioglou et al. 147

QUIZ

What is the diagnosis and treatment?
A 72 years-old woman with left knee acute pain
A. Bekos et al. 165

Instructions to authors 168

Ποια η διάγνωση και θεραπεία; Γυναίκα 72 ετών με οξύ πόνο στο αριστερό γόνατο

Α. ΜΠΕΚΟΣ, Δ. ΡΑΠΤΟΠΟΥΛΟΣ, Δ. ΚΟΥΛΑΛΗΣ
Α΄ Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

What is the diagnosis and treatment? A 72 years-old woman with left knee acute pain

A. BEKOS, D. RAPTOPOULOS, D. KOULALIS
First Department of Orthopaedics, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

(συνέχεια στη σελίδα 165)

οστούν (2021) 28 (3): 110-136 Ανασκόπηση

Η επίδραση της μικροβαρύτητας στα ανθρώπινα οστά

Α. ΦΩΤΕΙΝΟΥ, Σ. ΣΙΟΥΤΗΣ, Φ. ΣΟΥΚΑΚΟΥ, Δ. ΡΑΠΤΟΠΟΥΛΟΣ, Α. ΜΠΕΚΟΣ, ΑΙΚ. ΜΠΑΒΕΛΟΥ, Ε. ΜΗΤΣΙΟΚΑΠΑ, Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ

Α΄ Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή

Περίληψη

Η εμπειρία της πραγματικής έλλειψης βαρύτητας στο διάστημα αποτελεί ένα όνειρο για πολλούς από εμάς που ενδιαφερόμαστε για τη διαστημική έρευνα. Παρόλο που το ταξίδι στο διάστημα συναρπάζει, μπορεί να προκαλέσει τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα προβλήματα υγείας. Η μικροβαρύτητα αποτελεί την σημαντικότερη επιρροή στον ανθρώπινο οργανισμό στο διάστημα. Κατά τη διάρκεια μιας μακράς σε διάρκεια διαστημικής πτήσης, το ανθρώπινο σώμα υφίσταται δραματικές αλλαγές. Σε αυτήν την ανασκόπηση θα επικεντρωθούμε κυρίως σε αλλαγές στο μεταβολισμό του ασβεστίου, του νατρίου και στον οστικό μεταβολισμό των ταξιδιωτών του διαστήματος. Επιπλέον, αναφέρουμε τις τρέχουσες γνώσεις σχετικά με τους μηχανισμούς της οστικής απώλειας στο διάστημα, τα διαθέσιμα μοντέλα για την προσομοίωση της επίδρασης της μικροβαρύτητας στα οστά στη Γη, καθώς και τα συνδυασμένα αποτελέσματα της μικροβαρύτητας και της κοσμικής ακτινοβολίας πάνω στα οστά. Θα αξιολογηθούν επίσης τα διαθέσιμα αντίμετρα που μπορούν να εφαρμοστούν στο διάστημα.

Λέξεις κλειδιά: Μικροβαρύτητα, Μεταβολισμός, Ασβέστιο, Οστική απώλεια, Αντίμετρα

The impact of microgravity on human bones

A. FOTINOU, S. SIOUTIS, F. SOUCACOS, D. RAPTOPOULOS, A. BEKOS, E. BAVELOU, E. MITSIOKAPA, A.F. MAVROGENIS

First Department of Orthopaedics, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece

Summary

Experiencing real weightlessness in space is a dream for many of us who are interested in space research. Although space traveling fascinates us, it can cause both short-term and long-term health problems. Microgravity is the most important influence on the human organism in space. The human body undergoes dramatic changes during a long-term space flight. In this review, we will mainly focus on changes in calcium, sodium and bone metabolism of space travelers. Moreover, we report on the current knowledge on the mechanisms of bone loss in space, available models to simulate the effects of microgravity on bone on Earth, as well as the combined effects of microgravity and cosmic radiation on bone. The available countermeasures applied in space will also be evaluated.

Keywords: Microgravity, Metabolism, Calcium, Bone loss, Countermeasures

Εισαγωγή

Ξεκινώντας την ανασκόπηση μας από την πρώτη επανδρωμένη διαστημική πτήση το 1961 (Vostok 1), αστροναύτες και κοσμοναύτες φαίνεται ότι παραμένουν για διαρκώς αυξανόμενες χρονικές περιόδους σε διαστημόπλοια σε τροχιά. Εκείνη την εποχή, η υγεία και η ασφάλεια του πληρώματος παρακολουθούνταν εκτενώς πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη διαστημική πτήση. Ιατρικές εξετάσεις έχουν αποκαλύψει αρκετά προβλήματα υγείας των ταξιδιωτών του διαστήματος, συμπεριλαμβανομένης της οστικής και μυϊκής απώλειας, της καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας και της μειωμένης ανοσολογικής λειτουργίας [1-5]. Κατά συνέπεια, ο τομέας της διαστημικής ιατρικής αναπτύχθηκε ως προσθήκη στις

διαστημικές αποστολές. Εξ αρχής, η επιτυχία των αποστολών εξαρτάται από μία ενίοτε δύσκολη, αλλά στενή συνεργασία μεταξύ ιατρικής και μηχανικής [6]. Ο σχεδιασμός των πρώτων οχημάτων επέτρεπε μόνο μια γενική συστημική ιατρική έρευνα για το πλήρωμα πτήσης, ενώ οι μεταγενέστεροι διαστημικοί σταθμοί διευκόλυναν τη διενέργεια πιο εξελιγμένης έρευνας, συμπεριλαμβανομένων μελετών in vivo (σε ζώα) και in vitro.

Ο Διεθνής Διαστημικός Σταθμός (ISS) και τα προγράμματα Shenzhou θεωρούνται οι σύγχρονες σημαντικές πλατφόρμες για πειραματική κυτταρική [7-9] και διαστημική ιατρική έρευνα. Χρησιμοποιούνται για μελέτες της υγείας των αστροναυτών (σχετικά π.χ. με την οστική και μυϊκή απώλεια, το καρδιαγγειακό σύστημα, το ανοσοποιητικό σύστημα, την ακτινοβολία) [5], στον τομέα της βαρυτικής κυτταρικής βιολογίας, καθώς και για έρευνες των μηχανισμών ελέγχου κυτταρικής ανάπτυξης, σχετιζόμενες με την έρευνα για τον καρκίνο στη Γη [10].

Σήμερα, οι ερευνητές στοχεύουν αφενός στη διερεύνηση των μηχανισμών των φυσιολογικών αλλοιώσεων που συμβαίνουν όταν το ανθρώπινο σώμα εκτίθεται στη μικροβαρύτητα κατά τη διάρκεια μιας διαστημικής πτήσης, και αφετέρου στην ανάπτυξη αντίστοιχων μέτρων αντιμετώπισης. Ως εκ τούτου, η εξερεύνηση του διαστήματος συνδέεται με αξιοσημείωτες προσπάθειες στην αεροδιαστημική ιατρική έρευνα. Οι μελέτες για την ανθρώπινη φυσιολογία και υγεία στο διάστημα απαιτούν ολοκληρωμένη εμπειρογνωμοσύνη, αλλά και πόρους από πολλούς κλάδους. Επομένως, κάθε μελλοντική πτήση οφείλει να σχεδιάζεται διεξοδικά και ολοκληρωμένα.

Οι μεγάλης διάρκειας διαστημικές πτήσεις μπορούν να επηρεάσουν δραματικά την ανθρώπινη υγεία, γεγονός που οφείλεται κυρίως στην απουσία βαρύτητας. Ουσιαστικά προκαλείται μετατόπιση στα σωματικά υγρά, πιο συγκεκριμένα αναδιανομή του αίματος και της λέμφου προς την κεφαλή, η οποία οδηγεί σε ένα σύνδρομο γνωστό ως «puffy face-bird legs» [11].

Επιπλέον, η ναυτία του διαστήματος είναι πολύ συχνή. Παρόλο που μπορεί να αποτελέσει μια δύσκολη εμπειρία, διαρκεί μόνο λίγες μέρες [12]. Ένα άλλο πρόβλημα μετά το ταξίδι στο διάστημα είναι η ορθοστατική δυσανεξία, καθώς και η μειωμένη ικανότητα άσκησης, οι οποίες τεκμηριώνονται επαρκώς από πειράματα εδάφους αλλά και διαστημικών πτήσεων [13-15]. Ένα σημαντικό σύστημα που υφίσταται αλλοιώσεις σε περιβάλλον μικροβαρύτητας είναι το ανοσοποιητικό. Στο διάστημα επέρχεται ανοσοκαταστολή [5,16]. Οι περισσότεροι τύποι ανοσοκυττάρων παρεμποδίζονται και τα εκκριτικά προφίλ ανοσολογικών πρωτεϊνών, όπως είναι οι κυτοκίνες, μεταβάλλονται. Οι αλλαγές στα Τ λεμφοκύτταρα έχουν διερευνηθεί εκτενώς in vitro [3,17-19]. Επίσης, λόγω της έλλειψης βάρους, οι μύες χάνουν τόσο σε μάζα όσο και σε δύναμη και το οστό αρχίζει να απομεταλλώνεται, κάτι που μπορεί τελικά να οδηγήσει σε οστεοπόρωση [20-22].

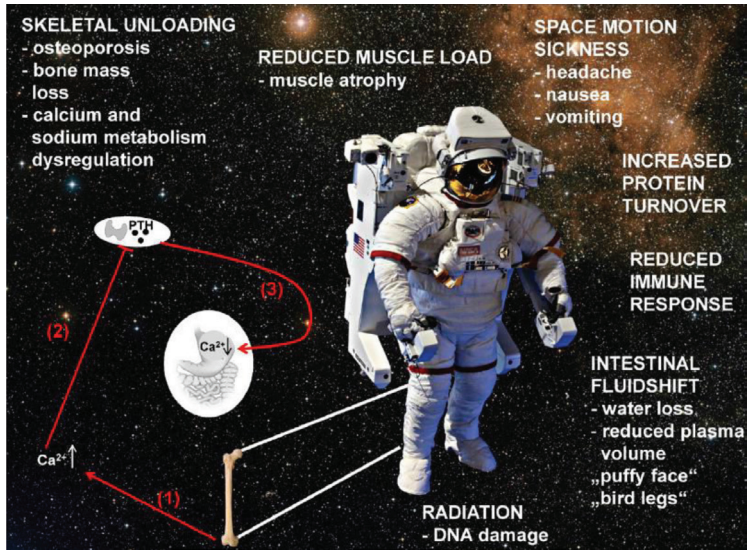
Σε αυτήν την ανασκόπηση, παρουσιάζουμε τις τρέχουσες γνώσεις για τον ανθρώπινο μεταβολισμό νατρίου και ασβεστίου στο διάστημα. Επιπλέον, επικεντρωνόμαστε στον οστικό μεταβολισμό, τους μηχανισμούς απώλειας οστού, τα συνδυασμένα αποτελέσματα ακτινοβολίας και μικροβαρύτητας στα οστά και τα διαθέσιμα αντίμετρα που προστατεύουν τα μέλη του διαστημικού πληρώματος από την οστική απώλεια.

Μεταβολισμός των οστών και του ασβεστίου στον ανθρώπινο οργανισμό στο διάστημα

Μεταβολισμός του ασβεστίου στο διάστημα

Οι αστροναύτες παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο σχηματισμού νεφρικού λίθου, σε μεγάλο βαθμό λόγω αυξημένης απέκκρισης ασβεστίου που ακολουθεί την απώλεια οστού [23] (Εικόνα 1). Η απομετάλλωση του οστίτη ιστού επέρχεται με την εικόνα δευτερογενούς οστεοπόρωσης λόγω αποφόρτισης των οστών, η οποία παρατηρήθηκε τόσο σε πειράματα κλινοστατισμού όσο και στο διάστημα.

Ένα διαστημικό ταξίδι ή μια κατάσταση που απαιτεί μακροχρόνια ανάπαυση στο κρεβάτι αυξάνουν την απορρόφηση των οστών, προκαλώντας ταχεία απομετάλλωση και οστεοπόρωση [21,24-27]. Η έλλειψη βαρύτητας και το συνεπακόλουθα μειωμένο μηχανικό φορτίο στα οστά οδηγούν σε αυξημένη απορρόφηση και μειωμένο σχηματισμό οστίτη ιστού. Σε γενικές γραμμές ισχύει ότι όσο περισσότερο διαρκεί μια αποστολή, τόσο μεγαλύτερη είναι η απώλεια οστού και ασβεστίου [28]. Εκτός από τη μηχανική φόρτιση, η διατροφή ή τα επιμέρους θρεπτικά συστατικά επιδρούν και θετικά (π.χ. ασβέστιο, βιταμίνη D, βιταμίνη K) και αρνητικά (π.χ. χλωριούχο νάτριο, υπερβολική δόση βιταμίνης A) πάνω στο οστό. Κατά τη διάρκεια των αποστολών Skylab στις αρχές της δεκαετίας του 1970, πραγματοποιήθηκαν πλήρεις μελέτες γύρω



Εικ. 1. Τα σημαντικότερα προβλήματα σωματικής υγείας των ανθρώπων στο διάστημα. Στους αστροναύτες, η απώλεια οστού λόγω απόκρισης στη μικροβαρύτητα ενέχει την απελευθέρωση ασβεστίου από τα οστά (1), η οποία καταστέλλει την παραθορμόνη (2). Αυτή η καταστολή της παραθυρεοειδικής ορμόνης με τη σειρά της σχετίζεται με μείωση της κυκλοφορούσας 1,25-διϋδροξυβιταμίνης D και μείωση της απορρόφησης ασβεστίου (3).

από το ασβέστιο [29].

Η μελέτη των Smith et al. [30] έδειξε ότι κατά τη διάρκεια μιας μακράς σε διάρκεια διαστημικής πτήσης (115 ημέρες- MIR 18), η πρόσληψη και η απορρόφηση ασβεστίου μειώθηκαν έως και 50%, ενώ στα ούρα η απέκκριση ασβεστίου αυξήθηκε έως και 50%, και η οστική απορρόφηση (όπως προσδιορίζεται από την κινητική ή τους οστικούς δείκτες) αυξήθηκε περισσότερο από 50% [30]. Τα τρία αρσενικά άτομα της μελέτης βρέθηκε ότι είχαν απώλεια κατά μέσο όρο 250 mg οστικού ασβεστίου την ημέρα κατά τη διάρκεια της πτήσης, το οποίο ανέκτησαν με ρυθμό βραδύτερο από 100 mg/ημέρα έως και τρεις μήνες μετά την προσγείωση [30].

Η απώλεια ασβεστίου είναι μια επανειλημμένη παρατήρηση στις διαστημικές πτήσεις, κυρίως μέσω της απέκκρισης στα ούρα και στα κόπρανα [20,31-37], γεγονός που δημιουργεί συνθήκες αυξημένου κινδύνου νεφρολιθίασης κατά τη διάρκεια αλλά και μετά την αποστολή [34,35,38]. Ωστόσο, το ανθρώπινο σώμα διατηρεί την ικανότητα ρύθμισης των επιπέδων κυκλοφορούντος ασβεστίου. Υψηλές συγκεντρώσεις ουρικού οξέος, οξαλικού ασβεστίου, βουρσίτη και ουρικού νατρίου στα ούρα έχουν παρατηρηθεί σε πλήθος διαστημικών αποστολών [39]. Ως επιπρόσθετοι παράγοντες που ίσως μπορούν να εξωθήσουν σε σχηματισμό νεφρικών λίθων στο διάστημα αναφέρονται η μειωμένη πρόσληψη υγρών,η υπερασβεστιουρία και η παρουσία νανοβακτηρίων [40]. Σε μια μελέτη αποτελούμενη από συνολικά 42 αστροναύτες (33 άνδρες και 9 γυναίκες) σε αποστολές μεγάλης διάρκειας στον ISS, αποδείχθηκε ότι η επίδραση της διαστημικής πτήσης στην οστική πυκνότητα δεν επηρεάζεται από το φύλο. Ο κίνδυνος υπέρπυκνων ούρων, καθώς και οι βιοχημικοί δείκτες οστικού σχηματισμού και απορρόφησης, ήταν παρόμοιοι μεταξύ ανδρών και γυναικών [23]. Επιπλέον, αυτή η μελέτη έδειξε ότι, αν και υπάρχουν αποδεδειγμένες διαφορές στα δύο φύλα στη Γη όσον αφορά στην οστική πυκνότητα, το περιεχόμενο και τον κίνδυνο νεφρολιθίασης, η ανταπόκριση σε μια διαστημική πτήση είναι παρόμοια σε άνδρες και γυναίκες [23].

Σε πραγματική μικροβαρύτητα (στο διάστημα) και σε προσομοιωμένη μικροβαρύτητα (μοντέλα κλινοστατισμού), οι αλλαγές στη βιοχημεία των οστών συμβαίνουν άμεσα μετά την εισαγωγή του ανθρώπου στο διαφορετικό περιβάλλον. Ως αντίδραση στην αποφόρτιση, ασβέστιο απελευθερώνεται από τα οστά, και τελικά καταστέλλει την παραθυρεοειδική ορμόνη. Προκαλείται μια πτώση στην κυκλοφορούσα 1,25-διυδροξυβιταμίνη D (1,25(OH)2D) και συνεπακόλουθη μείωση της απορρόφησης ασβεστί-

ου [30,37,41-43], όπως υποδεικνύεται από την αυξημένη απέκκριση ασβεστίου στα κόπρανα και στα ούρα κατά τη διάρκεια της πτήσης [33,44,45].

Μελέτες κλινοστατισμού έφεραν παρόμοια αποτελέσματα [46-53], αν και σε μικρότερο βαθμό.Δεδομένα που συλλέχθηκαν πριν και μετά την πτήση κατά το Shuttle - Mir Science Program κατέδειξαν ότι μετά την προσγείωση η απορρόφηση των οστών αυξήθηκε. Επιπλέον, στα ούρα οι διασυνδέσεις ασβεστίου και κολλαγόνου (N-τελοπεπτίδιο, η πυριδινολίνη και η δεοξυπυριδινολίνη) αυξήθηκαν πάνω από τα προ της πτήσης επίπεδα [43]. Οι Smith et al. απέδειξαν το 2005 ότι τα επίπεδα 1,25(OH)2D μειώθηκαν στις αρχές της πτήσης μετά από 14 ημέρες στο διάστημα, όπως και τα επίπεδα παραθορμόνης, τα οποία μειώθηκαν κατά τη διάρκεια της πτήσης και αυξήθηκαν και πάλι μετά την επιστροφή από τη διαστημική αποστολή (η ανεπηρέαστη PTH μειώθηκε κατά τη διάρκεια της πτήσης: προ πτήσης 26±10 pg / mL αρχές πτήσης (14 ημέρες): 16±4 pg / mL τέλη πτήσης 1: 16±8 pg / mL τέλη πτήσης 2: 15±6 pg / mL και μετά την επιστροφή 0/1: 25±12 pg / mL) [43]. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι πτώσεις στην κυκλοφορούσα 1,25(OH)2D σχετίζονται με χαμηλότερα επίπεδα PTH, και όχι με αυξημένη αποβολή μεταβολιτών βιταμίνης D. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι κινητικές μελέτες ασβεστίου συνέδεσαν την οστική απώλεια ως συνέπεια της αυξημένης απορρόφησης των οστών και της μειωμένης εντερικής απορρόφησης ασβεστίου [43].

Ο μεταβολισμός των οστών στο διάστημα

Οι άνθρωποι στο διάστημα διατρέχουν υψηλό κίνδυνο οστικής απώλειας. Η διαβίωση σε περιβάλλον μικροβαρύτητας οδηγεί σε αυξημένη απορρόφηση και μειωμένο σχηματισμό οστού [5]. Η επίδραση μιας διαστημικής πτήσης στο μεταβολισμό του ασβεστίου και των οστών φαίνεται στην Εικόνα 1. Καθ'όλη τη διάρκεια της ζωής, η αναδιαμόρφωση (remodelling) των οστών ή οστικός μεταβολισμός είναι μια συνεχής διαδικασία απορρόφησης και σχηματισμού νέου οστίτη ιστού. Στην ενήλικη ζωή, η δομή και η λειτουργία των οστών διατηρούνται μέσω μιας συνεχούς διαδικασίας αναδιαμόρφωσης [54,55]. Αυτή η δυναμική επεξεργασία εξυπηρετεί την προσαρμογή του οστού ανάλογα με τα μεταβαλλόμενα φορτία. Σε υγιείς ανθρώπους, υπάρχει μια ισορροπία μεταξύ σχηματισμού και απορρόφησης οστού. Το remodelling προκύπτει μέσω της αλληλεπίδρασης δύο κυτταρικών τύπων: οστεοβλαστών, υπεύθυνων για το σχηματισμό οστικής μήτρας, και οστεοκλαστών, οι οποίοι μεσολαβούν στην απορρόφηση των οστών. Η ισορροπία του οστικού μεταβολισμού σε κυτταρικό επίπεδο ρυθμίζεται από μοριακούς μηχανισμούς. Κυτοκίνες, αυξητικοί παράγοντες (IGF, FGF, TGF-β1), ορμόνες, ηλικία και φύλο (ανεπάρκεια οιστρογόνων), επίπεδο σωματικής δραστηριότητας και ορισμένα φάρμακα παίζουν βασικούς ρόλους σε αυτές τις διαδικασίες. Η οικογένεια Wnt και μορφογενετικές πρωτεΐνες των οστών (BMP) εμπλέκονται στην αναδιαμόρφωση οστών και χονδροκυττάρων, όπως για παράδειγμα, όταν τα ανθρώπινα χονδροκύτταρα εκτίθενται βραχυπρόθεσμα σε μικροβαρύτητα [56]. Γενικά, τα χονδροκύτταρα είναι πολύ ανθεκτικά απέναντι σε συνθήκες παραβολικών ελιγμών πτήσης [57].

Τα πειράματα καλλιέργειας οστικών κυττάρων υπό συνθήκες μικροβαρύτητας έχουν δείξει ότι οι καλλιέργειες MC3T3-E1 υφίστανται αλλαγές στον κυτταροσκελετό ακτίνης [58]. Οι ιντεγκρίνες προσδένονται στην ακτίνη για να σχηματίσουν σύνδεσμο μεταξύ του κυτταροσκελετού και της εξωκυτταρικής μήτρας (ECM). Έτσι, οποιεσδήποτε αλλαγές στην ακτίνη μπορούν να επηρεάσουν αυτές τις σχέσεις και να επιδράσουν στη λειτουργία των οστικών κυττάρων [59-62]. Επιπλέον, αλλαγές στην ECM ενδέχεται να ευθύνονται για τροποποιήσεις στην κυτταρική λειτουργία. Ωστόσο, τόσο η σύνθεση κυττάρων MC3T3-E1 όσο και ο προσανατολισμός της ινωδονεκτίνης παραμένουν αμετάβλητα σε συνθήκες μικροβαρύτητας [63]. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι οι μεταβολές της ECM πρωτεΐνης ινωδονεκτίνης δεν ευθύνονται για λειτουργικές μεταβολές των οστεοβλαστών στη μικροβαρύτητα. Επιπρόσθετα, πρόσφατη μελέτη αποκάλυψε ότι η ανταπόκριση ενός παράγοντα μεταγραφής που σχετίζεται με νανισμό (Runx2), μείζων παράγοντας μεταγραφής που εμπλέκεται στην οστεοβλαστική διαφοροποίηση, απέναντι στη διέγερση της μορφογενετικής πρωτεΐνης 2 των οστών (BMP2) μειώνεται υπό συνθήκες προσομοιωμένης μικροβαρύτητας λόγω της διακοπής του δικτύου μικροϊνών F-action [64]. Σε follow-up μελέτη, [65] αποδείχθηκε ότι η μεταγραφή Runx2 που εξαρτάται από τη βαρύτητα και τον IGF-1, ρυθμίζεται από την ιντεγκρίνη ανβ3. Απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση των πιθανών ρόλων άλλων δια- και εξωκυτταρικών συστατικών στη μεταβολή της λειτουργίας των οστικών κυττάρων. Ωστόσο, φαίνεται ότι οι αλλαγές στην

κυτταροσκελετική δομή ορισμένων συστατικών είναι θεμελιώδεις για την τροποποίηση της λειτουργίας του οστίτη ιστού. Πέραν του ρόλου των ECM και κυτταροσκελετού, τα πειράματα κυτταρικής καλλιέργειας σε προσομοιωμένη μικροβαρύτητα παρείχαν βαθύτερη γνώση για τους πιθανούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην οστική απώλεια στο διάστημα. Σε μια πρόσφατη μελέτη, οι Sun et al. παρατήρησαν ότι η μικροβαρύτητα αναστέλλει τα τύπου L ρεύματα του ευαίσθητου στην τάση καναλιού ασβεστίου, τα οποία είναι κρίσιμα για τις κυτταρικές αποκρίσεις των οστεοβλαστών σε μηχανικά ερεθίσματα. Επιπλέον, ανέφεραν μια παράλληλη μείωση της πρωτεΐνης Cav1.2 [66]. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αυτά τα αποτελέσματα προκλήθηκαν από μια αναπροσαρμογή του microRNA miR-103, προσφέροντας έναν νέο μηχανισμό για την απορρύθμιση του οστού υπό συνθήκες μικροβαρύτητας. Συν τοις άλλοις, έχει αποδειχθεί ότι ο σχηματισμός ορυκτών οζιδίων προ-οστεοβλαστών καταστέλλεται σημαντικά υπό προσομοίωση μικροβαρύτητας χρησιμοποιώντας μια μηχανή τυχαιοποιημένης τοποθέτησης (RPM) [67]. Τόσο η αλκαλική φωσφατάση όσο και οι ρυθμιζόμενες εξωκυτταρικά κινάσες (ERK) με τη σηματοδότησή τους φάνηκε να εμπλέκονται στη ρύθμιση μείωσης της οστεοκαλσίνης, του κολλαγόνου I α1, της πρωτεΐνης οδοντίνης 1 και Runx2, άπαντες σημαντικοί δείκτες και ρυθμιστές της διαφοροποίησης των οστεοβλαστών [67].

Οστική απώλεια στα οστά που στηρίζουν το σώμα κατά τη διάρκεια διαστημικών πτήσεων

Η απώλεια της φυσιολογικής δραστηριότητας με βάρος συμβαίνει κατά την ανάπαυση στο κρεβάτι, την ακινητοποίηση των άκρων και στις διαστημικές πτήσεις. Η υποκείμενη οστική απώλεια ανιχνεύεται πρώτα σε οστά που φορτίζονται με σημαντικό βάρος και αργότερα σε οστά φέροντα λιγότερο βάρος [68]. Το αποτέλεσμα είναι μια καταβολική απόκριση σε μύες και οστά. Σημαντικές απώλειες οστικής μάζας και οστικής πυκνότητας παρατηρούνται κυρίως στη σπονδυλική στήλη και στα κάτω άκρα. Προγενέστερες μελέτες υπολόγισαν μέσες απώλειες στη σπονδυλική στήλη, στον αυχένα του μηριαίου, στον τροχαντήρα και στη λεκάνη περίπου 1-1,6%, με σημαντική διακύμανση μεταξύ των ατόμων [69,70]. Αυτά τα ευρήματα είναι αποτέλεσμα της βαρυτικής αποφόρτισης σε περιβάλλον μικροβαρύτητας [68,70]. Το αποτέλεσμα είναι μια κατάσταση παρόμοια με την οστεοπόρωση λόγω αδράνειας ή τη δευτερογενή οστεοπόρωση, η οποία οφείλεται σε μείωση της δραστηριότητας με βάρος [71]. Έχει διαπιστωθεί αύξηση της οστικής απορρόφησης και μείωση σχηματισμού νέου οστού [71]. Κατά τη διάρκεια των αποστολών ISS, επτά από τους οκτώ κοσμοναύτες παρουσίασαν μείωση οστικής πυκνότητας (BMD) (2,5-10,6%) στους οσφυϊκούς σπονδύλους, ενώ και οι οκτώ επέδειξαν μειωμένη BMD στο μηριαίο (3-10%) και τέσσερις από αυτούς κατέγραψαν μείωση 1,7-10,5% της BMD στον αυχένα του μηριαίου [72].

Έχει αποδειχθεί ότι ο σχηματισμός των οστών μειώνεται εν μέρει ως αποτέλεσμα της ελαττωμένης λειτουργίας των οστεοβλαστών [73]. Αυτό το έλλειμμα στην οστική μάζα μπορεί να αποκατασταθεί, αλλά το χρονικό διάστημα αποκατάστασης υπερβαίνει την περίοδο αποφόρτισης. Μετά την πτήση, ο χρόνος που απαιτείται για την ανάκτηση της απώλειας οστικής μάζας είναι περισσότερος από τη διάρκεια της αποστολής (με συντελεστή τριπλάσιο ή τετραπλάσιο) [74]. Επομένως, η περίοδος μετά την πτήση χρήζει προσοχής και αυξημένης ερευνητικής προσπάθειας.

Ο προσδιορισμός της πυκνότητας οστικών μετάλλων (aBMD) επί του παρόντος χρησιμοποιείται για τη μέτρηση των επιπτώσεων της διαστημικής πτήσης στα οστά. Καθαρή πτώση στην aBMD με απώλειες >10% είχε μετρηθεί στο ισχίο και τη σπονδυλική στήλη ανθρώπων μετά από ένα τυπικό εξάμηνο διαστημικής πτήσης [75]. Οι ρυθμοί απώλειας οστού αστροναυτών που εκτίθενται σε πολυήμερες διαστημικές αποστολές είναι περίπου δεκαπλάσιοι από αυτούς που παρατηρήθηκαν σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [76]. Πιθανοί μηχανισμοί για την απώλεια οστού στο διάστημα έχουν διερευνηθεί χρησιμοποιώντας το «hindlimb unloading», ζωικό μοντέλο στο οποίο αποφορτίζονται τα πίσω άκρα.

Η σεροτονίνη (5-υδροξυτρυπταμίνη (5-HT)) που παράγεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στο έντερο είναι κυρίως γνωστή για το γεγονός ότι εμπλέκεται στον έλεγχο της διάθεσης, του ύπνου και της εντερικής λειτουργίας, αλλά η κυκλοφορούσα σεροτονίνη μπορεί επίσης να έχει επίδραση στον μεταβολισμό των οστών [77-79]. Οι μοριακοί μηχανισμοί των άμεσων ή/και των έμμεσων επιδράσεων της σεροτονίνης στον μεταβολισμό των οστών εξακολουθούν να είναι ασαφείς και παράγοντες που σχετίζονται με το φύλο και την ηλικία πιθανό να παίζουν σημαντικό ρόλο στους ανθρώπους [80]. Η ομάδα των

Yoashioka et al. έδειξε, ότι κατά τη διάρκεια ενός παραβολικού πειράματος πτήσης με ποντίκια, το σεροτονεργικό σύστημα επηρεάστηκε και οι προσυναπτικές συνθετικές οδοί ενεργοποιήθηκαν στο κεντρικό νευρικό σύστημα με μεσολάβηση μικροβαρυτητικού στρες [81]. Αντίθετα, οι Popova et al. δεν βρήκαν καμία επίπτωση της διαστημικής πτήσης πάνω στην έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν κύριους ρυθμιστές της σεροτονινεργικής δραστηριότητας σε ποντίκια [82]. Έχει παρατηρηθεί ότι η ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης στον εντερικό ιστό σε ποντίκια [83].

Τα επίπεδα της 5-υδροξυ-τρυπτοφάνης (5-HTP) αυξήθηκαν στον εντερικό ιστό, έπειτα από έκθεση σε ακτινοβολία γ, με μακροπρόθεσμες διαφορικές αλλαγές στον εντερικό μεταβολισμό του ποντικού μετά από έκθεση σε ακτινοβολία γ και ακτινοβολία βαρέων ιόντων [83]. Από όσα γνωρίζουμε, δεν έχουν αναφερθεί μελέτες σχετικά με τις επιπτώσεις της έλλειψης βάρους ή της ακτινοβολίας μεμονωμένα ή σε συνδυασμό, πάνω στην κυκλοφορούσα σεροτονίνη ή στους υποδοχείς σεροτονίνης στα οστά.

Ζωικά μοντέλα για τη μελέτη των επιπτώσεων της μικροβαρύτητας στον μεταβολισμό των οστών

Τα ζωικά μοντέλα είναι ένα σχετικά εύκολα προσβάσιμο μέσο για τη μελέτη των επιδράσεων της μικροβαρύτητας στον μεταβολισμό των οστών. Η αποφόρτιση των πίσω άκρων “hindlimb unloading” (HLU) είναι η τεχνική που έχει χρησιμοποιηθεί για να μιμηθεί πτυχές της μικροβαρύτητας, όπως την αποφόρτιση τμημάτων του σκελετού που φέρουν βάρος και τις μετατοπίσεις υγρών.

Πέραν αυτών των αποτελεσμάτων, έχει αποδειχθεί ότι αυτή η μέθοδος δεν ασκεί περισσότερο στρες στα ζώα, καθώς η αύξηση σωματικού βάρους και οι διατροφικές συνήθειες παρέμειναν εντός του φυσιολογικού [84]. Συνολικά, η HLU προκαλεί απώλεια οστού παρόμοια με την επίδραση που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της διαστημικής πτήσης και μπορεί να θεωρηθεί σχετικά ακριβής προσέγγιση της έκθεσης σε πραγματική έλλειψη βαρύτητας για τα άκρα που δεν δέχονται φόρτιση [71]. Αρχικά η μέθοδος ανάρτησης της ουράς του αρουραίου είχε σχεδιαστεί για να εξετάσει τις επιπτώσεις της σκελετικής αποφόρτισης και επαναφόρτισης που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια και μετά από τη διαστημική πτήση [84]. Το HLU μιμείται τα χαρακτηριστικά της μικροβαρύτητας, αφαιρώντας τα βαρυτικά φορτία από τα οπίσθια τεταρτημόρια και προκαλώντας μια μετατόπιση του υγρού κεφαλικά [84]. Η μέθοδος εξετάστηκε λεπτομερώς ως προς την ιστορία της τεχνικής, σε σύγκριση με δεδομένα διαστημικών πτήσεων, τεχνικές λεπτομέρειες και επέκταση του μοντέλου σε ποντίκια από τους Morey-Holton και Globus το 2002 [85]. Τα πίσω άκρα των αρουραίων ή ποντικών ανυψώνονται για να αναπαράγουν κλίση 30˚ με το κεφάλι προς τα κάτω. Τα μπροστινά άκρα παραμένουν με φόρτιση και παρέχουν ένα χρήσιμο μέσο εσωτερικού ελέγχου διάκρισης μεταξύ των τοπικών και συστημικών επιδράσεων της HLU [84]. Το μοντέλο τρωκτικών HLU είναι ένα καλό ανάλογο για την εξέταση των φυσιολογικών κυτταρικών ή μοριακών μηχανισμών της σκελετικής απόκρισης στη φόρτιση με βάρος και έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί μοντέλο προσομοίωσης μιας διαστημικής πτήσης και των αποτελεσμάτων της σε ιστούς, όπως τα οστά [84,86]. Σήμερα το μοντέλο είναι ευρέως χρησιμοποιούμενο για διαφορετικές περιόδους αποφόρτισης σε τρωκτικά, ώστε να μελετηθούν, για παράδειγμα, οι μοριακοί μηχανισμοί απώλειας φλοιού των οστών [87] ή για τη διερεύνηση της επίδρασης των κραδασμών στην οστική απώλεια [88], καθώς και για την εξέταση του συνδυασμού των επιπτώσεων της ακτινοβολίας και της μικροβαρύτητας [89]. Το μοντέλο HLU φαίνεται, επίσης, ότι παρέχει νέες πληροφορίες όχι μόνο για τους μοριακούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην οστική απώλεια, αλλά και για τα πιθανά αντίμετρα [90,91].

Ένα από τα πιο πρόσφατα αποτελέσματα αυτής της μελέτης ήταν το εύρημα ότι τα συμπληρώματα 1,25-διυδροξυβιταμίνης D3 μπορούν να αποτρέψουν τις κυτταρικές διεργασίες οστεοπόρωσης που προκαλούνται λόγω έλλειψης βαρύτητας [92]. Επιπλέον, η HLU απέδειξε ότι η μηχανική αποφόρτιση των άκρων είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της πρώιμης διαφοροποίησης των Β-κυττάρων, η οποία παρουσίασε ομοιότητες με τις σχετιζόμενες με την ηλικία τροποποιήσεις στη Β λεμφοποίηση [93]. Σε αρουραίους με αιωρούμενα οπίσθια άκρα η τοπική δόνηση των 35 Hz ήταν σε θέση να αντισταθμίσει τη μυοσκελετική απώλεια που προκαλείται λόγω μικροβαρύτητας[88] και μια ειδικά σχεδιασμένη συσκευή βημάτων συντήρησε τη δομή των οστών και των μυών [94].

Πτήσεις του διαστημικού λεωφορείου παρείχαν επίσης τη δυνατότητα έκθεσης τρωκτικών στην πραγματική μικροβαρύτητα για περιορισμένο χρονικό διά-

στημα. Δύο προσφάτως δημοσιευμένες μελέτες που διεξήχθησαν κατά τη διάρκεια της αποστολής STS-131 απέδειξαν ότι και τα οστά που δεν φέρουν βάρος, επηρεάζονται επίσης από τη μικροβαρύτητα, πιθανότατα λόγω των μετατοπίσεων υγρών μόνο [95]. Οι πυελικές και μηριαίες περιοχές στα ποντίκια ήταν οι πιο ενεργές περιοχές ταχείας απώλειας οστού, κάτι που δεν περιορίζεται στον οστεοκλαστικό εκφυλισμό, αλλά μεσολαβείται επίσης από την αναστολή του κυτταρικού κύκλου σε οστεοβλάστες [96].

Μελέτες ανθρώπων σε κλινοστατισμό ως πειραματικό ανάλογο για διαστημικές πτήσεις

Σε τεστ με ανθρώπινα υποκείμενα χρησιμοποιήθηκαν μελέτες ανάπαυσης σε κρεβάτι για διερεύνηση των αλλαγών μυών και οστών λόγω προσομοίωσης μικροβαρύτητας [97]. Το επίγειο ανάλογο κλινοστατισμού αποτελεί καλό μοντέλο οστικής απώλειας από διαστημική μικροβαρύτητα [49,98]. Σε συμμετέχοντες στη μελέτη η ανάπαυση στο κρεβάτι προκαλεί μεταβολικές αλλαγές καθώς και οστική απώλεια, συγκρίσιμη με όσα συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της παραμονής σε τροχιά. Μία επισκόπηση των πιο πρόσφατων μελετών κλινοστατισμού παρουσιάζεται στον Πίνακα 1. Το ποσό της οστικής απώλειας λόγω ανάπαυσης σε κρεβάτι είναι μικρότερο από εκείνο που παρατηρείται στους αστροναύτες [98,99]. Σχετιζόμενες με τη βιοχημεία των οστών, οι βραχυπρόθεσμες μελέτες ανάπαυσης στο κρεβάτι πληρούν τις απαιτήσεις προσομοίωσης διαστημικής πτήσης [49,100]. Μια συνδυασμένη ανάλυση πέντε συνολικά μελετών ανάπαυσης με την κεφαλή προς τα κάτω, έδειξε ότι άνδρες και γυναίκες δεν έχουν ουσιαστικά διαφορετικές αποκρίσεις στη σκελετική αποφόρτιση, αλλά αυτές οι αλλαγές μπορεί να προδιαθέτουν τους άνδρες σε υψηλότερο κίνδυνο νεφρικού λίθου λόγω αυξημένης έκκρισης βιοδεικτών απορρόφησης των οστών και ασβεστίου [101]. Οι Cervinka et al. διαπίστωσαν ότι η μεγαλύτερη μέση απώλεια οστού συμβαίνει στο φλοιώδες διαμέρισμα, αλλά μόνο κατά τις πρώτες 60 ημέρες ανάπαυσης. Αργότερα παρατηρήθηκε μια δοκιδική απώλεια [97]. Συνεχής αχρησία, δηλαδή περισσότερο από 2 μήνες, θα είχε ως αποτέλεσμα απώλεια οστού στο δοκιδωτό διαμέρισμα [97]. Επομένως, πιο μακροχρόνιες μελέτες κλινοστατισμού είναι απαραίτητο να εκτελεστούν για επιβεβαίωση [97].

Σε αριθμό μελετών σε ζώα, έχει αποδειχθεί επανειλημμένα μειωμένος σχηματισμός και αυξημένη απορρόφηση οστού [102].

Αυτά τα ευρήματα δεν έχουν αποδειχθεί στους ανθρώπους με συνέπεια. Ωστόσο, γενικά ο σχηματισμός των οστών μειώνεται ελαφρώς κατά τη διάρκεια της διαστημικής πτήσης και η απορρόφηση των οστών αυξάνεται στους ανθρώπους. Συχνά μετρήσιμοι οστικοί δείκτες σχηματισμού είναι η αλκαλική φωσφατάση ειδική για τα οστά (BSAP) και η οστεοκαλσίνη [103,104]. Ο ρυθμός σχηματισμού δεν μπορεί να ποσοτικοποιηθεί χωρίς ορθή μορφομετρική ανάλυση των βιοψιών των οστών, π.χ. μετά από χορήγηση τετρακυκλίνης. Κατά την οστική απορρόφηση, αυξημένη απέκκριση ασβεστίου στα ούρα παρατηρείται συχνά κατά τη διάρκεια και μετά τη διαστημική πτήση [33]. Η ουρική υδροξυπρολίνη είναι ένας ακόμα δείκτης απορρόφησης των οστών, αλλά ο μεταβολισμός του διαιτητικού κολλαγόνου μπορεί επίσης να παράγει υδροξυπρολίνη [33]. Επιπλέον, διασυνδέσεις κολλαγόνου εμφανίζονται στα ούρα λόγω διάσπασης κολλαγόνου, διαδικασία που επίσης σχετίζεται με την οστική απορρόφηση. Η πυριδινολίνη, η δεοξυπυριδινολίνη, το N-τελοπεπτίδιο και το C-τελοπεπτίδιο σχηματίζονται μόνο σε ώριμο κολλαγόνο. Η απελευθέρωση αυτών των στοιχείων αντανακλά τον κατακερματισμό του ώριμου κολλαγόνου, καθώς δεν απορροφούνται από το έντερο, και σταθεροποιούνται σε κατεψυγμένα δείγματα ούρων [30, 103-105].

Οι ορμόνες έχουν επίσης επίδραση στις διαδικασίες αναδιαμόρφωσης των οστών. Η απουσία υπεριώδους ακτινοβολίας και η μειωμένη διατροφική πρόσληψη βιταμίνης D κατά τη διάρκεια παραμονής σε ISS, μπορεί να μειώσει τις δεξαμενές βιταμίνης D στο σώμα. Οι συγκεντρώσεις της κυκλοφορούσας παραθυρεοειδούς ορμόνης μειώνονται κατά τη διάρκεια της πτήσης, αν και με κάποια μεταβλητότητα [30,43,45,103]. Μειωμένη συγκέντρωση 1,25-διυδροξυβιταμίνης D παρατηρείται κατά τη διάρκεια της διαστημικής πτήσης και φαίνεται να προκύπτει δευτερογενώς, έπειτα από μείωση στις συγκεντρώσεις της παραθυρεοειδούς ορμόνης.

Επιπροσθέτως, πολλά θρεπτικά συστατικά επηρεάζουν την ομοιόσταση των οστών και του ασβεστίου, όπως ασβέστιο, βιταμίνη D, βιταμίνη K, πρωτεΐνες, νάτριο και φώσφορο. Το συμπλήρωμα ασβεστίου είναι σημαντικό στη θεραπεία των οστεοπορωτικών ασθενών [106]. Για περιόδους όπου η πρόσληψη ασβεστίου είναι ανεπαρκής, δεν διορθώνει το πρόβλημα της

Τύπος κλινοστατισμού	Διάρκεια	Παρατηρήσεις	Βιβλιογραφική αναφορά
HDT με ή χωρίς άσκηση	5 ημέρες	Η οστική απορρόφηση αυξήθηκε κατά τη διάρκεια BR, προπόνηση κίνησης ή 25 λεπτά ορθοστασία δεν είχε αποτέλεσμα.	[176]
HDT με ή χωρίς δονητική άσκηση αντιστάσεων ή άσκηση αντιστάσεων	60 ημέρες	Αύξηση σκληροστίνης και dickkopf-1 σε όλες τις ομάδες, χωρίς ενδείξεις για επίδραση της άσκησης στην αύξηση των επιπέδων σκληροστερίνης και dickkopf-1 στον ορό.	[177]
HDT με ή χωρίς δονητική άσκηση αντιστάσεων	60 ημέρες	Η οστεοκαλσίνη ορού συσχετίστηκε σημαντικά με την ινσουλίνη ορού και τη λεπτίνη (αυξημένη κατά τη διάρκεια BR και στις δύο ομάδες).	[178]
HDT	35 ημέρες	Αυξημένη απομετάλλωση των οστών, αυξημένο ασβέστιο στα ούρα και μειωμένη απέκκριση ακουαπορίνης-2.	[179]
HDT με ή χωρίς 30 λεπτά φυγοκέντρηση (1g στο κέντρο μάζας)	5 ημέρες	Τα επίπεδα sCD200 στον ορό πέφτουν και τα επίπεδα sCD200R1 αυξάνονται (ο συγγραφέας τα προτείνει ως χρήσιμους αναπληρωματικούς δείκτες για απώλεια οστού). Η φυγοκέντρηση κατήργησε ή εξασθένησε αυτές τις αλλαγές.	[180]
HDT	14 και 21 ημέρες	Το μονοπάτι Wnt εμπλέκεται στην απώλεια οστού υπό μικροβαρύτητα. Τα επίπεδα σκληροστερίνης αυξήθηκαν κατά τη διάρκεια BR και μειώθηκαν στο τέλος των μελετών. Ο δείκτης σχηματισμού οστού PINP μειώθηκε και ο δείκτης οστικής απορρόφησης NTx αυξήθηκε κατά τη διάρκεια του BR.	[124]
HDT	30 ημέρες	Αύξηση στους δείκτες απορρόφησης των οστών στα ούρα και μείωση ορμόνης παραθυρεοειδούς ορού. Η απέκκριση οξαλικού στα ούρα μειώθηκε και συσχετίστηκε αντίστροφα με το ασβέστιο των ούρων.	[49]
HDT	90 ημέρες	Η οστική πυκνότητα μειώθηκε σημαντικά, η σκληροστίνη ορού ήταν αυξημένη. Τα επίπεδα PTH στον ορό μειώθηκαν, οι δείκτες οστικής επαναρρόφησης στα ούρα και το ασβέστιο αυξήθηκαν σημαντικά.	[181]
HDT με ή χωρίς δονητική προπόνηση	14 ημέρες	Αύξηση οστικής απορρόφησης, καμία επίδραση των δονήσεων στους δείκτες απορρόφησης και δείκτες σχηματισμού οστού και στην απέκκριση ασβεστίου.	[182]
HDT με ή χωρίς άσκηση ή πρωτεϊνική διατροφή	60 ημέρες	Επιδείνωση της μικροδομής των οστών και της πυκνότητας, καμία επίδραση της άσκησης και της διατροφής.	[183]
HDT με ή χωρίς άσκηση ή πρωτεϊνική διατροφή	60 ημέρες	Περιοχικές διαφορές στην οστική απώλεια σε γυναίκες με ελλιπή ανάρρωση ένα χρόνο μετά τον κλινοστατισμό. Κανένα αποτέλεσμα άσκησης ή διατροφής.	[184]
HDT	21-90 ημέρες	Καμία αλλαγή στη φυλλοκινόνη, στο γ-καρβοξυγλουταμικό οξύ στα ούρα ή στην υποκαρβοξυλιωμένη οστεοκαλσίνη, συγκρίσιμα με τις διαστημικές πτήσεις, δείχνοντας ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης Κ σε μικροβαρύτητα δεν χρειάζονται για να αντισταθμιστεί η απώλεια οστού.	[185]
HDT με ή χωρίς δονητική άσκηση αντιστάσεων ή άσκηση αντιστάσεων	60 ημέρες	Μειώσεις στην περιοχή του φλοιού, στο φλοιικό πάχος και στην οστική πυκνότητα περιφερικής κνήμης, αλλά αυξήσεις στην περιοστική περίμετρο και στην δοκιδωτή περιοχή. Ανάρρωση εντός 180 ημερών μετά από BR. Στην περιφερική κερκίδα, επίμονες αυξήσεις στην περιοχή, στο πάχος, στην πυκνότητα του φλοιού και ολική πυκνότητα και μειώσεις στην δοκιδωτή περιοχή. Η δονητική άσκηση με αντιστάσεις είχε σημαντική επίδραση μόνο στην περιοχή του φλοιού στην περιφερική κνήμη.	[186]

BR = (bed-rest) κλινοστατισμός, HDT = (head down tilt) κλίση κεφαλής προς τα κάτω, NTx = amino-terminal collagen crosslinks, PINP = procollagen type I N-terminal propeptide, sCD200 = soluble CD200, cCD200R1 = soluble CD200R1.

Πίν. 1. Πρόσφατες μελέτες κλινοστατισμού που διερευνούν την επίδραση της προσομοιωμένης μικροβαρύτητας στα οστά.

απώλειας οστού στη διαστημική πτήση. Μία υψηλή σε ασβέστιο δίαιτα (N1 mg / ημέρα), βιταμίνη D και αλενδρονάτη, μαζί με άσκηση (προηγμένη συσκευή άσκησης αντίστασης, ARED) μπορεί να είναι χρήσιμη για την πρόληψη της μείωσης της οστικής μάζας στους αστροναύτες κατά τη διάρκεια μακρών διαστημικών πτήσεων [107]. Ασβέστιο και βιταμίνη D, καθώς και παράγοντες με ισχυρές επιδράσεις σε σπογγώδη και φλοιώδη οστά, είναι σημαντικά για τη σταθεροποίηση της ισορροπίας ασβεστίου και του μεταβολισμού των οστών και αποτρέπουν την οστική απώλεια στους αστροναύτες μεγάλων πτήσεων [108].

Μεταβολισμός νατρίου στον ανθρώπινο οργανισμό στο διάστημα

Η υψηλή πρόσληψη νατρίου είναι αποτέλεσμα οστικής απορρόφησης σε περιόδους αδράνειας, όπως κατά την ανάπαυση σε κρεβάτι. Όταν σε κλινοστατισμό καταναλώνεται μεγάλη ποσότητα NaCl, η αύξηση της απέκκρισης δεικτών οστικής απορρόφησης προσμετράται σε υψηλότερα επίπεδα από τα επίπεδα που θα οφείλονταν αποκλειστικά στην ακινησία [109]. Η αυξημένη πρόσληψη NaCl έχει αποδειχθεί ότι προσαυξάνει την απέκκριση ασβεστίου, με αποτέλεσμα 43-50% μεγαλύτερη έκκριση δεικτών οστικής απορρόφησης COOH- (CTX) και NH2- (NTX) τερματικού τελοπεπτιδίου του κολλαγόνου τύπου I, στην ομάδα κλινοστατισμού [109].

Κατά τη διάρκεια αρκετών διαστημικών αποστολών, διαπιστώθηκε ότι η πρόσληψη νατρίου των αστροναυτών ήταν πολύ μεγάλη. Το προσυσκευασμένο φαγητό για τον ISS ήταν αρχικά υψηλής περιεκτικότητας σε νάτριο (5300 mg/ημέρα), αλλά η NASA έχει αναδιαμορφώσει 90 τρόφιμα με σκοπό τη μείωση της πρόσληψης νατρίου στα 3000 mg/ημέρα [110].

Η ομοιόσταση νερού-αλατιού παίζει σημαντικό ρόλο στην προσαρμογή του ανθρώπινου σώματος στη μικροβαρύτητα. Οι συνθήκες μικροβαρύτητας προκαλούν αρνητική ισορροπία υγρών και βασικών ηλεκτρολυτών [111]. Στις πρώτες περιόδους μιας διαστημικής πτήσης, η υποενυδάτωση του σώματος εμφανίζεται ως προσαρμοστική απόκριση. Αμέσως μετά τη διαστημική πτήση, οι κοσμοναύτες παρουσιάζουν μείωση σωματικού βάρους σε σύγκριση με πριν, αλλά μετά την τρίτη ημέρα, έπειτα από το τέλος της πτήσης, το βάρος τους κανονικοποιείται, υποδεικνύοντας ότι όλες αυτές οι μεταβολές μπορεί να οφείλονται σε υποενυδάτωση του σώματος [111].

Γενικά, η προσαρμογή στη μικροβαρύτητα είναι γνωστό ότι συμβαίνει σε δύο φάσεις. Η αρχική φάση απόκρισης λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια των πρώτων 3- 6 εβδομάδων διαστημικής πτήσης, όταν και συμβαίνουν σταδιακές αναπροσαρμογές σε όλα τα συστήματα του οργανισμού [112]. Αλλαγές διαπιστώθηκαν στους νευροαισθητικούς υποδοχείς, συμπαθητικές και παρασυμπαθητικές λειτουργίες, στον όγκο των υγρών, στον μεταβολισμό, στην αιμοδυναμική, και στις ενδοκρινικές ρυθμίσεις [112]. Στη χρονική περίοδο που ακολουθεί, εμφανίζονται αλλαγές όπως περιοχική απώλεια οστών και μυών, αλλαγές στη λειτουργία νευροδιαβιβαστών και υποδοχέων, περαιτέρω δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, καθώς και μεταβολές στο κεντρικό νευρικό σύστημα, οι οποίες αποτελούν γνωστά προβλήματα υγείας για τους ανθρώπους στο διάστημα [5,112,113].

Μοριακοί μηχανισμοί απώλειας οστού στο διάστημα

Ο κλινοστατισμός έχει παρόμοιο αποτέλεσμα με τη διαστημική πτήση και τη μικροβαρύτητα πάνω στην οστική πυκνότητα, στους δείκτες οστών και στην ισορροπία και απέκκριση ασβεστίου, αν και μικρότερου μεγέθους (κοντά στο δύο φορές χαμηλότερο) [76,99,114]. Βρέθηκε ότι ο ρόλος της σκληροστίνης είναι σημαντικός για τη ρύθμιση του μονοπατιού σηματοδότησης Wnt/β-catenin και την επακόλουθη απώλεια οστού κατά την αχρησία [76]. Η οδός σηματοδότησης Wnt/β-catenin είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής της οστεοβλαστογένεσης [115]. Η φυσιολογική σηματοδότηση Wnt προκαλεί τη διαφοροποίηση των πρόδρομων οστεοβλαστών προς ώριμους οστεοβλάστες και αποτρέπει την οστεοβλαστική και οστεοκυτταρική απόπτωση [115]. Οι γλυκοπρωτεΐνες σκληροστίνη και Dkk-1 αναστέλλουν τον καταρράκτη Wnt δεσμεύοντας Wnt συν-υποδοχείς, λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας σχετιζόμενες με τους υποδοχείς (LRP) 5 και 6 [116-119]. Ένας από τους μηχανισμούς με τους οποίους η μικροβαρύτητα καταστέλλει τον σχηματισμό οστού είναι μέσω επιδράσεων στην οδό σηματοδότησης Wnt/β-catenin. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι καταστάσεις όπως η μικροβαρύτητα αυξάνουν την έκφραση της σκληροστίνης και του Dkk-1 [120].

Το μονοπάτι σηματοδότησης Wnt όχι μόνο αυξάνει τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστικών κυττά-

ρων και τον σχηματισμό των οστών, αλλά αναστέλλει επίσης την απορρόφηση των οστών, μπλοκάροντας τον ενεργοποιητή του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα-κΒ-συνδέτη (RANKL)/Αλληλεπίδραση RANK [121]. Οι προ-οστεοβλάστες εκκρίνουν τον RANKL, οπότε εάν αναστέλλεται η σηματοδότηση Wnt, υπάρχουν περισσότεροι προ-οστεοβλάστες και περισσότεροι RANKL, αλλά λιγότερη οστεοπροτεγκερίνη και λιγότεροι ώριμοι οστεοβλάστες, που είναι ικανοί να ξαναγεμίσουν τις κοιλότητες απορρόφησης. Μια πρόσφατη ιστοχημική μελέτη βιοψιών ανθρώπινης λαγόνιου ακρολοφίας έδειξε ότι η σκληροστίνη δεν είναι παρούσα σε οστεοκύτταρα κοντά στην επιφάνεια των οστών, αλλά μόνο στα πιο ώριμα οστεοκύτταρα που βρίσκονται βαθύτερα στο οστό [122]. Τα οστεοκύτταρα είναι τέλεια διαφοροποιημένοι οστεοβλάστες και σχηματίζουν ένα δίκτυο στο οστό, που θυμίζει το νευρικό δίκτυο στο σώμα. Αυτά τα οστεοκύτταρα είναι σε θέση να εντοπίσουν μηχανικό strain ανιχνεύοντας την κίνηση ρευστού εντός των καναλιών και εκκρίνουν επίσης σκληροστίνη. Τα οστεοκύτταρα καταστέλλουν τονικά τα κύτταρα της επένδυσης μέσω της σκληροστίνης και μετά σταματούν να την εκκρίνουν, όταν προκύψει ανάγκη για σχηματισμό νέου οστού. Όταν ασκούνται μεγαλύτερες καταπονήσεις στα οστά, εμφανίζονται μικρές ρωγμές ακολουθούμενες από απορρόφηση οστού, που αφαιρεί τον κατεστραμμένο ιστό. Αν και ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός, φαίνεται πιθανό ότι η σκληροστίνη παίζει σημαντικό ρόλο στη σκελετική προσαρμογή στις μηχανικές δυνάμεις. Προς υποστήριξη αυτής της άποψης, μια πρόσφατη μελέτη που διερεύνησε τις επιδράσεις της μικροβαρύτητας στους οστεοβλάστες και τους οστεοκλάστες κατά τη διάρκεια μιας διαστημικής πτήσης πέντε ημερών, διαπίστωσε αύξηση στην απορρόφηση των οστών από οστεοκλάστες καθώς και μείωση της κυτταρικής ακεραιότητας των οστεοβλαστών [123]. Είναι ενδιαφέρον ότι τα αποτελέσματα από μελέτες κλινοστατισμού έδειξαν αυξήσεις στη σκληροστίνη, γεγονός που υποδηλώνει ότι το μονοπάτι σηματοδότησης Wnt εμπλέκεται στην απώλεια οστού που προκαλείται σε ανθρώπους από ακινησία [124]. Αυτό συνάδει με ευρήματα που δείχνουν ότι η μακροχρόνια ανεπάρκεια σκληροστίνης αναστέλλει την οστική απώλεια που προκαλείται συνήθως από μειωμένο μηχανικό φορτίο [125]. Μια πρόσφατη μελέτη των Spatz et al. διερεύνησε την έκφραση σκληροστίνης στα οστεοκύτταρα in vitro, και έδειξε ότι η σκληροστίνη ρυθμίζεται αυξητικά με μηχανική αποφόρτιση, γεγονός που υποδηλώνει ότι η μηχανική φόρτωση ρυθμίζει τις ενδογενείς αποκρίσεις των οστεοκυττάρων [126]. Μαζί, αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν τη σημασία της οδού Wnt/β-catenin ως πιθανό στόχο για στρατηγικές στην πρόληψη της οστικής απώλειας στο διάστημα.

Συνδυασμένα αποτελέσματα ακτινοβολίας και μικροβαρύτητας

Εκτός από τους κινδύνους της διαστημικής πτήσης για την υγεία των οστών, η ιονίζουσα ακτινοβολία (IR) μπορεί επίσης να βλάψει τα οστά. Γαλαξιακές κοσμικές ακτίνες (που περιέχουν βαρέα ιόντα και πρωτόνια) και συμβάντα ηλιακών σωματιδίων (πρωτόνια) είναι πηγές ακτινοβολίας που επηρεάζουν την υγεία των αστροναυτών, οι οποίοι ενδέχεται να εκτίθενται σε 2 Gy ακτινοβολίας στο διάστημα [127,128]. Λίγα είναι γνωστά για το συνδυασμένο αποτέλεσμα έλλειψης βαρύτητας και IR. Η προσομοίωση και των δύο συνθηκών, μικροβαρύτητας και κοσμικής διαστημικής ακτινοβολίας σε εργαστήριο, είναι μία πρόκληση. αλλά υπάρχουν επίγειες εγκαταστάσεις, όπως η μηχανή τυχαιοποιημένης θέσης (RPM) ή το όχημα περιστρεφόμενων τοιχωμάτων(RWV), για την προσομοίωση των συνθηκών διαστημικής πτήσης για πειράματα in vitro κυτταρικής καλλιέργειας [7,129,130]. Και οι δύο συσκευές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για πειράματα μικροβαρύτητας σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων [131-133] και για τη μελέτη της μηχανικής τρισδιάστατων αδρανών (σφαιροειδή) ιστών [134], όπως το οστό[135,136] ή ο χόνδρος [137].

Οι Beck et al. αξιολόγησαν ινοβλάστες εμβρύου ποντικού στο RPM με ή χωρίς IR. Τα δεδομένα συστοιχίας γονιδίων αποκάλυψαν ότι ένας μεγάλος αριθμός γονιδίων που μεταλλάχθηκε στο RPM είτε στο IR, δεν άλλαξε μετά από συνδυασμένη θεραπεία, υποδεικνύοντας μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση ακτινοβολίας και μικροβαρύτητας σε κυτταρικό επίπεδο [138,139]. Είναι γνωστό ότι η φλεγμονώδης κυτοκίνη IL-6 παίζει σημαντικό ρόλο σε διαφορετικές βιολογικές διεργασίες σε συνθήκες μικροβαρύτητας [7,129,140,141]. Έχουν επίσης αναφερθεί αλλοιώσεις στη σηματοδότηση κυτοκίνης σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων μετά από έκθεση σε ακτινοβολία [142,143]. Ένα πρόσφατο άρθρο έδειξε ότι η ακτινοβολία σε συνδυασμό με τη μικροβαρύτητα, χρησιμοποιώντας το σύστημα περιστροφικής κυτταρικής καλ-

λιέργειας που αναπτύχθηκε από τη NASA, αύξησε την παραγωγή IL-6 στην κυτταρική σειρά MC3T3-E1 υποκλώνο 4 των προ-οστεοβλαστών ποντικού [144].

Ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο μοντέλο για την προσομοίωση της μικροβαρύτητας είναι το μοντέλο οπίσθιας αποφόρτισης (HU) με έλξη της ουράς. Ο συνδυασμός HU και ακτινοβολίας έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την οστική απώλεια [89,145]. Οι Yumoto et al. [146] διερεύνησαν ποντίκια χρησιμοποιώντας το μοντέλο HU για επτά ημέρες και τα εξέθεσαν σε 56Fe ακτινοβολία για τρεις ημέρες, ξεκινώντας από την ημέρα 4. Το HU και η ακτινοβολία προκάλεσαν αύξηση κατά 126% των οστεοκλαστών θετικών στην ανθεκτική σε τρυγικό όξινη φωσφατάση (TRAP) στην σπογγώδη επιφάνεια των οστών. Το συνδυασμένο αποτέλεσμα του HU και της IR οδήγησε σε μεγαλύτερη καταστολή της οστεοβλαστογένεσης ex vivo από οποιαδήποτε από τις δύο θεραπείες αυτόνομα [146]. Επιπλέον, in vitro ακτινοβολία βαρέων ιόντων αύξησε κατακόρυφα τον αριθμό των οστεοκλαστών στον σπογγώδη οστίτη ιστό και συνδυαστικά με μυοσκελετική ακινησία αύξησε την ευαισθησία των οστεογενών προγονικών κυττάρων [146].

Σε περαιτέρω μελέτη, διερευνήθηκε η επίδραση της ακτινοβολίας πρωτονίων και της οπίσθιας αιώρησης στα οστά ποντικών [147]. Διεξήχθη IR έκθεση την 1η ημέρα και μια μέρα αργότερα ξεκίνησε η οπίσθια αιώρηση με διάρκεια 4 εβδομάδων. Διαπιστώθηκε ότι αποκλειστικά η ακτινοβολία είχε ως αποτέλεσμα απώλεια 20% όγκου δοκιδωτού οστού (κνήμη, μηριαίο) και δεν είχε καμία επίδραση στην περιοχή των φλοιών. Το HU προκάλεσε μεγαλύτερη απώλεια δοκιδωτού οστού (60-70%) και φλοιώδους οστού (20%) στην κνήμη και στο μηριαίο οστό [147]. Επιπλέον, το συνδυασμένο αποτέλεσμα φάνηκε να δρα προσθετικά για ορισμένες παραμέτρους, όπως στην αύξηση TRAP, τη μείωση της οστεοκαλσίνης και το μειωμένο κλάσμα οστικού όγκου στο μηρό και την κνήμη. Ο συνδυασμός επέφερε σημαντικά μεγαλύτερες μεταβολές στις δομικές ιδιότητες των οστών [147]. Μια πρόσφατη μελέτη [148] διερεύνησε τα αποτελέσματα ακτινογραφίας 4 Gy μετά από HU (4 εβδομάδες) σε αρουραίους. Από το συνδυασμό αυτόν προκλήθηκε συνεργατική επίδραση στη μάζα των οστών με μείωση 64,8%. Η ακτινοβολία μόνη της, είχε ως αποτέλεσμα μείωση 30,7% και μεμονωμένο το HU οδήγησε σε μείωση 56,6% της οστικής μάζας [148]. Επιπλέον, ο πυρηνικός παράγοντας των ενεργοποιημένων Τ-κυττάρων, το κυτταροπλασματικό 1 (NFATC1) και το RANKL αυξήθηκαν σαφώς σε αρουραίους με συνδυασμένη επίδραση σε σύγκριση με τους αντίστοιχους μάρτυρες [148].

Συγκεντρώνοντας αυτά τα ευρήματα, ο συνδυασμός HU και ακτινοβολίας προκαλεί αθροιστικές, δυσμενείς μεταβολές στη δομή και τη λειτουργία του οστού και καταλήγει σε σοβαρή οστική απώλεια. Μελλοντικές μελέτες κρίνονται απαραίτητες για τη διερεύνηση των κυτταρικών και μοριακών μηχανισμών με περισσότερη λεπτομέρεια. Εν προκειμένω, οι έρευνες συστήνεται να επικεντρωθούν στα οστεογεννητικά κύτταρα και να ελέγξουν εάν, για παράδειγμα, τα αντιοξειδωτικά μπορούν να προστατεύσουν αποτελεσματικά τα εν λόγω κύτταρα και έτσι να επηρεάζουν την απόκριση των οστών στην ακτινοβολία και τη μικροβαρύτητα.

Μέτρα πρόληψης οστικής απώλειας

Από τις πρώτες ακόμα επανδρωμένες διαστημικές πτήσεις, ο αντίκτυπος της μικροβαρύτητας στη σκελετική υγεία είχε αναφερθεί ως μείζον μέλημα. Οι συστάσεις της Διάσκεψης Κορυφής της NASA για τα οστά έχουν περιγραφεί διεξοδικά σε πρόσφατη εργασία του Orwoll [24]. Σε αυτήν την ενότητα, εξετάζουμε τα διαθέσιμα φυσικά αντίμετρα. Οι σχετικές μελέτες παρατίθενται και περιγράφονται στον Πίνακα 2. Στις μελέτες κλινοστατισμού έχουν συμπεριληφθεί άσκηση, δονήσεις και φυγοκέντρηση. Ο Shackelford et al. διερεύνησαν εννέα υποκείμενα που συμμετείχαν σε ένα πρόγραμμα ύπτιας άσκησης μέγιστης αντίστασης κατά τη διάρκεια κλινοστατισμού, και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η άσκηση αντίστασης είχε θετικό θεραπευτικό αποτέλεσμα και μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο μέτρο πρόληψης των μεταβολών που προκαλούνται στα οστά έπειτα από μια μακρά διαστημική πτήση [149]. Η ομάδα η οποία προπονήθηκε συγκρίθηκε με 18 υποκείμενα που ακολούθησαν το ίδιο πρωτόκολλο ανάπαυσης σε κρεβάτι, χωρίς άσκηση. Η άσκηση μεγάλων αντιστάσεων προκάλεσε αύξηση του σχηματισμού των οστών, αλλά είχε μικρή έως και καθόλου επίδραση στην οστική απορρόφηση, διατηρώντας παράλληλα την οστική πυκνότητα [51,149]. Η διάρκεια του πειράματος ήταν 17 εβδομάδες. Αυτά τα πειράματα έδειξαν ότι η άσκηση με αντίσταση εμποδίζει την απώλεια οστικής πυκνότητας και συνεισφέρει σημαντικά στους δείκτες μεταβολισμού των οστών και στην ισορροπία ασβεστίου, γεγονός που υποδηλώνει ότι η άσκηση είναι αντίμετρο κατά της

Αντιμετώπιση	Ερέθισμα μικροβαρύτητας	Διάρκεια	Παρατηρήσεις	Βιβλιογραφική αναφορά
iRED	πραγματικό (ISS)	6 μήνες	Καμία επίδραση στην οστική απώλεια	[42]
ARED	πραγματικό (ISS)	6 μήνες	Βοηθά στη διατήρηση της οστικής μάζας όταν συνδυάζεται με επαρκή πρόσληψη ενέργειας	[42]
70 mg αλενδρονάτη 1/ εβδομάδα + iRED ή ARED	πραγματικό (ISS)	5.5 μήνες	Υψηλή μεταβλητότητα δεδομένων, υπαινιγμοί για υπεροχή συνδυασμού έναντι προπόνησης μόνο	[107]
HEM (προπόνηση με αντιστάσεις)	προσομοίωση (οριζόντια ανάπαυση σε κρεβάτι)	17 εβδομάδες	Πρόληψη της απώλειας BMD σε ολόκληρο το ισχίο, αστράγαλο, πύελο και συνολικά στο σώμα, αυξημένα σημαντικά δείκτες μεταβολισμού των οστών και καθαρό ισοζύγιο ασβεστίου	[149]
Άσκηση αντοχής +/- δονήσεις	προσομοίωση (HDT κλινοστατισμός)	60 ημέρες	Ο συνδυασμός δόνησης και αντιστατικής άσκησης αποτρέπει την απώλεια οστού κατά τη διάφυση της κνήμης και στο εγγύς μηριαίο πιο αποτελεσματικά από την άσκηση μόνο	[150]
Ύπτια άσκηση σε διάδρομο εντός προπόνησης αντοχής με LBNP / σφόνδυλο	προσομοίωση (HDT κλινοστατισμός)	60 ημέρες	Η άσκηση μείωσε σημαντικά την απώλεια οστού του ισχίου και του κάτω άκρου	[51]
Τεχνητό βάρος (1g στο κέντρο μάζας)	προσομοίωση (HDT κλινοστατισμός)	3X5 ημέρες	Καμία προστασία δεν παρέχεται από την τεχνητή βαρύτητα	[100]
Αλενδρονάτη (10 mg / d)	προσομοίωση (οριζόντιος κλινοστατισμός)	17 εβδομάδες	Η αλενδρονάτη εξασθένησε τις περισσότερες από τις μεταβολές που συμβαίνουν στα οστά κατά την ανάπαυση στο κρεβάτι	[158]
EHDP (5 ή 2 × 20 mg/d)	προσομοίωση (οριζόντιος κλινοστατισμός)	20 εβδομάδες	Μόνο μικρές επιδράσεις, καμία αλλαγή στην απώλεια οστικής πυκνότητας	[161]
Προπόνηση αντοχής στο σφόνδυλο + 1 × 60 mg παμιδρονάτη για 14 ημέρες πριν από την έναρξη του κλινοστατισμού	προσομοίωση (HDT κλινοστατισμός)	90 ημέρες	Καμία επίδραση της παμιδρονάτης στον μεταβολισμό των οστών	[160]

HEM = μηχάνημα οριζόντιας άσκησης, BMD = οστική πυκνότητα, iRED = συσκευή προσωρινής αντίστασης, ARED = προηγμένη συσκευή αντίστασης, HDT = κλίση κεφαλής προς τα κάτω, LBNP= αρνητική πίεση κάτω άκρων, EHDP = 1-υδροξυ-1,1-διφωσφονικό δινατριούχο αιθάνιο ή 1-υδροξυ-1,1-διφωσφονικό αιθάνιο

Πίν. 2. Επισκόπηση των μέτρων αντιμετώπισης απώλειας οστού εν χρήσει στην πραγματική και στην προσομοιωμένη μικροβαρύτητα.

απώλειας οστού που προκαλείται από αχρησία [149]. Η μελέτη WISE ξεκίνησε με σκοπό να διερευνήσει εάν ένα καθεστώς συνδυασμένης αντιστατικής και αερόβιας άσκησης κατά τη διάρκεια της ανάπαυσης σε κρεβάτι θα μπορούσε να αποτρέψει την οστική απώλεια. Συμμετείχαν δεκαέξι γυναίκες σε μελέτη 60 ημερών ανάπαυσης με κλινοστατισμό. Οι μισές από τις συμμετέχουσες πραγματοποίησαν προπόνηση με εναλλαγή μεταξύ ύπτιας άσκησης σε διάδρομο (3-4 φορές την εβδομάδα) και αντιστατικής άσκησης με σφόνδυλο (2-3 φορές την εβδομάδα). Το άλλο μισό του δείγματος των ατόμων δεν χρησιμοποίησαν

αντίστοιχα αντίμετρα. Τα δεδομένα έδειξαν ότι η θεραπεία με άσκηση εξασθένησε την απώλεια οστικής πυκνότητας.

Η μελέτη αποκάλυψε επίσης ότι ο συνδυασμός της αντίστασης και της αερόβιας άσκησης δεν απέτρεψε μόνο την απορρόφηση των οστών, αλλά προήγαγε επόσης τον σχηματισμό των οστών [51]. Σε μια παράλληλη μελέτη, αποδείχθηκε ότι η άσκηση αντιστάσεων μαζί με δόνηση, ως πρόγραμμα αντιμετώπισης, απέτρεψε την απώλεια οστού πιο αποτελεσματικά σε σχέση με την άσκηση αντίστασης μόνο [150]. Τα 20 αρσενικά άτομα αυτής της μελέτης υποβλήθηκαν σε 56 ημέρες ανάπαυσης σε κρεβάτι και είχαν συνταχθεί είτε σε μια ομάδα αντιμέτρων που εκτελούσε υψηλών αντιστάσεων άσκηση με δόνηση ολόκληρου του σώματος, είτε σε μία ανενεργή ομάδα ελέγχου. Η χρησιμοποιούμενη συσκευή εκγύμνασης επέτρεπε άσκηση στην ύπτια θέση κατά την περίοδο κλινοστατισμού, και στόχευε στις μυικές ομάδες κάτω άκρων μέσω αντίστασης από φορτίο και μυϊκό ερεθισμό. Η αντιστατική φόρτιση εφαρμόστηκε στον άκρο πόδα μέσω δονήσεων σε ολόκληρο το σώμα. Η συνεδρία εκγύμνασης πραγματοποιήθηκε δύο φορές την ημέρα, για τις 5 ημέρες κάθε εβδομάδας. Συνολικά πραγματοποιήθηκαν 89 ασκήσεις αντιστατικής δόνησης σε καθένα από τα εμπλεκόμενα υποκείμενα.

Η άσκηση ως αντίμετρο κατά της οστικής απώλειας αποτέλεσε αντικείμενο μελέτης τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες διαστημικών πτήσεων [42]. Η υπερβαρύτητα στην άσκηση αντίστασης αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό μέτρο ενάντια στη μικροβαρύτητα. Αν και έχει αποδειχθεί ευεργετική πρακτική για το μυϊκό και καρδιαγγειακό σύστημα [151], δεν έχουν ακόμη στοιχειοθετηθεί σαφείς επιδράσεις στα οστά.

Πρόσφατα, οι Rittweger et al. [100] εξέτασαν τη φυγοκέντρηση μικρού βραχίονα σε ανθρώπους, ως μυοσκελετικό αντίμετρο. Έντεκα συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε ανάπαυση με κλίση της κεφαλής προς τα κάτω (HDT) για πέντε ημέρες. Η ανάπαυση σε κρεβάτι χωρίς τεχνητή βαρύτητα χρησιμοποιήθηκε ως κατάσταση ελέγχου, και τεχνητή βαρύτητα παρεχόμενη μέσω φυγοκέντρησης (1 g) μία φορά την ημέρα (σε 30 λεπτά περίοδο ή σε 6 περιόδους των 5 λεπτών) ήταν η πειραματική κατάσταση.

Η μελέτη κατέδειξε σαφείς καταβολικές επιδράσεις στους μυς και στα οστά, οι οποίες δεν παρεμποδίστηκαν με την φυγοκέντρηση.

Εκτός από την άσκηση, η αρνητική πίεση στο κάτω μέρος του σώματος (LBNP) βρέθηκε ότι αποτρέπει την αύξηση της κνημιαίας μικροαγγειακής ροής που προκαλείται από την κλίση της κεφαλής προς τα κάτω. Οι συγγραφείς αυτής της μελέτης πρότειναν ότι η LBNP μπορεί να αποτελέσει κατάλληλο αντίμετρο για την απορρυθμιζόμενη μικροαγγειακή ροή κατά τη διάρκεια διαστημικής πτήσης [152]. Η ομάδα του καθηγητή Dieter Felsenberg από το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Charité στο Βερολίνο της Γερμανίας το 2010, έδειξε ότι αντιστατική άσκηση με υψηλό φορτίο, με ή χωρίς δονήσεις ολόκληρου του σώματος, εκτελούμενη τρεις ημέρες/εβδομάδα, μπορεί να μειώσει την ατροφία των οσφυϊκών μυών κατά τη διάρκεια του κλινοστατισμού [153]. Πιο συγκεκριμένα, φάνηκε ότι ο συνδυασμός ολόσωμων δονήσεων και άσκησης αντοχής με υψηλό φορτίο είναι πιο αποτελεσματικός από την άσκηση αντίστασης υψηλού φορτίου μεμονωμένα, όσον αφορά στην πρόληψη της απώλειας οστού σε κάποιες σκελετικές εντοπίσεις κατά τη διάρκεια αλλά και έπειτα από παρατεταμένη ανάπαυση σε κρεβάτι [154].

Η επίδραση της άσκησης στο διάστημα του κλινοστατισμού επηρεάζει την αποκατάσταση των οστών έως τρεις μήνες μετά [154]. Συνολικά, τα αποτελέσματα έχουν δείξει ότι οι δονήσεις υψηλότερης έντασης ή ένας συνδυασμός δόνησης και αντιστατικής άσκησης παρέχουν πολλά υποσχόμενα δεδομένα για τα οστά και τους μυς [51,149,150,153-156]. Η ίδια η τεχνητή βαρύτητα (1 ώρα φυγοκέντρησης) δεν επηρέασε αρνητικά τη διατροφική κατάσταση θρέψης κατά τη διάρκεια του κλινοστατισμού [157], ενώ επιπλέον οι συγγραφείς έδειξαν ότι δεν είχε ούτε προστατευτική επίδραση στην κατάσταση θρέψης στο αντίστοιχο διάστημα [48,157].

Άσκηση υψηλής αντίστασης μαζί με καλή διατροφική κατάσταση και ικανοποιητικά επίπεδα βιταμίνης D έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν την απώλεια οστικής πυκνότητας σε μακράς διάρκειας αποστολές ISS [27]. Οι Smith et al. το 2012 [42] έδειξαν ότι η άσκηση με αντίσταση σε συνδυασμό με επαρκή πρόσληψη ενέργειας και βιταμίνης D θα μπορούσε να διατηρήσει την οστική μάζα στις περισσότερες εντοπίσεις κατά τη διάρκεια τετράμηνων έως εξάμηνων αποστολών σε συνθήκες μικροβαρύτητας. Σε αυτή τη μελέτη, με τη συμμετοχή 13 μελών πληρώματος σε αποστολές ISS από το 2006 έως το 2009, οκτώ μέλη είχαν πρόσβαση σε ένα μηχάνημα προσωρινής αντιστατικής άσκησης (iRED) και πέντε είχαν πρόσβαση σε προηγμένη συσκευή αντιστατικής άσκησης (ARED). Για όλο το πλήρωμα εξασφαλίστηκε ένα

συγκεκριμένο πρόγραμμα που συνταγογραφεί 2,5 ώρες άσκησης ανά ημέρα (6 ημέρες /εβδομάδα), συμπεριλαμβανομένης της αερόβιας προπόνησης και προπόνησης με βάρη. Η διατροφή είχε σχεδιαστεί για να παρέχει επαρκή πρόσληψη επτά σημαντικών θρεπτικών συστατικών (πρωτεΐνη, νερό, ενέργεια, νάτριο, ασβέστιο, σίδηρο και κάλιο). Αστροναύτες που έλαβαν βιταμίνη D κατανάλωναν ημερήσιο συμπλήρωμα 800 IU. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η βελτιωμένη διατροφή σε συνδυασμό με άσκηση αντίστασης κατά τη διάρκεια της διαστημικής πτήσης θα μπορούσε να μετριάσει τα αναμενόμενα ελλείμματα BMD που παρατηρήθηκαν σε παρατεταμένες αποστολές [42]. Μια πρόσφατη μελέτη εξέτασε τις διαστημικές αποστολές που πραγματοποιήθηκαν μεταξύ 2000 και 2013 [23]. Οι συγγραφείς ανέλυσαν δεδομένα σχετικά με τον διαθέσιμο εξοπλισμό άσκησης με αντίσταση 42 αστροναυτών ISS. Οι αστροναύτες που ξεκίνησαν πριν από τις 14 Νοεμβρίου 2008 προπονήθηκαν με iRED και η άλλη ομάδα, που ξεκίνησε στις 14 Νοεμβρίου 2008 ή αργότερα, πραγματοποίησε προπονήσεις με ARED. Άνδρες και γυναίκες έχασαν αναλογικά ποσά οστού υπό iRED, αλλά το πρόγραμμα με ARED τους προστάτευσε απέναντι στη σοβαρή οστική απώλεια. Το τρέχον πρόγραμμα άσκησης ISS (ARED) φαίνεται να είναι ευεργετικό για την υγεία των οστών των αστροναυτών [42]. Ένας σημαντικός παράγοντας που τίθεται ως μειονέκτημα του ARED αποτελεί η διαπίστωση ότι είναι απίθανο μια μακρόχρονη αποστολή στον Άρη να έχει χώρο για μια συσκευή ARED.

Μια διεθνής μελέτη, συνεργασία μεταξύ των διαστημικών οργανισμών NASA και JAXA, διερεύνησε τη δυνητική αξία των παραγόντων που αναστέλλουν την οστική απορρόφηση, όπως τα διφωσφονικά (αλενδρονάτη), για τον μετριασμό των καθιερωμένων οστικών αλλαγών που σχετίζονται με διαστημικές πτήσεις μεγάλης διάρκειας. Οι LeBlanc et al. [107] ανέφεραν το 2013 τα αποτελέσματα της πρόσληψης αλενδρονάτης, σε συνδυασμό με άσκηση, για την πρόληψη της μείωσης της οστικής μάζας και αντοχής και των αυξημένων επιπέδων ασβεστίου στα ούρα, καθώς και της οστικής απορρόφησης σε αστροναύτες κατά τη διάρκεια 5,5 μηνών διαστημικής πτήσης [107]. Δέκα μέλη πληρώματος εγγράφηκαν στη διφωσφονική μελέτη. Από αυτά, τα δεκαεπτά ολοκλήρωσαν τη θεραπεία. Τους χορηγήθηκε από του στόματος δόση 70 mg alendronate εβδομαδιαία, ξεκινώντας τρεις εβδομάδες πριν από την απογείωση και συνεχίζοντας καθ'όλη τη διάρκεια της πτήσης της αποστολής. Στο διάστημα, το προπονητικό πρόγραμμα αποτελούνταν από 2,5 ώρες προπόνησης, χωρισμένες σε 1,5 ώρα προπόνησης αντίστασης (iRED ή ARED) και 1 ώρα αερόβιας προπόνησης, 6 ημέρες/εβδομάδα. Ο συνδυασμός της άσκησης και ενός φαρμάκου ενάντια στην οστική απορρόφηση μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο μέτρο για την προστασία της υγείας των οστών και την πρόληψη σχηματισμού νεφρικών λίθων κατά τη διάρκεια παρατεταμένων διαστημικών πτήσεων και μακροχρόνιου κλινοστατισμού [107]. Προς υποστήριξη της μελέτης αυτής, ένα προηγούμενο προσομοιωμένο πείραμα μικροβαρύτητας έδειξε ότι η alendronate εξασθένησε τις περισσότερες από τις οστικές μεταβολές που σημειώθηκαν κατά τη διάρκεια ανάπαυσης σε κρεβάτι [158]. Στη μελέτη των LeBlanc et al. οκτώ άνδρες έλαβαν ημερήσια από του στόματος δόση 10 mg αλενδρονάτης, κατά τη διάρκεια 17 εβδομάδων κλινοστατισμού [158,159]. Ωστόσο, τα ευρήματα από μια άλλη μελέτη κλινοστατικής ανάπαυσης, που διερευνούν τις επιδράσεις της άσκησης με αντιστάσεις με σφόνδυλο και της παμιδρονάτης (διφωσφονικό που περιέχει άζωτο) στη μυϊκή ατροφία και στην οστική απώλεια, προτείνουν ότι και τα δύο αντίμετρα ήταν εν μέρει αποτελεσματικά ως προς τη διατήρηση της οστικής πυκνότητας [160]. Είκοσι πέντε άνδρες συμμετείχαν στη μελέτη και υποβλήθηκαν σε αυστηρή ανάπαυση σε κρεβάτι με κλίση κεφαλής προς τα κάτω, για 90 ημέρες. Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες: μια ομάδα που προπονήθηκε με συσκευή σφόνδυλου κάθε δεύτερη ή τρίτη ημέρα, μία ομάδα που έλαβε ενδοφλέβιες ενέσεις 60 mg παμιδρονάτης δύο εβδομάδες πριν από τον κλινοστατισμό και μία ομάδα control, που δεν έλαβε αντίμετρα [160].

Αρκετές φαρμακολογικές έρευνες που εστιάζουν στα διφωσφονικά έχουν διεξαχθεί σε προγράμματα μελέτης κλινοστατισμού [158,160,161], σε μελέτες σε ζώα [162], καθώς και σε μελέτες για τετραπληγικά ή παραπληγικά άτομα με φάρμακα ενάντια στην οστική απορρόφηση [163]. Οι Schapiro et al. [163] απέδειξαν ότι μία μόνο χορήγηση ζολεδρονικού οξέος θα μπορούσε να μετριάσει την οστική απώλεια και να διατηρήσει παραμέτρους της οστικής δύναμης σε τρεις εγγείς μηριαίες εντοπίσεις για έξι μήνες και σε διατροχαντήρια μηριαία εντόπιση και κνημιαία για δώδεκα μήνες, σε ασθενείς με οξύ τραυματισμό του νωτιαίου μυελού [163].

Συζήτηση

Σήμερα είναι απαραίτητο οι άνθρωποι στο διάστημα να υποβάλλονται σε καθημερινές πολύωρες προπονήσεις χρησιμοποιώντας ειδικό εξοπλισμό κατά τη διάρκεια της παραμονής τους σε τροχιά στον ISS. Ο στόχος της εκγύμνασης είναι να μειώσει τις επιβλαβείς επιδράσεις της μικροβαρύτητας. Ωστόσο, τα μέλη του πληρώματος θα επιστρέψουν στη Γη με μια μέση συνολική απώλεια οστικής μάζας 1 έως 2% για κάθε μήνα που δαπανάται στον σταθμό. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η άσκηση είναι ευεργετική για πολλά συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού, αλλά τα μέλη του πληρώματος χρειάζεται να έχουν πρόσθετες επιλογές στη διάθεσή τους για την αποφυγή απώλειας οστού σε πτήσεις μεγάλης διάρκειας.

Τα διφωσφονικά αποτελούν μία τέτοια επιλογή [107]. Αυτό αποκτά εξέχουσα σημασία όταν ένας αστροναύτης έχει τραυματισμό και που δεν του επιτρέπει να εκτελέσει το προτεινόμενο πρόγραμμα άσκησης. Επιπλέον, η άσκηση μέσω αντιστάσεων με βάρη ενέχει κινδύνους. Έχει παρατηρηθεί ένας μεγάλος αριθμός μικρών τραυματισμών στη ράχη κατά τη χρήση εξοπλισμού γυμναστικής στον ISS [164]. Η πλειονότητα των μυοσκελετικών τραυματισμών που συμβαίνουν στο διάστημα οφείλονται στη χρήση εξοπλισμού εκγύμνασης για άσκηση, αερόβια και/ή με αντιστάσεις [164].

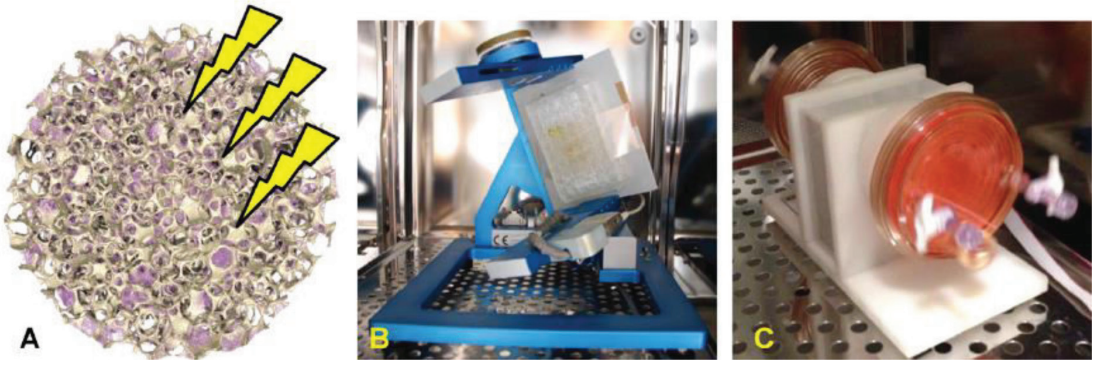
Οι αστροναύτες έχουν υψηλότερο κίνδυνο για κήλη μεσοσπονδύλιου δίσκου μετά την πτήση και η φόρτιση με μεγάλο βάρος θα μπορούσε να επιδεινώσει αυτό το πρόβλημα κατά τη διάρκεια μιας διαστημικής πτήσης [165]. Παρά την εντατική έρευνα, ο μεταβολισμός του ασβεστίου και των οστών καθώς και η μυϊκή ατροφία παραμένουν θεμελιώδη προβλήματα υγείας για τους αστροναύτες. Σωματικά μέσα φυσικής άσκησης, φαρμακολογικά και διατροφικά μέσα χρησιμοποιήθηκαν για την αντιμετώπιση αυτών των μεταβολών. Η αβεβαιότητα εξακολουθεί να υπάρχει ως προς το αν το οστό είναι εξίσου ισχυρό μετά από διαστημικές πτήσεις όπως ήταν πριν, καθώς και για το αν τα διατροφικά και προπονητικά πλάνα μπορούν να βελτιστοποιηθούν κατά τη διάρκεια του ταξιδιού στο διάστημα. Τα ευρήματα από τις μελέτες που εκτυλίχθηκαν δεν θα βοηθήσουν απλά τους μελλοντικούς εξερευνητές του διαστήματος, αλλά θα διευρύνουν και την κατανόησή μας για τη ρύθμιση της οστικής ομοιόστασης και του ασβεστίου, όπως και την μυϊκή ατροφία στη Γη.

Συνοψίζοντας τα διαθέσιμα δεδομένα, ακολουθούν οι συστάσεις μας για ερευνητικές προκλήσεις που πρέπει να αντιμετωπιστούν στον τομέα της άμυνας απέναντι στην οστική απώλεια.

Η οστική πυκνότητα μεταβάλλεται στο ισχίο και στη ράχη κατά τη διάρκεια της διαστημικής πτήσης σε βαθμό συγκρίσιμο με την οστεοπόρωση μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Κατάγματα της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου μπορεί να εμφανιστούν, παρομοίως με αυτά που παρατηρούνται σε ασθενείς που πάσχουν από οστεοπόρωση. Ενδιαφέρον θα μπορούσαν να έχουν μελέτες για την τεριπαρατίδη σε αστροναύτες. Πρόκειται για ένα αναβολικό φάρμακο οστικής ανάπτυξης και ενδείκνυται για χρήση σε οστεοπορωτικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλό κίνδυνο κατάγματος ή με ιστορικό οστεοπορωτικού κατάγματος, σε ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για κάταγμα και σε ασθενείς που έχουν δυσανεξία σε άλλες διαθέσιμες θεραπείες οστεοπόρωσης ή δεν παρουσίασαν επιτυχή αποτελέσματα με άλλες θεραπείες. Χάρη στις αναβολικές της ιδιότητες, η τεριπαρατίδη θα πρέπει να μελετηθεί στις μελλοντικές διαστημικές πτήσεις.

Κατά τη σύνοδο κορυφής της NASA για το οστό [24], οι ειδικοί συνέστησαν τη διενέργεια ποσοτικής υπολογιστικής τομογραφίας (QCT) και τις μετρήσεις αντοχής ισχίου πριν και μετά την πτήση, προκειμένου να ανιχνεύονται αλλαγές στην πυκνότητα και τη δύναμη των οστών. Επιπλέον, προτείνεται να εφαρμοστεί απορροφησιομετρία διπλοενεργειακών φωτονίων (DXA) για την ανάλυση της οστικής πυκνότητας των αστροναυτών. Παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση, όπως η σωματική δραστηριότητα και η διατροφή, είναι ανάγκη να βελτιστοποιηθούν για τους αστροναύτες και φαρμακευτικές παρεμβάσεις με διφωσφονικά συστήνεται να αξιολογούνται σε μελλοντικές μελέτες. Τα διφωσφονικά εφαρμόζονται στη θεραπεία της οστεοπόρωσης και έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στην αύξηση της οστικής μάζας και στη μείωση τη εμφάνισης καταγμάτων. Ο συνδυασμός της φυσικής άσκησης με ένα φάρμακο κατά της οστικής απορρόφησης είναι χρήσιμος για την προστασία της υγείας των οστών στις διαστημικές πτήσεις μεγάλης διάρκειας [107].

Έχει προταθεί ότι οι αστροναύτες έχουν τη δυνατότητα να μειώσουν τον κίνδυνο οστικής απώλειας και νεφρικού λίθου, μέσω της σωστής πρόσληψης κατάλληλων θρεπτικών συστατικών, όπως ασβεστίου και βιταμίνης D, ενός αποτελεσματικού προγράμμα-



Εικ. 2. Συνδυασμός ακτινοβολίας και προσομοίωσης μικροβαρύτητας in vitro. Η ακτινοβολία μπορεί να συνδυαστεί με μικροβαρύτητα χρησιμοποιώντας πρωτογενή ανθρώπινα κύτταρα (μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα, οστεοβλάστες, οστεοκλάστες και άλλα) που καλλιεργούνται σε τρισδιάστατες ή παραπλήσιες σε οστό δομές (π.χ. ικριώματα διοξειδίου του τιτανίου, www.biomaterials.no) (A), τοποθετημένα σε μια μηχανή τυχαιοποιημένης εντόπισης (RPM) (κατασκευάστηκε από την Airbus, Defense and Space (ADS), πρώην Dutch Space, Leiden, NL) (B), ή σε δοχείο με περιστρεφόμενα τοιχώματα (αγοράστηκε από Cellon, Bascharage, Λουξεμβούργο) (C).

τος άσκησης και ελαχιστοποιημένης ποσότητας φαρμάκων. Το φάρμακο αλενδρονάτη χρησιμοποιήθηκε εβδομαδιαία στη μελέτη του Leblanc. Μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να διεξαχθούν, με αντικείμενο τη χρήση άλλων διφωσφονικών, όπως η ιβανδρονάτη ως μηνιαίο θεραπευτικό σχήμα [166]. Με δεδομένο ότι οι διαστημικές πτήσεις είναι σπανιότερες, οι μελέτες κλινοστατισμού μπορούν να θεωρηθούν ικανά μοντέλα προσομοίωσης για την προκαταβολική δοκιμή των φαρμάκων ιβανδρονάτη και τεριπαρατίδη.

Όπως αναφέρθηκε ήδη, είναι σημαντικό να μελετηθούν τα συνδυασμένα αποτελέσματα κοσμικής ακτινοβολίας και μικροβαρύτητας. Το εγχείρημα αυτό παρουσιάζει εκτεταμένη δυσκολία, καθώς επί του παρόντος διατίθενται μόνο κυτταρικά μοντέλα και πειράματα σε ζώα, με ολιγάριθμες αναφορές εώς σήμερα. Ως εκ τούτου, κρίνονται ως απαραίτητες μελλοντικές μελέτες που θα ελέγχουν τις επιδράσεις της ακτινοβολίας και της μικροβαρύτητας στους οστεοβλάστες, στους οστεοκλάστες και στα προγονικά κύτταρα in vitro, αλλά και in vivo χρησιμοποιώντας το μοντέλο HLU. Επιπλέον, πρέπει να ληφθεί υπόψιν ότι τα ζώα δεν φέρουν παρόμοιο φορτίο στα άκρα τους με τους ανθρώπους και ότι οι κυτταρικές μελέτες in vitro δεν είναι τόσο πολύπλοκες όπως οι in vivo μελέτες, σχετικά με τις ερμηνείες των μηχανισμών στον ιστό και στον οργανισμό, όσον αφορά στην επικοινωνία μεταξύ ιστικών τύπων. Επομένως, παρουσιάζει ενδιαφέρον η χρήση του μοντέλου των τρισδιάστατων σφαιροειδών. Αυτά τα τρισδιάστατα αδρανή στοιχεία ομοιάζουν σε μεγάλο βαθμό με ιστούς και είναι πιο κοντά στην in vivo κατάσταση, όπως έχει ήδη φανεί στο διάστημα [8,131,136].

Η μηχανική των οστικών ιστών είναι επί του παρόντος ένα καυτό ζήτημα. Προ-οστεοβλάστες καλλιεργημένοι σε RWV θα μπορούσαν να μετατραπούν με μηχανικό τρόπο σε ιστικό τύπο οστού [167,168]. Αυτά τα τεμάχια οστίτη ιστού πιθανώς είναι χρήσιμα για τον έλεγχο των συνδυασμένων επιδράσεων ακτινοβολίας και μικροβαρύτητας χρησιμοποιώντας RWV. Μία παρόμοια τεχνική προσέγγιση με χρήση κατασκευών τρισδιάστατων οστών δημοσιεύτηκε πρόσφατα από τους Beck et al. [138], και φαίνεται στην Εικόνα 2.

Εκτός από την άσκηση και τα συμπληρώματα διατροφής, αρκετά ρυθμιστικά μονοπάτια αποτελούν στόχους θεραπευτικών στρατηγικών για την καταπολέμηση της οστικής απώλειας (π.χ. μονοπάτι Wnt, οιστρογόνα, RANKL). MicroRNAs ρυθμίζουν την έκφραση συγκεκριμένων ειδών mRNA, επομένως καθορίζουν τη συγκέντρωση κωδικοποιημένων πρωτεϊνών. Άρα, θεραπευτικές στρατηγικές με βάση miRNA ενδέχεται να έχουν δυνατότητες σε διάφορους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του οστού [169,170].

Σε μια πρόσφατη εργασία, ο Smith διερεύνησε τον παράγοντα ανάπτυξης IGF-1 κατά τη διάρκεια διαστημικών πτήσεων [171]. Το επίπεδο του IGF-1 αυξήθηκε σε αστροναύτες που είχαν πρόσβαση σε εξοπλισμό

άσκησης. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν το αυξανόμενο σύνολο στοιχείων που δείχνουν ότι η άσκηση, μαζί με τα συμπληρώματα διατροφής, αυξάνουν τον σχηματισμό οστού. Ωστόσο, η επίδραση που επιφέρουν οι αλλαγές του μεταβολισμού των οστών από την άσκηση τόσο στην αντοχή των οστών όσο και στον κίνδυνο κατάγματος πρέπει να καθοριστεί.

Η οστεοπροτεγερίνη-Fc (OPG-Fc) είναι ένας υποδοχέας "δόλωμα" για την ενεργοποίηση του υποδοχέα του RANKL και έχει αποδειχθεί ότι αυτό το μονοκλωνικό αντίσωμα αποτρέπει την απώλεια οστικής μάζας [172]. Για να διερευνηθεί εάν πρέπει να χρησιμοποιηθούν αναστολείς RANKL, όπως η OPG-Fc, για τον περιορισμό της απώλειας οστού σε αστροναύτες, ποντίκια μπήκαν σε τροχιά μιας αποστολής 12 ημερών, με και χωρίς θεραπεία OPG-Fc. Χρησιμοποιώντας αυτή την πειραματική διάταξη, οι Lloyd et al. διαπίστωσαν ότι μία μόνο προφυλακτική ένεση OPG-Fc θα μπορούσε να αποτρέψει αποτελεσματικά τις δυσμενείς επιπτώσεις που επιφέρει στα οστά του ποντικιού η παραμονή στο διάστημα [173], ανοίγοντας έτσι το δρόμο για τη χρήση της οστεοπροτεγερίνης ως μέτρου αντιμετώπισης της οστικής απώλειας σε μελλοντικές διαστημικές πτήσεις.

Μια άλλη πρόσφατη μελέτη έχει διερευνήσει την επίδραση της διαστημικής πτήσης στα οστά της κεφαλής, που δεν φέρουν βάρος [174]. Σε αυτή τη μελέτη οι Ghosh et al. έδειξαν, ότι κατά τη διάρκεια της διαστημικής πτήσης τα οστά της κάτω γνάθου εμφανίζουν σκελετικές αλλοιώσεις, υποδηλώνοντας ότι τα οστά που δεν φέρουν βάρος μεταβάλλονται σε περιβάλλον όπου απουσιάζει η βαρύτητα [174]. Συγκεκριμένα, έδειξαν ότι η προσαρμογή της κάτω γνάθου στο διάστημα είναι σε κάποιο βαθμό διαφορετική από αυτή του κρανίου.

Συμπεράσματα

Μελλοντικές μελέτες για την οστεοπόρωση που προκαλείται από διαστημικές πτήσεις είναι πιθανό να αποδώσουν πολύπλευρα, παρέχοντας νέες πληροφορίες και φαρμακευτικούς στόχους για τη θεραπεία ασθενειών που εμφανίζουν οι άνθρωποι στο γήινο περιβάλλον [16].

Σήμερα γνωρίζουμε περισσότερα για τις μοναδικές διαφορές μεταξύ των ανθρώπων, λόγω των εξελίξεων στις τεχνολογίες "omics" όπως η πρωτεομική, η γονιδιωματική, η μεταγραφική και η μεταβολομική [165], οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν ώστε σε μία διαστημική αποστολή να αναπτυχθεί εξατομικευμένο πακέτο μέτρων αντιμετώπισης για κάθε έναν ταξιδιώτη του διαστήματος. Για παράδειγμα, η εφαρμογή φαρμακογονιδιωματικής και στοχοθετημένης μεταβολομικής για την εξατομίκευση της συνταγογράφησης φαρμάκων είναι μια προληπτική μέθοδος για τη βελτίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στο διάστημα [165]. Η ανάπτυξη ενός περιεκτικού ρεπερτορίου μέτρων με βάση τις omics τεχνολογίες μπορεί να βοηθήσει στην προστασία της υγείας των αστροναυτών στο μέλλον. Δεδομένου ότι οι έρευνες γύρω από τις εν λόγω τεχνικές έχουν αποκαλύψει ότι υπάρχουν μοναδικές διαφορές μεταξύ των ατόμων, η εξατομικευμένη ιατρική μπορεί να γίνει ένα πρότυπο φροντίδας για τους αστροναύτες στο διάστημα.

Correspondence
Andreas F. Mavrogenis
E-mail: afm@otenet.gr

Αλληλογραφία
Ανδρέας Φ. Μαυρογένης
E-mail: afm@otenet.gr

Βιβλιογραφία

1. CA Berry. Effects of weightlessness in man. Life Sci Space Res 1973;11:187-199.
2. JB Charles, CM Lathers. Cardiovascular adaptation to spaceflight. J Clin Pharmacol 1991;31:1010-1023.
3. A Cogoli. Gravitational physiology of human immune cells: a review of in vivo, ex vivo and in vitro studies. J Gravit Physiol 1996;3:1-9.
4. CS Leach, NM Cintron, JM Krauhs. Metabolic changes observed in astronauts. J Clin Pharmacol 1991;31:921-927.
5. RJ White, M Averner. Humans in space. Nature 2001;409:1115-1118.
6. CA Berry, GW Hoffler, CA Jernigan, JP Kerwin, SR Mohler. History of space medicine: the formative years at NASA. Aviat Space Environ Med 2009;80:345-352.
7. D Grimm, J Pietsch, M Wehland, P Richter, SM

Strauch, M Lebert, NE Magnusson, P Wise, J Bauer. The impact of microgravity-based proteomics research. Expert Rev Proteomics 2014;11:465-476.
8. J Pietsch, X Ma, M Wehland, G Aleshcheva, A Schwarzwalder, J Segerer, M Birlem, A Horn, J Bauer, M Infanger, D Grimm. Spheroid formation of human thyroid cancer cells in an automated culturing system during the Shenzhou-8 space mission. Biomaterials 2013;34:7694-7705.
9. S Riwaldt, J Pietsch, A Sickmann, J Bauer, M Braun, J Segerer, A Schwarzwalder, G Aleshcheva, TJ Corydon, M Infanger, D Grimm. Identification of proteins involved in inhibition of spheroid formation under microgravity. Proteomics 2015;15:2945-2952.
10. JL Becker, GR Souza. Using space-based investigations to inform cancer research on Earth. Nat Rev Cancer 2013;13:315-327.
11. D Williams, A Kuipers, C Mukai, R Thirsk. Acclimation during space flight: effects on human physiology. CMAJ 2009;180:1317-1323.
12. SR Kohn. A brief history of trying: man, NASA, and medicine. Cutis 1991;48:309-314.
13. MB Sides, J Vernikos, VA Convertino, J Stepanek, LD Tripp, J Draeger, AR Hargens, C Kourtidou-Papadeli, A Pavy-LeTraon, T Russomano, JY Wong, RR Buccello, PH Lee, V Nangalia, MJ Saary. The Bellagio report: cardiovascular risks of spaceflight: implications for the future of space travel. Aviat Space Environ Med 2005;76:877-895.
14. A Cogoli. The effect of hypogravity and hypergravity on cells of the immune system. J Leukoc Biol 1993;54:259-268.
15. SM Grenon, J Saary, G Gray, JM Vanderploeg, M Hughes-Fulford. Can I take a space flight? Considerations for doctors. BMJ 2012(12);345:e8124.
16. M Hughes-Fulford. To infinity... and beyond! Human spaceflight and life science. FASEB J 2011;25:2858-2864.
17. M Maccarrone, N Battista, M Meloni, M Bari, G Galleri, P Pippia, A Cogoli, A Finazzi-Agro. Creating conditions similar to those that occur during exposure of cells to microgravity induces apoptosis in human lymphocytes by 5-lipoxygenase- mediated mitochondrial uncoupling and cytochrome c release. J Leukoc Biol 2003;73:472-481.
18. N Battista, MA Meloni, M Bari, N Mastrangelo, G Galleri, C Rapino, E Dainese, AF Agro, P Pippia, M Maccarrone. 5-Lipoxygenase-dependent apoptosis of human lymphocytes in the International Space Station: data from the ROALD experiment. FASEB J 2012;26:1791-1798.
19. EM Martinez, MC Yoshida, TL Candelario, M Hughes-Fulford. Spaceflight and simulated microgravity cause a significant reduction of key gene expression in early T-cell activation, Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 308 (2015) R480-R488.
20. CS Leach, PC Rambaut. Biochemical responses of the Skylab crewmen, in: R.S. Johnson, L.F. Dietlein (Eds.), Biomedical Results from Slylab, NASA, Washington, DC, 1977.
21. PR Cavanagh, AA Licata, AJ Rice. Exercise and pharmacological countermeasures for bone loss during long-duration space flight. Gravit Space Biol Bull 2005;18:39-58.
22. RH Fitts, DR Riley, JJ Widrick. Functional and structural adaptations of skeletal muscle to microgravity. J Exp Biol 2001;204:3201-3208.
23. SM Smith, SR Zwart, M Heer, EK Hudson, L Shackelford, JL Morgan. Men and women in space: bone loss and kidney stone risk after long-duration spaceflight. J Bone Miner Res 2014;29:1639-1645.
24. ES Orwoll, RA Adler, S Amin, N Binkley, EM Lewiecki, SM Petak, SA Shapses, M Sinaki, NB Watts, JD Sibonga. Skeletal health in long-duration astronauts: nature, assessment, and management recommendations from the NASA Bone Summit. J Bone Miner Res 2013;28:1243-1255.
25. J Sibonga, P Cavanagh, T Lang, A LeBlanc, V Schneider, L Shackelford, S Smith, L Vico. Adaptation of the skeletal system during long-duration spaceflight. Clin Rev Bone Miner Metab 2007;5:249-261.
26. JD Sibonga, HJ Evans, HG Sung, ER Spector, TF Lang, VS Oganov, AV Bakulin, LC Shackelford, AD LeBlanc. Recovery of spaceflight-induced bone loss: bone mineral density after long-

duration missions as fitted with an exponential function. Bone 2007;41:973-978.
27. SM Smith, SA Abrams, JE Davis-Street, M Heer, KO O'Brien, ME Wastney, SR Zwart. Fifty years of human space travel: implications for bone and calcium research. Annu Rev Nutr 2014;34:377-400.
28. SM Smith, T McCoy, D Gazda, JL Morgan, M Heer, SR Zwart. Space flight calcium: implications for astronaut health, spacecraft operations, and Earth. Nutrients 2012;4:2047-2068.
29. GD Whedon, PC Rambaut. Effects of long-duration space flight on calcium metabolism: review of human studies from Skylab to the present. Acta Astronaut 2006;58:59-81.
30. SM Smith, ME Wastney, BV Morukov, IM Larina, LE Nyquist, SA Abrams, EN Taran, CY Shih, JL Nillen, JE Davis-Street, BL Rice, HW Lane. Calcium metabolism before, during, and after a 3-mo spaceflight: kinetic and biochemical changes. Am J Phys 1999;277:R1-10.
31. MC Smith, PC Rambaut, JM Vogel, MW Whittle. Bone mineral measurement (Experiment M078), in: R.S. Johnston, L.F. Dietlein (Eds.), Biomedical Results of Skylab. NASA SP-377, NASA, Washington D.C., 1977
32. PC Rambaut, AW Goode. Skeletal changes during space flight. Lancet 1985;2:1050-1052.
33. GD Whedon, L Lutwak, PC Rambaut, MW Whittle, MC Smith, J Reid, C Leach, CR Stadler, DD Sanford. Mineral and nitrogen metabolic studies experiment M071, in: R.S. Johnston, L.F. Dietlein (Eds.), Biomedical Results From Skylab. NASA SP-377, NASA, Washington, DC, 1977.
34. PA Whitson, RA Pietrzyk, CY Pak, NM Cintron. Alterations in renal stone risk factors after space flight. J Urol 1993;1508:03-807.
35. PA Whitson, RA Pietrzyk, BV Morukov, CF Sams. The risk of renal stone formation during and after long duration space flight. Nephron 2001;89:264-270.
36. A Zittermann, M Heer, A Caillot-Augusso, P Rettberg, K Scheld, C Drummer, C Alexandre, G Horneck, D Vorobiev, P Stehle. Microgravity inhibits intestinal calcium absorption as shown by a stable strontium test. Eur J Clin Investig 2000;30:1036-1043.
37. SM Smith, JE Davis-Street, TB Fontenot, HW Lane. Assessment of a portable clinical blood analyzer during space flight. Clin Chem 1997;43:1056-1065.
38. PA Whitson, RA Pietrzyk, CY Pak. Renal stone risk assessment during Space Shuttle flights. J Urol 1997;158:2305-2310.
39. M Monga, B Macias, E Groppo, M Kostelec, A Hargens. Renal stone risk in a simulated microgravity environment: impact of treadmill exercise with lower body negative pressure. J Urol 2006;176:127-131.
40. V Liakopoulos, K Leivaditis, T Eleftheriadis, N Dombros. The kidney in space. Int Urol Nephrol 2012;44:1893-1901.
41. A Caillot-Augusseau, MH Lafage-Proust, P Margaillan, N Vergely, S Faure, S Paillet, F Lang, C Alexandre, B Estour. Weight gain reverses bone turnover and restores circadian variation of bone resorption in anorexic patients. Clin Endocrinol 2000;52:113-121.
42. SM Smith, MA Heer, LC Shackelford, JD Sibonga, L Ploutz-Snyder, SR Zwart. Benefits for bone from resistance exercise and nutrition in long-duration spaceflight: evidence from biochemistry and densitometry. J Bone Miner Res 2012;27:1896-1906.
43. SM Smith, ME Wastney, KO O'Brien, BV Morukov, IM Larina, SA Abrams, JE Davis-Street, V Oganov, LC Shackelford. Bone markers, calcium metabolism, and calcium kinetics during extended-duration space flight on the mir space station. J Bone Miner Res 2005;20:208-218.
44. L Lutwak, GD Whedon, PA Lachance, JM Reid, HS Lipscomb. Mineral, electrolyte and nitrogen balance studies of the Gemini-VII fourteen-day orbital space flight. J Clin Endocrinol Metab 1969;29:1140-1156.
45. GD Whedon, L Lutwak, J Reid, P Rambaut, M Whittle, M Smith, C Leach. Mineral and nitrogen balance study: results of metabolic observations on Skylab II 28-day orbital mission. Acta Astronaut 1975;2:297-309.
46. A LeBlanc, V Schneider, E Spector, H Evans, R Rowe, H Lane, L Demers, A Lipton. Calcium absorption, endogenous excretion, and endocrine changes during and after long-term bed rest. Bone 1995;16;301-304.

47. N Baecker, P Frings-Meuthen, SM Smith, M Heer. Short-term high dietary calcium intake during bedrest has no effect on markers of bone turnover in healthy men. Nutrition 2010;26:522-527.
48. SM Smith, SR Zwart, MA Heer, N Baecker, HJ Evans, AH Feiveson, LC Shackelford, AD Leblanc. Effects of artificial gravity during bed rest on bone metabolism in humans. J Appl Physiol 2009;107:47-53.
49. JL Morgan, SR Zwart, M Heer, R Ploutz-Snyder, K Ericson, SM Smith. Bone metabolism and nutritional status during 30-day head-down-tilt bed rest. J Appl Physiol 2012;113:1519-1529.
50. SM Smith, JE Davis-Street, JV Fesperman, DS Calkins, M Bawa, BR Macias, RS Meyer, AR Hargens. Evaluation of treadmill exercise in a lower body negative pressure chamber as a countermeasure for weightlessness-induced bone loss: a bed rest study with identical twins. J Bone Miner Res 2003;18:2223-2230.
51. SM Smith, SR Zwart, M Heer, SM Lee, N. Baecker, S Meuche, BR Macias, LC Shackelford, S Schneider, AR Hargens. WISE-2005: supine treadmill exercise within lower body negative pressure and flywheel resistive exercise as a countermeasure to bed rest-induced bone loss in women during 60-day simulated microgravity. Bone 2008;42:572-581.
52. G Armbrecht, DL Belavy, U Gast, M Bongrazio, F Touby, G Beller, HJ Roth, FH Perschel, J Rittweger, D Felsenberg. Resistive vibration exercise attenuates bone and muscle atrophy in 56 days of bed rest: biochemical markers of bone metabolism. Osteoporos Int 2010:21;597-607.
53. N Baecker, A Tomic, C Mika, A Gotzmann, P Platen, R Gerzer, M Heer. Bone resorption is induced on the second day of bed rest: results of a controlled crossover trial. J Appl Physiol 2003;95:977-982.
54. JN Farr, S Khosla, Skeletal changes through the lifespan—from growth to senescence. Nat Rev Endocrinol 2015;11:513-520.
55. JN Farr, S Amin, NK LeBrasseur, EJ Atkinson, SJ Achenbach, LK McCready, L Joseph Melton III, S Khosla. Body composition during childhood and adolescence: relations to bone strength andmicrostructure. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:4641-4648.
56. G Aleshcheva, M Wehland, J Sahana, J Bauer, TJ Corydon, R Hemmersbach, T Frett, M Egli, M Infanger, J Grosse, D Grimm. Moderate alterations of the cytoskeleton in human chondrocytes after short-term microgravity produced by parabolic flight maneuvers could be prevented by up-regulation of BMP-2 and SOX-9. FASEB J 2015;29:2303-2314.
57. M Wehland, G Aleshcheva, H Schulz, K Saar, N Hubner, R Hemmersbach, M Braun, X Ma, T Frett, E Warnke, S Riwaldt, J Pietsch, TJ Corydon, M Infanger, D Grimm. Differential gene expression of human chondrocytes cultured under short-term altered gravity conditions during parabolic flight maneuvers. Cell Commun Signal 2015;13:18.
58. M Hughes-Fulford, ML Lewis. Effects of microgravity on osteoblast growth activation. Exp Cell Res 1996;224:103-109.
59. V Demais, C Audrain, G Mabilleau, D Chappard, MF Basle. Diversity of bone matrix adhesion proteins modulates osteoblast attachment and organization of actin cytoskeleton. Morphologie 2014;98:53-64.
60. DV Iwamoto, DA Calderwood. Regulation of integrin-mediated adhesions. Curr Opin Cell Biol 2015;36:41-47.
61. M Chiquet, L Gelman, R Lutz, S Maier. From mechanotransduction to extracellular matrix gene expression in fibroblasts. Biochim Biophys Acta 2009;1793:911-920.
62. J Klein-Nulend, RG Bacabac, AD Bakker. Mechanical loading and how it affects bone cells: the role of the osteocyte cytoskeleton in maintaining our skeleton. Eur Cell Mater 2012;24:278-291.
63. M Hughes-Fulford, V Gilbertson. Osteoblast fibronectin mRNA, protein synthesis, and matrix are unchanged after exposure to microgravity. FASEB J 1999:13;S121-S127 (Suppl).
64. Z Dai, F Wu, J Chen, H Xu, H Wang, F Guo, Y Tan, B Ding, J Wang, Y Wan, Y Li. Actin microfilament mediates osteoblast Cbfa1 responsiveness to BMP2 under simulated microgravity. PLoS One 2013;8:e63661.
65. Z Dai, F Guo, F Wu, H Xu, C Yang, J Li, P Liang, H Zhang, L Qu, Y Tan, Y Wan, Y Li.

Integrin alphavbeta3 mediates the synergetic regulation of core-binding factor alpha1 transcriptional activity by gravity and insulin-like growth factor-1 through phosphoinositide 3-kinase signaling. Bone 2014;69:126-132.
66. Z Sun, X Cao, Z Zhang, Z Hu, L Zhang, H Wang, H Zhou, D Li, S Zhang, M Xie. Simulated microgravity inhibits L-type calcium channel currents partially by the up-regulation of miR-103 in MC3T3-E1 osteoblasts. Sci Rep 2015;5:8077.
67. LF Hu, JB Li, AR Qian, F Wang, P Shang. Mineralization initiation of MC3T3-E1 preosteoblast is suppressed under simulated microgravity condition. Cell Biol Int 2015;39:364-372.
68. L Vico, MH Lafage-Proust, C Alexandre. Effects of gravitational changes on the bone system in vitro and in vivo. Bone 1998;22:95S-100S.
69. A LeBlanc, V Schneider, L Shackelford, S West, V Oganov, A Bakulin, L Voronin. Bone mineral and lean tissue loss after long duration space flight. J Musculoskelet Neuronal Interact 2000;1:157-160.
70. A LeBlanc, L Shackelford, V Schneider. Future human bone research in space. Bone 1998;22:113S-116S.
71. MP Nagaraja, D Risin. The current state of bone loss research: data from spaceflight and microgravity simulators. J Cell Biochem 2013;114:1001-1008.
72. IB Kozlovskaya, AI Grigoriev. Russian system of countermeasures on board of the International Space Station (ISS): the first results. Acta Astronaut 2004;55:233-237.
73. G Carmeliet, L Vico, R Bouillon. Space flight: a challenge for normal bone homeostasis. Crit Rev Eukaryot Gene Expr 2001;11:131-144.
74. H Ohshima. Secondary osteoporosis UPDATE. Bone loss due to bed rest and human space flight study. Clin Calcium 2010;20:709-716.
75. JD Sibonga. Spaceflight-induced bone loss: is there an osteoporosis risk? Curr Osteoporos Rep 2013;11:92-98.
76. SA Bloomfield. Disuse osteopenia. Curr Osteoporos Rep 2010;8:91-97.
77. MM Bliziotes, AJ Eshleman, XW Zhang, KM Wiren. Neurotransmitter action in osteoblasts: expression of a functional system for serotonin receptor activation and reuptake. Bone 2001;29:477-486.
78. BI Gustafsson, L Thommesen, AK Stunes, K Tommeras, I Westbroek, HL Waldum, K Slordahl, MV Tamburstuen, JE Reseland, U Syversen. Serotonin and fluoxetine modulate bone cell function in vitro. J Cell Biochem 2006;98:139-151.
79. BI Gustafsson, I Westbroek, JH Waarsing, H Waldum, E Solligard, A Brunsvik, S Dimmen, JP van Leeuwen, H Weinans, U Syversen. Long-term serotonin administration leads to higher bone mineral density, affects bone architecture, and leads to higher femoral bone stiffness in rats. J Cell Biochem 2006; 97:1283-1291.
80. Q Wang, D Chen, P Nicholson, S Cheng, M Alen, L Mao, S Cheng. The associations of serum serotonin with bone traits are age- and gender-specific. PLoS One 2014;9:e109028.
81. M Yoshioka, T Yamaguchi, H Ohta, J Gyotoku, M Miyamoto, T Ochiai. Effects of parabolic flight on serotonin-related gene expression in the mouse brain. Gravit Space Biol 2012;26.
82. NK Popova, AV Kulikov, EM Kondaurova, AS Tsybko, EA Kulikova, IB Krasnov, BS Shenkman, EY Bazhenova, NA Sinyakova, VS Naumenko. Risk neurogenes for long-term spaceflight: dopamine and serotonin brain system. Mol Neurobiol 2015;51:1443-1451.
83. AK Cheema, S Suman, P Kaur, R Singh, AJ Fornace Jr, K Datta. Long-term differential changes in mouse intestinal metabolomics after gamma and heavy ion radiation exposure. PLoS One 2014;9:e87079.
84. ER Morey-Holton, RK Globus. Hindlimb unloading of growing rats: a model for predicting skeletal changes during space flight. Bone 1998;22:83 s-88 s.
85. ER Morey-Holton, RK Globus. Hindlimb unloading rodent model: technical aspects. J Appl Physiol 2002;92:1367-1377.
86. W Dehority, BP Halloran, DD Bikle, T Curren, PJ Kostenuik, TJ Wronski, Y Shen, B Rabkin, A Bouraoui, E Morey-Holton. Bone and hormonal changes induced by skeletal unloading in the mature male rat. Am J Phys 1999;276:E62-E69.
87. M Gerbaix, L Vico, SL Ferrari, N Bonnet. Periostin expression contributes to cortical

bone loss during unloading. Bone 2015;71:94-100.
88. LW Sun, HQ Luan, YF Huang, Y Wang, YB Fan. Effects of local vibration on bone loss in tail-suspended rats. Int J Sports Med 2014;35:615-624.
89. H Kondo, K Yumoto, JS Alwood, R Mojarrab, A Wang, EA Almeida, ND Searby, CL Limoli, RK Globus. Oxidative stress and gamma radiation induced cancellous bone loss with musculoskeletal disuse. J Appl Physiol 2010;108:152-161.
90. JM Swift, MI Nilsson, HA Hogan, LR Sumner, SA Bloomfield. Simulated resistance training during hindlimb unloading abolishes disuse bone loss and maintains muscle strength. J Bone Miner Res 2010;25:564-574.
91. JM Swift, SN Swift, MI Nilsson, HA Hogan, SD Bouse, SA Bloomfield. Cancellous bone formation response to simulated resistance training during disuse is blunted by concurrent alendronate treatment. J Bone Miner Res 2011;26:2140-2150.
92. SJ Hashemian, M Rismanchi, EN Esfahani, A Khoshvaghti, F Razi. Effect of calcitriol supplementation and tail suspension on serum biomarkers of bone formation in rats. J Diabetes Metab Disord 2015;14:14.
93. C Lescale, V Schenten, D Djeghloul, M Bennabi, F Gaignier, K Vandamme, C Strazielle, I Kuzniak, H Petite, C Dosquet, JP Frippiat, M Goodhardt. Hind limb unloading, a model of spaceflight conditions, leads to decreased B lymphopoiesis similar to aging. FASEB J 2015;29:455-463.
94. LW Sun, D Blottner, HQ Luan, M Salanova, C Wang, HJ Niu, D Felsenberg, YB Fan. Bone and muscle structure and quality preserved by active versus passive muscle exercise on a new stepper device in 21 days tail-suspended rats. J Musculoskelet Neuronal Interact 2013;13:166-177.
95. B Zhang, E Cory, R Bhattacharya, R Sah, AR Hargens. Fifteen days of microgravity causes growth in calvaria of mice. Bone 2013;56:290-295.
96. EA Blaber, N Dvorochkin, C Lee, JS Alwood, R Yousuf, P Pianetta, RK Globus, BP Burns, EA Almeida. Microgravity induces pelvic bone loss through osteoclastic activity, osteocytic osteolysis, and osteoblastic cell cycle inhibition by CDKN1a/p21. PLoS One 2013;8:e61372.
97. T Cervinka, H Sievanen, J Hyttinen, J Rittweger. Bone loss patterns in cortical, subcortical, and trabecular compartments during simulated microgravity. J Appl Physiol 2014;117:80-88.
98. A Pavy-Le Traon, M Heer, MV Narici, J Rittweger, J Vernikos. From space to Earth: advances in human physiology from 20 years of bed rest studies (1986- 2006). Eur J Appl Physiol 2007;101:143-194.
99. AD LeBlanc, ER Spector, HJ Evans, JD Sibonga. Skeletal responses to space flight and the bed rest analog: a review. J Musculoskelet Neuronal Interact 2007;7:33-47.
100. J Rittweger, MP Bareille, G Clement, D Linnarsson, WH Paloski, F Wuyts, J Zange, O Angerer. Short-arm centrifugation as a partially effective musculoskeletal countermeasure during 5-day head-down tilt bed rest-results from the BRAG1 study. Eur J Appl Physiol (2015).
101. JL Morgan, M Heer, AR Hargens, BR Macias, EK Hudson, LC Shackelford, SR Zwart, SM Smith. Sex-specific responses of bone metabolism and renal stone risk during bed rest. Physiol Rep 2014;2.
102. M Shahnazari, P Kurimoto, BM Boudignon, BE Orwoll, DD Bikle, BP Halloran. Simulated spaceflight produces a rapid and sustained loss of osteoprogenitors and an acute but transitory rise of osteoclast precursors in two genetic strains of mice. Am J Physiol Endocrinol Metab 2012;303:E1354-E1362.
103. A Caillot-Augusseau, MH Lafage-Proust, C Soler, J Pernod, F Dubois, C Alexandre. Bone formation and resorption biological markers in cosmonauts during and after a 180-day space flight (Euromir 95). Clin Chem 1998;44:578-585.
104. P Collet, D Uebelhart, L Vico, L Moro, D Hartmann, M Roth, C Alexandre. Effects of 1- and 6-month spaceflight on bone mass and biochemistry in two humans. Bone 1997;20:547-551.
105. SM Smith, JL Nillen, A Leblanc, A Lipton, LM Demers, HW Lane, CS Leach. Collagen cross-link excretion during space flight and bed rest.

J Clin Endocrinol Metab 1998;83:3584-3591.
106. A Devine, RA Criddle, IM Dick, DA Kerr, RL Prince. A longitudinal study of the effect of sodium and calcium intakes on regional bone density in postmenopausal women. Am J Clin Nutr 1995;62:740-745.
107. A Leblanc, T Matsumoto, J Jones, J Shapiro, T Lang, L Shackelford, SM Smith, H Evans, E Spector, R Ploutz-Snyder, J Sibonga, J Keyak, T Nakamura, K Kohri, H Ohshima. Bisphosphonates as a supplement to exercise to protect bone during long-duration spaceflight. Osteoporos Int 2013;24:2105-2114.
108. J Iwamoto, T Takeda, Y Sato. Interventions to prevent bone loss in astronauts during space flight. Keio J Med 2005;54:55-59.
109. P Frings-Meuthen, J Buehlmeier, N Baecker, P Stehle, R Fimmers, F May, G Kluge, M Heer. High sodium chloride intake exacerbates immobilization induced bone resorption and protein losses. J Appl Physiol 2011;111:537-542.
110. HW Lane, C Bourland, A Barrett, M Heer, SM Smith. The role of nutritional research in the success of human space flight. Adv Nutr 2013;4:521-523.
111. VB Noskov. Adaptation of the water-electrolyte metabolism to space flight and at its imitation. Hum Physiol 2013;39:551-556.
112. A Graebe, EL Schuck, P Lensing, L Putcha, H Derendorf. Physiological, pharmacokinetic, and pharmacodynamic changes in space. J Clin Pharmacol 2004;44:837-853.
113. AE Nicogossian, C Sawin, C Huntoon. Overall physiologic response to spaceflight, in: A.E. Nicogossian, C. Huntoon, S. Pool (Eds.), Space Physiology and Medicine, Lea and Febiger, Philadelphia, 1994.
114. ER Morey-Holton, RT Turner. Laboratory models of adult human bone loss: ground based models that mimic spaceflights, in: P. Cavanagh, A.J. Rice (Eds.), Bone Loss During Spaceflights: Etiology, Countermeasures and Implications for Bone Health on Earth, Cleveland clinical press, Cleveland 2007, p. 17-24.
115. JB Regard, Z Zhong, BO Williams, Y Yang. Wnt signaling in bone development and disease: making stronger bone with Wnts. Cold Spring Harb Perspect Biol 2012;4.
116. E Bonucci. The osteocyte: the underestimated conductor of the bone orchestra. Rend Fis Acc Lincei 2009;20:237-254.
117. TA Burgers, BO Williams. Regulation of Wnt/beta-catenin signaling within and from osteocytes. Bone 2013;54:244-249.
118. X Li, Y Zhang, H Kang, W Liu, P Liu, J Zhang, SE Harris, D Wu. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. J Biol Chem 2005;280:19883-19887.
119. M Semenov, K Tamai, X He. SOST is a ligand for LRP5/LRP6 and a Wnt signaling inhibitor. J Biol Chem 2005;280:26770-26775.
120. X Yang, LW Sun, M Liang, XN Wang, YB Fan. The response of Wnt/β-catenin signaling pathway in osteocytes under simulated microgravity, Microgravity Sci Technol (2015), http://dx.doi.org/10.1007/s12217-12015-19439-12218.
121. A Jackson, B Vayssiere, T Garcia, W Newell, R Baron, S Roman-Roman, G Rawadi. Gene array analysis of Wnt-regulated genes in C3H10T1/2 cells. Bone 2005;36:585-598.
122. KE Poole, RL van Bezooijen, N Loveridge, H Hamersma, SE Papapoulos, CW Lowik, J Reeve. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. FASEB J 2005;19:1842-1844.
123. N Nabavi, A Khandani, A Camirand, RE Harrison. Effects of microgravity on osteoclast bone resorption and osteoblast cytoskeletal organization and adhesion. Bone 2011;49:965-974.
124. P Frings-Meuthen, G Boehme, AM Liphardt, N Baecker, M Heer, J Rittweger. Sclerostin and DKK1 levels during 14 and 21 days of bed rest in healthy young men. J Musculoskelet Neuronal Interact 2013;13:45-52.
125. A Morse, MM McDonald, NH Kelly, KM Melville, A Schindeler, I Kramer, M Kneissel, MC van der Meulen, D.G. Little. Mechanical load increases in bone formation via a sclerostin-independent pathway. J Bone Miner Res 2014;29:2456-2467.
126. JM Spatz, MN Wein, JH Gooi, Y Qu, JL Garr, S Liu, KJ Barry, Y Uda, F Lai, C Dedic, M Balcells-Camps, HM Kronenberg, P Babij, PD Pajevic.

The Wnt inhibitor sclerostin is up-regulated by mechanical unloading in osteocytes in vitro. J Biol Chem 2015;290:16744-16758.
127. DL Stephens Jr, LW Townsend, JL Hoff. Interplanetary crew dose estimates for worst case solar particle events based on historical data for the Carrington flare of 1859. Acta Astronaut 2005;56:969-974.
128. LW Townsend. Implications of the space radiation environment for human exploration in deep space. Radiat Prot Dosim 2005;115:44-50.
129. B Svejgaard, M Wehland, X Ma, S Kopp, E Warnke, G Aleshcheva, R Hemmersbach, J Hauslage, J Grosse, J Bauer, Corydon TJ, T Islam, M Infanger, D Grimm. Common effects on cancer cells exerted by a random positioning machine and a 2D Clinostat. PLoS One 2015;10:e0135157.
130. E Warnke, J Pietsch, M Wehland, J Bauer, M Infanger, M Gorog, R Hemmersbach, M Braun, X Ma, J Sahana, D Grimm. Spheroid formation of human thyroid cancer cells under simulated microgravity: a possible role of CTGF and CAV1. Cell Commun Signal 2014;12:32.
131. D Grimm, M Wehland, J Pietsch, G Aleshcheva, P Wise, J van Loon, C Ulbrich, NE Magnusson, M. Infanger, J Bauer. Growing tissues in real and simulated microgravity: new methods for tissue engineering. Tissue Eng B Rev 2014;20:555-566.
132. D Grimm, P Wise, M Lebert, P Richter, S Baatout. How and why does the proteome respond to microgravity? Expert Rev Proteomics 2011;8:13-27.
133. J Grosse, M Wehland, J Pietsch, H.Schulz, K Saar, N Hubner, C Eilles, J Bauer, K Abou-El-Ardat, S Baatout, X Ma, M Infanger, R Hemmersbach, D Grimm. Gravity sensitive signaling drives 3-dimensional formation of multicellular thyroid cancer spheroids. FASEB J 2012;26:5124-5140.
134. X Ma, M Wehland, H Schulz, K Saar, N Hubner, M Infanger, J Bauer, D Grimm. Genomic approach to identify factors that drive the formation of three dimensional structures by EA.hy926 endothelial cells. PLoS One 2013;8:e64402.
135. MS Clarke, A Sundaresan, CR Vanderburg, MG Banigan, NR Pellis. A three dimensional tissue culture model of bone formation utilizing rotational coculture of human adult osteoblasts and osteoclasts. Acta Biomater 2013;9:7908-7916.
136. C Ulbrich, M Wehland, J Pietsch, G Aleshcheva, P Wise, J van Loon, N Magnusson, M Infanger, J Grosse, C Eilles, A Sundaresan, D Grimm. The impact of simulated and real microgravity on bone cells and mesenchymal stem cells. Biomed Res Int 2014;2014:928507.
137. C Ulbrich, K Westphal, J Pietsch, HD Winkler, A Leder, J Bauer, P Kossmehl, J Grosse, J Schoenberger, M Infanger, M Egli, D Grimm. Characterization of human chondrocytes exposed to simulated microgravity. Cell Physiol Biochem 2010;25:551-560.
138. M Beck, M Moreels, R Quintens, K Abou-El-Ardat, H El-Saghire, K Tabury, A Michaux, A Janssen, M Neefs, P Van Oostveldt, WH De Vos, S Baatout. Chronic exposure to simulated space conditions predominantly affects cytoskeleton remodeling and oxidative stress response in mouse fetal fibroblasts. Int J Mol Med 2014;34:606-615.
139. M Beck, C Rombouts, M Moreels, A Aerts, R Quintens, K Tabury, A Michaux, A Janssen, M Neefs, E Ernst, B Dieriks, R Lee, WH De Vos, C Lambert, P Van Oostveldt, S Baatout. Modulation of gene expression in endothelial cells in response to high LET nickel ion irradiation. Int J Mol Med 2014;34:1124-1132.
140. B Crucian, R Stowe, S Mehta, P Uchakin, H Quiriarte, D Pierson, C Sams. Immune system dysregulation occurs during short duration spaceflight on board the space shuttle. J Clin Immunol 2013;33:456-465.
141. TP Stein, MD Schluter. Excretion of IL-6 by astronauts during spaceflight. Am J Phys 1994;266:E448-E452.
142. MA Brach, HJ Gruss, T Kaisho, Y Asano, T Hirano, F Herrmann. Ionizing radiation induces expression of interleukin 6 by human fibroblasts involving activation of nuclear factor-kappa B. J Biol Chem 1993;268:8466-8472.
143. J Grosse, E Warnke, F Pohl, NE Magnusson, M Wehland, M Infanger, C Eilles, D Grimm. Impact of sunitinib on human thyroid cancer cells. Cell Physiol Biochem 2013;32:154-170.

144. J Goyden, K Tawara, D Hedeen, JS Willey, JT Oxford, CL Jorcyk. The effect of OSM on MC3T3-E1 osteoblastic cells in simulated microgravity with radiation. PLoS One 2015;10:e0127230.
145. JS Alwood, K Yumoto, R Mojarrab, CL Limoli, EA Almeida, ND Searby, RK Globus. Heavy ion irradiation and unloading effects on mouse lumbar vertebral microarchitecture, mechanical properties and tissue stresses. Bone 2010;47:248-255.
146. K Yumoto, RK Globus, R Mojarrab, J Arakaki, A Wang, ND Searby, EA Almeida, CL Limoli. Short-term effects of whole-body exposure to (56)fe ions in combination with musculoskeletal disuse on bone cells. Radiat Res 2010;173:494-504.
147. SA Lloyd, ER Bandstra, JS Willey, SE Riffle, L Tirado-Lee, GA Nelson, MJ Pecaut, TA Bateman. Effect of proton irradiation followed by hindlimb unloading on bone in mature mice: a model of long-duration spaceflight. Bone 2012;51:756-764.
148. D Xu, X Zhao, Y Li, Y Ji, J Zhang, J Wang, X Xie, G Zhou. The combined effects of X-ray radiation and hindlimb suspension on bone loss. J Radiat Res 2014;55:720-725.
149. LC Shackelford, AD LeBlanc, TB Driscoll, HJ Evans, NJ Rianon, SM Smith, E Spector, DL Feeback, D Lai. Resistance exercise as a countermeasure to disuse induced bone loss. J Appl Physiol 2004;97:119-129.
150. DL Belavy, T Miokovic, G Armbrecht, J Rittweger, D Felsenberg. Resistive vibration exercise reduces lower limb muscle atrophy during 56-day bed-rest, J Musculoskelet Neuronal Interact 2009;9:225-235.
151. Y Yang, M Baker, S Graf, J Larson, VJ Caiozzo. Hypergravity resistance exercise: the use of artificial gravity as potential countermeasure to microgravity. J Appl Physiol 2007;103:1879-1887.
152. JH Siamwala, PC Lee, BR Macias, AR Hargens. Lower body negative pressure restores leg bone microvascular flow to supine levels during head down tilt. J Appl Physiol (2015).
153. DL Belavy, G Armbrecht, U Gast, CA Richardson, JA Hides, D Felsenberg. Countermeasures against lumbar spine deconditioning in prolonged bed rest: resistive exercise with and without whole body vibration. J Appl Physiol 2010;109:1801-1811.
154. DL Belavy, G Beller, G Armbrecht, FH Perschel, R Fitzner, O Bock, H Borst, C Degner, U Gast, D Felsenberg. Evidence for an additional effect of whole-body vibration above resistive exercise alone in preventing bone loss during prolonged bed rest. Osteoporos Int 2011;22:1581-1591.
155. DL Belavy, SJ Wilson, G Armbrecht, J Rittweger, D Felsenberg, CA Richardson. Resistive vibration exercise during bed-rest reduces motor control changes in the lumbo-pelvic musculature. J Electromyogr Kinesiol 2012;22:21-30.
156. D Blottner, M Salanova, B Puttmann, G Schiffl, D Felsenberg, B Buehring, J Rittweger. Human skeletal muscle structure and function preserved by vibration muscle exercise following 55 days of bed rest. Eur J Appl Physiol 2006;97:261-271.
157. SR Zwart, GE Crawford, PL Gillman, G Kala, AS Rodgers, A Rogers, AM Inniss, BL Rice, K Ericson, S Coburn, Y Bourbeau, E Hudson, G Mathew, DE Dekerlegand, CF Sams, MA Heer, WH Paloski, SM Smith. Effects of 21 days of bed rest, with or without artificial gravity, on nutritional status of humans. J Appl Physiol 2009;107:54-62.
158. AD LeBlanc, TB Driscol, LC Shackelford, HJ Evans, NJ Rianon, SM Smith, DL Feeback, D Lai. Alendronate as an effective countermeasure to disuse induced bone loss. J Musculoskelet Neuronal Interact 2002;2:335-343.
159. A Okada, J Ichikawa, K Tozawa. Kidney stone formation during space flight and long-term bed rest. Clin Calcium 2011;21:1505-1510.
160. J Rittweger, HM Frost, H Schiessl, H Ohshima, B Alkner, P Tesch, D Felsenberg. Muscle atrophy and bone loss after 90 days' bed rest and the effects of flywheel resistive exercise and pamidronate: results from the LTBR study. Bone 2005;36:1019-1029.
161. DR Lockwood, JM Vogel, VS Schneider, SB Hulley. Effect of the diphosphonate EHDP on bone mineral metabolism during prolonged bed rest. J Clin Endocrinol Metab 1975;41:533-541.
162. L Schultheis, CB Ruff, S Rastogi, S Bloomfield,

HA Hogan, N Fedarko, M Thierry-Palmer, J Ruiz, F Bauss, JR Shapiro. Disuse bone loss in hindquarter suspended rats: partial weightbearing, exercise and ibandronate treatment as countermeasures. J Gravit Physiol 2000;7:P13-P14.
163. J Shapiro, B Smith, T Beck, P Ballard, M Dapthary, K BrintzenhofeSzoc, J Caminis. Treatment with zoledronic acid ameliorates negative geometric changes in the proximal femur following acute spinal cord injury. Calcif Tissue Int 2007;80:316-322.
164. RA Scheuring, CH Mathers, JA Jones, ML Wear. Musculoskeletal injuries and minor trauma in space: incidence and injury mechanisms in U.S. astronauts. Aviat Space Environ Med 2009;80:117-124.
165. MA Schmidt, TJ Goodwin. Personalized medicine in human space flight: using Omics based analyses to develop individualized countermeasures that enhance astronaut safety and performance. Metabolomics 2013;9:1134-1156.
166. T Nakamura, M Ito, J Hashimoto, K. Shinomiya, Y Asao, K Katsumata, H Hagino, T Inoue, T Nakano, H Mizunuma. MOVEST Study Group, Clinical efficacy and safety of monthly oral ibandronate 100 mg versus monthly intravenous ibandronate 1 mg in Japanese patients with primary osteoporosis. Osteoporos Int (2015).
167. J Boehrs, RS Zaharias, J Laffoon, YJ Ko, GB Schneider. Three-dimensional culture environments enhance osteoblast differentiation. J Prosthodont 2008;17:517-521.
168. GB Schneider, JK Boehrs, JV Hoopes, DA Seabold. Use of 3-dimensional environments to engineer osseous-like tissue. J Dev Biol Tissue Eng 2011;3:42-47.
169. JA Broderick, PD Zamore. MicroRNA therapeutics. Gene Ther 2011;18:1104-1110.
170. J Chen, M Qiu, C Dou, Z Cao, S Dong. MicroRNAs in bone balance and osteoporosis. Drug Dev Res (2015).
171. SM Smith, M Heer, LC Shackelford, JD Sibonga, J Spatz, RA Pietrzyk, EK Hudson, SR Zwart. Bone metabolism and renal stone risk during International Space Station missions. Bone 2015;81:712-720.
172. SA Lloyd, ND Travis, T Lu, TA Bateman. Development of a low-dose antiresorptive drug regimen reveals synergistic suppression of bone formation when coupled with disuse. J Appl Physiol 2008;104:729-738.
173. SA Lloyd, SE Morony, VL Ferguson, SJ Simske, LS Stodieck, KS Warmington, EW Livingston, DL Lacey, PJ Kostenuik, TA Bateman. Osteoprotegerin is an effective countermeasure for spaceflight-induced bone loss in mice. Bone 2015;81:562-572.
174. P Ghosh, JN Stabley, BJ Behnke, MR Allen, MD Delp. Effects of spaceflight on the murine mandible: possible factors mediating skeletal changes in non-weight bearing bones of the head. Bone 2016;83:156-161.
175. X Ma, J Pietsch, M Wehland, H Schulz, K Saar, N Hubner, J Bauer, M. Braun, A Schwarzwalder, J Segerer, M Birlem, A Horn, R Hemmersbach, K Wasser, J Grosse, M Infanger, D Grimm. Differential gene expression profile and altered cytokine secretion of thyroid cancer cells in space. FASEB J 2014;28:813-835.
176. E Mulder, G Clement, D Linnarsson, WH Paloski, FP Wuyts, J Zange, P Frings-Meuthen, B Johannes, V Shushakov, M Grunewald, N Maassen, J Buehlmeier, J Rittweger. Musculoskeletal effects of 5 days of bed rest with and without locomotion replacement training. Eur J Appl Physiol 2015;115:727-738.
177. DL Belavy, N Baecker, G Armbrecht, G Beller, J Buehlmeier, P Frings-Meuthen, J Rittweger, HJ Roth, M Heer, D. Felsenberg. Serum sclerostin and DKK1 in relation to exercise against bone loss in experimental bed rest. J Bone Miner Metab (2015).
178. C Yang, J Chen, F Wu, J Li, P Liang, H Zhang, H Wang, Y Li, Y Wan, L Qin, KS Liang, Z Dai, Y Li. Effects of 60-day head-down bed rest on osteocalcin, glycolipid metabolism and their association with or without resistance training. Clin Endocrinol 2014;81:671-678.
179. G Tamma, A Di Mise, M Ranieri, M Svelto, R Pisot, G Bilancio, P Cavallo, NG De Santo, M Cirillo, G Valenti. A decrease in aquaporin 2 excretion is associated with bed rest induced high calciuria. J Transl Med 2014;12:133.
180. O Kos, RL Hughson, DA Hart, G Clement, P Frings-Meuthen, D Linnarsson, WH Paloski, J

Rittweger, F Wuyts, J Zange, RM Gorczynski. Elevated serum soluble CD200 and CD200R as surrogate markers of bone loss under bed rest conditions. Bone 2014;60:33-40.
181. JM Spatz, EE Fields, EW Yu, P Divieti Pajevic, ML Bouxsein, JD Sibonga, SR Zwart, SM Smith. Serum sclerostin increases in healthy adult men during bed rest. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:E1736-E1740.
182. N Baecker, P Frings-Meuthen, M Heer, J Mester, AM Liphardt. Effects of vibration training on bone metabolism: results from a short-termed rest study. Eur J Appl Physiol 2012;112:1741-1750.
183. G Armbrecht, DL Belavy, M Backstrom, G Beller, C Alexandre, R Rizzoli, D Felsenberg. Trabecular and cortical bone density and architecture in women after 60 days of bed rest using high-resolution pQCT: WISE 2005. J Bone Miner Res 2011;26:399-2410.
184. G Beller, DL Belavy, L Sun, G Armbrecht, C Alexandre, D Felsenberg. WISE-2005: bed-rest induced changes in bone mineral density in women during 60 days simulated microgravity. Bone 2011;49:858-866.
185. SR Zwart, SL Booth, JW Peterson, Z Wang, SM Smith. Vitamin K status in spaceflight and ground-based models of spaceflight. J Bone Miner Res 2011;26:948-954.
186. DL Belavy, G Beller, Z Ritter, D Felsenberg. Bone structure and density via HRpQCT in 60d bed-rest, 2-years recovery with and without countermeasures. J Musculoskelet Neuronal Interact 2011;11:215-226.

ΟΣΤΟΥΝ (2021) 28 (3): 137-146 Ανασκόπηση

Επιπτώσεις της πανδημίας COVID-19 στην αντιμετώπιση ασθενών με κατάγματα ευθραυστότητας του ισχίου

Η.Δ. ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ[1], ΑΓ. ΚΑΣΠΙΡΗΣ[2], Δ. ΝΤΟΥΡΑΝΤΩΝΗΣ[1], Σ. ΚΩΤΣΕΛΑ[3], Γ. ΚΟΛΛΙΤΣΙΔΑΣ[4], Δ. ΜΕΛΙΣΣΑΡΙΔΟΥ[5], Η. ΒΑΣΙΛΕΙΑΔΗΣ[6], Ε. ΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΣ[7]

[1]Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα
[2]Τμήμα Ορθοπαιδικής Έρευνας, Εργαστήριο Μοριακής Φαρμακολογίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα
[3]Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας», Πάτρα
[4]Ορθοπαιδική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Ανατολικής Αχαΐας, Αίγιον
[5]Α΄ Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα
[6]Γ΄ Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα
[7]Β΄ Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Περίληψη

Η οξεία αναπνευστική νόσος, που προκαλείται από τον κορωνοϊό SARS-Cov-2 (Coronavirus Disease/COVID-19), έχει δημιουργήσει συνθήκες πρωτοφανούς πίεσης στα συστήματα υγείας. Εν μέσω πανδημίας, η διαχείριση ασθενών με κατάγματα ευθραυστότητας του ισχίου, που τυπικά αποτελούν ευπαθή υπερήλικα άτομα με σοβαρές συνυπάρχουσες παθήσεις, αποτελεί ένα δυσεπίλυτο υγειονομικό πρόβλημα με πολλαπλές παραμέτρους. Η συν-νοσηρότητα αυτών των καταγμάτων με COVID-19 λοίμωξη φαίνεται ότι αυξάνει δραματικά το ήδη σημαντικό ποσοστό βραχυπρόθεσμης θνητότητας, το οποίο σε κάποιες μελέτες φτάνει έως και 36.8%, ενώ η δυσκολία εξασφάλισης πόρων για την αναγκαία έγκαιρη χειρουργική αντιμετώπιση, οδηγεί σε περαιτέρω αύξηση της νοσηρότητας. Επιπροσθέτως, η εφαρμογή περιοριστικών μέτρων και εθνικών lockdown με στόχο την ανάσχεση της πανδημίας και τη μείωση της συνολικής νοσηρότητας δεν φαίνεται να έχει σημαντική επίδραση στην ελάπωση των εισαγωγών ασθενών με κατάγματα ευθραυστότητας του ισχίου. Αντιθέτως, τα μέτρα αυτά ίσως να δημιουργούν πρόσθετα προβλήματα, τόσο στην πρόληψη, όσο και στη μετεγχειρητική αποκατάσταση των καταγματιών, εισάγοντας ψυχοκοινωνικές παραμέτρους που εμπλέκονται στη διαχείρισή τους. Σε πολλές περιπτώσεις οι ηλικιωμένοι παραμένουν για διάφορους λόγους απομονωμένοι στην οικία τους και αποκομμένοι από ιατρικές υπηρεσίες ή άλλου τύπου φροντίδα, μεγεθύνοντας την πιθανότητα πτώσης και επανακατάγματος. Ενόψει των επόμενων κυμάτων πανδημίας θα πρέπει να υπάρξει σαφής πρόβλεψη και στόχευση στην αντιμετώπιση των καταγμάτων ευθραυστότητας του ισχίου σε πολλαπλά επίπεδα.

Λέξεις κλειδιά: Ισχίο, Κάταγμα ευθραυστότητας, Κορωνοϊός, COVID-19, Lockdown

Impact of COVID-19 pandemic on the optimal management of patients with fragility hip fractures

I.D. ILIOPOULOS[1], A. KASPIRIS[2], D. NTOURANTONIS[1], S. KOTSELA[3], G. KOLLITSIDAS[4], D. MELISSARIDOU[5], E. VASILIADIS[6], E. CHRONOPOULOS[7]

[1]Orthopaedic Department, "Rion" University Hospital and Medical School, School of Health Sciences, University of Patras, Patras
[2]Laboratory of Molecular Pharmacology, Department of Orthopaedic Research, School of Health Sciences, University of Patras, Patras
[3]Department of General Surgery, "Agios Andreas" General Hospital of Patras-NHS, Patras
[4]Department of Trauma and Orthopaedics, Eastern Achaia General Hospital of Aigion -NHS, Aigion
[5]First Department of Orthopaedic Surgery, "ATTIKON" University Hospital and Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens
[6]Third Department of Orthopaedic Surgery, "KAT" University Hospital and Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens
[7]Second Orthopaedic Department, "Agia Olga" University Hospital and Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens

Summary

The global Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic resulted in major disruption in hip fracture services and has affected the prevention and care of osteoporosis, that consists one of the most common chronic diseases. Healthcare systems were overstretched and general recommendations were urging people to avoid hospitals unless necessary. However, this frail patient group requires specialized care, and disruption in services is likely to result in increased morbidity, mortality, and long-term healthcare costs. Additionally, it was reported that when fragility hip fractures, that where usually accompanied by systemic co-morbidities like hypertension, diabetes, and pre-existent lung diseases, were implicated by COVID-19 infection, led to elevated morbidity and mortality rate, reaching up to 36.8%. Compared to admissions in patients over 60 years old it was observed, that the incidence of admissions for fragility fractures presented limited reduction during the same period of the previous year. Moreover, the profound changes in social behavior and mobility, as well as social distancing during the COVID-19 pandemic have largely affected not only people's mental health and psychological well-being, but also the ability of the vulnerable geriatric orthopedic population to receive optimal care for their osteoporotic defects. Since the health and social care services' disruption was directly correlated with sustained impact on early prediction, prevention and protection of hip fractures during the COVID-19 pandemic, it would be crucial to provide satisfactory health care and outcomes for this vulnerable patient group. Herein, we discuss challenges and strategies in the management of osteoporosis and fragility fracture care during COVID-19 pandemic.

Keywords: Hip, Fragility Fractures, COVID-19, Lockdown

Εισαγωγή

Το έτος 2020 χαρακτηρίστηκε αναμφίβολα από μία πρωτόγνωρη κοινωνική, οικονομική και υγειονομική αναταραχή σε παγκόσμιο επίπεδο. Η οξεία αναπνευστική νόσος που προκαλείται από τον κορωνοϊό SARS-Cov-2 (Coronavirus Disease/COVID-19) εμφανίστηκε για πρώτη φορά στην πόλη Wuhan της Κίνας τον Δεκέμβρη του 2019 [1] και εξαπλώθηκε ραγδαία σε όλη την υφήλιο δημιουργώντας συνθήκες πρωτοφανούς πίεσης στα συστήματα υγείας, σε μια κατάσταση που βρίσκεται ακόμα εν εξελίξει [2]. Στο αρχικό της στάδιο, η κρίση αυτή αντιμετωπίστηκε με διαφορετική φιλοσοφία από τις κατά τόπους υγειονομικές και πολιτικές αρχές, αλλά καθώς έρχονταν στο φως νέα επιδημιολογικά δεδομένα, οι περισσότερες χώρες τελικά υιοθέτησαν κάποιου τύπου περιοριστικά μέτρα που έφταναν μέχρι γενικευμένο lockdown της κοινωνικής και οικονομικής δραστηριότητας των πολιτών [3].

Όσον αφορά τις παροχές υγείας, ο μεγάλος όγκος των ασθενών με λοίμωξη COVID-19 και η ανάγκη εξασφάλισης των ενδεδειγμένων μέσων περίθαλψης, οδήγησαν τα συστήματα υγείας σε σημαντικές ανακατατάξεις ως προς τους διαθέσιμους πόρους, τόσο σε ανθρώπινο δυναμικό, όσο και σε υλικοτεχνικό εξοπλισμό και κλίνες [4]. Σε πολλές περιπτώσεις, οι χώροι των χειρουργείων μετατράπηκαν σε χώρους νοσηλείας ασθενών με σοβαρή νόσο COVID-19 και ειδικότητες πρώτης γραμμής όπως οι αναισθησιολόγοι αφοσιώθηκαν αποκλειστικά στους ασθενείς αυτούς. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα να περιορίζονται σημαντικά οι λειτουργικές χειρουργικές αίθουσες με άμεσο αντίκτυπο στην αντιμετώπιση ασθενών με μείζονες χειρουργικές παθήσεις και τραυματιών που χρήζουν χειρουργικής θεραπείας.

Μία ειδική κατηγορία τέτοιων ασθενών αποτελούν οι ασθενείς με κατάγματα ευθραυστότητας του ισχίου (ΚΕΙ), τα οποία αποτελούν μείζον ζήτημα δημόσιας υγείας λόγω της συνεχώς αυξανόμενης γήρανσης του πληθυσμού και της σημαντικής κοινωνικοοικονομικής επιβάρυνσης που προκαλούν [3]. Είναι κοινώς αποδεκτό ότι η αντιμετώπιση των ΚΕΙ είναι μια δύσκολη διαδικασία που απαιτεί διεπιστημονική, ολιστική προσέγγιση του ασθενούς ώστε να επιτευχθεί το βέλτιστο αποτέλεσμα [5]. Υπό τις παρούσες συνθήκες, ο συνδυασμός της γενικότερης ευπάθειας του συγκεκριμένου πληθυσμού ασθενών, του ΚΕΙ ως κλινική οντότητα και των παρελκόμενων της πανδημίας, έχει δημιουργήσει ένα δυσεπίλυτο υγειονομικό πρόβλημα με πολλαπλές παραμέτρους που συγκεντρώνει το ενδιαφέρον της διεθνούς βιβλιογραφίας [6].

Κάταγμα ευθραυστότητας του ισχίου σε COVID-19 θετικό ασθενή

Οι ασθενείς με ΚΕΙ είναι συνήθως ευπαθή υπερήλικα άτομα με σοβαρές συνυπάρχουσες παθήσεις που επηρεάζουν τη γενική τους διαχείριση, το ποσοστό επιβίωσης και τη λειτουργική τους αποκατάσταση. Είναι χαρακτηριστικό ότι όταν σε αυτούς τους ασθενείς επισυμβεί το κάταγμα, ο σχετικός κίνδυνος θανάτου αυξάνεται κατά πέντε με οχτώ φορές για το πρώτο τρίμηνο μετά την κάκωση και η συνολική θνητότητα υπολογίζεται μεταξύ 6.1-9% στον ένα μήνα και 30-36% στον ένα χρόνο [5], ποσοστά συγκρίσιμα με το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και τον καρκίνο του μαστού [7]. Υπάρχουν μάλιστα και βιβλιογραφικές αναφορές που εξειδικεύουν περαιτέρω το ποσοστό της θνητότητας προσδιορίζοντάς το στο 15-30% για τους ασθενείς στην κοινότητα και ένα ποσοστό που φτάνει το 55% για τους ασθενείς κλειστών δομών [8]. Από την άλλη μεριά, ο νέος κορωνοϊός φαίνεται επίσης να επηρεάζει δυσανάλογα τους ηλικιωμένους και άτομα με συνοδές παθήσεις, ενώ ασθενείς που ζουν σε κλειστές δομές φιλοξενίας αντιπροσωπεύουν το 50% των θανάτων από COVID-19 παγκοσμίως [9].

Η συννοσηρότητα των ΚΕΙ με COVID-19 λοίμωξη (COVID-19 {+} ασθενείς) φαίνεται ότι πολλαπλασιάζει τον διεγχειρητικό και αναισθησιολογικό κίνδυνο για τον ασθενή και τελικά αυξάνει το ήδη σημαντικό ποσοστό θνητότητας σε σχέση με ασθενείς στους οποίους δεν ανιχνεύεται ο SARS-Cov-2 (COVID-19 {-} ασθενείς) [10]. Σε πρόσφατη δημοσίευση από το Ηνωμένο Βασίλειο οι Arafa και συν. [11] μελέτησαν αναδρομικά το ποσοστό βραχυπρόθεσμης θνητότητας (30 ημερών) τριών ομάδων ασθενών με ΚΕΙ. Συγκεκριμένα συνέκριναν ασθενείς από τη χρονική περιόδο Μαρτίου-Μαΐου του 2019 (εκτός πανδημίας) και την αντίστοιχη περιόδο του 2020 (εντός πανδημίας) οι οποίοι διαχωρίστηκαν περαιτέρω σε COVID-19 {+} και COVID-19 {-} ασθενείς. Οι συγγραφείς αναφέρουν πολύ υψηλό ποσοστό θνητότητας, εώς και 36.8% για την COVID-19 {+} ομάδα έναντι 11.5% για τους COVID-19 {-} ασθενείς και 11.7% για τους ασθενείς της περιόδου Μαρτίου-Μαΐου του 2019. Σε αντίστοιχες μελέτες, οι Archer και συν. [11] αναφέρουν ποσοστό βραχυπρόθεσμης θνητότητας 22.2% για 18 ασθενείς με ΚΕΙ και θετικό τεστ για τον νέο κορωνοϊό, ενώ οι Muñoz Vives και συν. [12] σε παρόμοια ομάδα 23 ασθενών δημοσίευσαν ποσοστό θνητότητας 30 ημερών 30.4%.

Ανεξάρτητα όμως από τη λοίμωξη COVID-19, η πτώση του ποσοστού βραχυπρόθεσμης επιβίωσης στους ασθενείς αυτούς πιθανώς αντικατοπτρίζει και συνθήκες κορεσμού της δυνατότητας παροχής ενδεδειγμένων υπηρεσιών περίθαλψης από συστήματα υγείας που έχουν κατακλυστεί από COVID-19 νοσηρότητα. Χαρακτηριστικό είναι το εύρημα των Arafa και συν. [11], οι οποίοι αναφέρουν σημαντική αύξηση του ποσοστού των ενδονοσοκομειακών πτώσεων κατά τη διάρκεια της νοσηλείας ασθενών με ΚΕΙ το 2020 σε σχέση με τους ασθενείς της αντίστοιχης περιόδου του 2019 (7.2% έναντι 0%). Οι συγγραφείς σχολιάζουν ότι το γεγονός αυτό μπορεί να αποδοθεί σε έλλειψη προσωπικού, την απομόνωση των COVID-19 {+} ή συμπτωματικών ασθενών και του χρόνου που απαιτείτο ώστε να τηρηθούν οι προβλεπόμενες διαδικασίες προστασίας του προσωπικού μέχρι να είναι σε θέση να προσφέρει βοήθεια.

Η διαφορετική δυνατότητα ανταπόκρισης στις υγειονομικές ανάγκες μεταξύ διαφορετικών χωρών ή ακόμα και μεταξύ διαφορετικών νοσοκομειακών ιδρυμάτων εντός της ίδιας χώρας, ίσως εξηγεί τη διχογνωμία που καταγράφεται στη βιβλιογραφία ως προς το ποσοστό θνητότητας COVID-19 {-} ασθενών με ΚΕΙ σε περίοδο πανδημίας. Χαρακτηριστικά, σε μια μελέτη 68 ασθενών ενός νοσοκομείου του NHS στο East Sussex, Hastings του Ηνωμένου Βασιλείου [14], οι Malik-Tabassum και συν. ανέφεραν ποσοστό θνητότητας 30 ημερών 8.8% για την περίοδο Μαρτίου-Μαΐου 2020 με μόνο μία περίπτωση COVID-19 {+} ασθενή. Αντίθετα, οι Williams και Kumar [15] σε συγκριτική αναδρομική μελέτη 2 ομάδων ασθενών του νοσοκομείου Queen Elizabeth του Λονδίνου, ανέφεραν σχεδόν διπλάσιο ποσοστό βραχυπρόθεσμης θνητότητας για τους ασθενείς της προ - πανδημίας περιόδου σε σχέση με αυτούς της εντός-πανδημίας περιόδου (13.3% έναντι 6.6%) χωρίς να συμπεριληφθεί COVID-19 {+} ασθενής στο δείγμα. Οι συγγραφείς σχολίασαν το πολύ σοβαρό αντίκτυπο των μέτρων έκτακτης ανάγκης που έχουν επιβληθεί ως προς τη διαχείριση της πανδημίας, με αποτέλεσμα την αύξηση κατά 64% του χρόνου που απαιτείται από την εισαγωγή μέχρι να φτάσει ο ασθενής στο χειρουργείο.

Επίδραση των περιοριστικών μέτρων

Επιδημιολογία

Η εφαρμογή μέτρων περιορισμού των κοινωνικών επαφών και της κυκλοφορίας των πολιτών, που σε

πολλές χώρες έφτασε κατά περιόδους μέχρι τον καθολικό 'αποκλεισμό' οποιασδήποτε οικονομικής και κοινωνικής δραστηριότητας (εθνικό lockdown), θεωρήθηκε ένας τρόπος περιορισμού της διάδοσης του νέου κορωνοϊού και προστασίας των συστημάτων υγείας από την κατάρρευση [16]. Αν και τα μέτρα αυτά φάνηκε να έχουν θετική επίδραση στην ελάττωση των τραυματισμών υψηλής ενέργειας, με αναφερόμενη μείωση των εισαγωγών σε κέντρα τραύματος έως και 50%, η αποτελεσματικότητά τους ως προς τον περιορισμό των κακώσεων χαμηλής βίας που ως επί το πλείστον συμβαίνουν εντός της οικίας παραμένει αντικείμενο διχογνωμίας [17].

Οι Park και συν. [18] παρατήρησαν ότι ενώ ο συνολικός αριθμός των παραπομπών στο νοσοκομείο μειώθηκε κατά τη διάρκεια του lockdown, η πιθανότητα εισαγωγής των ασθενών που παραπέμπονταν αυξήθηκε. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι οι ασθενείς με ελάσσονος σημασίας τραυματισμούς είναι αυτοί που κυρίως ευθύνονται για την καταγραφόμενη μείωση των επισκέψεων στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών. Κατ' αυτό τον τρόπο ασθενείς με ΚΕΙ, που κατά κανόνα εισάγονται στο νοσοκομείο για χειρουργική αντιμετώπιση, αντιπροσωπεύουν σε πολλές περιπτώσεις το πιο συχνό αίτιο εισαγωγής και χειρουργικής επέμβασης κατά τη διάρκεια των περιοριστικών μέτρων [19-21]. Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξαν και οι Scott και συν. [21] εξετάζοντας μια χρονική περίοδο 40 ημερών το 2020 σε σχέση με την αντίστοιχη περίοδο το 2019. Ανέφεραν 42% μείωση στους μυοσκελετικούς τραυματισμούς και 36% μείωση των εισαγωγών προς χειρουργείο, αν και ο ημερήσιος αριθμός εισαγωγών των ασθενών με ΚΕΙ δεν διαφοροποιήθηκε. Αντίστοιχα ευρήματα δημοσίευσαν και οι Nunez και συν. [22] σε μια μελέτη χρονικής περιόδου 20 ημερών σε τριτοβάθμιο κέντρο τραύματος στην Ισπανία, όπου κατέγραψαν συνολική μείωση εισαγωγών τραύματος 25%, αλλά σταθερό αριθμό εισαγωγών με ΚΕΙ.

Αντιθέτως, μία πολυκεντρική μελέτη από 14 νοσοκομεία της Ιταλίας [23] εξέτασε χρονική περίοδο 40 ημερών και έδειξε ότι το συνολικό τραύμα μειώθηκε κατά 71% σε σχέση με την αντίστοιχη χρονική περίοδο του 2019, με 31% λιγότερες εισαγωγές ορθοπαιδικού τραύματος και 20% λιγότερες χειρουργικές επεμβάσεις για κατάγματα ισχίου. Ομοίως, οι Meniscalco και συν. [24] ανέφεραν μείωση 28.4% στην επίπτωση των ΚΕΙ κατά τη διάρκεια των περιοριστικών μέτρων μελετώντας στοιχεία 2 νοσοκομείων της Βόρειας Ιταλίας, ενώ σε μια μελέτη περιφερειακού κέντρου τραύματος της Ιρλανδίας [25], σε περίοδο 30 ημερών, καταγράφηκε επίσης μείωση των ΚΕΙ κατά 20% σε σχέση με το 2019.

Μια πιθανή εξήγηση για αυτή τη διχογνωμία που παρατηρείται μεταξύ των μελετητών σχετικά με την επίπτωση των ΚΕΙ εν μέσω lockdown, θα μπορούσε να δοθεί μέσω τοπικών διαφοροποιήσεων ως προς τα περιοριστικά μέτρα ή διαφορών ως προς το εξεταζόμενο χρονικό διάστημα. Παρόλα αυτά, υπάρχουν μελέτες [11] που καταγράφουν ακόμα και αύξηση στις εισαγωγές ασθενών με ΚΕΙ παρά τα ισχύοντα μέτρα εθνικού lockdown και περιορισμού κυκλοφορίας, υποδηλώνοντας μια μη-προβλέψιμη επίδραση των μέτρων ως προς την επίπτωση της συγκεκριμένης κλινικής οντότητας.

Θεραπεία

Η έγκαιρη χειρουργική αντιμετώπιση των ΚΕΙ έχει συσχετιστεί με βελτίωση της πρόγνωσης και σημαντικό όφελος των ασθενών ως προς τη συχνότητα των μετεγχειρητικών επιπλοκών και τη συνολική θνητότητα [26,27]. Για το λόγο αυτό, στα 6 σημεία των κατευθυντήριων οδηγιών της Βρετανικής Ορθοπαιδικής Εταιρίας που δημοσιεύθηκαν το 2007 (Μπλε Βιβλίο) [28] αναφέρονται η εισαγωγή του ασθενούς σε θάλαμο της Ορθοπεδικής κλινικής εντός τεσσάρων ωρών και η οριστική χειρουργική θεραπεία εντός 48 ωρών από την εισαγωγή. Παρόλα αυτά η πανδημία COVID-19 έχει προκαλέσει σε πολλές περιπτώσεις σημαντικές δυσκολίες στο να επιτευχθούν αυτοί οι στόχοι.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες στις περισσότερες χώρες [29-31] συνιστούν εισαγωγή στο Νοσοκομείο μόνο σε περιπτώσεις που είναι απολύτως απαραίτητο και χειρουργική αντιμετώπιση μόνο των παθήσεων που υπάρχει ισχυρή βιβλιογραφική τεκμηρίωση για ξεκάθαρο όφελος σε σχέση με τη συντηρητική θεραπεία. Υπό αυτές τις συνθήκες δημοσιεύθηκαν αναφορές από την Βρετανία [32] και την Κίνα [33] για ενδεχόμενη ένδειξη για συντηρητική θεραπεία ασθενών με ΚΕΙ ανάλογα με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων συνυπάρχουσας COVID-19 λοίμωξης. Η στρατηγική αυτή υιοθετήθηκε από τους Arafa και συν. [11] σε 2 περιπτώσεις ασθενών με ενδοθυλακικά ΚΕΙ, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά σε μια προσπάθεια να αποσυμφορηθούν τα χειρουργεία και να ελευθερωθούν κλίνες σύμφωνα με έκτακτες οδηγίες του NHS. Αυτό φάνηκε ότι είχε τα αντίθετα από

τα προσδοκώμενα αποτελέσματα, αφού και στις δυο περιπτώσεις η θεραπεία απέτυχε και οι ασθενείς κατέληξαν τελικά στο χειρουργείο, οπότε η στρατηγική αυτή θεωρήθηκε αντιπαραγωγική και εγκαταλείφθηκε. Αντίστοιχα πτωχά αποτελέσματα ανακοινώθηκαν και από τους Muñoz Vives και συν. [10] όπου 14 ημέρες μετά την εισαγωγή, η θνητότητα για τους COVID-19 {+} ασθενείς με ΚΕΙ που είχαν ακολουθήσει συντηρητική αγωγή ήταν 67% συγκριτικά με μόλις 4% για τους ασθενείς που είχαν χειρουργηθεί.

Για το λόγο αυτό σε διάφορα συστήματα υγείας η χειρουργική αντιμετώπιση ΚΕΙ σε COVID-19 {+} ασθενείς αποτελεί απόλυτη προτεραιότητα ακόμα και υπό το καθεστώς πίεσης και περιορισμένων πόρων [34]. Η εμπειρία της Βόρειας Ιταλίας, όπως δημοσιεύτηκε στη μελέτη των Catellani και συν. [35], έδειξε ότι η έγκαιρη χειρουργική αντιμετώπιση έχει σαν αποτέλεσμα τη σημαντική βελτίωση των αναπνευστικών παραμέτρων συμπτωματικών COVID-19 {+} ασθενών. Σε αυτές τις περιπτώσεις ο στόχος είναι να πραγματοποιηθεί χειρουργική επέμβαση εντός 24 ωρών ώστε να σταθεροποιηθεί ο ασθενής και να περιορισθεί η απώλεια αίματος και ο πόνος, με σκοπό τη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας και την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εισαγωγής στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

Πρόληψη και μετεγχειρητική περίοδος

Ακόμα και μετά από επιτυχή θεραπεία, το 50% των ασθενών με ΚΕΙ υποφέρουν από σημαντική έκπτωση της φυσικής κατάστασης και της ικανότητας αυτοεξυπηρέτησης που, στο 20% των περιπτώσεων, σχετίζεται με μακροχρόνια ιδρυματοποίηση και παράταση του χρόνου αποκατάστασης [36]. Τα άτομα αυτά εμφανίζουν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστούν ένα δεύτερο ΚΕΙ μετά το πρώτο, γεγονός που οδηγεί σε υψηλά ποσοστά μετεγχειρητικών επιπλοκών και κοινωνικοοικονομική επιβάρυνση για τους ασθενείς, τις οικογένειές τους και τα συστήματα υγείας [37]. Σύμφωνα με βιβλιογραφικές αναφορές [38] ο 10-ετής κίνδυνος εμφάνισης δεύτερου ΚΕΙ κυμαίνεται μεταξύ 11 και 15% με μεγαλύτερη πιθανότητα αυτό να συμβεί εντός του πρώτου έτους. Μάλιστα, σε πρόσφατη μελέτη 230 ασθενών [39], οι Batin και συν. βρήκαν ότι το 47.3% των δεύτερων καταγμάτων συνέβη εντός 12 μηνών από το πρώτο.

Γίνεται αντιληπτό λοιπόν ότι για μια σημαντική μερίδα ασθενών αυτό θα σημαίνει ένα δεύτερο ΚΕΙ εν μέσω πανδημίας COVID-19, με ότι αυτό συνεπάγεται ως προς τη νοσηρότητα, τις δυσκολίες αντιμετώπισης και την περαιτέρω πίεση των συστημάτων υγείας. Υπό αυτό το πρίσμα, η εφαρμογή μοντέλων άριστης πρακτικής [40] όσον αφορά την οργάνωση της φροντίδας μετά το κάταγμα μέσω διασυνδετικών Υπηρεσιών κατά της ευθραυστότητας και πρόληψης καταγμάτων (FLS) αποκτά μεγάλη σημασία. Οι κύριοι πυλώνες των Υπηρεσιών αυτών περιλαμβάνουν προγράμματα φυσικής αποκατάστασης και σωματικής άσκησης, σε συνδυασμό με φαρμακευτική αγωγή καταπολέμησης του αιτίου της ευθραυστότητας των οστών, της οστεοπόρωσης, και επεκτείνονται πέρα από την οξεία περίοδο ανάρρωσης [41]. Οι πρακτικές αυτές έχουν οδηγήσει σε σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης νέου κατάγματος και της σχετιζόμενης νοσηρότητας [42] και η συνέχιση της εφαρμογής τους σε συνθήκες πανδημίας μπορεί να αποδειχτεί αποφασιστικής σημασίας, εξοικονομώντας ιατρικό δυναμικό και πόρους.

Παρόλα αυτά, σε πολλές περιπτώσεις τα περιοριστικά μέτρα που επιβάλλονται για την ανάσχεση της διάδοσης του νέου κορωνοϊού δημιουργούν σημαντικά εμπόδια στην υλοποίηση των στόχων αυτών των υπηρεσιών, οι οποίες στηρίζονται στη μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών από διεπιστημονικές ομάδες επαγγελματιών υγείας και τη συνεργασία τους με τους ίδιους και τους οικείους τους [43]. Πολλοί ευπαθείς ηλικιωμένοι ζουν μόνοι τους σε συνθήκες σχετικής κοινωνικής απομόνωσης και η φροντίδα τους επαφίεται σε τακτικές επισκέψεις συγγενών ή γειτόνων που αναγκαστικά περιορίζονται σημαντικά υπό το καθεστώς απαγόρευσης της κυκλοφορίας επιτείνοντας αισθήματα εγκατάλειψης και παραίτησης [44]. Επιπροσθέτως, η αναστολή λειτουργίας γυμναστηρίων και χώρων σωματικής άσκησης σε συνδυασμό με ψυχολογικούς παράγοντες υποχρεώνουν τα άτομα αυτά σε έναν καθιστικό τρόπο ζωής εντός της οικίας που επιδεινώνει την ήδη επηρεασμένη φυσική τους κατάσταση και το αίσθημα του εγκλεισμού [45]. Αυτές οι συνθήκες ελλιπούς φροντίδας και φυσικής και ψυχολογικής κατάπτωσης οδηγούν σε μια γενικότερη αποδιοργάνωση, κάτι που πιθανώς εξηγεί την αύξηση τραυματικών πτώσεων ηλικιωμένων ατόμων εντός της οικίας που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της πανδημίας [46].

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης αποτελεί έναν πολύ κρίσιμο παράγοντα πρόληψης επόμενου κατάγματος και ολιστικής αντιμετώπισης

αυτών των ασθενών και θα πρέπει να ξεκινήσει το συντομότερο δυνατό σε συνδυασμό με τακτική ιατρική παρακολούθηση [47]. Στις περισσότερες περιπτώσεις αυτό σημαίνει επισκέψεις σε εξωτερικά ιατρεία νοσοκομείων ή ιδιώτες ιατρούς και θεωρείται προαπαιτούμενο για την επιτυχία της θεραπείας, αφού είναι αποδεδειγμένο ότι η πτωχή συμμόρφωση στην αγωγή αποτελεί βασικό παράγοντα αποτυχίας και επανακατάγματος [48]. Παρόλα αυτά, κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 έχει διαπιστωθεί μια εν γένει προβληματική πρόσβαση των ασθενών σε υπηρεσίες υγείας, είτε αυτό αφορά Νοσοκομεία είτε αφορά άλλες δομές πρωτοβάθμιας φροντίδας ή ιδιώτες [49-51]. Το γεγονός αυτό οφείλεται σε έναν συνδυασμό παραγόντων που έχουν να κάνουν τόσο με τον αναπόφευκτο κορεσμό των συστημάτων υγείας, όσο και με ψυχοκοινωνικές προεκτάσεις της υγειονομικής κρίσης και των επιβαλλόμενων μέτρων απαγόρευσης της κυκλοφορίας [52,53]. Σε πρόσφατη μελέτη του CDC των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής [54] εκτιμάται ότι μέχρι τον Ιούνιο του 2020, το 41% των ενηλίκων στις ΗΠΑ είχε καθυστερήσει ή αναβάλει την αναζήτηση ιατρικής φροντίδας εξαιτίας φόβου επαφής με το νέο κορωνοϊό. Μάλιστα, σε δημοσίευση περιστατικού [55] αναφέρεται η περίπτωση διαγνωσμένου ΚΕΙ που παραπέμφθηκε στο εφημερεύον νοσοκομείο για περαιτέρω αντιμετώπιση, αλλά η ασθενής αρνήθηκε και παρέμεινε στην οικία της. Όταν τελικά έφτασε στο νοσοκομείο, 8 ημέρες μετά τη διάγνωση, διαπιστώθηκε αγγειακή επιπλοκή με εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση στο πάσχον σκέλος.

Τα δεδομένα στην Ελλάδα

Όσον αφορά την κατάσταση στον ελλαδικό χώρο, υπάρχουν περιορισμένες βιβλιογραφικές αναφορές επί του θέματος, με δύο δημοσιεύσεις που επικεντρώνονται κυρίως στο ζήτημα της επίδρασης των περιοριστικών μέτρων στην επίπτωση των ΚΕΙ.

Οι Κουτσερίμπας και συν. [56] ανακοίνωσαν στοιχεία από δύο μεγάλα νοσοκομεία (Βενιζέλειο Ηρακλείου Κρήτης και 251 ΓΝΑ) για την περίοδο Μαρτίου-Μαΐου του 2020 σε σχέση με την αντίστοιχη περίοδο του 2019. Κατέγραψαν 66 ΚΕΙ έναντι 85 του προηγούμενου έτους, κάτι που αντιστοιχεί σε μείωση της επίπτωσης κατά 43% ενώ, η μέση ηλικία των εισαχθέντων προς χειρουργείο καταγματιών ήταν σημαντικά μεγαλύτερη (68% άνω των 65 το 2020, 57.6% το 2019). Αντίστοιχα αποτελέσματα δημοσίευσαν και οι Κενανίδης και συν. [57] σε γράμμα προς τον εκδότη του περιοδικού Injury. Αναφέρουν συνολική μείωση κατά 90% των εισαγωγών στην Ορθοπεδική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Παπαγεωργίου κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα εφαρμογής lockdown στη Θεσσαλονίκη, σε σύγκριση με τον αντίστοιχο μήνα του 2019. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι η μείωση αυτή αφορούσε και τους γηριατρικούς ασθενείς με ΚΕΙ, κάτι που δεν ήταν αναμενόμενο αφού η πλειοψηφία αυτών των καταγμάτων συμβαίνει εντός της οικίας. Σε μια προσπάθεια εξήγησης του φαινομένου αυτού υπογραμμίζεται ο πιθανός αντίκτυπος της πανδημίας στον τρόπο ζωής και τη ψυχολογία των ηλικιωμένων ατόμων σε βαθμό τέτοιο που να περιορίζεται η κινητικότητα των ατόμων ακόμα και εντός της οικίας. Η άποψη αυτή ενισχύεται από το γεγονός ότι τον δεύτερο μήνα, καθώς οι ασθενείς εξοικειώνονταν με τις συνθήκες της πανδημίας, η συχνότητα των ΚΕΙ επανήλθε στα προ-πανδημίας επίπεδα.

Συμπεράσματα

Παρά την προσπάθεια αποσυμφόρησης των συστημάτων υγείας με την εφαρμογή εκτεταμένων μέτρων περιορισμού της κυκλοφορίας, οι πτώσεις εντός της οικίας και τα ΚΕΙ εξακολουθούν να παραμένουν ένας σημαντικός κίνδυνος για τα ευπαθή ηλικιωμένα άτομα. Εν μέσω εξάρσεων COVID-19 νοσηρότητας, η ανάγκη έγκαιρης χειρουργικής αποκατάστασης σε συνθήκες έλλειψης διαθέσιμων πόρων και η εκτόξευση του ποσοστού βραχυπρόθεσμης θνητότητας στις περιπτώσεις συννοσηρότητας με Sars-Cov-2 λοίμωξη, καθιστούν τη διαχείριση ασθενών με ΚΕΙ κεντρικό υγειονομικό ζήτημα.

Στον στρατηγικό σχεδιασμό ενόψει επόμενων κυμάτων πανδημίας θα πρέπει να υπάρξει σαφής πρόβλεψη και στόχευση στην αντιμετώπιση αυτών των καταγμάτων ως προς δύο κύριους άξονες. Πρώτον, τη διαθεσιμότητα πόρων για χειρουργική θεραπεία και την αντιμετώπιση του ασθενούς το συντομότερο δυνατό, ώστε να μειωθεί το ποσοστό επιπλοκών και να ελαττωθεί ο χρόνος νοσηλείας. Δεύτερον, την προστασία των ασθενών από COVID-19 νοσηρότητα, με νοσηλεία σε κατάλληλα στελεχωμένες και εξοπλισμένες μονάδες περίθαλψης όπου τηρούνται αυστηρά πρωτόκολλα αποφυγής διασποράς του νέου κορωνοϊού.

Επιπροσθέτως, δεν θα πρέπει να παραβλέπεται η χρησιμότητα υπηρεσιών φροντίδας μετά το κάταγμα και πρόληψης πτώσεων και επανακαταγμάτων. Η συ-

στηματοποίηση της μακροχρόνιας παρακολούθησης των ασθενών και η διασφάλιση επαρκούς συμμόρφωσης ως προς προγράμματα φυσικής αποκατάστασης και φαρμακευτικής αντιοστεοπορωτικής αγωγής, μπορεί να αποδειχθούν καθοριστικής σημασίας εν μέσω πανδημίας, περιορίζοντας την επιβάρυνση τόσο προς τους ασθενείς και τους οικείους τους, όσο και προς τα συστήματα υγείας.

Correspondence
Ilias D. Iliopoulos,
Orthopaedic Department, "Rion" University Hospital and Medical School, School of Health Sciences, University of Patras, Patras, University of Patras, 265 04 Patras, Greece
E-mail: iliopoulos.d.il@gmail.com

Αλληλογραφία
Ηλίας Δ. Ηλιόπουλος,
Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική,
Ιατρική Σχολή, Σχολή Επιστημών Υγείας,
Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα
E-mail: iliopoulos.d.il@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet, vol. 395, no. 10223, pp. 497-506, Feb. 2020.
2. Coronavirus disease (COVID-19). [Online]. Available: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019.
3. National Hip Fracture Database (NHFD) annual report 2019 | RCP London. [Online]. Available: https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-hip-fracture-database-nhfd-annual-report-2019.
4. MM Scarlat and AF Mavrogenis. Orthopaedic Surgery during COVID pandemic and consequent Changes in our professional environment. Int Orthop, vol. 44, no. 9, pp. 1607-1609, Sep. 2020.
5. Overview | Hip fracture: management | Guidance | NICE." [Online]. Available: https://www.nice.org.uk/guidance/cg124.
6. V Kumar Jain, H Lal, M Kumar Patralekh, R Vaishya. Fracture management during COVID-19 pandemic: A systematic review. J Clin Orthop Trauma, vol. 11, pp. S431-S441, 2020.
7. Hip fracture | Royal College of Physicians of London - RCP | Search results page 1 | Evidence search | NICE." [Online]. Available: https://www.evidence.nhs.uk/search?om=[%7B%22srn%22:[%22Royal College of Physicians of London - RCP%22]%7D]&q=hip+fracture&sp=on.
8. Conley RB, Adib G, Adler RA, et al. Secondary Fracture Prevention: Consensus Clinical Recommendations from a Multistakeholder Coalition. J Bone Miner Res, vol. 35, no. 1, pp. 36-52, 2020.
9. Mortality associated with COVID-19 outbreaks in care homes: early international evidence - Resources to support community and institutional Long-Term Care responses to COVID-19. [Online]. Available: https://ltccovid.org/2020/04/12/mortality-associated-with-covid-19-outbreaks-in-care-homes-early-international-evidence/
10. Muñoz Vives JM, Jornet-Gibert M, Cámara-Cabrera J, et al. Mortality Rates of Patients with Proximal Femoral Fracture in a Worldwide Pandemic: Preliminary Results of the Spanish HIP-COVID Observational Study. J Bone Joint Surg Am, vol. 102, no. 13, p. e69, Jul. 2020.
11. M Arafa, S Nesar, H Abu-Jabeh, MOR Jayme, Y Kalairajah. COVID-19 pandemic and hip fractures: impact and lessons learned. Bone Jt open, vol. 1, no. 9, pp. 530-540, 2020.
12. Muñoz Vives JM, Jornet-Gibert M, Cámara-Cabrera J, et al. Mortality Rates of Patients with Proximal Femoral Fracture in a Worldwide Pandemic: Preliminary Results of the Spanish HIP-COVID Observational Study. J Bone Joint Surg Am, vol. 102, no. 13, p. e69, Jul. 2020.
13. JE Archer, S Kapoor, D Piper, A Odeh. The impact of COVID-19 on 30-day mortality in patients with neck of femur fractures. Bone Jt Open, vol. 1, no. 7, pp. 326-329, Jul. 2020.
14. K Malik-Tabassum, M Crooks, A Robertson, C To, L Maling, G Selmon. Management of hip fractures during the COVID-19 pandemic at a high-volume hip fracture unit in the United Kingdom. J Orthop, vol. 20, no. June, pp. 332-337, 2020.

15. The effect of the COVID-19 pandemic on hip fracture care. [Online]. Available: https://www.boa.ac.uk/resources/knowledge-hub/the-effect-of-the-covid-19-pandemic-on-hip-fracture-care.html.
16. Alwan NA, Burgess RA, Ashworth S, et al. Scientific consensus on the COVID-19 pandemic: we need to act now. The Lancet, vol. 396, no. 10260. Lancet Publishing Group, pp. e71-e72, 31-Oct-2020.
17. C Ojeda-Thies, J Cuarental-García, LR Ramos-Pascua. Decreased volume of hip fractures observed during COVID-19 lockdown. Eur Geriatr Med, vol. 1, p. 3, Jan. 2021.
18. C Park, K Sugand, D Nathwani, R Bhattacharya, KM Sarraf. Impact of the COVID-19 pandemic on orthopedic trauma workload in a London level 1 trauma center: the 'golden month. Acta Orthop, vol. 91, no. 5, pp. 556-561, Sep. 2020.
19. Zhu Y, Chen W, Xin X, et al. Epidemiologic characteristics of traumatic fractures in elderly patients during the outbreak of coronavirus disease 2019 in China. Int Orthop, vol. 44, no. 8, pp. 1565-1570, Aug. 2020.
20. Lv H, Zhang Q, Yin Y, et al. Epidemiologic characteristics of traumatic fractures during the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A retrospective & comparative multi-center study. Injury, vol. 51, no. 8. Elsevier Ltd, pp. 1698-1704, 01-Aug-2020.
21. Scott CEH, Holland G, Powell-Bowns MFR, et al. Population mobility and adult orthopaedic trauma services during the COVID-19 pandemic: fragility fracture provision remains a priority. Bone Jt Open, vol. 1, no. 6, pp. 182-189, Jun. 2020.
22. Nuñez JH, Sallent A, Lakhani K, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on an Emergency Traumatology Service: Experience at a Tertiary Trauma Centre in Spain. Injury, vol. 51, no. 7, pp. 1414-1418, Jul. 2020.
23. Benazzo F, Rossi SMP, Maniscalco P, et al. The orthopaedic and traumatology scenario during Covid-19 outbreak in Italy: chronicles of a silent war. Int Orthop, vol. 44, no. 8, pp. 1453-1459, Aug. 2020.
24. Maniscalco P, Poggiali E, Quattrini F, et al. Proximal femur fractures in covid-19 emergency: The experience of two orthopedics and traumatology departments in the first eight weeks of the Italian epidemic. Acta Biomed, vol. 91, no. 2, pp. 89-96, May 2020.
25. G Crozier-Shaw, AJ Hughes, B Conlon, E Sheehan, K Merghani. Hip fracture care during Covid-19: a regional trauma centre's experience. Ir J Med Sci, 2021.
26. Moja L, Piatti A, Pecoraro V, et al. Timing Matters in Hip Fracture Surgery: Patients Operated within 48 Hours Have Better Outcomes. A Meta-Analysis and Meta-Regression of over 190,000 Patients. PLoS One, vol. 7, no. 10, p. e46175, Oct. 2012.
27. Simunovic N, Devereaux PJ, Sprague S, et al. Effect of early surgery after hip fracture on mortality and complications: Systematic review and meta-analysis. CMAJ, vol. 182, no. 15. Canadian Medical Association, pp. 1609-1616, 19-Oct-2010.
28. British Orthopaedic Association The Care Of Patients With Fragility Fracture, 2007.
29. C for Medicare and M Services. Non-Emergent, Elective Medical Services, and Treatment Recommendations.
30. COVID-19: Recommendations for Management of Elective Surgical Procedures. [Online]. Available: https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-surgery.
31. COVID BOAST - Management of patients with urgent orthopaedic conditions and trauma during the coronavirus pandemic. [Online]. Available: https://www.boa.ac.uk/resources/covid-19-boasts-combined.html.
32. Consensus statement on perioperative care of patients with hip and major fragility fractures — ICM Anaesthesia COVID-19. [Online]. Available: https://icmanaesthesiacovid-19.org/consensus-statement-on-perioperative-care-of-patients-with-hip-and-major-fragility-fractures.
33. B Mi, L Chen, Y Xiong, H Xue, W Zhou, G Liu. Characteristics and Early Prognosis of COVID-19 Infection in Fracture Patients. J Bone Jt Surg, vol. 102, no. 9, pp. 750-758, May 2020.
34. Tarantino U, Cariati I, Tancredi V, et al. State of fragility fractures management during the covid-19 pandemic. Int J Environ Res Public Health, vol. 17, no. 21, pp. 1-7, 2020.
35. F Catellani, A Coscione, R D'Ambrosi, L Usai, C

Roscitano, G Fiorentino. Treatment of Proximal Femoral Fragility Fractures in Patients with COVID-19 During the SARS-CoV-2 Outbreak in Northern Italy. J Bone Joint Surg Am, vol. 102, no. 12, p. e58, Jun. 2020.
36. Tarantino U, Iolascon G, Cianferotti L, et al. Clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis: summary statements and recommendations from the Italian Society for Orthopaedics and Traumatology. J Orthop Traumatol, vol. 18, no. Suppl 1, pp. 3-36, Nov. 2017.
37. Balasubramanian A, Zhang J, Chen L, et al. Risk of subsequent fracture after prior fracture among older women. Osteoporos Int, vol. 30, no. 1, pp. 79-92, Jan. 2019.
38. HQ Sheikh, FS Hossain, S Khan, M Usman, H Kapoor, A Aqil. Short-term risk factors for a second hip fracture in a UK population. Eur J Orthop Surg Traumatol, vol. 29, no. 5, pp. 1055-1060, Jul. 2019.
39. S Batin, F Ozan, K Gurbuz, S Koyuncu, F Vatansever, E Uzun. Evaluation of Risk Factors for Second Hip Fractures in Elderly Patients. J Clin Med Res, vol. 10, no. 3, pp. 217-220, 2018.
40. Implementation of Fracture Liaison Service for a secondary prevention of fragility fracture] - PubMed. [Online]. Available: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28912386/.
41. Models of care | International Osteoporosis Foundation. [Online]. Available: https://www.osteoporosis.foundation/health-professionals/fragility-fractures/models-of-care.
42. KF Axelsson, H Johansson, D Lundh, M Möller, M Lorentzon. Association Between Recurrent Fracture Risk and Implementation of Fracture Liaison Services in Four Swedish Hospitals: A Cohort Study. J Bone Miner Res, vol. 35, no. 7, pp. 1216-1223, Jul. 2020.
43. N Napoli, AL Elderkin, DP Kiel, S Khosla. Managing fragility fractures during the COVID-19 pandemic. Nat Rev Endocrinol, vol. 16, no. 9, pp. 467-468, 2020.
44. Sepúlveda-Loyola W, Rodríguez-Sánchez I, Pérez-Rodríguez P, et al. Impact of Social Isolation Due to COVID-19 on Health in Older People: Mental and Physical Effects and Recommendations. J Nutr Heal Aging, p. 1, 2020.
45. EW Yu, E Tsourdi, BL Clarke, DC Bauer, MT Drake. Osteoporosis Management in the Era of COVID19. J Bone Miner Res, vol. 35, no. 6, pp. 1009-1013, Jun. 2020.
46. Clinical guide for the perioperative care of people with fragility fractures during the Coronavirus pandemic. [Online]. Available: https://www.boa.ac.uk/standards-guidance/clinical-guide-for-the-perioperative-care.html.
47. V Rabenda, M Hiligsmann, JY Reginster. Poor adherence to oral bisphosphonate treatment and its consequences: A review of the evidence. Expert Opinion on Pharmacotherapy, vol. 10, no. 14. Expert Opin Pharmacother, pp. 2303-2315, Oct-2009.
48. J Adachi, N Lynch, H Middelhoven, M Hunjan, W Cowell. The association between compliance and persistence with bisphosphonate therapy and fracture risk: A review. BMC Musculoskelet Disord, vol. 8, no. 1, p. 97, Dec. 2007.
49. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Access to Health Care | National Academy of Social Insurance. [Online]. Available: https://www.nasi.org/research/2020/impact-covid-19-pandemic-access-health-care.
50. B Boserup, M McKenney, A Elkbuli. The impact of the COVID-19 pandemic on emergency department visits and patient safety in the United States. Am J Emerg Med, vol. 38, no. 9, pp. 1732-1736, Sep. 2020.
51. What are the effects of the COVID-19 pandemic on private healthcare insurance and government funded public sectors? | ACE Holding. [Online]. Available: https://www.ace-ins.com/what-are-the-effects-of-the-covid-19-pandemic-on-private-healthcare-insurance-and-government-funded-public-sectors/.
52. Molina Gutiérrez MÁ, Ruiz Domínguez JA, Bueno Barriocanal M, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on emergency department: Early findings from a hospital in Madrid. An Pediatr, vol. 93, no. 5, pp. 313-322, Nov. 2020.
53. MC Schippers. For the Greater Good? The Devastating Ripple Effects of the Covid-19 Crisis. Frontiers in Psychology, vol. 11. Frontiers Media SA, 29-Sep-2020.
54. Hartnett KP, Kite-Powell A, DeVies J, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Emergency Department Visits — United States, January 1, 2019-May 30, 2020. MMWR Morb

Mortal Wkly Rep, vol. 69, no. 23, pp. 699-704, Jun. 2020.
55. SM Lim, M Tan, YL Sze, L Au. Letter to the Editor: Effects of the COVID-19 Pandemic on COVID-19 Negative Geriatric Patients with Hip Fractures. J Frailty Aging, vol. 10, no. 1, pp. 75-76, Oct. 2021.
56. Koutserimpas C, Raptis K, Tsakalou D, et al. The Effect of Quarantine Due to COVID-19 Pandemic in Surgically Treated Fractures in Greece: a Two-Center Study. Maedica (Buchar), vol. 15, no. 3, pp. 332-334, 2020.
57. E Kenanidis, E Tsiridis. Flattening the Curve' of COVID-19 pandemic in Orthopaedics and Trauma: the Greek perspective. Injury, vol. 51, no. 7, pp. 1681-1682, 2020.

ΟΣΤΟΥΝ (2021) 28 (3): 147-164 Ανασκόπηση

Σαρκοπενία

Π. ΑΛΤΣΙΤΖΙΟΓΛΟΥ, Φ. ΣΟΥΚΑΚΟΥ, Α. ΦΩΤΕΙΝΟΥ, Δ. ΡΑΠΤΟΠΟΥΛΟΣ, Σ. ΣΙΟΥΤΗΣ, Π. ΑΛΕΥΡΟΓΙΑΝΝΗΣ, Α. ΜΠΕΚΟΣ, Δ. ΚΟΥΛΑΛΗΣ

Α΄ Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή

Περίληψη

Η σαρκοπενία ορίζεται ως μια σχετιζόμενη με την ηλικία μείωση της μάζας των σκελετικών μυών. Η παθοφυσιολογία της σαρκοπενίας είναι πολυπαραγοντική, με τη μειωμένη πρόσληψη θερμίδων, τη γήρανση των μυϊκών ινών, το ενδοκυττάριο οξειδωτικό stress, την πτώση των ορμονικών επιπέδων, και το ενισχυμένο σήμα της μυοστατίνης να αποτελούν πιθανούς παράγοντες που την επηρεάζουν. Ο επιπολασμός της νόσου αγγίζει σε ποσοστό το 29% και 33% στην κοινωνική ομάδα των ηλικιωμένων και στους πληθυσμούς που χρήζουν παρατεταμένης φροντίδας αντίστοιχα, με την προχωρημένη ηλικία, τον χαμηλό δείκτη μάζας σώματος και τη χαμηλή σωματική δραστηριότητα να θεωρούνται σημαντικοί παράγοντες κινδύνου. Η σαρκοπενία μοιράζεται πολλά κοινά στοιχεία με άλλες παθολογικές καταστάσεις που τυπικά σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο πτώσεων και καταγμάτων, συμπεριλαμβανομένης της οστεοπόρωσης, της γενικής ευπάθειας/ευθραυστότητας και της παχυσαρκίας. Προς το παρόν, δεν υπάρχει ένας παγκοσμίως αποδεκτός ορισμός για την σαρκοπενία. Η διάγνωσή της με σύγχρονους λειτουργικούς ορισμούς απαιτεί την εκτίμηση της μυϊκής μάζας, της μυϊκής ισχύος και της σωματικής απόδοσης. Η παρακολούθηση συνίσταται τόσο για ηλικιωμένους ασθενείς όσο και για ασθενείς με παθήσεις που μειώνουν αισθητά την σωματική λειτουργία. Η σαρκοπενία είναι ιδιαίτερα συνηθισμένη σε ορθοπαιδικούς ασθενείς και σχετίζεται με υψηλότερα κόστη νοσηλείας και ποσοστά πτώσεων, καταγμάτων και θνησιμότητας. Καθώς δεν υπάρχουν για την ώρα εγκεκριμένοι παράγοντες αύξησης μυϊκής μάζας στις ΗΠΑ, η εκγύμναση με ασκήσεις αντιστάσεων και τα συμπληρώματα διατροφής αποτελούν τα πρωτεύοντα εργαλεία για την θεραπεία της σαρκοπενίας. Μελέτες με ποικίλους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών ρυθμιστών υποδοχέων ανδρογόνων και των αναστολέων μυοστατίνης, παρουσιάζουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα ως μελλοντικές θεραπείες. Η αύξηση της ευαισθητοποίησης αναφορικά με τη σαρκοπενία είναι ύψιστης σημασίας προκειμένου να επιτύχουμε τελικά ομοφωνία γύρω από τον τομέα της διάγνωσης και να συμβάλλουμε στην εύρεση μιας θεραπείας για την πάθηση αυτή.

Λέξεις κλειδιά: Μυς, Σαρκοπενία, Μυοστατίνη, Ευθραυστότητα, Οστεοπόρωση, Γήρανση

Sarcopenia

P. ALTSITZIOGLOU, F. SOUCACOS, A. FOTINOU, D. RAPTOPOULOS, S. SIOUTIS, P. ALEVROGIANNIS, A. BEKOS, D. KOULALIS

First Department of Orthopaedics, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece

Summary

Sarcopenia is defined as an age associated decline in skeletal muscle mass. The pathophysiology of sarcopenia is multifactorial, with decreased caloric intake, muscle fiber denervation, intracellular oxidative stress, hormonal decline, and enhanced myostatin signaling all thought to contribute, respectively, with advanced age, low body mass index, and low physical activity as significant risk factors. Sarcopenia shares many characteristics with other disease states typically associated with risk of fall and fracture, including osteoporosis, frailty, and obesity. There is no current universally accepted definition of sarcopenia. Diagnosing sarcopenia with contemporary operational definitions requires assessments of muscle mass, muscle strength, and physical performance. Screening is recommended for both elderly patients and those with conditions that noticeably reduce physical function. Sarcopenia is highly prevalent in orthopedic patient populations and correlates with higher hospital costs and rates of falling, fracture and mortality. As no muscle building agents are currently approved in the United States, resistance training and nutritional supplementation are the primary methods for treating sarcopenia. Trials with various agents including selective androgen receptor modulators and myostatin inhibitors, show promise as future treatment options. Increased awareness of sarcopenia is of great importance to begin reaching consensus on diagnosis and to contribute to finding a cure for this condition.

Keywords: Muscle, Sarcopenia, Myostatin, Frailty, Osteoporosis, Aging

Εισαγωγή

Η Υπηρεσία Απογραφής των ΗΠΑ αναφέρει πως 80 εκατομμύρια άνθρωποι, ή αλλιώς το 20% του πληθυσμού, θα έχουν ηλικία μεγαλύτερη ή ίση των 65 ετών ως το έτος 2050 [1]. Από τα 40 έως τα 80 έτη, η ολική μυϊκή μάζα μειώνεται κατά 30-50% [2], και επίσης παρατηρείται έως και 3% μείωση ανά έτος της μέγιστης λειτουργικής δυνατότητας των μυών μετά την ηλικία των 60 ετών [2]. Ο Irwin Rosenberg, πρώτος χρησιμοποίησε τον όρο «σαρκοπενία» το 1989 για να περιγράψει αυτή την σχετιζόμενη με την πάροδο της ηλικίας μείωση της μάζας των σκελετικών μυών [3]. Αν και το ενδιαφέρον για την σαρκοπενία έχει εγερθεί τα τελευταία χρόνια, ακόμη επικρατεί διαμάχη σχετικά με τα περισσότερα χαρακτηριστικά της νόσου, με ένα παγκοσμίως αποδεκτό ορισμό ακόμα να απουσιάζει.

Η μυϊκή μάζα άνευ λίπους φαίνεται να ρυθμίζει δραστικά την οστική μάζα [4]. Το «παράδειγμα της Utah» αναφέρει πως ο σχηματισμός υγιούς οστού προάγεται από την τάση που ασκούν οι σκελετικοί μύες σε κατάσταση ηρεμίας στην περιοχή της μυοτενόντιας συμβολής [5,6] και η μυϊκή μάζα έχει συσχετισθεί θετικά με το μέγεθος και την ισχύ των οστών [7]. Ως συνέπεια της αλληλεπίδρασης μυών και οστών, μειωμένη ποιότητα μυών συνδέεται επίσης και με μειωμένη οστική ποιότητα. Η σαρκοπενία ή η μυϊκή αδυναμία έχει συσχετισθεί με αυξημένη συχνότητα καταγμάτων ευθραυστότητας και χαμηλότερη οστική πυκνότητα σε διάφορες μελέτες [8-18]. Στοιχεία για τη στενή αλληλεπίδραση ανάμεσα στα οστά και τους μύες υποδεικνύουν ότι θεραπευτικές τεχνικές αύξησης μυϊκής μάζας μπορούν επίσης να βελτιώσουν την οστική υγεία [4].

Η ανασκόπηση αυτή αφορά τους βασικούς τομείς της σαρκοπενίας συμπεριλαμβανομένων της παθοφυσιολογίας, της επιδημιολογίας, της σύνδεσή της με άλλες παθολογικές καταστάσεις, των μεθόδων διάγνωσης και αναγνώρισης ασθενών, των αποτελεσμάτων και του χειρουργικού αντίκτυπου καθώς και των θεραπευτικών κατευθύνσεων.

Παθοφυσιολογία

Η σαρκοπενία είναι μια πολυπαραγοντική κατάσταση όσον αφορά την ανάπτυξή της [19]. Το βάρος της νόσου, που υφίστανται ηλικιωμένοι ασθενείς, οδηγεί σε πόνο και κόπωση που περιορίζουν τη φυσική τους δραστηριότητα, συμβάλλοντας πιθανώς στη μείωση της μυϊκής μάζας [19,20]. Η χαμηλή πρόσληψη θερμίδων φαίνεται επίσης να συμβάλλει στη σαρκοπενία, με τη πρόσληψη τροφής να μειώνεται κατά 25% στις ηλικίες μεταξύ 25 και 70 [21]. Μειωμένη πρόσληψη πρωτεϊνών και μειούμενα επίπεδα βιταμίνης D σχετίζονται με μειωμένη μυϊκή ισχύ [22,23].

Οι σχετιζόμενες με την ηλικία πτώσεις των επιπέδων των ορμονών πιθανώς να συμβάλλουν και αυτές στην μυϊκή ατροφία. Η συγκέντρωση τεστοστερόνης στους άντρες σχετίζεται σημαντικά με την μυϊκή μάζα [24] και κάθε χρόνο μετά την ηλικία των 30 ετών μειώνεται κατά 1% [23]. Οι γυναίκες βιώνουν μια απότομη μείωση της μυϊκής ισχύος μετά την ηλικία των 55 ετών [25], υποδηλώνοντας τον ρόλο της απώλειας οιστρογόνων ως παράγοντα που οδηγεί στην πτώση της μυϊκής ισχύος στις γυναίκες [26]. Η αυξητική ορμόνη (growth hormone, GH) προάγει την σύντηξη πρόδρομων μυϊκών κυττάρων σε νέες μυϊκές ίνες με κεντρικά τοποθετημένους πυρήνες, και τα επίπεδα έκκρισης της μειώνονται 5 έως 20 φορές στους μεγαλύτερους σε σχέση με τους μικρότερους άντρες [27]. Συντιθέμενος πρωτίστως στο ήπαρ με τρόπο εξαρτώμενο από την αυξητική ορμόνη, ο ινσουλινομιμητικός αυξητικός παράγοντας 1 (insulin-like growth factor I, IGF-1) αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή μυϊκής και οστικής αύξησης [27]. Μειωμένη αποτελεσματικότητα του σήματος του IGF-1 καθώς και μειωμένη έκφραση του ειδικού για τα μυϊκά κύτταρα IGF-1 είναι πιθανό να συμβάλλουν στην μυϊκή ατροφία [28,29]. Το ενδοκυττάριο οξειδωτικό stress που προκαλείται με τη γήρανση οδηγεί σε χρόνια, χαμηλού βαθμού φλεγμονή [30], με τους σαρκοπενικούς ασθενείς να παρουσιάζουν αυξημένες συγκεντρώσεις των φλεγμονοδών κυτταροκινών ιντερλευκίνη 6 (interleukin-6, IL-6) και του παράγοντα νέκρωσης όγκων α (tumor necrosis factor-a, TNF-α) [31].

Η μυοστατίνη (growth/differentiation factor 8, GDF-8) διεγείρει τη μυϊκή ατροφία μέσω προαγωγής του σχηματισμού του πρωτεϊνικού συμπλέγματος τροποποίησης της μεταγραφής SMAD [32]. Η σύνδεση της μυοστατίνης καταστέλλει επίσης τις επιδράσεις του PGC-1α, ενός μεταγραφικού συνενεργοποιητή που ενισχύει τη μιτοχονδριακή βιογένεση και αναστέλλει τη μεταγραφική δραστηριότητα των μεταγραφικών παραγόντων της ομάδας FoxO [32]. Μελέτες τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους έχουν δείξει πως τα αυξημένα επίπεδα μυοστατίνης συσχετίζονται με μειωμένη μυϊκή μάζα [33-35].

Η γήρανση των μυϊκών ινών και η ατροφία του

τύπου ΙΙ ταχείας συστολής μυϊκών ινών συμβάλλουν στην απώλεια μυϊκής ισχύος [36-39]. Η επιταχυνόμενη απώλεια των γρήγορων μυϊκών ινών προϋποθέτει την αύξηση του φόρτου εργασίας των εναπομείναντων μυϊκών ινών γεγονός που οδηγεί σε μαζική μετατροπή των ταχείας συστολής μυϊκών ινών τύπου ΙΙ σε ίνες τύπου Ι [37].

Υπάρχουν επίσης στοιχεία που υποδηλώνουν την ύπαρξη γενετικού υπόβαθρου της σαρκοπενίας. Μεγάλης κλίμακας μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος οι οποίες ανέλυσαν τη συμβολή της γενετικής ποικιλομορφίας στην ταχύτητα βαδίσματος, την άνευ λίπους μυϊκή μάζα και την ισχύ της χειρολαβής ανέδειξαν πολυμορφισμούς ενός κάθε φορά νουκλεοτιδίου που συσχετίζονταν με τη συναπτική λειτουργία και την νευρική διατήρηση, δομή και λειτουργία των σκελετικών μυϊκών ινών [41] και το μυϊκό μεταβολισμό [42].

Επιδημιολογία

Μια έρευνα του Ιδρύματος για τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας με περισσότερους από 4900 ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών κατέδειξε πως η μέση ηλικία των σαρκοπενικών ασθενών είναι τα 70,5 έτη για τους άνδρες και τα 71,6 έτη για τις γυναίκες [43]. Τα αναφερόμενα επίπεδα επιπολασμού ποικίλλουν πολύ λόγω διαφορών στους ορισμούς, τα διαγνωστικά εργαλεία και τους πληθυσμούς ασθενών. Τα ποσοστά επιπολασμού με τη χρήση του ορισμού της Ευρωπαϊκής Ομάδας Εργασίας για τη Σαρκοπενία στους Ηλικιωμένους (EWGSOP) ποικίλουν από 1 έως 29% στους ηλικιωμένους πληθυσμούς που ζουν στην κοινωνία και είναι αυτοεξυπηρετούμενοι και από 14 έως 33% στους πληθυσμούς που χρήζουν και βρίσκονται υπό χρόνια φροντίδα [44]. Μελέτες που χρησιμοποιούν εναλλακτικούς ορισμούς για τη σαρκοπενία παρουσιάζουν ποσοστά επιπολασμού παρόμοιου εύρους [45-48]. Ωστόσο, μικρή σταθερότητα στα ποσοστά επιπολασμού παρατηρείται όταν χρησιμοποιούνται πολλοί διαφορετικοί ορισμοί για τη διάγνωση της σαρκοπενίας στον ίδιο πληθυσμό ασθενών [49,50]. Η προχωρημένη ηλικία σταθερά παρουσιάζεται ως παράγοντας κινδύνου για σαρκοπενία [45,47,51-54]. Πληθυσμοί ασθενών σε οίκους ευγηρίας [54] με κατάγματα ισχίου [55] και ηλικίας άνω των 80 ετών [55-57] παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά διάγνωσης. Άλλοι παράγοντες κινδύνου, σταθερά συσχετιζόμενοι με σαρκοπενία, περιλαμβάνουν τον χαμηλό δείκτη μάζας σώματος (body mass index, BMI) [45,52,54,58], τη χαμηλή σωματική δραστηριότητα [2,49,52], τα χαμηλά επίπεδα IGF-1 και τεστοστερόνης στον ορό [48,53], την οστεοαρθρίτιδα [56,59] και την αγγειακή εγκεφαλική νόσο [53,59].

Εργαλεία και μέθοδοι διάγνωσης της σαρκοπενίας

Οι πρώτες μέθοδοι για τη διάγνωση της σαρκοπενίας βασίζονταν σε μετρήσεις της μάζας των περιφερικών μυών αναλογικά είτε με το ύψος [57,60], είτε με την μάζα σώματος [61], είτε με τη μάζα του λίπους [60,62]. Αν και η αξονική και η μαγνητική τομογραφία θεωρούνται οι καλύτερες και πιο ακριβείς μέθοδοι για τη εκτίμηση της μυϊκής μάζας [63], τα υψηλά κόστη τους και η περιορισμένη πρόσβαση καθιστούν δύσκολη την κλινική τους χρήση. Η μέθοδος διπλής ενεργειακής απορρόφησης (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) και η βιοηλεκτρική εμπέδηση (bioelectrical impedance analysis, BIA) αποτελούν ευκολότερες μεθόδους για τον σκοπό αυτόν. Παρόλο που οι εκτιμήσεις της μυϊκής μάζας με τις παραπάνω μεθόδους φαίνονται να συσχετίζονται αρκετά [64-67], τα αποτελέσματα της BIA μοιάζουν λιγότερο αξιόπιστα, λόγω της σύνδεσής τους με τον βαθμό ενυδάτωσης και την πρόσφατη δραστηριότητα του εξεταζόμενου [68]. Σε μία μελέτη, η ανάλυση με BIA υπερεκτίμησε το ποσοστό σωματικού λίπους σε ασθενείς με χαμηλό ποσοστό λίπους και υποεκτίμησε το ποσοστό σωματικού λίπους σε παχύσαρκους ασθενείς [69].

Η Διεθνής Ομάδα Εργασίας για τη Σαρκοπενία (IWGS) και η Ομάδα Ειδικού Ενδιαφέροντος για την καχεξία-ανορεξία (SIG) ενσωματώνουν στα διαγνωστικά τους κριτήρια τόσο τη χαμηλή μυϊκή μάζα όσο και τα χαμηλά επίπεδα σωματικής επίδοσης, όπως αυτά καθορίζονται από την ταχύτητα βάδισης [70,71]. Υπάρχουν διαφορές βέβαια στις διαγνωστικές μεθόδους από τα δύο αυτά γκρουπ. Το IWGS προτείνει τιμές DXA 7,23 kg/m² για τους άντρες και 5,67 kg/m² για τις γυναίκες ως κλινικά αποδεκτά όρια για χαμηλή μυϊκή μάζα. Το σκορ της SIG δεν προτείνει κάτι τέτοιο, υποστηρίζοντας απλά ως αποδεκτές τιμές οτιδήποτε κάτω από 2 σταθερές αποκλίσεις από την μέση τιμή ενός νέου ενήλικα αναφοράς του ίδιου φύλου και εθνικού υποβάθρου [71]. Τα προτεινόμενα κατώφλια για τη χαμηλή ταχύτητα βάδισης απόστασης 6 μέτρων επίσης διαφέρουν ανάμεσα στο IWGS (<1,0 m/s) και στο SIG (0.8 m/s).

Η EWGSOP και η Ασιατική Ομάδα Εργασίας για τη Σαρκοπενία (AWGS) προσθέτουν ένα τρίτο στοιχείο στα διαγνωστικά τους κριτήρια, ορίζοντας τη σαρκοπενία ως συνδυασμό χαμηλής μυϊκής μάζας και χαμηλής μυϊκής ισχύος ή/και χαμηλής σωματικής επίδοσης [63,72]. Η χαμηλή ισχύς στη δοκιμασία χειρολαβής συνιστάται ως ο πλέον αξιόπιστος κλινικός δείκτης για τη μυϊκή αδυναμία λόγω της εύκολης χρήσης του και της σύνδεσής του με δυσχερείς καταστάσεις όπως η εμφάνιση αναπηρίας, ο κίνδυνος επιπλοκών και η παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας [73]. Τα κατώφλια της EWGSOP για χαμηλά σκορ των μετρήσεων DXA, BIA και δοκιμασίας χειρολαβής είναι υψηλότερα σε σχέση με τα αντίστοιχα σκορ που έχουν προταθεί από την AWGS. Η EWGSOP επίσης προτείνει την χρήση πιο εμπεριστατωμένων δοκιμασιών σωματικών επιδόσεων όπως η χρονομέτρηση έγερσης από καρέκλα, βάδισης συγκεκριμένης απόστασης και επιστροφής στην καρέκλα (TUG) καθώς και η δοκιμασία που βαθμολογεί τις επιδόσεις στην βάδιση, την άρση από καρέκλα και την ισορροπία (SPPB) [63]. Επιπροσθέτως, η EWGSOP κάνει διαστρωμάτωση της διάγνωσής της. Η προ-σαρκοπενία υποδηλώνει χαμηλή μυϊκή μάζα χωρίς συνοδό χαμηλή μυϊκή ισχύ ή χαμηλή σωματική επίδοση, ενώ η διάγνωση της σοβαρής σαρκοπενίας τίθεται μόνο όταν πληρούνται και τα τρία κριτήρια [63].

Το 2014, το Ίδρυμα για τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας (FNIH) πρότεινε κλινικώς συναφή κατώφλια για τη χαμηλή μυϊκή μάζα και ισχύ [74]. Η ισχύς στη δοκιμασία χειρολαβής σε άνδρες <26 κιλών και γυναίκες <16 κιλών έχουν παρόμοια κατώφλια με τα αντίστοιχα της EWGSOP και της AWGS. Σε αντίθεση με τις θέσεις άλλων επικρατών ομάδων, τα κατώφλια του FNIH για χαμηλά DXA σκορ και ισχύ στη δοκιμασία χειρολαβής περιλαμβάνουν τιμές προσαρμοσμένες στο δείκτη μάζας σώματος.

Η δυσκολία στη σύγκριση μελετών που χρησιμοποιούν διαφορετικούς ορισμούς της σαρκοπενίας επιβραδύνει την ανάπτυξη αποτελεσματικών παρεμβάσεων [73]. Η εφαρμογή διαγνωστικών κριτηρίων από τα FNIH, IWGS και EWGSOP στον ίδιο πληθυσμό ασθενών είχε ως αποτέλεσμα τη συμφωνία των διαγνώσεων σε ποσοστό από 7 έως 32% στους άνδρες και από 5 έως 19% στις γυναίκες [75]. Θα πρέπει να επιτευχθεί ισορροπία στην τυποποίηση διαφορετικών διαγνωστικών εργαλείων και συγχρόνως να θεσπιστούν εθνικά τυποποιημένες τιμές αναφοράς, έτσι ώστε να εξασφαλιστεί ορθή διάγνωση [57].

Αναγνωρίζοντας τους σαρκοπενικούς ασθενείς

Τα κλινικά υποδείγματα για την αναγνώριση των ασθενών σε κίνδυνο για σαρκοπενία επίσης ποικίλλουν ανάμεσα στις διάφορες επικρατούσες ομάδες μελέτης. Το IWGS συστήνει την αξιολόγηση των ασθενών με ιστορικό επαναλαμβανόμενων πτώσεων, ακούσια απώλεια βάρους ή άλλες χρόνιες παθήσεις όπως καρδιακή νόσο και νεφρική ανεπάρκεια [70]. Ασθενείς που είναι κλινήρεις, μη περιπατητικοί ή δεν δύνανται να σηκωθούν από καρέκλα χωρίς βοήθεια θα πρέπει επίσης να εκτιμώνται. Το IWGS συστήνει την αρχική αξιολόγηση των σωματικών επιδόσεων με έναν έλεγχο της ταχύτητας βαδίσματος. Αν κάποιος ασθενής πέσει κάτω από το συνιστώμενο κατώφλι του 1,0 m/s, μια μέτρηση DXA θα πρέπει να πραγματοποιηθεί προκειμένου να εκτιμηθεί η μάζα των περιφερικών σκελετικών μυών [70].

Η EWGSOP συστήνει τον έλεγχο για ύπαρξη σαρκοπενίας σε όλους τους ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. Όπως και η IWGS, έτσι και η EWGSOP συμβουλεύει την έναρξη της παρακολούθησης με την ανάλυση την ταχύτητας βάδισης. Αν ο ασθενής πέφτει κάτω από το κατώφλι του 0,8 m/s που έχει ορίσει η EWGSOP, τότε ανάλυση της μυϊκής μάζας είτε μέσω DXA είτε μέσω BIA θα πρέπει να ακολουθήσει. Αν η ταχύτητα βάδισης είναι άνω του 0,8 m/s, τότε η μέτρηση της ισχύος στη δοκιμασία χειρολαβής θα πρέπει να προηγηθεί της μέτρησης μυϊκής μάζας [63].

Η AWGS συνδυάζει τα υποδείγματα των IWGS και EWGSOP προτείνοντας τον προληπτικό έλεγχο τόσο των ηλικιωμένων όσο και εκείνων που φέρουν τις παθήσεις στις οποίες έχει αναφερθεί η IWGS [72]. Αν είτε η ισχύς στη δοκιμασία χειρολαβής είτε η ταχύτητα βάδισης υποδεικνύει σαρκοπενία, ο ασθενής πρέπει να προχωρήσει σε εκτίμηση της μυϊκής του μάζας [72].

Όπως και άλλες επικρατείς ομάδες μελέτης, το FNIH προτείνει ο αρχικός έλεγχος της κινητικότητας να γίνεται είτε με έλεγχο της ταχύτητας βάδισης είτε με τη δοκιμασία έγερσης από καρέκλα. Αν η ταχύτητα βάδισης του ασθενούς είναι μικρότερη από 0,8 m/s ή αν ο ασθενής δεν δύναται να σηκωθεί από καρέκλα χωρίς βοήθεια, εκτίμηση της μυϊκής του αδυναμίας με δοκιμασία χειρολαβής θα πρέπει να ακολουθήσει και στη συνέχεια ο έλεγχος να ολοκληρωθεί με εκτίμηση της μυϊκής μάζας στη περίπτωση

που διαπιστωθεί τόσο χαμηλή σωματική λειτουργία όσο και μυϊκή αδυναμία [74].

Συσχέτιση με άλλες παθολογικές καταστάσεις

Οστεοπόρωση

Η οστεοπόρωση χαρακτηρίζεται από μειωμένη πυκνότητα και χαμηλής ποιότητας μικροαρχιτεκτονική του οστού, αυξάνοντας την επιρρέπεια σε κατάγματα [76]. Η σχέση ανάμεσα στην οστεοπόρωση και στη σαρκοπενία βασίζεται στο πλαίσιο της υπομονάδας οστό-μυς. Και οι δύο αυτοί ιστοί προέρχονται από κοινό μεσεγχυματικό προγονικό κύτταρο [4]. Τα μυϊκά κύτταρα εκκρίνουν κυτταροκίνες που ρυθμίζουν τον σχηματισμό οστού ενώ τα οστικά κύτταρα εκκρίνουν πιθανά μυοεπαγωγικό παράγοντα IGF-1 καθώς και τον μυοανασταλτικό παράγοντα σκληροστίνη [77]. Η πολυτροπική ρύθμιση της οστικής και μυϊκής ανάπτυξης υποστηρίζεται από την ύπαρξη γενετικών αποδείξεων [78]. Γενομικές περιοχές έχουν ανακαλυφθεί που συνδέουν την οστική πυκνότητα και τη γεωμετρία του αυχένα του μηριαίου οστού [80] με την συνολική άνευ λίπους μάζα σώματος.

Πολλές μελέτες έχουν δείξει τη συσχέτιση ανάμεσα στη μυϊκή αδυναμία και στη χαμηλή οστική πυκνότητα. Μια μελέτη με περισσότερες από 2400 Γιαπωνέζες γυναίκες συμπέρανε πως η μυϊκή μάζα, όπως αυτή καθορίζεται από τον σχετικό δείκτη σκελετικών μυών, σχετίζεται τόσο με την οστεοπενία όσο και με την οστεοπόρωση [8]. Μια άλλη μεγάλη μελέτη με περισσότερους από 1000 Κορεάτες άνδρες κατέδειξε πως η σαρκοπενία μετρούμενη με βάση την άνευ λίπους μάζα των περιφερικών σκελετικών μυών σχετίζεται με οστεοπενία και οστεοπόρωση [9]. Επιπροσθέτως, η σαρκοπενία μετρούμενη με το σχετικό δείκτη σκελετικών μυών, την άλιπο μάζα και τη σχετική μάζα μυών περιφερικού σκελετού έχει συσχετισθεί σε όλες τις περιπτώσεις με την οστική πυκνότητα, σε μεγάλες μελέτες κοορτής [10-12]. Παρόμοιος συσχετισμός με την οστική πυκνότητα έχει επίσης φανεί συγκεκριμένα σε πληθυσμούς με κατάγματα ισχίου [13,14].

Η στενή αλληλεπίδραση ανάμεσα στο οστό και στο μυ έχει οδηγήσει στην πρόταση μιας ενιαίας διάγνωσης για ασθενείς που υποφέρουν τόσο από οστεοπόρωση όσο και από σαρκοπενία [81]. Η διάγνωση αυτή έχει περιγραφεί ως οστεοσαρκοπενία η ως σαρκο-οστεοπόρωση [82]. Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, αυξητικής ορμόνης και ινσουλινομιμητικού παράγοντα τύπου 1 (IGF-1), η κακή διατροφή και η παχυσαρκία έχουν όλα συσχετιστεί με την οστεοσαρκοπενία [83]. Οι ασθενείς με τη διάγνωση της οστεοσαρκοπενίας έχουν υψηλότερο κίνδυνο πτώσεων και καταγμάτων, μειωμένη ισχύ στη δοκιμασία χειρολαβής και αυξημένο χρόνο στη δοκιμασία έγερσης από καρέκλα συγκριτικά με ασθενείς που έχουν διαγνωστεί μόνο με σαρκοπενία ή μόνο με οστεοπενία [18,84,85]. Τα μοντέλα πρόβλεψης καταγμάτων που συνδύασαν μετρήσεις μεγέθους μυών και ολικής οστικής πυκνότητας μηριαίου οστού (aBMD) όπως καθορίστηκε από την ποσοτική αξονική τομογραφία, αναγνώρισαν με μεγαλύτερη ακρίβεια γυναίκες με κάταγμα ισχίου σε σύγκριση με μοντέλα που χρησιμοποίησαν μόνο την ολική οστική πυκνότητα μηριαίου οστού [86], υποδηλώνοντας την οστεοσαρκοπενία ή σαρκο-οστεοπόρωση ως έναν πιο ακριβή παράγοντα πρόβλεψης πτώσεων και κινδύνου κατάγματος [87]. Η επαρκής πρόσληψη πρωτεϊνών και ασβεστίου για τη διατήρηση ικανοποιητικών επιπέδων βιταμίνης D και η προπόνηση με ασκήσεις αντίστασης φαίνεται να συμβάλλουν στην καλή μυϊκή και οστική υγεία και στη μείωση του κινδύνου πτώσης και κατάγματος [81].

Σύνδρομο δυσκινησίας

Οι Binkley και συνεργάτες προσφάτως υποστήριξαν ότι η προϋπόθεση του υπολογισμού χαμηλής μυϊκής μάζας και έλλειψης μάζας λίπους στους σύγχρονους ορισμούς της σαρκοπενίας δικαιολογεί την περιγραφή ενός πιο περιεκτικού συνδρόμου [88]. Ομοίως με το μεταβολικό σύνδρομο, το «σύνδρομο δυσκινησίας» συνδυάζει πολλαπλές παθήσεις, γνωστές για τη συμβολή τους στον αυξημένο κίνδυνο πτώσεων και καταγμάτων. Για τη διάγνωση του συνδρόμου δυσκινησίας, απαιτούνται τουλάχιστον τρεις από τους ακόλουθους έξι παράγοντες: οστεοπόρωση, χαμηλή άνευ λίπους μάζα, ιστορικό πτώσεων το τελευταίο έτος, χαμηλή ταχύτητα βάδισης, χαμηλή ισχύς στη δοκιμασία χειρολαβής και υψηλό ποσοστό λίπους [88]. Στις τρεις μελέτες για το σύνδρομο δυσκινησίας σε πληθυσμούς ηλικιωμένων, τα ποσοστά επιπολασμού κυμάνθηκαν από 22 έως 34%, και η διάγνωση συσχετίστηκε με μειωμένη λειτουργικότητα, αυξημένο αριθμό πτώσεων και καταγμάτων και αυξημένο κίνδυνο θνητότητας [89]. Ενώ τα ποσοστά επιπολασμού του συνδρόμου δυσκινησίας είναι εφάμιλλα αυτών της σαρκοπενίας στους πληθυσμούς

ηλικιωμένων, οι Binkley και συνεργάτες υποστηρίζουν ότι η χρήση αυτού του περιεκτικού συνδρόμου θα αναγνωρίσει και θα χαρακτηρίσει καλύτερα τους ηλικιωμένους ασθενείς με συνοδό πτώση του επιπέδου λειτουργικότητας [88].

Σωματική αδυναμία/Ευθραυστότητα (σύνδρομο ευθραυστότητας)

Η σωματική αδυναμία/ευθραυστότητα (σύνδρομο ευθραυστότητας) αποτελεί ένα γηριατρικό σύνδρομο που εμπερικλείει τους κοινωνικούς, ψυχολογικούς και σωματικούς παράγοντες της γήρανσης [63]. Οι ορισμοί της σωματικής αδυναμίας/ευθραυστότητα (σύνδρομο ευθραυστότητας) και της σαρκοπενίας αλληλοεπικαλύπτονται, με τον ορισμό του Fried να μοιράζεται τα στοιχεία της χαμηλής ισχύος στη δοκιμασία χειρολαβής και της χαμηλής ταχύτητας βάδισης με τους νεότερους λειτουργικούς ορισμούς της σαρκοπενίας [63,72,90]. Η σωματική αδυναμία/ ευθραυστότητα (σύνδρομο ευθραυστότητας) έχει συσχετιστεί σημαντικά με την παρουσία σαρκοπενίας [91]. Ωστόσο, αν και έννοιες συνδεδεμένες μεταξύ τους, ο υπολογισμός τους σε έναν γηριατρικό πληθυσμό οδήγησε σε εμφανώς διαφορετικά ποσοστά επιπολασμού [92].

Σαρκοπενική παχυσαρκία

Η σαρκοπενική παχυσαρκία ορίζεται ως ο συνδυασμός χαμηλής άνευ λίπους μάζας σώματος και υψηλής μάζας λίπους [93]. Η γενική μείωση της σωματικής δραστηριότητας που παρατηρείται σε παχύσαρκους ανθρώπους είναι πιθανώς υπεύθυνη για κάποιου βαθμού μειωμένη μυϊκή ισχύ [94]. Η προφλεγμονώδης κατάσταση που δημιουργείται από την παχυσαρκία ενδεχομένως να συμβάλλει επίσης, μέσω αυξημένων επιπέδων ιντερλευκίνης 6 (IL-6) σε αυξημένο αριθμό μελών της κοινωνίας που αδυνατούν να κινητοποιηθούν εκτός κατοικίας λόγω χαμηλής μυϊκής ισχύος [95]. Η υπερπαραγωγή λιπιδίων μπορεί να οδηγήσει σε λιπώδη διήθηση των μυών, μειώνοντας έτσι την απόδοσή τους [96]. Η σαρκοπενική παχυσαρκία άλλοτε έχει φανεί να επιβραδύνει [97] και άλλοτε να μην επηρεάζει τη σωματική λειτουργία [98] συγκρινόμενη με τη σαρκοπενία ή την παχυσαρκία ξεχωριστά. Η ποικιλία στα αποτελέσματα πιθανώς οφείλεται στην έλλειψη ενός καθιερωμένου ορισμού. Ο επιπολασμός της σαρκοπενικής παχυσαρκίας κυμάνθηκε από 4 έως 94% όταν έγινε εφαρμογή οκτώ διαφορετικών ορισμών στον ίδιο πληθυσμό ασθενών [99], τονίζοντας την ανάγκη για πιο εμπεριστατωμένα διαγνωστικά κριτήρια.

Καχεξία

Η καχεξία αποτελεί σύνδρομο στο οποίο η απώλεια μυϊκής μάζας και ισχύος είναι συνδεδεμένες με μια υποκείμενη νοσηρή κατάσταση [100]. Η σαρκοπενία και η καχεξία μοιράζονται πολλές μηχανιστικές ομοιότητες, συμπεριλαμβανομένης της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας [101], της αντίστασης στην ινσουλίνη [102], της μεταβολής στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών [102] και της φλεγμονής [102]. Η απώλεια βάρους είναι πιο έκδηλη στην καχεξία συγκριτικά με τη σαρκοπενία, παρέχοντας έτσι ένα στοιχείο διαχωρισμού ανάμεσα στις δύο παθήσεις [100].

Αποτελέσματα και χειρουργικός αντίκτυπος

Η σαρκοπενία συσχετίζεται τόσο με πτώσεις όσο και με κατάγματα. Ασθενείς ηλικίας 80 ετών και άνω που έχουν διαγνωστεί με σαρκοπενία είχαν 3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναφέρουν κάποια πτώση μέσα στα τελευταία 2 έτη, συγκριτικά με τους μη σαρκοπενικούς ασθενείς [103], ενώ τα υψηλότερα ποσοστά σαρκοπενίας ανευρέθησαν σε ασθενείς με κατάγματα του αυχένα του μηριαίου οστού [104]. Σε οστεοπορωτικές γυναίκες, η σαρκοπενία αποτέλεσε ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για οστεοπορωτικά κατάγματα σπονδύλων [17]. Η σαρκοπενία εμφανίζεται πολύ συχνά στους ορθοπαιδικούς ασθενείς με το 44% των ασθενών που υποβάλλονται σε κάποιο ορθοπαιδικό χειρουργείο να ανευρίσκονται σαρκοπενικοί [104]. Οι χειρουργικές επιπλοκές και η διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο επίσης επηρεάζονται από τη σαρκοπενία. Οι σαρκοπενικοί ασθενείς που υποβάλλονται σε γαστρεκτομή είχαν 5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο σοβαρών μετεγχειρητικών επιπλοκών καθώς και πιο παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο και μεγαλύτερα κόστη νοσηλείας συγκριτικά με τους μη σαρκοπενικούς ασθενείς [105]. Οι σαρκοπενικοί ασθενείς ηλικίας άνω των 55 ετών που υπεβλήθησαν σε χειρουργείο θωρακοοσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης είχαν παραμονή στο νοσοκομείο μεγαλύτερη κατά 1,7 φορές σε σχέση με τους μη σαρκοπενικούς, αύξηση των μετεγχειρητικών ενδονοσοκομειακών επιπλοκών κατά 3 φορές καθώς και σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα να πα-

ρουσιάσουν ανάγκη για μεταφορά σε κέντρο αποκατάστασης ή φροντίδας μετά την έξοδο τους από το νοσοκομείο [106]. Οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αγγειακό χειρουργείο και η μυϊκή μάζα κορμού τους ανήκει στο κατώτερο τριτημόριο, είχαν 21% κίνδυνο επιπλοκών συγκριτικά με τους ασθενείς με μυϊκή μάζα κορμού στο ανώτερο τριτημόριο, οι οποίοι είχαν μόνο 12% κίνδυνο [107].

Η σαρκοπενία επηρεάζει επίσης τα ποσοστά θνησιμότητας. Οι ασθενείς γενικής χειρουργικής, με μυϊκή μάζα κορμού στο κατώτερο τριτημόριο είχαν σημαντικά χαμηλότερη 3ετή επιβίωση με ποσοστό 75% συγκριτικά με το αντίστοιχο 91% των ασθενών με μυϊκή μάζα κορμού στο ανώτερο τριτημόριο [107]. Η διαφορά είναι ακόμα μεγαλύτερη σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος, στους οποίους το ποσοστό 3τους επιβίωσης για τους ασθενείς με μυϊκή μάζα διατομής του ψοΐτη στο κατώτερο τεταρτημόριο, όπως αυτό ποσοτικοποιείται στην αξονική τομογραφία, ήταν μόνο 26% σε αντίθεση με το 77% εκείνων που η αντίστοιχη μυϊκή μάζα ήταν στο ανώτερο τεταρτημόριο [108]. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς από το Μεξικό είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου κατά 2,39 φορές στη διάρκεια περιόδου παρακολούθησης διάρκειας 3 ετών στην περίπτωση που είχαν διαγνωστεί με σαρκοπενία [109].

Η σαρκοπενία θα μπορούσε επίσης να επηρεάσει τα κόστη νοσηλείας. Οι σαρκοπενικοί ασθενείς που υπεβλήθησαν σε γενικό ή αγγειακό χειρουργείο είχαν μέσο όρο κόστους νοσηλείας ύψους 34.796$ έναντι 21.380$ που είχαν οι μη σαρκοπενικοί ασθενείς [110].

Τρέχουσες θεραπευτικές επιλογές

Συμπληρώματα διατροφής

Οι παρεμβάσεις με χορήγηση συμπληρωμάτων πρωτεΐνης και αμινοξέων σε συνδυασμό με ασκήσεις αντιστάσεων ή άλλα συμπληρώματα έχουν αποδειχθεί ευεργετικά στην αύξηση της μυϊκής μάζας και ισχύος και στις σωματικές επιδόσεις [111-113]. Τα συμπληρώματα βιταμίνης D έχουν ένα μικρό αλλά σημαντικό όφελος στη μυϊκή ισχύ, ιδίως σε ασθενείς άνω των 65 ετών ή σε αυτούς που κατά την έναρξη της θεραπείας έχουν επίπεδα της βιταμίνης κάτω των 30 nmol/L [114]. Τα συμπληρώματα κρεατίνης σε συνδυασμό με ασκήσεις αντιστάσεων φαίνεται να έχουν θετική επιρροή στη μυϊκή γήρανση και στην ισχύ του κορμού [115]. Λήψη 2-3 γραμμαρίων ημερησίως του μεταβολίτη της λευκίνης β-υδροξυ β-μεθυλβουτυρικό οξύ βελτίωσε τόσο τη μυϊκή μάζα όσο και την ισχύ σε μεγαλύτερους ενήλικες [116].

Ασκήσεις αντιστάσεων

Μια καθιερωμένη θεραπεία για τη μυϊκή ατροφία είναι η προπόνηση με ασκήσεις αντιστάσεων, η οποία φαίνεται να μειώνει την διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο [117] και να αυξάνει τη διάμετρο των μυών [117] και τη δύναμη στη δοκιμασία χειρολαβής [118] σε μεγαλύτερους ηλικιακά πληθυσμούς. Πληθυσμοί ασθενών με καλύτερα αποτελέσματα προπονούνταν 2-3 φορές ανά εβδομάδα για 3-6 μήνες [117]. Μια πρόσφατη μελέτη των Liu και συνεργατών που μελέτησε την επίδραση των ασκήσεων με αντιστάσεις σε σαρκοπενικούς ασθενείς έδειξε πως δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη συνοπτική εξέταση φυσικής κατάστασης (SPPB) ή στην ταχύτητα βάδισης σε βάθος χρόνου 12 μηνών σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου που ασκούνταν χωρίς ασκήσεις αντιστάσεων [119], υποδεικνύοντας την πιθανή δυσκολία που αντιμετωπίζουν οι σαρκοπενικοί ασθενείς στις παραπάνω ασκήσεις λόγω μείωσης της μυϊκής τους ισχύος και απόδοσης.

Θεραπεία με δονήσεις

Η θεραπεία με πλατφόρμα δόνησης (WBV) φαίνεται να βελτιώνει σημαντικά πολλές σωματικές παραμέτρους σε μεγαλύτερους ενήλικες, συμπεριλαμβανομένων της δυναμικής ισχύος του γόνατος, της ισομετρικής ισχύος των μηρών, του ύψους άλματος και της επίδοσης στην δοκιμασία άρσης από καρέκλα [120]. Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είδαν αύξηση της ισχύος των μηρών και του κορμού μόνο όταν συνδύαζαν την WBV με αερόβια άσκηση και ασκήσεις ενδυνάμωσης [121]. Οι ασκήσεις μεσαίας συχνότητας και διάρκειας μοιάζουν οι πιο αποτελεσματικές, με μεσοδιαστήματα στα 40Hz για 360 δευτερόλεπτα να βελτιώνουν σημαντικά την ισοκινητική έκταση του γόνατος σε μεγαλύτερους ενήλικες [122].

Κατευθύνσεις φαρμακευτικής θεραπείας

Εσπινδολόλη

Ο αναβολικός καταβολικός μετατρεπτικός παράγοντας εσπινδολόλη εικάζεται πως μειώνει το καταβολικό σήμα αναστέλλοντας την ενεργοποίηση του β-1 αδρενεργικού υποδοχέα, ενώ συγχρόνως προάγει το αναβολικό σήμα μέσω σύνδεσης στον β-2 αδρενεργικό υποδοχέα [123]. Η εσπινδολόλη έδει-

ξε να αυξάνει σημαντικά το σωματικό βάρος και την άνευ λίπους σωματική μάζα σε αρουραίους [124]. Καρκινοπαθείς, καχεκτικοί ασθενείς που έλαβαν 10 mg εσπινδολόλης είδαν σημαντικές αυξήσεις στην άνευ λίπους σωματική μάζα και στην ισχύ της χειρολαβής, σε σχέση με την ομάδα που έλαβε το εικονικό φάρμακο, συγχρόνως όμως παρατηρήθηκαν και σημαντικά περισσότερες περιπτώσεις δύσπνοιας [125].

Γκρελίνη

Γνωστή για τη ρύθμιση της όρεξης, η πεπτιδική ορμόνη γκρελίνη διεγείρει την έκκριση της αυξητικής ορμόνης [126]. Σε δοκιμές με αρουραίους, η γκρελίνη έδειξε να αυξάνει την φωσφορυλίωση της πρωτεϊνικής κινάσης Β (Akt) [126], την έκφραση του PGC-1α [127], τη μυϊκή μάζα [128], τη δύναμη χειρολαβής [128] και τη συνολική επιβίωση [128]. Η θεραπεία με την εκκριταγωγό της γκρελίνης, καπρομορελίνη, αύξησε την άνευ λίπους μάζα σώματος και βελτίωσε την ταχύτητα στο περπάτημα με τοποθέτηση των ποδιών το ένα ακριβώς μπροστά από το άλλο, καθώς και την ταχύτητα ανάβασης σκάλας σε σωματικά καταβεβλημένους μεγαλύτερους ενήλικες [129]. Ωστόσο, οι θεραπείες είτε με γκρελίνη είτε με ανάλογα γκρελίνης επηρέασαν κυρίως τη σωματική μάζα χωρίς συνοδό αύξηση στη μυϊκή ισχύ ή στη σωματική επίδοση [130-132].

Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης

Ενώ μελέτες πάνω στην θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνα για αύξηση της ισχύος και του μεγέθους των μυών σε μεγαλύτερες γυναίκες έχουν δείξει τόσο θετικά [133] όσο και αρνητικά [134] αποτελέσματα, μια μετανάλυση του 2009 συμπέρανε την ύπαρξη μιας μικρής αλλά ευεργετικής επίδρασης της θεραπείας αυτής στη μυϊκή ισχύ μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών [135]. Πιο πρόσφατες έρευνες αναφέρουν πως η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης προάγει την αύξηση και καλή λειτουργία του σκελετικού μυϊκού συστήματος στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [136]. Μια μελέτη σε μετεμμηνοπαυσιακές μονοζυγωτικές δίδυμες γυναίκες έδειξε πως η μία δίδυμη αδερφή που χρησιμοποιούσε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης είχε μεγαλύτερη μυϊκή ισχύ, ταχύτερο βάδιν και μεγαλύτερη άνευ λίπους σωματική μάζα, συγκριτικά με τη δίδυμη αδερφή που δεν χρησιμοποιούσε την εν λόγω θεραπεία [137]. Η θεραπεία αυτή σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες φάνηκε να προάγει επίσης μια ισχυρότερη απάντηση μυογένεσης στην άθληση και να μετριάζει δείκτες φλεγμονής που προάγονταν από την άσκηση [138]. Ωστόσο, πιθανώς λόγω της εμπλοκής της παραπάνω θεραπείας ως παράγοντα κινδύνου για καρκίνο του μαστού και καρδιαγγειακά συμβάματα [139], ενδελεχείς μελέτες ελέγχου της θεραπείας στα πλαίσια του μυϊκού καταβολισμού δεν έχουν πραγματοποιηθεί τα τελευταία χρόνια [140].

Ανδρογόνα/ρυθμιστές ανδρογονικών υποδοχέων

Οι θεραπείες με τεστοστερόνη αυξάνουν τη μάζα άνευ λίπους και τη μυϊκή πρωτεϊνοσύνθεση [141] και επηρεάζουν τα μονοπάτια που σχετίζονται με τη μείωση της έκφρασης των λιγκασών ουβικουϊτίνης [142]. Άνδρες ηλικίας 61-71 ετών υπό θεραπεία με τεστοστερόνη είχαν αυξημένες μυϊκές ίνες και αυξημένη μυϊκή διάμετρο [143]. Ομοίως, χαμηλότερες δόσεις τεστοστερόνης σε γυναίκες με υστερεκτομή ή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια επέφεραν σημαντική αύξηση στην άνευ λίπους σωματική μάζα, στη δύναμη στην πρέσα στήθους, μείωση του χρόνου βάδισης 6 μέτρων και στη μέγιστη εκούσια μυϊκή σύσπαση [144,145].

Παρόλα αυτά, η θεραπεία με τεστοστερόνη έχει συνδεθεί με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως προστατικά και καρδιαγγειακά συμβάματα [147]. Οι μη στεροειδείς εκλεκτικοί τροποποιητές ανδρογονικών υποδοχέων (SARMs) έχουν επομένως αναπτυχθεί για να καταπολεμήσουν τη μυϊκή ατροφία, στερούμενοι συγχρόνως τις σοβαρές επιπλοκές. Ενώ οι SARMs έχουν δείξει σταθερές αυξήσεις στην άνευ λίπους μάζα σώματος, το αποτέλεσμά τους στη μυϊκή ισχύ και στη σωματική απόδοση ποικίλλει περισσότερο. Οι Johansen και συνεργάτες χορήγησαν μια χαμηλότερη δόση δεκανοϊκής νανδρολόνης σε γυναίκες και οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα πως δεν υπάρχει διαφορά στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με SARM σε άνδρες, σε σχέση με γυναίκες που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση [148]. Οι μετέπειτα μελέτες αναφορικά με τους SARMs δεν διαστρωμάτωσαν τη θεραπεία ή τα αποτελέσματα βάσει φύλου. Τα αρχικά αποτελέσματα της θεραπείας με SARM μοιάζουν ασφαλή χωρίς ενδείξεις αρρενοποίησης των γυναικών. Τρέχουσες μελέτες θα δώσουν περισσότερες πληροφορίες αναφορικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των SARMs σε υγιείς άνδρες και καρκινοπαθείς [149-151].

Αναστολή μυοστατίνης

Η μυοστατίνη εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στα κύτταρα των σκελετικών μυών [32]. Στρατηγικές με σκοπό τον περιορισμό των επιδράσεων της μυοστατίνης περιλαμβάνουν θεραπεία με χορήγηση ελαπτωματικών υποδοχέων μυοστατίνης, αντισώματα εναντίον της μυοστατίνης καθώς και αντισώματα κατά του υποδοχέα της μυοστατίνης (ActRIIB). Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στις οποίες χορηγήθηκε ο ελαπτωματικός υποδοχέας μυοστατίνης ACE-031 είχαν σημαντική αύξηση της ολικής άνευ λίπους σωματικής μάζας και του όγκου των μυών του μηρού [152]. Μια μελέτη φάσης ΙΙ με το αντίσωμα κατά της μυοστατίνης LY2495655 σε ασθενείς με μικρή ισχύ στη δοκιμασία χειρολαβής και μειωμένη λειτουργική ικανότητα κατέδειξε σημαντική αύξηση στην άνευ λίπους σωματική μάζα ενώ συγχρόνως παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες βελτιώσεις στην ανάβαση σκάλας, στην έγερση από καρέκλα και στην ταχύτητα γρήγορου βάδιν [153]. Οι ασθενείς με προηγηθείσα αρθροπλαστική ισχίου που έλαβαν το LY2495655 παρουσίασαν δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις στην άνευ λίπους σωματική μάζα αν και αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές [154]. Το αντίσωμα τύπου αντι-ActRIIB, bimagrumab (BYM338) οδήγησε σε αύξηση της μυϊκής μάζας και τη σωματική λειτουργικότητα σε ασθενείς με σαρκοπενία [155] και σε αύξηση της μάζας των σκελετικών μυών σε ασθενείς με καχεξία στα πλαίσια χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) [156]. Παρόλα αυτά, η θεραπεία με bimagrumab σε ασθενείς με σποραδική μυοσίτιδα από έγκλειστα σωμάτια δεν έφερε τα αρχικώς αναμενόμενα αποτελέσματα της αυξημένης μυϊκής μάζας και σωματικής δραστηριότητας [157]. Αναφορικά με την ασφάλεια της αναστολής της μυοστατίνης, αγόρια με μυϊκή δυστροφία, θεραπευθείσα με ACE-031 έδειξαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο επίσταξης και τηλαγγειεκτασίας [158]. Τρέχουσες μελέτες τόσο με το bimagrumab [159], όσο και με άλλα αντισώματα εναντίον της μυοστατίνης [160, 161] θα δώσουν περισσότερες πληροφορίες αναφορικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των θεραπειών αυτών.

Επιπλέον προοπτικές

Πιθανές μελλοντικές θεραπευτικές επιλογές έχουν ως στόχο τον περιορισμό της λειτουργίας της λιγάσης της ουβικουϊτίνης και τη μείωση της χρόνιας, χαμηλού βαθμού φλεγμονής. Ο συνενεργοποιητικός παράγοντας της μεταγραφής PGC-1 ρυθμίζει τη μεταγραφική δραστηριότητα σχετικά με τη μιτοχονδριακή βιογένεση και περιορίζει τη μυϊκή πρωτεόλυση αναστέλλοντας την έκφραση των πρωτεϊνών FoxO [32]. Η έκφραση της πρόσφατα ανακαλυφθείσας ισομορφής, PGC-1α4, στους σκελετικούς μύες διαγονιδιακών αρουραίων είχε ως αποτέλεσμα αυξημένη μυϊκή μάζα και ισχύ καθώς και αντίσταση στον μυϊκό καταβολισμό στα πλαίσια καχεξίας [162]. Οι αναστολείς φωσφοδιεστεράσης (PDE) διατηρούν υψηλές συγκεντρώσεις c-AMP, με αποτέλεσμα να αναστέλλουν την παραγωγή κυτταροκινών [163]. Δείγματα αρουραίων με μυϊκή ατροφία που έλαβαν αναστολείς φωσφοδιεστεράσης είχαν μείωση από 20% έως 40% της μυϊκής ατροφίας, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [163]. Αναμένονται κλινικές δοκιμές με φάρμακα που στοχεύουν σε αυτά τα μοριακά μονοπάτια.

Συμπεράσματα

Όσο ο παγκόσμιος πληθυσμός γερνάει, ο επιπολασμός του σχετιζόμενου με τη γήρανση μυϊκού καταβολισμού θα αυξάνεται. Ο άρτιος ορισμός της σαρκοπενίας μέσω μιας καθολικής τυποποιημένης διάγνωσης θα διευκολύνει την εύρεση βιώσιμων θεραπευτικών επιλογών. Τα τελευταία δέκα έτη, διαφορετικές επικρατείς ομάδες μελέτης σημείωσαν σημαντική πρόοδο στην τυποποίηση των διαγνωστικών κριτηρίων για τη σαρκοπενία. Ωστόσο, προφανείς αποκλίσεις σε αυτές τις διαγνωστικές επιλογές σχετικά τα κατώτερα όρια για τη μυϊκή μάζα και ισχύ καθώς και τη σωματική απόδοση θα πρέπει να επιλυθούν. Η προπόνηση με ασκήσεις αντιστάσεων, οι διατροφικές παρεμβάσεις καθώς και η θεραπεία με δονούμενη πλατφόρμα έχουν δείξει οφέλη στη μυϊκή ισχύ και απόδοση στους ηλικιωμένους πληθυσμούς. Παρόλα αυτά, προς το παρόν, ουδεμία θεραπεία για τη σαρκοπενία έχει πάρει έγκριση στις ΗΠΑ. Παρά το γεγονός ότι διάφορες θεραπείες βρίσκονται στο στάδιο της κλινικής μελέτης και δείχνουν υποσχόμενες για την αντιμετώπιση του μυϊκού καταβολισμού, ερωτήματα αναφορικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους θα πρέπει να απαντηθούν προτού εφαρμοστούν στην πράξη. Η αύξηση της συναίσθησης και της γνώσης γύρω από τη σαρκοπενία είναι απαραίτητη για τη συνεχή ανάπτυξη τυποποιημένων διαγνωστικών και θεραπευτικών επιλογών οι οποίες θα οδηγήσουν σε καλύτερη φροντίδα και ποιότητα ζωής για τους γηριατρικούς μας πληθυσμούς.

Correspondence
Dimitrios Koulalis
E-mail: dimitrioskoulalis@gmail.com

Αλληλογραφία
Δημήτριος Κούλαλης
E-mail: dimitrioskoulalis@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Table 2, Projections of the Population by Selected Age Groups and Sex for the United States: 2010 to 2050 (NP2008-T2), Population Division, U.S. Census Bureau, 2008.
2. HP Patel et al. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older people in the UK using the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition: findings from the Hertfordshire Cohort Study (HCS). Age Ageing 42 (3) (2013) 378-384.
3. Epidemiologic and methodologic problems in determining nutritional status of older persons. Proceedings of a Conference. Albuquerque, New Mexico, October 19-21, 1988. Am J Clin Nutr 50 (5 Suppl) (1989) 1121-1235.
4. CM Girgis, N Mokbel, DJ Digirolamo. Therapies for musculoskeletal disease: can we treat two birds with one stone? Curr Osteoporos Rep 12 (2) (2014) 142-153.
5. HM Frost. Muscle, bone, and the Utah paradigm: a 1999 overview. Med Sci Sports Exerc 32 (5) (2000) 911-917.
6. HM Frost. The Utah paradigm on animal models of skeletal disorders: quo vadis? J Musculoskelet Neuronal Interact 1 (3) (2001) 185-191.
7. MH Edwards et al. Muscle size, strength, and physical performance and their associations with bone structure in the Hertfordshire Cohort Study. J Bone Miner Res 28 (11) (2013) 2295-2304.
8. N Miyakoshi, M Hongo, Y Mizutani, Y Shimada. Prevalence of sarcopenia in Japanese women with osteopenia and osteoporosis. J Bone Miner Metab 31 (5) (2013) 556-561.
9. SW Go, YH Cha, JA Lee, HS Park. Association between sarcopenia, bone density, and health-related quality of life in Korean men. Korean J Fam Med 34 (4) (2013) 281-288.
10. S Sjoblom et al. Relationship between postmenopausal osteoporosis and the components of clinical sarcopenia. Maturitas 75 (2) (2013) 175-180.
11. RM Lima et al. Fat-freemass, strength, and sarcopenia are related to bonemineral density in older women. J Clin Densitom 12 (1) (2009) 35-41.
12. S Verschueren et al. Sarcopenia and its relationship with bone mineral density in middle-aged and elderly European men, Osteoporos. Int: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA 24 (1) (2013) 87-98.
13. M Di Monaco, C Castiglioni, F Vallero, R Di Monaco, R Tappero. Sarcopenia is more prevalent in men than in women after hip fracture: a cross-sectional study of 591 inpatients. Arch Gerontol Geriatr 55 (2) (2012) e48-52.
14. M Di Monaco, F Vallero, R DiMonaco, R Tappero. Prevalence of sarcopenia and its association with osteoporosis in 313 older women following a hip fracture. Arch Gerontol Geriatr 52 (1) (2011) 71-74.
15. G Iolascon, et al. Sarcopenia in women with vertebral fragility fractures. Aging Clin Exp Res 25 (Suppl. 1) (2013) S129-31.
16. T Hida, A Harada. Fall risk and fracture. Diagnosing sarcopenia and sarcopenic leg to prevent fall and fracture: its difficulty and pit falls. Clin Calcium 23 (5) (2013) 707-712.
17. T Hida et al. Sarcopenia and sarcopenic leg as potential risk factors for acute osteoporotic vertebral fracture among older women. Eur Spine J 25 (11) (2016) 3424-3431.
18. R Yu, J Leung, J Woo. Incremental predictive value of sarcopenia for incident fracture in an elderly Chinese cohort: results from the Osteoporotic Fractures in Men (MrOs) Study. J Am Med Dir Assoc 15 (8) (2014) 551-558.
19. JD Walston. Sarcopenia in older adults. Curr Opin Rheumatol 24 (6) (2012) 623-627.
20. DX Marquez et al. Physical activity of urban community-dwelling older Latino adults. J Phys

Act Health 8 (Suppl. 2) (2011) S161-70.
21. WF Nieuwenhuizen, H Weenen, P Rigby, MM Hetherington. Older adults and patients in need of nutritional support: review of current treatment options and factors influencing nutritional intake. Clin Nutr 29 (2) (2010) 160-169.
22. DK Houston et al. ABCS Health, Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. Am J Clin Nutr 87 (1) (2008) 150-155.
23. JE Morley, SD Anker, S von Haehling. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology-update 2014. J Cachex Sarcopenia Muscle 5 (4) (2014) 253-259.
24. RN Baumgartner, DL Waters, D Gallagher, JE Morley, PJ Garry. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. Mech Ageing Dev 107 (2) (1999) 123-136.
25. MM Samson et al. Relationships between physical performance measures, age, height and body weight in healthy adults. Age Ageing 29 (3) (2000) 235-242.
26. DA Lowe, KA Baltgalvis, SM Greising. Mechanisms behind estrogen's beneficial effect on muscle strength in females. Exerc Sport Sci Rev 38 (2) (2010) 61-67.
27. S Perrini et al. The GH/IGF1 axis and signaling pathways in themuscle and bone:mechanisms underlying age-related skeletalmusclewasting and osteoporosis. J Endocrinol 205 (3) (2010) 201-210.
28. M Li, C Li, WS Parkhouse. Age-related differences in the des IGF-I-mediated activation of Akt-1 and p70 S6K in mouse skeletal muscle. Mech Ageing Dev 124 (7) (2003) 771-778.
29. RA Dennis et al. Aging alters gene expression of growth and remodeling factors in human skeletal muscle both at rest and in response to acute resistance exercise. Physiol Genomics 32 (3) (2008) 393-400.
30. SJ Meng, LJ Yu. Oxidative stress, molecular inflammation and sarcopenia. Int J Mol Sci 11 (4) (2010) 1509-1526.
31. D Karasik. How pleiotropic genetics of the musculoskeletal system can inform genomics and phenomics of aging. Age (Dordr) 33 (1) (2011) 49-62.
32. HQ Han, X Zhou, WE Mitch, AL Goldberg. Myostatin/activin pathway antagonism: molecular basis and therapeutic potential. Int J Biochem Cell Biol 45 (10) (2013) 2333-2347.
33. AC McPherron, AM Lawler, SJ Lee. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. Nature 387 (6628) (1997) 83-90.
34. V Siriett et al. Prolonged absence of myostatin reduces sarcopenia. J Cell Physiol 209 (3) (2006) 866-873.
35. KE Yarasheski, S Bhasin, I Sinha-Hikim, J Pak-Loduca, NF Gonzalez-Cadavid. Serum myostatin-immunoreactive protein is increased in 60-92 year old women and men with muscle wasting. J Nutr Health Aging 6 (5) (2002) 343-348.
36. R Nilwik et al. The decline in skeletal muscle mass with aging is mainly attributed to a reduction in type II muscle fiber size. Exp Gerontol 48 (5) (2013) 492-498.
37. T Lang et al. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. Osteoporos Int: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA 21 (4) (2010) 543-559.
38. AA Vandervoort. Aging of the human neuromuscular system. Muscle Nerve 25 (1) (2002) 17-25.
39. T Kostka. Quadriceps maximal power and optimal shortening velocity in 335 men aged 23-88 years. Eur J Appl Physiol 95 (2-3) (2005) 140-145.
40. D Ben-Avraham et al. Correction: the complex genetics of gait speed: genomewide meta-analysis approach. Aging (Albany NY) (2017).
41. S Willems et al. Large-scale GWAS identifies multiple loci for hand grip strength providing biological insights into muscular fitness. Nat Commun (2017) 8.
42. MC Zillikens et al. Large meta-analysis of genomewide association studies identifies five loci for lean body mass. Nat Commun 8 (1) (2017) 80.
43. JA Batsis, TA Mackenzie, F Lopez-Jimenez, SJ Bartels. Sarcopenia, sarcopenic obesity, and functional impairments in older adults: National Health and Nutrition Examination Surveys 1999-2004. Nutr Res 35 (12) (2015) 1031-1039.

44. AJ Cruz-Jentoft et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). Age Ageing 43 (6) (2014) 748-759.
45. P Han et al. Prevalence and factors associated with sarcopenia in suburb-dwelling older Chinese using the Asian Working Group for sarcopenia definition. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 71 (4) (2016) 529-535.
46. IC Wu et al. Epidemiology of sarcopenia among community-dwelling older adults in Taiwan: a pooled analysis for a broader adoption of sarcopenia assessments. Geriatr Gerontol Int 14 (Suppl. 1) (2014) 52-60.
47. LJ Melton 3rd, et al. Epidemiology of sarcopenia. J Am Geriatr Soc 48 (6) (2000) 625-630.
48. D Spira et al. Prevalence and definition of sarcopenia in community dwelling older people. Data from the Berlin aging study II (BASE-II). Z Gerontol Geriatr 49 (2) (2016) 94-99.
49. WJ Lee, LK Liu, LN Peng, MH Lin, LK Chen. Comparisons of sarcopenia defined by IWGS and EWGSOP criteria among older people: results from the I-Lan longitudinal aging study, J. Am. Med. Dir. Assoc. 14 (7) (2013) 528e1-7.
50. P. Zeng et al., Differences in body composition and physical functions associated with sarcopenia in Chinese elderly: reference values and prevalence. Arch Gerontol Geriatr 60 (1) (2015) 118-123.
51. L Tay et al. Sex-specific differences in risk factors for sarcopenia amongst community-dwelling older adults. Age (Dordr) 37 (6) (2015) 121.
52. CP Figueiredo et al. Prevalence of sarcopenia and associated risk factors by two diagnostic criteria in community-dwelling older men: the Sao Paulo Ageing & Health Study (SPAH). Osteoporos Int: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA 25 (2) (2014) 589-596.
53. L Bianchi et al. Prevalence and clinical correlates of sarcopenia, identified according to the EWGSOP definition and diagnostic algorithm, in hospitalized older people: the GLISTEN study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci (2017).
54. HE Senior, TR Henwood, EM Beller, GK Mitchell, JW Keogh. Prevalence and risk factors of sarcopenia among adults living in nursing homes. Maturitas 82 (4) (2015) 418-423.
55. AW Ho et al. Prevalence of pre-sarcopenia and sarcopenia in Hong Kong Chinese geriatric patients with hip fracture and its correlation with different factors. Hong Kong Medical Journal = Xianggang yi xue za zhi 22 (1) (2016) 23-29.
56. W Kemmler et al. Prevalence of sarcopenia in Germany and the corresponding effect of osteoarthritis in females 70 years and older living in the community: results of the FORMoSA study. Clin Interv Aging 10 (2015) 1565-1573.
57. RN Baumgartner et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. Am J Epidemiol 147 (8) (1998) 755-763.
58. H Kim et al. Sarcopenia: Prevalence and associated factors based on different suggested definitions in community-dwelling older adults. Geriatr Gerontol Int 16 (Suppl. 1) (2016) 110-122.
59. F Landi et al. Prevalence and risk factors of sarcopenia among nursing home older residents. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 67 (1) (2012) 48-55.
60. AB Newman et al. ABCSI Health, Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. J Am Geriatr Soc 51 (11) (2003) 1602-1609.
61. I Janssen, SB Heymsfield, R Ross. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. J Am Geriatr Soc 50 (5) (2002) 889-896.
62. EM Castillo et al. Sarcopenia in elderly men and women: the Rancho Bernardo study. Am J Prev Med 25 (3) (2003) 226-231.
63. AJ Cruz-Jentoft et al. EuropeanWorking Group on Sarcopenia in Older, Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing 39 (4) (2010) 412-423.
64. M Bolanowski, BE Nilsson. Assessment of human body composition using dual energy X-ray absorptiometry and bioelectrical impedance analysis. Med Sci Monit 7 (5) (2001) 1029-1033.
65. WL Beeson et al. Comparison of body composition by bioelectrical impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry in Hispanic diabetics. Int J Body Compos Res 8

(2) (2010) 45-50.
66. M Miyatani, P Yang, S Thomas, BC Craven, P Oh. Bioelectrical impedance and dual energy X-ray absorptiometry assessments of changes in body composition following exercise in patients with type 2 diabetes mellitus. J Obes 2012 (2012) 953060.
67. HC Lukaski. Assessing regional muscle mass with segmental measurements of bioelectrical impedance in obese women during weight loss, Ann. N. Y. Acad. Sci. 904 (2000) 154-158.
68. S.B. Heymsfield, M.C. Gonzalez, J. Lu, G. Jia, J. Zheng, Skeletal muscle mass and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia. Proc Nutr Soc 74 (4) (2015) 355-366.
69. G Sun et al. Comparison of multifrequency bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry for assessment of percentage body fat in a large, healthy population. Am J Clin Nutr 81 (1) (2005) 74-78. E. Marty et al. / Bone 105 (2017) 276-286 283
70. RA Fielding et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. J Am Med Dir Assoc 12 (4) (2011) 249-256.
71. M Muscaritoli et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) «cachexia-anorexia in chronic wasting diseases» and «nutrition in geriatrics». Clin Nutr 29 (2) (2010) 154-159.
72. LK Chen et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. J Am Med Dir Assoc 15 (2) (2014) 95-101.
73. C Cooper et al. Tools in the assessment of sarcopenia. Calcif Tissue Int 93 (3) (2013) 201-210.
74. SA Studenski et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates, J. Gerontol. A Biol Sci Med Sci 69(5) (2014) 547-558.
75. TT Dam et al. An evidence-based comparison of operational criteria for the presence of sarcopenia. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 69 (5) (2014) 584-590.
76. Nih Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Therapy, Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. JAMA 285 (6) (2001) 785-795.
77. C Tagliaferri, Y Wittrant, MJ Davicco, S Walrand, V Coxam. Muscle and bone, two interconnected tissues. Ageing Res Rev 21 (2015) 55-70.
78. D Karasik, DP Kiel. Genetics of the musculoskeletal system: a pleiotropic approach. J Bone Miner Res 23 (6) (2008) 788-802.
79. XL Wang et al. Bivariate whole genome linkage analyses for total body lean mass and BMD. J Bone Miner Res 23 (3) (2008) 447-452.
80. FY Deng et al. Bivariate whole genome linkage analysis for femoral neck geometric parameters and total body lean mass. J Bone Miner Res 22 (6) (2007) 808-816.
81. HP Hirschfeld, R Kinsella, G Duque. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide, Osteoporos. Int.: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA (2017).
82. YR Huo et al. Phenotype of osteosarcopenia in older individuals with a history of falling. J Am Med Dir Assoc 16 (4) (2015) 290-295.
83. N Kawao, H Kaji, Interactions between muscle tissues and bone metabolism. J Cell Biochem 116 (5) (2015) 687-695.
84. M Drey, CC Sieber, T Bertsch, JM Bauer, R Schmidmaier. F.I.A.T. Intervention Group, Osteosarcopenia is more than sarcopenia and osteopenia alone. Aging Clin Exp Res 28 (5) (2016) 895-899.
85. YR Huo et al. Comprehensive nutritional status in sarco-osteoporotic older fallers. J Nutr Health Aging 19 (4) (2015) 474-480.
86. T Lang et al. Pelvic body composition measurements by quantitative computed tomography: association with recent hip fracture. Bone 42 (4) (2008) 798-805.
87. N Binkley, B Buehring. Beyond FRAX: it's time to consider «sarco-osteopenia». J Clin Densitom 12 (4) (2009) 413-416.
88. N Binkley, D Krueger, B Buehring. What's in a name revisited: should osteoporosis and sarcopenia be considered components of "dysmobility syndrome? Osteoporos Int: a journal established as result of cooperation

between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA 24 (12) (2013) 2955-2959.
89. KD Hill, K Farrier, M Russell, E Burton. Dysmobility syndrome: current perspectives. Clin Interv Aging 12 (2017) 145-152.
90. LP Fried et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group, Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 56 (3) (2001) M146-56.
91. A Frisoli Jr, PH Chaves, SJ Ingham, LP Fried. Severe osteopenia and osteoporosis, sarcopenia, and frailty status in community-dwelling older women: results from the Women's Health and Aging Study (WHAS) II. Bone 48 (4) (2011) 952-957.
92. EM Reijnierse et al. Common ground? The concordance of sarcopenia and frailty definitions. J Am Med Dir Assoc 17 (4) (2016) 371e7-12.
93. DL Waters, RN Baumgartner. Sarcopenia and obesity. Clin Geriatr Med 27 (3) (2011) 401-421.
94. N Duvigneaud et al. Relationship of obesity with physical activity, aerobic fitness and muscle strength in Flemish adults. J Sports Med Phys Fitness 48 (2) (2008) 201-210.
95. S Stenholm et al. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 11 (6) (2008) 693-700.
96. M Visser et al. Leg muscle mass and composition in relation to lower extremity performance in men and women aged 70 to 79: the health, aging and body composition study. J Am Geriatr Soc 50 (5) (2002) 897-904.
97. Y Rolland et al. Difficulties with physical function associated with obesity, sarcopenia, and sarcopenic-obesity in community-dwelling elderly women: the EPIDOS (EPIDemiologie de l'OSteoporose) Study. Am J Clin Nutr 89 (6) (2009) 1895-1900.
98. KK Davison, ES Ford, ME Cogswell, WH Dietz. Percentage of body fat and body mass index are associated with mobility limitations in people aged 70 and older from NHANES III. J Am Geriatr Soc 50 (11) (2002) 1802-1809.
99. JA Batsis et al. Variation in the prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in older adults associated with different research definitions: dual-energy X-ray absorptiometry data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. J Am Geriatr Soc 61 (6) (2013) 974-980.
100. WJ Evans et al. Cachexia: a new definition. Clin Nutr 27 (6) (2008) 793-799.
101. S Ali, JM Garcia. Sarcopenia, cachexia and aging: diagnosis, mechanisms and therapeutic options - a mini-review. Gerontology 60 (4) (2014) 294-305.
102. JM Argiles, S Busquets, B Stemmler, FJ Lopez-Soriano. Cachexia and sarcopenia: mechanisms and potential targets for intervention. Curr Opin Pharmacol 22 (2015) 100-106.
103. F Landi et al. Sarcopenia as a risk factor for falls in elderly individuals: results from the ilSIRENTE study. Clin Nutr 31 (5) (2012) 652-658.
104. H-M Ji, Y-Y Won, BM Kang, Y-S Park, MH Han. Sarcopenia in patients scheduled to undergo orthopaedic surgery. Bone (2014).
105. SL Wang et al. Sarcopenia adversely impacts postoperative clinical outcomes following gastrectomy in patients with gastric cancer: a prospective study. Ann Surg Oncol 23 (2) (2016) 556-564.
106. SL Bokshan et al. Effect of Sarcopenia on Postoperative Morbidity and Mortality After Thoracolumbar Spine Surgery. Orthopedics 39 (6) (2016) e1159-e1164.
107. MJ Englesbe et al. Analytic morphomics, core muscle size, and surgical outcomes. Ann Surg 256 (2) (2012) 255-261.
108. MJ Englesbe et al. Sarcopenia and mortality after liver transplantation. J Am Coll Surg 211 (2) (2010) 271-278.
109. VE Arango-Lopera, P Arroyo, LM Gutierrez-Robledo, MU Perez-Zepeda, M Cesari. Mortality as an adverse outcome of sarcopenia. J Nutr Health Aging 17 (3) (2013) 259-262.
110. K.H. Sheetz et al., Cost of major surgery in the sarcopenic patient, J. Am. Coll. Surg. 217 (5) (2013) 813-818.
111. HK Kim et al. Effects of exercise and amino acid supplementation on body composition and physical function in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: a randomized controlled trial. J Am Geriatr Soc 60 (1) (2012) 16-23.
112. JM Bauer et al. Effects of a vitamin D and leucine-

enriched whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Med Dir Assoc 16 (9) (2015) 740-747.
113. JT Cramer et al. Impacts of high-protein oral nutritional supplements among malnourished men and women with sarcopenia: a multicenter, randomized, double-blinded, controlled trial. J Am Med Dir Assoc 17 (11) (2016) 1044-1055.
114. C Beaudart et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab 99(11) (2014) 4336-4345.
115. DG Candow, PD Chilibeck, SC Forbes. Creatine supplementation and aging musculoskeletal health. Endocrine 45 (3) (2014) 354-361.
116. M Hickson. Nutritional interventions in sarcopenia: a critical review. Proc Nutr Soc 74 (4) (2015) 378-386.
117. C Suetta et al. Resistance training in the early postoperative phase reduces hospitalization and leads to muscle hypertrophy in elderly hip surgery patients-a controlled, randomized study. J Am Geriatr Soc 52 (12) (2004) 2016-2022.
118. BH Hassan, J Hewitt, JW Keogh, S Bermeo, G Duque, TR Henwood. Impact of resistance training on sarcopenia in nursing care facilities: a pilot study. Geriatr Nurs 37 (2) (2016) 116-121. 284 E. Marty et al. / Bone 105 (2017) 276-286
119. CK Liu et al. The impact of sarcopenia on a physical activity intervention: the Lifestyle Interventions and Independence for Elders Pilot Study (LIFE-P). J Nutr Health Aging 18 (1) (2014) 59-64.
120. RW Lau et al. The effects of whole body vibration therapy on bone mineral density and leg muscle strength in older adults: a systematic review and meta-analysis. Clin Rehabil 25 (11) (2011) 975-988.
121. S von Stengel, W Kemmler, K Engelke, WA Kalender. Effect of whole-body vibration on neuromuscular performance and body composition for females 65 years and older: a randomized-controlled trial. Scand J Med Sci Sports 22 (1) (2012) 119-127.
122. N Wei, MY Pang, SS Ng, GY Ng. Optimal frequency/time combination of whole body vibration training for improving muscle size and strength of people with age related muscle loss (sarcopenia): A randomized controlled trial. Geriatr Gerontol Int (2016).
123. MS Potsch et al. The anabolic catabolic transforming agent (ACTA) espindolol increases muscle mass and decreases fat mass in old rats. J Cachex Sarcopenia Muscle 5 (2) (2014) 149-158.
124. S Cohen, JA Nathan, AL Goldberg. Muscle wasting in disease: molecular mechanisms and promising therapies. Nat Rev Drug Discov 14 (1) (2015) 58-74.
125. AJ Stewart Coats et al. for A.C.T.O.N.E.s.g. on behalf of the, Espindolol for the treatment and prevention of cachexia in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer or colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, international multicentre phase II study (the ACT-ONE trial). J Cachex Sarcopenia Muscle 7 (3) (2016) 355-365.
126. PE Porporato et al. Acylated and unacylated ghrelin impair skeletal muscle atrophy in mice. J Clin Invest 123 (2) (2013) 611-622.
127. M Tamaki et al. Improvement of physical decline through combined effects of muscle enhancement and mitochondrial activation by a gastric hormone ghrelin in male 5/6Nx CKD model mice. Endocrinology 156 (10) (2015) 3638-3648.
128. JA Chen et al. Ghrelin prevents tumour- and cisplatin-induced muscle wasting: characterization of multiple mechanisms involved. J Cachex Sarcopenia Muscle 6 (2) (2015) 132-143.
129. HK White et al, G. Capromorelin Study. Effects of an oral growth hormone secretagogue in older adults. J Clin Endocrinol Metab 94 (4) (2009) 1198-1206.
130. K Miki et al. Ghrelin treatment of cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. PLoS One 7 (5) (2012), e35708.
131. JS Temel et al. Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. Lancet Oncol. 17 (4) (2016) 519-531.

132. S von Haehling, R Stepney, SD Anker. Advances in understanding and treating cardiac cachexia: highlights from the 5th Cachexia Conference. Int J Cardiol 144 (3) (2010) 347-349.
133. S Sipila et al. Effects of hormone replacement therapy and high-impact physical exercise on skeletal muscle in post-menopausal women: a randomized placebo-controlled study. Clin Sci (Lond) 101 (2) (2001) 147-157.
134. AL Armstrong et al. Effects of hormone replacement therapy on muscle performance and balance in post-menopausal women. Clin Sci (Lond) 91 (6) (1996) 685-690.
135. SM Greising, KA Baltgalvis, DA Lowe, GL Warren. Hormone therapy and skeletal muscle strength: a meta-analysis. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 64 (10) (2009) 1071-1081.
136. PM Tiidus. Benefits of estrogen replacement for skeletal muscle mass and function in post-menopausal females: evidence from human and animal studies. Eur J Med 43 (2) (2011) 109-114.
137. PH Ronkainen et al. Postmenopausal hormone replacement therapy modifies skeletal muscle composition and function: a study with monozygotic twin pairs. J Appl Physiol (1985) 107 (1) (2009) 25-33.
138. CM Dieli-Conwright, TM Spektor, JC Rice, FR Sattler, ET Schroeder. Influence of hormone replacement therapy on eccentric exercise induced myogenic gene expression in postmenopausal women. J Appl Physiol (1985) 107 (5) (2009) 1381-1388.
139. RT Chlebowski et al. W.H.I. Investigators, Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA 289 (24) (2003) 3243-3253.
140. LA Burton, D Sumukadas. Optimal management of sarcopenia. Clin Interv Aging 5 (2010) 217-228.
141. S Bhasin, L Woodhouse, TW Storer. Proof of the effect of testosterone on skeletal muscle. J Endocrinol 170 (1) (2001) 27-38.
142. M Pires-Oliveira et al. Testosterone represses ubiquitin ligases atrogin-1 and Murf-1 expression in an androgen-sensitive rat skeletal muscle in vivo. J Appl Physiol (1985) 108 (2) (2010) 266-273.
143. RH Fitts et al. Weekly versus monthly testosterone administration on fast and slow skeletal muscle fibers in older adult males. J Clin Endocrinol Metab 100 (2) (2015) E223-31.
144. G Huang et al. Testosterone dose-response relationships in hysterectomized women with or without oophorectomy: effects on sexual function, body composition, muscle performance and physical function in a randomized trial. Menopause 21 (6) (2014) 612-623.
145. F Iellamo et al. Testosterone therapy in women with chronic heart failure: a pilot double blind, randomized, placebo-controlled study. J Am Coll Cardiol 56 (16) (2010) 1310-1316.
146. OM Calof et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 60 (11) (2005) 1451-1457.
147. L Xu, G Freeman, BJ Cowling, CM Schooling. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo controlled randomized trials. BMC Med 11 (2013) 108.
148. KL Johansen et al. Effects of resistance exercise training and nandrolone decanoate on body composition and muscle function among patients who receive hemodialysis: a randomized, controlled trial. J Am Soc Nephrol 17 (8) (2006) 2307-2314.
149. Add-on study for protocol G200802 (NCT02463032): effect of GTx-024 on maximal neuromuscular function and lean body mass - full text view - ClinicalTrials.gov. bhttps://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02746328?term=enobosarm&rank=2N, 2017).
150. MUM Center. The effect of nandrolone decanoate and leucine on muscle loss - tabular view - ClinicalTrials.gov. bhttps://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/ NCT02376309N, 2017).
151. AJ Stewart Coats et al. A.C.T.O.N.E.T.I. on behalf of the, The ACT-ONE trial, a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study of the anabolic/catabolic transforming agent, MT-102 in subjects with cachexia related to stage III and IV non-small cell lung cancer and colorectal cancer: study design. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2 (4) (2011) 201-207.

152. KM Attie et al. A single ascending-dose study of muscle regulator ACE-031 in healthy volunteers. Muscle Nerve 47 (3) (2013) 416-423.
153. C Becker et al. A Phase 2 randomized study investigating the efficacy and safety of myostatin antibody LY2495655 versus placebo in patients undergoing elective total hip arthroplasty. J Frailty Aging 5 (1) (2016) 62-70.
154. L Woodhouse, R Gandhi, SJ Warden, S Poiraudeau, SL Myers, CT Benson, L Hu, QI Ahmad, P Linnemeier, EV Gomez, O Benichou. A Phase 2 randomized study investigating the efficacy and safety of myostatin antibody LY2495655 versus placebo in patients undergoing elective total hip arthroplasty. J Frailty Aging 5 (1) (2016) 62–70.
155. A randomized, double-blind, placebo-controlled multi-center study to assess the effects of BYM338 on skeletal muscle in sarcopenic adults with mobility limitations. Last Access July 8, 2017 bhttps://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=13323N (2014).
156. BYM338 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients with cachexia - full text view - ClinicalTrials.gov. bhttps://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/ NCT01669174?cond=bimagrumab&draw=1&rank=6N, 2017).
157. Efficacy and safety of bimagrumab/BYM338 at 52 weeks on physical function, muscle strength, mobility in sibm patients - full text view - ClinicalTrials.gov. bhttps://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01925209?cond=bimagrumab&draw=1&rank=5N, 2017).
158. C Campbell et al. Myostatin inhibitor ACE-031 treatment of ambulatory boys with Duchenne muscular dystrophy: Results of a randomized, placebo-controlled clinical trial. Muscle Nerve (2016).
159. Study of efficacy and safety of bimagrumab in patients after hip fracture surgery. bhttps://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov? studyid=55051N, 2017).
160. Clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of BMS-986089 in ambulatory boys with duchenne muscular dystrophy - full text view - ClinicalTrials.gov. bhttps://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03039686?term=BMS-986089&rank=1N, 2017).
161. A phase 2 study to evaluate the safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of PF-06252616 in Duchenne muscular dystrophy - full text view - ClinicalTrials.gov. bhttps://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02310763?term=PF-06252616&rank=1N, 2017). E. Marty et al. / Bone 105 (2017) 276-286 285
162. JL Ruas et al. A PGC-1alpha isoform induced by resistance training regulates skeletal muscle hypertrophy. Cell 151 (6) (2012) 1319-1331.
163. RT Hinkle, E Dolan, DB Cody, MB Bauer, RJ Isfort. Phosphodiesterase 4 inhibition reduces skeletal muscle atrophy. Muscle Nerve 32 (6) (2005) 775-781.
164. MY Chien, TY Huang, YT Wu. Prevalence of sarcopenia estimated using a bioelectrical impedance analysis prediction equation in community-dwelling elderly people in Taiwan. J Am Geriatr Soc 56 (9) (2008) 1710-1715.
165. JM Garcia, J Friend, S Allen. Therapeutic potential of anamorelin, a novel, oral ghrelin mimetic, in patients with cancer-related cachexia: a multicenter, randomized, double-blind, crossover, pilot study. Support Care Cancer 21 (1) (2013) 129-137.
166. R Nass et al. Effects of an oral ghrelin mimetic on body composition and clinical outcomes in healthy older adults: a randomized trial. Ann Intern Med 149 (9) (2008) 601-611.
167. A Frisoli Jr, PH Chaves, MM Pinheiro, VL Szejnfeld. The effect of nandrolone decanoate on bone mineral density, muscle mass, and hemoglobin levels in elderly women with osteoporosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 60 (5) (2005) 648-653.
168. JT Dalton, KG Barnette, CE Bohl, ML Hancock, D Rodriguez, ST Dodson, RA Morton, MS Steiner. The selective androgen receptor modulator GTx-024 (enobosarm) improves lean body mass and physical function in healthy elderly men and postmenopausal women: results of a double-blind, placebo-controlled phase II trial. J Cachex Sarcopenia Muscle 2 (3) (2011) 153-161.
169. AS Dobs et al. Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-blind, randomised controlled phase 2 trial. Lancet Oncol 14 (4) (2013) 335-345.
170. Phase III study of the effect of GTx-024 on

muscle wasting in patients with Non small Cell Lung Cancer (NSCLC) - full text view - ClinicalTrials.gov. bhttps://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01355484?term=enobosarm&rank=9N, 2017).
171. DA Papanicolaou et al. A phase IIA randomized, placebo-controlled clinical trial to study the efficacy and safety of the selective androgen receptor modulator (SARM), MK-0773 in female participants with sarcopenia. J Nutr Health Aging 17 (6) (2013) 533-543.
172. Clinical study of BYM338 for the treatment of unintentional weight loss in patients with cancer of the lung or the pancreas - full text view-ClinicalTrials.gov. bhttps:// www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01433263?cond=bimagrumab&draw= 1&rank=10N, 2017).
173. A phase 2 study of LY2495655 in participants with pancreatic cancer - full text view - ClinicalTrials.gov. bhttps://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01505530? term=LY2495655&rank=1N, 2017).
174. Study of the safety and efficacy of REGN1033 (SAR391786) in patients with sarcopenia - full text view - ClinicalTrials.gov. bhttps://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01963598?term=regn1033&rank=3N, 2017).
175. Atara bio announces results from the phase 2 proof-of-concept PINTA 745 clinical trial for protein energy wasting in patients with end stage renal disease, last access July 8, 2017 bhttp://investors.atarabio.com//releasedetail.cfm?releaseid=946796N (2017).
176. KR Wagner et al. A phase I/IItrial of MYO-029 in adult subjects with muscular dystrophy. Ann Neurol 63 (5) (2008) 561-571.

Ποια η διάγνωση και θεραπεία; Γυναίκα 72 ετών με οξύ πόνο στο αριστερό γόνατο

Α. ΜΠΕΚΟΣ, Δ. ΡΑΠΤΟΠΟΥΛΟΣ, Δ. ΚΟΥΛΑΛΗΣ
Α΄ Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

What is the diagnosis and treatment? A 72 years-old woman with left knee acute pain

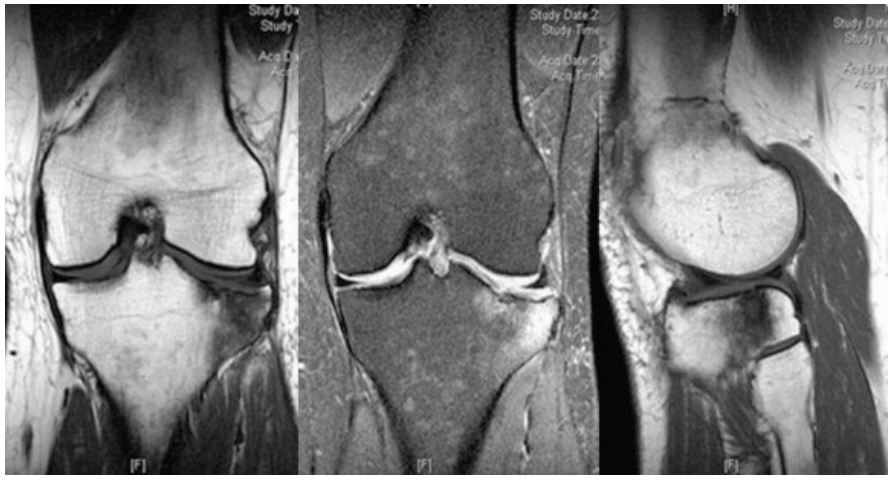
A. BEKOS, D. RAPTOPOULOS, D. KOULALIS
First Department of Orthopaedics, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Γυναίκα 72 ετών προσήλθε με οξύ πόνο στο αριστερό γόνατο χωρίς ιστορικό κάκωσης. Ο πόνος εντοπιζόταν στον έξω κνημιαίο κόνδυλο . Στην κλινική εξέταση διαπιστώθηκε περιορισμός του εύρους κίνησης και έντονη παραμόρφωση του γόνατος σε βλαισότητα. Η απλή ακτινογραφία του γόνατος έδειξε κατακερματισμό του οστού αντίστοιχα προς τον έξω κνημιαίο κόνδυλο με οστικό έλλειμμα (Εικόνα 1). Η ακτινολογική εικόνα ήταν συμβατή με οστεονέκρωση του γόνατος σταδίου 4 κατά Agglietti [1]. Η μαγνητική τομογραφία επιβεβαίωσε τα ακτινολογικά ευρήματα (Εικόνα 2). Η κλινική αξιολόγηση έγινε με τις κλίμακες Lequestrel και Tegner-Lysholm [2,3]. Προτάθηκε χειρουργική θεραπεία με ολική αρθροπλαστική του γόνατος, την οποία η ασθενής δεν δέχθηκε και αντιμετωπίσθηκε με λειτουργικό κηδεμόνα γόνατος σε βλαισότητα, με διαδοχικές ρυθμίσεις. Στην επανεξέταση στα 2 έτη μετά τη διάγνωση, η κλινική εικόνα ήταν ίδια ενώ η ακτινολογική εικόνα έδειξε μέτρια οστική ανακατασκευή στον έξω κνημιαίο κόνδυλο (Εικόνα 3).

Εικ. 1. Απλή ακτινογραφία γόνατος δείχνει κατακερματισμό και οστικό έλλειμμα στον έξω κνημιαίο κόνδυλο.

Συζήτηση

Η οστεονέκρωση του γόνατος είναι σχετικά σπάνια νόσος αγνώστου αιτιολογίας, η οποία συνήθως εντοπίζεται στον έσω κνημιαίο κόνδυλο. Η διάγνωση είναι δύσκολο να τεθεί στα αρχικά στάδια της νόσου [4]. Σε μερικές περιπτώσεις, η οστεονέκρωση μπορεί να αποτελέσει τη φυσική εξέλιξη μιας εκφυλιστικής πάθησης, όπως η οστεοαρθρίτιδα. Οι Benitez και



Εικ. 2. Μαγνητική τομογραφία του γόνατος δείχνει οστεονέκρωση του έξω κνημιαίου κονδύλου.

Estevez παρουσίασαν μια σειρά ασθενών από τους οποίους οι 9 από τους 12 είχαν εκφυλιστική οστεοαρθρίτιδα του γόνατος και εκδήλωσαν οστεονέκρωση 12 μήνες μετά [1]. Οι Ecker και Lotke δημοσίευσαν μια μελέτη με οστεονέκρωση σε 12 γόνατα με ήπιες μόνο εκφυλιστικές αλλοιώσεις [5]. Στα αρχικά στάδια της νόσου, όπου η ακριβής έκταση της οστεονέκρωσης δεν είναι σαφής, είναι καλό όλοι οι ασθενείς να αντιμετωπίζονται συντηρητικά με αντιφλεγμονώδη, αναλγητικά και αποφόρτιση του μέλους [2]. Σε πιο προχωρημένα στάδια, ενδείκνυται η χειρουργική θεραπεία με οστεοτομία βλαισότητας ή αρθροπλαστική του γόνατος [6,7]. Έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις που αντιμετωπίσθηκαν με επιτυχία αρθροσκοπικά με οστικά μοσχεύματα και τρυπανισμούς [8,9]. Σε ηλικιωμένους ασθενείς, η θεραπεία εκλογής είναι η ολική αρθροπλαστική του γόνατος με πολύ καλά αποτελέσματα, ενώ σε νέους ασθενείς καλό είναι να προτιμάται η οστεοτομία βλαισότητας του γόνατος (υψηλή οστεοτομία κνήμης) [8]. Η βασική ιδέα της οστεοτομίας κνήμης είναι η αποφόρτιση της πάσχουσας πλευράς και η διόρθωση του μηχανικού άξονα του σκέλους. Αυτός ο στόχος έχει επιτευχθεί και με συντηρητικές μεθόδους όπως ειδικά πέλματα υποδημάτων και λειτουργικούς κηδεμόνες, όπως στην παρούσα περίπτωση. Οι Uchio και συν. παρουσίασαν μια επιτυχή αντιμετώπιση οστεονέκρωσης με την χρήση ειδικού πέλματος υποδήματος πάχους 7 χιλ. τοποθετημένου στην έξω επιφάνεια του πέλματος του υποδήματος [10]. Κατά παρόμοιο τρόπο, οι Katsuragawa και συν. χρησιμοποίησαν επιτυχώς έναν ειδικό κηδεμόνα βλαισότητας σε ασθενείς με αρθρίτιδα του έσω διαμερίσματος του γόνατος [11].

Εικ. 3. Απλή ακτινογραφία γόνατος 2 έτη μετά τη διάγνωση και συντηρητική θεραπεία δείχνει ανακατασκευή του οστού στον έξω κνημιαίο κόνδυλο.

Correspondence
Dimitrios Koulalis
E-mail: dimitrioskoulalis@gmail.com

Αλληλογραφία
Δημήτριος Κούλαλης
E-mail: dimitrioskoulalis@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Agglietti P, Insall JN, Buzzi R, Deschamps G. Idiopathic osteonecrosis of the knee: aetiology, prognosis and treatment. J Bone Joint Surg 1983; 65B:588-972.
2. Lequesne MG, Mery C, Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation – value comparison with other assessment tests. Scan J Rheumatology 1987; Suppl 65:85-89.
3. Tegner Y, Lysholm J. Rating systems in the evaluation of knee ligament injuries. Clin Orthop 1985; 198:43-49.
4. Lotke PA, Ecker ML. Osteonecrosis of the Knee J Bone Joint Surg Am 1988; 70:470-473.
5. Ecker ML, Lotke PA. Osteonecrosis of the medial part of the tibial plateau J Bone Joint Surg 1995; 77:596-601.
6. Insall JN. Aglietti P. Bullough PG. Osteonecrosis. In Surgery of the Knee, 1984 pp. 527-549. Edited by J. N. Insall. New York, Churchill Livingstone.
7. Insall JN, Hood DRW, Flan LA, Sullivan DJ. The Total Condylar Knee Prosthesis in Gonarthrosis. A Five to Nine-Year Follow-up of the First One Hundred Consecutive Replacements. J Bone and Joint Surg 1983; 65-A:619-628.
8. Tohimisha K. The Treatment of Spontaneous Osteonecrosis of the Knee by High Tibial Osteotomy with and without Bone-Grafting orDrilling of the Lesion. J Bone Joint Surg 1982; 64-A:47-58.
9. Gross AE, McKee NH, Pritzker KP, Langer F. Reconstruction of Skeletal Deficits of the Knee. A Comprehensive Osteochondral Transplant Program. Clin Orthop 1983; 174:96-106.
10. Uchio Y, Ochi M, Adashi N, Shu N. Effectiveness of an insole with a lateral wedge for idiopathic osteonecrosis of the knee J. Bone and Joint Surg Br 2000; 6582-B:724-7.
11. Katsugawa Y, Fukui N, Nakamura K Change of bone mineral density with valgus knee bracing. Int Orthop 1999; 23:164-167.

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

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Το περιοδικό «ΟΣΤΟΥΝ», επιστημονικό όργανο της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών (ΕΕΜΜΟ) έχει σκοπό την ενημέρωση και επιμόρφωση των ιατρών όλων των ειδικοτήτων στον τομέα της φυσιολογίας και παθολογίας του μυοσκελετικού συστήματος και ειδικότερα των μεταβολικών νοσημάτων των οστών. Για το σκοπό αυτό, το περιοδικό δημοσιεύει:

Άρθρα του Εκδότη: Γράφονται από το Διευθυντή Σύνταξης του περιοδικού ή από άλλο πρόσωπο μετά από σχετική ανάθεση από το Διευθυντή Σύνταξης, ή τον Πρόεδρο του ΔΣ της ΕΕΜΜΟ. Δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις δύο σελίδες.

Γράμματα προς τον Εκδότη: Σε αυτά περιλαμβάνονται κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα (στο περιοδικό ΟΣΤΟΥΝ ή ακόμα και σε άλλα επιστημονικά περιοδικά), παρατηρήσεις για ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων, κρίσεις για το περιοδικό, κτλ. Η έκτασή τους δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 1000 λέξεις. Ο αριθμός των βιβλιογραφικών παραπομπών δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 8.

Ανασκοπήσεις: Ολοκληρωμένες αναλύσεις ιατρικών θεμάτων με έμφαση στις σύγχρονες απόψεις. Γράφονται κατά προτίμηση από έναν/μια έως τέσσερις συγγραφείς, ειδικά όταν το θέμα απαιτεί συγγραφείς διαφόρων ειδικοτήτων. Η έκταση του άρθρου πρέπει να είναι 15-20 σελίδες και να περιλαμβάνουν τη σύγχρονη σχετική βιβλιογραφία.

Πρωτότυπες εργασίες: Έχουν κλινικό, εργαστηριακό ή κλινικοεργαστηριακό ενδιαφέρον. Το κείμενο περιλαμβάνει βραχεία εισαγωγή, όπου αναφέρεται ο σκοπός της εργασίας, περιγραφή του υλικού και της μεθοδολογίας, ανάλυση των αποτελεσμάτων και συζήτηση στην οποία περιλαμβάνονται και τα τελικά συμπεράσματα. Η περίληψη πρέπει να είναι αυτοτελής και να περιέχει το σκοπό της εργασίας, τις βασικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν, τα κύρια ευρήματα και τα σημαντικότερα συμπεράσματα. Η έκταση του άρθρου δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 14 σελίδες.

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις: Σε αυτές παρουσιάζονται ενδιαφέρουσες, διδακτικές ή σπάνιες περιπτώσεις με κλινικές εκδηλώσεις που περιγράφονται για πρώτη φορά, περιπτώσεις με ιδιαίτερη επιστημονική αξία, καθώς και περιπτώσεις στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν νέες διαγνωστικές ή θεραπευτικές μέθοδοι, ή διατυπώνονται νέες απόψεις για την παθογένειά τους. Πρέπει να έχουν έκταση έως 5 σελίδες και να περιλαμβάνουν σύντομη εισαγωγή, περιγραφή της περίπτωσης με αντίστοιχη εικονογραφία ή πίνακες, συζήτηση και περιορισμένη βιβλιογραφία (10-15 βιβλιογραφικές αναφορές) ανάλογα με τη σημασία και μοναδικότητα του θέματος.

Κουΐζ: Σε αυτά παρουσιάζεται μία ενδιαφέρουσα περίπτωση (μία απεικονιστική εξέταση, μία εργαστηριακή μέτρηση, ή άλλη διαγνωστική εξέταση) με σύντομο ιστορικό του ασθενούς και ζητείται η διαγνωστική σκέψη του αναγνώστη. Η απάντηση στο διαγνωστικό πρόβλημα δίνεται στο τέλος του τεύχους μαζί με σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με κατάλληλες βιβλιογραφικές αναφορές. Έχουν βραχεία έκταση και εκπαιδευτικό ενδιαφέρον.

Ξένες δημοσιεύσεις: Γράφονται από ξένο, διαπρεπή συγγραφέα κατόπιν συνεννόησης με τη συντακτική επιτροπή. Μεταφράζονται ή δημοσιεύονται στη γλώσσα του συγγραφέα με ευθύνη της συντακτικής επιτροπής.

Επίκαιρα θέματα: Σύντομη περιγραφή των τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένο θέμα. Πρόκειται για σύντομα άρθρα (4-5 σελίδες) που παρουσιάζουν τις τελευταίες απόψεις σε συγκεκριμένο θέμα.

Ενδιαφέρουσες δημοσιεύσεις: Κατόπιν πρόσκλησης ανατίθεται σε μέλος της ΕΕΜΜΟ να παρουσιάσει τα αποτελέσματα σημαντικών ερευνών τα οποία έχουν πρόσφατα δημοσιευθεί σε άλλα επιστημονικά περιοδικά ή έχουν ανακοινωθεί σε διεθνή συνέδρια.

Περιλήψεις, ενδιαφέρουσες ανακοινώσεις, προγράμματα συνεδρίων, σεμιναρίων, στρογγυλών τραπεζιών και συμποσίων.

ΤΡΟΠΟΣ ΥΠΟΒΟΛΗΣ

Όλα τα άρθρα υποβάλλονται στο ηλεκτρονικό ταχυδρομείο της ΕΕΜΜΟ (eemmo@otenet.gr) και στο ηλεκτρονικό ταχυδρομείο του ΟΣΤΟΥΝ (ostoun@eemmo.gr), ως συνημμένα αρχεία (κείμενο, πίνακες, εικόνες).

ΒΑΣΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Η γραμματοσειρά του άρθρου πρέπει να είναι Times New Roman, το μέγεθος της γραμματοσειράς δώδεκα (12) και το διάστιχο 1,5. Η αρίθμηση των σελίδων ξεκινά από την πρώτη σελίδα. Ο αριθμός της σελίδας θα πρέπει να αναγράφεται στο άνω δεξί μέρος της κάθε σελίδας.

Πρώτη σελίδα: Πρέπει να περιλαμβάνει:

1) τον τίτλο του άρθρου, ο οποίος πρέπει να είναι κατά το δυνατόν σύντομος (όχι περισσότερες από 20 λέξεις) και κατατοπιστικός.
2) το όνομα και επίθετο του κάθε συγγραφέα.
3) το όνομα των κλινικών, εργαστηρίων, τμημάτων στα οποία πραγματοποιήθηκε η εργασία.
4) το όνομα, τη διεύθυνση (φυσική και ηλεκτρονική) και το τηλέφωνο επικοινωνίας του συγγραφέα που είναι υπεύθυνος για την αλληλογραφία σχετικά με την εργασία.

Δεύτερη σελίδα: Πρέπει να περιλαμβάνει την περίληψη και τις λέξεις ευρετηριασμού (λέξεις κλειδιά) στα Ελληνικά. Η περίληψη πρέπει να είναι ουσιαστική και κατατοπιστική και να μην υπερβαίνει τις 250 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 του Index Medicus.

Τρίτη σελίδα: Πρέπει να περιλαμβάνει την περίληψη και τις λέξεις ευρετηριασμού (λέξεις κλειδιά) στα Αγγλικά, σε ακριβή, επιστημονική μετάφραση της Ελληνικής περίληψης και των όρων ευρετηριασμού.

Οι ακόλουθες σελίδες: Περιλαμβάνουν το κείμενο της εργασίας.

Τελευταία σελίδα: Πρέπει να περιλαμβάνει τη Βιβλιογραφία (λίστα βιβλιογραφικών αναφορών) και ακολούθως τις λεζάντες των εικόνων και πινάκων του άρθρου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Οι βιβλιογραφικές αναφορές θα πρέπει να παρατίθενται στο κείμενο κατά σειρά αναφοράς, με αραβικούς αριθμούς, σε αγκύλες ([]), πριν τα σημεία στίξης. Για παράδειγμα, «.....διαβητικής κετοξέωσης [1].» ή «.....η σύγχρονη θεραπεία του γιγαντοκυτταρικού όγκου των οστών περιλαμβάνει την απόξεση [1], το denosumab [2], και ..... [3].». Η αναφορά σε περιλήψεις συνεδρίων (abstracts), «αδημοσίευτες παρατηρήσεις» (unpublished data), και «προσωπικής επικοινωνίας» (personal communication) θα πρέπει να αποφεύγονται καθώς δεν μπορεί να ελεγχθεί η εγκυρότητά τους. Η παράθεση των βιβλιογραφικών αναφορών στη λίστα στο τέλος του κειμένου θα πρέπει να είναι όπως ακριβώς αυτές αποδίδονται στο PubMed.

Παράδειγμα βιβλιογραφικής αναφοράς σε άρθρο:

Rupp T, Butscheidt S, Vettorazzi E, Oheim R, Barvencik F, Amling M, Rolvien T. High FGF23 levels are associated with impaired trabecular bone microarchitecture in patients with osteoporosis. Osteoporos Int. 2019 May 1. [Epub ahead of print]

Παράδειγμα βιβλιογραφικής αναφοράς σε άρθρο:

Wong RMY, Wong H, Zhang N, Chow SKH, Chau WW, Wang J, Chim YN, Leung KS, Cheung WH. The relationship between sarcopenia and fragility fracture-a systematic review. Osteoporos Int. 2019 Mar;30(3):541-553.

Παράδειγμα βιβλιογραφικής αναφοράς σε βιβλίο:

Mihalko MJ. Amputations of the hip and pelvis. In: Canale TS, Beaty JH (Eds). Campbell?s operative orthopaedics. 12th ed. Philadelphia: Mosby; 2013;651-658.

ΠΙΝΑΚΕΣ

Δακτυλογραφούνται όπως το άρθρο (γραμματοσειρά και διάστιχο) σε ξεχωριστή σελίδα ο καθένας. Αναφέρονται στο κείμενο και αριθμούνται διαδοχικά με αραβικούς αριθμούς σε παρενθέσεις. Πρέπει να συνοδεύονται από περιεκτική, σύντομη λεζάντα.

ΕΙΚΟΝΕΣ (σχήματα, φωτογραφίες)

Οι εικόνες μπορεί να είναι ασπρόμαυρες ή έγχρωμες και πρέπει να είναι υψηλής ανάλυσης (>150 dpi) ώστε να είναι δυνατή η ικανοποιητική απόδοσή τους σε ηλεκτρονική μορφή. Η χρήση κλινικών φωτογραφιών με αποκάλυψη μερική ή πλήρη του ασθενούς αντενδείκνυται για προστασία των προσωπικών δεδομένων. Εάν είναι απαραίτητο, μπορεί να δημοσιευθεί κλινική φωτογραφία μόνο με υποβολή στο περιοδικό έγγραφης συγκατάθεσης του ασθενούς για το σκοπό αυτό. Εάν μία εικόνα έχει προηγουμένως δημοσιευθεί θα πρέπει να συνοδεύεται από έγγραφη άδεια του εκδότη για επαναδημοσίευση της εικόνας. Στην περίπτωση αυτή, στη λεζάντα της εικόνας θα πρέπει να αναφέρεται η πηγή προέλευσης αυτής.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΓΙΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ – ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΑ ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΑ (copyright)

Τα άρθρα που υποβάλλονται στο ΟΣΤΟΥΝ θα αξιολογούνται για δημοσίευση από Επιτροπή Αξιολόγησης και θα δημοσιεύονται εφόσον ισχύουν οι ανωτέρω προϋποθέσεις και εφόσον τα αποτελέσματα ή το ίδιο το κείμενο δεν έχουν δημοσιευθεί και δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό. Οποιαδήποτε εργασία δημοσιευθεί στο ΟΣΤΟΥΝ δεν μπορεί να αναδημοσιευθεί χωρίς τη γραπτή έγκριση του Διευθυντή Σύνταξης.