



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Διευθυντής: Καθηγητής Γεώργιος Χρούσος

ΜΟΝΑΔΑ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Υπεύθυνος: Καθηγητής Αντώνης Καττάμης

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΟΣΤΙΚΟΥ
ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΜΟΖΥΓΗ ΚΑΙ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ β-ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Υπό:

Αθανάσιου Τσαρτσάλη

Ενδοκρινολόγου

ΑΘΗΝΑ 2018

Η σελίδα αυτή είναι σκοπίμως κενή

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»
Διευθυντής: Καθηγητής Γεώργιος Χρούσος
ΜΟΝΑΔΑ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ
Υπεύθυνος: Καθηγητής Αντώνης Καττάμης**

Διδακτορική διατριβή

**ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ
ΟΣΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΜΟΖΥΓΗ
ΚΑΙ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ β-ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ**



Νοσοκομείο Παίδων
"Η Αγία Σοφία"

Αθανάσιος Τσαρτσάλης
Ενδοκρινολόγος

Αθήνα 2018

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Αντώνης Καττάμης
Καθηγητής
Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Επιβλέπων Καθηγητής

Χριστίνα Κανακά-Gantenbein
Καθηγήτρια
Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Ευάγγελος Τέρπος
Αναπληρωτής Καθηγητής
Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Ορισμός Συμβουλευτικής Επιτροπής 24 Μαρτίου 2011 (Α.Π 7029)

Κατάθεση διδακτορικής διατριβής 4 Οκτωβρίου 2017 (Α.Π 3683)

Ορισμός 7μελούς Εξεταστικής Επιτροπής 31 Οκτωβρίου 2017 (Α.Π 4485)

Μέλη επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής
Γεώργιος Χρούσος, Καθηγητής
Χριστίνα Κανακά- Gantenbein, Καθηγήτρια
Αντώνης Καττάμης, Καθηγητής
Τέρπος Ευάγγελος, Αναπληρωτής Καθηγητής
Σιαχανίδου Σουλτάνα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
Μπακοπούλου Φλώρα, Επίκουρη Καθηγήτρια
Λυδία Κόσσυβα, Επίκουρη Καθηγήτρια

Βαθμός διδακτορικής διατριβής:

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής:
Καθηγητής Πέτρος Σφηκάκης



ΟΡΚΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ



ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ
ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΟΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ
ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΞΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ
ΤΗΝΔΕ.

ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ
ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΪΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ
ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΝΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΕΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ,
ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΪΖΕΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ
ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ
ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ
ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΞΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ
ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.

ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ
ΚΡΙΞΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ.

ΟΥ ΔΩΞΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ
ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ
ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΞΩ.

ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΞΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ.

ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ
ΠΡΗΪΙΟΣ ΤΗΣΔΕ.

ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ,
ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ
ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ,
ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.

Α ΔΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ, Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ
ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ
ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ.

ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ
ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ
ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ, ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ
ΤΟΥΤΕΩΝ.

Ο όρκος του Ιπποκράτη

(μετάφραση)

Ορκίζομαι στο θεό Απόλλωνα τον ιατρό και στο θεό Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και επικαλούμενος τη μαρτυρία όλων των θεών ότι θα εκτελέσω κατά τη δύναμη και την κρίση μου τον όρκο αυτόν και τη συμφωνία αυτή.

Να θεωρώ τον διδάσκαλό μου της ιατρικής τέχνης ίσο με τους γονείς μου και την κοινωνό του βίου μου. Και όταν χρειάζεται χρήματα να μοιράζομαι μαζί του τα δικά μου. Να θεωρώ την οικογένειά του αδέρφια μου και να τους διδάσκω αυτήν την τέχνη αν θέλουν να την μάθουν χωρίς δίδακτρα ή άλλη συμφωνία. Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιους μου, στους γιους του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο, αλλά σε κανέναν άλλο.

Θα χρησιμοποιώ τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενείς κατά τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ή να αδικήσω.

Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το ζητήσει, ούτε θα του κάνω μια τέτοια υπόδειξη.

Παρομοίως, δεν θα εμπιστευτώ σε έγκυο μέσο που προκαλεί έκτρωση. Θα διατηρώ αγνή και άσπιλη και τη ζωή και την τέχνη μου.

Δεν θα χρησιμοποιώ νυστέρι ούτε σε αυτούς που πάσχουν από λιθίαση, αλλά θα παραχωρώ την εργασία αυτή στους ειδικούς της τέχνης.

Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα μπαίνω για να βοηθήσω τους ασθενείς και θα απέχω από οποιαδήποτε εσκεμμένη βλάβη και φθορά, και ιδίως από γενετήσιες πράξεις με άνδρες και γυναίκες, ελεύθερους και δούλους.

Και όσα τυχόν βλέπω ή ακούω κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και πέρα από τις επαγγελματικές μου ασχολίες στην καθημερινή μου ζωή, αυτά που δεν πρέπει να μαθευτούν παραέξω δεν θα τα κοινοποιώ, θεωρώντας τα θέματα αυτά μυστικά.

Αν τηρώ τον όρκο αυτό και δεν τον παραβώ, ας χαίρω πάντοτε υπολήψεως ανάμεσα στους ανθρώπους για τη ζωή και για την τέχνη μου. Αν όμως τον παραβώ και επιορκήσω, ας πάθω τα αντίθετα.

ΣΥΝΟΠΤΙΚΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

1. Εκπαίδευση – Σπουδές

- 2012 – σήμερα** **Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών**
Υποψήφιος Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
- 1996-2002** **Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης**
Πτυχίο Ιατρικής (Λίαν Καλώς)

2. Επαγγελματική Εμπειρία

- 2015 - σήμερα** **Ενδοκρινολόγος- Κλινική Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Σακχαρώδη Διαβήτη Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών (NNA).**
- 2015 - σήμερα** **Συνεργάτης Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών- Μονάδα Εφαρμοσμένης Ενδοκρινολογίας και Μελέτης του Σακχαρώδη Διαβήτη, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ**
- 08/10/2014 - 25/02/2015** **Ιατρός Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών (NNA).**
- 07/10/2012 - 08/10/2014** **Ειδίκευση στην Ενδοκρινολογία στο τμήμα Ενδοκρινολογίας Μεταβολισμού και Διαβήτη του ΓΝΑ «ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ», Ιατρός Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών με το βαθμό του Υποπλοιάρχου.**
- 29/06/2010 - 14/9/2012** **Ειδίκευση στην Ενδοκρινολογία στο τμήμα Ενδοκρινολογίας Μεταβολισμού και Διαβήτη της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Γενικό Νοσοκομείο Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»**
- 15/7/2012 - 30/7/2012** **Εκπαίδευση στο Σακχαρώδη Διαβήτη στο Oxford Center of Diabetes Endocrinology and Metabolism**
- 15/4/2010 - 28/6/2010** **Ιατρός Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών (NNA).**
- 14/4/2009 - 14/4/2010** **Ειδίκευση στην Παιδιατρική στα πλαίσια της Ενδοκρινολογίας στην Α΄ Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Γενικό Νοσοκομείο Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ».**

25/2/2009 - 14/4/2009	Βοηθός ιατρός της Ενδοκρινολογικής Κλινικής του Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών (NNA).
6/2/2007 - 25/2/2009	Ειδίκευση στην Παθολογία στην Παθολογική Κλινική του Ναυτικού Νοσοκομείου Κρήτης (NNK) με το βαθμό του Ανθυποπλοιάρχου.
6/2/2007 - 25/2/2009	Ιατρός του Τμήματος Υπερβαρικής Ιατρικής του Ναυτικού Νοσοκομείου Κρήτης (NNK) με το βαθμό του Ανθυποπλοιάρχου.
6/2/2007 - 25/2/2009	Τμηματάρχης Τμήματος Επειγόντων Περιστατικών Ναυτικού Νοσοκομείου Κρήτης (NNK).
13/6/06 - 20/12/2006	Υπηρέτηση ως Βοηθός ιατρός Παθολογικής Κλινικής Στρατιωτικού Νοσοκομείου Αργυροκάστρου στα πλαίσια διμερούς Ελληνο-αλβανικής συνεργασίας, με το βαθμό του Ανθυποπλοιάρχου.
2/6/2004 - 2/9/2004	Υπηρέτηση ως Ιατρός υπεύθυνος Καταδυτικής Ιατρικής στα πλαίσια της ασφάλειας των Ολυμπιακών Αγώνων Αθήνα 2004.
6/2/2004 - 1/6/2006	Υπηρέτηση ως Αξιωματικός Ιατρός Πλοίου του ΠΝ με το βαθμό του Ανθυποπλοιάρχου.
2/2003 - 2/2004	Υπηρέτηση με το βαθμό του Σημαιοφόρου στο Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών (NNA).

3. Ξενόγλωσσες Δημοσιεύσεις

1. **Tsartsalis A.N.**, Lambrou G.I., D.Tsartsalis, Savvidis C., Karantza M., Terpos E., Kanaka-Gantenbein C., Chrousos G. P. and Kattamis A. The Role of Bisphosphonates in the management of Thalassemia-Induced Osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. (Hormones 2018, accepted)
2. **Tsartsalis AN**, Dokos C, Kaiafa GD, Tsartsalis DN, Kattamis A, Hatzitolios AI, Savopoulos CG. Statins, bone formation and osteoporosis: hope or hype? Hormones (Athens). 2012 Apr-Jun;11(2):126-39.
3. Mazokopakis E., Tzortzinis A., Dalieraki-Ott E., **Tsartsalis A.**, Syros P., Karefilakis C., Papadomanolaki M., Starakis I. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. A retrospective study. Hormones 2010, 9(4):312-317.

4. Mazokopakis E., Milkas A., **Tsartsalis A.**, Karefilakis C., Besmertis L. Improvement of cutaneous polyarteritis nodosa lesions with hyperbaric oxygen. *Int J Dermatol.* 2009 Sep;48(9):1023-5.
5. Mazokopakis E., Karefilakis C., **Tsartsalis A.**, Milkas A., Starakis I. Exemestane-induced subclinical hypothyroidism: a case report. *Clin Drug Investig.* 2008;28(10):669-71
6. Mazokopakis E., Karefilakis C., **Tsartsalis A.**, Milkas A., Ganotakis E. Acute rhabdomyolysis caused by *Spirulina* (*Arthrospira platensis*). *Phytomedicine*, 2008 Jun;15(6-7):525-7.
7. Tsartsalis D., Skopeliti M., Dragioti E., **Tsartsalis A.**, Tsitsilonis O., Syrigos K. Study of the human clonal cell line NK-92 cytolytic ability in patients with non-small cell lung cancer and evaluation of the role of chemotherapy. *Lung Cancer* Volume 55, Supplement 1, January 2007 S6.

4. Ανακοινώσεις Ξένων Συνεδρίων

1. K. Chantziara, S Koutroumpi, **A. Tsartsalis**, E. Souvatzoglou, B. Vlassopoulou, V. Tsimihodimos, S. Tsagarakis, Ch. Vassilopoulos. Diabetes Control in Type 1 Diabetes Melitus Patients treated with Continuous Subcutaneous insulin infusion versus Multiple Daily insulin injections in short and long term follow up. *EASD 2015*, Stockholm 14-18 September 2015.
2. **A. Tsartsalis**, G. Lambrou, C. Savvidis, G. Chrousos, A. Kattamis. Thalassemia-Induced Osteoporosis and Bisphosphonate Treatment: A systematic review and meta-analysis. . *ECE 2015*, Dublin 16-20 May 2015.
3. **Tsartsalis A.**, Stokidis K., Petropoulou T., Kyriacopoulou D., Delaporta P., Ladis V., Kattamis A. Osteoporosis in patients with β -thalassemia major. 15th Congress of Balkan Military Medical Committee 30 May-03 June, Dion Palace-Pieria-Greece
4. **Τσαρτσάλης Α.** Πρόεδρος σε στρογγυλή τράπεζα στο 15th Congress of Balkan Military Medical Committee 30 May-03 June, Dion Palace-Pieria-Greece.
5. Karastergiou P. **Tsartsalis A.**, Pateromihelaki A., Tsartsalis D. Hyperbaric oxygen as an alternative way of treatment. Our experience. 14th Congress of Balkan Military Medical Committee 10-14 May, Sunny Beach-Bulgaria
6. Tsartsalis D., Skopeliti M., Dragioti E., **Tsartsalis A.**, Tsitsilonis O., Syrigos K. Study of the human clonal cell line NK-92 cytolytic ability in patients with non-small cell lung cancer and evaluation of the role of chemotherapy. 5th International Congress on Lung Cancer, January 23-

27,2007 Patras, Greece

7. Kouvelas G., **Tsartsalis A.**, Mytilinaios D., Mouhasiris C., Behlis Z., Tsartsalis D., Alexopoulou A. First Conclusions on the Incidence of Brucellosis in Southern Albania. 1st International Meeting on the Treatment of Human Brucellosis November 7-10.2006 Ioannina, Greece

5. Ανακοινώσεις Ελληνικών Συνεδρίων

1. **Τσαρτσάλης Α.Ν**, Λάμπρου Ι., Τσαρτσάλης Δ., Σαββίδης Χ., Καραντζά Μ., Τέρπος Ε., Κανακά Χ., Χρούσος Γ. και Καττάμης Α.. Η χρονοεξαρτώμενη επίδραση των διφωσφονικών στους Δείκτες Οστικού Μεταβολισμού σε ασθενείς με Ομόζυγη β-Μεσογειακή Αναιμία και Οστεοπόρωση. 25^ο Πανελλήνιο Συνέδριο ΕΕΜΟ 2017, Ρόδος 20-22/10, Ελλάδα
2. Χαντζιαρά Κλ., **Τσαρτσάλης Θ.**, Κουτρομπή Σ., Σουβατζόγλου Ε., Ιωαννίδης Γ., Βλασοπούλου Β., Τσαγκαράκης Σ., Βασιλόπουλος Χ. Παρακολούθηση Γλυκαιμικής ρύθμισης και Μικροαγγειακών επιπλοκών σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 υπό θεραπεία με αντλία συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης. 42^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού 6-10 Μαΐου 2015 Θεσσαλονίκη
3. Κλ. Χαντζιαρά, **Θ. Τσαρτσάλης**, Σ. Κουτρομπή, Ε. Σουβατζόγλου, Γ. Ιωαννίδης, Β. Βλασοπούλου, Σ. Τσαγκαράκης, Χ. Βασιλόπουλος. Μελέτη της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της αντλίας συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης σε 198 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 μετά από ένα έτος παρακολούθησης. 14^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ Αθήνα 18-21 Μαρτίου 2015
4. Κόκαλης Ε, **Τσαρτσάλης Α.**, Μεμή Ε., Τζανέλα Μ., Βλασοπούλου Β., Βασιλόπουλος Χ., Τριβιζάς Π., Τσαγκαράκης Σ. Διάγνωση και περιεγχειρητική προετοιμασία ασθενών με όγκους που παράγουν κατεχολαμίνες. 41^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού 14-17 Μαΐου 2014 Πόρτο Χέλι
5. Η. Μαζοκοπάκης, **Α.Τσαρτσάλης**, Π. Χατζηαυγουστίδης. Περιγραφή περίπτωσης οξείας ραβδομυόλυσης από EBV. 14^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο 29-30 Οκτωβρίου 2008 Γεωργιούπολη Κρήτης
6. Α. Μίλκας, **Α. Τσαρτσάλης**, Α. Πατερομιχελάκη, Η. Μαζοκοπάκης. Εμπειρία από την εφαρμογή Υπερβαρικής Οξυγονοθεραπείας. 14^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο 29-30 Οκτωβρίου 2008 Γεωργιούπολη Κρήτης

6. Εκπαιδευτική Εμπειρία

30-31/5/2014	Σεμινάριο “Good Clinical Practice”, Deree, Αθήνα
2-4/5/2012	Σεμινάριο «4 ^ο Διαβητολογικό Forum Οξφόρδης-Θεσσαλονίκης» Porto Sani Village Hotel, Κασσάνδρα Χαλκιδικής
19/4/2010	Σεμινάριο BLS/AED ως εκπαιδευτής στο ΕΚΑΒ Αθηνών
22/2/2010	Σεμινάριο BLS/AED ως εκπαιδευτής στο ΕΚΑΒ Αθηνών
10/01/2009	Σεμινάριο BLS/AED ως εκπαιδευτής στο ΤΕΙ Ηρακλείου
22/11/2008	Σεμινάριο εκπαιδευτών BLS/AED στην Ιατρική Σχολή Ηρακλείου
5/5/2007	Σεμινάριο BLS/AED PROVIDER COURSE στο ΝΝΚ.
2003	Σεμινάριο ATLS στο 401 ΓΣΝΑ.
2003	Σεμινάριο BLS στο ΝΝΑ
2003	Σεμινάριο Καταδυτικής Ιατρικής στο ΝΝΑ.
2003	Σεμινάριο Ναυτικής Ιατρικής στο ΝΝΑ
2003	Σεμινάριο Ραδιο-Βιολογικού-χημικού Πολέμου.

Ευχαριστίες

Κατά την εκπόνηση της διατριβής είχα την τιμή να συνεργαστώ με καταξιωμένους και διακεκριμένους επιστήμονες, οι οποίοι με επηρέασαν θετικά στην περάτωση αυτής της εργασίας και τους ευχαριστώ θερμά. Αρχικά οφείλω να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Αντώνη Καττάμη για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αναθέτοντάς μου τη συγκεκριμένη διατριβή καθώς και για τη συνεχή υποστήριξη και την ουσιαστική ενθάρρυνση που μου παρείχε σε όλη τη διάρκεια εκτέλεσής της. Επίσης ευχαριστίες οφείλονται και στα άλλα δύο μέλη της συμβουλευτικής επιτροπής, την Καθηγήτρια Χριστίνα Κανακά και τον Αναπληρωτή Καθηγητή Ευάγγελο Τέρπο για την πολύτιμη βοήθειά τους.

Η εργασία αυτή θα ήταν αδύνατο να ολοκληρωθεί δίχως την υποστήριξη του προσωπικού του εργαστηρίου του Γενικού Νοσοκομείου Αεροπορίας, για τον άμεσο και άρτιο υπολογισμό των βιοχημικών δεικτών.

Πηγή έμπνευσης και καταλυτικής επιρροής αποτέλεσε ο Καθηγητής Γιώργος Χρούσος καθώς ήταν ευτυχής η συγκυρία να τον έχω δάσκαλο και αρωγό στα πρώτα χρόνια της ειδικότητας της Ενδοκρινολογίας στο Νοσοκομείο Παιδών «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ» και στην αντιμετώπιση δύσκολων θεωρητικών θεμάτων που σχετίζονται με την παρούσα μελέτη.

Τέλος η υποστήριξη και βοήθεια των γονέων μου οι οποίοι επέδειξαν την κατάλληλη ανοχή και ανεξάντλητη υπομονή όλα αυτά τα χρόνια, γεγονός που είχε ως αποτέλεσμα την απρόσκοπτη εργασία μου επί του αντικειμένου της διδακτορικής διατριβής.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	ΣΕΛ.
1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	21
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	21
1.1.1 ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ	21-22
1.1.2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ	22-24
1.1.3 ΡΥΘΜΙΣΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΟΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ	24-25
1.1.4 ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ	25-26
1.1.5 ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ RANKL/OPG	26-27
1.1.6 ΣΚΛΗΡΟΣΤΙΝΗ	27-28
1.1.7 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D	29
1.2 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΜΑΖΑΣ ΚΑΙ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ	30
1.2.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	30-31
1.2.2 ΑΙΤΙΑ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ	31
1.2.3 ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	31
1.3 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ	32
1.3.1 ΜΕΘΟΔΟΣ ΔΙΠΛΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΗΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ (DXA)	32-33
1.3.2 ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΗ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ (P QCT)	33-34
1.3.3 ΥΠΕΡΗΧΟΙ	34
1.4 ΘΕΡΑΠΕΙΑ	34
1.4.1 ΠΟΙΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΛΕΓΧΘΟΥΝ	34-39
1.4.2 ΓΕΝΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ	39-40
1.4.3 ΔΙΑΤΡΟΦΗ	40-41
1.4.4 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	41-43
1.5 ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ	43

1.5.1	ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	43-44
1.5.2	ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ	44-45
1.5.3	ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΣΕ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ	45
1.5.4	ΘΕΡΑΠΕΙΑ	46
2.	ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	47
2.1	ΕΙΣΑΓΩΓΗ	47
2.2	ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ	47
2.2.1	ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ: ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ ΓΙΑ ΤΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ	47
2.2.2	ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ	48
2.2.3	ΕΞΑΓΩΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	48-49
2.3	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	49
2.3.1	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΕΠΙΛΟΓΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΣΥΓΧΡΟΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	49-50
2.3.2	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΥΓΧΡΟΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	50-51
2.4	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ	52
2.4.1	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ ΠΟΥ ΕΦΑΡΜΟΣΘΗΚΑΝ ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ	52
2.4.2	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ ΠΟΥ ΕΦΑΡΜΟΣΘΗΚΑΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΕΚΒΑΣΗΣ	52-53
2.5	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	53
2.5.1	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΩΝ	53-55
2.5.2	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΥΓΚΡΙΣΗΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ	55-76
2.6	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ	77

2.6.1	ΟΡΙΟΘΕΤΗΣΕΙΣ	77-78
2.6.2	ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ	78-80
2.6.3	ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΡΩΤΟΓΕΝΗ ΕΡΕΥΝΑ	80-81
2.7	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ	81-82
3.	ΠΕΡΙΛΗΨΗ	83-84
4.	ABSTRACT	85-86
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	87-98
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΠΙΝΑΚΩΝ ΚΑΙ ΣΧΗΜΑΤΩΝ	99-100
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ	101-118

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

HbA: αιμοσφαιρίνη A

NTX: N τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου 1

RANKL: Receptor activator of nuclear factor Kappa B ligand

OPG: osteoprotegerin

PTH: parathyroid hormone

GH: growth hormone

IGF: insulin growth factor

TGF-b: tumor growth factor-b

IGF-1/2: insulin growth factor type 1/2

IGF-BP: insulin growth factor binding protein

ALP: alkaline phosphatase

OC: osteocalcin

PINP: procollagen type 1 aminoterminal

PICP: procollagen type 1 carboxyl-terminal

TRACP: tartrate-resistant acid phosphatase

DBP: vitamin D binding protein

OB: οστεοβλάστες

LRP 5/6: low density lipoprotein receptor-related protein 5/6

SD: standard deviation

DXA: dual energy X-ray absorptiometry

p QCT: periphera quantitative computed tomography

BMD: bone mineral density

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists

EEMO: Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Οστεοπόρωσης

SERM's: selective estrogen receptor modulators

CTX: C-terminal telopeptide

BMI: body mass index

FN: femoral neck

LS: lumbar spine

SMD: standardized mean difference

BPs: bisphosphonates

b ALP: bone alkaline phosphatase

TKΔ: τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές

\

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1.1.	Κατάταξη οστεοπόρωσης με βάση τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας	Σελ. 36
Πίνακας 1.2.	Διάγνωση οστεοπόρωσης με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες AACE.(2016)	Σελ. 36
Πίνακας 1.3.	Εκτίμηση γυναικών με κίνδυνο κατάγματος ή οστεοπόρωσης (AACE 2016)	Σελ. 39
Πίνακας 1.4.	Παράγοντες που μπορεί να προκαλέσουν πτώσεις (AACE 2016)	Σελ. 40
Πίνακας 1.5.	Αντικαταγματική δράση φαρμάκων σε γυναίκες με οστεοπόρωση	Σελ. 43
Πίνακας 2.1.	Χαρακτηριστικά ασθενών και ομάδα ελέγχου	Σελ. 51
Πίνακας 2.2.	Κλινικοεργαστηριακά ευρήματα ασθενών με θαλασσαιμία	Σελ. 56
Πίνακας 2.3	Δείκτες οστικού μεταβολισμού	Σελ. 57
Πίνακας 2.4	Σύγκριση των παραμέτρων κατά ιστορικό καταγμάτων στην ομάδα των θαλασσαιμικών	Σελ. 76
Πίνακας 2.5	Συσχέτιση παραμέτρων με το T-score στην ομάδα των θαλασσαιμικών ασθενών	Σελ. 76

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1.	Εικόνα που λαμβάνεται ως αποτέλεσμα του DXA	Σελ. 32
Εικόνα 2.	Ο αλγόριθμος FRAX	Σελ. 35

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1.	Σχηματική απεικόνιση μεταξύ της απορρόφησης και της αναδόμησης των οστών	Σελ. 22
Σχήμα 2.	Ο κύκλος του μεταβολισμού των οστών	Σελ. 27
Σχήμα 3.	Δράση σκληροστίνης	Σελ. 28
Σχήμα 4.	Διαγνωστική προσέγγιση	Σελ. 37
Σχήμα 5.	Αλγόριθμος αντιμετώπισης της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης	Σελ. 38

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

Γράφημα 1.	Επίδραση των διφωσφονικών στην οστική πυκνότητα (BMD) του ισχίου και στο T-score	Σελ. 54
Γράφημα 2.	Δράση των διφωσφονικών στην οστική πυκνότητα της οσφυικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και στο T-score	Σελ. 55
Γράφημα 3.	Κατανομή γονότυπου θαλασσαιμικών ασθενών κατά φύλο και συνολικό δείγμα	Σελ. 58
Γράφημα 4.	Κατανομή είδους αγωγής αποσιδήρωσης στην ομάδα των θαλασσαιμικών ασθενών κατά φύλο και συνολικό δείγμα	Σελ. 59
Γράφημα 5.	Κατανομή μονοθεραπείας ή συνδυαστικής θεραπείας αποσιδήρωσης στην ομάδα των θαλασσαιμικών ασθενών κατά φύλο και συνολικό δείγμα	Σελ. 59
Γράφημα 6.	Κατανομή των θαλασσαιμικών ασθενών που έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή κατά φύλο και συνολικό δείγμα	Σελ. 60
Γράφημα 7.	Λήψη αγωγής οστεοπόρωσης κατά ομάδες	Σελ. 61

Γράφημα 8.	Κατανομή συμβάντων καταγμάτων στην ομάδα των θαλασσαιμικών ασθενών κατά φύλο και συνολικό δείγμα	Σελ. 61
Γράφημα 9.	Σύγκριση T-score ανάμεσα στις τρεις ομάδες	Σελ. 62
Γράφημα 10.	Σύγκριση του CTX μεταξύ των τριών ομάδων	Σελ. 63
Γράφημα 11.	Σύγκριση OPG μεταξύ των τριών ομάδων	Σελ. 64
Γράφημα 12.	Σύγκριση σκληροστίνης μεταξύ των τριών ομάδων	Σελ. 65
Γράφημα 13.	Σύγκριση RANKL μεταξύ των τριών ομάδων	Σελ. 66
Γράφημα 14.	Σύγκριση OPG/RANKL μεταξύ των τριών ομάδων	Σελ. 67
Γράφημα 15.	Σύγκριση T-score μεταξύ γυναικών	Σελ. 68
Γράφημα 16.	Σύγκριση RANKL μεταξύ γυναικείου πληθυσμού	Σελ. 69
Γράφημα 17.	Σύγκριση OPG/RANKL μεταξύ γυναικείου πληθυσμού	Σελ. 70
Γράφημα 18.	Σύγκριση OPG μεταξύ γυναικείου πληθυσμού	Σελ. 71
Γράφημα 19.	Σύγκριση σκληροστίνης μεταξύ γυναικείου πληθυσμού	Σελ. 72
Γράφημα 20.	Σύγκριση CTX μεταξύ γυναικείου πληθυσμού	Σελ. 73
Γράφημα 21.	Σύγκριση RANKL μεταξύ ανδρικού και γυναικείου πληθυσμού με Μεσογειακή Αναιμία	Σελ. 74
Γράφημα 22.	Σύγκριση λόγου OPG/RANKL μεταξύ ασθενών με Μεσογειακή Αναιμία και συνολικού υγιούς πληθυσμού	Σελ. 75

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1.1 Μεσογειακή Αναιμία

Όπως είναι γνωστό, η κύρια αιμοσφαιρίνη στους ενήλικες είναι η αιμοσφαιρίνη A, η οποία είναι ένα τετραμερές μόριο. Αποτελείται από δύο ζεύγη πολυπεπτιδικών αλυσίδων, ένα ζεύγος α και ένα ζεύγος β. Υπάρχουν δύο αντίγραφα του γονιδίου της α-αιμοσφαιρίνης στο χρωμόσωμα 16 και ένα του γονιδίου της β-αιμοσφαιρίνης στο χρωμόσωμα 11, δίπλα από τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για τη δ- και γ- αιμοσφαιρίνη. ^[1]

Η Μεσογειακή Αναιμία, είναι η πάθηση που χαρακτηρίζεται από διαταραγμένη παραγωγή των α- ή β- αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης, με αποτέλεσμα να μην παράγεται φυσιολογική αιμοσφαιρίνη A (HbA). Η Μεσογειακή Αναιμία χαρακτηρίζεται ως ομόζυγη, ετερόζυγη και ενδιάμεση. ^[2,3]

Ομόζυγη β-Μεσογειακή Αναιμία: είναι η κλινική οντότητα που αναφέρεται στους ασθενείς με ελάχιστη ή καθόλου παραγωγή αιμοσφαιρίνης A και περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Cooley (αναιμία Cooley). Εμφανίζεται συνήθως τον πρώτο χρόνο της ζωής και οι ασθενείς έχουν ανάγκη από μακροχρόνιες μεταγγίσεις αίματος. Παρουσιάζουν ηπατοσπληνομεγαλία και σκελετικές ανωμαλίες, εξαιτίας της αύξησης του μυελού των οστών. Οι ασθενείς είναι ευαίσθητοι σε μικροβιακές λοιμώξεις, σε κατάγματα και συνήθως καταλήγουν στην ενήλικη ζωή από σύνδρομο υπερφόρτωσης με σίδηρο.

Ετερόζυγη Μεσογειακή Αναιμία: Αναφέρεται στα άτομα που έχουν κληρονομήσει το ένα μόνο γονίδιο που προκαλεί την ελαττωμένη παραγωγή της α ή β-αλυσίδας. Είναι συνήθως ασυμπτωματικοί, έχουν μικρού βαθμού αναιμία και συνήθως ανακαλύπτονται τυχαία σε μια εξέταση γενικής αίματος.

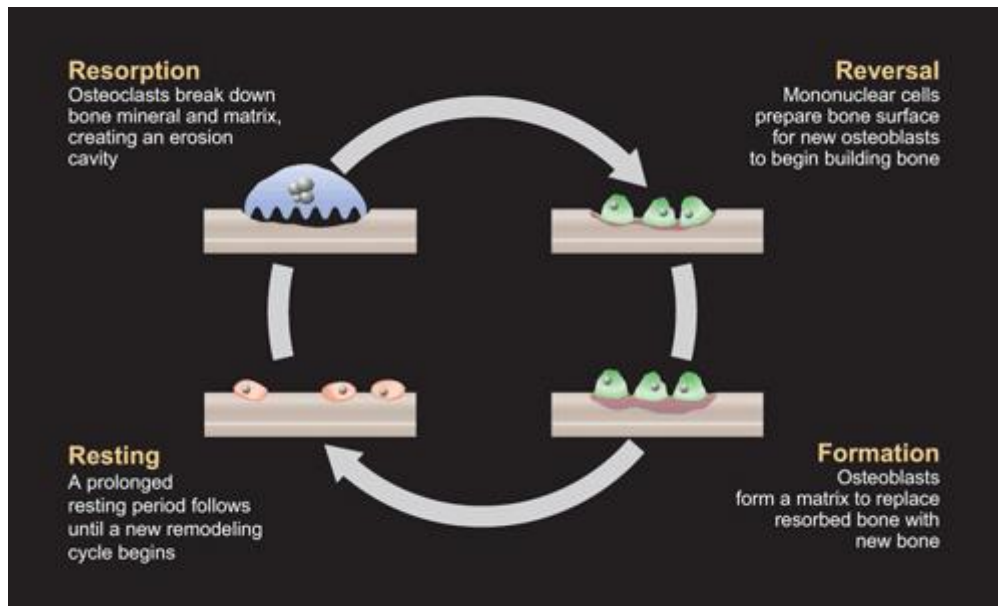
Ενδιάμεση Μεσογειακή Αναιμία: Αναφέρεται σε ασθενείς που εμφανίζουν ενδιάμεσης σοβαρότητας κλινικές εκδηλώσεις και προέρχονται από δύο ετερόζυγους γονείς. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να έχουν τις σκελετικές ανωμαλίες και την ηπατοσπληνομεγαλία των ασθενών με ομόζυγη β-Μεσογειακή Αναιμία, όμως τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης τους είναι υψηλότερα και έχουν ανάγκη από μεταγγίσεις αίματος μόνο έπειτα από κάποιο γεγονός που διαταράσσει την ερυθροποίηση, όπως

μια μικροβιακή λοίμωξη. Τα συμπτώματα μπορεί να μην είναι ορατά μέχρι πολύ αργότερα από το πρώτο έτος της ηλικίας. ^[4]

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς που πάσχουν από Μεσογειακή Αναιμία παρουσιάζουν αρκετές ενδοκρινικές και μεταβολικές ανωμαλίες, που οφείλονται κατά ένα μεγάλο μέρος στην υπερφόρτωση με σίδηρο. ^[5] Τέτοιες ενδοκρινικές ανωμαλίες είναι ο υπογοναδισμός ^[6], η καθυστέρηση στη σωματική αύξηση ^[7], ο σακχαρώδης διαβήτης ^[8], η υπερασβεστιουρία, τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D ^[9] και η οστεοπενία-οστεοπόρωση. ^[10,11]

1.1.2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Στους ενήλικες τα οστά υφίστανται περιοδικά αλλαγές. Αρχικά αποδομούνται και στη συνέχεια επαναδημιουργούνται. Αυτή η διαδικασία (remodelling) είναι απαραίτητη για να μπορέσουν τα οστά να επιδιορθώσουν βλάβες και να ανταποκριθούν στις διάφορες συνθήκες. Οι δύο διαδικασίες είναι στενά συνδεδεμένες μεταξύ τους, ώστε η συνολική μάζα του οστού να παραμένει σταθερή. ^[12] (Σχήμα 1)



Σχήμα 1. Σχηματική απεικόνιση μεταξύ της απορρόφησης και της αναδόμησης των οστών (Clifford J Rosen, M.D. The Epidemiology and Pathogenesis of Osteoporosis, May 16, 2013).

Οστική απορρόφηση: Η διαδικασία αυτή ξεκινά με τη δράση των οστεοκλαστών που προέρχονται από τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα. Οι οστεοκλάστες

επικάθονται στην επιφάνεια του οστού και εκκρίνουν οξέα και υδρολυτικά ένζυμα, τα οποία απορροφούν το οστό και απελευθερώνονται μεταλλικά στοιχεία και τμήματα αποδόμησης κολλαγόνου. Μερικά από τα «κομμάτια» αυτά διασπώνται σε μικρότερες χημικές μονάδες και σχηματίζουν την ελεύθερη πυριδινολίνη και τη δεοξυπυριδινολίνη, οι οποίες εκκρίνονται στα ούρα. Ορισμένα όμως, δε διασπώνται πλήρως και σχηματίζουν μόρια πυριδινολίνης που δεσμεύονται από τμήματα των πεπτιδικών αλυσίδων α1 και α2 του N-τελοπεπτιδίου (NTX) . Και αυτά τα μόρια επίσης εκκρίνονται στα ούρα. ^[13,14]

Οστική σύνθεση: Η διαδικασία αυτή σηματοδοτείται από τους οστεοβλάστες, οι οποίοι συνθέτουν κολλαγόνο τύπου I καθώς και άλλες πρωτεΐνες, όπως η οστεοκαλσίνη. Τα μόρια αυτά συνδυάζονται εξωκυττάρια για να δημιουργήσουν το οστεοϊδές , το οργανικό υλικό πάνω στο οποίο θα ξεκινήσει η μεταλλοποίηση του οστού.^[12] Οι οστεοβλάστες περιέχουν αλκαλική φωσφατάση η οποία είναι λειτουργικά ίδια, αλλά αντιγονικά τελείως διαφορετική από την ηπατική και πλακουντιακή αλκαλική φωσφατάση. ^[15]

Η σύνθεση του κολλαγόνου τύπου I περιλαμβάνει την ένωση μίας α1 και δύο α2 πολυπεπτιδικών αλυσίδων που οδηγούν στη δημιουργία μιας ελικοειδούς δομής γνωστής ως προκολλαγόνο. Στη συνέχεια, ακολουθεί διάσπαση του αμινοτελικού και καρβοξυτελικού πεπτιδίου σχηματίζοντας έτσι το τροποκολλαγόνο. Το μόριο αυτό είναι κυρίως ελικοειδές, εκτός από το αμινοτελικό και καρβοξυτελικό άκρο που είναι γνωστά ως N-τελοπεπτίδιο και C-τελοπεπτίδιο. ^[16]

Ο ανασχηματισμός του οστού ξεκινά με την ενεργοποίηση των αρχέγονων οστεοβλαστικών κυττάρων, τα οποία αλλάζουν σχήμα και εκκρίνουν κολλαγενάση και άλλα ένζυμα τα οποία διασπούν πρωτεΐνες στην επιφάνεια του οστού.^[17] Επίσης, εκφράζουν έναν παράγοντα που ονομάζεται RANKL ή παράγοντας διαφοροποίησης των οστεοκλαστών. Ο παράγοντας αυτός συνδέεται με τον υποδοχέα RANK στα πρωτόγονα οστεοκλαστικά κύτταρα και οδηγεί στην διαφοροποίηση και ενεργοποίηση των οστεοκλαστών. Επίσης ο RANKL δεσμεύεται από μια πρωτεΐνη των οστεοβλαστών, την οστεοπροτεγερίνη (OPG). ^[18] Έπειτα από τη δράση των οστεοκλαστών ακολουθεί μια αντίστροφη πορεία, όπου μακροφάγα κύτταρα εμφανίζονται στην επιφάνεια του οστού και προετοιμάζουν την περιοχή για τους οστεοβλάστες. Φαίνεται ότι η οστεοποντίνη είναι η πρωτεΐνη που προάγει αυτή τη διαδικασία. Ακολουθεί η φάση του σχηματισμού του οστού, όπου κύματα οστεοβλαστών επικάθονται στην επιφάνεια του οστού μέχρι το απορροφηθέν οστό να

αντικατασταθεί πλήρως. Στη συνέχεια έχουμε μια παρατεταμένη περίοδο, στην οποία υπάρχει μικρή κυτταρική λειτουργία, έως ότου αρχίσει ένας καινούργιος κύκλος ανασχηματισμού του οστού. ^[19]

1.1.3 ΡΥΘΜΙΣΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΟΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Η ρύθμιση της λειτουργίας των οστικών κυττάρων είναι τόσο συστηματική, όσο και τοπική. Οι κύριοι συστηματικοί ρυθμιστές είναι οι ορμόνες ρύθμισης του ασβεστίου όπως η παραθορμόνη (PTH), η καλσιτριόλη και λιγότερο η καλσιτονίνη, καθώς επίσης και άλλες ορμόνες, όπως η αυξητική ορμόνη (GH), τα γλυκοκορτικοειδή, οι θυρεοειδικές ορμόνες και οι ορμόνες του φύλου. Άλλοι παράγοντες όπως ο IGF έχουν συγχρόνως συστηματική και τοπική δράση, ενώ άλλοι μόνο τοπική, ιδίως οι προσταγλανδίνες, ο TGF- β και οι κυτοκίνες.

Παραθορμόνη: Είναι ο κύριος ρυθμιστής της ομοιόστασης του ασβεστίου. Ρυθμίζει την οστική απορρόφηση, αυξάνει τη νεφρική επαναρρόφηση του ασβεστίου και αυξάνει τη νεφρική παραγωγή της καλσιτριόλης. ^[20]

Καλσιτριόλη: Αυξάνει την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου και του φωσφόρου προάγοντας τη μεταλλοποίηση του οστού. Σε υψηλές συγκεντρώσεις κάτω από συνθήκες χαμηλών τιμών ασβεστίου και φωσφόρου, ρυθμίζει την οστική απορρόφηση με το να βοηθάει να παραμείνουν τα αποθέματα αυτών των ιόντων σε άλλους ιστούς. ^[21]

Καλσιτονίνη: Αναστέλλει τη δράση των οστεοκλαστών και κατά συνέπεια την οστική απορρόφηση. Η δράση της είναι περιορισμένη στο σκελετό των ενηλίκων. ^[22]

Αυξητική ορμόνη και IGF: Το σύστημα GH/IGF-1 και IGF-2 είναι σημαντικό για την αύξηση του σκελετού. Η δράση των IGFs ρυθμίζεται από την επάρκεια των δεσμευτικών πρωτεϊνών IGF-BPs. ^[23]

Γλυκοκορτικοειδή: Έχουν συγχρόνως ρυθμιστική και ανασταλτική δράση. Είναι καθοριστικά για τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και για τον ανασχηματισμό του οστού. Αναστολή στη σύνθεση του οστού, είναι η κύρια αιτία της οστεοπόρωσης που οφείλεται στα γλυκοκορτικοειδή. ^[24]

Θυρεοειδικές ορμόνες: Ρυθμίζουν συγχρόνως και την απορρόφηση και τη σύνθεση του οστού. ^[25]

Ορμόνες του φύλου: Τα οιστρογόνα επηρεάζουν την ανάπτυξη του σκελετού και είναι απαραίτητα για τη σύγκλιση των επιφύσεων στην εφηβεία. Επίσης τα

ανδρογόνα μπορούν να επηρεάσουν το σχηματισμό του οστού δρώντας στους παρακείμενους μυες. [26,27,28]

1.1.4 ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ

Η φυσιολογική διαδικασία της οστικής απορρόφησης περιλαμβάνει την απελευθέρωση μεταλλικών στοιχείων και οστεοειδούς. Το τελευταίο διασπάται σε πεπτίδια, τα οποία μπορούν να μετρηθούν στο αίμα και στα ούρα. Η ποσότητα αυτή των πεπτιδίων αντανακλά στο βαθμό οστικής απορρόφησης. Ομοίως κατά τη δημιουργία του οστεοειδούς σχηματίζονται υποπροϊόντα κολλαγόνου και άλλων πρωτεϊνών, τα οποία ωριμάζουν και ενώνονται για να δημιουργήσουν το οστεοειδές. Ορισμένα από αυτά τα προϊόντα απελευθερώνονται στην κυκλοφορία και έτσι ο υπολογισμός της συγκέντρωσής τους στο αίμα μπορεί να μας δώσει πληροφορίες για το βαθμό της οστικής σύνθεσης. [29]

Βιοχημικοί δείκτες οστικής σύνθεσης: Οι δείκτες αυτοί είναι προϊόντα των οστεοβλαστών, τα οποία προέρχονται από διαφορετικά στάδια της διαφοροποίησής τους. Αυτοί είναι η αλκαλική φωσφατάση (ALP), η οστεοκαλσίνη (OC), και το καρβοξυτελικό και αμινοτελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου I (PICP, PINP).

Η συγκέντρωση στο αίμα του οστικού κλάσματος της αλκαλικής φωσφατάσης και της οστεοκαλσίνης αντανακλά στην δραστηριότητα των οστεοβλαστών. Η συγκέντρωση στο αίμα του καρβοξυτελικού και αμινοτελικού προπεπτιδίου του προκολλαγόνου τύπου I (PICP και PINP αντίστοιχα) αντανακλά στις αλλαγές στη σύνθεση του κολλαγόνου. Η μέτρηση του PINP φαίνεται ότι είναι πιο ειδική από αυτή του PICP για τη σύνθεση του κολλαγόνου. [29]

Βιοχημικοί δείκτες οστικής αποδόμησης: Προέρχονται από τη δράση των οστεοκλαστών και είναι είτε προϊόντα αποικοδόμησης της θεμέλιας ουσίας, όπως η υδροξυπρολίνη, η δεοξυπυριδινολίνη, το N-τελοπεπτίδιο και το C-τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I, είτε προϊόντα διάσπασης του υδροξυαπατίτη, όπως η απέκκριση ασβεστίου σε δείγμα ούρων. [29] Επίσης η ανθεκτική φωσφαστάση στο άλας του τρυγικού οξέος (TRACP) έχει χαρακτηριστεί ως δείκτης οστεοκλαστικής δραστηριότητας. Αποτελείται από δύο ισοένζυμα το 5a και 5b. Το δεύτερο ισοένζυμο

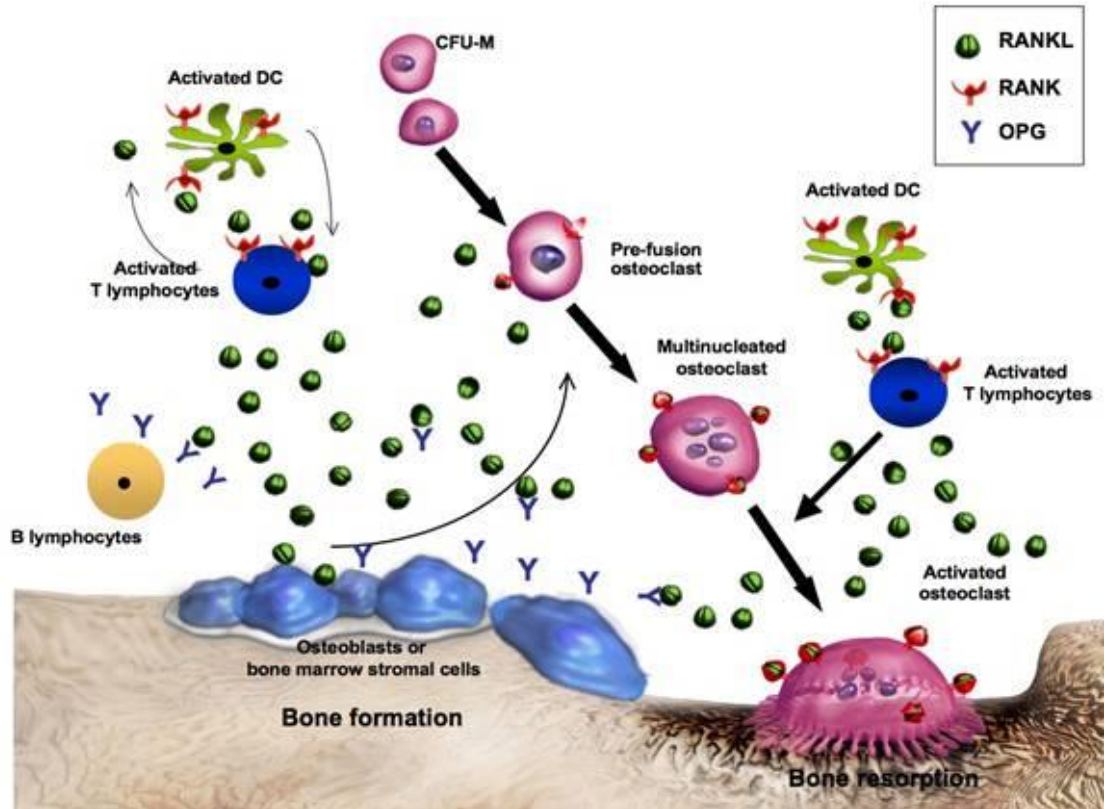
προέρχεται από τους οστεοκλάστες ενώ για το πρώτο δεν είναι γνωστή η προέλευσή του.^[30]

Νεώτεροι δείκτες οστικού μεταβολισμού: Η μεταβολή της οστικής πυκνότητας είναι σύμπλοκο φαινόμενο στο οποίο λαμβάνουν μέρος γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Δύο από αυτούς τους γενετικούς παράγοντες είναι ο δεσμευτικός παράγοντας της βιταμίνης D (DBP) και η σκληροστίνη.

Ο πρώτος παράγοντας είναι μια πρωτεΐνη του ορού με διάφορες λειτουργίες, ορισμένες από τις οποίες έχουν σχέση με το μεταβολισμό των οστών. Όπως είναι γνωστό, η βιταμίνη D παίζει σημαντικό ρόλο στην απορρόφηση του ασβεστίου από το γαστρεντερικό σύστημα και στην επαναρρόφησή του από τους νεφρούς, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση του ασβεστίου και του φωσφόρου. Ο DBP δεσμεύει τους μεταβολίτες της βιταμίνης D, 25(OH)D₃ και 1,25(OH)₂D₃, μεταφέροντάς την στο ήπαρ, στους νεφρούς, στα οστά και σε άλλα όργανα στόχους, ενώ αποθηκεύει και αυξάνει το χρόνο ημίσειας ζωής της βιταμίνης D. Εξάλλου, ο DBP μπορεί να μετατραπεί στον παράγοντα ενεργοποίησης των μακροφάγων του DBP (DBP-MAF). Ο τελευταίος παίζει ρόλο στη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών και είναι μεσολαβητής στην οστική απορρόφηση, ενεργοποιώντας κατευθείαν τους οστεοκλάστες.^[31]

1.1.5 ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ RANKL/OPG

Ο ανθρώπινος σκελετός αναγεννάται πολλές φορές κατά τη διάρκεια της ζωής. Ο receptor activator of nuclear factor kappa-b ligand (RANKL), ενισχύει τη δράση των οστεοκλαστών, ενώ η οστεοπροτεγερίνη (OPG), δεσμεύει τον RANKL. Μελέτες έχουν δείξει ότι μια ανισορροπία μεταξύ RANKL/OPG είναι υπεύθυνη για την οστεοπόρωση.^[32] (Σχήμα 2)



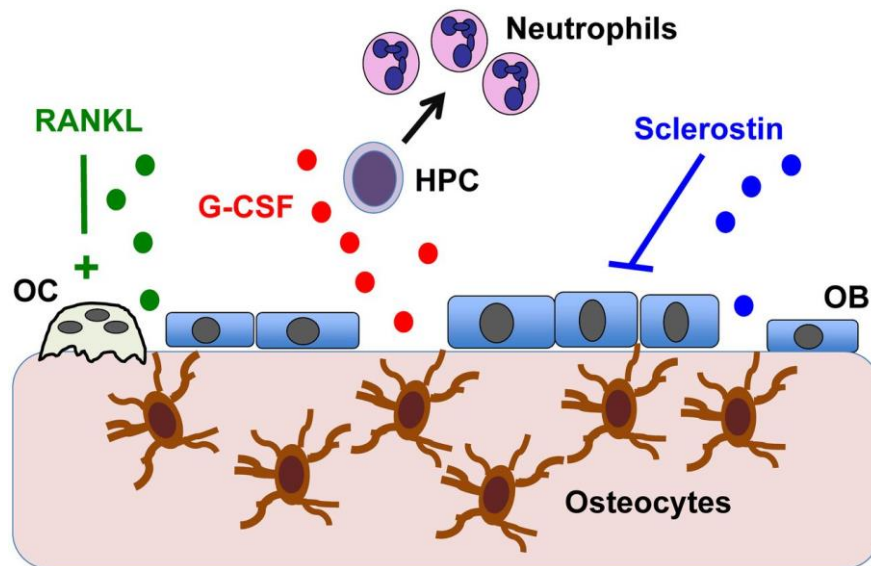
Σχήμα 2. Ο κύκλος του μεταβολισμού των οστών. Οι οστεοβλάστες(OB) είναι αυτοί που καθορίζουν την όλη διαδικασία μέσω ενεργοποίησης διαφόρων παραγόντων, όπως η αυξητική ορμόνη (GH), ιντερλευκίνες (IL-1, IL-6), η παραθορμόνη (PTH), η μείωση των οιστρογόνων. Ο M-CSF και ο RANKL που ρυθμίζουν τη συγκέντρωση και διαφοροποίηση των οστεοκλαστών(OC). Η Οστεοπροτεγερίνη (OPG) επίσης συντίθεται από τους OB και λειτουργεί ως ειδικός ανασταλτικός υποδοχέας του RANKL. Αναστολή αυτής της δράσης OB-OC έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της οστικής απορρόφησης. Άλλα κύτταρα, όπως τα T-λεμφοκύτταρα μπορεί να συμβάλλουν σε αυτή τη διαδικασία.(Clifford J Rosen, M.D. The Epidemiology and Pathogenesis of Osteoporosis, May 16, 2013).

1.1.6 ΣΚΛΗΡΟΣΤΙΝΗ

Από την άλλη μεριά, πρόσφατα έχει ανακαλυφθεί το σύστημα Wnt/ β -catenin^[33] και ο αναστολέας του η σκληροστίνη^[33], καθώς και ο ρόλος τους στο μεταβολισμό των οστών. Ενεργοποίηση του συστήματος έχει ως αποτέλεσμα τη διαφοροποίηση των αρχέγονων οστεοβλαστών και την ελάττωση της απόπτωσης των ώριμων οστεοβλαστών. Το σύστημα αυτό μπορεί να αναστείλει την οστεοκλαστογένεση. Ο ανταγωνιστής αυτού του συστήματος, η σκληροστίνη, φαίνεται ότι αναστέλλει τη δράση των οστεοβλαστών, αυξάνει την απόπτωσή τους και εμποδίζει τη μεταλλοποίηση των οστεοβλαστικών κυττάρων.^[34]

Πολλά είναι τα πειραματικά μοντέλα που δείχνουν τη συμμετοχή της σκληροστίνης στη διαδικασία του οστικού μεταβολισμού. Τα ώριμα οστεοκύτταρα είναι από τα λίγα κύτταρα που παράγουν σκληροστίνη, η οποία κωδικοποιείται από το γονίδιο SOST. Αναστέλλει τη δράση των οστεοβλαστών και την εξέλιξή τους μέσω του μονοπατιού Wnt. Φαίνεται ότι δρα δεσμεύοντας τη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη 5 και 6 (LRP 5, 6), που αναστέλλει το σύστημα Wnt-catenin ^[35]. Τελευταία έχει παραχθεί ένα μονοκλωνικό αντίσωμα για τη σκληροστίνη που μπορεί να αναστείλει τη δράση της και να οδηγήσει σε δημιουργία οστού^[36].

Ασθενείς με ανασταλτικές μεταλλάξεις στο γονίδιο SOST παρουσιάζουν μια πάθηση που ονομάζεται «σκληροστέωση» (sclerosteosis). Είναι μία σπάνια γενετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μη ανιχνεύσιμα επίπεδα σκληροστίνης, αυξημένη οστική μάζα και πίεση των νεύρων λόγω της διόγκωση των οστών. Άτομα που είναι ετερόζυγοι φορείς της μετάλλαξης παρουσιάζουν αυξημένη οστική πυκνότητα και μικρότερο κίνδυνο καταγμάτων. Αυτή η ανακάλυψη οδήγησε στην υπόθεση ότι συνθετικά παράγωγα της σκληροστίνης αν χορηγηθούν σε ασθενείς με οστεοπόρωση μπορεί να μιμηθούν τους ετερόζυγους φορείς της μετάλλαξης και να αντιστρέψουν την απώλεια του οστού.^[37] (Σχήμα 3)



Σχήμα 3. Δράση σκληροστίνης. Τα οστεοκύτταρα επικοινωνούν με τα κύτταρα του μυελού μέσω μικρών καναλιών. Τα οστεοκύτταρα παράγουν RANKL το οποίο ενεργοποιεί τους οστεοκλάστες και τον ανταγωνιστή του Wnt, τη σκληροστίνη που καταστέλλει τους οστεοβλάστες. (Daniel C. Link, Osteocytes link bone maintenance to blood homeostasis, Blood 2013 121:867-868)

1.1.7 BITAMINH D

Η κύρια λειτουργία της βιταμίνης D και των μεταβολιτών της, είναι η ρύθμιση της ομοιόστασης του ασβεστίου και του φωσφόρου σε συνεργασία με την παραθορμόνη. Τα σπλάγχνα, οι νεφροί και τα οστά είναι οι κυριότεροι στόχοι αυτής της ρύθμισης. Η κύρια επιπλοκή της ανεπάρκειας της βιταμίνης D είναι η δημιουργία μαλακών οστών, λόγω της ανεπαρκούς ποσότητας ασβεστίου και φωσφόρου που χρειάζεται για τη μεταλλοποίηση του οστού. Η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ είναι η μόνη βιολογικά ενεργή, αν όχι η μοναδική βιταμίνη, που σχετίζεται με την ομοιόσταση του ασβεστίου και του φωσφόρου. [38]

Ο μηχανισμός με τον οποίο η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ρυθμίζει την ανάπτυξη του σκελετού παραμένει ασαφής. Παρά το γεγονός ότι οι οστεοβλάστες διαθέτουν υποδοχείς για τη βιταμίνη D και ένα μεγάλο μέρος της μετάφρασης των πρωτεϊνών του οστού ρυθμίζεται από την $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, δεν είναι ξεκάθαρες οι απευθείας δράσεις της στο σχηματισμό και τη μεταλλοποίηση του οστού.

Αυτό που έχει καλά τεκμηριωθεί, είναι η δράση της στην οστική απορρόφηση. Η βιταμίνη D είναι μια από τις πολλές ορμόνες που ρυθμίζουν την παραγωγή του RANKL. Η ανεπάρκειά της δεν ελαττώνει την οστική απορρόφηση, πιθανόν λόγω των αυξημένων επιπέδων της παραθορμόνης. Υψηλά επίπεδα παραθορμόνης, αντισταθμίζουν την έλλειψη της βιταμίνης D για την παραγωγή του RANKL.

Επίσης η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ προάγει τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και η δράση της εξαρτάται από το στάδιο της διαφοροποίησης. Σε αρχικά στάδια ρυθμίζει την παραγωγή του κολλαγόνου και τη δράση της αλκαλικής φωσφατάσης, ενώ αυτή η ρύθμιση εξαφανίζεται σε πιο ώριμα στάδια διαφοροποίησης. [39]

Δράση της βιταμίνης D σε άλλα όργανα και ιστούς: Στους νεφρούς, πιθανόν να επηρεάζει τη μεταφορά του ασβεστίου και του φωσφόρου κατά μήκος του νεφρικού επιθηλίου. Ακόμη η βιταμίνη D ρυθμίζει την παραγωγή και έκκριση διαφόρων ορμονών, όπως της ινσουλίνης από το πάγκρεας, της προλακτίνης από την υπόφυση, της παραθορμόνης από τους παραθυρεοειδείς αδένες. Επίσης, ρυθμίζει την λειτουργία του μυοκαρδίου και την αναγέννηση του ήπατος Τέλος η διαφοροποίηση αρκετών κυττάρων, κερατινοκύτταρα, λεμφοκύτταρα, αιμοποιητικά κύτταρα, κύτταρα του εντερικού επιθηλίου, ρυθμίζεται από την $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. [38]

1.2 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΜΑΖΑΣ ΚΑΙ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ

Οστεοπόρωση: Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (1991), είναι η πάθηση που χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική πυκνότητα και καταστροφή της μικροαρχιτεκτονικής του οστού, η οποία οδηγεί σε εύθρυπτα οστά και κατάγματα. Η οστική πυκνότητα βρίσκεται κάτω από -2,5 σταθερές αποκλίσεις από την οστική πυκνότητα των νέων ατόμων ($T\text{-score} < -2,5 \text{ SD}$). Φυσιολογικά τα άτομα έχουν οστική πυκνότητα πάνω από -1 SD.

Οστεοπενία: Χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική μάζα και τα άτομα εμφανίζουν οστική πυκνότητα μεταξύ -1 και -2,5 σταθερές αποκλίσεις από αυτή των νέων ατόμων ($T\text{-score} < -1\text{SD}$ και $> -2,5\text{SD}$).^[40]

Η κατάταξη της οστεοπόρωσης δεν ισχύει για τα παιδιά και τους εφήβους, γιατί δεν έχει γίνει η τελική ωρίμανση των οστών και δεν έχουν αποκτήσει την κορυφαία οστική πυκνότητα. Σε αυτές τις περιπτώσεις χρησιμοποιείται το Z-score και γίνεται κλινική συνεκτίμηση όλων των παραμέτρων.^[41]

1.2.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Η οστεοπόρωση είναι συχνή στους ηλικιωμένους άνδρες, αλλά είναι λιγότερο συχνή σε σχέση με τις γυναίκες.^[42] Τα κατάγματα του καρπού αυξάνουν με την ηλικία και έτσι στην ηλικία των 60 ετών περίπου 25% των ανδρών έχουν οστεοπορωτικά κατάγματα και στην ηλικία των 90 ετών, περίπου το 1/6 του πληθυσμού θα έχει οστεοπορωτικά κατάγματα.^[43] Η θνητότητα λόγω καταγμάτων είναι μεγαλύτερη στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες.^[44]

Από την άλλη μεριά, η οστεοπόρωση είναι λιγότερο συχνή στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες από στις μετεμμηνοπαυσιακές. Στα υγιή κορίτσια η αρχή της δημιουργίας της κορυφαίας οστικής πυκνότητας εμφανίζεται κατά μέσο όρο μεταξύ της ηλικίας των 11 και 14 ετών.^[45] Επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι οι γυναίκες εμφανίζουν την κορυφαία οστική πυκνότητα στην αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης στην ηλικία των 20 ετών και στην υπόλοιπη σπονδυλική στήλη και στον ώμο γύρω στα 30.^[46] Η ελάττωση της οστικής πυκνότητας ξεκινά λίγο πριν την εμμηνόπαυση. Σε πολλές μελέτες φαίνεται ότι η οστική πυκνότητα άλλαξε πολύ

λίγο στην περίοδο πριν την εμμηνόπαυση ή λίγο μετά, ενώ στην τελευταία περίοδο της εμμηνόπαυσης η ελάττωση της οστικής πυκνότητας ήταν πολύ μεγαλύτερη.^[47] Οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν μικρότερο κίνδυνο για κατάγματα σε σχέση με τις μετεμμηνοπαυσιακές. Νέες γυναίκες με χαμηλή οστική πυκνότητα έχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο για κατάγματα.^[48] Εξάλλου, γυναίκες με ιστορικό καταγμάτων πριν την εμμηνόπαυση έχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν κατάγματα μετά την εμμηνόπαυση.^[49]

1.2.2 ΑΙΤΙΑ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

Η οστεοπόρωση διακρίνεται σε πρωτοπαθή, η οποία αναφέρεται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή σε ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες εξαιτίας παραγόντων ηλικίας, και σε δευτεροπαθή.^[50] Για τη δευτεροπαθή οστεοπόρωση ευθύνονται διάφορες ενδοκρινικές παθήσεις, όπως η θυρεοτοξίκωση, η υπερπρολακτιναιμία, ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, η μεγαλακρία, ο υπογοναδισμός, γαστρεντερικές παθήσεις και διατροφικοί παράγοντες όπως η ανεπάρκεια της βιταμίνης D, χρόνιες παθήσεις του ήπατος και διαταραχές απορρόφησης, φαρμακευτικοί παράγοντες όπως τα γλυκοκορτικοειδή, η υπερβολική χρήση αντιθυρεοειδικών φαρμάκων, σπασμολυτικά, καθώς και άλλοι παράγοντες όπως αλκοολισμός, ρευματοειδής αρθρίτιδα, πολλαπλούν μυέλωμα, χρόνιες πνευμονοπάθειες και η ιδιοπαθής υπερασβεστιαίμια.^[51]

1.2.3 ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

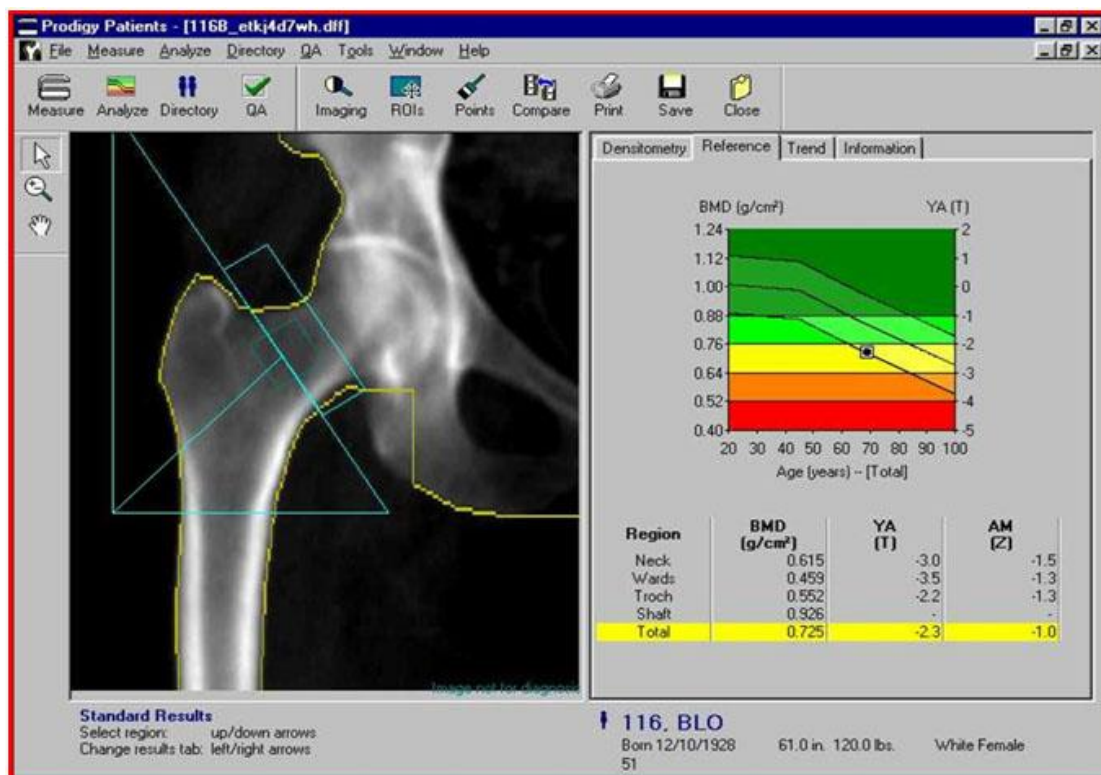
Στους παράγοντες που προδιαθέτουν σε κατάγματα περιλαμβάνονται μεταξύ των άλλων και η προχωρημένη ηλικία, η εμμηνόπαυση, το κάπνισμα, το χαμηλό σωματικό βάρος, η μακροχρόνια χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου, η ανεπάρκεια βιταμίνης D, η ελαττωμένη σωματική άσκηση και καθιστική ζωή, η απώλεια οιστρογόνων σε νεαρή ηλικία, η χαμηλή τεστοστερόνη στους άνδρες, νοητικές διαταραχές, ο αλκοολισμός, διαταραχές όρασης, ιστορικό πτώσεων και η χαμηλή οστική πυκνότητα.^[52]

1.3 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Οι απεικονιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης είναι οι ακόλουθες:

1.3.1 ΜΕΘΟΔΟΣ ΔΙΠΛΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΗΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ (DXA)

Είναι η καλύτερη μέθοδος για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης και για τις αλλαγές της οστικής πυκνότητας. Μια τυπική συσκευή αποτελείται από ένα τραπέζι στο οποίο ξαπλώνει ο ασθενής, μια μετακινούμενη πλάκα για το βραχίονα και ένα μηχάνημα ακτινοβολίας X κάτω από τον ασθενή. Το τελευταίο παράγει δύο διαφορετικά επίπεδα ενέργειας. Ένας κατευθυντήρας κάτω από το τραπέζι περιορίζει τη διάχυση των φωτονίων και τα οδηγεί κατευθείαν στην περιοχή της εξέτασης. Η δέσμη των φωτονίων διαχωρίζει το οστό από τα μαλακά μόρια, καθώς περνάει μέσα από το σώμα. Πυκνότεροι και λεπτότεροι ιστοί περιέχουν περισσότερα ηλεκτρόνια και επιτρέπουν σε λιγότερα φωτόνια να περάσουν. Ένας υπολογιστής που έχει το κατάλληλο λογισμικό, ολοκληρώνει το σύστημα DXA. (Εικόνα 1.)



Εικόνα 1. Εικόνα που λαμβάνεται ως αποτέλεσμα του DXA

Η μέθοδος μετράει το λόγο της περιεκτικότητας του οστού σε gr προς την οστική περιοχή που εξετάζουμε σε cm^2 καθώς επίσης και την οστική πυκνότητα. Οι δύο δείκτες που χρησιμοποιούνται είναι το T-score, το οποίο συγκρίνει την οστική πυκνότητα νέων ασθενών με την οστική πυκνότητα του ασθενούς, και το Z-score, το οποίο συγκρίνει την οστική πυκνότητα του ασθενούς με την οστική πυκνότητα υγιούς πληθυσμού της ίδιας ηλικίας.

Χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης ή της χαμηλής οστικής πυκνότητας, υπολογίζει τον κίνδυνο καταγμάτων και τις αλλαγές της οστικής πυκνότητας με το χρόνο. Συνήθεις θέσεις εξέτασης είναι ο αυχένας του μηριαίου και η οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης. [53, 54, 55, 56]

1.3.2 ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΗ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ (pQCT)

Η περιφερική ποσοτική αξονική τομογραφία (pQCT) προσφέρει σαφή διαχωρισμό μεταξύ της φλοιώδους και της σπογγώδους μοίρας των οστών, με αποτέλεσμα να παρέχει υψηλή ευαισθησία ανίχνευσης των μεταβολών της οστικής ανακατασκευής των οστών. Οι μετρικές διατάξεις εκτελούν εγκάρσιες σαρώσεις σε ένα πλήθος από περιοχές ενδιαφέροντος. Η μέθοδος αυτή παρέχει πληροφορίες για τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά της εξεταζόμενης περιοχής. Έτσι, η απεικόνιση των γεωμετρικών παραμέτρων του οστού, όπως το πάχος του φλοιώδους, το περίοστεο, το ενδόστεο, η επιφάνεια του φλοιώδους και του σπογγώδους, δίνει τη δυνατότητα εκτίμησης της αρχιτεκτονικής δομής και της αντοχής του οστού. Ακόμη, επιτρέπει την πρόβλεψη για κίνδυνο κατάγματος και την παρακολούθηση της θεραπείας σε βάθος χρόνου.

Μια τυπική μετρητική διάταξη αποτελείται από μια μονάδα σάρωσης του οστού και από ένα υπολογιστικό σύστημα ανάλυσης και ελέγχου. Η μονάδα σάρωσης αποτελείται από τα εξής τμήματα: α) την πηγή εκπομπής λεπτής δέσμης ακτίνων X, β) τον ανιχνευτή της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας, σε μικρή απόσταση από την πηγή και γ) το μηχανικό σύστημα που επιτρέπει ακτινική, εγκάρσια και αξονική μετατόπιση του ζεύγους πηγή-ανιχνευτής, με σκοπό να επιτελεστεί πλήρης σάρωση του οστού.

Το υπολογιστικό σύστημα ανάλυσης ελέγχει τη διαδικασία σάρωσης και αναλύει την εικόνα, αφού πρώτα ενοποιήσει τις επιμέρους πληροφορίες από κάθε τομή σε μια σύνθετη εικόνα του οστού. Τα εικονοστοιχεία (pixels) που δίνει η μέθοδος αυτή, ουσιαστικά αντιπροσωπεύουν μονάδες όγκου του δείγματος και ονομάζονται voxels. Η pQCT καταγράφει απορρόφηση ενέργειας σε κάθε τομογραφία, η οποία εξαρτάται από τη μάζα και τον αριθμό των ηλεκτρονίων στα άτομα των στοιχείων της τομογραφίας. Οι συσκευές προγραμματίζονται, έτσι ώστε να αναλογεί μια μηδενική τιμή απορρόφησης σε κάθε voxel που αντιστοιχεί σε καθαρό λίπος. Με αυτόν τον τρόπο, θετική, θεωρείται η μέτρηση σε περιεχόμενο με μεγαλύτερη πυκνότητα από το λίπος. [57]

1.3.3 ΥΠΕΡΗΧΟΙ

Οι μετρήσεις εξαρτώνται από τη δομή και την πυκνότητα των οστών. Πλεονέκτημα είναι το χαμηλό κόστος της εξέτασης και η απουσία έκθεσης σε ακτινοβολία. Επειδή όμως υπάρχει σχετικά χαμηλή ακρίβεια στις μετρήσεις η μέθοδος δεν είναι η πιο κατάλληλη για να παρακολουθήσουμε την εξέλιξη της νόσου. [58]

1.4 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

1.4.1 Ποιοι ασθενείς πρέπει να ελεγχθούν

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, σύμφωνα με τις παλαιότερες κατευθυντήριες οδηγίες του, συνιστούσε την χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης, όταν το T-score είναι μικρότερο από -2,5 SD στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Πάνω από αυτό το επίπεδο υπάρχει αρκετή συζήτηση σχετικά με το αν η θεραπεία είναι αναγκαία. [59]

Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες, η οστεοπόρωση διαγιγνώσκεται όταν υπάρχει κάταγμα, με απουσία άλλης μεταβολικής νόσου των οστών, ανεξάρτητα από την οστική πυκνότητα (BMD). Επομένως, ασθενείς με οστική πυκνότητα μεταξύ -1,0 έως -2,5 SD που εμφανίζουν κάταγμα ισχίου, σπονδυλικής στήλης, λεκάνης, αντιβραχίου έχουν αυξημένο κίνδυνο να

παρουσιάσουν νέο κάταγμα, οπότε αντιμετωπίζονται ως ασθενείς που πάσχουν από οστεοπόρωση και θα πρέπει λαμβάνουν φαρμακευτική θεραπεία. ^[60] (πίνακας 1.1).

Επιπλέον, υπάρχει η σύσταση όλες γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση να εκτιμώνται για τον κίνδυνο κατάγματος, λαμβάνοντας λεπτομερές ιστορικό και φυσική εξέταση. Ένα απαραίτητο βοήθημα για το κλινικό ιατρό είναι το ερωτηματολόγιο FRAX. Το ερωτηματολόγιο αυτό είναι ένα εργαλείο που βασίζεται σε αλγόριθμους οι οποίοι υπολογίζουν το δεκαετή κίνδυνο κατάγματος. Ο κίνδυνος αυτός υπολογίζεται λαμβάνοντας υπ' όψιν την ηλικία, το βάρος, το ύψος, οικογενειακό ιστορικό κατάγματος, κάπνισμα, χρήση γλυκοκορτικοειδών, ρευματοειδή αρθρίτιδα και άλλα αίτια δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης. Προαιρετικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί και η μέτρηση της οστικής πυκνότητας στον αυχένα του μαιρίαίου. Επειδή ο κίνδυνος κατάγματος διαφέρει από περιοχή σε περιοχή, το εργαλείο αυτό είναι διαφορετικό για τις διάφορες χώρες^[61]. (Εικόνα 2) .

Εργαλείο υπολογισμού

Παρακαλείστε να απαντήσετε στις παρακάτω ερωτήσεις για τον υπολογισμό της δεκαετούς πιθανότητας κατάγματος βάσει της οστικής πυκνότητας.

Χώρα: Ελλάδα Όνομα/Κωδικός: []

Ερωτηματολόγιο:

1. Ηλικία (μεταξύ 40 και 90 ετών) ή την ημερομηνία γέννησης
Ηλικία: [] Ημερομηνία γέννησης: Ε: [] Μ: [] Η: []

2. Φύλο ☐ Άνδρας ☐ Γυναίκα

3. Βάρος (κilo) []

4. Ύψος (εκατοστά) []

5. Προηγούμενο κάταγμα ☒ Όχι ☐ Ναι

6. Ιστορικό κατάγματος ισχίου σε γονέα ☒ Όχι ☐ Ναι

7. Κάπνισμα ☒ Όχι ☐ Ναι

8. Γλυκοκορτικοειδή ☒ Όχι ☐ Ναι

9. Ρευματοειδής αρθρίτιδα ☒ Όχι ☐ Ναι

10. Δευτεροπαθής οστεοπόρωση ☒ Όχι ☐ Ναι

11. 3 ή περισσότερες μονάδες αλκοόλ ημερησίως ☒ Όχι ☐ Ναι

12. BMD αυχένα μαιρίαίου (g/cm²)
επιλέξτε BMD []

Εικόνα 2. Ο αλγόριθμος FRAX

Το εργαλείο όμως αυτό έχει και ορισμένους περιορισμούς. Ενώ υπολογίζει τον κίνδυνο του κατάγματος, δεν υπολογίζει τον κίνδυνο σε περίπτωση που ήδη υπάρχει προηγούμενο κάταγμα. Επίσης ενώ λαμβάνει υπ' όψιν τη χρήση γλυκοκορτικοειδών δεν συνυπολογίζεται η δόση. Επιπλέον στον αλγόριθμο μπαίνει μόνο η μέτρηση στο ισχίο. Το ερώτημα που προκύπτει είναι μήπως οι μετρήσεις σε άλλα σημεία δεν είναι τόσο καθοριστικές^[62,63,64,65]

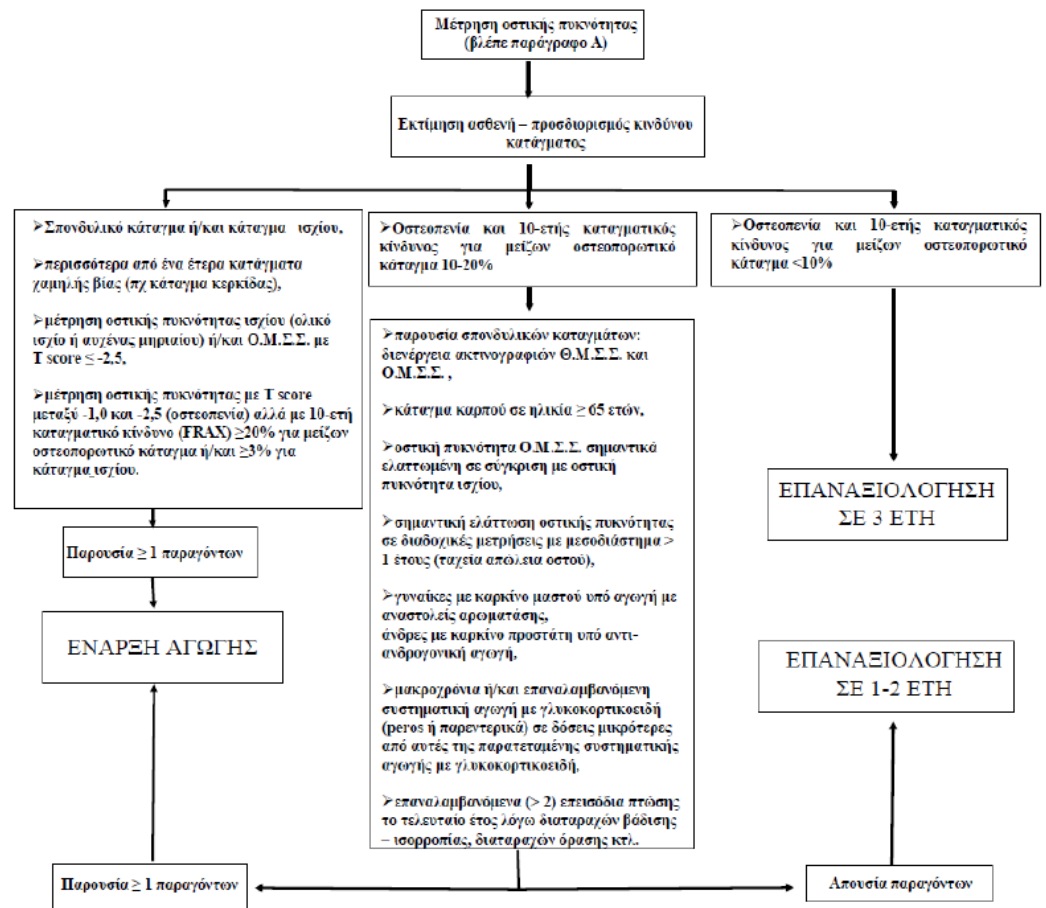
Πίνακας 1.1. Κατάταξη οστεοπόρωσης με βάσει τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	T-score
φυσιολογικό	-1,0 ή μεγαλύτερο
Χαμηλή οστική πυκνότητα(οστεοπενία)	Μεταξύ -1,0 και -2,5 SD
οστεοπόρωση	-2,5 SD ή χαμηλότερο

Επομένως η διάγνωση της οστεοπόρωσης με βάσει τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες φαίνεται στον Πίνακα 1.2. Στον Πίνακα 1.3 φαίνονται τα στοιχεία που πρέπει να εκτιμώνται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες για οστεοπόρωση και κατάγματα ενώ στο σχήμα 4 φαίνεται η διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς

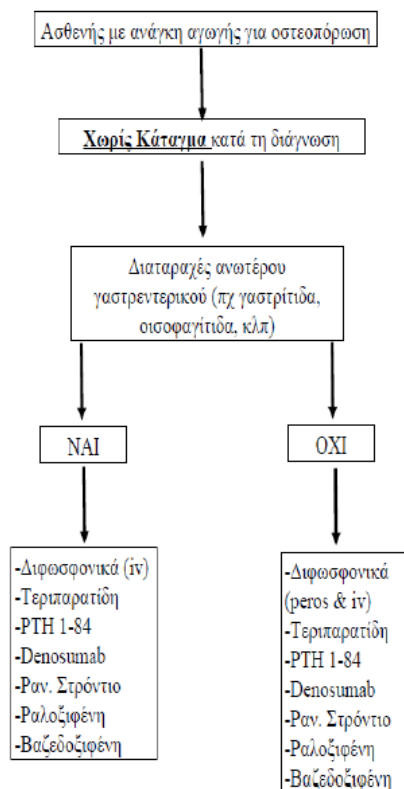
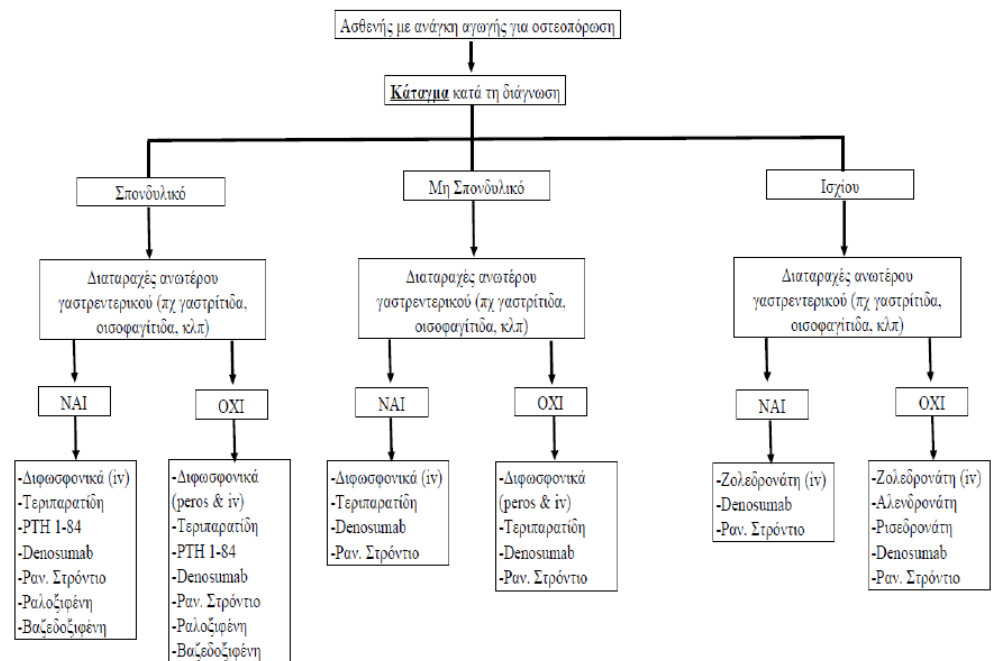
Πίνακας 1.2. Διάγνωση οστεοπόρωσης με βάση κατευθυντήριες οδηγίες AACE.(2016)

Διάγνωση οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
1. T-score -2,5SD ή χαμηλότερα στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης ή στον αυχένα του μηριαίου 2. Προηγούμενο κάταγμα στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης ή στον αυχένα του μηριαίου 3. Οστεοπενία ή χαμηλή οστική πυκνότητα με κάταγμα 4. Χαμηλή οστική πυκνότητα ή οστεοπενία και υψηλό δείκτη FRAX για τη χώρα της ασθενούς



Σχήμα 4. Διαγνωστική προσέγγιση(P. Makras, G. Vaiopoulos, G.P. Lyritis, 2011 Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Osteoporosis in Greece, J Musculoskelet Neuronal Interact 2012; 12(1):38-42)

Όσον αφορά το διαγνωστικό αλγόριθμο της αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης αυτός φαίνεται στο σχήμα 5.



Σχήμα 5. Αλγόριθμος αντιμετώπισης της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης (EEMO 2016)

Πίνακας 1.3. Εκτίμηση γυναικών με κίνδυνο κατάγματος ή οστεοπόρωσης (AACE 2016)

Εκτίμηση κινδύνου κατάγματος και οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
• Ιατρικό ιστορικό και κλινική εξέταση που πρέπει να περιλαμβάνει: Προηγούμενο κάταγμα χωρίς ιδιαίτερη δύναμη Κλινικοί παράγοντες για οστεοπόρωση: - Ηλικία >65 - Χαμηλό βάρος σώματος - Οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης ή κατάγματος - Κάπνισμα - Πρόωρη εμμηνόπαυση - Κατάχρηση αλκόολ Δευτεροπαθής οστεοπόρωση Απώλεια ύψους ή κύφωση Παράγοντες κινδύνου για πτώσεις Θέληση του ασθενούς να δεχθεί παρεμβάσεις • Ακτινολογικός έλεγχος της σπονδυλικής στήλης σε περίπτωση απώλειας ύψους ή χρήσης γλυκοκορτικοειδών • Μέτρηση οστικής πυκνότητας σε εκείνους τους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης ή που είναι υποψήφιοι για θεραπεία - Γυναίκες >65 - Νεότερες προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έχουν τα κάτωθι: - Ιστορικό κατάγματος - Έναρξη ή μακροχρόνια λήψη γλυκοκορτικοειδών - Ακτινολογικός έλεγχος συμβατός με οστεοπενία - Κλινικούς παράγοντες για οστεοπόρωση • Σε γυναίκες που είναι υποψήφιες για θεραπεία ειδικός εργαστηριακός έλεγχος για αποκλεισμό καταστάσεων που μπορεί να προκαλέσουν μειωμένη οστική πυκνότητα ή να επηρεάσουν τη θεραπεία

1.4.2 ΓΕΝΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Η ακινητοποίηση για μεγάλο χρονικό διάστημα οδηγεί σε σημαντική απώλεια οστού. Έχει υπολογισθεί ότι η απώλεια του οστού σε ακινητοποιημένους ασθενείς μέσα σε μία εβδομάδα είναι η ίδια που παρατηρείται φυσιολογικά μέσα σε ένα έτος. Για αυτό το λόγο η ακινητοποίηση θα πρέπει να αποφεύγεται. Αν και δεν έχει βρεθεί πόση διάρκεια πρέπει να έχει η άσκηση, εντούτοις θα πρέπει να είναι απαραίτητο στοιχείο στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης. Η ισχυροποίηση του οστού θα

μπορέσει να μειώσει τον κίνδυνο των πτώσεων. Απαραίτητα μέτρα για την αποφυγή των πτώσεων είναι η διόρθωση των οπτικών διαταραχών, μείωση της κατανάλωσης φαρμάκων που επηρεάζουν την ισορροπία, αποφυγή παραγόντων του περιβάλλοντος που μπορεί να προκαλέσουν πτώσεις. Στον Πίνακα 1.4 φαίνονται οι παράγοντες που μπορεί να προδιαθέτουν σε πτώσεις^[66,67,68]

Πίνακας 1.4. Παράγοντες που μπορεί να προκαλέσουν πτώσεις (AACE 2016)

Παράγοντες που προκαλούν πτώσεις και αυξάνουν τον κίνδυνο καταγμάτων	
Νευρολογικές διαταραχές	- N. Parkinson - Σπασμοί - Περιφερική νευροπάθεια - Παλαιό ΑΕΕ - Άνοια - Διαταραχές στήριξης και ισορροπίας - Διαταραχές ΑΝΣ και ορθοστατική υπόταση
Διαταραχές όρασης	
Διαταραχές ακοής	
Αδυναμία	
Μυοπάθεια	
Σαρκοπενία	
Φάρμακα	- Υπνωτικά - Αντιυπερτασικά - Ναρκωτικά , αναλγητικά
Περιβαλλοντικοί παράγοντες	- Χαμηλός φωτισμός - Σκάλες - Γλιστερό δάπεδο - Καλώδια - Ζώα - Χαλιά

1.4.3 ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Σε όλες τις ηλικιακές ομάδες είναι απαραίτητη η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου, βιταμίνης D και πρωτεϊνών, ώστε να προληφθεί η εμφάνιση οστεοπόρωσης σε μεγαλύτερες ηλικίες.^[69] Συνήθως προτιμάται η φυσική πρόσληψη ασβεστίου με εξαίρεση τις ομάδες πληθυσμού όπου αυτή είναι ανεπαρκής. Η

συνιστώμενη ημερήσια ποσότητα είναι 1000mg ασβεστίου και 800iu βιταμίνης D σε όλα τα άτομα >50 ετών.^[70] Στους ηλικιωμένους ασθενείς, η έλλειψη ασβεστίου και βιταμίνης D είναι πολύ συχνή. Επιπλέον ασθενείς που βρίσκονται σε αγωγή θα πρέπει να λαμβάνουν 0,5-1,2gr ασβεστίου την ημέρα και 400-800iu βιταμίνης D.^[71]

1.4.4 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι πιο συχνοί φαρμακευτικοί παράγοντες είναι η ραλοξιφένη (SERM'S), τα διφωσφονικά (αλενδρονάτη, ριζενδρονάτη, ιμπαδρονάτη, ζολενδρονικό οξύ), το denosumab, η τεριπαρατίδη και το στρόντιο. Όλα αυτά έχει βρεθεί ότι μειώνουν τον κίνδυνο κατάγματος και ορισμένα από αυτά μειώνουν τον κίνδυνο κατάγματος στο ισχίο.^[72,73]

SERM'S: Τα φάρμακα της συγκεκριμένης κατηγορίας, με κυριότερο εκπρόσωπο τη ραλοξιφένη έχουν την ικανότητα να δρουν και ως αγωνιστές, αλλά και ως ανταγωνιστές των οιστρογόνων. Έχει βρεθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο των σπονδυλικών καταγμάτων κατά 30-50%.^[74] Ο άλλος εκπρόσωπος της κατηγορίας είναι η βαζεδοξιφαίνη, η οποία έχει βρεθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο νέων σπονδυλικών καταγμάτων.^[75] Ανεπιθύμητες ενέργειες και των δύο είναι θρομβοεμβολικά επεισόδια, κράμπες και εξάψεις.^[76]

ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ: Είναι ανάλογα του πυροφωσφορικού και χαρακτηρίζονται από δύο δεσμούς φωσφόρου. Έχουν ισχυρή συγγένεια με τον υδροξυαπατίτη και εκεί βασίζεται η δράση τους. Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 1% και διαταράσσεται από την κατανάλωση καφέ, τσαγιού χυμού πορτοκαλιού. Μεταβολίζονται γρήγορα στο πλάσμα και περίπου 50% παραμένει στο οστό και το υπόλοιπο αποβάλλεται με τα ούρα.^[77] Η αλενδρονάτη και η ριζενδρονάτη προστατεύουν από τα σπονδυλικά και μη σπονδυλικά κατάγματα,^[78,79] ενώ η ιμπαδρονάτη από τα σπονδυλικά κατάγματα.^[80] Το ζολενδρονικό οξύ έχει δράση και στους δύο τύπους καταγμάτων, ενώ έχει βρεθεί ότι μειώνει τη θνητότητα και τον κίνδυνο νέου κατάγματος όταν χορηγηθεί σύντομα μετά από ένα κάταγμα.^[81] Από τις ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται οισοφαγίτιδα ή ήπιες γαστρεντερικές διαταραχές. Τα ενδοφλέβια μπορεί να παρουσιάσουν αλλεργική αντίδραση, ενώ το ζολενδρονικό οξύ έχει συσχετισθεί με κολπική μαρμαρυγή. Μια σημαντική επίσης παρενέργεια που αναφέρεται είναι η οστεονέκρωση της κάτω γνάθου και τα άτυπα κατάγματα μετά από μακροχρόνια χορήγηση^[82,83,84,85].

DENOSUMAB: Όπως έχει ήδη αναφερθεί σημαντικά μόρια για τη διαφοροποίηση, την ενεργοποίηση και την επιβίωση των οστεοκλαστών είναι ο RANKL και η OPG. Το denosumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύει το RANKL με μεγάλη συγγένεια^[86]. Η θεραπεία με το denosumab προκάλεσε μείωση των σπονδυλικών καταγμάτων κατά 68% , των μη σπονδυλικών κατά 20% και των καταγμάτων του ισχίου κατά 40%.^[87] Από ανεπιθύμητες ενέργειες έχει αναφερθεί η οστεονέκρωση της κάτω γνάθου.^[88]

ΤΕΡΙΠΑΡΑΤΙΔΗ: Η συνεχής ενδογενής παραγωγή παραθορμόνης από τον οργανισμό, μπορεί να έχει καταστροφικές συνέπειες για το οστό ιδίως για το φλοιώδες. Αντίθετα η διαλείπουσα χορήγηση προκαλεί αύξηση της δράσης των οστεοβλαστών και δημιουργία νέου οστού. Το μόριο της παραθορμόνης και ιδίως το αμινοτελικό τμήμα 1-34 έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Έχει κυρίως δράση στα μη σπονδυλικά κατάγματα ενώ η θεραπεία έχει διαρκεί 18-24 μήνες. Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί είναι ναυτία, κεφαλαλγία, ζάλη και πόνος στους μύς. Αντενδείκνυται η χορήγηση σε κατάστασεις υπερασβεσταιμίας όπως πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, νόσο Paget, ακτινοβολία του σκελετού ή οστικές μεταστάσεις.^[89,90]

ΣΤΡΟΝΤΙΟ: Ο μηχανισμός δράσης δεν είναι γνωστός. Έχει δράση τόσο στη σπονδυλική στήλη όσο και σε άλλες θέσεις του σκελετού. Ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ναυτία και διάρροια, ενώ αντενδείκνυται σε ασθενείς με θρομβοεμβολικά επεισόδια.^[91]

ROMOSOZUMAB: Πρόκειται για ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, που αναστέλει τη λειτουργία και ωρίμανση των οστεοβλαστών. Οι φαρμακευτικοί αυτοί παράγοντες είναι ακόμα στο στάδιο των δοκιμών και τα αρχικά αποτελέσματα έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα.^[92] (Πίνακας 1.5)

Πίνακας 1.5. Αντικαταγματική δράση φαρμάκων σε γυναίκες με οστεοπόρωση

(1) Ανάλυση σε γυναίκες >75 ετών με T-score ισχίου <-3,0 έδειξε μείωση των καταγμάτων.

Σε γυναίκες <55 ετών χωρίς παράγοντες κινδύνου, η χρήση οιστρογόνων έδειξε μείωση του κινδύνου καταγμάτων (P. Makras, G. Vaiopoulos, G.P. Lyritis, 2011 Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Osteoporosis in Greece, J Musculoskelet Neuronal Interact 2012; 12(1):38-42)

ΦΑΡΜΑΚΑ	ΑΝΤΙ ΚΑΤΑΓΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ		
	ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΑ	ΜΗ-ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΑ	ΙΣΧΙΟΥ
ΑΛΕΝΔΡΟΝΑΤΗ	+	+	+
ΡΙΖΕΝΔΡΟΝΑΤΗ	+	+	+
ΙΜΠΑΝΔΡΟΝΑΤΗ	+	+	
ΖΟΛΕΝΔΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ	+	+	+
DENOSUMAB	+	+	+
ΡΑΛΟΧΙΦΑΙΝΗ	+		
ΣΤΡΟΝΤΙΟ	+	+	(1)
ΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ	+		
ΤΕΡΙΠΑΡΑΤΙΔΗ	+	+	

1.5 ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

1.5.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Η ελαττωμένη οστική πυκνότητα σε ασθενείς με Μεσογειακή Αναιμία είναι μια ξεχωριστή κλινική οντότητα που φαίνεται ότι επηρεάζει την ποιότητα ζωής των συγκεκριμένων ασθενών. Η «γήρανση» των οστών ξεκινάει από την παιδική ακόμη ηλικία με μια σταδιακή αύξηση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας σε σχέση με την οστεοβλαστική δραστηριότητα. Σε πολλές μελέτες την τελευταία δεκαετία έχει φανεί ότι η συχνότητα της οστεοπόρωσης σε αυτή την ομάδα ασθενών ανέρχεται στο 50% ακόμη και σε ασθενείς οι οποίοι είναι καλά θεραπευόμενοι. Το ποσοστό αυξάνει άνω του 50% σε ασθενείς με β-Μεσογειακή Αναιμία και υπογοναδισμό, οι οποίοι παρουσιάζουν κατάγματα της σπονδυλικής στήλης σε ποσοστό άνω του 20%. Οι άνδρες ασθενείς παρουσιάζουν πιο βαριά μορφή οστεοπόρωσης/ οστεοπενίας από τις γυναίκες. Η πρόωρη εμμηνόπαυση και ο υπογοναδισμός επηρεάζουν περισσότερο την οστική πυκνότητα στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Άλλες μελέτες δε δείχνουν

διαφορές στη συχνότητα μεταξύ των δύο φύλων σε ασθενείς με β-Μεσογειακή Αναιμία.^[93]

1.5.2 ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Η μεταβολή της οστικής πυκνότητας σε ασθενείς με Μεσογειακή Αναιμία έχει πολυπαραγοντική αιτιολογία.^[94] Περιλαμβάνει ενδοκρινολογικές δυσλειτουργίες, υπερφόρτωση με σίδηρο, υπερπλασία του μυελού των οστών, καθώς επίσης και γενετικούς παράγοντες. Οι μηχανισμοί με τους οποίους όλοι οι παραπάνω παράγοντες επιδρούν, δεν έχουν ξεκαθαριστεί πλήρως. Ακόμη και έπειτα από διόρθωση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης, των ορμονών και επαρκούς θεραπείας αποσιδήρωσης οι ασθενείς εξακολουθούν να εμφανίζουν διαταραχή στον οστικό μεταβολισμό.^[95]

Η υπερπλασία του μυελού των οστών εξαιτίας της αναποτελεσματικής ερυθροποίησης, είναι τυπικό εύρημα στους ασθενείς με Μεσογειακή Αναιμία και θεωρείται μια από τις κύριες αιτίες καταστροφής των οστών. Η υπερπλασία προκαλεί δομικές αλλαγές στα οστά και λέπτυνση του φλοιού, με αποτέλεσμα τα οστά να γίνονται εύθρυπτα.^[95]

Ο υποθυρεοειδισμός, ο υποπαραθυρεοειδισμός, ο σακχαρώδης διαβήτης, και κυρίως ο υπογοναδισμός, είναι από τα κυριότερα αίτια της οστεοπενίας και οστεοπόρωσης στους ασθενείς με Μεσογειακή Αναιμία. Η αιμοσιδήρωση των γοναδοτρόπων κυττάρων της υπόφυσης, της μήτρας και των ωοθηκών παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της οστεοπόρωσης.^[96]

Επίσης η υπερφόρτωση με σίδηρο φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στη χαμηλή οστική πυκνότητα. Η συγκέντρωση του σιδήρου στα οστά εμποδίζει την ωρίμανση του οστεοειδούς και αναστέλλει τη μεταλλοποίηση τοπικά. Από την άλλη μεριά, η δεσφεριοξαμίνη εμποδίζει την ωρίμανση των πρωτόγονων οστεοβλαστών σε οστεοβλάστες και αναστέλλει τη σύνθεση του κολλαγόνου.^[97]

Παράλληλα, η ανεπάρκεια ορισμένων βιταμινών, κυρίως της D^[98] και ιχνοστοιχείων, φαίνεται ότι κατέχει σημαντική θέση στην παθογένεια της οστεοπόρωσης και οστεοπενίας στους ασθενείς με Μεσογειακή Αναιμία, όπως άλλωστε φαίνεται από τις μελέτες των Johnston et.al (1992)^[99], De Virgilis et.al. (1988)^[100], Arcasoy et.al (2001)^[101], Bekheirnia et.al (2004)^[102] και των Cohen, Roe (2000)^[103].

Ακόμη οι ασθενείς αυτοί έχουν συνήθως μειωμένη σωματική άσκηση, λόγω των επιπλοκών της νόσου, αλλά και των υπερπροστατευτικών τους γονέων, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα τη διαταραχή της οστικής πυκνότητας. ^[104]

Πρόσφατες μελέτες επίσης έχουν δείξει ότι διάφοροι γενετικοί παράγοντες συμμετέχουν στην παθογένεια της οστεοπενίας και της οστεοπόρωσης. ^[105]

Η νόσος των οστών στη Μεσογειακή Αναιμία χαρακτηρίζεται από διάχυτους πόνους στα οστά, σκελετικές ανωμαλίες όπως σκολίωση, πόνο εξαιτίας πίεσης των νεύρων, ποικίλου βαθμού οστεοπενία, οστεοπόρωση και συχνά κατάγματα. ^[106] Συγκεκριμένα, η οστεοπενία και η οστεοπόρωση θεωρούνται από τις κυριότερες αιτίες θανάτου, δεδομένου ότι πλέον έχουν μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης λόγω των νεότερων θεραπειών. ^[107] Όπως έχει ήδη αναφερθεί η αιτιολογία της οστεοπόρωσης σε αυτή την ομάδα ασθενών είναι πολυπαραγοντική. Η έκπτυξη του μυελού των οστών που προκαλεί διαταραχές στη μηχανική του οστού και λέπτυνση του φλοιού, θεωρείται η κυριότερη αιτία κατάγματος. Αξιοσημείωτο είναι ότι παρά τη βελτίωση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης, της αποσιδήρωσης, της επαρκούς ορμονικής υποκατάστασης, εξακολουθεί να υπερτερεί η διαδικασία οστικής απορρόφησης που οδηγεί σε ελάττωση της οστικής πυκνότητας. Έχει αναφερθεί ότι η συχνότητα της μειωμένης οστικής πυκνότητας μπορεί να ανέλθει σε ποσοστά μέχρι 40-50%. ^[108]

1.5.3 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΣΕ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Στους ασθενείς με β-Μεσογειακή Αναιμία εμφανίζονται επηρεασμένοι οι δείκτες οστικού μεταβολισμού. Έτσι παρουσιάζουν ελαττωμένες τιμές στους δείκτες οστικής απορρόφησης όπως είναι η αλκαλική φωσφατάση, η οστεοκαλσίνη, το N-τελοπεπτίδιου του κολλαγόνου τύπου I των ούρων, το 5b ισομερές της ανθεκτικής φωσφατάσης στο άλας του τρυγικού οξέος, η πιριδινολίνη και η δεοξυπιριδινολίνη. Αυτοί οι δείκτες φανερώνουν αυξημένη δραστηριότητα των οστεοκλαστών. Πολλές επίσης είναι οι μελέτες που δείχνουν ότι σε αυτούς τους ασθενείς ο λόγος sRANKL/OPG είναι αυξημένος. ^[93] Μελέτες επίσης έδειξαν ότι ασθενείς με ομόζυγη β-Μεσογειακή Αναιμία είχαν υψηλότερες τιμές σκληροστίνης και Dickkopf σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. ^[109]

1.5.4 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Όσον αφορά στη θεραπεία, ο καλύτερος τρόπος είναι η πρόληψη. Τα προληπτικά μέτρα διαφέρουν σε κάθε ηλικιακή ομάδα. Στην παιδική ηλικία τα μέτρα αυτά περιλαμβάνουν τα προγράμματα αποσιδήρωσης, κατάλληλη διατροφή και ορμονική υποκατάσταση για διόρθωση του υπογοναδισμού. Η φαρμακευτική θεραπεία έχει θέση σε ασθενείς μεγαλύτερους και με ψηλούς δείκτες οστικής απορρόφησης^[110]. Ανεξάρτητα όμως από αυτό για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης στην β-Μεσογειακή Αναιμία έχουν χρησιμοποιηθεί τα εξής:

α) η ορμονική υποκατάσταση: θεωρείται από πολλούς ερευνητές ότι η πρόληψη του υπογοναδισμού έχει ευεργετικά αποτελέσματα. Η χορήγηση οιστρογόνων διαδερμικά στις γυναίκες καθώς και η χορήγηση χοριονικής γοναδοτροπίνης στους άνδρες βελτιώνει την οστική πυκνότητα.

β) καλσιτονίνη: Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι η χορήγηση καλσιτονίνης βελτίωσε την οστική πυκνότητα και ο αριθμός των καταγμάτων μειώθηκε.

γ) Υδροξυουρία.: Σε μια μελέτη φάνηκε ότι η χορήγηση υδροξυουρίας βελτίωσε τον πόνο και τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας, όμως δεν επιβεβαιώθηκε από τα αποτελέσματα άλλων μελετών.

δ) Διφωσφονικά: Τα φάρμακα αυτά, όπως είναι ήδη γνωστό, αναστέλουν τη συγκέντρωση των οστεοκλαστών, εμποδίζουν τη διαφοροποίηση των αρχέγονων οστεοκλαστών σε οστεοκλάστες και προωθούν την απόπτωσή τους. Για αυτό το λόγο έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με β-Μεσογειακή Αναιμία. Στους ασθενείς αυτούς έχουν χορηγηθεί όλες οι γενιές διφωσφονικών. Από μελέτες που έχουν γίνει φαίνεται ότι καλύτερη δράση έχουν η αλενδρονάτη, η παμιδρονάτη και το ζολενδρονικό οξύ. Η αλενδρονάτη και η παμιδρονάτη είναι τα διφωσφονικά που έχει βρεθεί ότι βελτιώνουν την οστική πυκνότητα στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, στους ασθενείς με β-Μεσογειακή Αναιμία. Ο προβληματισμός όμως που υπάρχει στη χορήγηση των διφωσφονικών σε αυτή την ομάδα ασθενών έχει να κάνει με το γεγονός ότι δε γίνονται καλά ανεκτά και η γαστρική απορρόφηση είναι λιγότερη από 10%. Το ζολενδρονικό οξύ, το οποίο είναι τρίτης γενιάς διφωσφονικό και χορηγείται ενδοφλέβια, έχει παρατεταμένη δράση, αλλά μπορεί να κάνει τα οστά πιο σκληρά και υπάρχει ο κίνδυνος καταγμάτων.^[104]

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Θέμα έρευνας της παρούσας διατριβής είναι η μελέτη της οστικής πυκνότητας και των δεικτών οστικού μεταβολισμού, καθώς και η θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς με ομόζυγη β-Μεσογειακή Αναιμία. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς με βάσει τις μελέτες που έχουν ήδη γίνει φαίνεται ότι παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης, οστεοπενίας και καταγμάτων. Με δεδομένη την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, ο κίνδυνος αυτός ολοένα και μεγαλώνει. Όσον αφορά στη θεραπευτική προσέγγιση, έχουν χρησιμοποιηθεί όλα τα φαρμακευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται στο γενικό πληθυσμό. Στην παρούσα εργασία έγινε μια μετα-ανάλυση για τη χορήγηση των διφωσφονικών και εν συνεχεία μελετήθηκαν ασθενείς από τη Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας της Α' Πανεπιστημιακής Κλινικής ΕΚΠΑ στο ΓΝ Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ», οι οποίοι υποβλήθηκαν σε έλεγχο μέτρησης οστικής πυκνότητας με μέθοδο διπλής ενεργειακής απορρόφησης (DXA) και υπολογίσθηκαν οι δείκτες οστικού μεταβολισμού.

2.2 ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

2.2.1 ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ: ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ ΓΙΑ ΤΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με Μεσογειακή Αναιμία δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες αλλά και το γεγονός ότι στην πλειοψηφία αυτών των ασθενών χορηγούνται διφωσφονικά, προχωρήσαμε σε αναζήτηση στην υπάρχουσα βιβλιογραφία με σκοπό και στόχο τη διενέργεια μιας μετα-ανάλυσης όλων των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με το ρόλο των διφωσφονικών στους συγκεκριμένους ασθενείς. Ειδικότερα, έγινε μια συστηματική ανάλυση όλων των ευεργετικών επιδράσεων των διφωσφονικών σε συνάρτηση με το χρόνο, στην οστική πυκνότητα και στους δείκτες οστικού μεταβολισμού.

2.2.2 Στρατηγική αναζήτησης της πληροφορίας και κριτήρια επιλογής

Για τη διενέργεια της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν τα προτιμώμενα στοιχεία αναφοράς για συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις. Έγινε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PUBMED και στην καταγραφή τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών της Cochrane (CENTRAL) μέχρι τις 31 Μαρτίου 2017 για άρθρα σχετικά με τη συγκεκριμένη νόσο και τους συγκεκριμένους φαρμακευτικούς παράγοντες, χρησιμοποιώντας κατάλληλες λέξεις- κλειδιά. Η αναζήτηση αφορούσε μόνο σε μελέτες σε ανθρώπους. Δεν υπήρχε περιορισμός στη γλώσσα των άρθρων. Επιπλέον, έγινε αναζήτηση και στη βιβλιογραφία των άρθρων για δεδομένα που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν. Περιλήψεις από διεθνή συνέδρια δε συμπεριλήφθησαν, εκτός και αν είχαν δημοσιευθεί ως άρθρα. Περιοριστήκαμε μόνο σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (ΤΚΔ) που αφορούσαν στα διφωσφονικά και εκτιμήθηκαν όλα τα δεδομένα που ήταν διαθέσιμα, χωρίς περιορισμούς π.χ. το φύλο, φυλή, ηλικία κ.α. ΤΚΔ που δεν αναφέρονταν σε διφωσφονικά ή που δεν περιείχαν επαρκή δεδομένα αποκλείστηκαν. Ο έλεγχος της καταληλλότητας των ΤΚΔ έγινε από τον συγγραφέα του παρόντος πονήματος και επικυρώθηκαν από έναν δεύτερο ερευνητή. Διαφωνίες σχετικά με τη διαδικασία επιλύονταν μέσω συζήτησης μέχρι να επιτευχθεί βαθμός συμφωνίας και συναίνεση για κάθε κατάλληλη μελέτη.

2.2.3 Εξαγωγή δεδομένων

Για κάθε μελέτη που πληρούσε τα κριτήρια συγκεντρώσαμε τα ακόλουθα κριτήρια: 1) δείκτες οστικού μεταβολισμού και μονάδες μέτρησης, 2) συγγραφείς μελέτης, 3) έτος δημοσίευσης, 4) χαρακτηριστικά πληθυσμού και τύπος μελέτης, 5) δοσολογία διφωσφονικών, 6) διάρκεια θεραπείας (έτη χορήγησης και πιθανές παρατάσεις χορήγησης), 7) τρόπος χορήγησης (από του στόματος ή ενδοφλέβια), 8) συνολική διάρκεια μελέτης, 9) συχνότητα χορήγησης των διφωσφονικών, 10) συνολική δόση διφωσφονικών, 11) αριθμός συμμετεχόντων, 12) χώρα που διενεργήθηκε η μελέτη, 13) η συγχορήγηση διαφόρων συμπληρωμάτων ασβεστίου, βιταμίνη D, 14) ποιο συγχορηγήθηκε, 15) δόσολογία συμπληρωμάτων ασβεστίου ή

βιταμίνης D, 16) φυλή, 17) αναλογία ανδρών γυναικών, 18) αριθμός ανδρών και γυναικών, 19) θεραπεία αποσιδήρωσης ή όχι, 20) τύπος θεραπείας αποσιδήρωσης, 21) δοσολογία φαρμάκων αποσιδήρωσης, 22) συχνότητα μεταγγίσεων, 23) ασθενείς με υπογοναδισμό. Τα δεδομένα συμπεριλήφθηκαν ως μέση τιμή ή διάμεσο, αναλόγως πώς περιγράφονταν στις μελέτες. Τα δεδομένα είναι διαθέσιμα στο Παραρτημα 2.

Για τη λήψη όλων των ανωτέρω πληροφοριών χρησιμοποιήθηκαν προσχεδιασμένες φόρμες καταγραφής οι οποίες σχεδιάστηκαν από τους ίδιους τους ερευνητές, που συμμετείχαν στη μελέτη. Η εξαγωγή όλων των δεδομένων έγινε από τον συγγραφέα του παρόντος πονήματος και επικυρώθηκαν από έναν δεύτερο ερευνητή. Διαφωνίες σχετικά με τη διαδικασία επιλύονταν μέσω συζήτησης μέχρι να επιτευχθεί βαθμός συμφωνίας και συναίνεση για κάθε κατάλληλη μελέτη.

2.3 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.3.1 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΕΠΙΛΟΓΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΣΥΓΧΡΟΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη μεταγγίζονται στη Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας της Α' Πανεπιστημιακής Κλινικής ΕΚΠΑ στο ΓΝ Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ». Αρχικά έγινε έλεγχος των ασθενών που είχαν υποβληθεί σε έλεγχο με DXA. Στους συγκεκριμένους ασθενείς έγινε πλήρης καταγραφή των στοιχείων τους (σωματομετρικά χαρακτηριστικά, κλινική εξέταση, συνοσηρότητες) και εν συνεχεία ελήφθησαν δείγματα αίματος για υπολογισμό των δεικτών οστικού μεταβολισμού. Προϋπόθεση για την ένταξη στη μελέτη ήταν να έχουν συμπληρώσει το 20^ο έτος της ηλικίας τους και να μην υπάρχουν άλλα δευτεροπαθή αίτια οστεοπόρωσης. Η ομάδα ελέγχου περιελάμβανε θήλεα άτομα σε εμμηνόπαυση που πάσχουν από οστεοπόρωση, χωρίς να έχουν άλλα προβλήματα υγείας, καθώς και θήλεα άτομα σε εμμηνόπαυση, αλλά κατά τα άλλα υγιή.

Για όλα τα ανωτέρω λήφθηκε η έγκριση της Επιτροπής Βιοηθικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, ενώ η ένταξη των συμμετεχόντων ήταν εθελοντική και κατόπιν έγγραφης συγκατάθεσής τους. Τα άτομα που συμμετείχαν ενημερώθηκαν για το σκοπό της μελέτης και διαβεβαιώθηκαν για το απόρρητο και την ανωνυμία της διαδικασίας. Για κάθε άτομο δημιουργήθηκε ένας

απόρρητος ατομικός κωδικός και με αυτόν συμμετείχε στην έρευνα (αντί με το ονοματεπώνυμο).

2.3.2 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΥΓΧΡΟΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η ένταξη των ασθενών διενεργήθηκε από τον Ιούνιο του 2016, έως το Μάρτιο του 2017. Αρχικά εντάχθηκαν 74 ασθενείς, όμως στην πορεία δύο ασθενείς αποσύρθηκαν από τη μελέτη, τέσσερις ασθενείς απεβίωσαν και τέσσερις ασθενείς σταμάτησαν να μεταγγίζονται στην Κλινική.

Στους υπόλοιπους ασθενείς που παρέμειναν, έγινε έλεγχος με μέτρηση οστικής πυκνότητας στο αριστερό ισχίο και στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Από τους 64 (μέση τιμή ηλικίας 40,86 ετών) οι 32 ήταν γυναίκες και οι 32 άνδρες. Στην προγραμματισμένη τους επίσκεψη στην Κλινική, έγινε έλεγχος για του δείκτες οστικού μεταβολισμού και συγκεκριμένα για RANKL, OPG, CTX και σκληροστίνη. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς βρίσκονταν ήδη σε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης για υπογοναδισμό, σκευάσματα ασβεστίου και βιταμίνης D. Επιπλέον, ένας άνδρας και μία γυναίκα ήταν σε αγωγή με από του στόματος διφωσφονικά και τρεις άνδρες σε αγωγή με το μονοκλωνικό αντίσωμα Denosumab. Ακολούθως, έγινε σύγκριση με 12 γυναίκες (μέση τιμή ηλικίας 66,17 έτη) που εμφάνιζαν οστεοπόρωση και με 12 γυναίκες μετεμμηνοπαυσιακές (μέση τιμή ηλικίας 56,33 έτη). Και οι δύο αυτές ομάδες ασθενών ελέγχθηκαν με τον ίδιο τρόπο όπως και οι ασθενείς με Μεσογειακή Αναιμία.

Η αιμοληψία πραγματοποιήθηκε σε μια προγραμματισμένη επίσκεψη στην Κλινική. Όσον αφορά στις συνθήκες λήψης, έγινε σε ύπτια θέση με τους ασθενείς σε ηρεμία και νήστις. Το δείγμα ακολούθως φυγοκεντρήθηκε, ο ορός τοποθετήθηκε σε φιαλίδια RIA και χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση των CTX, RANKL, OPG, sclerostin. Ο υπολογισμός τους έγινε στο εργαστήριο του Γενικού Νοσοκομείου Αεροπορίας. Οι δείκτες οστικού μεταβολισμού μετρήθηκαν με τη μέθοδο ELISA (Biomedica Medizinprodukte, No. BI-20412, Gesellschaft GmbH, Wien, Austria). Στην ομάδα ελέγχου η αιμοληψία πραγματοποιήθηκε κατά τη δεύτερη επίσκεψή τους στο Ιατρείο Οστεοπόρωσης του Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών και ο τρόπος συλλογής τους ήταν ακριβώς ο ίδιος, ενώ ο υπολογισμός των παραμέτρων έγινε στο ίδιο μηχάνημα.

Τα χαρακτηριστικά των ομάδων φαίνονται στον πίνακα 2.1. Σημειώνεται ότι στον υγιή πληθυσμό αποκλείστηκαν τα αίτια δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης, λήψη φαρμάκων που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την οστική πυκνότητα και η ύπαρξη νόσου των οστών το τελευταίο τουλάχιστον εξάμηνο.

Πίνακας 2.1 Χαρακτηριστικά ασθενών και ομάδα ελέγχου

Χαρακτηριστικά	Ομάδα Α (Μεσογειακή ή n=64)	Ομάδα Β (Οστεοπόρ ωση n=12)	Ομάδα Γ (Υγιής πληθυσμός n=12)	p-value (ANOVA or Chi- square test)
Ηλικία (έτη)	40,86 (5,43)	66,17 (11,07)	56,33 (7,06)	<0,001
Φύλο (ανδρες/γυναίκες)	32/32	0/12	0/12	<0,001
Φάρμακα (ναι/όχι)	49/13	7/5	2/10	<0,001
BMI	23,79 (4,64)	26,17 (2,71)	26,65 (3,03)	0,043
T-score	-2,08 (0,75)	-2,48 (0,71)	-0,99 (0,47)	<0,001

Σημειώσεις: BMI=body mass index

2.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ

2.4.1 Περιγραφή των στατιστικών μεθόδων που εφαρμόστηκαν για τη μετα-ανάλυση.

Η εκτίμηση της ποιότητας των μελετών και ο κίνδυνος σφάλματος (RoB) κάθε τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής, εκτιμήθηκε με το εργαλείο Cochrane Collaboration assesment tool. Εν συνεχεία, κάθε τομέας των ΤΚΔ κατετάγη ως «υψηλός» (χαμηλό RoB), «χαμηλός» (υψηλό RoB) ή «αβέβαιος» (μέτριος RoB). Κατόπιν, δημιουργήθηκε ένα RoB score για κάθε ΤΚΔ, λαμβάνοντας ένα πόντο για κάθε τομέα όπου υπήρχε χαμηλό RoB. Για τη σύνθεση της μετα-ανάλυσης χρησιμοποιήσαμε τη μέση σταθμισμένη διαφορά (SMD) μετά από μετατροπή κατά Hedge's, με το σενάριο ενός μοντέλου τυχαίων επιδράσεων. Η τελευταία μετατροπή ήταν απαραίτητη, διότι η οστική πυκνότητα αναφέρονταν ως T-score, z-score, gr/cm^2 . Η επίδραση των διφωσφονικών στο χρόνο εκτιμήθηκε υπολογίζοντας την SMD σε σχέση με το χρόνο μηδέν για το κάθε φάρμακο. $\text{SMD} > 0$ υποδηλώνει θετική επίδραση σε σχέση με το χρόνο, $\text{SMD} < 0$ αρνητική επίδραση (χειροτέρευση) σε σχέση με το χρόνο. Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών με το I^2 , στο οποίο τιμή πάνω από 50% θεωρήθηκε σημαντική. Στη συνέχεια για την περίπτωση του σφάλματος μεταξύ των μελετών χρησιμοποιήσαμε το Egger's test. Επιπλέον συγκεντρώσαμε τις ευεργετικές δράσεις των διφωσφονικών στους δείκτες οστικού μεταβολισμού. Και τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις διενεργήθηκαν με το Stata 10.0 (College Station, TX, USA) software package and the Matlab® Simulation Environment (Mathworks, Inc. Natick, MA).

2.4.2 Περιγραφή των στατιστικών μεθόδων που εφαρμόστηκαν για την εκτίμηση των αποτελεσμάτων έκβασης.

Οι μετρούμενες μεταβλητές της μελέτης είναι α) ποσοτικές- συνεχείς και β) κατηγορικές διχοτομικές μεταβλητές ή σε κλίμακα διάταξης. Για την περιγραφή των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών του δείγματος, χρησιμοποιήθηκαν τα περιγραφικά στοιχεία των κατανομών (μέσος όρος και τυπική απόκλιση). Για την παρουσίαση των αποτελεσμάτων των κατηγορικών δεδομένων, έγινε περιγραφή της κατανομής τους με τη μορφή απόλυτων και σχετικών συχνοτήτων. Η συσχέτιση των κατηγορικών μεταβλητών ελέγχθηκε με τον Χ² έλεγχο ανεξαρτησίας.

Ο έλεγχος για το αν υπάρχουν διαφορές στις τιμές ανεξάρτητων δειγμάτων έγινε με τον έλεγχο t μιας και η κατανομή συχνοτήτων των τιμών των μεταβλητών ήταν κανονική (μόνο και σε ελάχιστες μεταβλητές υπήρχε απόκλιση). Για τη σύγκριση των ομάδων χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (One-way ANOVA). Η post-hoc ανάλυση έγινε με την μέθοδο Bonferroni. Για τη διερεύνηση της στατιστικής συσχέτισης των παραμέτρων έκβασης και του DXA χρησιμοποιήθηκε ο παραμετρικός συντελεστής συσχέτισης r του Pearson, μιας και η κατανομή συχνοτήτων των τιμών τους ήταν κανονική (μόνο και σε ελάχιστες μεταβλητές υπήρχε απόκλιση). Το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 0,05 (αν $p < 0,05$ τότε απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση).

Η πραγματοποίηση των στατιστικών υπολογισμών έγινε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου ανάλυσης δεδομένων SPSS 22.0 (IBM©, SPSS©, Statistics, version 22, release 22.0.0.0, 64bit) με άδεια χρήσης που δίνεται από το Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

2.5 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

2.5.1 Αποτελέσματα από τη μετα-ανάλυση για τη χρησιμότητα των διφωσφονικών

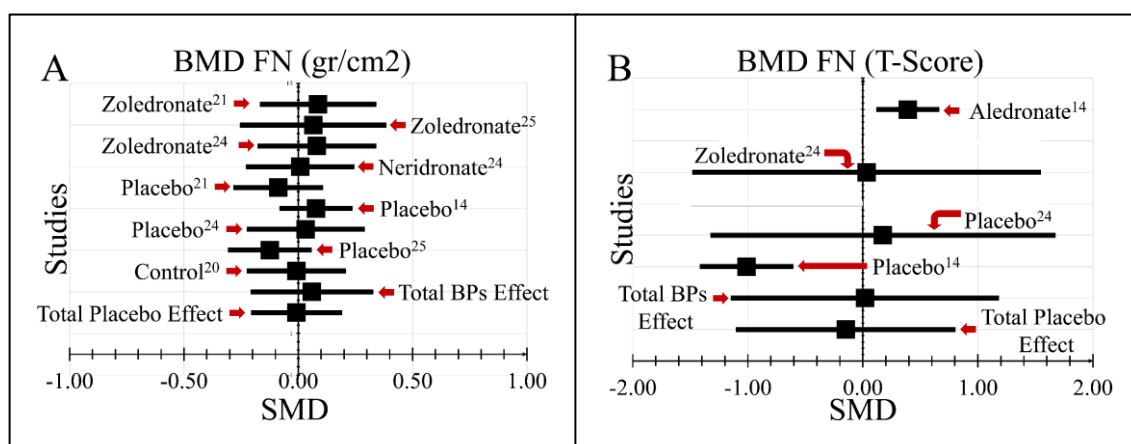
Αναζητώντας στην υπάρχουσα βιβλιογραφία άρθρα σχετικά με τους θεραπευτικούς χειρισμούς για την οστεοπόρωση σε ασθενείς με Μεσογειακή Αναιμία, δε βρέθηκαν κατευθυντήριες οδηγίες. Όλοι οι ερευνητές βασίζονταν περισσότερο στην παρατήρηση του αποτελέσματος της όποιας φαρμακευτικής χορήγησης και πάντα χρησιμοποιούσαν τους ήδη υπάρχοντες φαρμακευτικούς παράγοντες που είναι εγκεκριμένοι για τη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Η πλειοψηφία των ερευνητών στρέφονταν προς τα διφωσφονικά.

Το Γράφημα της αναζήτησής μας στη βιβλιογραφία φαίνεται στο παράρτημα 2. Από τη αναζήτηση προέκυψαν 50 άρθρα, από τα οποία 12 απορρίφθηκαν με βάση τον τίτλο και την περίληψη, οπότε και παρέμειναν 38. Από αυτά 29 άρθρα αποκλείστηκαν γιατί δεν ήταν σχετικά με το θέμα ή δεν ήταν ΤΚΔ. Τα υπόλοιπα 9 συμπεριλήφθηκαν κανονικά στη μελέτη. Τα χαρακτηριστικά αυτών των μελετών

παρουσιάζονται επίσης στο παράρτημα 2. Τρεις μελέτες έγιναν στην Ιταλία, μία στην Αυστραλία, τέσσερις στην Ελλάδα και μία στην Κύπρο. Ο αριθμός των ασθενών που συμμετείχαν στις μελέτες ήταν μικρός, με μόνο μία να περιλαμβάνει 100 άτομα. Τέσσερις μελέτες αφορούσαν στο ζολενδρονικό οξύ, μία στην αλενδρονάτη/κλοδρονάτη, μία στην αλενδρονάτη/παμιδρονάτη, μία στην κλοδρονάτη, μία στην παμιδρονάτη και μία στη νεριδρονάτη.

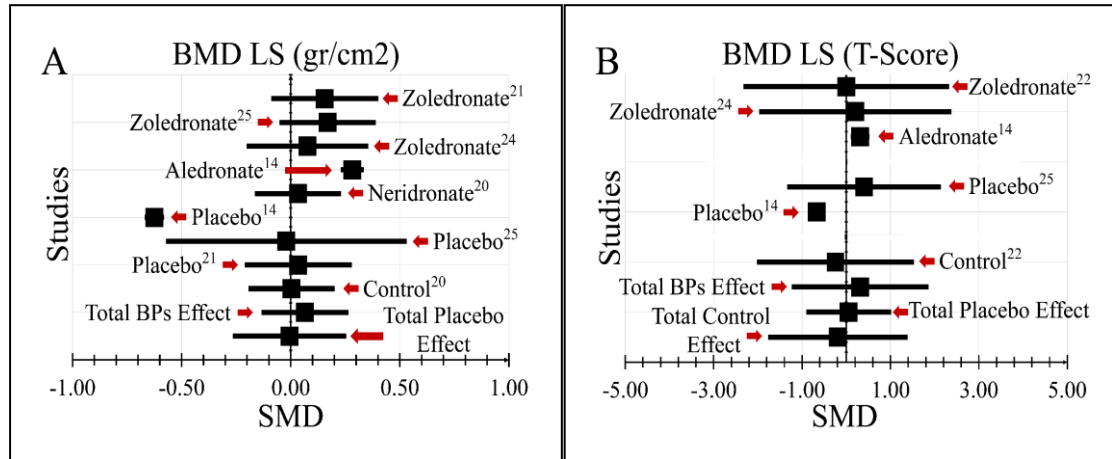
Τα αποτελέσματα του RoB φαίνονται στον πίνακα 2 του παραρτήματος 2. Ο μέσος όρος όλων των μελετών ήταν 4-5 γεγονός που υποδηλώνει μέτρια ποιότητα των μελετών.

Από το σύνολο των μελετών φάνηκε ότι το ζολενδρονικό οξύ είχε τα καλύτερα αποτελέσματα στην βελτίωση της οστικής πυκνότητας (BMD) στο αριστερό ισχίο^[111], συγκρινόμενο με τη νεριδρονάτη ή με εικονικό φάρμακο, με εξαίρεση μόνο μία μελέτη του Gilfillan et.al (2006)^[112]. Τα αποτελέσματα αυτά φαίνονται στο Γράφημα 1.



Γράφημα 1. Επίδραση των διφωσφονικών στην οστική πυκνότητα (BMD) του ισχίου και στο T-score. (Tsartsalis AN et. Al. Hormones 2018 accepted 1/3/2018)

Παρόμοια αποτελέσματα σημειώθηκαν και στις μελέτες που αναφέρονταν στην οστική πυκνότητα στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, με εξαίρεση τη μελέτη του Gilfillan et al (2006),^[112] η οποία έδειξε μειωμένη αποτελεσματικότητα του ζολενδρονικού οξέος (Γράφημα 2).



Γράφημα 2. Δράση των διφωσφονικών στην οστική πυκνότητα της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και στο T-score. (Tsartsalis et al Hormones 2018 accepted 1/3/2018)

Όσον αφορά στους δείκτες οστικού μεταβολισμού, υπήρχαν μελέτες που έδειξαν ότι η αλκαλική φωσφατάση δεν είχε διαφορά στις ομάδες που ήταν σε θεραπεία σε σχέση με τις ομάδες που ήταν σε εικονικό φάρμακο. Επίσης το C-τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου 1 ήταν ελαττωμένο σε σύγκριση με τις ομάδες χωρίς θεραπεία ή με εικονικό φάρμακο. Από την άλλη μεριά το ζολενδρονικό οξύ δεν είχε καμία επίδραση στην παραθορμόνη, ενώ η κλοδρονάτη είχε θετική επίδραση και η αλενδρονάτη αρνητική επίδραση. Ακόμη η κλοδρονάτη δεν είχε καμία επίδραση στο φωσφόρο, ενώ η αλενδρονάτη είχε τη μεγαλύτερη επίδραση. Τέλος το ζολενδρονικό οξύ δεν είχε καμία επίδραση στην οστεοπροτεγερίνη, ενώ η παμιδρονάτη είχε αρνητική επίδραση.

2.5.2 Αποτελέσματα σύγκρισης μεταξύ των ασθενών

Με βάση λοιπόν τα κριτήρια ένταξης που τέθηκαν για την ένταξη στη μελέτη δημιουργήθηκαν τέσσερις ομάδες, γυναίκες με Μεσογειακή Αναιμία, άνδρες με Μεσογειακή Αναιμία, γυναίκες με οστεοπόρωση και γυναίκες υγιείς. Ο δείκτης μάζας σώματος ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερος στην ομάδα της οστεοπόρωσης και στην ομάδα των υγιών σε σχέση με τους ασθενείς με Μεσογειακή Αναιμία. ($p=0,043$, Πίνακας 2.1).

Όσον αφορά στην ομάδα των ασθενών με Μεσογειακή Αναιμία τα κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά τους παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.2. Στο

πίνακα αυτό φαίνεται ότι δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών στις παραμέτρους που μετρήθηκαν.

Μεταβλητές (MT/±TA)	Άνδρες	Γυναίκες	Συνολικό δείγμα	Διαφορά ανδρών/ γυναικών
Συχνότητα Μεταγγίσεων (ημέρες)	15,44 (3,75)	16,00 (3,29)	15,73 (3,50)	0,547
Φερριτίνη	627,00 (645,31)	1441,03 (1759,39)	1040,91 (1384,65)	0,023
Αιματοκρίτης (Ht)	28,63 (0,83)	27,16 (0,92)	28,38 (0,91)	0,045
Βιταμίνη D (25-OH-D)	31,97 (14,27)	25,60 (9,33)	28,78 (12,36)	0,058
Ασβέστιο (Ca)	9,30 (0,55)	9,11 (0,47)	9,21 (0,52)	0,142
Φώσφορος (P)	3,47 (0,73)	3,32 (0,55)	3,40 (0,64)	0,359
Παραθορμόνη (PTH)	22,89 (10,00)	27,56 (14,38)	25,27 (12,52)	0,205
Θυρεοειδικές ορμόνες				
FT4	1,14 (0,18)	1,13 (0,27)	1,14 (0,23)	0,848
TSH	1,57 (1,04)	1,79 (0,87)	1,68 (0,96)	0,380
Γεννητικές ορμόνες				
LH	3,82 (2,59)	8,22 (8,91)	6,03 (6,82)	0,077
FSH	3,92 (4,21)	9,14 (14,04)	6,53 (10,53)	0,179
TESTO	471,35 (302,51)	-	-	-
E2	-	52,76 (60,87)	-	-

Πίνακας 2.2. Κλινικοεργαστηριακά ευρήματα ασθενών με θαλασσαιμία

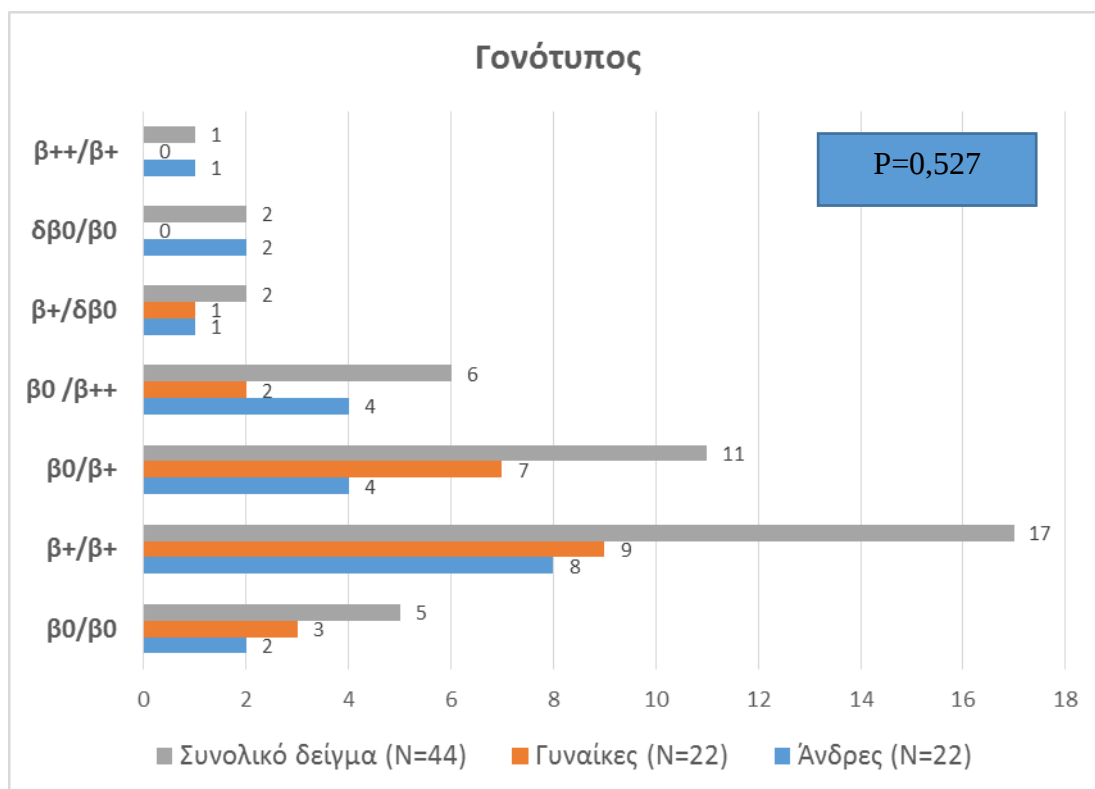
Σημείωση: MT=μέση τιμή, TA=τυπική απόκλιση

Επίσης, στον πίνακα 2.3 φαίνονται τα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα των δεικτών οστικού μεταβολισμού των τεσσάρων ομάδων

Πίνακας 2.3 Δείκτες οστικού μεταβολισμού

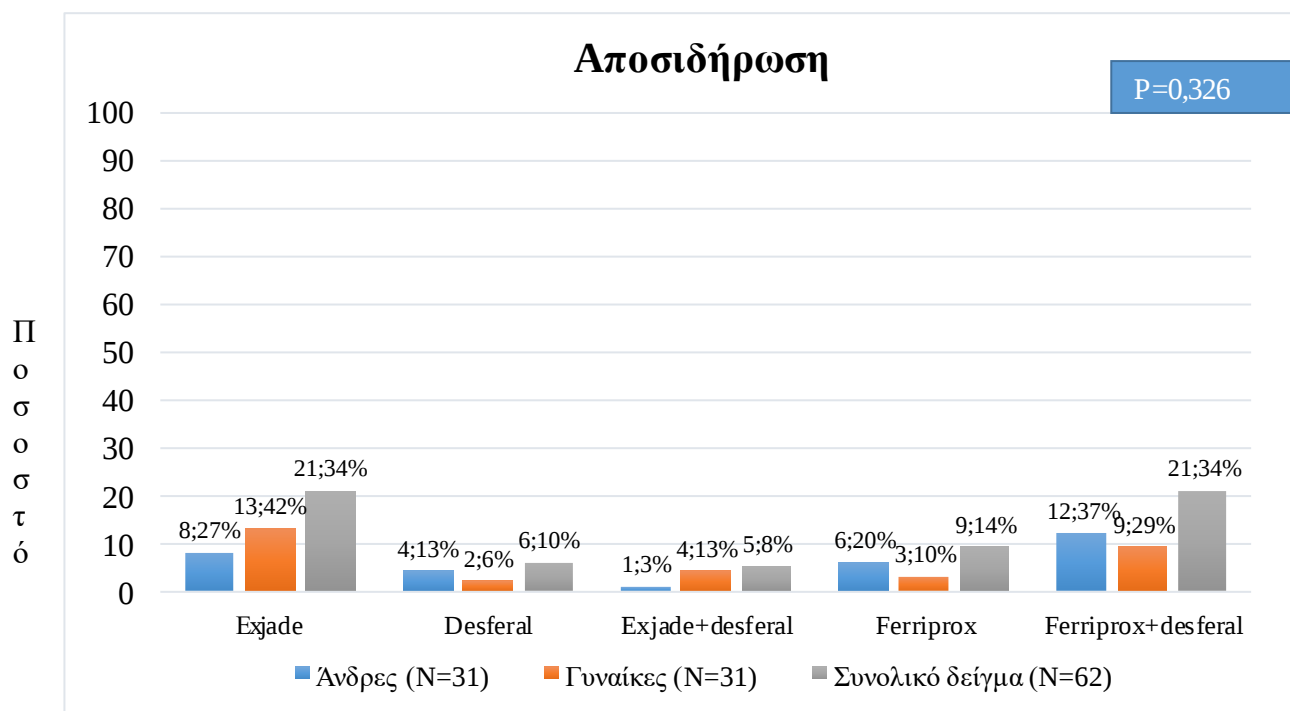
Δείκτες οστικού μεταβολισμού	Ομάδα Α (Μεσογειακή n=64)	Ομάδα Β (Οστεοπόρωση n=12)	Ομάδα Γ (Υγιής πληθυσμός n=12)	p-value (ANOVA or Chi-square test)
Δείκτες οστικής απορρόφησης				
CTx (ng/ml)	0,89 (0,57)	0,78 (0,31)	0,97 (0,41)	0,700
Δείκτες ενεργοποίησης οστεοκλαστών				
OPG (pmol/l)	4,07 (2,12)	4,83 (1,67)	4,49 (0,70)	0,409
Sclerostin (pmol/l)	36,60 (31,43)	44,82 (16,40)	35,90 (14,61)	0,626
RANKL(pmol/l)	0,25 (0,14)	0,15 (0,05)	0,25 (0,11)	0,049
OPG/RANKL	20,81 (14,65)	35,33 (15,46)	23,54 (15,19)	0,009

Στο Γράφημα 3 φαίνεται η κατανομή των ασθενών με Μεσογειακή Αναιμία με βάση το γονότυπο. Σημειώνεται ότι σε έναν αρκετά μεγάλο αριθμό (20) του δείγματος απουσιάζουν τα δεδομένα αυτά. Από τους υπόλοιπους 5 ασθενείς είχαν γονότυπο β0/β0 (11,36%, Cum. 11,36%), 17 είχαν γονότυπο β+/β+ (38,64%, Cum. 50%), 11 είχαν β0/β+ (25%, Cum. 75%), 6 β0/β++ (13,64%, Cum. 88,64%), 2 β+/δβ0 (4,55%, Cum. 93,18%), 2 δβ0/β0 (4,55%, Cum. 97,73%), 1 β++/β+ (2,27%, Cum. 100%). Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στο γονότυπο (p=0,527)

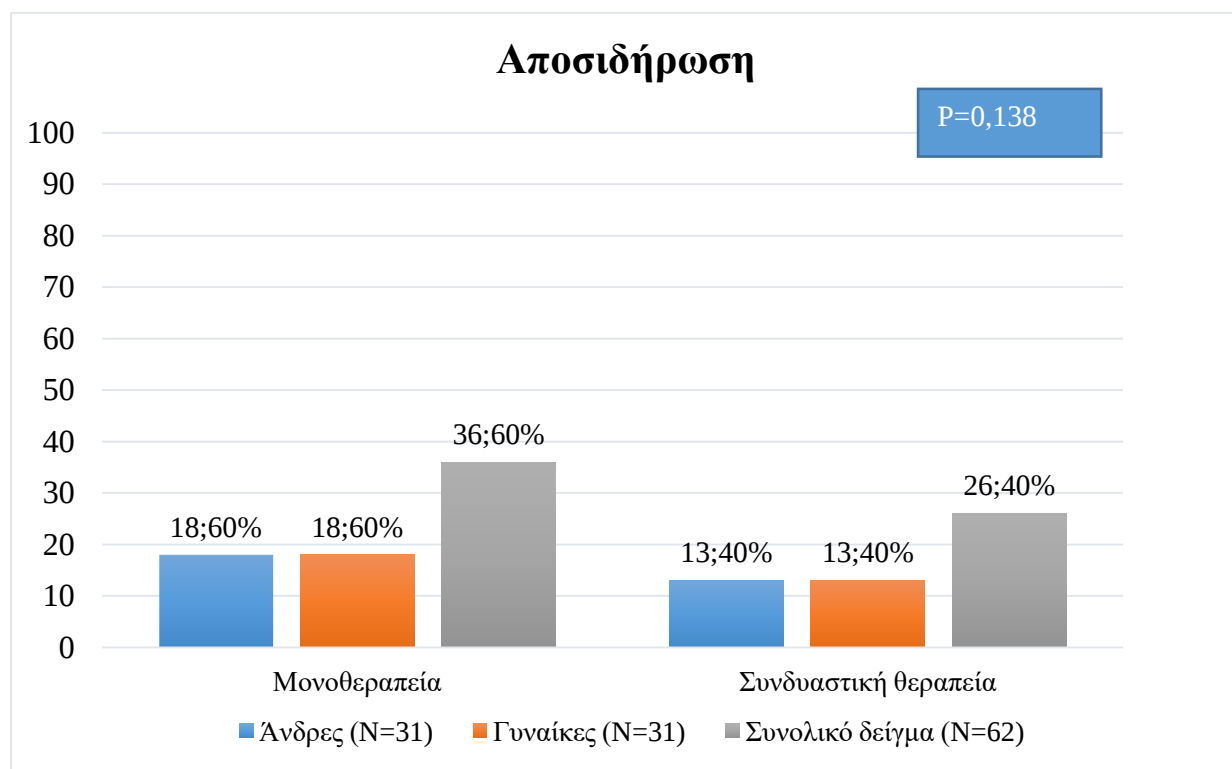


Γράφημα 3. Κατανομή γονότυπου θαλασσαιμικών ασθενών κατά φύλο και συνολικό δείγμα. Σημείωση: Σε 20 ασθενείς τα δεδομένα για τον γονότυπο απουσιάζουν. N= μέγεθος δείγματος

Στο Γράφημα 4 απεικονίζεται η κατανομή του είδους αποσιδήρωσης κατά φύλο και κατά το συνολικό δείγμα, ενώ στο Γράφημα 3 φαίνεται η κατανομή της θεραπείας αποσιδήρωσης ως μονοθεραπεία και ως συνδυαστική θεραπεία. 6 ασθενείς λάμβαναν ως θεραπεία αποσιδήρωσης δεφεροξαμίνη (desferal) (9,68%, Cum. 9,68%), 21 ασθενείς δεφερασιρόξη (exjade) (33,87%, Cum. 43,55%), 5 συνδυασμό των δύο (8,06%, Cum. 51,61%), 9 μόνο δεφεριπρόνη (Ferriprox) (14,52%, Cum. 66,13%) και 21 συνδυασμό ferriprox με desferal (33,87%, Cum. 100%). Και σε αυτή την παράμετρο δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά. Σημειώνεται ότι για 2 ασθενείς δεν υπήρχαν δεδομένα για αυτή την παράμετρο.

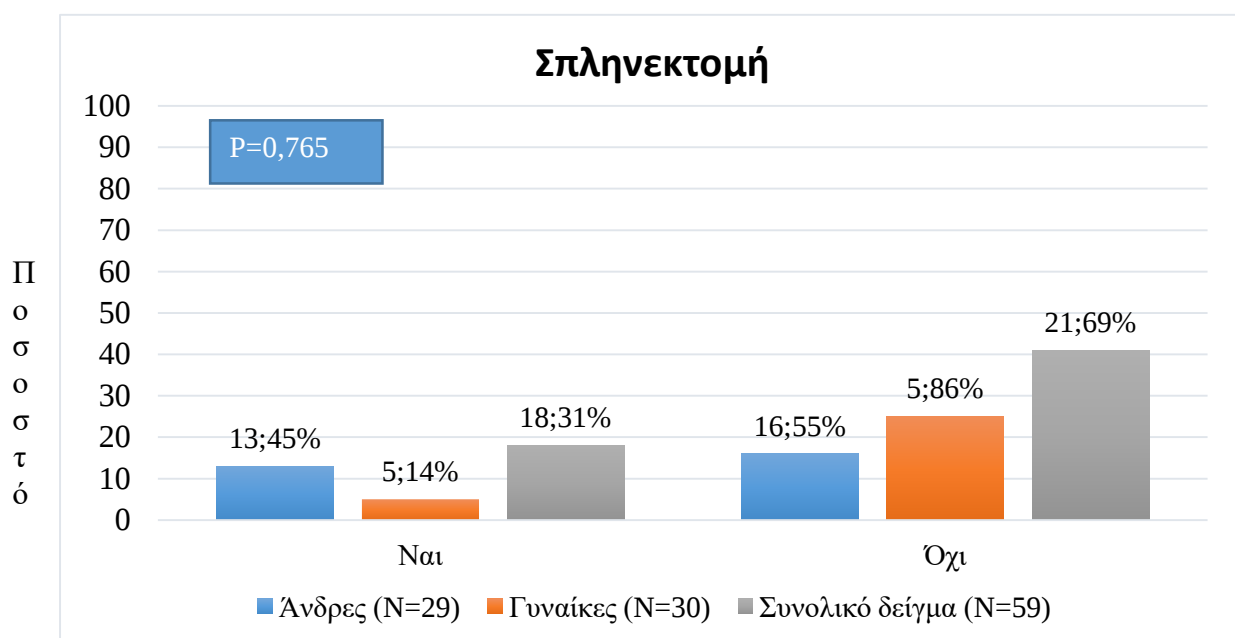


Γράφημα 4. Κατανομή είδους αγωγής αποσιδήρωσης στην ομάδα των θαλασσαιμικών ασθενών κατά φύλο και συνολικό δείγμα Σημείωση: Σε 2 ασθενείς τα δεδομένα για την μεταβλητή αυτή απουσιάζουν. N= μέγεθος δείγματος



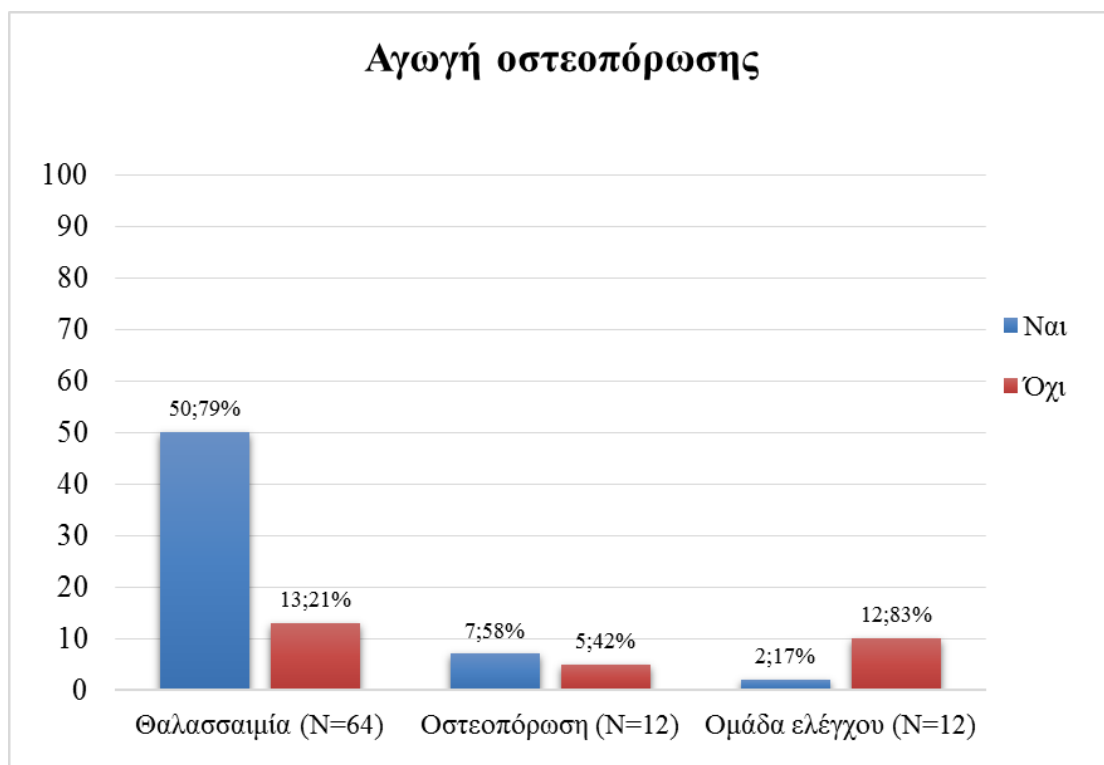
Γράφημα 5. Κατανομή μονοθεραπείας ή συνδυαστικής θεραπείας αποσιδήρωσης στην ομάδα των θαλασσαιμικών ασθενών κατά φύλο και συνολικό δείγμα Σημείωση: Σε 2 ασθενείς τα δεδομένα για την μεταβλητή αυτή απουσιάζουν. N= μέγεθος δείγματος

Στο Γράφημα 6 φαίνεται η κατανομή των ασθενών με Μεσογειακή Αναιμία κατά φύλο και κατά σύνολο δείγματος σε σχέση με το αν έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή ή όχι.



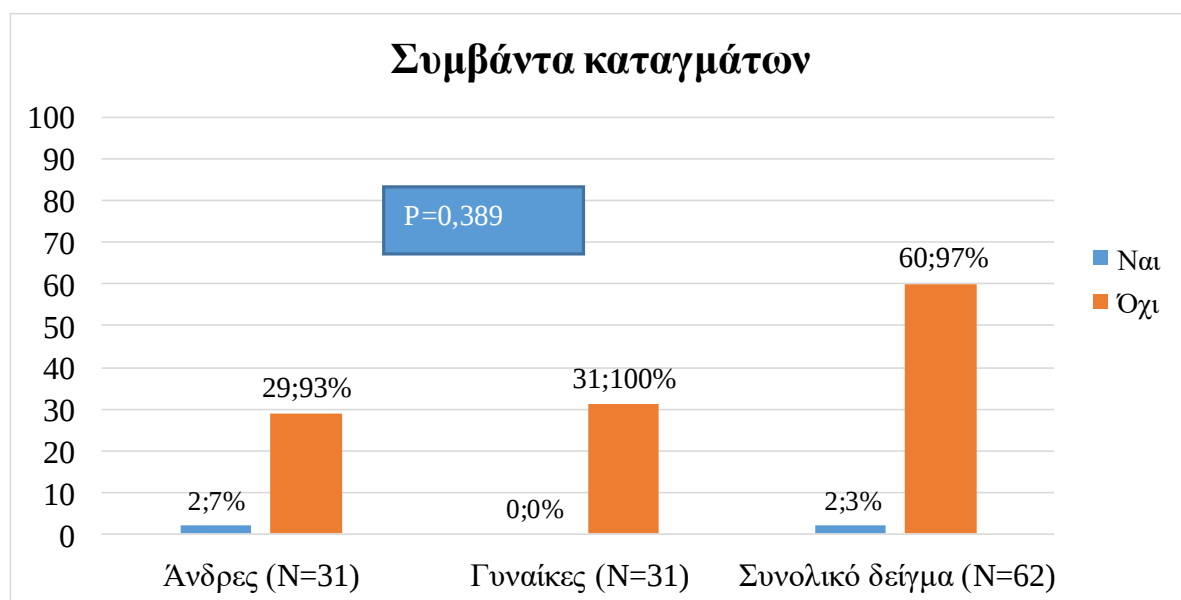
Γράφημα 6. Κατανομή των θαλασσαιμικών ασθενών που έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή κατά φύλο και συνολικό δείγμα Σημείωση: Σε 5 ασθενείς τα δεδομένα για την μεταβλητή αυτή απουσιάζουν. N= μέγεθος δείγματος

Όπως έχει ήδη αναφερθεί οι ασθενείς που συμμετείχαν παρέμειναν στην αγωγή που λάμβαναν προηγουμένως. Η κατανομή των ασθενών με βάσει την αγωγή στις τρεις ομάδες φαίνεται στο Γράφημα 7. Με τον όρο αγωγή οστεοπόρωσης αναφέρονται όλα τα σκευάσματα που ελάμβαναν (ασβέστιο, βιταμίνη D, διφωσφονικά, denosumab, ορμονική υποκατάσταση).



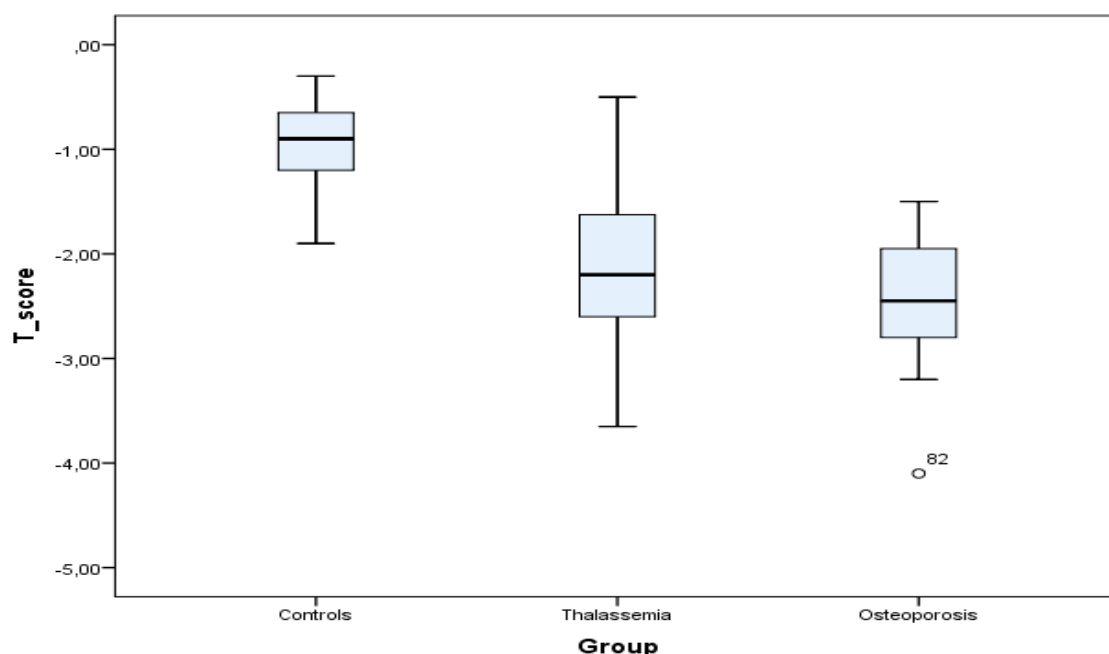
Γράφημα 7. Λήψη αγωγής οστεοπόρωσης κατά ομάδες

Στο επόμενο γράφημα φαίνονται τα συμβάντα καταγμάτων στους ασθενείς με Μεσογειακή Αναιμία



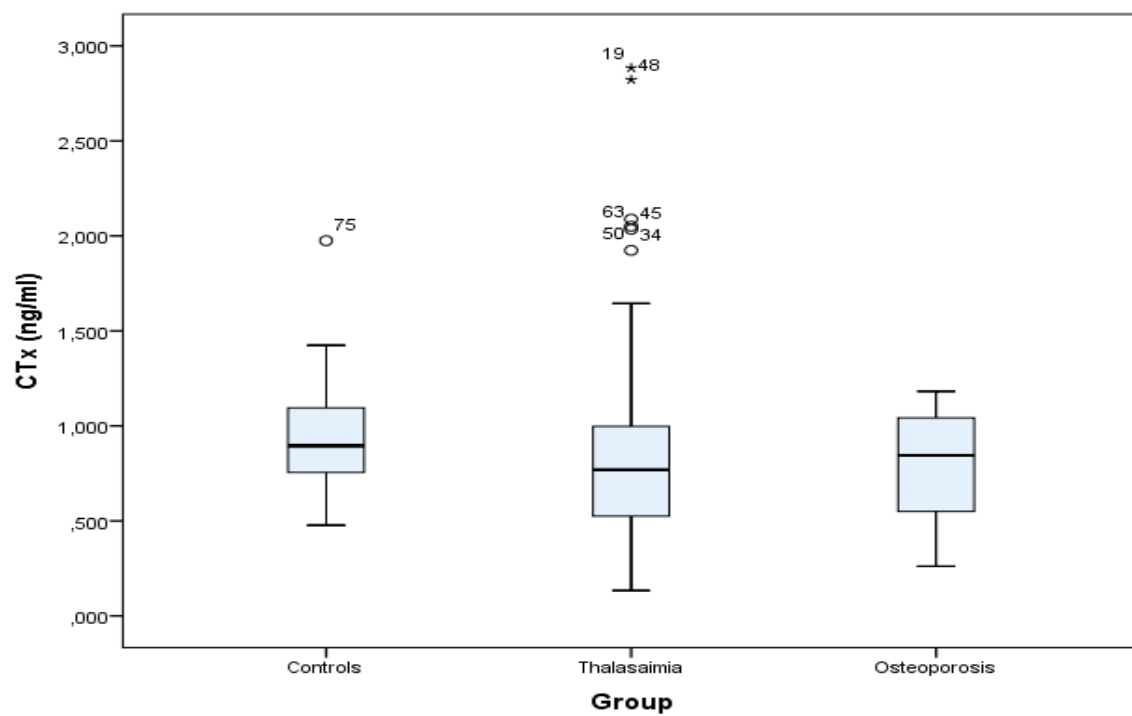
Γράφημα 8. Κατανομή συμβάντων καταγμάτων στην ομάδα των θαλασσαιμικών ασθενών κατά φύλο και συνολικό δείγμα Σημείωση: Σε 2 ασθενείς τα δεδομένα για την μεταβλητή αυτή απουσιάζουν. N= μέγεθος δείγματος.

Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας έδειξε ότι το T-score ήταν μικρότερο στην ομάδα της οστεοπόρωσης και στους ασθενείς με Μεσογειακή σε σχέση με τους υγιείς. (Γράφημα 9).

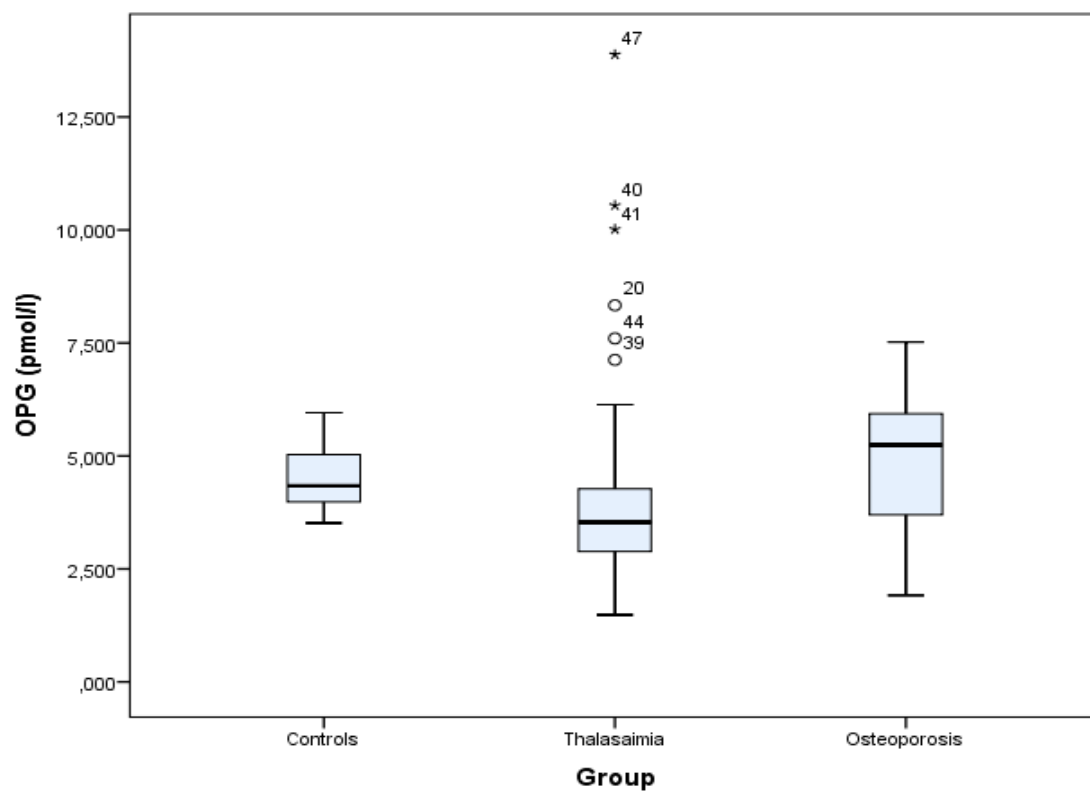


Γράφημα 9. Σύγκριση T-score ανάμεσα στις τρεις ομάδες (υγιείς vs οστεοπόρωση $p=0,000$, υγιείς vs Μεσογειακή $p= 0,000$, Μεσογειακή vs οστεοπόρωση $p= 0,329$)

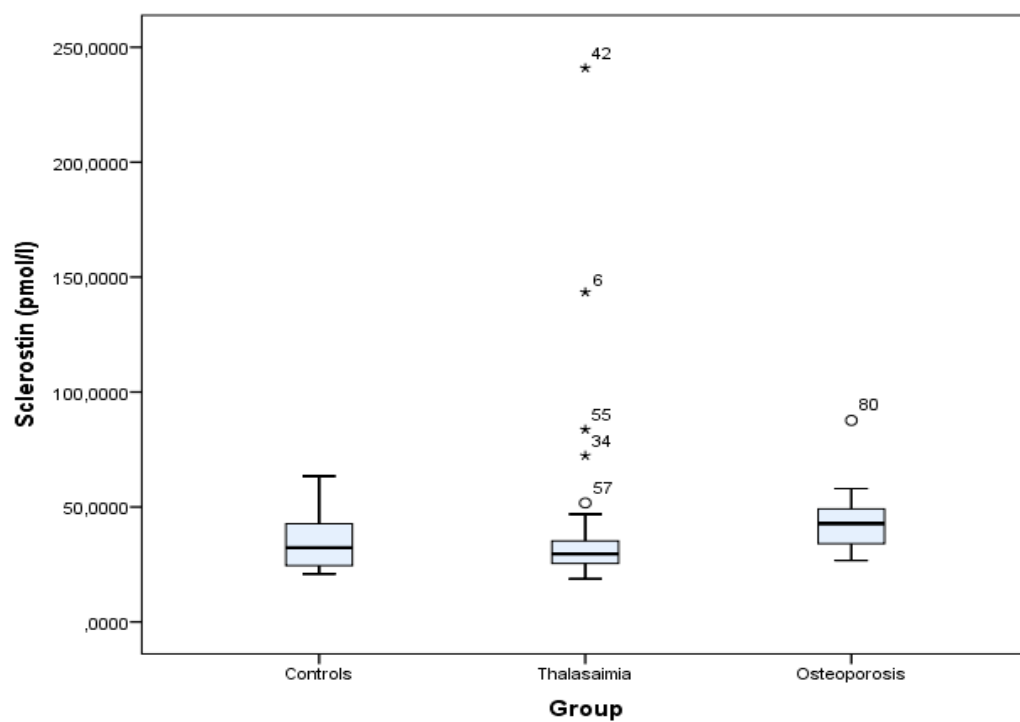
Η ανάλυση των βιοχημικών δεικτών οστικού μεταβολισμού έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές μόνο στο RANKL και το OPG/RANKL. Η post hoc ανάλυση έδειξε ότι το RANKL και ο λόγος OPG/RANKL ήταν υψηλότερος στους ασθενείς με Μεσογειακή Αναιμία σε σχέση με τους ασθενείς με οστεοπόρωση. (Γραφήματα 10,11,12,13,14).



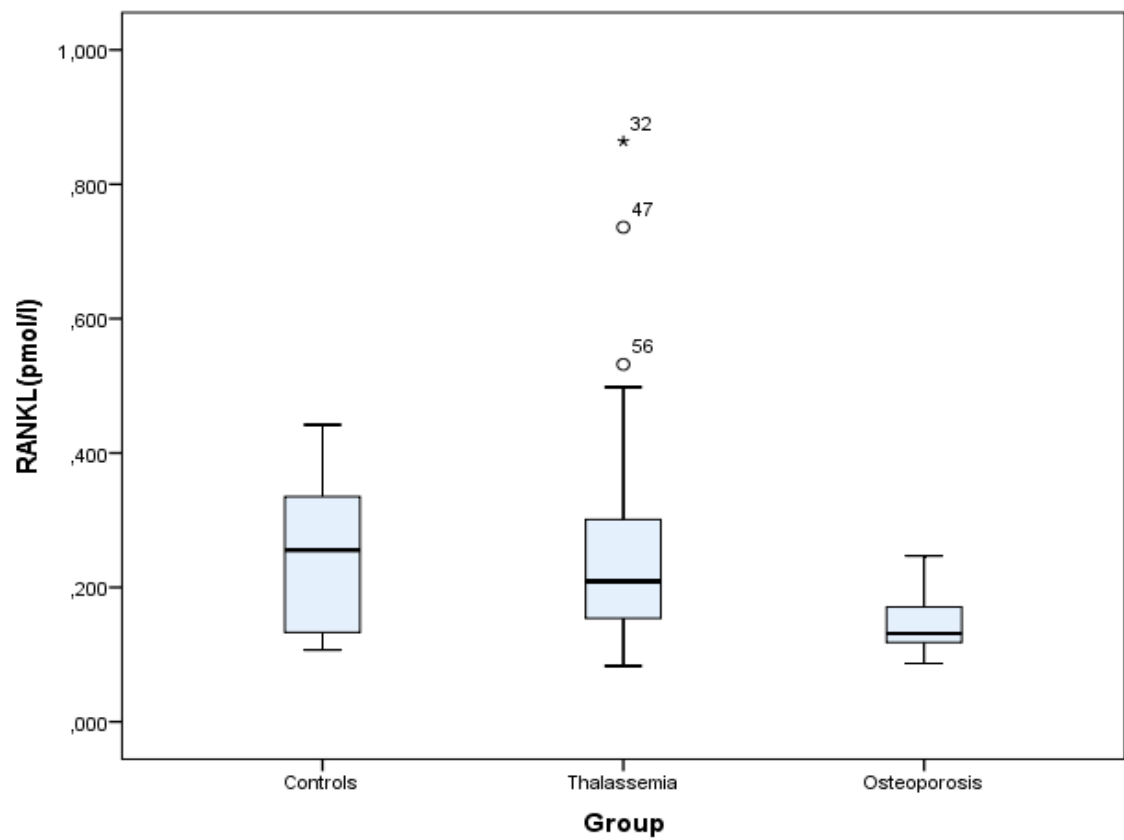
Γράφημα 10. Σύγκριση του CTX μεταξύ των τριών ομάδων (υγιείς vs Μεσογειακή $p= 0,905$, υγιείς vs οστεοπόρωση $p=0,543$, Μεσογειακή vs οστεοπόρωση $p=0,700$)



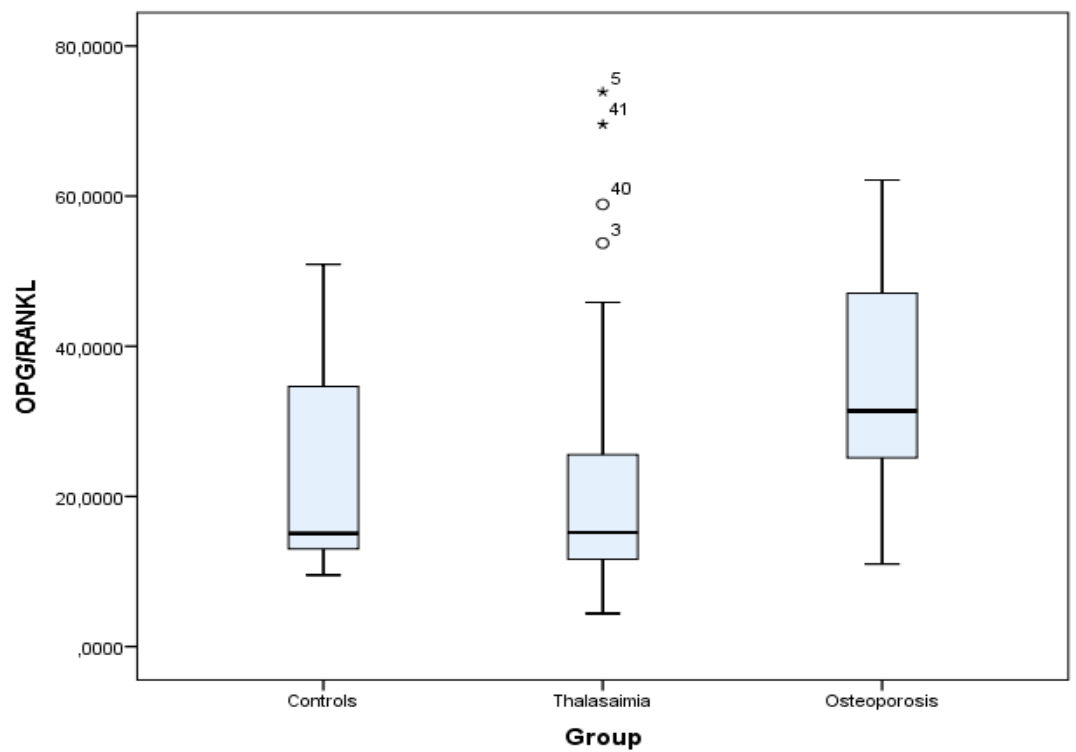
Γράφημα 11. Σύγκριση OPG μεταξύ των τριών ομάδων (υγιείς vs Μεσογειακή $p=0,501$, υγιείς vs οστεοπόρωση $p=0,889$, Μεσογειακή vs οστεοπόρωση $p=0,445$)



Γράφημα 12. Σύγκριση σκληροστίνης μεταξύ των τριών ομάδων (υγιείς vs Μεσογειακή $p=0,999$, υγιείς vs οστεοπόρωση $p=0,979$, Μεσογειακή vs οστεοπόρωση $p=0,999$)

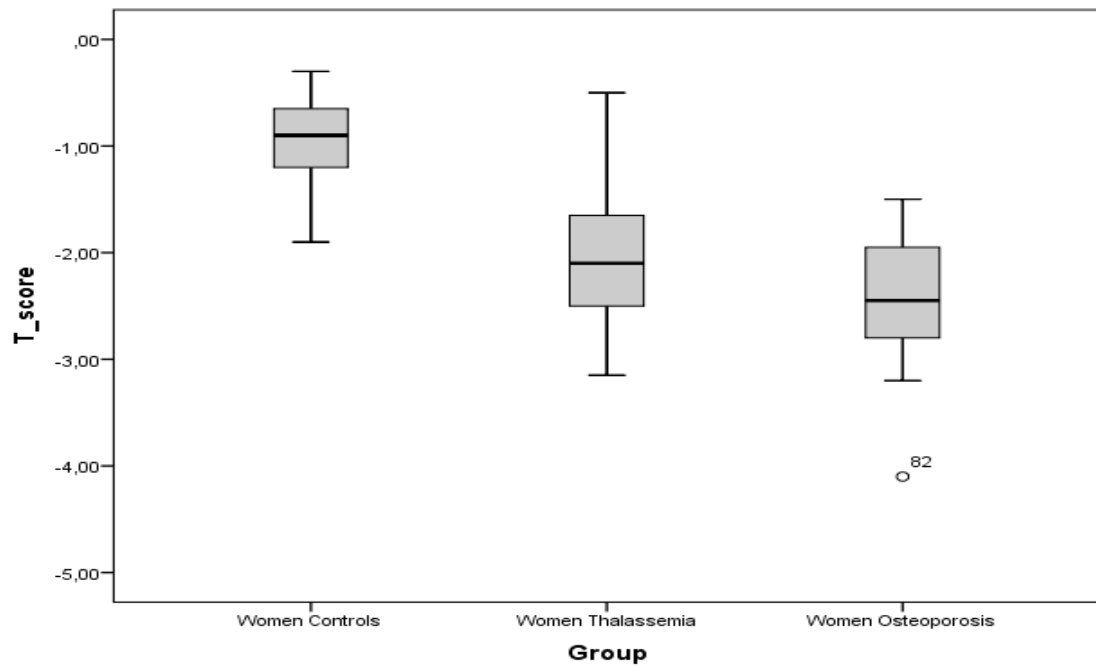


Γράφημα 13. Σύγκριση RANKL μεταξύ των τριών ομάδων (υγιείς vs Μεσογειακή $p=1,000$, υγιείς vs οστεοπόρωση $p=0,173$, Μεσογειακή vs οστεοπόρωση $p=0,047$)

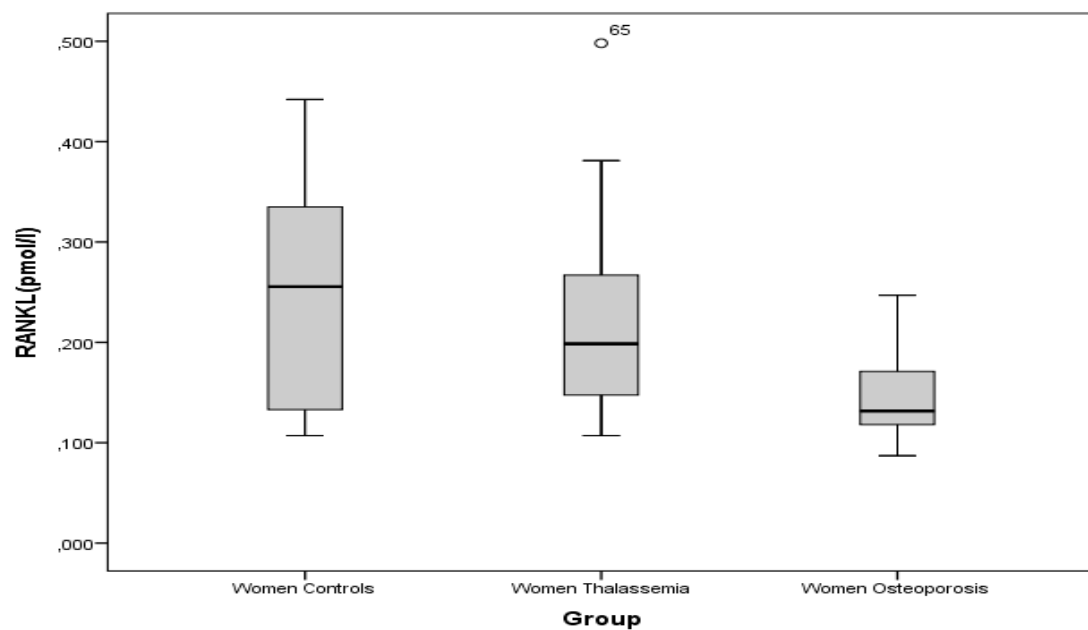


Γράφημα 14. Σύγκριση OPG/RANKL μεταξύ των τριών ομάδων (υγιείς vs Μεσογειακή $p=1,000$, υγιείς vs οστεοπόρωση $p=0,162$, Μεσογειακή vs οστεοπόρωση $p=0,007$)

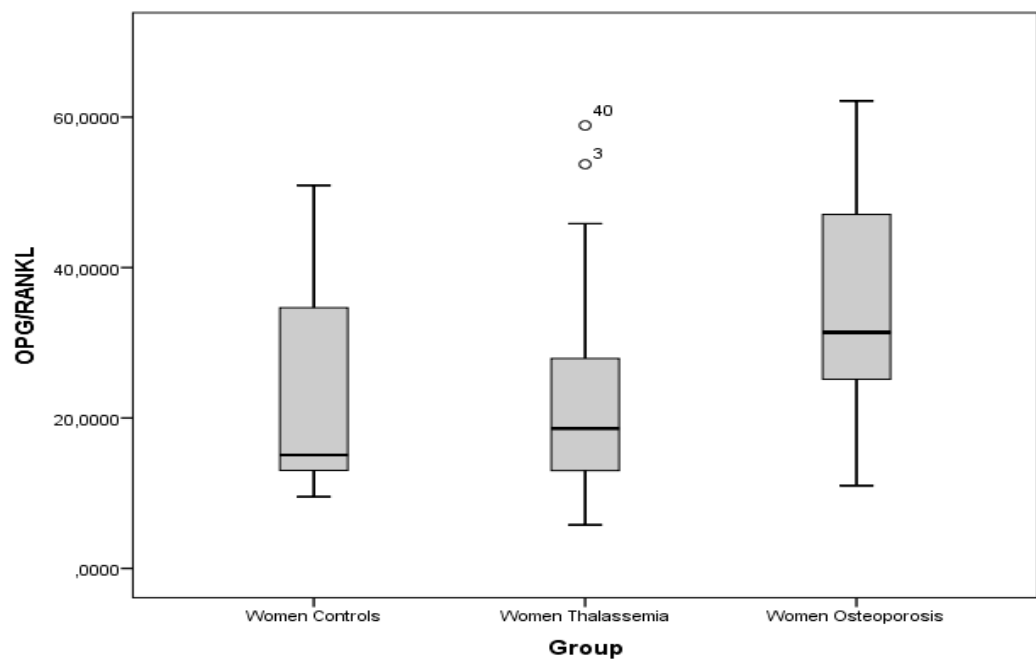
Τα ίδια αποτελέσματα προέκυψαν και όταν έγινε σύγκριση μόνο του γυναικείου πληθυσμού της Μεσογειακής Αναιμίας με τις άλλες δύο ομάδες.(Γραφήματα 15,16,17,18,19,20).



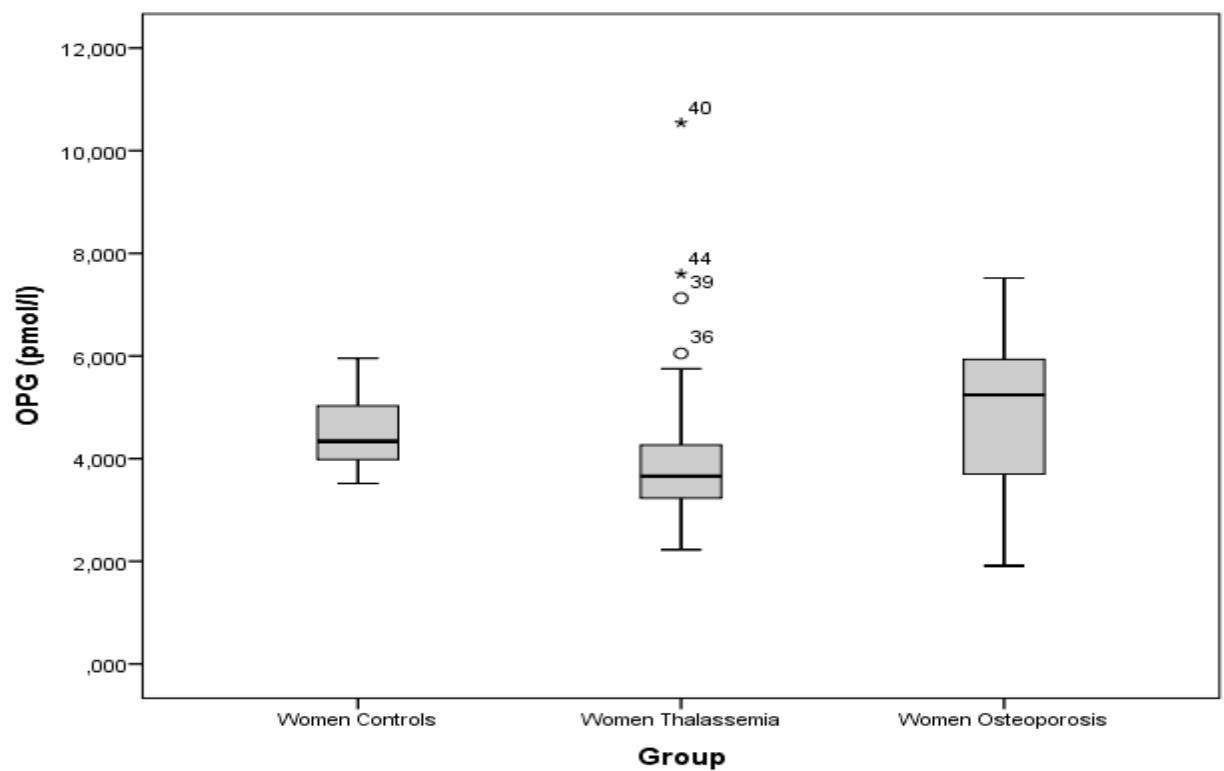
Γράφημα 15. Σύγκριση T-score μεταξύ γυναικών (υγιείς vs Μεσογειακή $p=0,000$, υγιείς vs οστεοπόρωση $p=0,000$, Μεσογειακή vs οστεοπόρωση $p=0,111$)



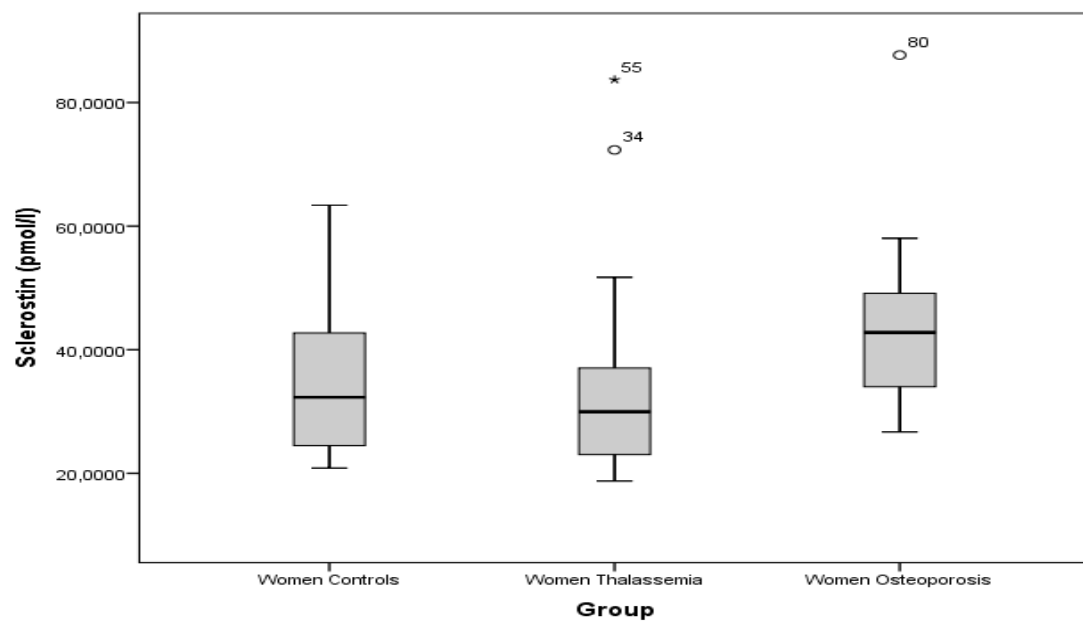
Γράφημα 16. Σύγκριση RANKL μεταξύ γυναικείου πληθυσμού (υγιείς vs Μεσογειακή $p=0,794$, υγιείς vs οστεοπόρωση $p=0,019$, Μεσογειακή vs οστεοπόρωση $p= 0,074$)



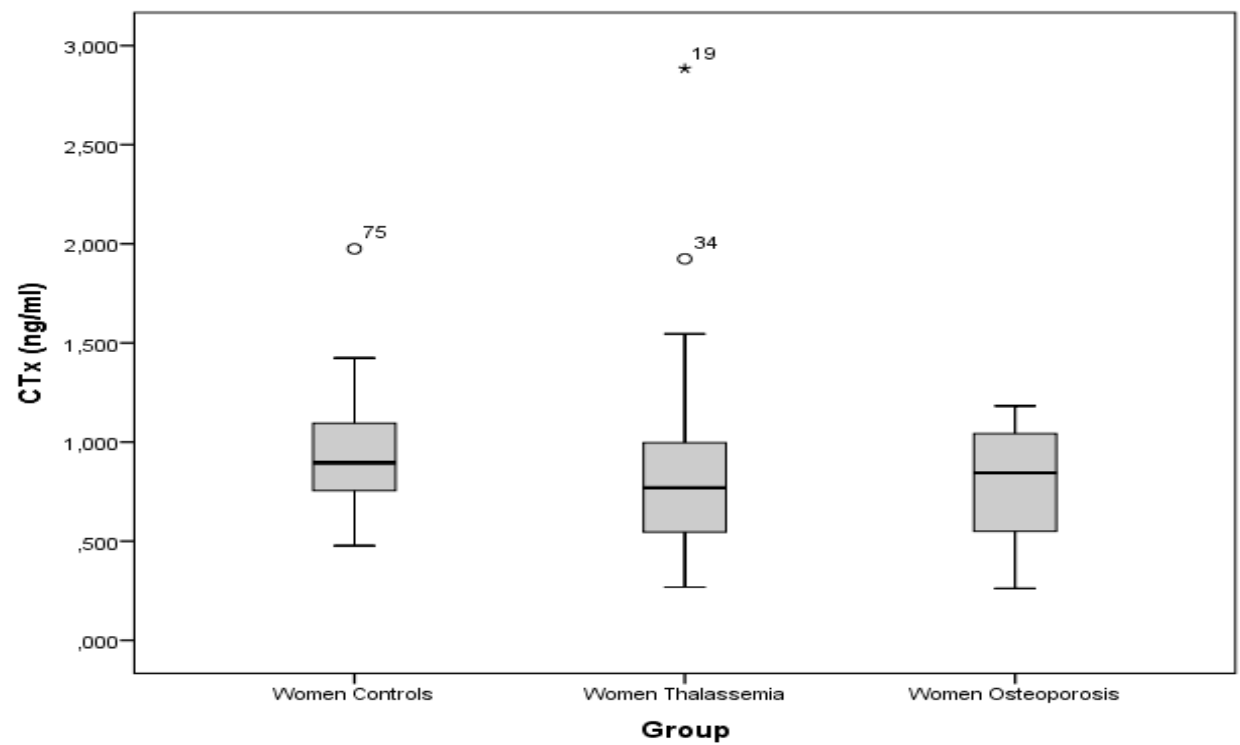
Γράφημα 17. Σύγκριση OPG/RANKL μεταξύ γυναικείου πληθυσμού (υγιείς vs Μεσογειακή $p=0,995$, υγιείς vs οστεοπόρωση $p=0,133$, Μεσογειακή vs οστεοπόρωση $p=0,027$)



Γράφημα 18. Σύγκριση OPG μεταξύ γυναικείου πληθυσμού (υγιείς vs Μεσογειακή $p=1,000$, υγιείς vs οστεοπόρωση $p=1,000$, Μεσογειακή vs οστεοπόρωση $p=0,524$)

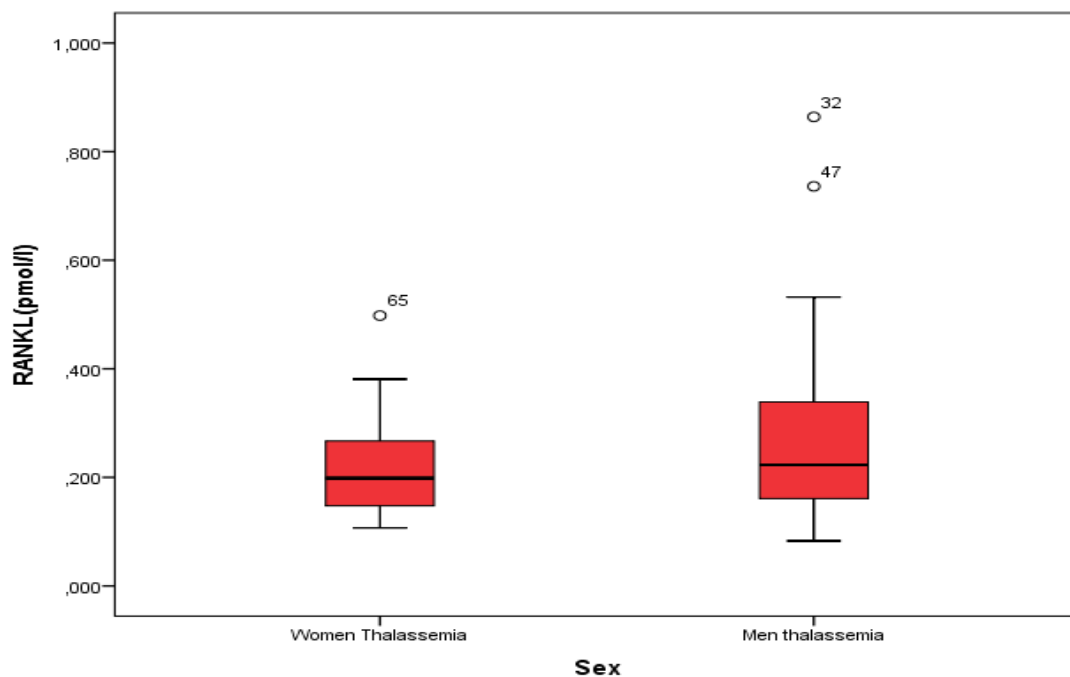


Γράφημα 19. Σύγκριση σκληροστίνης μεταξύ γυναικείου πληθυσμού (υγιείς vs Μεσογειακή $p=1,000$, υγιείς vs οστεοπόρωση $p=0,453$, Μεσογειακή vs οστεοπόρωση $p=0,067$)



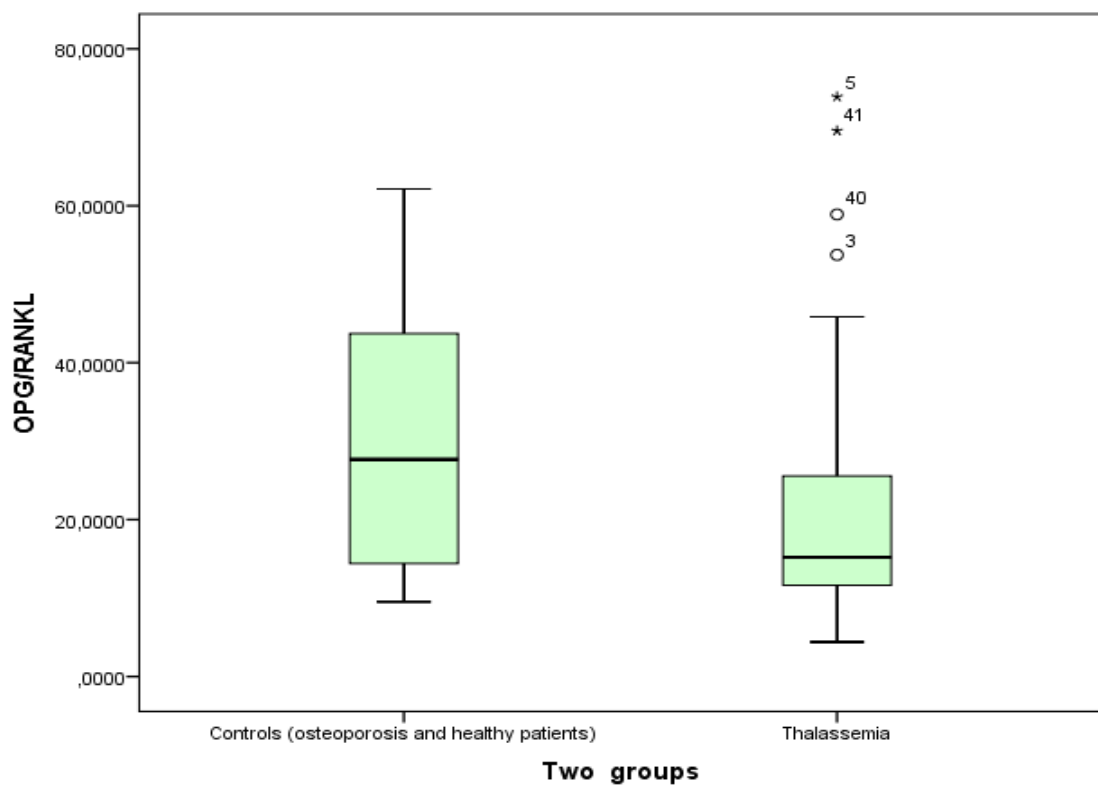
Γράφημα 20. Σύγκριση CTX μεταξύ γυναικείου πληθυσμού (υγιείς vs Μεσογειακή $p=1,000$, υγιείς vs οστεοπόρωση $p=0,996$, Μεσογειακή vs οστεοπόρωση $p=1,000$)

Επιπλέον, έγινε σύγκριση μεταξύ ανδρών και γυναικών με Μεσογειακή Αναιμία και καμία παράμετρος δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική διαφορά με εξαίρεση το RANKL οποίος ήταν ελαφρώς υψηλότερος στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες, όμως δεν έφτασε στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας. (Γράφημα 21)



Γράφημα 21. Σύγκριση RANKL μεταξύ ανδρικού και γυναικείου πληθυσμού με Μεσογειακή Αναιμία($p=0,073$)

Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν βρέθηκε όταν έγινε σύγκριση μεταξύ των ασθενών με Μεσογειακή Αναιμία και των γυναικών χωρίς Μεσογειακή Αναιμία (12 με οστεοπόρωση και 12 με οστεοπενία), εκτός από το λόγο OPG/RANKL (Γράφημα 22)



Γράφημα 22. Σύγκριση λόγου OPG/RANKL μεταξύ ασθενών με Μεσογειακή Αναιμία και συνολικού υγιούς πληθυσμού ($p=0,017$)

Όσον αφορά στη σύγκριση των παραμέτρων με ιστορικό καταγμάτων δε φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά (Πίνακας 2.4)

Πίνακας 2.4 Σύγκριση των παραμέτρων κατά ιστορικό καταγμάτων στην ομάδα των θαλασσαιμικών

Παράμετροι (MT/±TA)	Συμβάντα καταγμάτων (N=2)	Όχι συμβάντα καταγμάτων (N=60)*	p-value (t-test)
Δείκτες οστικής απορρόφησης			
CTx (ng/ml)	0,54 (0,06)	0,90 (0,58)	0,390
Δείκτες ενεργοποίησης οστεοκλαστών			
OPG (pmol/l)	2,15 (0,94)	4,17 (2,15)	0,193
Sclerostin (pmol/l)	25,70 (3,59)	37,15 (32,37)	0,622
RANKL(pmol/l)	0,27 (0,17)	0,25 (0,14)	0,793
OPG/RANKL	8,40 (1,72)	21,22 (14,77)	0,229

Σημειώσεις: MT=μέση τιμή, TA=τυπική απόκλιση, CTX= C-telopeptide of type-I collagen, OPG= osteoprotegerin, RANKL= receptor

* Σε 2 ασθενείς τα δεδομένα για την μεταβλητή αυτή απουσιάζουν. N= μέγεθος δείγματος

Επίσης καμιά στατιστικά σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε στη σύγκριση των παραμέτρων με το T-score στους ασθενείς με Μεσογειακή Αναιμία, όπως φαίνεται στον πίνακα 2.5

Πίνακας 2.5 Συσχέτιση παραμέτρων με το T-score στην ομάδα των των θαλασσαιμικών ασθενών

Μεταβλητές	1	2	3	4	5	6
1. T-score	1					
2. CTx (ng/ml)	0,091	1				
3. OPG (pmol/l)	0,204	0,011	1			
4. Sclerostin (pmol/l)	-0,357**	-0,049	-0,078	1		
5. RANKL(pmol/l)	0,227	0,097	0,186	0,043	1	
6. OPG/RANKL	-0,023	-0,180	0,583***	-0,083	-0,512***	1

Σημειώσεις: CTX= C-telopeptide of type-I collagen, OPG= osteoprotegerin, RANKL= receptor activator of nuclear factor-κB ligand

***p < 0,001, **p < 0,01 (two-tailed)

2.6 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης στους ασθενείς με Μεσογειακή Αναιμία έχει ως αποτέλεσμα προβλήματα που υπάρχουν στο γενικό πληθυσμό να εμφανίζονται και σε αυτή την ομάδα ασθενών. Ένα από αυτά είναι και η ελάττωση της οστικής πυκνότητας και η οστεοπόρωση. Επειδή η οστεοπόρωση είναι μια προοδευτική νόσος, που επιδεινώνεται με το πέρασμα του χρόνου, η πρόληψη της εμφάνισης και η έγκαιρη διάγνωση είναι το ίδιο σημαντικές με τη φαρμακευτική αντιμετώπιση. Πριν σχολιάσουμε όμως τα αποτελέσματα και τα σχετίσουμε με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών, είναι απαραίτητο να απαντήσουμε στα εξής: α) σε τι απαντάει και σε τι δεν απαντάει η παρούσα μελέτη και β) ποιοι είναι οι περιορισμοί της.

2.6.1 ΟΡΙΟΘΕΤΗΣΕΙΣ

Καταρχάς, θα πρέπει να τονίσουμε ότι είναι η πρώτη μετα-ανάλυση που προσπαθεί να δείξει την επίδραση των διφωσφονικών σε συνάρτηση με το χρόνο, με τόσες πολλές παραμέτρους και να υπολογίσει το μέγεθος της επίδρασης. Επιπλέον, η παρούσα μελέτη σκοπό είχε να αναδείξει τη δραστηρότητά τους σε συνάρτηση με το χρόνο και όχι να συγκρίνει τα διφωσφονικά μεταξύ τους. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι προηγούμενες μελέτες είχαν δείξει τη δραστηρότητα αυτής της κατηγορίας, όμως η συγκεκριμένη έδειξε τη σημασία της θεραπείας γενικά για την οστεοπόρωση.

Φυσικά δε θα πρέπει να παραλείψουμε να αναφέρουμε ότι η συγκεκριμένη μελέτη παρουσιάζει κάποιους περιορισμούς. Ειδικότερα, ο αριθμός των τυχαιοποιημένων μελετών ήταν σχετικά μικρός (9) και δεν υπήρχαν σε όλες τα ίδια στοιχεία. Παρόλα αυτά φάνηκε ότι τα διφωσφονικά εξακολουθούν να είναι ιδιαίτερα δραστικά. Θα πρέπει όμως να αναφερθεί ότι η δόση που χρησιμοποιήθηκε στις περισσότερες μελέτες ήταν κατά πολύ μεγαλύτερη από τις συνηθισμένες, επομένως τα αποτελέσματα θα μπορούσαν να είναι διαφορετικά αν χρησιμοποιούνταν οι εγκεκριμένες δόσεις όπως στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση.

Από την άλλη μεριά, όσον αφορά στην πρωτογενή μελέτη, είναι η πρώτη στην οποία δεν παρουσιάζονται διαφορές στους βιοχημικούς δείκτες του οστικού μεταβολισμού, κάτι που δεν ισχύει για προηγούμενες. Και η δική μας μελέτη όμως δε

είναι δυνατόν να μη στερείται μεθοδολογικών περιορισμών. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου ήταν μόνο γυναίκες, ενώ όσες έπασχαν από οστεοπόρωση ήταν ήδη σε αντιστεοπορωτική αγωγή, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει τους δείκτες οστικού μεταβολισμού. Δεδομένου του γεγονότος ότι ασθενείς που εμφανίζουν οστεοπόρωση και αναζητούν ιατρική παρέμβαση είναι συνήθως γυναίκες, ενώ η οστεοπόρωση στους άνδρες είναι σχετικά σπάνια και συνήθως οφείλεται σε δευτεροπαθή αίτια, ήταν δύσκολο να υπάρχουν άνδρες ασθενείς στην ομάδα ελέγχου. Επίσης στο γενικό πληθυσμό η οστεοπόρωση είναι νόσος της εμμηνόπαυσης. Αντίθετα οι ασθενείς με Μεσογειακή Αναιμία είναι συνήθως νεότεροι. Επομένως δεν μπορεί να υπάρχει αντιστοιχία στις διάφορες ομάδες. Τέλος, επειδή πρόκειται για συγχρονική μελέτη, και τα δεδομένα αφορούν συγκεκριμένο χρονικό διάστημα δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για την επίδραση που μπορεί να έχουν οι θεραπευτικές παρεμβάσεις σε συνάρτηση με το χρόνο.

2.6.2 ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ

Προγενέστερες μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν μια διαταραχή στην ισορροπία του οστικού μεταβολισμού με αύξηση της οστικής απορρόφησης.^[113] Πιθανόν να συμβάλλουν αρκετοί παράγοντες σε αυτό το αποτέλεσμα, όπως η υπερφόρτωση με σίδηρο στο μυελό των οστών, η δεσφεριοξαμίνη που επηρεάζει τη σύνθεση του DNA και τα χαμηλά επίπεδα του IGF-1, ενός ισχυρού αναβολικού παράγοντα που είναι υπεύθυνος για την ανάπτυξη των οστών.^[114,115]

Στην παρούσα μελέτη, αρχικά έγινε μια μετα-ανάλυση για την επίδραση των διφωσφονικών στην θεραπεία της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με Μεσογειακή Αναιμία. Αυτό που φάνηκε ήταν ότι είναι αρκετά δραστικά κατά τη διάρκεια του χρόνου συγκρινόμενα, τόσο με το εικονικό φάρμακο, όσο και με την ομάδα ελέγχου. Συγκεκριμένα, ιδίως το ζολενδρονικό οξύ, βελτιώνει την οστική πυκνότητα στο αριστερό ισχίο, αν και τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Στην πραγματικότητα, αυτό μπορεί να σημαίνει ότι όλα τα διφωσφονικά είναι δραστικά στη συγκεκριμένη περιοχή του ισχίου. Η ετερογένεια των μελετών ήταν χαμηλή, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στο μεγάλο εύρος των θεραπευτικών χειρισμών, αλλά και στα πολλά αποτελέσματα που προέκυψαν από την ανάλυση. Το

ζολενδρονικό οξύ ήταν πιο δραστικό σε σχέση με τη νεριδρονάτη ή με το εικονικό φάρμακο στην αύξηση της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η αύξηση αυτή ήταν στατιστικά σημαντική όταν εκτιμήθηκε η διαφορά σε g/cm^3 , ενώ δεν ήταν στατιστικά σημαντική σε σχέση με το T-score.

Προηγούμενες μελέτες είχαν αποδείξει τη δράση των διφωσφονικών στην οστική πυκνότητα, στο T-score και στους δείκτες οστικού μεταβολισμού. Η παρούσα μελέτη σκοπό, όπως έχει ήδη αναφερθεί, είχε να αναδείξει τη δραστικότητά τους σε συνάρτηση με το χρόνο. Πρόθεση δεν ήταν να συγκρίνει τα διφωσφονικά μεταξύ τους, αν και φάνηκε ότι το ζολενδρονικό οξύ ήταν πιο δραστικό και ακολούθησε η αλενδρονάτη, αποτέλεσμα που είναι σε συμφωνία με τις προηγούμενες μελέτες. Συγχρόνως αυτό που φάνηκε ήταν ότι η φαρμακευτική θεραπεία γενικότερα είχε ευεργετική επίδραση στην οστική πυκνότητα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή σε ασθενείς που παρέμεναν χωρίς θεραπεία. Το γεγονός της καλύτερης δράσης του ζολενδρονικού οξέος είναι επίσης σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες. Άλλωστε η δραστικότητά του είναι αποδεδειγμένη και στις υπόλοιπες μορφές οστεοπόρωσης στο γενικό πληθυσμό, στη μείωση του κινδύνου σπονδυλικών καταγμάτων, αλλά και του συνολικού καταγματικού κινδύνου.^[116]

Είναι γνωστό ότι η Μεσογειακή Αναιμία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων, ο οποίος ήταν μεγαλύτερος πριν ακόμα από την εισαγωγή της θεραπείας των μεταγγίσεων και της αποσιδήρωσης. Σε παλαιότερες μελέτες ο κίνδυνος αυτός ανέρχονταν σε 30-50%, ενώ σε πιο πρόσφατες το ποσοστό κυμαίνεται μεταξύ 12,1-38,8%.^[117] Θα μπορούσε κανείς να υποθέσει ότι ο αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων σχετίζεται με την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης αυτών των ασθενών. Επομένως η ανάγκη εξεύρεσης της πιο δραστικής θεραπείας αποκτά μεγαλύτερη σημασία, διότι συνδέεται άμεσα με την ποιότητα ζωής.

Σε προηγούμενη μετα-ανάλυση είχε φανεί ότι το ζολενδρονικό οξύ βελτίωσε την οστική πυκνότητα στους ασθενείς με Μεσογειακή Αναιμία, πράγμα που είναι σε συμφωνία με την παρούσα μελέτη. Οι βιοχημικοί δείκτες οστικού μεταβολισμού μειώθηκαν μετά τη χορήγηση, δείχνοντας πιθανόν ότι το πιο πιθανό σενάριο είναι η μείωση του οστικού καταβολισμού. Το ζολενδρονικό οξύ συνέχισε την ευεργετική του δράση ακόμα και μετά τη διακοπή της θεραπείας.^{[118].[119]}

Γενικότερα αυτό που φάνηκε από τη μελέτη είναι ότι το ζολενδρονικό οξύ ήταν πιο δραστικό σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, όπως και η αλενδρονάτη και

ακολούθησε η κλοδρονάτη και η νεριδρονάτη, κάτι που είναι σε συμφωνία με την προηγούμενη μετα-ανάλυση.^[117] Όσον αφορά στην περίπτωση του οστικού κλάσματος της αλκαλικής φωσφατάσης (b ALP), η θεραπεία αναμένεται να μειώσει τα επίπεδα, όπως φάνηκε από τις προηγούμενες μελέτες. Το ζολενδρονικό οξύ προκαλεί μείωση του b ALP σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, ενώ στην περίπτωση του CTX έχει μειωμένη δράση σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Εξαιτίας της μεγάλης ισχύος του απαιτούνται μικρές μόνο δόσεις για να αναστείλουν την οστική απορρόφηση. Επίσης τα διφωσφονικά έχουν μακρά δράση και αυτή παραμένει ενεργή για αρκετό διάστημα μετά τη διακοπή, φτάνοντας όμως σε ένα πλατώ μετά από 3 χρόνια.^[120]

2.6.3 ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΡΩΤΟΓΕΝΗ ΕΡΕΥΝΑ

Από την άλλη πλευρά, από τον έλεγχο των δεικτών οστικού μεταβολισμού στους ασθενείς της Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας δε φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τους ασθενείς με οστεοπόρωση και την ομάδα ελέγχου, κάτι που είναι σε αντίθεση με τις προηγούμενες μελέτες.^[121] Επίσης αυτό που φάνηκε ήταν ότι η οστική μάζα ήταν μικρότερη στους ασθενείς με Μεσογειακή Αναιμία σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες. Το εύρημα αυτό είναι σε συμφωνία με παλαιότερες μελέτες, πιθανόν λόγω των ενδοκρινικών διαταραχών ή της υπερφόρτωσης με σίδηρο.^[122]

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως το θεραπευτικό εύρος της οστεοπόρωσης έχει μεγαλώσει, ιδιαίτερα μετά την ανακάλυψη του RANKL και τελευταία της σκληροστίνης. Η δράση της τελευταίας επεκτείνεται και στα γειτονικά οστεοκύτταρα και αυξάνει την έκφραση του RANKL και το λόγο RANKL/OPG διεγείροντας την δράση των οστεοκλαστών, παράλληλα με την αρνητική δράση της στη δημιουργία νέου οστού.^[123]

Στην παρούσα μελέτη δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην πλειοψηφία των δεικτών οστικού μεταβολισμού. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να προσφέρει πιθανόν κάποιες καινούργιες θεραπευτικές δυνατότητες. Η διαφορά που παρατηρήθηκε στο RANKL και OPG/RANKL θα μπορούσε να εξηγηθεί από το γεγονός ότι οι περισσότεροι από τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου ήταν σε θεραπεία με διφωσφονικά ή denosumab.

Ένα άλλο ενδιαφέρον εύρημα ήταν το γεγονός ότι άνδρες ασθενείς με Μεσογειακή Αναιμία παρουσίαζαν μια τάση να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης, η οποία όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Αυτό θα μπορούσε να αντανakλά σε διαφορές στην ορμονική θεραπεία υποκατάστασης. Για το λόγο αυτό απαιτούνται μελέτες με περισσότερους συμμετέχοντες για την επιβεβαίωση ή όχι του ανωτέρω ευρήματος.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί οι ασθενείς με Μεσογειακή Αναιμία δε διαφέρουν στους δείκτες οστικού μεταβολισμού από το γενικό πληθυσμό. Εφόσον το αντίσωμα έναντι της σκληροστίνης έχει δείξει ικανοποιητικά αποτελέσματα στις υπόλοιπες μορφές οστεοπόρωσης, θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι ίσως υπάρχει δυνατότητα να αποτελέσει ένα νέο θεραπευτικό όπλο στη θεραπεία της οστεοπόρωσης στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.

2.7 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Τα συμπεράσματα που προκύπτουν από τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης, αλλά και τις πρωτογενούς μελέτης είναι τα εξής;

1) Από τη μετα-ανάλυση

- Τα διφωσφονικά και ιδιαίτερα το ζολενδρικό οξύ και η αλενδρονάτη έχουν ικανοποιητικά αποτελέσματα σε συνάρτηση με το χρόνο
- Η χορήγηση θεραπείας γενικότερα έχει ευεργετική δράση σε συνάρτηση με το χρόνο.
- Τα διφωσφονικά έχουν ευεργετική δράση ακόμα και μετά τη διακοπή της θεραπείας
- Εξαιτίας της μεγάλης ισχύος τους απαιτούνται μικρές δόσεις για να αναστείλουν την οστική απορρόφηση

2) Από την πρωτογενή μελέτη

- Οι ασθενείς με Μεσογειακή Αναιμία δε διαφέρουν στους βιοχημικούς δείκτες οστικού μεταβολισμού σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό
- Ίσως οι άνδρες παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντικός
- Η υπάρχουσα φαρμακευτική αγωγή για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης έχει θέση και στην οστεοπόρωση σε αυτή την ομάδα ασθενών

- Το αντίσωμα έναντι της σκληροστίνης θα μπορούσε να αποτελέσει ένα νέο θεραπευτικό όπλο

Από τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής γενικότερα, προτείνεται η διενέργεια περισσότερων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, με περισσότερους συμμετέχοντες και σε μεγαλύτερο βάθος χρόνου, ώστε να εξαχθούν ασφαλέστερα συμπεράσματα.

3. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή

Η ομόζυγη β-Μεσογειακή Αναιμία είναι μια κληρονομική νόσος, που προκαλεί διαταραχή στη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης. Τα τελευταία χρόνια οι ασθενείς έχουν αυξημένο προσδόκιμο επιβίωσης, με αποτέλεσμα να έρχονται αντιμέτωποι με πολλά καινούργια προβλήματα υγείας, ιδίως ενδοκρινοπάθειες και χαμηλή οστική πυκνότητα που συνήθως απαντώνται σε μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες. Σκοπός τα παρούσας μελέτης ήταν σε ένα πρώτο επίπεδο να αναλύσουμε με συστηματικό τρόπο τα βιβλιογραφικά δεδομένα της θεραπείας και κυρίως το ρόλο των διφωσφονικών σε αυτούς τους ασθενείς. Σε ένα δεύτερο επίπεδο με τη χρήση συγχρονικής έρευνας ήταν να εκτιμηθούν οι δείκτες οστικού μεταβολισμού σε ασθενείς με ομόζυγη β-Μεσογειακή Αναιμία και να γίνει σύγκρισή τους με ασθενείς με οστεοπόρωση καθώς και με υγιή πληθυσμό, στην προσπάθεια να ανακαλυφθούν νέοι τρόποι θεραπευτικής παρέμβασης.

Μέθοδοι

Αρχικά έγινε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για άρθρα σχετικά με τη Μεσογειακή Αναιμία και την οστεοπόρωση. Οι συστάσεις της Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) χρησιμοποιήθηκαν για καθοδηγήσουν τη συγκεκριμένη μετα-ανάλυση. Το υλικό αναζητήθηκε στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed και στην καταγραφή τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών της Cochrane μέχρι 31 Μαρτίου 2017 για άρθρα σχετικά με τη Μεσογειακή Αναιμία και τα διφωσφονικά. Στη συνέχεια 64 ασθενείς με Μεσογειακή Αναιμία (32 άνδρες και 32 γυναίκες) μελετήθηκαν σε πρωτογενή μελέτη συσχέτισης από τη Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας της Α' Πανεπιστημιακής Κλινικής ΕΚΠΑ στο ΓΝ Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ». Οι ασθενείς εκτιμήθηκαν με μέτρηση διπλής ενεργειακής απορρόφησης (DXA) και ακολούθως έγινε μέτρηση των δεικτών οστικού μεταβολισμού, δηλαδή του receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL), osteoprotegerin (OPG), C-terminal telopeptide (CTX), και sclerostin. Ακολούθως, έγινε σύγκριση των αποτελεσμάτων με 12 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση και 12 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς οστεοπόρωση.

Αποτελέσματα

Τα διφωσφονικά τα οποία μελετήθηκαν ήταν το ζολενδρονικό οξύ, η αλενδρονάτη, η παμιδρονάτη, η νεριδρονάτη και η κλοδρονάτη. Το ζολενδρονικό οξύ και η αλενδρονάτη, έδειξαν μια τάση να έχουν καλύτερα αποτελέσματα, στην οστική πυκνότητα στο ισχίο, στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και στο σκελετό, σε σχέση με τη νεριδρονάτη και το εικονικό φάρμακο. Η ανάλυση των δεικτών οστικού μεταβολισμού στην πρωτογενή μελέτη δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά με εξαίρεση τον RANKL και το λόγο OPG/RANKL.

Συμπεράσματα

Από την μετα-ανάλυση φάνηκε ότι τα διφωσφονικά εξακολουθούν να αποτελούν την πρώτη γραμμή θεραπείας και ιδίως το ζολενδρονικό οξύ. Από την πρωτογενή μελέτη φάνηκε ότι οι ασθενείς με Μεσογειακή Αναιμία δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά στην οστεοπόρωση σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Οι διαφορές σε κάποιους δείκτες οστεοκλαστικής δραστηριότητας πιθανόν να αποδίδονται στην αντιοστεοπορωτική αγωγή. Το εύρημα αυτό μπορεί να υποδηλώνει νέες δυνατότητες θεραπευτικής παρέμβασης σε αυτή την ομάδα ασθενών. Η απουσία στατιστικά σημαντικής διαφοράς όσον αφορά στο CTX και στη σκληροστίνη, πιθανόν να υποδηλώνει τη δυνατότητα χρησιμοποίησης της υπάρχουσας αγωγής και σε ασθενείς με Μεσογειακή Αναιμία.

Λέξεις κλειδιά: Οστεοπόρωση, οστική πυκνότητα, Διφωσφονικά, β-Μεσογειακή Αναιμία, ζολενδρονικό οξύ, σκληροστίνη, RANKL, OPG

4. ABSTRACT

Introduction

Thalassemia major (TM) is a hereditary disease caused by defective globin synthesis. During recent years, patients with TM have benefited from a significant increase in life expectancy, but eventually they face many new health conditions, including endocrinopathies and low bone mineral density, usually observed in the aging general population. The aim of the present study was to perform a meta-analysis of all available data on the role of bisphosphonates (BPs) in the therapy of thalassemia major-induced osteoporosis, to evaluate biomarkers of bone remodeling in TM patients and to compare them with both osteoporotic and healthy population, in order to investigate new therapeutic paths.

Methods

The PRISMA recommendations for reporting systematic reviews and meta-analyses were used to guide the present study. We searched PubMed and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) through March 31st 2017 for articles related to thalassemia and BPs. In the next step Sixty-four patients with TM (32 men and 32 women) participated in a cross-sectional study design. The patients were recruited from Aghia Sofia Children's Hospital and evaluated with dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) of the lumbar spine and femoral neck and with markers of bone remodelling including receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL), osteoprotegerin (OPG), C-terminal telopeptide (CTX), and sclerostin. Results were compared with those from 12 postmenopausal women with osteoporosis and 12 postmenopausal women with normal bone mineral density.

Results

The BPs investigated included zoledronate, alendronate, pamidronate, clodronate and neridronate. Zoledronate and alendronate showed a tendency to perform best as compared to neridronate and the placebo effect with respect to femoral neck, lumbar spine, total hip, and total body in terms of Bone Mass Density (gr/cm²). The statistical

analysis of the biochemical markers of bone metabolism revealed overall significant differences between the three groups only for RANKL and OPG/RANKL

Conclusions

BPs and in particular, zoledronate, were quite effective in the treatment of osteoporosis. These findings suggested that bisphosphonates are still a front-line treatment of osteoporosis in TM. Patients with TM do not have a higher probability of suffering from osteoporosis from the general population. However, some markers of osteoclast activity differ between patients with TM and osteoporosis, indicating possibly differences in terms of anti-osteoporotic treatment. The lack of significant differences among the three groups in regards to the levels of CTX and sclerostin may indicate the potential efficacy of the current osteoporotic treatment also for TM patients.

Key words: Osteoporosis, Bone Mineral Density, Bisphosphonates, β -thalassemia major, Zoledronic acid, sclerostin, RANKL, OPG

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Thein, SL .Genetic insights into the clinical diversity of beta thalassaemia. *Br J Haematol* 2004; 124:264.
2. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. *Genet Med*. 2010 Feb;12(2):61-76.
3. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N. Engl J Med* 2005;353:1135.
4. Olivieri NF. The beta-thalassemias. *N Engl. J Med* 1999;341:99
5. Fund EB, Harmatz PR, Lie PD et al. Increased prevalence of iron-overload associated endocrinopathy in thalassaemia versus sickle-cell disease. *Br J Haematol* 2006;135:574.
6. Anapliotou ML, Kastanias IT, Psara P, Evangelou EA, Liparaki M, Dimitriou P. The contribution of hypogonadism to the development of osteoporosis in thalassaemia major: new therapeutic approaches. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 Mar;42(3):279-87.
7. Delvecchio M, Cavallo L. Growth and endocrine function in thalassemia major in childhood and adolescence. *J Endocrinol Invest*. 2001 Jan; 33 (1):61-8.
8. Farmaki K, Angelopoulos N, Anagnostopoulos G. Effect of enhanced iron chelation therapy on glucose metabolism in patients with beta-thalassaemia major. *Br J Haematol* 2006; 134:438.
9. Wood JC, Claster S, Carson S, Mentee JD, Hofstra T, Khanna R, Coates T. Vitamin D deficiency, cardiac iron and cardiac function in thalassaemia major. *Br J Haematol*. 2008 Jun;141(6):891-4. Epub 2008 Mar 26.
10. Terpos E, Voskaridou E. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008 Oct;6 Suppl 1:94-106. Review. Interactions between osteoclasts, osteoblasts and immune cells : implications for the pathogenesis of bone loss in thalassemia. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008 Oct;6 Suppl 1:94-106. Review.
11. Origa R, Fiumana E, Gamberini MR, Armari S, Mottes M, Sangalli A, Paglietti E, Galanello R, Borgna-Pignatti C. Osteoporosis in beta-thalassemia: Clinical and genetic aspects. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:451-6.
12. Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocr Rev* 1996;17:333.

13. Scheven BA, Visser JW, Nijweide PJ. *In vitro* osteoclast generation from different bone marrow assessment of bone metabolism. *Nature* 1986;321:79.
14. Hanson DA, Weis ME, Bollen AM, et al. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. *J Bone Miner Res* 1992;7:1251.
15. Gomez BJ, Ardakani S, Ju J et al. Monoclonal antibody assay for measuring bone-specific alkaline phosphatase activity in serum. *Clin Chem* 1995;41:1560.
16. Robins SP. Collagen crosslinks in metabolic bone disease. *Acta Orthop Scand* 1995;66:661-71.
17. Jakob F, Seefried L, Ebert R. Pathophysiology of bone metabolism. *Internist (Berl)* 2008 Oct;49(10):1159-60,1162,1164 *passim* Review
18. Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. Clinical review#: the role of receptor activator of nuclear factor kappa B (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:45
19. Sennels HP, Jacobsen S, Jensen T, Hansen MS, Ostergaard M, Nielsen HJ, Sorensen S. Biological variation and reference intervals for circulating osteopontin, osteoprotegerin, total soluble receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and high sensitivity C-reactive protein. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2007;67:8,821-835.
20. Dempster DW, Cosman F, Parisien M et al. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocr Rev* 1993;14:690.
21. Makin G, Lohnes D, Byford V, Ray R, Jones G. Target cell metabolism of 1,25 dihydroxyvitamin D₃ to calcitroic acid. Evidence for a pathway in kidney and bone involving 24-oxidation. *Biochem J* (1989) 262, 173-180.
22. Masi L, Brandi ML. Calcitonin and calcitonin receptors. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 2007;4(2): 117-122.
23. Tritos NA, Biller BM. Growth hormone and bone. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009 Dec;16(6):415-22. Review.
24. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SG. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998; 102:274.

25. Sendak R, Sampath KT, McPherson JM. Newly reported roles of thyroid-stimulating hormone and follicle-stimulating hormone in bone remodelling. *Int Orthop*. (2007) 31:753-757.
26. Tuck SP, Francis RM. Testosterone, bone and osteoporosis. *Front Horm Res*. 2009;37:123-32. Review.
27. Vandenput L, Ohlsson C. Estrogens as regulators of bone health in men. *Nat Rev Endocrinol*. 2009 Aug;5(8):437-43. Epub 2009 Jun 16. Review.
28. Lorenzo J. A new hypothesis for how sex steroid hormones regulate bone mass. *J Clin Invest* 2003;111:1641.
29. Σιώμου Α., Χάλλα Α. Οι βιοχημικοί δείκτες του μεταβολισμού των οστών στην παιδική ηλικία. *Παιδιατρική* 2005;68:268-277.
30. Jancik AJ., Takahashi K., Sun SZ., Yam LT. Tartrate resistant acid phosphatase isozyme 5b as serum marker of osteoclastic activity. *Clin Chem* (2001) 47:1;74-80.
31. Yue Fan, Joyce BJ van Meurs, Pascal Arp, Johannes P.T van Leeuwen, Hofman Albert, Huibert A.P Pols, Andre G Uitterlinden. Vitamin D Binding Protein Genotype and Osteoporosis. *Calcif Tissue Int* (2009); 85:85-93.
32. Voskaridou E., Stoupa E. Antoniadou L., Premetis E., Konstantopoulos K., Papassotiriou I., Terpos E. Osteoporosis and osteosclerosis in sickle cell/ β -thalassemia: the role of the RANKL/osteoprotegerin axis. *Haematologica* 2006; 91:813-816
33. Johnson ML., Kamel MA. The Wnt signalling pathway and bone metabolism. *Curr Opin Rheumatol* (2007) 19:376-382.
34. Sutherland MK., Geoghegan JC., Yu C., Turcott E., Skonier JE, Winkler DG., Latham JA. Sclerostin promotes the apoptosis of human osteoblastic cells: a novel regulation of bone formation. *Bone* 35(2004) 828-835.
35. Spatz JM, Wein MN, Gooi JH, Qu Y, Garr JL, Liu S, Barry KJ, Uda Y, Lai F, Dedic C, Balcells-Camps M, Kronenberg HM, Babij P, Pajevic PD. The Wnt Inhibitor Sclerostin Is Up-regulated by Mechanical Unloading in Osteocytes in Vitro. *J Biol Chem*. 2015 Jul 3;290(27):16744-58
36. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, Langdahl BL, Reginster JY, Zanchetta JR, Wasserman SM, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2014;370(5):412-420

37. van Dinther M, Zhang J, Weidauer SE, Boschert V, Muth EM, Knappik A, de Gorter DJ, van Kasteren PB, Frisch C, Mueller TD, ten Dijke P. Anti-Sclerostin antibody inhibits internalization of Sclerostin and Sclerostin-mediated antagonism of Wnt/LRP6 signaling. *PLoS One*. 2013; 8:e62295
38. Moyad MA. Vitamin D: A rapid review. *Dermatol Nurs* 2009 Jan-Feb;21(1) 25-30, 35.
39. Bouillon R., Cromphaut S., Carmeliet G. Intestinal calcium absorption : molecular vitamin D mediated mechanisms. *J CellBiochem* 2003 ;88 :332.
40. Data from the World Health Organization Assesment of osteoporosis at the primary health care level. Summary report of a WHO scientific Group 2007;WHO, Geneva.
41. Baim S., Leonard MB., Bianchi ML., et.al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitom* 2002;5 Suppl:S29.
42. Orwoll ES., Klein RF. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 1995;16:87.
43. Nguyen TV, Eisman JA., Kelly PJ., Sambrook PN. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. *Am J Epidemiol* 1996;144:255.
44. Trombetti A., Herrmann F., Hoffmeyer P., et al. Survival and potential years of life lost after hip fracture in men and age-matched women. *Osteoporos Int* 2002;13:731.
45. Writing Group for the ISCD Position Development Coference, Cincinnati, OH, USA. Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women and children. *J Clin Densitom* 2004;7:17.
46. Theintz G., Buchs B., Rizzoli R., et al. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents:evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1060.
47. Bainbridge KE., Sowers MF., Crutchfield M., et al. Natural history of bone loss over 6 years among premenopausal and early postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2002;156:410.
48. Hosmer WD., Genant HK., Browner WS. Fractures before menopause: a red flag for physicians. *Osteoporos Int* 2002;13:337.

49. Goulding A., Gold E., Walker R., Lewis-Barned N. Women with past history of bone fracture have low spinal bone density before menopause. *N Z Med* 1997;110:232.
50. Cymet TC, Wood B, Orbach N. Osteoporosis. *J Am Osteopath Assoc.* 2000 Oct;100(10 Su Pt 1):S9-15.
51. Painter SE, Kleerekoper M, Camacho PM. Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence. *Endocr Pract.* 2006 Jul-Aug;12(4):436-45.
52. Coralli CH, Raisz LG, Wood CL. Osteoporosis: significance, risk factors and treatment. *Nurse Pract.* 1986 Sep;11(9):16-20, 25-7, 30
53. Shepherd JA., Lu Y., Wilson K., et al. Cross-calibration and minimum precision standards for dual-energy X-ray absorptiometry:the 2005 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom* 2006;9:31.
54. Blake GM, Fogelman I. The clinical role of dual energy X-ray absorptiometry. *Eur J Radiol.* 2009 Sep;71(3):406-14. Epub 2009 Aug 3. Review.
55. The National Osteoporosis Foundation Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. April 2008.
56. Blake GM, Fogelman I. An update on dual-energy X-ray absorptiometry. *Semin Nucl Med.* 2010 Jan;40(1):62-73.
57. Adams EJ. Quantitative computed tomography. *Eur J Radiol.* 2009 Sep;71(3):415-24.
58. Gluer CC. Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis:expert agreement on current status. *J Bone Min Res* 1997;12,pp1280-1288.
59. Sweet MG, Sweet JM, Jeremiah MP, Galazka SS. Diagnosis and treatment of osteoporosis. *Am Fam Physician.* 2009 Feb 1;79(3):193-200. Review.
60. Barr RJ, Stewart A, Torgerson DJ, Reid DM. Population screening for osteoporosis risk: a randomised control trial of medication use and fracture risk. *Osteoporos Int.* 2010;21:561-568
61. Kanis JA, Oden A, Johnell O et al (2007) The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 18:1033–1046
62. Kanis JA, Hans D, Cooper C et al (2011) Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int* 22:2395–2411

63. Hans DB, Kanis JA, Baim S et al (2011) Joint official positions of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX®. Executive summary of the 2010 Position Development Conference on Interpretation and use of FRAX® in clinical practice. *J Clin Densitom* 14:171–180
64. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C (2000) Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 15:993–1000
65. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al (2005) Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 16:155–162
83. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV (2011) Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 22:809–816
66. Kannus P, Sievanen H, Palvanen M, Jarvinen T, Parkkari J (2005) Prevention of falls and consequent injuries in elderly people. *Lancet* 366:1885–1893
67. Oliver D, Connelly JB, Victor CR, Shaw FE, Whitehead A, Genc Y, Vanoli A, Martin FC, Gosney MA (2007) Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 334:82
68. Gillespie WJ, Gillespie LD, Parker MJ (2010) Hip protectors for preventing hip fractures in older people. *Cochrane Database Syst Rev* CD001255
69. Rizzoli R (2008) Nutrition: its role in bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 22:813–829
70. Food and Agricultural Organization of the United Nations/World Health Organization (2001) Human vitamin and mineral requirements. Report of a joint FAO/WHO expert consultation. Bangkok, Thailand. Washington, DC
71. Strom O, Borgstrom F, Kanis JA, Compston JE, Cooper C, McCloskey E, Jonsson B (2011) Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* doi:10.1007/s11657011-0060-1
72. Delmas PD (2002) Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 359:2018–2026
73. Boonen S, Body JJ, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, Kaufman JM, Rozenberg S, Reginster JY (2005) Evidencebased guidelines for the treatment

- of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 16:239–254
74. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV (2010) A metaanalysis of the efficacy of raloxifene on all clinical and vertebral fractures and its dependency on FRAX. *Bone* 47:729–735
 75. Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, Kung AW, Teglbaerg CS, Felsenberg D, Mairon N, Constantine GD, Adachi JD (2012) Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporos Int* 23:351–363
 76. de Villiers TJ, Chines AA, Palacios S, Lips P, Sawicki AZ, Levine AB, Codreanu C, Kelepouris N, Brown JP (2011) Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Osteoporos Int* 22:567–576
 77. Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S et al (1997) Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 12:1700–1707
 78. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al (1996) Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 348:1535–1541
 79. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C (2002) Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 23:570–578
 80. Reginster JY, Adami S, Lakatos P et al (2006) Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 65:654–661
 81. Pazianas M, Compston J, Huang CL (2010) Atrial fibrillation and bisphosphonate therapy. *J Bone Miner Res* 25:2–10
 82. Rizzoli R, Reginster JY, Boonen S, Breart G, Diez-Perez A, Felsenberg D, Kaufman JM, Kanis JA, Cooper C (2011) Adverse reactions and drug-drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 89:91–104

83. Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, Murray LJ (2010) Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA* 304:657–663
84. Green J, Czanner G, Reeves G, Watson J, Wise L, Beral V (2010) Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ* 341:c4444
85. Shane E, Burr D, Ebeling PR et al (2010) Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 25:2267–2294
86. Lecart MP, Reginster JY (2011) Current options for the management of postmenopausal osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother* 12:2533–2552
87. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al (2009) Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 361:756–765
88. von Keyserlingk C, Hopkins R, Anastasilakis A, Toulis K, Goeree R, Tarride JE, Xie F (2011) Clinical efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density and osteoporosis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 41:178–186
89.) Shrader SP, Ragucci KR (2005) Parathyroid hormone (1-84) and treatment of osteoporosis. *Ann Pharmacother* 39:1511–1516
90. Prince R, Sipos A, Hossain A, Syversen U, Ish-Shalom S, Marcinowska E, Halse J, Lindsay R, Dalsky GP, Mitlak BH (2005) Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res* 20:1507–1513
91. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD et al (2004) The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 350:459–468
92. Christopher KY Chan, Mason A., Cooper C. and Dennison E. Novel Advances in the Treatment of Osteoporosis. *Br Med Bull* . 2016 September ; 119(1): 129–142
93. Meropi Toumba and Nicos Skordis. Osteoporosis syndrome in Thalassemia major: An overview. *J Osteoporos* 2010;2010:537673.
94. .Jensen CE, Tuck SM, Agnew JE, Koneru S, Morris RW, Yardumian A, Prescott E, Hoffbrand AV, Wonke B. High incidence of osteoporosis in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1998;11 Suppl 3:975-7.

95. Vogiatzi MG., Macklin EA., Fung BE., Cheung AM., et al. Bone disease in thalassemia: A frequent and still unresolved problem. *J Bone Miner Res* 2009;24:543-557.
96. Skordis N, Efsthathiou E, Kyriakou A, Toumba M. Hormonal dysregulation and bones in thalassemia-an overview. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008 Oct;6 Suppl 1:107-15. Review.
97. Pratelli L, Verri E, Fortini M, Marconi S, Zolezzi C, Fornasari PM, Gamberini MR, De Sanctis V. Chelation therapy and bone metabolism markers in thalassemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006 Nov;19(11):1335-42.
98. El-Edel RH, Ghonaim MM, Abo-Salem OM, El-Nemr FM. Bone mineral density and vitamin D receptor polymorphism in beta-thalassaemia major. *Pak J Pharm Sci.* 2010 Jan;23(1):89-96
99. Johnston CC Jr, Miller JZ., Slemenda CW., Reister TK., Hui S., Christian JC., Peacock M. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *New England Journal of Medicine*(1992) 327:82-87.
100. De Virgilis S., Congia M., Turco MP., Frau F., Dessi C., Argioli F., Sorcinelli R., Sitzia A., Cao A. Depletion of trace elements and acute ocular toxicity induced by desferrioxamine in patients with thalassaemia. *Archives of Disease in Childhood* (1988) 63:250-255.
101. Arcasoy A., Canata D., Sinav B., Kutlay L., Oguz N., Sen M. Serum zinc levels and binding capacity in thalassemia. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* (2001) 15:85-87.
102. Bekheirnia MR., Abllah Sahirsaz A., Kamgar M., et al. Serum zinc and its relation to bone mineral density in beta-thalassemic adolescents. *Biological Trace Elements Research*(2004) 97:215-224.
103. Cohen AJ., Roe FJ. Review of risk factors for osteoporosis with particular reference to a possible aetiological role of dietary salt.
104. Voskaridou E, Terpos E. New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassaemia. *Br J Haematol.* 2004 Oct;127(2):127-39. Review.
105. Gaudio A., Morabiti N., Xourafa A., Curro M., Caccamo D., Ferlazzo N., Macri I., La Rosa MA., Meo A., Ientile R. Role of genetic pattern on bone

- mineral density in thalassemic patients. *Clin Biochem* 2010 Jul;43(10-11):805-7.
106. Voskaridou E, Kyrtsionis MC, Terpos E, Skordili M, Theodoropoulos I, Bergele A, Diamanti E, Kalovidouris A, Loutradi A, Loukopoulos D (2001) Bone resorption is increased in young adults with thalassaemia major. *Br J Haematol* 112:36–41
 107. Wonke B (1998) Bone disease in beta-thalassaemia major. *Br J Haematol* 103:897–901
 108. Abdollah Shamshirsaz A, Bekheirnia MR, Kamgar M, Pourzahedgilani N, Bouzari N, Habibzadeh M, Hashemi R, Shamshirsaz AA, Aghakhani S, Homayoun H, Larijani B (2003) Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran. *BMC Endocrine Disorders* 3:4
 109. Voskaridou E, Christoulas D, Plata E, Bratengeier C, Anastasilakis AD, Komninaka V, Kaliontzi D, Gkatzamanidou M, Polyzos SA, Dimopoulou M, Terpos E. High circulating sclerostin is present in patients with thalassemia-associated osteoporosis and correlates with bone mineral density. *Horm Metab Res.* 2012 Nov;44(12):909-13
 110. N. Morabito, A. Lasco, A. Gaudio, A. Crisafulli, C. Di Pietro, A. Meo and N. Frisina , Bisphosphonates in the Treatment of Thalassemia-Induced Osteoporosis, *Osteoporos Int* (2002) 13:644–649
 111. Voskaridou, E., et al., Zoledronic acid for the treatment of osteoporosis in patients with beta-thalassemia: results from a single-center, randomized, placebo-controlled trial. *Haematologica*, 2006. **91**(9): p. 1193-202.
 112. Gilfillan, C.P., et al., A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous zoledronic acid in the treatment of thalassemia-associated osteopenia. *Calcif Tissue Int*, 2006. **79**(3): p. 138-44.
 113. Voskaridou E, Kyrtsionis MC, Terpos E, Skordili M, Theodoropoulos I, Bergele A, et al. Bone resorption is increased in young adults with thalassaemia major. *Br J Haematol* 2001;112:36–41.
 114. De Sanctis V, Pinamonti A, Di Palma A, Sprocati M, Atti G, Gamberini MR, et al. Growth and development in thalassaemia major patients

- with severe bone lesions due to desferrioxamine. *Eur J Pediatr* 1996;155:368–72
115. Lasco A, Morabito N, Gaudio A, Crisafulli A, Meo A, Denuzzo G, et al. Osteoporosis and β -thalassemia major: role of the IGF-1/IGFBP3 axis. *J Endocrinol Invest* 2002;25:338–44
 116. Byun JH, Jang S, Lee S, et al., 2017 The Efficacy of Bisphosphonates for Prevention of Osteoporotic Fracture: An Update Meta-analysis. *Journal of bone metabolism* 24(1): 37-49.
 117. Dede AD, Trovas G, Chronopoulos E, Triantafyllopoulos IK, Dontas I, Papaioannou N2, Tournis S. Thalassemia-associated osteoporosis: a systematic review on treatment and brief overview of the disease. *Osteoporos Int*, 2016. 27(12): p. 3409-3425.
 118. Brown JE, Ellis SP, Lester JE, et al., 2007 Prolonged efficacy of a single dose of the bisphosphonate zoledronic acid. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 13(18 Pt 1): 5406-10.
 119. Bhardwaj A, Swe KM, Sinha NK, Osunkwo I, 2016 Treatment for osteoporosis in people with β -thalassaemia. *The Cochrane database of systematic reviews* 3: CD010429.
 120. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, Widmer A, Devogelaer JP, Kaufman JM, Jaeger P, Body JJ, Brandi ML, Broell J, Di Micco R, Genazzani AR, Felsenberg D, Happ J, Hooper MJ, Ittner J, Leb G, Mallmin H, Murray T, Ortolani S, Rubinacci A, Saaf M, Samsioe G, Verbruggen L, Meunier PJ. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*, 2002. 346(9): p. 653-61.
 121. Morabito, N., A. Gaudio, A. Lasco, M. Atteritano, M. A. Pizzoleo, M. Cincotta, M. La Rosa, R. Guarino, A. Meo and N. Frisina (2004). "Osteoprotegerin and RANKL in the pathogenesis of thalassemia-induced osteoporosis: new pieces of the puzzle." *J Bone Miner Res* 19(5): 722-727.
 122. Meena MC, Hemal A, Satija M, Arora SK, Bano S, Comparison of Bone Mineral Density in Thalassemia Major Patients with Healthy Controls. *Adv Hematol*. 2015;2015:648349

123. Wijenayaka, A. R., M. Kogawa, H. P. Lim, L. F. Bonewald, D. M. Findlay and G. J. Atkins (2011). "Sclerostin stimulates osteocyte support of osteoclast activity by a RANKL-dependent pathway." *PLoS One* 6(10): e25900.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

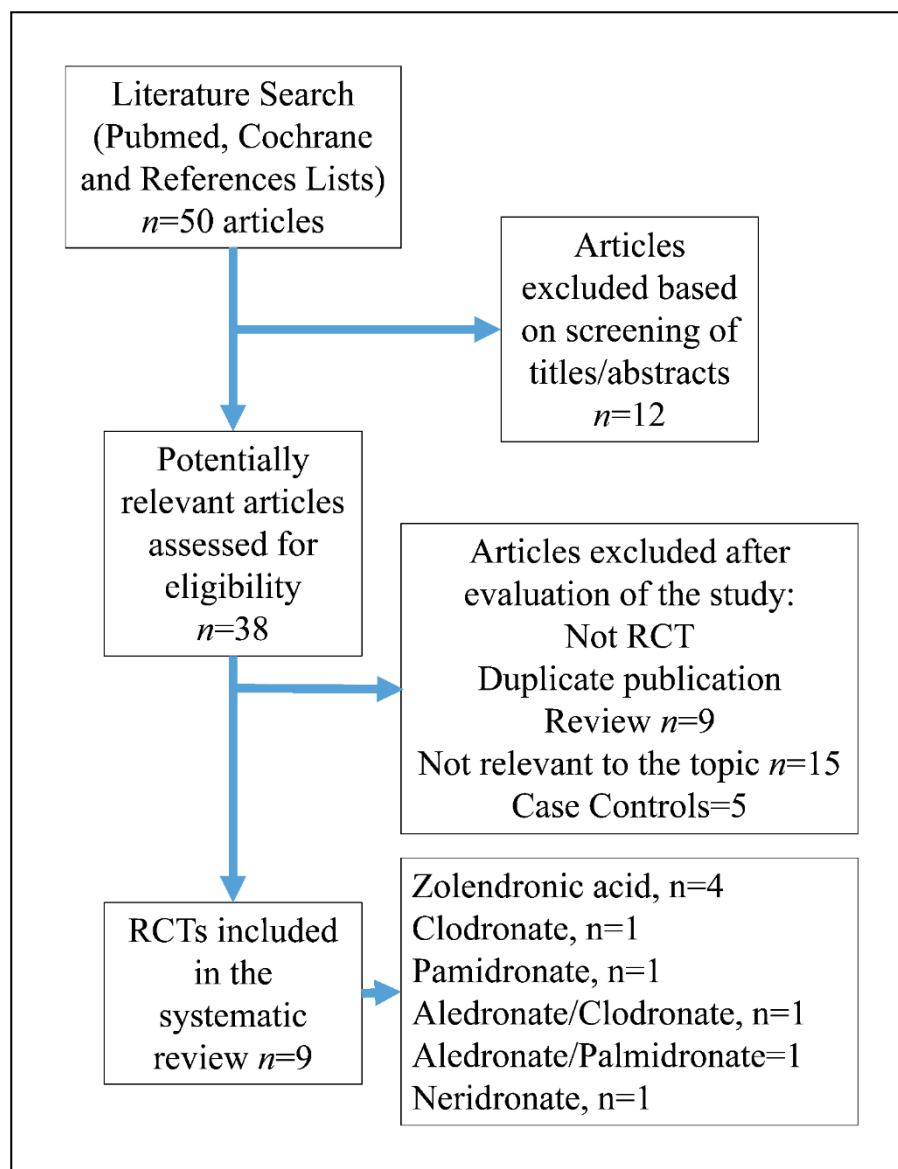
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΠΙΝΑΚΩΝ ΚΑΙ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

1. Clifford J Rosen, M.D. *The Epidemiology and Pathogenesis of Osteoporosis*, May 16, 2013
2. Daniel C. Link, *Osteocytes link bone maintenance to blood homeostasis*, *Blood* 2013 121:867-868
3. <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/?lang=gr>
4. *Data from the World Health Organization Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Summary report of a WHO scientific Group 2007;WHO, Geneva*
5. *American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis — 2016*
6. P. Makras, G. Vaiopoulos, G.P. Lyritis, *2011 Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Osteoporosis in Greece*, *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2012; 12(1):38-42
7. 2. Terpos, E. and E. Voskaridou, *Treatment options for thalassemia patients with osteoporosis*. *Ann N Y Acad Sci*, 2010. 1202: p. 237-43.
8. Carmina, E., et al., *Hypogonadism and hormone replacement therapy on bone mass of adult women with thalassemia major*. *Calcif Tissue Int*, 2004. 74(1): p. 68-71.
9. Morabito, N., et al., *Bisphosphonates in the treatment of thalassemia-induced osteoporosis*. *Osteoporos Int*, 2002. 13(8): p. 644-9.
10. Chatterjee, R., et al., *Prospective study of histomorphometry, biochemical bone markers and bone densitometric response to pamidronate in beta-thalassaemia presenting with osteopenia-osteoporosis syndrome*. *Br J Haematol*, 2012. 159(4): p. 462-71.
11. Forni, G.L., et al., *Neridronate improves bone mineral density and reduces back pain in beta-thalassaemia patients with osteoporosis: results from a phase 2, randomized, parallel-arm, open-label study*. *Br J Haematol*, 2012. 158(2): p. 274-82.

12. Gilfillan, C.P., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous zoledronic acid in the treatment of thalassemia-associated osteopenia. Calcif Tissue Int*, 2006. 79(3): p. 138-44.
13. Skordis, N., et al., *Effect of bisphosphonate treatment on bone mineral density in patients with thalassaemia major. Pediatr Endocrinol Rev*, 2008. 6 Suppl 1: p. 144-8.
14. Voskaridou, E., et al., *Zoledronic acid for the treatment of osteoporosis in patients with beta-thalassemia: results from a single-center, randomized, placebo-controlled trial. Haematologica*, 2006. 91(9): p. 1193-202.
15. Voskaridou, E., et al., *Continuous increase in erythropoietic activity despite the improvement in bone mineral density by zoledronic acid in patients with thalassemia intermedia-induced osteoporosis. Acta Haematol*, 2008. 119(1): p. 40-4.
16. Voskaridou, E., et al., *Continuous improvement of bone mineral density two years post zoledronic acid discontinuation in patients with thalassemia-induced osteoporosis: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. Haematologica*, 2008. 93(10): p. 1588-90.
17. Voskaridou, E., et al., *Serum Dickkopf-1 is increased and correlates with reduced bone mineral density in patients with thalassemia-induced osteoporosis. Reduction post-zoledronic acid administration. Haematologica*, 2009. 94(5): p. 725-8.
18. Tsartsalis A.N., Lambrou G.I., D.Tsartsalis, Savvidis C., Karantza M., Terpos E., Kanaka-Gantenbein C., Chrousos G. P. and Kattamis A. *The Role of Bisphosphonates in the management of Thalassemia-Induced Osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. Hormones* 2018, accepted 1/3/2018.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ

FOREST PLOT



Πίνακας 1. ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΜΕΛΕΤΩΝ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟΝ ΤΥΠΟ ΜΕΛΕΤΗΣ, ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΤΑ ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

	Study Design	Medication	Duration (months)	Samples (<i>N_{total}</i>)	Samples (<i>N_{BP}</i>)	Samples (<i>N_{Placebo}</i>)	Samples (<i>N_{Controls}</i>)	Country of Study	Co-intervention	Males	Chelation Therapy	Age (yrs)
Gilfillan CP et al 2006	RDB-PC	Zoledronate	24	23	12	11	0	Australia	Calcium, Vitamin D	9	Not reported	27.7 (18.9-43.7)
Skordis N et al 2006	RPANC	Aledronate, Pamidronate	24	53	53	0	0	Cyprus	Calcium, Vitamin D	11	Desferrioxamine	35.3 (22-49)
Morabito N et al 2002	RPAPC	Aledronate, Clodronate	24	25	17	8	0	Italy	Calcium, Vitamin D	2	Desferrioxamine	27±6
Voskaridou et al 2008a	RC	Zoledronate	12	69	23	12	34	Greece	Calcium, Vitamin D	25	Desferrioxamine	45.4±10.7
Forni et al 2012	ROLC	Neridronate	24	118	54	0	64	Italy	Calcium, Vitamin D	61	Deferipone	33.1±8.8
Voskaridou et al 2008b	RC	Zoledronate	24	66	44	22	0	Greece	Calcium, Vitamin D	21	Desferrioxamine	35.5±9.6
Voskaridou et al 2006	RPA-PC	Zoledronate	12	45	23	22	0	Greece	Calcium, Vitamin D	13	Deferipone	44.9±10.7
Pennisi et al 2003	RC	Clodronate	24	60	15	0	45	Italy	Calcium, Vitamin D	60	Desferrioxamine	27.44±3.28
Voskaridou et al 2009	RPC	Zoledronate	12	45	23	22	0	Greece	Calcium, Vitamin D	N/A	Not reported	N/A

		Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants	Blinding of personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Group similarity at baseline	Co-interventions	Compliance	Intention to treat analysis	Timing of outcome assessments	Risk of bias "score"
1.	Morabito, et al 2002 (RCT)	?	?	-	-	-	+	+	+	?	?	?	+	4
2.	Forni, et al 2012 (RCT)	+	+	?	?	-	?	?	+	+	+	-	+	5
3.	Gilfillan, et al 2006 (RCT)	+	+	+	+	-	-	-	+	?	?	-	+	6
4.	Pennisi, et al 2003 (RCT)	?	?	-	-	-	+	+	+	+	-	?	+	5
5.	Skordis, et al 2008 (RCT)	?	?	-	-	-	-	?	+	?	?	?	?	1
6.	Voskaridou, et al 2006 (RCT)	?	?	+	+	?	?	+	?	?	+	?	+	5
7.	Voskaridou, et al 2008 (RCT)	?	?	+	+	?	?	+	+	+	?	?	+	6
8.	Voskaridou, et al 2008 (RCT)	?	?	+	+	?	?	+	?	?	+	?	+	5
9.	Voskaridou, et al 2009 (RCT)	?	?	+	+	?	+	?	?	+	+	?	+	6

Πίνακας 2, Risk of bias score

		Time 0 months				Mean of all time points											
BMD FN (gr/cm ²)		Mean [∇]	SD [∇]	N [∇]	Var [∇]	Mean [£]	SD [£]	N [£]	SMD [£]	CI [¥]	CI Lower [¥]	CI Upper [¥]	SE	D	CI [§]	CI Lower [§]	CI Upper [§]
Zoledronate	Gilfillan CP et al 2006	0.86	0.13	12	0.02	0.82	0.43	12	-0.09	0.26	-0.34	0.17	0.13	-0.04	0.26	-0.29	0.22
	Voskaridou et al 2008a	0.80	0.16	23	0.03	0.85	0.77	23	0.07	0.32	-0.25	0.39	0.16	0.05	0.32	-0.27	0.37
	Voskaridou et al 2006	0.73	0.12	23	0.01	0.78	0.61	22	0.08	0.26	-0.18	0.34	0.13	0.05	0.26	-0.21	0.31
Neridronate	Forni et al 2012	0.66	0.12	54	0.02	0.66	0.88	54	0.01	0.24	-0.23	0.25	0.12	0.01	0.24	-0.23	0.24
	Gilfillan CP et al 2006	0.83	0.10	11	0.01	0.80	0.32	11	-0.09	0.20	-0.28	0.11	0.10	-0.03	0.20	-0.23	0.17
Placebo	Morabito N et al 2002	28.70	0.10	11	0.01	28.45	0.33	11	-0.73	0.20	-0.93	-0.52	0.10	-0.25	0.20	-0.45	-0.05
	Voskaridou et al 2006	0.77	0.10	22	0.01	0.79	0.61	22	0.03	0.26	-0.23	0.29	0.13	0.02	0.26	-0.24	0.28
	Voskaridou et al 2008a	0.84	0.09	12	0.01	0.80	0.31	12	-0.12	0.18	-0.31	0.06	0.09	-0.04	0.18	-0.22	0.14
Control	Forni et al 2012	0.65	0.11	64	0.01	0.64	0.88	64	-0.01	0.22	-0.23	0.21	0.11	-0.01	0.22	-0.22	0.21
Total Effect	Total Effect	0.76	0.73	28	0.53	0.78	1.64	27.75	0.03	0.27	-0.24	0.30	7.95	0.02	15.59	-15.57	15.60
Total Placebo Effect	Total Placebo Effect	7.79	0.62	14	0.39	7.71	1.25	14	-0.09	0.21	-0.30	0.12	6.72	-0.07	13.17	-13.25	13.10
Total Control Effect	Total Control Effect	0.65	0.11	64	0.01	0.64	0.88	64	-0.01	0.22	-0.23	0.21	75.32	-0.01	147.62	-147.63	147.61
BMD FN (T-score)		Mean [∇]	SD [∇]	N [∇]	Var [∇]	Mean [£]	SD [£]	N [£]	SMD [£]	CI [¥]	CI Lower [¥]	CI Upper [¥]	SE	D	CI [§]	CI Lower [§]	CI Upper [§]
Aledronate	Morabito N et al 2002	-2.25	0.15	9.00	0.02	-2.09	0.39	9.00	0.39	0.27	0.12	0.66	0.14	0.16	0.27	-0.11	0.43

Zoledronate Placebo Total Effect Total Placebo Effect Total Control Effect	Voskaridou et al 2006	-1.90	1.50	23.00	2.25	-1.70	3.32	22.00	0.03	1.52	-1.48	1.55	0.77	0.20	1.52	-1.32	1.72
	Voskaridou et al 2006	-2.00	0.70	22.00	0.49	-1.85	3.53	22.00	0.17	1.50	-1.33	1.68	0.77	0.15	1.50	-1.35	1.65
	Morabito N et al 2002	-1.97	0.16	8.00	0.03	-2.55	0.57	8.00	-1.01	0.41	-1.42	-0.60	0.21	-0.58	0.41	-0.99	-0.17
	Total Effect	-1.80	1.74	19.00	3.04	-1.67	3.11	16.50	0.02	1.17	-1.15	1.18	2.82	0.13	5.53	-5.40	5.65
	Total Placebo Effect	-1.99	0.93	15.00	0.86	-2.20	2.02	15.00	-0.15	0.95	-1.10	0.81	4.59	-0.22	9.00	-9.22	8.79
	Total Control Effect	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
BMD LS (gr/cm ²)		Mean ^o	SD ^o	N ^o	Var ^o	Mean ^E	SD ^E	N ^E	SMD ^E	CI ^Y	CI Lower ^Y	CI Upper ^Y	SE	D	CI ^S	CI Lower ^S	CI Upper ^S
Zoledronate	Gilfillan CP et al 2006	0.90	0.12	11.00	0.01	0.80	0.42	12.00	-0.23	0.25	-0.48	0.01	0.13	-0.10	0.25	-0.34	0.15
	Voskaridou et al 2008a	0.84	0.11	23.00	0.01	0.93	0.53	23.00	0.17	0.22	-0.05	0.39	0.11	0.09	0.22	-0.13	0.31
	Voskaridou et al 2006	0.80	0.12	23.00	0.01	0.85	0.66	22.00	0.08	0.28	-0.20	0.35	0.14	0.05	0.28	-0.23	0.33
Aledronate	Morabito N et al 2002	0.80	0.03	9.00	0.00	0.82	0.08	9.00	0.28	0.05	0.23	0.34	0.03	0.02	0.05	-0.03	0.08
Neridronate	Forni et al 2012	0.73	0.08	54.00	0.01	0.76	0.73	54.00	0.03	0.20	-0.16	0.23	0.10	0.02	0.20	-0.17	0.22
	Morabito N et al 2002	0.82	0.03	8.00	0.00	0.78	0.06	8.00	-0.63	0.04	-0.67	-0.58	0.02	-0.04	0.04	-0.08	0.00
Placebo	Voskaridou et al 2008a	0.87	0.10	12.00	0.01	0.85	0.97	12.00	-0.02	0.55	-0.57	0.53	0.28	-0.02	0.55	-0.57	0.53
	Gilfillan CP et al 2006	0.90	0.12	11.00	0.01	0.88	0.40	11.00	-0.03	0.25	-0.28	0.21	0.13	-0.01	0.25	-0.26	0.23
Control	Forni et al 2012	0.72	0.10	64.00	0.01	0.72	0.80	64.00	0.00	0.20	-0.19	0.20	0.10	0.00	0.20	-0.19	0.20

Total Effect		Total Effect	0.83	0.62	16.50	0.38	0.85	1.29	16.50	0.02	0.20	-0.18	0.22	7.29	0.02	14.29	-14.27	14.31
Total Placebo Effect		Total Placebo Effect	0.83	0.57	21.25	0.33	0.82	1.47	21.25	-0.01	0.26	-0.27	0.25	8.64	-0.01	16.93	-16.94	16.92
Total Control Effect		Total Control Effect	0.72	0.10	64.00	0.01	0.72	0.80	64.00	0.00	166.21	-166.21	166.22	84.80	0.00	166.21	-166.21	166.22
BMD LS (T-score)			Mean ^o	SD ^o	N ^o	Var ^o	Mean ^E	SD ^E	N ^E	SMD ^E	CI ^y	CI Lower ^y	CI Upper ^y	SE	D	CI ^s	CI Lower ^s	CI Upper ^s
Zoledronate	Pennisi et al 2003		-2.66	1.15	15.00	1.32	-2.66	4.45	15.00	0.00	2.33	-2.33	2.33	1.19	0.00	2.33	-2.33	2.33
	Voskaridou et al 2006		-3.30	0.90	23.00	0.81	-2.50	5.14	22.00	0.20	2.18	-1.97	2.38	1.11	0.80	2.18	-1.38	2.98
Aledronate	Morabito N et al 2002		-2.75	0.12	9.00	0.01	-2.65	0.30	9.00	0.31	0.21	0.10	0.52	0.11	0.10	0.21	-0.11	0.31
Placebo	Voskaridou et al 2006		-2.50	0.70	22.00	0.49	-2.13	4.11	22.00	0.40	1.74	-1.34	2.14	0.89	0.37	1.74	-1.37	2.11
	Morabito N et al 2002		-2.66	0.12	8.00	0.01	-2.83	0.23	8.00	-0.67	0.18	-0.85	-0.49	0.09	-0.17	0.18	-0.35	0.01
Control	Pennisi et al 2003		-2.71	0.82	15.00	0.67	-3.16	3.41	15.00	-0.25	1.77	-2.02	1.53	0.91	-0.45	1.77	-2.22	1.32
Total Effect	Total Effect		-2.81	0.77	16.60	0.59	-2.47	3.11	15.40	0.31	1.55	-1.24	1.86	5.44	0.34	10.66	-10.32	11.00
Total Placebo Effect	Total Placebo Effect		-2.58	0.41	15.00	0.17	-2.48	2.17	15.00	0.05	0.96	-0.90	1.01	9.61	0.10	18.84	-18.75	18.94
Total Control Effect	Total Control Effect		-2.74	0.80	12.50	0.67	-3.01	2.75	12.50	-0.19	1.58	-1.77	1.39	4.50	-0.27	8.82	-9.08	8.55
BMD Total Body (gr/cm ²)			Mean ^o	SD ^o	N ^o	Var ^o	Mean ^E	SD ^E	N ^E	SMD ^E	CI ^y	CI Lower ^y	CI Upper ^y	SE	D	CI ^s	CI Lower ^s	CI Upper ^s
Zoledronate	Gilfillan CP et al 2006		1.048	0.117	12	0.01	1.00	0.35	12.00	-0.13	0.21	-0.34	0.07	0.11	-0.05	0.21	-0.25	0.16
Placebo	Gilfillan CP et al 2006		1.03	0.08	11.00	0.01	1.02	0.27	11.00	0.00	0.16	-0.17	0.16	0.08	0.00	0.16	-0.17	0.16

BMD Total Body (T-score)		Mean ^ο	SD ^ο	N ^ο	Var ^ο	Mean [£]	SD [£]	N [£]	SMD [£]	CI [¥]	CI Lower [¥]	CI Upper [¥]	SE	D	CI [§]	CI Lower [§]	CI Upper [§]
Clodronate	Pennisi et al 2003	-2.58	0.22	15.00	0.05	-2.58	0.85	15.00	0.00	0.45	-0.45	0.45	0.23	0.00	0.45	-0.45	0.45
Control	Pennisi et al 2003	-2.74	0.36	15.00	0.13	-2.97	2.13	15.00	-0.12	1.09	-1.22	0.97	0.56	-0.23	1.09	-1.32	0.86
BMD Total Hip (gr/cm ²)		Mean ^ο	SD ^ο	N ^ο	Var ^ο	Mean [£]	SD [£]	N [£]	SMD [£]	CI [¥]	CI Lower [¥]	CI Upper [¥]	SE	D	CI [§]	CI Lower [§]	CI Upper [§]
Zoledronate	Gilfillan CP et al 2006	0.846	0.126	12	0.02	0.80	0.35	12.00	-0.14	0.21	-0.35	0.07	0.11	-0.05	0.21	-0.26	0.16
Placebo	Gilfillan CP et al 2006	0.81	0.11	11.00	0.01	0.78	0.36	11.00	-0.06	0.23	-0.28	0.17	0.12	-0.02	0.23	-0.25	0.20

Πίνακας 3. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΜΕΛΕΤΩΝ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗ ΒΜΔ

ALP (U/lt)	0	Mean [∞]	SD [∞]	N [∞]	Var [∞]	Mean [£]	SD [£]	N [£]	SMD [£]	CI [¥]	CI Lower [¥]	CI Upper [¥]	SE	D	CI [§]	CI Lower [§]	CI Upper [§]
Zoledronate	Gilfillan CP et al 2006	121.00	63.00	11.00	3969.00	70.28	118.16	11.00	0.00	79.14	-79.14	79.13	40.38	-50.72	79.14	-129.86	28.42
Placebo	Gilfillan CP et al 2006	100.00	34.00	11.00	1156.00	93.00	110.68	11.00	0.00	68.43	-68.43	68.43	34.91	-7.00	68.43	-75.43	61.43
bALP (U/lt)	0	Mean [∞]	SD [∞]	N [∞]	Var [∞]	Mean [£]	SD [£]	N [£]	SMD [£]	CI [¥]	CI Lower [¥]	CI Upper [¥]	SE	D	CI [§]	CI Lower [§]	CI Upper [§]
Zoledronate	Voskaridou et al 2008a	33.50	13.90	23.00	193.21	19.90	33.91	23.00	-0.02	14.98	-15.00	14.96	7.64	-13.60	14.98	-28.58	1.38
Zoledronate	Voskaridou et al 2006	34.75	13.10	22.00	171.61	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
Zoledronate	Voskaridou et al 2009	35.50	12.20	22.00	148.84	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
Neridronate	Forni et al 2012	39.00	21.50	54.00	462.25	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
Pamidronate	Voskaridou et al 2003	27.45	12.35	26.00	152.52	29.53	11.23	13.00	NaN	7.73	NaN	NaN	3.95	2.08	7.73	-5.65	9.82
Placebo	Voskaridou et al 2008a	31.70	20.00	12.00	400.00	35.90	92.49	12.00	0.00	53.54	-53.54	53.54	27.32	4.20	53.54	-49.34	57.74
Placebo	Voskaridou et al 2006	38.60	24.50	22.00	600.25	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
Placebo	Voskaridou et al 2009	19.80	13.50	22.00	182.25	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
Control	Voskaridou et al 2008a	19.80	5.20	34.00	27.04	19.30	46.06	34.00	0.00	15.58	-15.58	15.58	7.95	-0.50	15.58	-16.08	15.08

Control	Voskaridou et al 2003	19.80	4.00	30.00	16.00	19.80	21.91	30.00	0.00	7.97	-7.97	7.97	4.07	0.00	7.97	-7.97	7.97
Control	Forni et al 2012	44.00	26.10	64.00	681.21	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
Total Effect	Total Effect	38.21	18.68	27.50	349.07	23.63	68.50	18.00	-0.02	18.40	-18.41	18.38	0.31	-14.58	0.60	-15.18	-13.98
Total Placebo Effect	Total Placebo Effect	30.03	19.33	18.67	373.78	35.90	92.49	12.00	0.00	53.54	-53.54	53.54	0.23	5.87	0.44	5.42	6.31
Total Control Effect	Total Control Effect	31.90	15.05	47.00	226.50	19.80	21.91	30.00	0.00	7.97	-8.00	7.94	0.52	-12.10	1.02	-13.12	-11.08
CTX (ng/ml)	0	Mean [∞]	SD [∞]	N [∞]	Var [∞]	Mean [£]	SD [£]	N [£]	SMD [£]	CI [¥]	CI Lower [¥]	CI Upper [¥]	SE	D	CI [§]	CI Lower [§]	CI Upper [§]
Zoledronate	Voskaridou et al 2008a	0.94	0.59	23.00	0.35	0.50	1.53	23.00	-0.43	0.67	-1.10	0.25	0.34	-0.44	0.67	-1.11	0.23
Zoledronate	Voskaridou et al 2006	0.83	0.56	22.00	0.31	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
Zoledronate	Voskaridou et al 2009	0.81	0.56	23.00	0.31	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
Placebo	Voskaridou et al 2008a	0.81	0.69	12.00	0.48	1.02	1.91	12.00	0.26	1.15	-0.89	1.41	0.58	0.21	1.15	-0.94	1.36
Placebo	Voskaridou et al 2006	0.83	0.67	22.00	0.45	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
Placebo	Voskaridou et al 2009	0.32	0.19	22.00	0.04	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
Control	Voskaridou et al 2008a	0.32	0.12	34.00	0.01	0.34	1.11	34.00	0.02	0.37	-0.36	0.39	0.19	0.02	0.37	-0.35	0.39
Total Effect	Total Effect	0.86	0.57	22.67	0.32	0.50	1.53	23.00	-0.33	0.67	-1.01	0.34	8.94	-0.36	17.52	-17.88	17.16

Total Placebo Effect	Total Placebo Effect	0.65	0.52	18.67	0.27	1.02	1.91	12.00	0.26	1.15	-0.88	1.41	8.56	0.37	16.77	-16.41	17.14
Total Control Effect	Total Control Effect	0.32	0.12	34.00	0.01	0.34	1.11	34.00	0.02	0.37	-0.36	0.39	0.19	0.02	0.37	-0.35	0.39
PTH (pmol/l)	0	Mean[∞]	SD[∞]	N[∞]	Var	Mean[£]	SD[£]	N[£]	SMD[£]	CI[¥]	CI Lower[¥]	CI Upper[¥]	SE	D	CI[§]	CI Lower[§]	CI Upper[§]
Clodronate	Morabito N et al 2002	3.30	0.70	8.00	0.49	3.60	3.00	8.00	0.37	2.13	-1.77	2.50	1.09	0.30	2.13	-1.83	2.43
Aledronate	Morabito N et al 2002	3.90	0.50	9.00	0.25	3.15	2.59	9.00	-0.40	1.72	-2.12	1.33	0.88	-0.75	1.72	-2.47	0.97
Placebo	Gilfillan CP et al 2006	1.03	0.08	11.00	0.01	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
	Morabito N et al 2002	3.40	0.70	8.00	0.49	2.35	2.40	4.00	-1.35	2.40	-3.75	1.05	1.23	-1.05	2.40	-3.45	1.35
Total Effect	Total Effect	3.19	4.01	15.25	16.08	3.04	51.92	11.67	0.00	9.56	-9.56	9.56	0.99	-0.15	1.94	-2.09	1.79
Total Placebo Effect	Total Placebo Effect	2.21	0.39	9.50	0.15	2.35	2.40	4.00	0.07	2.40	-2.33	2.47	7.91	0.14	15.50	-15.36	15.63
Phosphorus (mM)		Mean[∞]	SD[∞]	N[∞]	Var	Mean[£]	SD[£]	N[£]	SMD[£]	CI[¥]	CI Lower[¥]	CI Upper[¥]	SE	D	CI[§]	CI Lower[§]	CI Upper[§]
Aledronate	Morabito N et al 2002	1.51	0.03	9.00	0.00	1.47	0.26	9.00	-0.18	0.17	-0.34	-0.01	0.09	-0.05	0.17	-0.21	0.12
Clodronate	Morabito N et al 2002	1.48	0.09	8.00	0.01	1.37	0.24	8.00	-0.45	0.18	-0.63	-0.27	0.09	-0.12	0.18	-0.29	0.06
Neridronate	Forni et al 2012	1.06	0.61	54.00	0.37	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
Placebo	Morabito N et al 2002	1.53	0.10	8.00	0.01	1.40	0.28	8.00	-0.44	0.21	-0.64	-0.23	0.11	-0.13	0.21	-0.34	0.08

Control	Forni et al 2012	1.13	0.76	64.00	0.58	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN
Total Effect	Total Effect	1.35	0.24	23.67	0.06	1.42	0.35	8.50	-0.19	0.17	0.02	0.36	23.19	0.06	45.45	-45.39	45.52
Total Placebo Effect	Total Placebo Effect	1.53	0.10	8.00	0.01	1.40	0.28	8.00	-0.44	0.17	-0.61	-0.26	29.98	-0.13	58.77	-58.90	58.64
Total Control Effect	Total Control Effect	1.13	0.76	64.00	0.58	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN

Πίνακας 4. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΜΕΛΕΤΩΝ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	Page 1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	Page 3
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	Page 4
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	Page 4,5
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	NA
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	Page 6
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	Page 6
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	Figure 1
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	Page 6
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	Page 6

Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	Page 5,6
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	Page 6
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	Page 6
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	Page 6

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	Page 6
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	NA
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	Page 8
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	Page 8
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	Page 8
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	Page 8,9
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	Page 8,9
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	Page 8, Table 2
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	NA
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	Page 10
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	Page 11

Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	Page 11
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	Page 2

PRISMA CHECKLIST

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

		T score	CTx (ng/ml)	OPG (pmol/l)	Sclerostin (pmol/l)	RANKL(pmol/l)	OPG/RANKL
T_score	Pearson Correlation	1	,318	-,073	-,126	-,348	,150
	Sig. (2-tailed)		,313	,821	,696	,268	,642
	N	12	12	12	12	12	12
CTx (ng/ml)	Pearson Correlation	,318	1	,291	-,359	,101	,170
	Sig. (2-tailed)	,313		,358	,252	,754	,597
	N	12	12	12	12	12	12
OPG (pmol/l)	Pearson Correlation	-,073	,291	1	,112	,003	,796**
	Sig. (2-tailed)	,821	,358		,730	,993	,002
	N	12	12	12	12	12	12
Sclerostin (pmol/l)	Pearson Correlation	-,126	-,359	,112	1	,326	-,150
	Sig. (2-tailed)	,696	,252	,730		,301	,641
	N	12	12	12	12	12	12
RANKL(pmol/l)	Pearson Correlation	-,348	,101	,003	,326	1	-,574
	Sig. (2-tailed)	,268	,754	,993	,301		,051
	N	12	12	12	12	12	12
OPG/RANKL	Pearson Correlation	,150	,170	,796**	-,150	-,574	1
	Sig. (2-tailed)	,642	,597	,002	,641	,051	
	N	12	12	12	12	12	12

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Πίνακας 5. Συσχέτιση παραμέτρων με το T-score στην ομάδα των οστεοπορωτικών γυναικών

		T_score	CTx (ng/ml)	OPG (pmol/l)	Sclerostin (pmol/l)	RANKL(pmol/l)	OPG/RANKL
T_score	Pearson Correlation	1	-,151	,283	,136	-,599*	,542
	Sig. (2-tailed)		,640	,372	,673	,040	,069
	N	12	12	12	12	12	12
CTx (ng/ml)	Pearson Correlation	-,151	1	-,141	-,513	,105	-,237
	Sig. (2-tailed)	,640		,661	,088	,746	,459
	N	12	12	12	12	12	12
OPG (pmol/l)	Pearson Correlation	,283	-,141	1	,346	-,405	,728**
	Sig. (2-tailed)	,372	,661		,271	,192	,007
	N	12	12	12	12	12	12
Sclerostin (pmol/l)	Pearson Correlation	,136	-,513	,346	1	-,220	,363
	Sig. (2-tailed)	,673	,088	,271		,493	,246
	N	12	12	12	12	12	12
RANKL(pmol/l)	Pearson Correlation	-,599*	,105	-,405	-,220	1	-,879**
	Sig. (2-tailed)	,040	,746	,192	,493		,000
	N	12	12	12	12	12	12
OPG/RANKL	Pearson Correlation	,542	-,237	,728**	,363	-,879**	1
	Sig. (2-tailed)	,069	,459	,007	,246	,000	
	N	12	12	12	12	12	12

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Πίνακας 6. Συσχέτιση παραμέτρων με το T-score στην ομάδα των υγιών γυναικών