



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ Π. ΛΥΡΙΤΗΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ «Θ.ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΣΜΗΝΗ ΔΟΝΤΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΜΠΕΚΑΣ

ΙΑΤΡΟΣ

**ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΤΙΚΩΝ
ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΩΝ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ**

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΚΑΘ. ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΛΥΡΙΤΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2016



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ Π. ΛΥΡΙΤΗΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ «Θ.ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΣΜΗΝΗ ΔΟΝΤΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΜΠΕΚΑΣ

ΙΑΤΡΟΣ

**ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΤΙΚΩΝ
ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΩΝ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ**

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΚΑΘ. ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΛΥΡΙΤΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2016

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για την παρούσα διπλωματική εργασία, αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω πρωταρχικά τον Καθηγητή μου κ. Λυρίτη, την Καθηγήτριά μου κα. Δοντά και τον επιβλέποντα κ. Παπαναστασίου για την καθοδήγηση τους, τις πολύτιμες υποδείξεις και την ευκαιρία που μου προσέφεραν για την ολοκλήρωση αυτής της εργασίας. Ευχαριστώ επίσης, ολόκληρο το επιστημονικό προσωπικό του μεταπτυχιακού προγράμματος για τις προσπάθειες που έκαναν να μας μεταφέρουν τις γνώσεις και τις εμπειρίες τους. Τέλος αφιερώνω αυτή μου την προσπάθεια στους γονείς μου Νίκο και Έφη και ιδιαίτερα στη γιαγιά μου Ελένη.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΜΠΕΚΑΣ ΝΙΚ. ΓΕΩΡΓΙΟΣ

Ημερομηνία Γέννησης : 19/07/1985

Διεύθυνση κατοικίας : 28ης Οκτωβρίου 5 – Αγ. Παρασκευή, Αττικής

Τηλέφωνο επικοινωνίας: 6932038056

email: geo-bek@hotmail.com

Οικογενειακή κατάσταση : Άγαμος

Επαγγελματική Εμπειρία

2015 – σήμερα : Ειδικευόμενος Ορθοπαιδικής στο Γ. Ν. Ασκληπιείο Βούλας

2013 – 2015 : Ειδικευόμενος Ορθοπαιδικής στο Γ.Ν.Παιδων Π.&Αγλαία Κυριακού

2011-2012 : Ειδικευόμενος Γεν.Χειρουργικής στο Γ.Ν.Μεσολογγίου
«ΧΑΤΖΗΚΩΣΤΑ»

Τίτλοι Σπουδών

2012 : Κάτοχος Τίτλου Διπλώματος ATLS

2004-2010 : Πτυχίο Ιατρικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
με βαθμό :Λίαν Καλώς

Τεχνική Εμπειρία

Άριστη γνώση Η/Υ (Microsoft office)

Ξένες Γλώσσες

Αγγλικά : επίπεδο C2 –Άριστη γνώση

Γερμανικά : επίπεδο B1- Καλή γνώση

Σεμινάρια

10/2015 : Συμμετοχή στο 70ο Συνέδριο Ορθοπαιδικής & Χειρουργικής
Τραυματιολογίας ,Αθήνα

10/2014 : Συμμετοχή στο 69ο Συνέδριο Ορθοπαιδικής & Χειρουργικής
Τραυματιολογίας ,Αθήνα

10/2013 : Συμμετοχή στο 68ο Συνέδριο Ορθοπαιδικής & Χειρουργικής
Τραυματιολογίας ,Αθήνα

05/2005 : Παρουσίαση επιστημονικής εργασίας στο 12ο επιστημονικό συνέδριο φοιτητών ιατρικής Ελλάδος με θέμα « ROS και κλινική σημασία» ,Λάρισα

Στρατιωτικές Υποχρεώσεις

2011 : Οπλίτης Ιατρός στη 2α Μοίρα Αλεξιπρωτιστών

Προσωπικά Ενδιαφέροντα

Ποδόσφαιρο, Κινηματογράφος, Πεζοπορία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Πολλά έχουν γραφεί για την οστεοπόρωση και γενικότερα αποτελεί ένα από τα πλέον μελετημένα αντικείμενα της ιατρικής έρευνας. Η οστεοπόρωση και τα οστεοπορωτικά κατάγματα αντιπροσωπεύουν ένα τεράστιο επιδημιολογικό πρόβλημα και για τα δύο φύλα. Παρά το γεγονός ότι η νόσος αποτελούσε ένα σημαντικό κλινικό εύρημα στον πληθυσμό, η έρευνα σημείωσε αλματώδη εξέλιξη τα τελευταία 30 έτη. Αφορμή για αυτή την πρόοδο, δεν αποτέλεσε η αύξηση των περιστατικών ή η ανάγκη για θεραπεία και καλύτερευση της διαβίωσης των αλλά τα προβλήματα, που προέκυψαν από τη διαστημική πτήση. Δευτερευόντως προέκυψε η ανάγκη μελέτης της νόσου, λόγω της γήρανσης του πληθυσμού και της αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης. Ως εκ τούτου, πριν το έτος 1982, δεν υπήρξε σοβαρή ενασχόληση της ιατρικής με την οστεοπόρωση, ούτε αξιόπιστες διαγνωστικές μέθοδοι και θεραπείες. Συνήθως θεωρείτο ως μια φυσική συνέπεια της γήρανσης και ως εκ τούτου, δεν έχριζε περαιτέρω θεραπείας, πέραν της αγωγής μετά από ένα κάταγμα. Η ενεργοποίηση και η χρηματοδότηση ερευνών μάλλον άρχισε μετά από το μεγάλο πρόβλημα οστεοπόρωσης που εμφάνιζαν οι Αμερικανοί και Σοβιετικοί κοσμοναύτες μετά από την πολύμηνη παραμονή τους στους διαστημικούς σταθμούς. Από το έτος 1995, μετά το παγκόσμιο Συνέδριο Οστεοπόρωσης, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας όρισε τη διάγνωση της οστεοπόρωσης με βάση το στατιστικό δείκτη ZSCORE της μέτρησης Οστικής Πυκνότητας. Ως εκ τούτου, τα τελευταία έτη έχει γίνει μεγάλη πρόοδος στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης με αρκετά μεγάλη επιτυχία στην καλύτερευση της πρόγνωσης της νόσου όσο και στην ποιότητα των ασθενών. Στόχος της θεραπείας των σπονδυλικών οστεοπορωτικών καταγμάτων είναι αφενός η αντιμετώπιση του παθογενετικού παράγοντα που τα προκαλεί και αφετέρου ο έλεγχος του έντονου μυοσκελετικού πόνου που αυτά επάγουν. Η χρήση αντιοστεοπορωτικών φαρμάκων αυξάνει την οστική πυκνότητα (BMD; bone mineral density) και τη μηχανική αντοχή του οστού, με απώτερο σκοπό τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης σπονδυλικών καταγμάτων μετά από ελαφρύ τραύμα ή ήπια μηχανική πίεση.

Η παρούσα εργασία, θα επιδιώξει να ανασκοπήσει τη βιβλιογραφία αναφορικά με το θέμα των οστεοπορωτικών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης και της φαρμακευτικής αντιμετώπισής της.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	III
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	IV
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	VI
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ.....	VII
ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	IX
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	XI
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	1
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	2
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 –ΓΕΝΙΚΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ.....	6
1.1. Η ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ.....	7
1.2. Η ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΤΩΝ ΣΠΟΝΔΥΛΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ ΤΟΥΣ.....	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 -ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ.....	16
2.1. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	17
2.2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ της ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ.....	22
2.2.1. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ.....	22
2.2.2. ακτινολογική διαγνωση της ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ.....	23
2.2.3. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ διαγνωση της ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ.....	25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 –ΤΟ ΜΟΡΙΑΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ της ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΩΝ ΟΣΤΩΝ.....	27
3.1. Η ΟΔΟΣ ΤΟΥ WNT.....	27
3.1.1. Η Β-ΚΑΤΕΝΙΝΗ.....	33
3.2. ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΩΝ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ.....	34
3.3. Η ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ NOTCH.....	35
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 -ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	38
4. 1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	38
4.2 ΑΝΤΙΟΣΤΕΟΠΟΡΩΤΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΩΝ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΤΙΚΩΝ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ.....	38
4.3 ΟΥΣΙΕΣ ΜΕ ΑΝΤΙΚΑΤΑΒΟΛΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ.....	38
4.3.1 ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ.....	38
4.3.2 ΕΠΙΛΕΚΤΙΚΟΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΕΣ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ.....	46
4.3.3 ΔΕΝΟΣΟΥΜΑΜΠΗ.....	51
4.3.4 ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ-ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ.....	52
4.3.5 ΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ.....	54
4.4. ΟΥΣΙΕΣ ΜΕ ΟΣΤΕΟΑΝΑΒΟΛΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ.....	56
4.4.1 ΤΕΡΙΠΑΡΑΤΙΔΗ.....	56
4.5 ΟΥΣΙΕΣ ΜΕ ΔΙΤΤΗ ΔΡΑΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ.....	58
4.5.1 ΡΑΝΕΛΙΚΟ ΣΤΡΟΝΤΙΟ.....	58
4.6 ΑΣΒΕΣΤΙΟ.....	59
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	63
ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....	66
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	67

ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Μεταβολή της οστικής μάζας συναρτήσει της ηλικίας (προσαρμοσμένο από https://en.wikipedia.org/wiki/Osteoporosis).	2
Εικόνα 2. Οστεοπόρωση στην κνήμη του Σοβιετικού κοσμοναύτη <i>Sergeyi Krikalev</i> (πηγή: https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%9F%CF%83%CF%84%CE%B5%CE%BF%CF%80%CF%8C%CF%81%CF%89%CF%83%CE%B7#cite_note-1)	4
Εικόνα 3. Η αστροναύτης <i>Sandra Magnus</i> κάνει γυμναστική στο Διεθνή Διαστημικό Σταθμό (International Space Station (ISS)) (πηγή: https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%9F%CF%83%CF%84%CE%B5%CE%BF%CF%80%CF%8C%CF%81%CF%89%CF%83%CE%B7#cite_note-1)	5
Εικόνα 4. Η ιεραρχική αρχιτεκτονική δοή του οστού (πηγή: <i>Cowin SC 2001</i>).....	8
Εικόνα 5. Διαγραμματική παρουσίαση της πολυπλοκότητας του οστού (πηγή: <i>Cowin SC 2001</i>).	8
Εικόνα 6. Υπολογιστικό μοντέλο της επίδρασης δυνάμεων στο οστικό κύτταρο και στον περιβάλλοντα χώρο. Περίληψη της επίδρασης των γοναδοτροπινών στη φυσιολογία του οστού και του μεταβολισμού ασβεστίου (πηγή: <i>Cowin SC (2001)</i> και <i>Wagner HD & Weiner S (1992)</i> ^[11, 12]).	9
Εικόνα 7. Η ιεράρχηση της αντίδρασης στο εξωτερικό ερέθισμα άσκησης δύναμης στο οστό. Το γενικό αυτό μοντέλο, ισχύει τόσο για τα οστά των άκρων όσο και για τα οστά της σπονδυλικής στήλης (πηγή: <i>Jaumard NV et al (2011)</i> ^[17]).	10
Εικόνα 8. Πλαγιο-μετωπική θεώρηση της δομή του σπονδύλου, όπου φαίνονται τα κύρια μέρη του. Τα μέρη αυτά συμμετέχουν στην καταπόνηση του οστού και στη διαχείριση της άσκησης δύναμης (πηγή: <i>Jaumard NV et al (2011)</i> ^[17]).	11
Εικόνα 9. Διαγραμματική αναπαράσταση του σπονδύλου, που περιλαμβάνει το σπογγώδες μέρος αυτού, τη δομή του σπονδύλου και τις καταπονήσεις που μπορεί να δεχθεί αυτός (πηγή: <i>Myers ER & Wilson SE (1997)</i> ^[18]).	12
Εικόνα 10. Υπολογιστική μοντελοποίηση της μεταφοράς δυνάμεων κατά μήκος του σπονδύλου. Φαίνεται ότι τα μεγαλύτερα επίπεδα πίεσης είναι προς τα έσω του σπονδύλου και ειδικότερα του οπισθοπλάγιου χείλους του σπονδυλικού σώματος (πηγή: <i>Ferguson SJ & Steffen T (2003)</i> ^[23]).	12
Εικόνα 11. Η μεταβολή του οστίτη ιστού σε σπόνδυλο, λόγω της οστεοπόρωσης. Παρατηρείται σημαντική μείωση του (πηγή: <i>Ferguson SJ & Steffen T owin SC (2003)</i>	14
Εικόνα 12. Το μοτίβο της άσκησης δυνάμεων στο δίσκο (αριστερά). Στον υγιή δίσκο οι δυνάμεις που ασκούνται ισοκατανέμονται και έτσι η επιβάρυνση είναι ομοιόμορφη (επάνω). Αντίθετα στον τροποποιημένο δίσκο (κάτω) οι δυνάμεις που ασκούνται μετακινούνται προς την περιφέρεια με αποτέλεσμα τη διαφορά στη διαφορετική καταπόνηση του δίσκου (πηγή: <i>Ferguson SJ & Steffen T (2003)</i> ^[23, 28]).	15
Εικόνα 13. Λεπτομερής αναπαράσταση του δίσκου μεταξύ των σπονδύλων (πηγή: <i>Ferguson SJ & Steffen T (2003)</i> ^[23, 28]).	15
Εικόνα 14. Το φυσιολογικό και το οστεοπορωτικό οστό (πηγή: http://www.webmd.com/osteoporosis/ss/slideshow-osteoporosis-overview).	16
Εικόνα 15. Ολική οστική πυκνότητα ισχίου σε γυναίκες κάθε ηλικίας (πηγή: https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%9F%CF%83%CF%84%CE%B5%CE%BF%CF%80%CF%8C%CF%81%CF%89%CF%83%CE%B7)	18
Εικόνα 16. Περίληψη της επίδρασης των γοναδοτροπινών στη φυσιολογία του οστού και του μεταβολισμού ασβεστίου (πηγή: <i>Cowin SC 2001</i> ^[11]).	20

Εικόνα 17. Ο μεταβολισμός του ασβεστίου (πηγή: https://en.wikipedia.org/wiki/Osteoporosis)	21
Εικόνα 18. Η κανονική σηματοδοτική οδός Wnt.	28
Εικόνα 19. Η μη-κανονική σηματοδοτική οδός κυτταρικής πολικότητας Wnt.	29
Εικόνα 20. Η σηματοδότηση του Notch στη διαφοροποίηση των σομιτών. Η σύνθεση του Notch προκύπτει από ένα πολυπεπτίδιο, που προσομοιάζει τον EGF. Η σύνθεσή του γίνεται μέσα από τη διέλευση του πολυπεπτιδίου από τα σωμάτια Golgi (πηγή: <i>Dunwoodie SL (2009)^[57]</i>).	36
Εικόνα 21. Αλγόριθμος ταξινόμησης των ανωμαλιών της σπονδυλικής στήλης, λόγω των μεταλλάξεων στη σηματοδοτική οδό Notch (πηγή: <i>Dunwoodie SL (2009)^[55]</i>).	37
Εικόνα 22. Χημικός τύπος Αλενδρονάτης (πηγή URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov).	41
Εικόνα 23. Χημικός τύπος Ριζενδρονάτης (πηγή URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov).	42
Εικόνα 24. Χημικός τύπος Ιβανδρονάτης (πηγή URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov).	43
Εικόνα 25. Χημική δομή Ετιδρονάτης (πηγή URL: www.chemnet.com).	44
Εικόνα 26. Χημικός τύπος Ζολενδρονικού οξέος (πηγή URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov).	45
Εικόνα 27. Χημικός τύπος Ραλοξιφαίνης (πηγή URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov).	48
Εικόνα 28. Χημικός τύπος Βαζεδοξιφαίνης (πηγή URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov).	49
Εικόνα 29. Χημικός τύπος Λασοφοξιφαίνης (πηγή URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov).	50
Εικόνα 30. Μηχανισμός δράσης της δενοσουμάμπης. CFU-M: colony forming units-megakaryocyte, OPG: osteoprotegerin, RANK: receptor activator of nuclear factor-κB, RANKL: RANK ligand ^[87]	51
Εικόνα 31. Χημική δομή Οιστρογόνων (πηγή URL: Tulane/Xavier Centre for Bioenvironmental Research).	53
Εικόνα 32. Χημική δομή Τεριπατίδης (πηγή URL: www.chemnet.com).	56
Εικόνα 33. Χημική δομή Ρανελικού στροντίου (πηγή URL: www.chemnet.com).	58
Εικόνα 34. Πηγές τροφίμων για το ασβέστιο mg/100g (πηγή: Food-info.net).	60
Εικόνα 35. Χημική δομή Εργοκαλσιφερόλης (D2) και της Χοληκαλσιφερόλης (D3) (πηγή URL: www.chemnet.com).	62

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Διαγραμματική αναπαράσταση του σπονδύλου, που περιλαμβάνει το σπογγώδες μέρος αυτού, τη δομή του σπονδύλου και τις καταπονήσεις που μπορεί να δεχθεί αυτός. Οι σκούρες, σκιασμένες περιοχές αφορούν στον αυξημένο σχετικό κίνδυνο (πηγή: <i>Myers ER & Wilson SE (1997)</i> ^[18, 25-27]).....	13
Πίνακας 2. Δοσολογίες Οιστρογόνων.....	54
Πίνακας 3. Διαθέσιμες θεραπείες για την οστεοπόρωση και τα αποτελέσματά τους προσαρμογή από ^[124]	64
Πίνακας 4. Μηχανισμοί δράσης και ασφάλεια φαρμακευτικής αγωγής οστεοπορωτικών καταγμάτων ^[89, 125, 126]	65

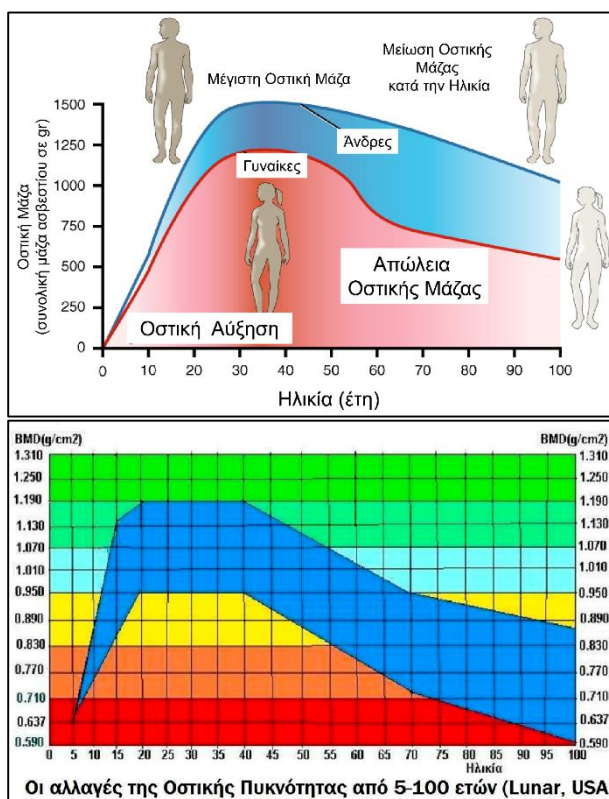
ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η οστεοπόρωση και τα κατάγματα, που προκαλούνται από αυτή αποτελούν ένα σοβαρό επιδημιολογικό πρόβλημα. Τόσο η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, όσο και ο τρόπος ζωής αποτελούν λόγους για την επιπολαστική αύξηση των καταγμάτων. Το μυοσκελετικό σύστημα μπορεί να θεωρηθεί ως το μεγαλύτερο όργανο του ανθρώπινου οργανισμού και η ηλικιο-εξαρτώμενη απώλεια οστικής μάζας, αποτελεί ουσιαστικό κομμάτι της γήρανσης αφού μετά την ηλικία των 50 ετών περίπου, παρατηρείται μια προοδευτική μείωση της οστικής μάζας. Έχει δε δειχθεί ότι η καυκάσια φυλή (και ειδικότερα οι γυναίκες) διατρέχει αθροιστικό κίνδυνο 16% για κάταγμα της σπονδυλικής στήλης, 15% για κάταγμα του καρπού και 16% για κάταγμα του ισχίου. Επιπλέον, η πρόοδος στην πρόγνωση και θεραπεία των καταγμάτων έχει οδηγήσει στην καλύτερη αντιμετώπισή τους αλλά και στην καλύτερη ποιότητας ζωής αυτών των ασθενών.

Έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, το γεγονός ότι από το 1977 μέχρι σήμερα τα οστεοπορωτικά κατάγματα έχουν αυξηθεί κατά 100% χωρίς όμως αντίστοιχη αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης. Πιο συγκεκριμένα, το προσδόκιμο επιβίωσης στην Ελλάδα το 1971-1977 ήταν τα 71 έτη (με το αντίστοιχο μέσο Ευρωπαϊκό προσδόκιμο στα 67 έτη), το οποίο έχει διατηρηθεί μέχρι σήμερα σε παρόμοια επίπεδα αλλά με την ταυτόχρονη αύξηση των οστεοπορωτικών καταγμάτων.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Πολλά έχουν γραφεί για την οστεοπόρωση και γενικότερα αποτελεί ένα από τα πλέον μελετημένα αντικείμενα της ιατρικής έρευνας. Ως εκ τούτου, δεν μπορούμε να παραλείψουμε να αναφερθούμε στις βασικές έννοιες της νόσου, αφού αποτελούν τα θεμελιώδη κομμάτια, με τα οποία θα ασχοληθούμε στη συνέχεια. Η οστεοπόρωση είναι χρόνια πάθηση του μεταβολισμού των οστών, κατά την οποία παρατηρείται σταδιακή μείωση της πυκνότητας και της ποιότητάς τους, με αποτέλεσμα αυτά με την πάροδο του χρόνου να γίνονται πιο εύθραυστα (**Εικόνα 1**).



Εικόνα 1. Μεταβολή της οστικής μάζας συναρτήσει της ηλικίας (προσαρμοσμένο από <https://en.wikipedia.org/wiki/Osteoporosis>).

σπονδυλικών καταγμάτων είναι 10.7/1000 άτομα ανά έτος στις γυναίκες και 5.7/1000 άτομα ανά έτος στους άνδρες. Αντίστοιχα, η επίπτωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων χαμηλής ενέργειας είναι 19/1000 άτομα και 7.3/1000 άτομα ανά έτος^[3]. Το κόστος για την αντιμετώπιση των οστεοπορωτικών καταγμάτων σε πέντε Ευρωπαϊκές χώρες (Γαλλία, Γερμανία, Ηνωμένο Βασίλειο,

Λόγω της αλλαγής της ομοιοστασίας των οστών προκύπτει αυξημένος κίνδυνος κατάγματος τους, καθώς μειώνεται η ανθεκτικότητα και η ελαστικότητά τους. Η οστεοπόρωση και τα οστεοπορωτικά κατάγματα αντιπροσωπεύουν ένα τεράστιο επιδημιολογικό πρόβλημα και για τα δύο φύλα. Οι γυναίκες της καυκάσιας φυλής διατρέχουν αθροιστικό κίνδυνο (cumulative lifetime risk) 16% να υποστούν ένα τουλάχιστον σπονδυλικό κάταγμα, 15% κάταγμα του καρπού και 16% κάταγμα του ισχίου^[1, 2]. Στην Ευρώπη, η επίπτωση των μορφομετρικά διαγνωσμένων

Ιταλία και Ισπανία) για το έτος 2010 ήταν €29 δισεκατομμύρια, ενώ για το σύνολο των 27 κρατών-μελών της Ευρωπαϊκής Ένωσης ήταν €38.7 δισεκατομμύρια⁵. Ο επιπολασμός και η επίπτωση των οστεοπορωτικών καταγμάτων ποικίλλει μεταξύ των Ευρωπαϊκών χωρών. Στην Ελλάδα, η επίπτωση των καταγμάτων του ισχίου αυξήθηκε περίπου κατά 100% από το έτος 1977 μέχρι το έτος 2007. Συγκεκριμένα διαπιστώθηκε αύξηση από το έτος 1977 μέχρι το έτος 2002, αλλά παρατηρήθηκε ήπια αλλά σημαντική μείωση της συχνότητας από το έτος 2002 μέχρι το έτος 2007. Ο σχετικός κίνδυνος για κάταγμα του ισχίου σε άτομα ηλικίας 60-69 ετών για το έτος 2007 ελαττώθηκε σε σχέση με το έτος 1977 από 0,92 σε 0,85, ενώ στα άτομα 70-79 ετών ο σχετικός κίνδυνος αυξήθηκε από 1,53 το 1977 σε 1,61. Σε άτομα μεγαλύτερα των 80 ετών ο σχετικός κίνδυνος αυξήθηκε 2,81 φορές σε σχέση με το έτος 1977. Σημειώνεται ότι το 50% των καταγμάτων ισχίου συνέβησαν σε άτομα μεγαλύτερα των 80 ετών^[4]. Τα κατάγματα του ισχίου αυξάνουν τη θνησιμότητα κατά 6-37%, ανάλογα με την προηγούμενη κατάσταση υγείας των ασθενών, ενώ το 20% των θανάτων συμβαίνουν τον 1ο μήνα μετά το κάταγμα^[5]. Τα σπονδυλικά κατάγματα συνοδεύονται από σημαντική αύξηση της θνησιμότητας, σύμφωνα με μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες, όπως η SOF (Study of Fractures) και η EPOS (European Prospective Osteoporosis Study)^[6, 7]. Παρότι δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως κατά πόσον συμβάλλει στην αύξηση της θνησιμότητας το ίδιο το κάταγμα και οι συνέπειες του τραύματος ή τα ανεξάρτητα συνοδά προβλήματα υγείας, ο σχετικός κίνδυνος θανάτου σε γυναίκες με ένα τουλάχιστον σπονδυλικό κάταγμα είναι κατά 23-60% μεγαλύτερος, σε σύγκριση με μάρτυρες ίδιας ηλικίας^[7, 8]. Ο κίνδυνος αυτός σε γυναίκες με κλινικά κατάγματα αυξάνεται κατά 60% έως 86.4%^[9]. Μετά την εμπειρία από τη χορήγηση των αλάτων φθορίου που προκαλούσαν σημαντική αύξηση στην οστική πυκνότητα, χωρίς όμως να μειώνουν τη συχνότητα των καταγμάτων, αναθεωρήθηκε ο ορισμός της οστεοπόρωσης ώστε να περιλαμβάνει την έννοια της οστικής αντοχής και ποιοτικών παραμέτρων που σχετίζονται με τα κατάγματα χαμηλής ενέργειας. Ως εκ τούτου, αν δίναμε ένα ορισμό στη νόσο της οστεοπόρωσης θα λέγαμε: «Ως οστεοπόρωση ορίζεται μία συστηματική σκελετική νόσος η οποία χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική μάζα και διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής του οστίτη ιστού, με αποτέλεσμα τη μειωμένη μηχανική αντοχή των οστών και τον αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων»^[10]. Το κάταγμα το οποίο προκαλείται από φορτίσεις χαμηλής ενέργειας σε οστά μειωμένης αντοχής είναι η τελική έκβαση της οστεοπόρωσης που προσδίδει το επιδημιολογικό ενδιαφέρον στη νόσο.

Παρά το γεγονός ότι η νόσος αποτελούσε ένα σημαντικό κλινικό εύρημα στον πληθυσμό, η έρευνα σημείωσε αλματώδη εξέλιξη τα τελευταία 30 έτη. Αφορμή για αυτή την πρόοδο, δεν αποτέλεσε η αύξηση των περιστατικών ή η ανάγκη για θεραπεία και καλύτερευση της διαβίωσης των αλλά τα προβλήματα, που προέκυψαν από τη διαστημική πτήση. Δευτερευόντως προέκυψε η ανάγκη μελέτης της νόσου, λόγω της γήρανσης του πληθυσμού και της αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης. Ως εκ τούτου, πριν το έτος 1982, δεν υπήρξε σοβαρή ενασχόληση της ιατρικής με την οστεοπόρωση, ούτε αξιόπιστες διαγνωστικές μέθοδοι και θεραπείες. Συνήθως θεωρείτο ως μια φυσική συνέπεια της γήρανσης και ως εκ τούτου, δεν έχριζε περαιτέρω θεραπείας, πέραν της αγωγής μετά από ένα κάταγμα. Η ενεργοποίηση και η χρηματοδότηση ερευνών μάλλον άρχισε μετά από το μεγάλο πρόβλημα οστεοπόρωσης που εμφάνιζαν οι Αμερικανοί και Σοβιετικοί κοσμοναύτες μετά από την πολύμηνη παραμονή τους στους διαστημικούς σταθμούς *Skylab* (NASA, ΗΠΑ) και *MIR* (πρώην CCCP). Αποκορύφωμα ήταν το παθολογικό κάταγμα κνήμης που υπέστη ένας Σοβιετικός κοσμοναύτης, μόλις πάτησε το πόδι του στη γη στο Κοσμοδρόμιο του Μπαϊκονούρ στο Καζακστάν (**Εικόνα 2**).



Εικόνα 2. Οστεοπόρωση στην κνήμη του Σοβιετικού κοσμοναύτη *Sergeyi Krikalev* (πηγή: https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%9F%CF%83%CF%84%CE%B5%CE%BF%CF%80%CF%8C%CF%81%CF%89%CF%83%CE%B7#cite_note-1)

αστροναύτες να διατηρούν την οστική πυκνότητα όσο καιρό βρίσκονται σε έλλειψη βαρύτητας¹ (**Εικόνα 3**).

Έκτοτε, θεσμοθετήθηκε η διαδικασία κατά την οποία οι αστροναύτες μεταφέρονται με τα χέρια από το προσωπικό εδάφους ώστε να αποφευχθεί η πρόκληση κατάγματος. Πρόσφατα όλα τα διαστημόπλοια και ο Διεθνής Διαστημικός σταθμός ISS είναι εφοδιασμένα με όργανα γυμναστικής ώστε οι

¹ http://www.nasa.gov/mission_pages/station/research/experiments/619.html



Εικόνα 3. Η αστροναύτης *Sandra Magnus* κάνει γυμναστική στο Διεθνές Διαστημικό Σταθμό (International Space Station (ISS)) (πηγή:

https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%9F%CF%83%CF%84%CE%B5%CE%BFCF%80%CF%8C%CF%81%CF%89%CF%83%CE%B7#cite_note-1)

Μέχρι το έτος 1995 ο επίσημος ορισμός της Οστεοπόρωσης στη βιβλιογραφία γίνονταν με διαγνωστικά κριτήρια κλινικά και ακτινολογικά (απλών ακτινογραφιών). Ήδη όμως είχε αρχίσει η διάδοση της χρήσης των μηχανημάτων Διπλής Φωτονιακής Απορροφησιομέτρησης (DPA, DXA). Από το έτος 1995, μετά το παγκόσμιο Συνέδριο

Οστεοπόρωσης, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας όρισε τη διάγνωση της οστεοπόρωσης με βάση το στατιστικό δείκτη ZSCORE της μέτρησης Οστικής Πυκνότητας. Πρόκειται για ένα στατιστικό δείκτη σύγκρισης με άτομα της ίδιας ηλικίας, εθνικότητας και φύλου. Μετά το 2001, ως ένας επιπλέον δείκτης για την οστεοπόρωση ορίσθηκε ο στατιστικός δείκτης TSCORE. Πρόκειται για το στατιστικό δείκτη σύγκρισης με νέα άτομα, ίδιας εθνικότητας και φύλου. Ο δείκτης αυτός χρησιμοποιείται και μέχρι σήμερα. Ως εκ τούτου, σε άτομα με $TSCORE < -2.5$, έχουν Οστεοπόρωση, ενώ άτομα με $-2.5 < TSCORE < -1$ έχουν Οστεοπενία. Αντίστοιχα, α με TSCORE μεγαλύτερο ($-1,0$) είναι φυσιολογικά.

Η παρούσα εργασία, θα επιδιώξει να ανασκοπήσει τη βιβλιογραφία αναφορικά με το θέμα των οστεοπορωτικών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 –ΓΕΝΙΚΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ

Τα οστά είναι υπόλευκοι, σκληροί και ανθεκτικοί ιστοί. Συνδεόμενοι με τις αρθρώσεις, σχηματίζουν τον σκελετό του σώματος. Σε αυτόν στηρίζονται τα μαλακά μέρη και προστατεύονται ευπαθή όργανα, όπως ο εγκέφαλος ή τα σπλάγχνα θώρακα-πυέλου. Επιπλέον, αποτελούν αποθήκη αλάτων ασβεστίου και φωσφόρου για τις ανάγκες του οργανισμού. Ο μυελός των οστών που υπάρχει στο κέντρο ορισμένων από αυτά διακρίνεται σε ερυθρό και κίτρινο και παράγει τα ερυθρά αιμοσφαίρια, βασικό συστατικό του αίματος. Διακρίνονται σε επιμήκη, βραχεία, πλατέα και αεροφόρα. Το οστό αποτελείται από ασβεστοποιημένες πρωτεΐνες που βρίσκονται έξω από τα κύτταρα και αποτελούν το οστεοειδές. Το οστεοειδές αποτελείται από κολλαγόνο τύπου I και γλυκοζαμινογλυκάνες που περιέχουν γλυκοπρωτεΐνες που μπορούν να δεσμεύσουν μεγάλες ποσότητες ασβεστίου, όπως η οστεοκαλσίνη. Τα άλατα ασβεστίου δίνουν στο οστό μηχανική ισχύ. Το ασβέστιο μαζί με τα φωσφορικά ιόντα σχηματίζουν τον υδροξυαπατίτη². Αν και το οστό είναι σχεδόν άκαμπτο, οι ίνες του κολλαγόνου του προσδίδουν μικρό βαθμό ελαστικότητας. Ανάλογα με το τρόπο που διατάσσεται το οστεοειδές, το οστό χαρακτηρίζεται ως δικτυωτό ή πεταλιώδες. Στον υγιή ενήλικα, ουσιαστικά ολόκληρος ο οστίτης ιστός είναι στη πεταλιώδη μορφή, στην οποία το κολλαγόνο είναι διατεταγμένο σε πέταλα και έτσι έχει μεγαλύτερη ισχύ. Το δικτυωτό οστό αποτελείται από άτακτες ίνες κολλαγόνου και παρατηρείται σε περιπτώσεις έντονης οστεογένεσης, κυρίως στα έμβρυα, και στη συνέχεια αντικαθίσταται από τη πεταλιώδη διάταξη. Αν πάλι το κολλαγόνο του οστεοειδούς είναι ελαττωματικό, όπως συμβαίνει στην ατελή οστεογένεση, τα οστά είναι εύθραυστα. Στον άνθρωπο το οστό αποτελείται από μια εξωτερική συμπαγή ζώνη, η οποία αποκαλείται φλοιός, μέσα στην οποία βρίσκεται η δοκιδώδης ή σπογγώδης ζώνη. Ο φλοιός είναι αυτός που δέχεται και ανθίσταται στις δυνάμεις παραμόρφωσης, ενώ το δοκιδώδες οστό δρα σαν ένα πολύπλοκο σύστημα στηριγμάτων. Ο χώρος ανάμεσα στις δοκίδες γεμίζει με λίπος ή ερυθρό μυελό, ο οποίος παράγει τα κύτταρα του αίματος. Η δομική μονάδα του οστού είναι ο οστεώνας, ο οποίος αποτελείται από τους αβέρσιανους

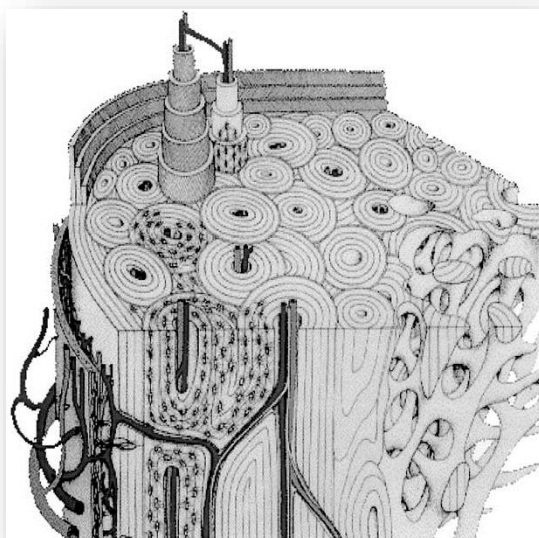
² [Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂]

(harvesian) σωλήνες, μέσα στους οποίους βρίσκονται αιμοφόρα αγγεία και νεύρα, και το οστεοειδές που σχηματίζει πέταλα γύρω του.

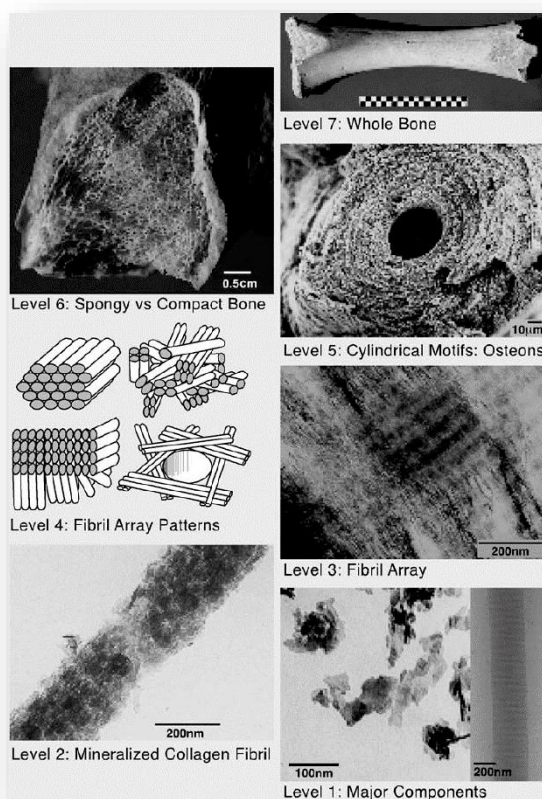
Το οστό περιβάλλεται από ένα «μανδύα» από *ινοκολλαγόνωδη* ιστό ο οποίος αποκαλείται περιόστεο. Το οστεοειδές παράγεται από τις οστεοβλάστες, οι οποίοι επικάθονται στην επιφάνεια του οστού. Οι οστεοβλάστες παράγουν κολλαγόνο και *γλυκοζαμινογλυκάνες* τις οποίες εκκρίνουν σε *κυστίδια* και σχηματίζουν τις ίνες του κολλαγόνου του οστεοειδούς, οι οποίες βρίσκονται μέσα στις *γλυκοαζμινογλυκάνες*. Στην συνέχεια ακολουθεί η ασβεστοποίηση του οστεοειδούς. Η οστεοκαλσίνη δεσμεύει τα ιόντα ασβεστίου ενώ η *αλκαλική φωσφατάση* αυξάνει τοπικά συγκέντρωση φωσφορικών ιόντων και ιόντων ασβεστίου. Τα κυστίδια που παράγουν οι οστεοβλάστες περιέχουν αλκαλική φωσφατάση και δημιουργούν γύρω τους πυρήνες εναπόθεσης αλάτων υδροξυαπατίτη, στους οποίους ο υδροξυαπατίτης συσσωρεύεται γρήγορα και επεκτείνεται κυκλικά μέχρι να συναντήσει άλλες εστίες ασβεστοποίησης. Με παρόμοιο τρόπο δημιουργείται και η *οδοντίνη*. Όταν ο ρυθμός οστεογένεσης είναι φυσιολογικός, τότε η ασβεστοποίηση αρχίζει αμέσως. Η αποσύνθεση του οστού ονομάζεται απορρόφηση και πραγματοποιείται από κύτταρα που ονομάζονται *οστεοκλάστες*. Οι οστεοκλάστες παράγουν κυστίδια που περιέχουν λυσοσωμικά ένζυμα και τα απελευθερώνουν στην οστική επιφάνεια. Τα ένζυμα αυτά υδρολύουν το κολλαγόνο και τις γλυκοζαμινογλυκάνες του οστού, με αποτέλεσμα την αποδόμηση των οργανικών αλάτων που συνδέονται με αυτές. Οι οστεοκλάστες δημιουργούν επίσης όξινο περιβάλλον, το οποίο οδηγεί στη διάσπαση του *υδροξυ-απατίτη*. Στην συνέχεια οι οστεοκλάστες ενδοκυτταρώνουν κάποια από τα προϊόντα της διάσπασης. Στη συνέχεια κινούνται σε άλλη θέση. Η *παραθορμόνη* ενεργοποιεί τους οστεοκλάστες έτσι ώστε να αυξήσει τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα όταν αυτά μειωθούν ενώ η *καλσιτονίνη* τους απενεργοποιεί όταν τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα είναι υψηλά.

1.1. Η ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Η βασική έννοια στη μηχανική των οστών είναι οι δυνάμεις. Λόγω αυτών, τα οστά πήραν την εξελικτική τους μορφή, η οποία αφορά στη φυσιολογική δομή που συναντάμε. Τα οστά είναι συμπαγείς δομές, των οποίων η αρχιτεκτονική είναι εξαιρετικά περίπλοκη (**Εικόνα 5**) και επιτρέπει την καταπόνηση σε μεγαλύτερα επίπεδα σε σχέση με άλλα όργανα του σώματος.



Εικόνα 5. Διαγραμματική παρουσίαση της πολυπλοκότητας του οστού (πηγή: Cowin SC 2001).

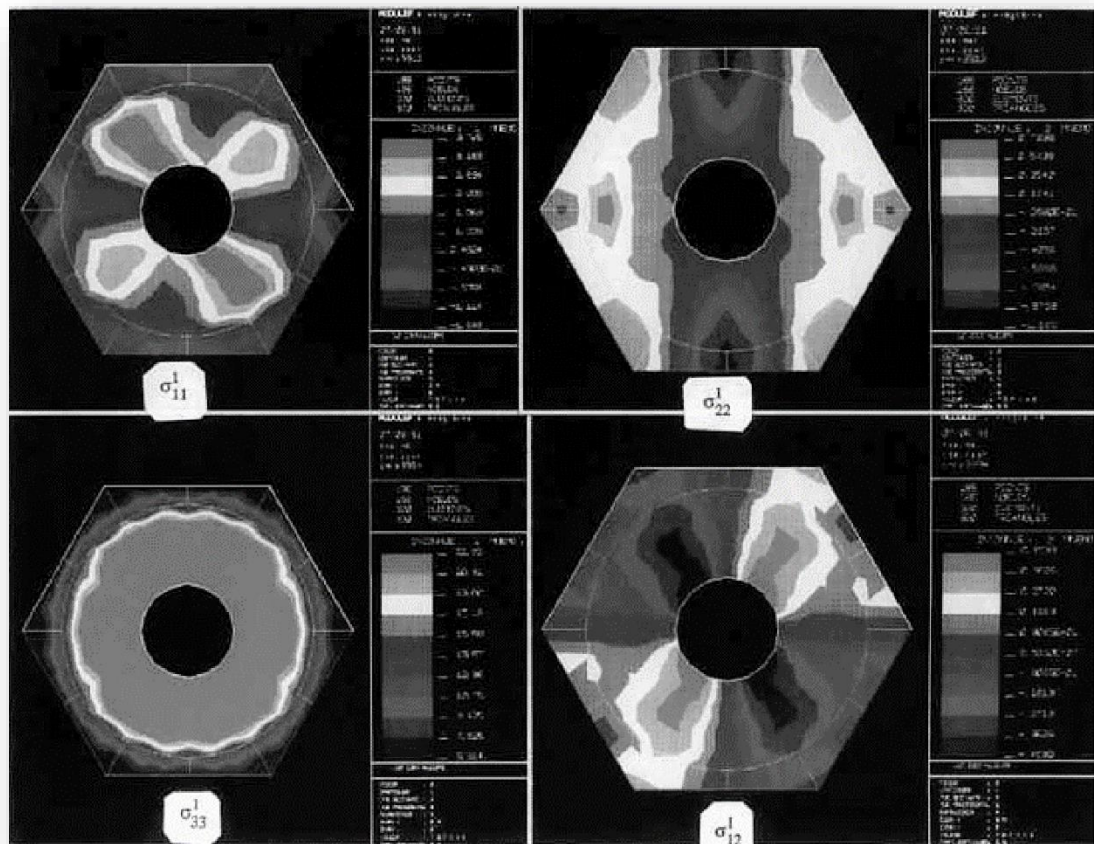


Εικόνα 4. Η ιεραρχική αρχιτεκτονική δομή του οστού (πηγή: Cowin SC 2001).

Τα οστά, από την άποψη της μηχανικής, αποτελούν συνδυαστικές δομές (composite structures), δομές δηλαδή των οποίων οι μηχανικές ιδιότητες δεν προκύπτουν από μια ομοιογενή κατασκευή αλλά αποτελούν ιδιότητες προερχόμενες από τις συσσωρευμένες ιδιότητες πολλών διαφορετικών ανομοιογενών ιστών. Όπως προαναφέραμε τα οστά αποτελούνται κατά βάση από κολλαγόνο και επιμεταλλωτικά ιόντα. Ως συνέπεια αυτού, οι μηχανικές ιδιότητες των οστών εξαρτώνται από αυτά τα στοιχεία. Επίσης, δεν είναι μόνο η φύση των υλικών των οστών αλλά και ο τρόπος με τον οποίο είναι τοποθετημένα μέσα στο οστό. Ειδικότερα είναι γνωστό ότι υπάρχουν επτά ιεραρχικές δομές στην οργάνωση του οστού (**Εικόνα 6**). Ειδικότερα, οι δομές αυτές αφορούν στην αρχιτεκτονική του οστού, που ξεκινά από τα οστεοκύτταρα και το κολλαγόνο και φτάνει μέχρι τις κυλινδρικές δομές του οστίτη ιστού και

τέλος στο οστό ως όργανο. Έχουν γίνει αρκετές μελέτες για την άσκηση των δυνάμεων στα οστικά κύτταρα και πως αυτές επιδρούν στη φυσιολογία τους. Έχει δε δειχθεί ότι είναι τέτοια η αρχιτεκτονική του οστού, ώστε οι ασκούμενες δυνάμεις

οδηγούν σε ομοιόμορφη σχεδόν καταπόνηση, όπως έχει φανεί και από υπολογιστικά μοντέλα (Εικόνα 6).

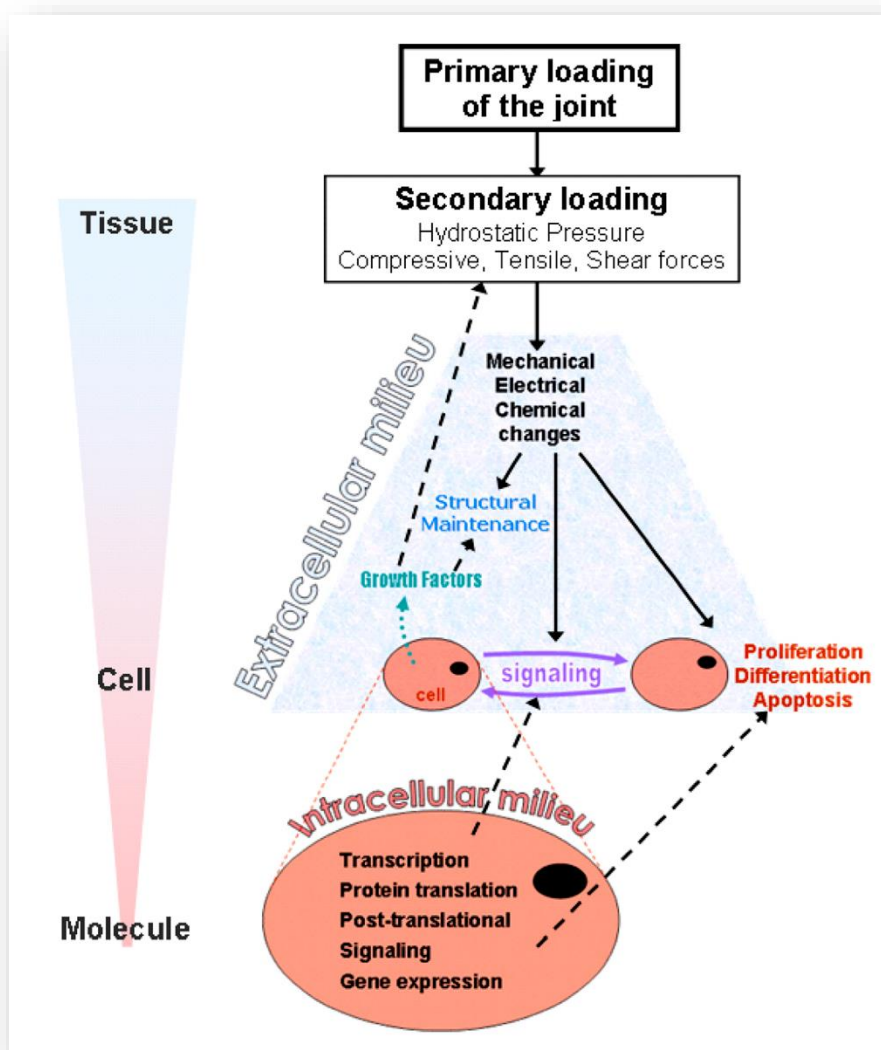


Εικόνα 6. Υπολογιστικό μοντέλο της επίδρασης δυνάμεων στο οστικό κύτταρο και στον περιβάλλοντα χώρο. Περίληψη της επίδρασης των γοναδοτροπινών στη φυσιολογία του οστού και του μεταβολισμού ασβεστίου (πηγή: Cowin SC (2001) και Wagner HD & Weiner S (1992) [11, 12]).

Από τις μελέτες αυτές φάνηκε ότι η εφαρμογή μιας δύναμης 15mPa στον κατακόρυφο άξονα του οστικού κυττάρου, οδηγεί στη μεταφορά της δύναμης αυτής προς το εξωτερικό του κυττάρου και ειδικότερα προς τον εξωκυττάριο χώρο, μεταφέροντας την επίδραση της δύναμης στα παράπλευρα κύτταρα^[12-16]. Εν γένει, το οστό είναι ένα όργανο, το οποίο έχει εξαιρετικά υψηλές αντοχές στη μηχανική καταπόνηση, κάτι που προκύπτει από την εξέλιξή του στο χρόνο και από την επίδραση τόσο της βαρύτητας της γης όσο και από την ανάπτυξη του μυϊκού συστήματος.

1.2. Η ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΤΩΝ ΣΠΟΝΔΥΛΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ ΤΟΥΣ

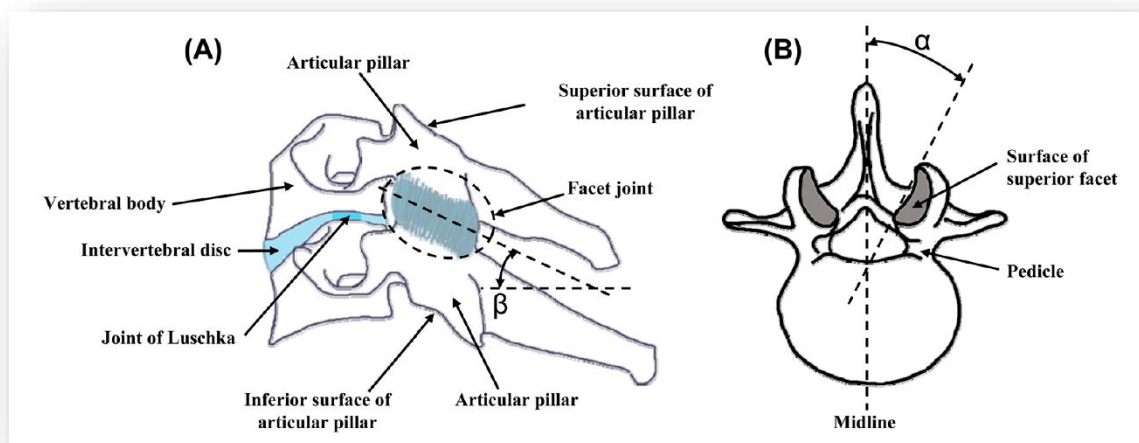
Όπως είδαμε και προηγουμένως, από την άποψη της μηχανικής των οστών, η αρχιτεκτονική τους επιτρέπει την καταπόνηση. Η αντίδραση στην άσκηση δυνάμεων στο οστό, ξεκινά από το μοριακό επίπεδο και επεκτείνεται μέχρι το επίπεδο του ιστού και του οργάνου. Η ιεράρχηση της αντίδρασης από το οστεοκύτταρο μέχρι το οστό παρουσιάζεται στην **Εικόνα 7**.



Εικόνα 7. Η ιεράρχηση της αντίδρασης στο εξωτερικό ερέθισμα άσκησης δύναμης στο οστό. Το γενικό αυτό μοντέλο, ισχύει τόσο για τα οστά των άκρων όσο και για τα οστά της σπονδυλικής στήλης (πηγή: *Jaumard NV et al (2011)*^[17]).

Ακριβώς όσα αναφέραμε παραπάνω, ισχύουν και για τους σπονδύλους (**Εικόνα 8**), όπου μάλιστα οι καταπονήσεις είναι πολύ μεγαλύτερες, αφού οι βαθμοί ελευθερίας του μυοσκελετικού είναι περισσότερες, ήτοι η σπονδυλική στήλη επιτρέπει μεγαλύτερη ελευθερία κινήσεων, σε σχέση π.χ. με το μηρό, όπου οι κινήσεις του οστού είναι λιγότερες (**Εικόνα 9**).

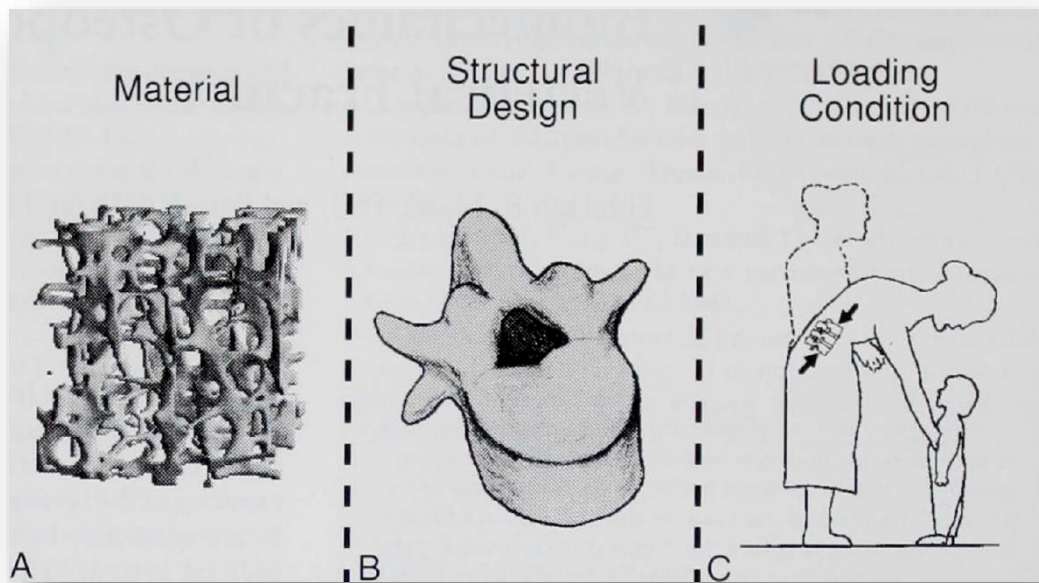
Ως εκ τούτου, η εμφάνιση κατάγματος σε ένα σπόνδυλο είναι συνήθως αποτέλεσμα της αλλαγής στη δομή του^[18].



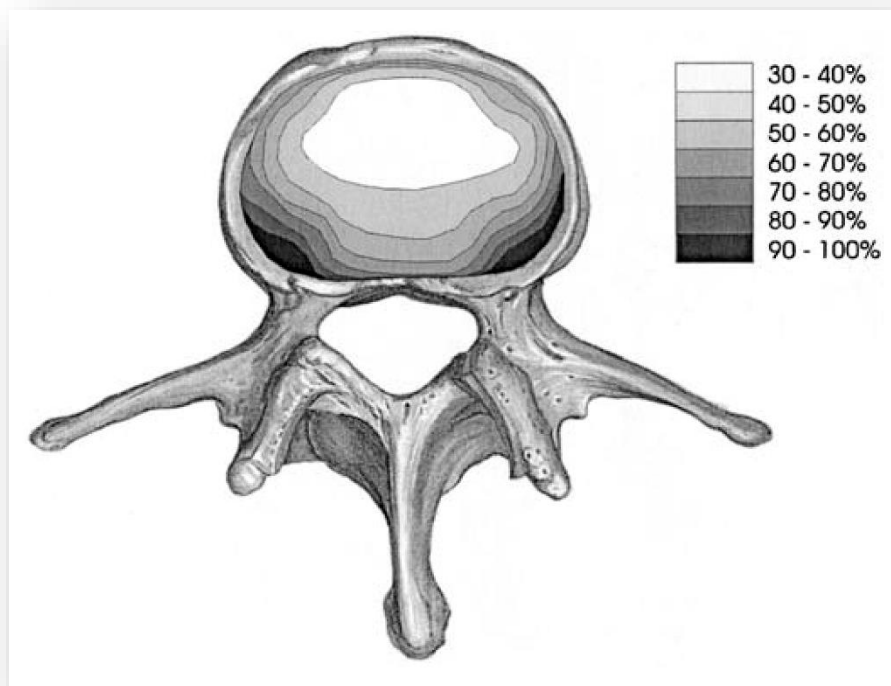
Εικόνα 8. Πλαγιο-μετωπική θεώρηση της δομής του σπονδύλου, όπου φαίνονται τα κύρια μέρη του. Τα μέρη αυτά συμμετέχουν στην καταπόνηση του οστού και στη διαχείριση της άσκησης δύναμης (πηγή: Jaumard NV et al (2011)^[17]).

Η δομή του οστού αλλάζει με το χρόνο και ειδικότερα με την ηλικία, αφού τα δομικά του στοιχεία μεταβάλλονται και ειδικότερα με την παρουσία οστεοπόρωσης.

Οι δυνάμεις στους σπονδύλους μεταφέρονται από το δίσκο ανάμεσα στους σπονδύλους και μοιράζεται στη σπονδυλική στήλη. Βασικά, το μεγαλύτερο φορτίο εφαρμόζεται στο σπογγώδες μέρος του οστού, το οποίο είναι και το ελαστικότερο^[19-22]. Επίσης, έχει δειχθεί ότι εξωτερικές δυνάμεις προς τους σπονδύλους οδηγούν σε μεταφορά της πίεσης προς τα έσω και το μέγιστο της δύναμης, που μπορεί να δεχθεί ο σπόνδυλος είναι συνάρτηση της αρχιτεκτονικής του (**Εικόνα 10**).



Εικόνα 9. Διαγραμματική αναπαράσταση του σπονδύλου, που περιλαμβάνει το σπογγώδες μέρος αυτού, τη δομή του σπονδύλου και τις καταπονήσεις που μπορεί να δεχθεί αυτός (πηγή: *Myers ER & Wilson SE (1997)^[18]*).











Εικόνα 10. Υπολογιστική μοντελοποίηση της μεταφοράς δυνάμεων κατά μήκος του σπονδύλου. Φαίνεται ότι τα μεγαλύτερα επίπεδα πίεσης είναι προς τα έσω του σπονδύλου και ειδικότερα του οπισθοπλάγιου χείλους του σπονδυλικού σώματος (πηγή: *Ferguson SJ & Steffen T (2003)^[23]*).

Σε μελέτες, που έχουν γίνει σε σπονδύλους έχει δειχθεί ότι η καταπόνηση (όπως και η οστική πυκνότητα, γεγονός που προσδίδει γραμμική συσχέτιση) μειώνεται με την ηλικία. Ειδικότερα, έχει δειχθεί ότι από την ηλικία των 25 μέχρι την ηλικία των 75 οι δυνάμεις που μπορούν να προκαλέσουν ζημία μειώνονται από τα 8000N στα 2000N αντίστοιχα³. Σε κάποιες περιπτώσεις έχει δειχθεί ότι ένα κάταγμα, ειδικά σε ηλικιωμένους με οστεοπόρωση, μπορεί να προκληθεί με την άσκηση δύναμης 500N^[18, 24].

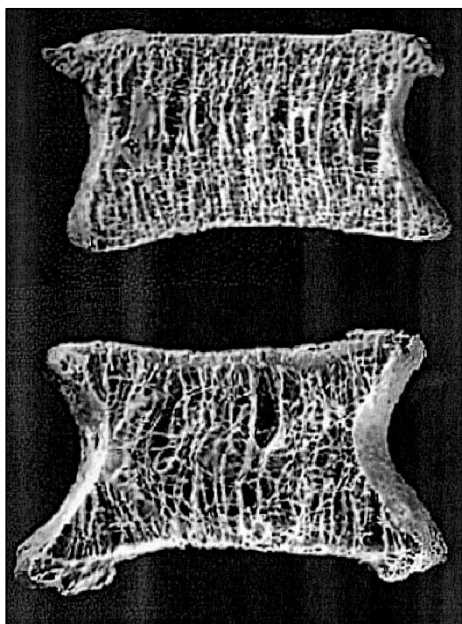
Οι δυνάμεις και η αρχιτεκτονική των σπονδύλων αποτελούν μόνο μέρος της μηχανικής τους και της μηχανικής του οστεοπορωτικού κατάγματος. Από την παρατήρηση αυτή απορρέει το ερώτημα ότι δεν είναι μόνο αρκετό να γνωρίζει κανείς την αρχιτεκτονική, τη γεωμετρία και τη σύσταση των σπονδύλων αλλά και το είδος και μέγεθος των δυνάμεων, που μπορεί να ασκηθούν σε αυτά. Από παλαιότερες μελέτες έχει δειχθεί ότι ακόμα και απλές κινήσεις μπορεί πολλές φορές να επιφέρουν τέτοια καταπόνηση, ώστε να επιφέρουν κατάγματα^[25-27]

(Πίνακας 1).

BMD (g/cm ²)	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
Ανέγερση από καθιστή θέση 	1.5	0.6	0.4	0.3	0.2	0.2	0.2
Ανύψωση βάρους 15kg από όρθια θέση 	2.6	1.1	0.7	0.5	0.4	0.3	0.3
Ανύψωση βάρους 15kg από χαμηλή θέση 	2.1	0.9	0.6	0.4	0.3	0.3	0.2
Ανύψωση βάρους 30kg από όρθια θέση 	3.7	1.5	1.0	0.7	0.6	0.5	0.4
Ανύψωση βάρους 30kg από χαμηλή θέση 	3.0	1.3	0.8	0.6	0.5	0.4	0.3
Άνοιγμα παράθυρου με δύναμη 50N 	1.1	0.5	0.3	0.2	0.2	0.1	0.1
Άνοιγμα παράθυρου με δύναμη 100N 	1.4	0.6	0.4	0.3	0.2	0.2	0.2
Δέσιμο κορδονιών από καθιστή θέση 	1.4	0.6	0.4	0.3	0.2	0.2	0.2

Πίνακας 1. Διαγραμματική αναπαράσταση του σπονδύλου, που περιλαμβάνει το σπογγώδες μέρος αυτού, τη δομή του σπονδύλου και τις καταπονήσεις που μπορεί να δεχθεί αυτός. Οι σκούρες, σκιασμένες περιοχές αφορούν στον αυξημένο σχετικό κίνδυνο (πηγή: *Myers ER & Wilson SE (1997)*^[18, 25-27]).

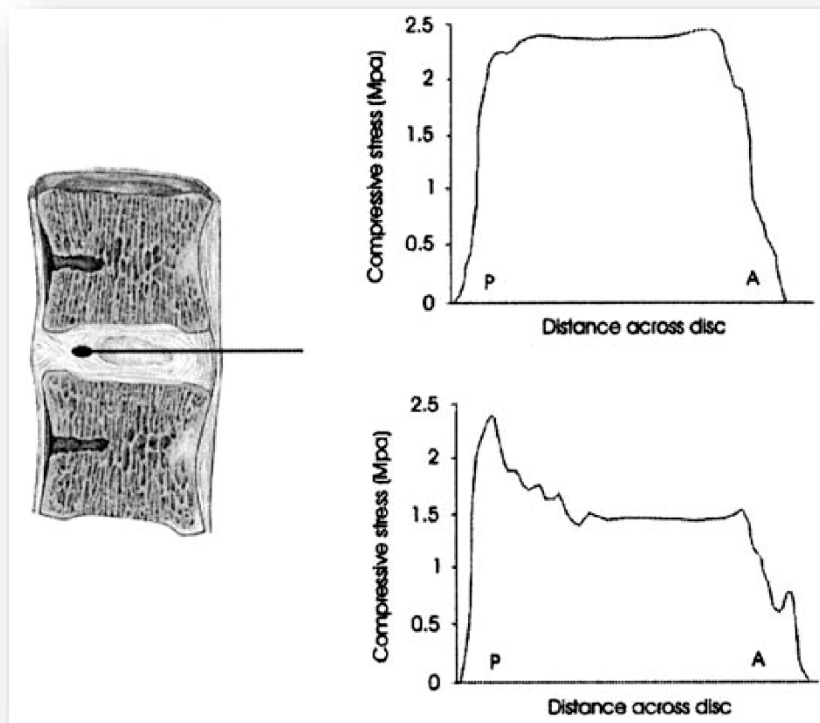
³ Για να δώσουμε μια τάξη μεγέθους των δυνάμεων αυτών, ένας άνδρας αν ζυγίζει 100 kg (ήτοι 1000N) αν σκύψει τη μέση του, οι δυνάμεις που ασκούνται σε αυτήν ανέρχονται στα 5000N.



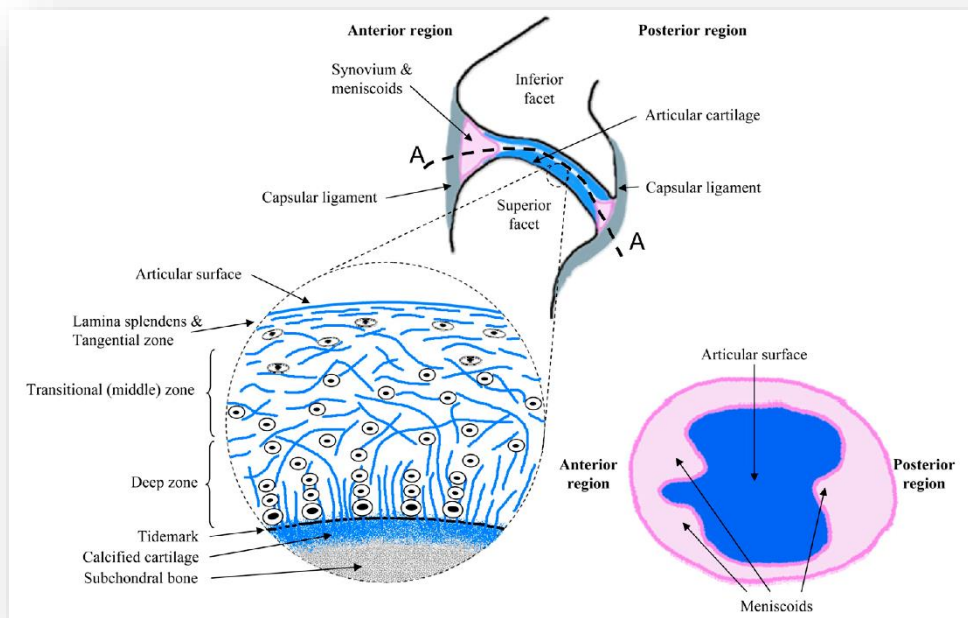
Εικόνα 11. Η μεταβολή του οστίτη ιστού σε σπόνδυλο, λόγω της οστεοπόρωσης. Παρατηρείται σημαντική μείωση του (πηγή: *Ferguson SJ & Steffen T owin SC* (2003)).

Όπως φαίνεται στον προηγούμενο πίνακα (**Πίνακας 1**), στην περίπτωση παρουσίας οστεοπόρωσης, ο σχετικός κίνδυνος (Relative Risk) είναι μεγάλος, ακόμα και με μικρές, συνήθεις κινήσεις ή δραστηριότητες. Αν μάλιστα λάβει κανείς υπόψη τις δομικές αλλαγές, που προκύπτουν στους σπονδύλους, μπορεί πολύ εύκολα να καταλάβει πόσο αυξάνεται ο σχετικός κίνδυνος κατάγματος. Έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, ότι οι αλλαγές παρατηρούνται ειδικά στο σπογγώδη ιστό του σπονδύλου (**Εικόνα 11**).

Σε μελέτες, που αφορούσαν στη μέτρηση της καταπόνησης των σπονδύλων μετά την επίδραση δύναμης, είχε δειχθεί ότι αλλάζει και η καταπόνηση των δίσκων μεταξύ των σπονδύλων. Ειδικότερα, στον υγιή σπόνδυλο οι ασκούμενες δυνάμεις επιδρούν περισσότερο στο κέντρο του δίσκου ενώ με την πάροδο του χρόνου η ίδια καταπόνηση μεταφέρεται προς την περιφέρεια. Η μηχανική αυτή είναι ακόμα ένα αίτιο για τα προκαλούμενα κατάγματα με την πάροδο του χρόνου^[23]. Οι ίδιες μετρήσεις έδειξαν ότι κατά την ηλικία επέρχεται μια μείωση κατά 50% της υδροστατικής αντοχής των δίσκων με ταυτόχρονη μείωση του πάχους του πυρήνα τους και αύξηση του πάχους της περιφέρειάς τους. Αυτή η αλλαγή, οδηγεί σε νέα διαμόρφωση του δίσκου με επικείμενη διαφορά μεταφοράς δύναμης στο σπόνδυλο^[23, 28] (**Εικόνα 12**), ο οποίος παρουσιάζεται με καλύτερη λεπτομέρεια στην **Εικόνα 13**.



Εικόνα 12. Το μοτίβο της άσκησης δυνάμεων στο δίσκο (αριστερά). Στον υγιή δίσκο οι δυνάμεις που ασκούνται ισοκατανέμονται και έτσι η επιβάρυνση είναι ομοιόμορφη (επάνω). Αντίθετα στον τροποποιημένο δίσκο (κάτω) οι δυνάμεις που ασκούνται μετακινούνται προς την περιφέρεια με αποτέλεσμα τη διαφορά στη διαφορετική καταπόνηση του δίσκου (πηγή: *Ferguson SJ & Steffen T (2003)*^[23, 28]).



Εικόνα 13. Λεπτομερής αναπαράσταση του δίσκου μεταξύ των σπονδύλων (πηγή: *Ferguson SJ & Steffen T (2003)*^[23, 28]).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 -ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

Η οστεοπόρωση (**Εικόνα 14**) διαιρείται σε ορισμένες υποκατηγορίες, και αυτές αφορούν α) στην *ιδιοπαθή οστεοπόρωση*, που παρουσιάζεται σε παιδιά και νέους, χωρίς γονιδιακό υπόβαθρο, αγνώστου αιτιολογίας και μικρής διάρκειας, β) στην *πρωτοπαθή οστεοπόρωση*, η οποία αφορά στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση και τη γεροντική οστεοπόρωση, γ) στη *δευτεροπαθή οστεοπόρωση*, η οποία προκαλείται πάντοτε από συγκεκριμένη πάθηση, όπως η νόσος του *Cushing*, ο *διαβήτης*, ο *υπερπαραθυρεοειδισμός*, η χρήση κορτικοειδών, η *δρεπανοκυτταρική αναιμία*, το *πολλαπλούν μυέλωμα*, η παρατεταμένη ακινητοποίηση, κ.ά. Μια άλλη κατηγορία της οστεοπόρωσης αφορά στην τοπική οστεοπόρωση, στην οποία ανήκουν η οστεοπόρωση μετά από ακινητοποίηση καταγμάτων, η οστεοπόρωση ή οστική ατροφία *Sudeck* (*αλγοδυστροφία*), η ιδιοπαθής παροδική οστεοπόρωση μιας άρθρωσης, κυρίως του ισχίου κ.ά.

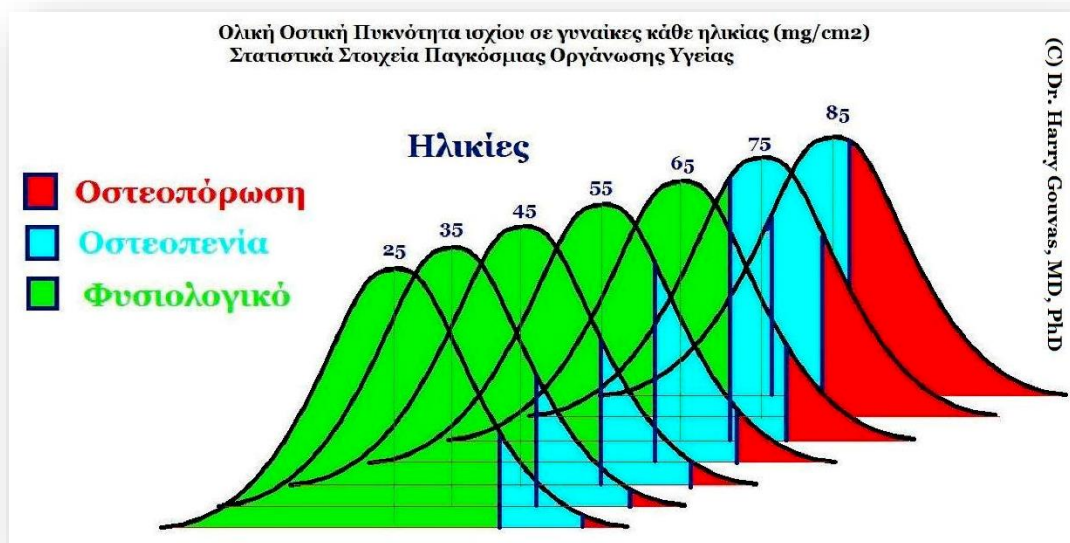


Εικόνα 14. Το φυσιολογικό και το οστεοπορωτικό οστό (πηγή: <http://www.webmd.com/osteoporosis/ss/slideshow-osteoporosis-overview>).

2.1. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Όπως είπαμε παραπάνω, η αιτιολογία της παθογένεσης της οστεοπόρωσης, είναι κατά βάση άγνωστη. Από την άλλη πλευρά, η αιτία που καθιστά αναγκαία την κλινική εκτίμηση της οστεοπόρωσης είναι η προσπάθεια αποφυγής της εμφάνισης των καταγμάτων χαμηλής βίας. Είναι σαφές ότι μέσα στο γενικό όρο οστεοπόρωση περικλείονται πολλά νοσήματα-σύνδρομα-καταστάσεις που ως αποτέλεσμα έχουν το εύθραυστο οστό. Η κλινική εκτίμηση για οστεοπόρωση, ουσιαστικά επιβάλλει την υποβολή τους σε πλήρη κλινικοεργαστηριακό, διαφοροδιαγνωστικό έλεγχο, με σκοπό την ταυτοποίηση της νοσηρής τους κατάστασης, ώστε να είναι εφικτή η αιτιολογική της θεραπεία. Κατά την εκτίμηση αυτή, αξιολογούνται συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου, που επιδημιολογικά έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται αιτιολογικά με τα κατάγματα χαμηλής βίας. Οι παράγοντες αυτοί, που μπορεί να είναι ανθρωπομετρικοί, κληρονομικοί, παθογενετικοί, φαρμακευτικοί και τρόπου ζωής, έχουν σχετισθεί με την οστεοπόρωση. Ορισμένοι από αυτούς, που συμμετέχουν παθογενετικά στην ανάπτυξη της, σχετίζονται ευθέως και με την συχνότητα των καταγμάτων. Οι διατροφικοί παράγοντες και ο τρόπος ζωής (με εξαίρεση το κάπνισμα και την κατάχρηση οινόπνευματος) είναι μικρότερης σημασίας, καθώς δεν έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν την συχνότητα των καταγμάτων^[29-33]. Οι παράγοντες κινδύνου (Risk factors) για οστεοπόρωση διακρίνονται σε: α) *Πρωτογενείς* και β) *Δευτερογενείς*. Στους πρωτογενείς κατατάσσονται α) η ελαττωμένη οστική μάζα κατά την ηλικία όπου η οστική μάζα πρέπει να φθάνει στις μέγιστες τιμές και β) ο αυξημένος ρυθμός οστικής απώλειας. Η οστεοπόρωση βασικά προκαλείται από τη διαταραχή στην ισορροπία ανάμεσα στην οστεοπαραγωγή και την οστική αποδόμηση που συνεχίζεται δια βίου στον ανθρώπινο σκελετό. Φυσιολογικά η οστική μάζα (πυκνότητα) αυξάνεται προοδευτικά όσο ο σκελετός αναπτύσσεται και εξακολουθεί να αυξάνεται μέχρι την ηλικία των 35 περίπου ετών, οπότε φθάνει στο μέγιστο επίπεδο. Η κορυφαία αυτή οστική μάζα (peak bone mass) επηρεάζεται σημαντικά από τη διατροφή, το φύλο, τη φυλή, τη μυϊκή άσκηση και βεβαίως τη φυσιολογική λειτουργία των διαφόρων οργάνων του σώματος. Έτσι η κορυφαία οστική μάζα στους άνδρες είναι 20-30% μεγαλύτερη παρά στις γυναίκες (**Εικόνα 15**) και 10-20% μεγαλύτερη στη μαύρη φυλή σε σχέση προς τη λευκή. Μετά την ηλικία των 35 περίπου ετών αρχίζει βαθμιαία απώλεια οστικής

μάζας που αποτελεί φυσιολογικό φαινόμενο και συνεχίζεται με διακυμάνσεις σε όλη την υπόλοιπη ζωή.

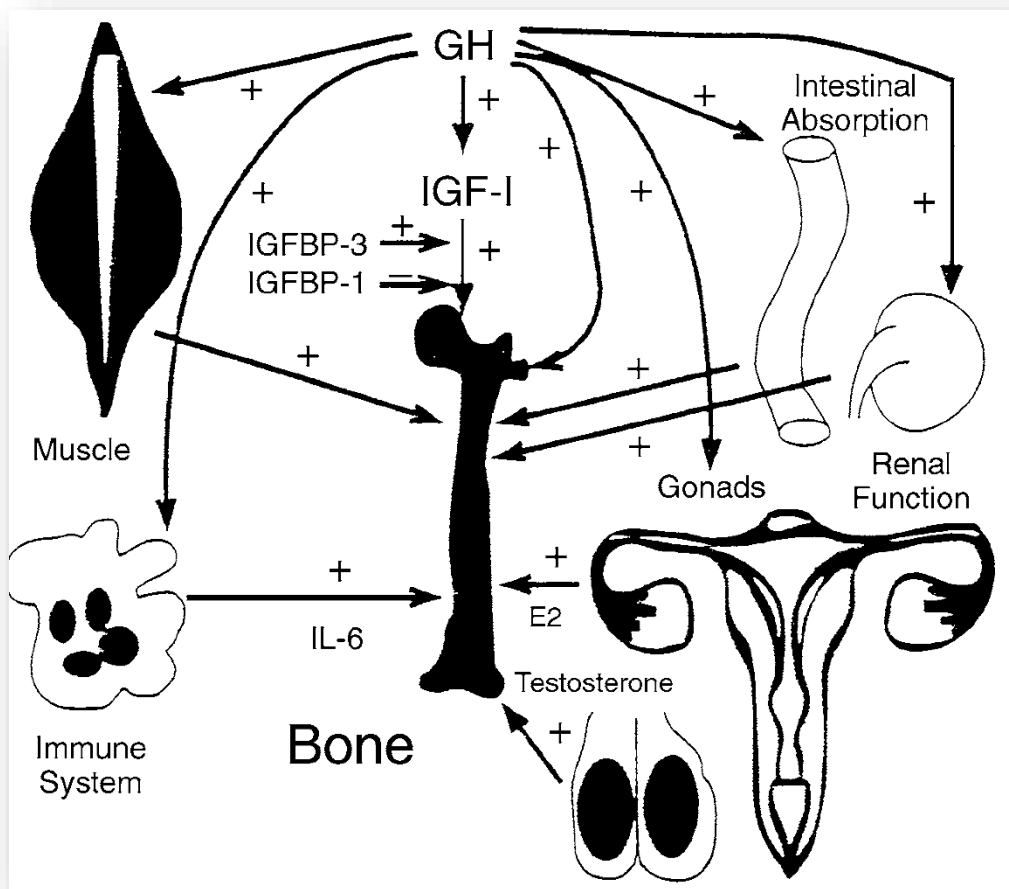


Εικόνα 15. Ολική οστική πυκνότητα ισχίου σε γυναίκες κάθε ηλικίας (πηγή: <https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%9F%CF%83%CF%84%CE%B5%CE%BF%CF%80%CF%8C%CF%81%CF%89%CF%83%CE%B7>)

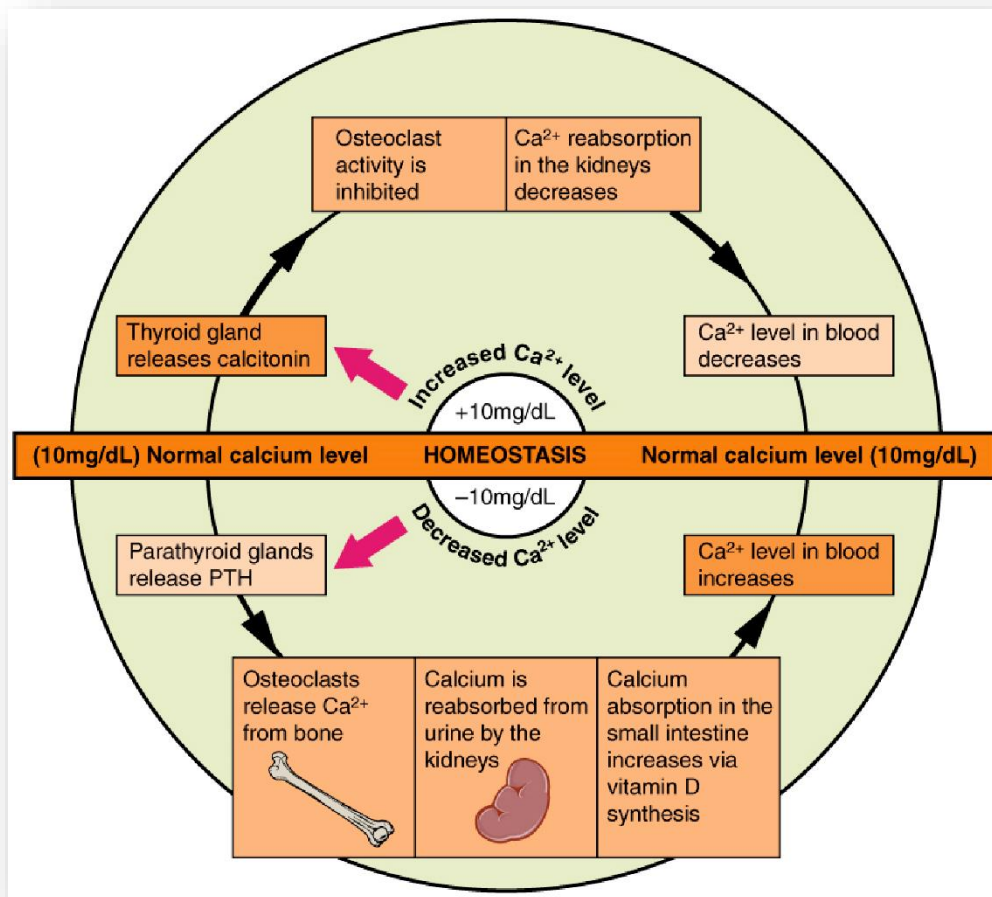
Ο ρυθμός απώλειας είναι αρχικά ίδιος στους άνδρες και στις γυναίκες και κυμαίνεται από 0.3-0.5% το χρόνο. Το φυσιολογικό αυτό ρυθμό απώλειας ακολουθεί στις γυναίκες μια φάση επιταχυνόμενης οστικής απώλειας της τάξεως του 2-3% το χρόνο, που αρχίζει στην περίοδο της εμμηνόπαυσης και συνδέεται στενά με την ελάττωση του επιπέδου των οιστρογόνων στο αίμα. Η φάση αυτή, σύμφωνα με τις υπάρχουσες μέχρι σήμερα γνώσεις, διαρκεί 6-10 χρόνια, οπότε επανέρχεται σε βραδύ ρυθμό οστικής απώλειας που φθάνει το 0.3-0.5%. Σε μερικές γυναίκες (20%) ο ρυθμός οστικής απώλειας είναι μεγαλύτερος του 3% (έως 7%) (*fast bone losers*). Στις γυναίκες αυτές η οστεοπόρωση πρέπει έγκαιρα να διαγνωσθεί και να αντιμετωπισθεί. Όταν η κορυφαία οστική μάζα (πυκνότητα) είναι μεγάλη και ο ρυθμός οστικής απώλειας φυσιολογικός, δε δημιουργείται οστεοπόρωση. Οστεοπόρωση δημιουργείται, όταν η οστική μάζα ενός ατόμου που φθάνει το μέγιστο στην ηλικία των 35 περίπου ετών είναι χαμηλή ή όταν ο ρυθμός οστικής απώλειας είναι αυξημένος ή υπάρχει συνδυασμός και των δύο. Γι' αυτό η φιλοσοφία της σύγχρονης αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης συγκεντρώνεται στους δύο αυτούς στόχους, δηλαδή τη μεγιστοποίηση της κορυφαίας οστικής μάζας (πρωτογενής πρόληψη) και την ελαχιστοποίηση των

οστικών απωλειών (δευτερογενής πρόληψη). Τελευταία φαίνεται ότι εκτός από το επίπεδο της οστικής μάζας σημασία έχει και η ποιότητα του οστού στη μάζα που μένει. Στους *δευτερεύοντες παράγοντες* κινδύνου συμπεριλαμβάνονται αίτια, όπως: α) η εμμηνόπαυση στις γυναίκες, είτε αυτή αφορά στη φυσιολογική είτε στη χειρουργική, όπου προκαλείται λόγω ελάττωσης του επιπέδου των οιστρογόνων, καθώς επίσης και η ανδρόπαυση στους άνδρες (**Εικόνα 16**). Ο ρόλος των οιστρογόνων εκτός από βασικές ορμόνες του αναπαραγωγικού συστήματος φαίνεται ότι είναι σημαντικός και στο μεταβολισμό των οστών. Οι γυναίκες μετά από ωθηκεκτομή ή εμμηνόπαυση διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για οστεοπόρωση. Ήδη από το 1940 έχει αποδειχθεί ότι συνδετικός κρίκος της ιδιοπαθούς οστεοπόρωσης και της εμμηνόπαυσης ήταν η παθολογική έλλειψη των οιστρογόνων. Βέβαια το γεγονός ότι γυναίκες προεμμηνοπαυσιακές παρουσίαζαν ταχεία απώλεια οστικής μάζας κατά τη διάρκεια θεραπείας με αναστολείς αρωματάσης ενώ όλες οι ασθενείς μετά από ωθηκεκτομή δεν παρουσιάζουν οστεοπόρωση, δείχνει ότι υπάρχει παραγωγή οιστρογόνων και εκτός ωθηκών. Απόδειξη αποτελεί και η χρήση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης ως πρόληψη ή και θεραπεία οστεοπόρωσης αποκαθιστώντας την αποσύζευξη της οστικής ανακατασκευής. Ο υποδοχέας των οιστρογόνων (ER) και τα σηματοδοτικά του μονοπάτια αποτελούν θεραπευτικό στόχο για την οστεοπόρωση. Εκεί δρουν και οι εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων (SERMS) που ανάλογα με το όργανο στόχος παρουσιάζουν είτε αγωνιστική είτε ανταγωνιστική δράση. Οι πιο γνωστές θέσεις δράσεις των οιστρογόνων στα οστά είναι οι οιστρογονικοί υποδοχείς A και B (ERa, ERb) για τους οποίους θα γίνει εκτενέστερη αναφορά παρακάτω. Μια πιθανή ενδιαφέρουσα θέση είναι τα T-λεμφοκύτταρα που παράγουν τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων A (TNFa) χωρίς να είναι ακόμα εξακριβωμένο αν αυτή η δράση είναι άμεση στα λεμφοκύτταρα ή έμμεση μέσω ενδιάμεσων κυττάρων. Φαίνεται επίσης ότι τα οιστρογόνα δρουν απευθείας στους οστεοκλάστες αυξάνοντας την έκφραση του συνδέτη Fas που οδηγεί με αυτοκρινικό τρόπο στην έναρξη της απόπτωσης των οστεοκλαστών. Στους οστεοβλάστες υπάρχουν ενδείξεις ότι τα οιστρογόνα δρουν στα προγονικά κύτταρα, στους προοστεοβλάστες, αυξάνοντας τον ρυθμό πολλαπλασιασμού τους. Επίσης αυξάνουν την έκκριση της οστεοπροτεγερίνης (OPG) αναστέλλοντας έτσι την οστεοκλαστογένεση. Τέλος τα οιστρογόνα καταστέλλουν την απόπτωση τόσο των οστεοβλαστών όσο και των οστεοκυττάρων^[34, 35].

, β) στη χρόνια ανεπαρκή πρόσληψη ασβεστίου αλλά και ανεπαρκή απορρόφησή του από το έντερο και καθήλωσή του στα οστά (κυρίως λόγω έλλειψης βιταμίνης D) (**Εικόνα 17**), γ) ο περιορισμός της φυσιολογικής κίνησης (βάδισμα, τρέξιμο), που είναι αποτέλεσμα της μηχανοποίησης του σύγχρονου τρόπου ζωής (αυτοκίνητα, ηλεκτρικά πλυντήρια, ηλεκτρικές σκούπες, πλυντήρια πιάτων κτλ.), στερεί το μυοσκελετικό σύστημα από το σπουδαιότερο ερέθισμα που συμβάλλει στη διάπλαση και ανακατασκευή του σκελετού σε όλη τη διάρκεια της ζωής. Αυτό το ερέθισμα αφορά στην αντίσταση στο μυϊκό σύστημα και στη βαρύτητα.



Εικόνα 16. Περίληψη της επίδρασης των γοναδοτροπινών στη φυσιολογία του οστού και του μεταβολισμού ασβεστίου (πηγή: Cowin SC 2001⁽¹¹⁾).



Εικόνα 17. Ο μεταβολισμός του ασβεστίου (πηγή: <https://en.wikipedia.org/wiki/Osteoporosis>)

Στον αντίποδα, όμως, η υπερβολική άσκηση σε νέα κορίτσια, αθλήτριες, μπορεί να προκαλέσει αμηνόρροια με αποτέλεσμα ελάττωση τις οστικής πυκνότητας, δ) η αυξημένη κατανάλωση πρωτεϊνών (κρεατοφαγία), η οποία αυξάνει την αποβολή ασβεστίου από τα ούρα. Ειδικότερα, ο παράγοντας αυτός εξηγεί τη μεγαλύτερη συχνότητα οστεοπόρωσης στις χώρες της Δύσης, ε) υπάρχουν σήμερα σαφείς ενδείξεις ότι σε καπνίστριες γυναίκες (και άνδρες) ο ρυθμός οστικής απώλειας είναι αυξημένος με αποτέλεσμα *αυξημένη συχνότητα καταγμάτων στους σπονδύλους*. Το τελευταίο πιθανώς οφείλεται σε: i) επιτάχυνση καταστροφής των οιστρογόνων στις γυναίκες, ii) ελάττωση της δραστηριότητας των οστεοβλαστών iii) πρόωρη εμμηνόπαυση και iv) αγγειοσύσπαση και μείωση παροχής αίματος στους σπονδύλους, στ) η κατάχρηση οινοπνευματωδών ποτών συνδυάζεται πολύ συχνά με οστεοπόρωση τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες. Αυτό οφείλεται πιθανώς σε άμεση τοξική δράση του οινοπνεύματος πάνω στους οστεοβλάστες καθώς και στην ελάττωση

της απορρόφησης του ασβεστίου από το έντερο, επειδή το οινόπνευμα επηρεάζει τον μεταβολισμό της βιταμίνης D, ζ) η κατάχρηση καφέ, τσαγιού, επειδή προκαλούν ασβεστιουρία, η) η οστεοπόρωση είναι συχνότερη στις γυναίκες παρά στους άνδρες, θ) παρατηρείται συχνότερα στους λευκούς παρά στους μαύρους, επειδή οι τελευταίοι έχουν μεγαλύτερη οστική μάζα, ι) υπάρχουν οικογένειες με πολλά μέλη που πάσχουν από οστεοπόρωση χωρίς να διαπιστώνεται παθολογική αιτία, κ) η οστεοπόρωση είναι συχνότερη σε μικρόσωμες λεπτές γυναίκες, με ξανθά μαλλιά και λεπτή επιδερμίδα. Σπάνια παρατηρείται σε παχιές γυναίκες. Το αυξημένο σωματικό βάρος ελαττώνει το ρυθμό οστικής απώλειας, ι) λόγω μηχανικής επιβάρυνσης της σπονδυλικής στήλης και των κάτω άκρων και ii) επειδή μεγάλες ποσότητες λίπους συμβάλλουν στη μετατροπή των επινεφριδιακών ανδρογόνων σε οιστρογόνα, λ) η παρατήρηση της σημασίας της βαρύτητας έγινε στους αστροναύτες, όπως αναφέραμε και στην εισαγωγή, οι οποίοι είχαν οστική απώλεια της τάξεως του 1 % την εβδομάδα, παρά τις πολλές άλλες δραστηριότητές τους και την επαρκή πρόσληψη Ca^{+2} .

Η οστεοπόρωση - όπως και η υπέρταση - εξελίσσεται προοδευτικά για μακρό χρονικό διάστημα χωρίς κλινικές εκδηλώσεις. Έχει χαρακτηριστικά λεχθεί ότι «αν η υπέρταση είναι ο ύπουλος δολοφόνος, η οστεοπόρωση είναι ο ύπουλος κλέφτης».

2.2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

Η διάγνωση της οστεοπόρωσης, και ειδικότερα η έγκαιρη διάγνωση είναι από τα βασικά όπλα στην αντιμετώπιση της.

2.2.1. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

Τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά της οστεοπόρωσης αφορούν σε διάχυτους, επίμονους, ήπιας έντασης πόνους στην πλάτη (ραχιαλγία), ιδιαίτερα σε γυναίκες άνω των 45 ετών, ή στην οσφυϊκή χώρα (οσφυαλγία) και αποτελούν τις πρώτες κλινικές εκδηλώσεις. Συχνά εκλαμβάνονται ως ψύξη και δεν γίνεται διάγνωση. Μερικές φορές μεσολαβούν οξέα επώδυνα επεισόδια που οφείλονται σε μικροδοκιδικά κατάγματα ιδίως στους θωρακικούς σπονδύλους. Ο πόνος σ' αυτές τις περιπτώσεις επεκτείνεται θωρακικά κατά μήκος των πλευρών, δεν βελτιώνεται με την κατάκλιση και υποχωρεί μετά 3-4 εβδομάδες. Έρευνες στις

Η.Π.Α. έδειξαν ότι η οστεοπόρωση είναι υπεύθυνη για την οσφυαλγία στο 15% των ατόμων ηλικίας άνω των 50 ετών και στο 50% εκείνων που πέρασαν τα 75. Καθώς η πάθηση προχωρεί, οι κινήσεις της σπονδυλικής στήλης περιορίζονται σε μεγάλο βαθμό και είναι επώδυνες. Αρκετά συχνά σε μεγάλης ηλικίας άτομα παρατηρείται προοδευτική παραμόρφωση της ΣΣ σε κάμψη (χαρακτηριστική κύφωση). Πολλές φορές αιφνίδιος πόνος στη θωρακική ή οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, κατά τη διάρκεια μιας φυσιολογικής κίνησης ή άρσης μικρού βάρους, αποτελεί την πρώτη κλινική εκδήλωση, που οδηγεί σε έλεγχο και διάγνωση της πάθησης με την αποκάλυψη ενός συμπίεστικού κατάγματος. Το κάταγμα αυτό μπορεί να αφορά σε ένα ή περισσότερους σπονδύλους, οπότε: α) Οδηγεί σε ελάττωση του ύψους του ατόμου που μπορεί προοδευτικά να φθάσει τα 10 ή και 20 εκ. β) Εφόσον η εντόπιση είναι στη θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης, προκαλεί μόνιμη παραμόρφωση σε πρόσθια κάμψη (κύφωση). Η κύφωση σε ακραίες περιπτώσεις μπορεί να φέρει το θώρακα σε επαφή με τις λαγόνιες ακρολοφίες, γ) δημιουργεί παραλυτικό ειλεό σε σπάνιες περιπτώσεις, αν το κάταγμα εντοπίζεται στη θωρακοοσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης λόγω ερεθισμού από το οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα. Εκτός από τα κατάγματα της σπονδυλικής στήλης η οστεοπόρωση είναι αιτία, στο μεγαλύτερο ποσοστό (70%), των διατροχαντηρίων καταγμάτων και εκείνων του αυχένος του μηριαίου, καθώς και των καταγμάτων του περιφερικού άκρου της κερκίδας ή του κεντρικού άκρου του βραχιονίου. Δεν πρέπει όμως να λησμονείται ότι σημαντικό ρόλο στην πρόκληση αυτών των καταγμάτων παίζουν οι συχνές πτώσεις στα ηλικιωμένα άτομα, λόγω της διαταραχής της ισορροπίας και της μυϊκής ασυνέργειας. Το 20-30% των κρεβατιών στις ορθοπαιδικές κλινικές καταλαμβάνεται από ηλικιωμένα άτομα με κάταγμα διατροχαντήριο ή αυχένος μηριαίου, γεγονός το οποίο προσδιορίζει την έκταση των οικονομικών και κοινωνικών επιπτώσεων από την οστεοπόρωση.

2.2.2. ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

Πριν από το έτος 1986 η Οστεοπόρωση διαγιγνώσκετο μόνο με την κλινική εικόνα και ορισμένες ακτινογραφίες. Θα έπρεπε να υπάρχει κάποιο παθολογικό κάταγμα ή να ελεγχθούν κάποιοι οστικοί ακτινολογικοί δείκτες στη σπονδυλική στήλη ή στην κερκίδα. Οι μέθοδοι αυτές καταργήθηκαν πλέον ως επισφαλείς. Η διάγνωση σήμερα της Οστεοπόρωσης γίνεται με τη χρήση *Οστεοπυκνομετρίας με διπλή*

Φωτονιακή Απορροφησιομέτρηση (DXA). Η τεχνική αυτή ονομάζεται *διπλής ενέργειας απορροφησιομετρία με ακτίνες Χ (Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA))*. Η ακτινολογική αυτή εκτίμηση, γίνεται με ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία (ελάχιστη ιοντίζουσα ακτινοβολία) στην Οσφυϊκή Μοίρα της Σπονδυλικής Στήλης ή στο Ισχίο (διαφορετικά αποτελέσματα). Η μέθοδος χρησιμοποιείται ως προγνωστική και ειδικότερα σε ομάδες, οι οποίες είναι υψηλού κινδύνου, όπως ε όλες τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ηλικίας μέχρι των 65 ετών που παρουσιάζουν έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου για οστεοπορωτικό κάταγμα (πλην της εμμηνόπαυσης), σε γυναίκες άνω των 65 ετών ανεξάρτητα από τους παράγοντες κινδύνου που παρουσιάζουν, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έχουν υποστεί κάποιο κάταγμα (για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση και να προσδιοριστεί η βαρύτητα της νόσου), σε γυναίκες που θα υποβληθούν σε θεραπεία για Οστεοπόρωση, εάν η οστική πυκνομέτρηση πρόκειται να βοηθήσει στην απόφαση, σε γυναίκες που ακολούθησαν θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα για μεγάλο χρονικό διάστημα, σε άνδρες, που έχουν παθολογικό νόσημα συνδεδεμένο με οστεοπόρωση (πχ υπερθυρεοειδισμός, χρήση κορτιζόνης, σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική ανεπάρκεια, σύνδρομο δυσαπορροφήσεως, ηπατική ανεπάρκεια, κατάχρηση αλκοόλ, κατάχρηση τσιγάρου, παρατεταμένη καθιστική ζωή, κλπ.) και σε γυναίκες και παιδιά που έχουν έναν από τους παραπάνω παθολογικούς λόγους.

Με την πρωτοεμφάνιση της ακτινολογικής διάγνωσης της οστεοπόρωσης, η αρχική οδηγία αφορούσε στη χρήση της μεθόδου ανά έτος. Το 2009 μελέτες πρότειναν τη χρήση της μεθόδου κάθε τρία έτη^[36]. Επιπροσθέτως, από το έτος 2001, έγινε προσπάθεια να διατυπωθεί μια σχέση μεταξύ της ηλικίας, του βάρους και της οστεοπόρωσης. Η σχέση που προέκυψε διατυπώθηκε ως:

$X=(B-A)\times 0.2^4$. Ο δείκτης αυτός μπορεί να πάρει τρεις τιμές: $X>1$ (υγιής), $1>X>-3$ (χρεία εξετάσεως) και $X<-3$ (οστεοπόρωση). Μέχρι σήμερα έχει φανεί ότι ο υπολογισμός αυτός προσεγγίζει με σχετική ακρίβεια την παρουσία οστεοπόρωσης.

⁴ Επεξήγηση όρων: *X*: δείκτης οστεοπόρωσης, *B*: Βάρος (kg), *A*: Ηλικία (έτη).

2.2.3. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗΣ

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει κάποια εργαστηριακή μέθοδος, με την οποία να μπορεί να διαγνωσθεί η οστεοπόρωση. Αντίθετα, υπάρχει μια σειρά από εργαστηριακά ευρήματα, τα οποία συνδυαστικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να δώσουν την κλινική εικόνα ή την κατάσταση της οστεοπόρωσης. Οι δείκτες αυτοί καλούνται δείκτες οστικής απορρόφησης και περιλαμβάνουν α) το καρβοξυτελικό προπεπτίδιο προκολλαγόνου τύπου I, το οποίο είναι το ενδιάμεσο προϊόν σύνθεσης Κολλαγόνου (μέτρηση στον ορό), β) το Αμινοτελικό προπεπτίδιο προκολλαγόνου τύπου I, επίσης το ενδιάμεσο προϊόν σύνθεσης Κολλαγόνου (μέτρηση στον ορό), γ) η Οστεοκαλσίνη ορού, η οποία είναι μια μη κολλαγονική πρωτεΐνη, που παράγεται αποκλειστικά από τους οστεοβλάστες και επομένως αποτελεί ένα ευαίσθητο δείκτη οστεοβλαστικής δραστηριότητας (μέτρηση στον ορό). Σε μια επιτυχή θεραπεία Οστεοπόρωσης, πρέπει η τιμή της Οστεοκαλσίνης να έχει ανοδική πορεία. Σε αντίθετη περίπτωση, είτε πρόκειται για εργαστηριακό σφάλμα-απόκλιση, είτε ότι η θεραπεία είναι ανεπιτυχής και πρέπει να τροποποιηθεί, δ) η Ολική Αλκαλική Φωσφατάση, η οποία υδρολύει τα φωσφορικά άλατα και επιτρέπει την εναπόθεση κρυστάλλων υδροξυαπατίτη επί του νεοσχηματιζόμενου οστεοειδούς. Εκτός από την οστεοβλαστική δραστηριότητα υπάρχουν και άλλες αιτίες αύξησης της αλκαλικής φωσφατάσης που είναι δυνατό να καταστήσουν δύσκολη την αξιολόγησή της (μέτρηση στον ορό), ε) το Οστικό κλάσμα Αλκαλικής Φωσφατάσης (μέτρηση στον ορό). Σε μια επιτυχή θεραπεία Οστεοπόρωσης, πρέπει η τιμή της Οστικής Αλκαλικής Φωσφατάσης να έχει ανοδική πορεία. Σε αντίθετη περίπτωση, είτε πρόκειται για εργαστηριακό σφάλμα - απόκλιση, είτε ότι η θεραπεία είναι ανεπιτυχής και πρέπει να τροποποιηθεί, στ) η υδροξυπρολίνη Ούρων, η οποία παράγεται από αποδόμηση του κολλαγόνου των οστών και απεκκρίνεται δια των ούρων (10%). Η συλλογή εντούτοις της Υδροξυπρολίνης των ούρων του 24ωρου για μέτρηση αποτελεί χρονοβόρο εργασία, γι' αυτό σήμερα προτιμάται η μέτρηση της σχέσης υδροξυπρολίνης-κρεατινίνης που γίνεται σε μικρή ποσότητα ούρων. Σε περιπτώσεις οστεοπόρωσης με ταχεία οστική αποδόμηση είναι δυνατό να διαπιστωθεί αύξηση του ασβεστίου και της υδροξυπρολίνης των ούρων, ζ) η Πυριδινολίνη (μέτρηση στον ορό και στα ούρα), θ) η Δεοξυπυριδινολίνη (μέτρηση στον ορό και στα ούρα), ι) το Αμινοτελικό τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I, κ) το καρβοξυτελικό τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I. Κατά τη διάρκεια

θεραπείας οστεοπόρωσης, πρέπει να έχει πτωτική τάση, αλλιώς σημαίνει ότι η ασθενής δεν κάνει σωστά τη θεραπεία ή η θεραπεία είναι ανεπιτυχής και χρειάζεται αλλαγή φαρμάκων, λ) το Καρβοξυτελικό τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I, παραγόμενο από μεταλλοπρωτεάσες εξωκυττάριου υγρού (μέτρηση στον ορό), μ) η Όξινη Φωσφατάση ανθεκτική στην ταράττει (μέτρηση στον ορό) και ν) η Καζεΐνη Κ (μέτρηση στον ορό).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 –ΤΟ ΜΟΡΙΑΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΩΝ ΟΣΤΩΝ

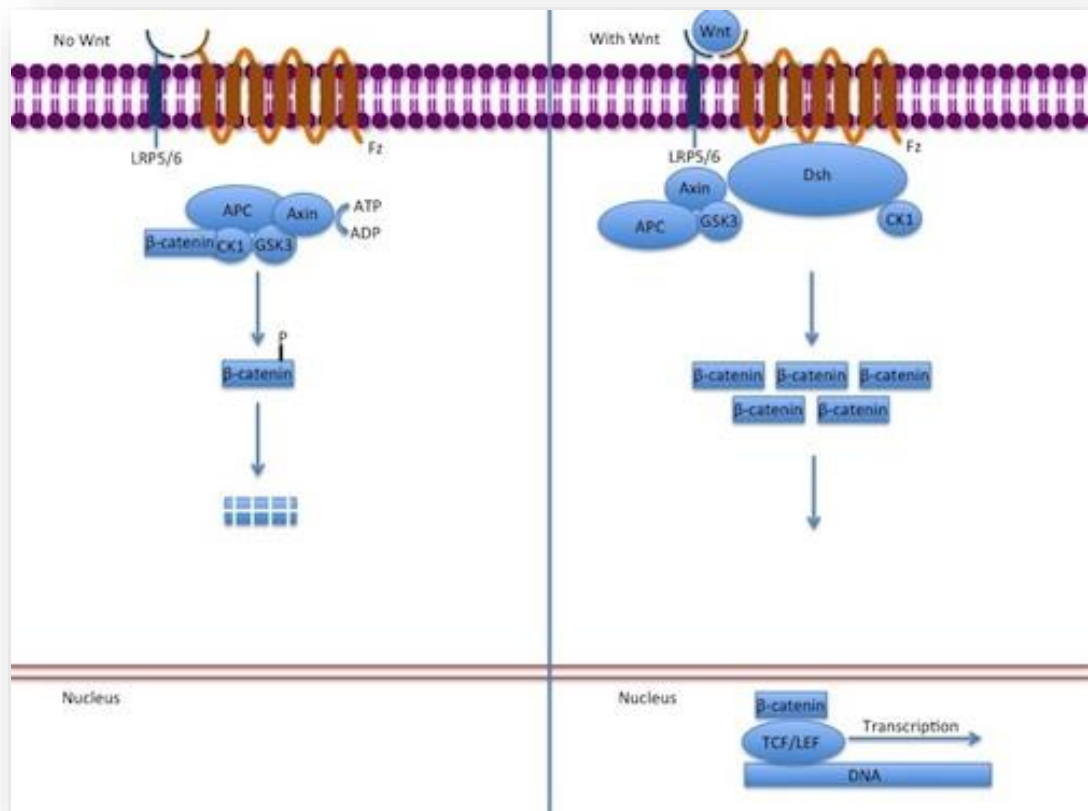
Πέραν των δομικών και φυσιολογικών μηχανισμών των οστών, τα τελευταία έτη έχει επιτευχθεί μεγάλη πρόοδος στο ρόλο των μοριακών μηχανισμών στην οστική ομοιοστασία και στην οστεοπόρωση. Ορισμένες από τις οδούς, που έχουν μελετηθεί αφορούν στη σηματοδότηση του Wnt, του Notch κ.α.

3.1. Η ΟΔΟΣ ΤΟΥ WNT

Ένα σημαντικό παρακρινικό σύστημα για τον οστικό μεταβολισμό είναι το μονοπάτι της σηματοδότησης Wnt. Η ονομασία Wnt προέρχεται από τα δύο πρώτα γράμματα της οικογένειας του μυ *int* και από το πρώτο της δροσόφυλλα (*Wingless*) από τα οποία απομονώθηκαν για πρώτη φορά. Το μονοπάτι αυτό, επάγοντας τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών, επάγει τη δέσμευση, τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών, ενώ ταυτόχρονα ενισχύει την επιβίωσή τους και μετέχει στην απόφαση για το αν το μεσεγχυματικό κύτταρο θα διαφοροποιηθεί σε λιποκύτταρο ή οστεοβλάστη. Πρόκειται για γλυκοπρωτεΐνες που δρουν μέσω ενός συμπλέγματος υποδοχέων: τον υποδοχέα *frizzled* που στο μόριο του περιέχει 7 διαμεμβρανικές αγκύλες και το συνυποδοχέα LRP5/6. Η σύνδεση των μορίων Wnt με το σύμπλεγμα αυτό των υποδοχέων οδηγεί στη διέγερση των μεταγραφικών παραγόντων TCF/LEF. Η ενεργοποίηση αυτή οδηγεί σε αναστολή της φωσφορυλίωσης της β-κατενίνης από την Κινάση-3β της συνθετάσης του γλυκογόνου και τελικό αποτέλεσμα τη μεταγραφή ειδικών γονιδίων. Η ενεργοποίηση αυτή στα μεσεγχυματικά κύτταρα οδηγεί στην αναστολή της διαφοροποίησης των χονδροκυττάρων και προαγωγή της οστικής παραγωγής.

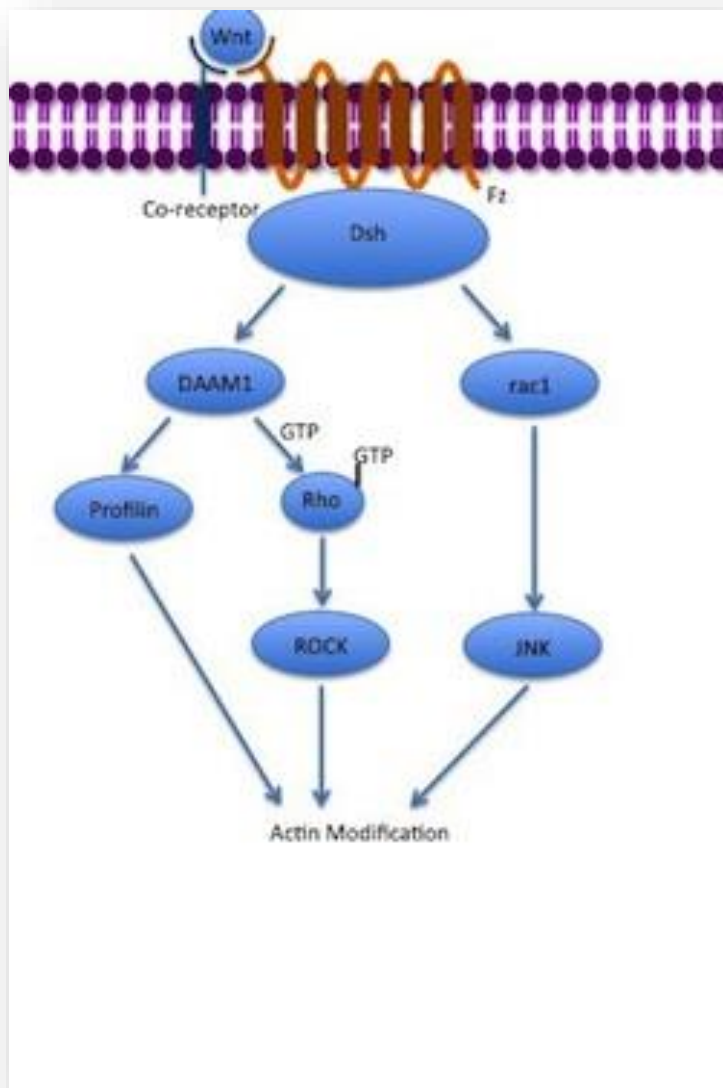
Η σηματοδοτική οδός του Wnt, παίζει σημαντικό ρόλο στην εμβρυική ανάπτυξη, αλλά και στη συντήρηση και στη διαφοροποίηση των βλαστικών κυττάρων στην ενήλικη ζωή. Ειδικότερα, η σηματοδότηση Wnt έχει δειχθεί ως ένα σημαντικό ρυθμιστικό μονοπάτι στην οστεογονική διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων. Επαγωγή του μονοπατιού σηματοδότησης Wnt προάγει

το σχηματισμό των οστών, ενώ η αδρανοποίηση της οδού οδηγεί σε οστεοπενία. Ενεργοποίηση και αδρανοποίηση των εκτροπών της κανονικής οδού σηματοδότησης Wnt στην οστεογένεση οδηγεί στη σκληροστέωση και στην οστεοπόρωση αντίστοιχα. Πιθανές θεραπευτικές προσεγγίσεις προσπαθούν να ενισχύσουν το σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt με την ενεργοποίηση των ενδοκυττάρων μεσολαβητών της σηματοδότησης Wnt και αναστέλλοντας τους ενδογενείς ανταγωνιστές του μονοπατιού. Η σηματοδότηση Wnt διαιρείται στο κανονικό (Εικόνα 18) και το μη-κανονικό μονοπάτι (Εικόνα 19).



Εικόνα 18. Η κανονική σηματοδοτική οδός Wnt.

Το κανονικό μονοπάτι σηματοδοτεί μέσω της της β κατενίνης, ενώ το μη-κανονικό μονοπάτι λειτουργεί ανεξάρτητα από τη β-κατενίνη^[37]. Δεδομένων των πολλών ρόλων που η Wnt σηματοδότηση παίζει στην ανάπτυξη και στη συντήρηση βλαστικών κυττάρων, δεν είναι έκπληξη το γεγονός ότι η Wnt σηματοδότηση ρυθμίζεται από μια σειρά μηχανισμών, που είναι εξαιρετικά περίπλοκοι. Οι ενδογενείς ρυθμιστές της κανονικής οδού σηματοδότησης Wnt διαιρούνται σε εξωκυτταρικούς και ενδοκυτταρικούς ανταγωνιστές που βασίζονται στις περιοχές δράσης τους.



Εικόνα 19. Η μη-κανονική σηματοδοτική οδός κυτταρικής πολικότητας Wnt.

Παραδείγματα εξωκυτταρικών αναστολέων περιλαμβάνουν τη σκληροστίνη, τις Dkks, τον Wnt ανασταλτικό παράγοντα 1/2 (WIF-1/2) και την εκκρινόμενη πρωτεΐνη SFRP. Η οστική ομοίωση βασίζεται στην ισορροπία μεταξύ της οστικής παραγωγής απ' τους οστεοβλάστες και της οστικής απορρόφησης από τους οστεοκλάστες. Είναι γνωστό ότι οι οστεοβλάστες είναι μεσεγχυματικής προέλευσης, ενώ οι οστεοκλάστες προέρχονται από αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα και ανήκουν στη μυελική σειρά. Η διαφοροποίηση και λειτουργία των οστεοκλαστών ελέγχεται από δύο μεγάλα σήματα. Ο MCSF απαιτείται για τον πολλαπλασιασμό των πρόδρομων οστεοκλαστών και τη διαφοροποίησή τους σε ώριμες οστεοκλάστες. Ο RANKL είναι ο άλλος μεγάλος παράγοντας με την

επίδραση του οποίου ολοκληρώνεται η διαφοροποίηση των κυττάρων κατά την οστεοκλαστογένεση [38, 39].

Το σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt ρυθμίζει πλήθος κυτταρικών λειτουργιών που περιλαμβάνουν τη διακυτταρική επικοινωνία και προσκόλληση, τη ρύθμιση της μιτωτικής ατράκτου και της έκφρασης πρωτεϊνών με σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του πολλαπλασιασμού, της αύξησης και της απόπτωσης. Ήδη από τα πρώτα στάδια της εμβρυογένεσης το μονοπάτι Wnt καθορίζει σημαντικές ιδιότητες όπως είναι η πόλωση και ο διαχωρισμός της αριστερής και δεξιάς πλευράς, της ασυμμετρίας δηλαδή, κάνοντας το έτσι ιδιαίτερα σημαντικό στη διαδικασία της οργανογένεσης [40].

Η μεταγωγή σήματος μέσω του μονοπατιού Wnt εξαρτάται από την αλληλεπίδραση μιας πληθώρας υποδοχέων, συνδετών (ligands) που ενεργοποιούν ή αναστέλλουν τη δραστηριότητα του μονοπατιού και διαμεσολαβητών που μεταφέρουν την πληροφορία στον πυρήνα του κυττάρου. Οι κύριοι συνδέτες που ενεργοποιούν το μονοπάτι είναι οι πρωτεΐνες της οικογένειας Wnt, διατηρούνται στη διαδικασία της εξέλιξης χωρίς μεγάλες μεταβολές μεταξύ των διαφόρων μεταζώων. Οι διάφορες πρωτεΐνες Wnt εμφανίζουν σημαντική ποικιλία όσον αφορά τις φυσικές τους ιδιότητες και επάγουν διαφορετικές λειτουργίες στους διάφορους ιστούς. Η αλληλεπίδραση τους με τους αντίστοιχους υποδοχείς του μονοπατιού Wnt αυξάνει ακόμα περισσότερο την ποικιλία των δραστηριοτήτων της οδού καθώς και τις αλληλεπιδράσεις με άλλα μονοπάτια.

Παρουσία στο μικροπεριβάλλον του κύτταρου των πρωτεϊνών Wnt, ο κύριος υποδοχέας του μονοπατιού Wnt, Fz (Frizzled) σχηματίζει ετεροδιμερές με τον υποδοχέα της οικογένειας υποδοχέων των λιπιδίων 5/6 (LPR 5/6) και ενεργοποιείται η οδός Wnt^[41]. Η ενεργοποίηση της οδού αναστέλλει τη φωσφορυλίωση της β-κατενίνης από τη GSK3β. Η β-κατενίνη είναι ο σημαντικότερος φορέας της ενδοκυττάριας μεταγωγής σήματος και αποτελεί το τελικό σηματοδοτικό μόριο του μονοπατιού Wnt (κανονική οδός-canonical pathway). Κύριο χαρακτηριστικό της ενεργοποιημένης οδού είναι η συσσώρευση της β-κατενίνης στο κυτταρόπλασμα και κατόπιν η μεταφορά της στον πυρήνα του κυττάρου όπου αλληλοεπιδρά με μια ομάδα άλλων πρωτεϊνών-μεταφραστικών παραγόντων (TCF/LEF).

Υπό συνθήκες μη-ενεργοποίησης του μονοπατιού Wnt, η β-κατενίνη βρίσκεται συνδεδεμένη με ένα πολυ-πρωτεϊνικό σύμπλεγμα που αποτελείται από την

αξίνη (axin), το APC και την GSK3β. Το σύμπλεγμα αυτό φωσφορυλιώνει τη β-κατενίνη και οδηγεί στη σύνδεση με την ουβικουιλίνη, ώστε να αποτελέσει υποκείμενο για την αποδόμηση της στο πρωτεάσωμα. Με το μηχανισμό αυτό τα επίπεδα της β-κατενίνης στο κυτταρόπλασμα είναι παραμένουν χαμηλά. Όταν το μονοπάτι Wnt ενεργοποιηθεί, μέσω της σύνδεσης του ανάλογου συνδέτη με μια από τις πρωτεΐνες υποδοχείς, τότε αναστέλλεται η λειτουργία του συμπλέγματος axin-APC-GSK3β. Η αναστολή της δραστηριότητας του συμπλέγματος APC-axin GSK3β γίνεται με τη μεσολάβηση της πρωτεΐνης Disheveled (Dsh) και τη δέσμευση της axin στο σύμπλεγμα υποδοχέα Fz πρωτεΐνης LPR και πρωτεΐνης Wnt [42]. Η αναστολή της φωσφορυλίωσης της β-κατενίνης, οδηγεί έτσι σε αύξηση των επιπέδων της στο κυτταρόπλασμα. Κατόπιν η β-κατενίνη μεταναστεύει στον πυρήνα όπου δρα σαν μεταγραφικός παράγοντας. Πιο συγκεκριμένα, μετά την είσοδο της στον πυρήνα συνδέεται με μεταγραφικούς παράγοντες της οικογένειας TCF/LEF και επάγει την έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων. Χωρίς την παρουσία της β-κατενίνης οι TCF/LEF σχηματίζουν σύμπλεγμα με την πρωτεΐνη Groucho και αναστέλλουν τη μεταγραφή των γονιδίων αυτών [43]. Η β-κατενίνη αντικαθιστά την πρωτεΐνη Groucho στο σύμπλεγμα TCF/LEF οπότε το σύμπλεγμα β-κατενίνη-TCF/LEF δρα πλέον επάγοντας τη μεταγραφή των γονιδίων-στόχων [44]. Στη μη κλασική οδό η δραστηριοποίηση του συστήματος οδηγεί είτε σε αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου, ρυθμίζοντας τις κυτταρικές κινήσεις στα πρώιμα στάδια της ανάπτυξης είτε επηρεάζει την πολικότητα του κυττάρου μέσω δραστηριοποίησης των RhoGTPασών επάγοντας αλλαγές στον κυτταροσκελετό και στους μικροσωληνίσκους [45].

Τόσο η κλασική όσο και η μη κλασική οδός παίζουν ρυθμιστικό ρόλο στην εμβρυϊκή σκελετική ανάπτυξη, συμπεριλαμβανόμενης της διαδικασίας της χονδρογένεσης, της υπερτροφικής ωρίμανσης των χονδροκυττάρων, της ενδοχόνδριας οστεοποίησης για την ανάπτυξη των μακρών οστών και την ανάπτυξη των αρθρικών χόνδρων. Επίσης η κανονική οδός (Wnt/β-κατενίνη μονοπάτι) παίζει κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη των οστών αλλά και στην ομοιόσταση του οστίτη ιστού στην ενήλικη ζωή, προκαλώντας αύξηση της οστικής μάζας διαμέσου μιας σειράς μηχανισμών όπως είναι η ανανέωση των βασικών κυττάρων, η διέγερση του πολλαπλασιασμού των προοστεοβλαστών και της οστεοβλαστογένεσης και η καταστολή της απόπτωσης των οστεοβλαστών και οστεοκυττάρων [46, 47].

Αντίστοιχα, ο παράγοντας Dickkopf (DKK-1), ανταγωνίζεται τις πρωτεΐνες Wnt και αναστέλλει την κανονική οδό του συστήματος Wnt/ β -κατενίνης, συνδεδεμένο με τον υποδοχέα LRP5. Τα αρχέγονα μεσεγχοματικά κύτταρα στο μυελό των οστών είναι δυνατό να διαφοροποιηθούν προς λιποκύτταρα, χονδροκύτταρα ή οστεοβλάστες. Οι πρωτεΐνες Wnt που ενεργοποιούν την κανονική οδό μεταγωγής σήματος παίζουν κεντρικό ρόλο στη διαφοροποίηση αυτών των κυττάρων προς οστεοβλάστες. Ταυτόχρονα, η ενδοκυττάρια συσσώρευση β -κατενίνης παράλληλα με την εκτροπή της διαδικασίας διαφοροποίησης προς οστεοβλάστες, εμποδίζει τη διαφοροποίηση προς λιποκύτταρα. Ο DKK-1, ως αναστολέας της κλασικής οδού Wnt/ β -κατενίνης, έχει την αντίθετη επίδραση όσον αφορά στη λιπογένεση και στην οστεοβλαστογένεση επάγοντας την πρώτη και αναστέλλοντας τη δεύτερη διαδικασία. Η διαφοροποίηση προς χονδροκύτταρα γίνεται υπό την επίδραση συγκεκριμένων γλυκοπρωτεϊνών Wnt της Wnt8 (ενεργοποιητής της κλασικής οδού) και λιγότερο του Wnt4 (ενεργοποιητή της μη κλασικής οδού) [48].

Παρατηρήσεις από πειράματα σε ζώα και από μελέτες σε ανθρώπους υποστηρίζουν έναν αναβολικό ρόλο του συστήματος Wnt/ β -κατενίνης στην εναπόθεση οστίτη ιστού και στη διατήρηση της οστικής μάζας. Η επίδραση αυτή διαμεσολαβείται από την ενίσχυση της οστεοβλαστικής διαφοροποίησης και δραστηριότητας με ταυτόχρονη καταστολή της αντίστοιχης διαφοροποίησης και δραστηριότητας των οστεοκλαστών. Όσον αφορά στον παράγοντα DKK-1, η χρωμοσωμική περιοχή όπου εδράζεται το σχετικό γονίδιο έχει συνδεθεί με τη ρύθμιση της οστικής μάζας σε άνδρες ηλικίας μικρότερης των 50 ετών. Μεταλλάξεις που αφορούν τον υποδοχέα LRP5 και που είτε τον αδρανοποιούν είτε τον ενεργοποιούν, απευαισθητοποιώντας τον στην επίδραση του παράγοντα DKK-1, καταδεικνύουν το ρόλο του, ως ένα φυσιολογικό ρυθμιστικό παράγοντα της οστικής μάζας. Από πειράματα σε πειραματόζωα διαπιστώθηκε ότι η επίδραση του DKK-1 στον οστίτη ιστό διαμεσολαβείται από το μονοπάτι Wnt/ β -κατενίνη, η ενεργοποίησή του οπού διαταράσσει την εναπόθεση οστίτη ιστού περιορίζοντας την έκφραση της οστεοπροτεγερίνης (OPG) από τους οστεοβλάστες, με αποτέλεσμα η αναλογία OPG/RANKL να ευνοεί την οστική απορρόφηση. Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν ότι ο DKK-1 έχει διπλή δράση περιορίζοντας τον οστικό σχηματισμό και προάγοντας την οστική απορρόφηση [49-51].

Τα τελευταία χρόνια, ο ρόλος του μονοπατιού Wnt στην οστική βιολογία συγκεντρώνει όλο και μεγαλύτερο ενδιαφέρον. Ασθένειες των οστών όπως το σύνδρομο οστεοπόρωσης – ψευδογλιώματος, η σκληροστέωση και η νόσος *Van Buchem* έχουν συσχετισθεί με διαταραχές του μονοπατιού Wnt. Η κατανόηση του μονοπατιού έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη θεραπευτικών μέσων όπως τα ειδικά αντισώματα εναντίον της σκληροστίνης και του παράγοντα DKK, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα στις κλινικές μελέτες [52].

3.1.1. Η Β-KATENINΗ

Μολονότι ο ρόλος της β-κατενίνης στην ανάπτυξη και τη λειτουργία των οστεοβλαστών είναι γνωστός, λίγα είναι εξακριβωμένα σχετικά με τη λειτουργία της στις οστικές βλάβες. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι οι β-κατενίνη ρυθμίζει την οστεοκλαστογένεση με έναν δόσοεξαρτώμενο τρόπο έτσι ώστε αυτή να μπορεί να έχει είτε δημιουργική είτε ανασταλτική λειτουργία. Επίσης έχειδειχθεί ότι η ενεργοποίηση του μονοπατιού TREM 2/β-κατενίνη ουσιαστικά μειώνει το ρυθμό ανάπτυξης των ώριμων οστεοκλαστών. Έτσι, από θεραπευτικής πλευράς, η ενεργοποίηση της οδού β-κατενίνης σε οστικά κύτταρα θα μπορούσε είναι μια πολύτιμη στρατηγική στη θεραπεία της οστεοπόρωσης, που θα συνδύαζε την ταυτόχρονη διέγερση των οστεοβλαστών με αναστολή της οστεοκλαστογένεσης. Ωστόσο, η συστηματική ενεργοποίησή της φαίνεται να έχει σημαντικά μειονεκτήματα. Έχειδειχθεί ότι η συνεχής ενεργοποίησή της στο αιμοποιητικό σύστημα προκαλεί υπερβολικό πολλαπλασιασμό και την εξάντληση της αιμοποιητικής προγονικής αποθήκης, οδηγώντας σε αποτυχία την παραγωγή μυελικής και λεμφικής σειράς. Ως εκ τούτου, θα λέγαμε πώς TREM 2/β-κατενίνη είναι δύο κομμάτια σημαντικά στην ομοιοστασία των οστών. Τυχών ανεπάρκεια του TREM 2 προκαλεί μέσω μιας σειράς ενεργοποίησης υποδοχέων, ελαττωματική ενεργοποίηση της β-κατενίνης και πολλαπλασιασμό των OCP, η οποία επιταχύνει το ρυθμό διαφοροποίησης σε λειτουργικά ώριμες OC, με έντονη οστική απορροφητική ικανότητα. Γίνεται επομένως αντιληπτή η σχέση αυτών των δύο παραγόντων με την οστεοπενία και την οστεοπόρωση.

3.2. ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΩΝ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ

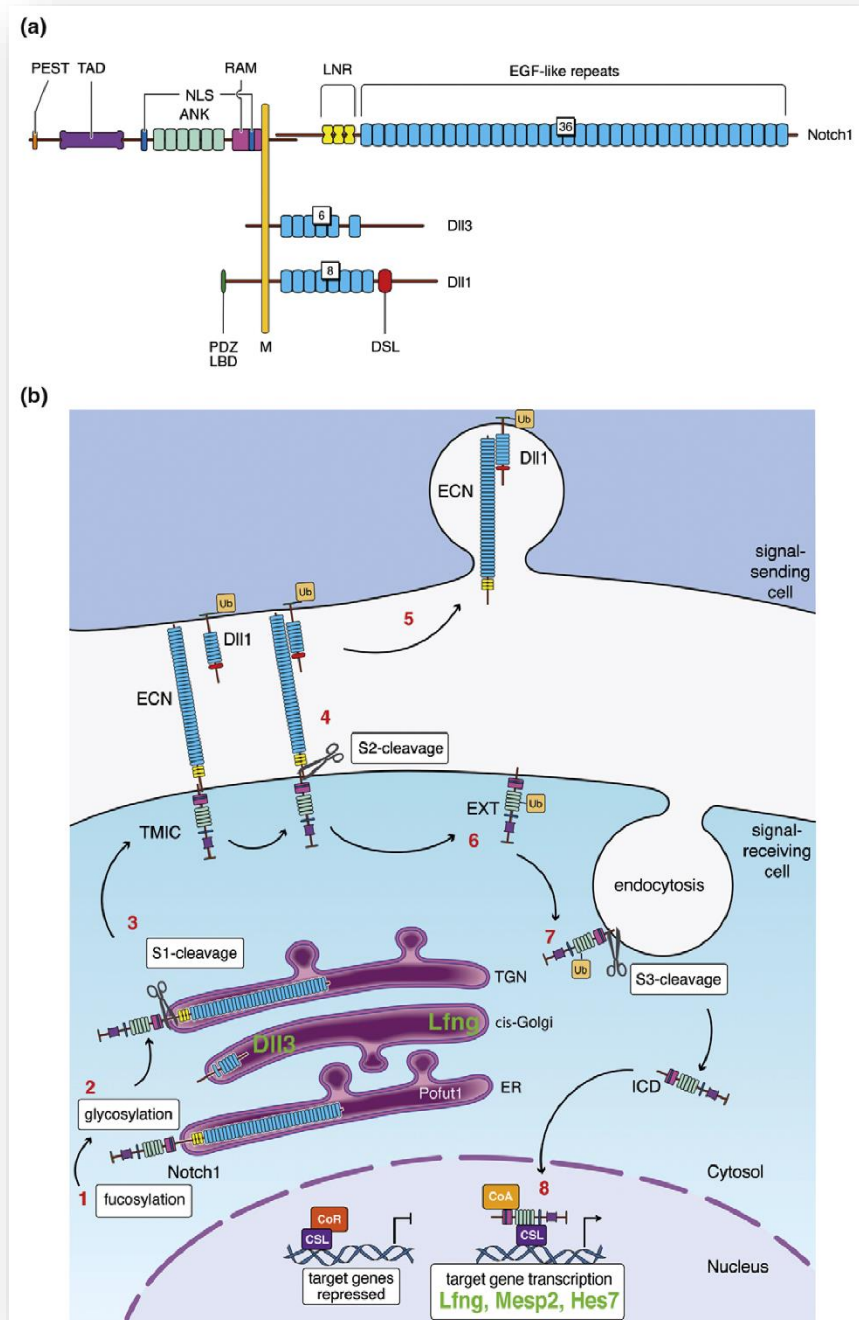
Η επίδραση των οιστρογόνων στα οστεο- και χονδροκύτταρα γίνεται μέσω δράσης στον πυρήνα των κυττάρων και οδηγεί σε σύγκλιση των επιφύσεων. Στα κύτταρα του περιosteού με άγνωστο ακόμα τρόπο σηματοδότησης εξασθενεί την περιosteική αύξηση του οστού. Στα οστεοπρογονικά κύτταρα με μη-γενομικό τρόπο δράσης εξασθενεί η ενδομυελική απορρόφηση. Στους οστεοκλάστες με γενομικό τρόπο ενεργοποίησης εξασθενεί η αποδόμηση του σπογγώδους οστού. Στα οστεοπρογονικά κύτταρα οι υποδοχείς οιστρογόνων φαίνεται πως ενεργοποιούνται και από μηχανικά ερεθίσματα με άγνωστο τρόπο που οδηγεί στη διέγερση της περιosteικής εναπόθεσης. Οι παραπάνω δράσεις έχουν παρατηρηθεί σε θήλυ άτομα, ενώ φαίνεται πως διαφορετικά επίπεδα οιστρογόνων έχουν και διαφορετική δράση αφού σε αρρενα άτομα η δράση των οιστρογόνων στα περιosteικά κύτταρα είναι αντίθετη οδηγώντας σε διέγερση της περιosteικής εναπόθεσης με άγνωστο για την ώρα τρόπο σηματοδότησης^[53]. Τα επίπεδα των οιστρογόνων επιδρούν στην αναλογία των κυττάρων που απαρτίζουν την BMU (οστεοκύτταρα, οστεοβλάστες, οστεοκλάστες). Η ελάττωση τους προκαλεί τη λεγόμενη αποσύζευξη της οστικής ανακατασκευής όπου υπερέχει η οστεόλυση της οστεοσύνθεσης. Αυξάνεται έτσι ο ρυθμός οστικής ανακατασκευής με μηχανισμούς που αυξάνουν την οστεοκλαστογένεση και οστεοβλαστογένεση και κατά συνέπεια των απόλυτο αριθμό των οστεοκλαστών και οστεοβλαστών, με αναστολή των προαποπτωτικών δράσεων στους οστεοκλάστες και των αντιαποπτωτικών δράσεων στους οστεοβλάστες και στα οστεοκύτταρα. Η κυριότερη δράση των οιστρογόνων που είναι η αναστολή της οστικής ανακατασκευής ασκείται κυρίως μέσω των οστεοκυττάρων που είναι και ο ενορχηστρωτής όλης της διαδικασίας. Φαίνεται τελευταία ότι ασκούν σημαντική αντιαποπτωτική δράση στους οστεοβλάστες και οστεοκύτταρα επηρεάζοντας τη δραστηριότητα του NF-κΒ και το οξειδωτικό στρες, ενώ στους οστεοκλάστες αυξάνεται ο ρυθμός απόπτωσης και ελαττώνεται η διαφοροποίηση από προγονικές μορφές μέσω μείωσης των επιπέδων του RANKL^[34, 35]. Τέλος, μόρια με ιδιαίτερη σημασία στη φυσιολογία του οστού είναι τα SERMS. Αυτά επιδρούν στον υποδοχέα οιστρογόνων με έναν διαφορετικό τρόπο. Έτσι ενώ φυσιολογικά το διμερές του υποδοχέα μετά τη σύνδεση με έναν συνδέτη θα παρουσιάσει αγωνιστική ή ανταγωνιστική δράση, τα SERMS ουσιαστικά δεν επιτρέπουν αυτή την αλληλεπίδραση. Έτσι η δράση

του διμερούς στο γονιδίωμα δε θα καθοριστεί πλέον από το συνδέτη που φέρει αλλά από το είδος του ιστού, επιτρέποντας σε αυτά τα φάρμακα να επιδρούν με διαφορετικό τρόπο σε διαφορετικούς ιστούς (αγωνιστή ή ανταγωνιστή οιστρογονικών υποδοχέων) δείχνοντας έτσι την εκλεκτικότητα της δράσης τους. Βέβαια όλα τα SERMS δεν είναι ίδια και χαρακτηρίζονται από ορισμένες ιδιαιτερότητες όπως: α) η συγγένεια τους με τον υποδοχέα οιστρογόνων και η συγκέντρωση των υποδοχέων σε κάθε ιστό στόχο, β) την επιρροή των σηματοδοτικών μονοπατιών στην ενεργότητα διαφόρων συμπλεγμάτων SERMS και ERs, γ) την επίδραση στη δομή του ER από το SERM και πόσο επιτρέπει ή επηρεάζει στη συνέχεια την αλληλεπίδρασή του με άλλους συνδέτες, δ) τον αριθμό των EREs κοντά στο γονίδιο στόχο που καθορίζουν τη μεταγραφή^[54]. Τέλος, οι οξυστερόλες και συγκεκριμένα η 27-υδροξυχοληστερόλη (27HC) φαίνεται πως συνδέονται και τροποποιούν τη δράση των υποδοχέων οιστρογόνων (ERa και ERb). Μπορούν λοιπόν να θεωρηθούν ως "ενδογενή" SERMS. Η 27HC δρα μερικώς ως αγωνιστής. Παράγεται από τη μετατροπή της χοληστερόλης σε 27HC από τα μακροφάγα του πλάσματος με τη βοήθεια του ενζύμου CYP27A1, ενώ σε μικρότερες ποσότητες παράγεται τοπικά και σε άλλους ιστούς. Η δράση της ασκείται και από τη συστηματική 27HC αλλά και από την τοπικά παραγόμενη. Συγκεκριμένα πιστεύεται ότι τα οιστρογόνα αναστέλλουν στους προστεοβλάστες μια πρωτεΐνη ετεροδιμερές, την LXR/RXR η οποία με τη σειρά της δρα θετικά στην έκφραση του TNFα. Το ενδιαφέρον είναι ότι η 27HC δρα και ως αναστολέας του υποδοχέα των οιστρογόνων αλλά και ως ενεργοποιητής του LXR με τελικό αποτέλεσμα την έκφραση γονιδίων που προάγουν την οστεοκλαστογένεση^[54].

3.3. Η ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ NOTCH

Η σπονδυλική στήλη ως βασικό χαρακτηριστικό τη αρθρωτή δομή. Μέχρι σήμερα, έχουν πολλές μεταλλάξεις, οι οποίες σχετίζονται με ανωμαλίες των οστών και ορισμένες από αυτές είναι ειδικές για τη σπονδυλική στήλη. Οι μεταλλάξεις αυτές έχουν βρεθεί στη σηματοδότηση του Notch. Ένα παράδειγμα αποτελεί το γονίδιο DLL3^[55]. Η συσχέτιση της σπονδυλικής στήλης με τη σηματοδότηση του Notch προκύπτει ακόμα από την εμβρυϊκή φάση αφού το Notch συμμετέχει στη διαφοροποίηση των σομιτών του μεσοδέρματος^[56-60]. Στα θηλαστικά έχουν βρεθεί τέσσερις υποδοχείς Notch, οι οποίες είναι

διαμεμβρανικοί. Η σύνθεση του Notch προκύπτει από ένα πολυπεπτίδιο, το οποίο προσομοιάζει τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα (EGF), τα οποία μετατρέπονται μέσω φουκοσυλίωσης (**Εικόνα 20**).



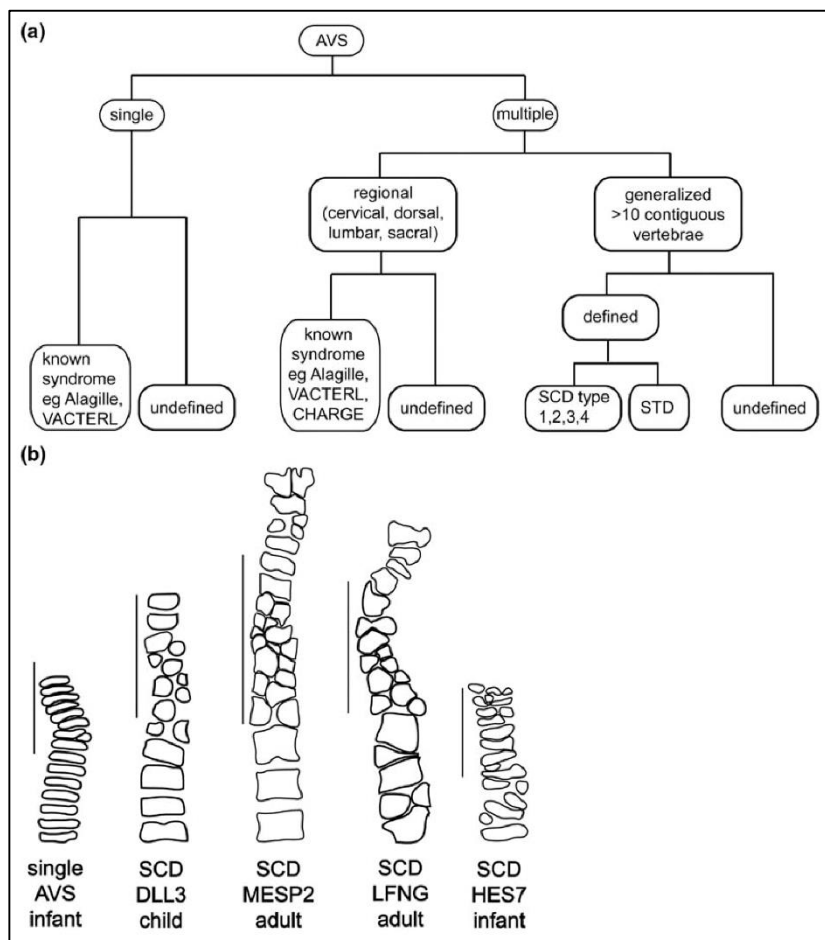
Εικόνα 20. Η σηματοδότηση του Notch στη διαφοροποίηση των σομιτών. Η σύνθεση του Notch προκύπτει από ένα πολυπεπτίδιο, που προσομοιάζει τον EGF. Η σύνθεσή του γίνεται μέσα από τη διέλευση του πολυπεπτιδίου από τα σωμάτια Golgi (πηγή: *Dunwoodie SL (2009)*^[57]).

Η δομή του Notch συνδράμει στη λειτουργία του και ο ρόλος του λαμβάνει χώρα μέσω του Wnt και του Ινοβλαστικού Αυξητικού Παράγοντα (FGF). Τα μόρια αυτά λειτουργούν με το μοτίβο των ταλαντώσεων, μέσω του οποίου προκύπτει η αρθρωτή δομή της σπονδυλικής στήλης^[61, 62].

Επιπλέον, ο μηχανισμός του Notch συμμετέχει στην πολικότητα των σομιτών μέσω της στόχευσης στο γονίδιο MESP2. Σε μύες με μετάλλαξη στο γονίδιο αυτό και στο Notch, φάνηκε ότι προέκυψαν βλάβες στο σχηματισμό των σομιτών και ως εκ τούτου, στο σχηματισμό των σπονδύλων. Μέχρι σήμερα, τα γονίδια Dll1, Dll3, Lfng, Mib1, Notch1, Pofut1, Psen1, CSL/Rbpj), Notch1 ICD target, Hes7, Lfng, Mesp2, Tbx6, Ripply2 έχουν βρεθεί ότι είναι στόχοι και/ή συμμετέχουν στη σηματοδότηση Notch.

Ως εκ τούτου, με βάση τα μέχρι σήμερα ευρήματα έχει προταθεί ένας αλγόριθμος για την ταυτοποίηση των ανωμαλιών της σπονδυλικής στήλης συναρτήσει των μεταλλάξεων ή δυσλειτουργιών στη σηματοδότηση Notch^[55]

(Εικόνα 21).



Εικόνα 21. Αλγόριθμος ταξινόμησης των ανωμαλιών της σπονδυλικής στήλης, λόγω των μεταλλάξεων στη σηματοδοτική οδό Notch (πηγή: Dunwoodie SL (2009)^[55]).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 -ΘΕΡΑΠΕΙΑ

4. 1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στόχος της θεραπείας των σπονδυλικών οστεοπορωτικών καταγμάτων είναι αφενός η αντιμετώπιση του παθογενετικού παράγοντα που τα προκαλεί και αφετέρου ο έλεγχος του έντονου μυοσκελετικού πόνου που αυτά επάγουν. Η χρήση αντιοστεοπορωτικών φαρμάκων αυξάνει την οστική πυκνότητα (BMD; bone mineral density) και τη μηχανική αντοχή του οστού, με απώτερο σκοπό τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης σπονδυλικών καταγμάτων μετά από ελαφρύ τραύμα ή ήπια μηχανική πίεση.

4.2 ΑΝΤΙΟΣΤΕΟΠΟΡΩΤΙΚΉ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΉ ΑΓΩΓΉ ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΩΝ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΤΙΚΩΝ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ

Η αγωγή, μέσω της οποίας μειώνεται η εμφάνιση σπονδυλικών οστεοπορωτικών καταγμάτων, περιλαμβάνει τρεις ομάδες φαρμάκων. Η πρώτη ομάδα αποτελείται από φάρμακα με αντικαταβολική δράση με στόχο την οστεοκλαστική δραστηριότητα. Η δεύτερη ομάδα περιλαμβάνει ουσίες με οστεοαναβολική δράση που στοχεύουν στην αύξηση της οστικής παραγωγής, ενώ η τρίτη κατηγορία φαρμάκων συνδυάζει και τις δύο προαναφερθείσες δράσεις.

4.3 ΟΥΣΙΕΣ ΜΕ ΑΝΤΙΚΑΤΑΒΟΛΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

4.3.1 ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ

Πρόκειται για συνθετικές φαρμακευτικές ουσίες οι οποίες αναστέλλουν την οστική απορρόφηση δρώντας στους οστεοκλάστες/οστεοβλάστες και μειώνουν την εμφάνιση σπονδυλικών οστεοπορωτικών καταγμάτων χορηγούμενες είτε p.Os είτε IV. Τα διφωσφονικά καταστέλλουν τον μεταβολικό κύκλο των οστών,

αποτρέπουν την οστική απώλεια και διατηρούν την αρχιτεκτονική των οστών μέσω της ισχυρής πρόσδεσης στην επιφάνειά τους και αναστέλλοντας την συνθετάση του πυροφωσφορικού φαρνεσυλίου, το οποίο είναι απαραίτητο για το σχηματισμό του κυτταροσκελετού στους οστεοκλάστες και ως συνέπεια αναστέλλει την επαναρρόφηση οστού [63].

Όλα τα διφωσφονικά είναι ισχυροί παράγοντες αναστολής της οστικής απορρόφησης και είναι αποτελεσματικά για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης και της πρόληψης των οστεοπορωτικών καταγμάτων μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης καταγμάτων κατά 40-70%. Πρακτικά, διάφοροι τύποι διφωσφονικών είναι διαθέσιμοι στην πρόληψη των οστεοπορωτικών καταγμάτων. Παρά το γεγονός ότι η αποτελεσματικότητα των διαφόρων διφωσφονικών σε ηλικιωμένους ασθενείς έχουν αποδειχτεί σε προοπτικές τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες, η βέλτιστη επιλογή των διφωσφονικών οστεοπορωτικών ασθενών παραμένει αμφιλεγόμενη. Εντούτοις, αν και οι μελέτες αυτές παρέχουν το υψηλότερο επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων, δεν είναι σαφές κατά πόσον υπάρχουν πραγματικές διαφορές στην ισχύ τους ή εάν τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών καθορίζονται από τους διαφορετικούς βαθμούς νοσηρότητας του περιστατικού που μελετήθηκε. Ο μεγαλύτερος περιορισμός της χρήσης διφωσφονικών για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης είναι η χαμηλή συμμόρφωση. Η οστεοπόρωση είναι μια ασυμπτωματική, σιωπηλή, χρόνια ασθένεια μέχρι να εμφανιστούν τα οστεοπορωτικά κατάγματα. Οι ασθενείς είναι ηλικιωμένοι, μπορεί να έχουν χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση και χαμηλή ευαισθητοποίηση σχετικά με την οστεοπόρωση [64]. Όλοι αυτοί οι παράγοντες, σε συνδυασμό με την πολυπλοκότητα του πρωτοκόλλου λήψης των διφωσφονικών οδηγούν στη κακή συμμόρφωση. Η από του στόματος απορρόφηση είναι πολύ χαμηλή-λιγότερο από 1% της δόσης - και για μέγιστη απορρόφηση θα πρέπει να λαμβάνεται με άδειο στομάχι και οι ασθενείς μετά τη λήψη θα πρέπει να κάθονται σε όρθια θέση. Η γαστρεντερική δυσανεξία, που κυμαίνεται από ήπια γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση έως σοβαρά οισοφαγικά έλκη, είναι μια σημαντική παρενέργεια.

Σε μακροχρόνια χορήγηση διφωσφονικών, έχει επίσης παρατηρηθεί ως παρενέργεια, οστεονέκρωση της κάτω γνάθου όπως επίσης και άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού μετά από ελάχιστη ή και καθόλου άσκηση. Παρενέργειες από τη μακροχρόνια χρήση τους έχουν περιγραφεί και

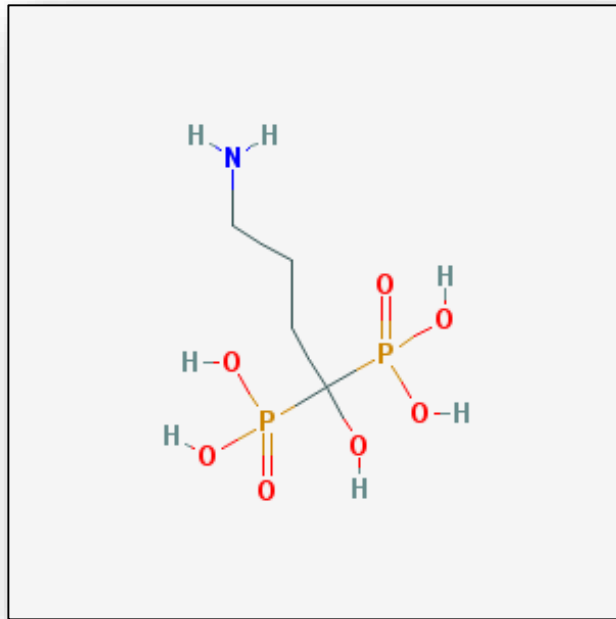
περιλαμβάνουν δυσπεπτικά ενοχλήματα, δερματικά εξανθήματα και ασθματικές κρίσεις λόγω αλλεργικών αντιδράσεων στο φάρμακο μέχρι και ελκώδη οισοφαγίτιδα.

Τα διφωσφονικά μπορεί να συσσωρεύονται στο σώμα λόγω της μακράς ημιζωής τους. Η συσσώρευση του φαρμάκου μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω υπερβολικής καταστολής του οστικού μεταβολισμού. Θεωρητικά, η εισαγωγή ενός διαλείμματος στη λήψη του σκευάσματος μπορεί να είναι μια επιλογή για τη μείωση των κινδύνων της συσσώρευσης των διφωσφονικών με τη δυνατότητα προστασίας από τα κατάγματα. Με βάση τον κίνδυνο κατάγματος θα πρέπει να εξατομικεύεται η διάρκεια της θεραπείας και το μήκος του διαλλείματος ^[65].

Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά σκευάσματα της κατηγορίας αυτής είναι η αλενδρονάτη, η ριζενδρονάτη, η ιβανδρονάτη, το ζολενδρικό οξύ, η ετιδρονάτη και η κλοδρονάτη. Το πιο ήπιο φαρμακολογικά είναι η ετιδρονάτη και το πιο ισχυρό η βανδρονάτη, ενώ τα πιο διαδεδομένα στην κλινική πράξη είναι η αλενδρονάτη και η δινατριούχος ετιδρονάτη ^[66].

4.3.1.1 ΑΛΕΝΔΡΟΝΑΤΗ

Η αλενδρονάτη (**Εικόνα 22**) πήρε έγκριση για τη χρήση της στη θεραπεία της οστεοπόρωσης το 1995, έπειτα από τη συμπλήρωση της πρώτης μεγάλης μελέτης με τη συμμετοχή 1996 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με οστεοπόρωση. Τον πρώτο χρόνο της μελέτης οι ασθενείς λάμβαναν δόση 5mg ημερησίως, η οποία αυξήθηκε σε 10mg ημερησίως για τα επόμενα δυο χρόνια. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν μείωση του κινδύνου για σπονδυλικά κατάγματα κατά 50% καθώς και σημαντική μείωση του κινδύνου για τα κατάγματα ισχίου ^[67].



Εικόνα 22. Χημικός τύπος Αλενδρονάτης (πηγή URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

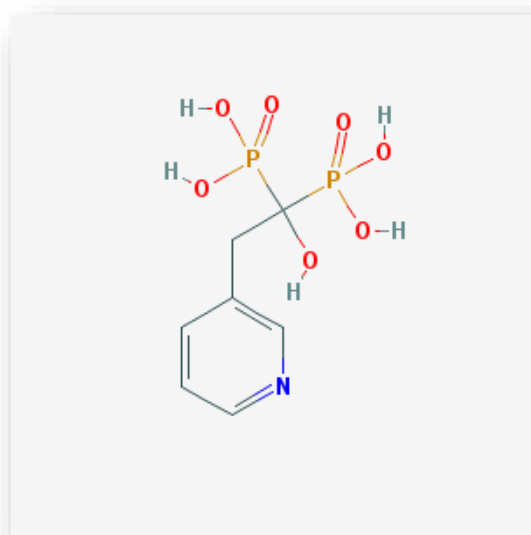
Τα αποτελέσματα της διακοπής θεραπείας αλενδρονάτης (5 ή 10mg/ημερησίως) έπειτα από 5 χρόνια, σε σχέση με τη συνέχιση χορήγησης για 10 χρόνια, μελετήθηκαν στην μελέτη FLEX (Fracture Intervention Trial Long-Term Extension) ^[68]. Τα συμπεράσματα της μελέτης έδειξαν ότι 5 χρόνια μετά την διακοπή της αλενδρονάτης, η οστική πυκνότητα ισχίου και σπονδυλικής στήλης μειώθηκαν κατά -2,4% και -3,7% αντίστοιχα και ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με την οστική πυκνότητα των ασθενών που συνέχιζαν την θεραπεία. Αξίζει να σημειωθεί ότι παρά την μείωση που παρατηρήθηκε, σε απόλυτες τιμές η οστική πυκνότητα που μετρήθηκε ήταν υψηλότερη από αυτή που είχε καταγραφεί στην αρχή της μελέτης 10 χρόνια νωρίτερα.

Παρά το γεγονός ότι η συνέχιση της θεραπείας με αλενδρονάτη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο των κλινικά αναγνωρισμένων σπονδυλικών καταγμάτων σε σύγκριση με το placebo (2.4% έναντι 5.3%, αντίστοιχα), ο κίνδυνος εμφάνισης μη-σπονδυλικών καταγμάτων δεν ήταν σημαντικά διαφορετικός μεταξύ των γυναικών που συνέχισαν τη θεραπεία (19%) και αυτών που διέκοψαν (18,9%) γεγονός που υποδηλώνει κάποια απώλεια της αποτελεσματικότητας ^[68].

Δεδομένου ότι η αλενδρονάτη μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο καταγμάτων, συμπεριλαμβανομένων και των καταγμάτων του ισχίου, η χρήση της μπορεί να μειώσει σημαντικά τη δαπάνη θεραπείας της οστεοπόρωσης σε γυναίκες με υψηλό κίνδυνο κατάγματος.

4.3.1.2 ΡΙΖΕΝΔΡΟΝΑΤΗ

Η ριζενδρονάτη (Σφάλμα! Το αρχείο προέλευσης της αναφοράς δεν βρέθηκε.), ένα διφωσφονικό τρίτης γενιάς, έχει αποδειχθεί σε μια μεγάλη και καλά σχεδιασμένη μελέτη – μελέτη VERT (Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy), ότι μπορεί να αυξήσει ή να διατηρήσει την οστική πυκνότητα και τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης μη σπονδυλικών και σπονδυλικών καταγμάτων. Στη μελέτη συμμετείχαν αρχικά 2458 γυναίκες με οστεοπόρωση, οι οποίες τυχαιοποιημένα έλαβαν δόση 2.5mg, 5mg ή placebo. Η μελέτη για την δόση των 2,5mg διακόπηκε έπειτα από 1 χρόνο εφαρμογής και η μελέτη συνεχίστηκε με 450 ασθενείς να λαμβάνουν το placebo και 489 ασθενείς να λαμβάνουν τη δόση των 5mg, για 3 χρόνια. Η θεραπεία με 5 mg/ημερησίως, σε σύγκριση με το placebo, μείωσε την αθροιστική συχνότητα νέων σπονδυλικών καταγμάτων κατά 41% σε διάστημα 3 ετών. Τα κατάγματα μειώθηκαν κατά 65%



Εικόνα 23. Χημικός τύπος Ριζενδρονάτης (πηγή URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

μετά το πρώτο έτος και η αθροιστική επίπτωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων σε διάστημα 3 ετών μειώθηκε κατά 39%. Η οστική πυκνότητα αυξήθηκε σημαντικά σε σύγκριση με το placebo στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (5,4% έναντι 1,1%), του αυχένα του μηριαίου (1,6% έναντι -1,2%) και τροχαντήρα (3,3% έναντι -0,7%). Το οστό που σχηματίστηκε κατά τη θεραπεία με ριζενδρονάτη ήταν ιστολογικά

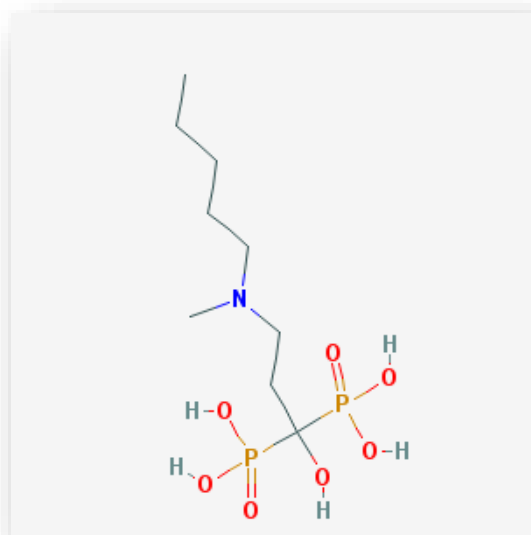
φυσιολογικό.

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας της ριζενδρονάτης, συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερικής ασφάλειας, ήταν παρόμοια με εκείνη του εικονικού φαρμάκου [69]. Παρόμοια ευρήματα έχουν αναφερθεί και σε άλλες μελέτες [70, 71].

4.3.1.3 IBANΔΡΟΝΑΤΗ

Η αποτελεσματικότητα της ιβανδρονάτης (**Εικόνα 24**) μελετήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη με τη συμμετοχή 2946 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με οστική πυκνότητα $T \leq -2,0$ στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης σε ένα τουλάχιστον σπόνδυλο (L1-L4) και ένα έως τέσσερα κύρια κατάγματα της σπονδυλικής στήλης (T4 -L4). Οι ασθενείς έλαβαν το placebo ή από του στόματος ιβανδρονάτη. Στις μελέτες της ιβανδρονάτης υπήρξαν δυσκολίες στον προσδιορισμό της αποτελεσματικής δόσης, αλλά τελικά αξιολογήθηκαν δυο σχήματα, μία θεραπευτική καθημερινή δόση 2.5mg/ημερησίως και ένα διακοπτόμενο σχήμα 12 δόσεων των 20mg, χορηγούμενων κάθε δεύτερη ημέρα και επαναλαμβανόμενων κάθε 3 μήνες.

Το βασικό συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι η ιβανδρονάτη μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης κατά περίπου 50% σε διάστημα τριών ετών. Τα δεδομένα δεν έχουν ακόμη επιβεβαιώσει ότι η ιβανδρονάτη μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καταγμάτων του ισχίου και άλλων



Εικόνα 24. Χημικός τύπος Ιβανδρονάτης (πηγή URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

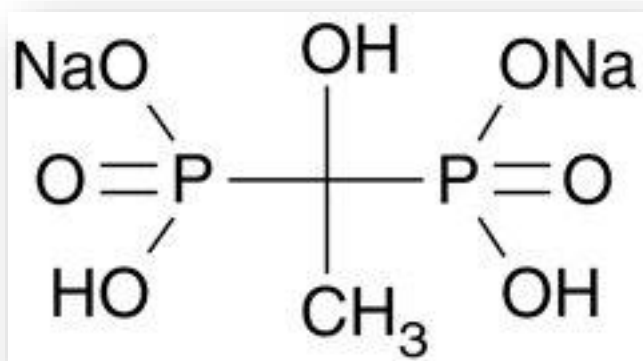
μη-σπονδυλικών καταγμάτων. Ωστόσο, αυξάνει την οστική πυκνότητα ουσιαστικά σε όλο το σκελετό. Και στα δύο θεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιήθηκαν, τα κατάγματα της σπονδυλικής στήλης μειώθηκαν κατά 62% και δεν υπήρξε καμία επίδραση σε μη σπονδυλικά κατάγματα. Ωστόσο, σε μια post hoc

ανάλυση των οστεοπορωτικών ασθενών με οστική πυκνότητα μηριαίου οστού κάτω από -3.0, τα μη σπονδυλικά κατάγματα μειώθηκαν κατά 69%.

Τα δεδομένα ασφαλείας έδειξαν ότι η ιβανδρονάτη από του στόματος ήταν καλά ανεκτή και είτε με ημερήσια χορήγηση, είτε με διακεκομμένη χορήγηση με διάστημα μεγαλύτερο των δυο μηνών μεταξύ των δόσεων, είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σε αυτή τη μελέτη αποδείχθηκε για πρώτη φορά ότι μπορούν να επιτευχθούν σημαντικά οφέλη στην μείωση του κινδύνου καταγμάτων με τη χρήση ενός διακεκομμένου σχήματος χορήγησης της θεραπευτικής ουσίας [72].

4.3.1.4 ΕΤΙΔΡΟΝΑΤΗ

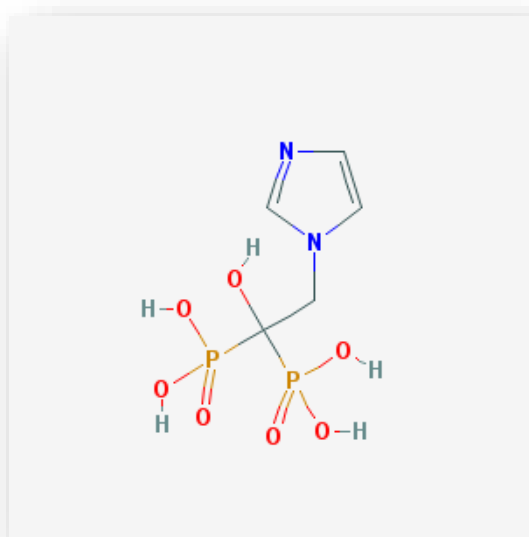
Η εφαρμογή των διφωσφονικών στη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης ξεκίνησε από τα τέλη του 1980 με την εμφάνιση του διφωσφονικού πρώτης γενιάς την ετιδρονάτη (**Εικόνα 25**). Η ετιδρονάτη έχει πετύχει αξιοσημείωτη μείωση εμφάνισης σπονδυλικών καταγμάτων λόγω οστεοπόρωσης. Προηγούμενες μελέτες υποστηρίζουν ότι η ετιδρονάτη έχει αποτελεσματικότητα στην πρόληψη νέων σπονδυλικών καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με βαριά οστεοπόρωση [73]. Ωστόσο, η χρήση της γρήγορα εγκαταλείφθηκε, διότι χορηγούμενη συνεχώς για μεγάλο χρονικό διάστημα μπορεί να προκαλέσει διαταραχές της επιμετάλλωσης του τύπου της οστεομαλακίας. Για το λόγο, στη δεκαετία του '90 χορηγήθηκε σε διακοπτόμενο σχήμα, συνήθως 400 mg/ημέρα για δύο εβδομάδες κάθε τρεις μήνες με μείωση των σπονδυλικών καταγμάτων στο 35% και χωρίς τη βασική της παρενέργεια [66].



Εικόνα 25. Χημική δομή Ετιδρονάτης (πηγή URL: www.chemnet.com).

4.3.1.5 ΖΟΛΕΝΔΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ

Το ζολενδρονικό οξύ (**Εικόνα 26**) είναι το πρώτο και ως σήμερα μοναδικό φαρμακευτικό σκεύασμα κατά της οστεοπόρωσης το οποίο χορηγείται εφ' άπαξ ενδοφλεβίως σε μια ετήσια δόση των 5 mg. Μελέτες έχουν δείξει ότι το ζολενδρονικό οξύ έχει την ικανότητα να αυξάνει την οστική πυκνότητα και να μειώνει τα κατάγματα ισχίου, σπονδυλικής στήλης και άλλων καταγμάτων. Στη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη από τους Black και συνεργάτες (2007) ^[74] 3889 ασθενείς (μέση ηλικία 73 ετών) επιλέχθηκαν τυχαία να λάβουν μια μονή δόση ζολενδρονικού οξέος (5 mg) και 3876 ασθενείς έλαβαν το placebo. Η διαδικασία επαναλήφθηκε στους 12 και 24 μήνες, και οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν συνολικά για 36 μήνες. Η θεραπεία με ζολενδρονικό οξύ μείωσε τον κίνδυνο για σπονδυλικά κατάγματα κατά 70% στη διάρκεια των 3 ετών σε σύγκριση με το placebo, τον κίνδυνο κατάγματος ισχίου κατά 41% και τον κίνδυνο μη-σπονδυλικών καταγμάτων κατά 25%. Η χορήγηση ζολενδρονικού οξέος σχετίστηκε με σημαντική βελτίωση της οστικής πυκνότητας και των δεικτών μεταβολισμού των οστών. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονταν με οξεία εμφάνιση μυαλγιών με συνοδά συμπτώματα κρουαλογήματος κατά την 1^η δόση. Οι ασθενείς της αρχικής μελέτης συμμετείχαν σε μια μακροπρόθεσμη μελέτη παρακολούθησης, τριών επιπλέον ετών, όπου 1233 ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν για να συνεχίσουν τη χρήση ζολενδρονικού οξέος ή να λάβουν το placebo και παρακολούθηθηκαν για 3



Εικόνα 26. Χημικός τύπος Ζολενδρονικού οξέος (πηγή URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

χρόνια. Σε αυτή τη μελέτη καταγράφηκε μείωση της οστικής πυκνότητας του αυχένα του μηριαίου οστού και των καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης κατά 50% στην ομάδα placebo σε σχέση με την ομάδα που συνέχισε τη λήψη της θεραπείας, εμφανίζοντας όμως βελτιωμένη εικόνα σε σχέση με την αρχική (πριν της 3ετούς θεραπείας), γεγονός ενδεικτικό για συνεχιζόμενα οφέλη της

θεραπείας ^[75]. Σε αυτή τη μελέτη καταγράφηκαν παροδικές αυξήσεις της κρεατινίνης ορού >0,5 mg/dl, γι' αυτό και συνιστάται τακτικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών που λαμβάνουν ζολενδρονικό οξύ.

4.3.2 ΕΠΙΛΕΚΤΙΚΟΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΕΣ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες βρίσκονται σε κίνδυνο εμφάνισης ιατρικών προβλημάτων που σχετίζονται με τις αλλαγές των ορμονικών προφίλ τους μετά την εμμηνόπαυση. Πολλές γυναίκες επέλεξαν να μην λαμβάνουν ή να συνεχίσουν τη θεραπεία ορμονών, ή δεν είναι καλές υποψήφιας για ορμονοθεραπεία λόγω του κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου του μαστού ή αυξημένου κινδύνου για θρόμβωση, όπως αναφέρεται εκτενέστερα παρακάτω. Αυτές οι γυναίκες μπορεί να είναι ισανικές υποψήφιας για χορήγηση επιλεκτικών τροποποιητών των οιστρογονικών υποδοχέων (SERMs: Selective Estrogen Receptor Modulators–SERMs), οι οποίοι παρέχουν συναγωνιστική των οιστρογόνων ή ανταγωνιστική των οιστρογόνων δράση σε στοχευμένους ιστούς όπως μαστού, οστών, καρδιά, ενδομητρίου, εγκεφάλου, του γεννητικού και ουροποιητικού συστήματος.

Πιο συγκεκριμένα, οι SERMs είναι μια ποικιλόμορφη ομάδα μη στεροειδών συνθετικών παραγόντων οι οποίοι λειτουργούν ως συνδέτες για τους οιστρογονικούς υποδοχείς. Ωστόσο, σε αντίθεση με τα οιστρογόνα τα οποία δρουν συναγωνιστικά στους οιστρογονικούς υποδοχείς διαφέροντας ουσιαστικά στη δραστηριότητα, οι ενώσεις SERM έχουν τη μοναδική ικανότητα να δρουν επιλεκτικά είτε ως συναγωνιστές είτε ως ανταγωνιστές σε ένα γονίδιο στόχο και σε με έναν ιστό-ειδικό τρόπο ^[76]. Έτσι, το φαρμακολογικό πλεονέκτημα των SERMs έγκειται στο μικτό προφίλ συναγωνισμού/ανταγωνισμού προσφέροντας τις ευεργετικές δράσεις των οιστρογονικών στους ιστούς στόχους και αποφεύγοντας τις αρνητικές επιπτώσεις εκτός στόχου. Εμφανίζουν συναγωνιστική των οιστρογόνων δράση, όταν δρουν στον οστίτη ιστό και στο καρδιαγγειακό σύστημα, και ανταγωνιστική των οιστρογόνων δράση, όταν δρουν στο μαστό π.χ. χορήγηση σε περιπτώσεις καρκίνου του μαστού. Οι SERMs θεωρείται ότι έχουν το πλεονέκτημα να παρέχουν τις ευεργετικές δράσεις των οιστρογόνων χωρίς όμως τις πιθανές

ανεπιθύμητες παρενέργειες^[77]. Απαιτούνται περισσότερα ερευνητικά δεδομένα για να κατανοηθεί πλήρως η επιλεκτικότητα των διάφορων διαθέσιμων SERM ενώσεων τόσο σε επίπεδο ιστών όσο και σε κυτταρικό επίπεδο^[77].

Το πρώτο συνδυαστικό σκεύασμα που έχει εγκριθεί από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων για την πρόληψη των εμμηνοπαυσιακών αγγειοκινητικών συμπτωμάτων και την πρόληψη της οστεοπόρωσης είναι η βαζεδοξιφαίνη συζευγμένη με οιστρογόνα. Μέχρι σήμερα, οι SERMs ενώσεις έχουν εγκριθεί για την πρόληψη και τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού (tamoxifen και toremifene), και την πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης (raloxifene) και αποτελούν μια κατάλληλη εναλλακτική λύση για τις γυναίκες που δεν μπορούν να πάρουν τα διφωσφονικά λόγω της πολυπλοκότητας της δοσολογίας ή έχουν νεφρική ανεπάρκεια ή γαστρεντερική δυσανεξία. Τα σκελετικά και τα εξωσκελετικά οφέλη όπως η μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού και των σπονδυλικών καταγμάτων έναντι των αυξημένων κινδύνων της φλεβικής θρομβοεμβολής και σπάνιων θανατηφόρων εγκεφαλικών επεισοδίων θα πρέπει να συνυπολογίζονται προκειμένου να αποφασιστεί η χορήγηση των SERMs. Η χρήση τους θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τις ανάγκες της μετεμμηνοπαυσιακής γυναίκας και οι λαμβάνοντας υπ' όψη τα στοχευμένα οφέλη και τους κινδύνους.

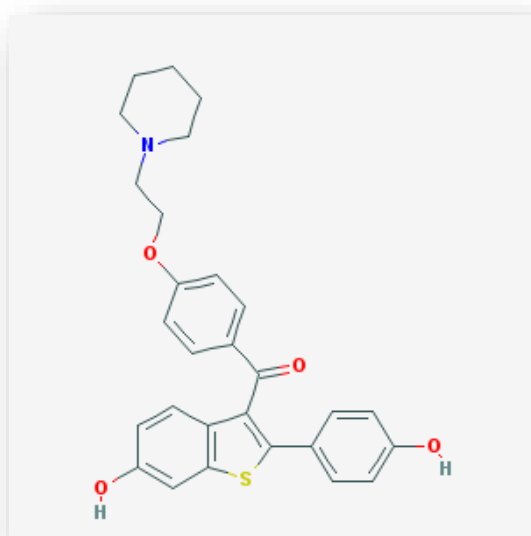
4.3.2.1 ΡΑΛΟΞΙΦΑΙΝΗ (RALOXIFENE)

Η ραλοξιφαίνη είναι μια ένωση της κατηγορίας SERM δεύτερης γενιάς (**Εικόνα 27**). Αναπτύχθηκε αρχικά για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, ωστόσο διαπιστώθηκε ότι δεν είχε δραστηριότητα σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού ανθεκτικό σε ταμοξιφαίνη (SERM πρώτης γενιάς). Σύντομα έγινε αντιληπτό ότι η ραλοξιφαίνη μπορεί να αποτρέψει την απώλεια οστικής μάζας σε συνδυασμό με την πρόληψη του καρκίνου του μαστού και οι κλινικές μελέτες (μελέτη MORE) που ακολούθησαν οδήγησαν στην έγκριση της από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων ως την πρώτη SERM ένωση για τη θεραπεία και την πρόληψη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης^[78].

Η χρήση της ενδείκνυται τόσο στη θεραπεία και πρόληψη της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες όσο και στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού. Η συνήθης δόση είναι από του στόματος χορήγηση 60mg/ημέρα και

μπορεί να δίνεται σε συνδυασμό με ασβέστιο και βιταμίνη D. Η χρήση της ραλοξιφαίνης έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να αποτρέψει την απώλεια οστικής μάζας και δεδομένα από μελέτες σε οστεοπορωτικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που εμφάνισαν τουλάχιστον ένα σπονδυλικό κάταγμα και με T-score < -2,5 έδειξαν ότι μπορεί να μειώσει κατά 30-35% το κίνδυνο επανεμφάνισης σπονδυλικών οστεοπορωτικών καταγμάτων [79]. Η δράση της όμως έχει αποδειχθεί μόνο στα κατάγματα της σπονδυλικής στήλης [78]. Καθώς η ραλοξιφαίνη δεν προσδένεται στο οστό, η δράση της χάνεται γρήγορα με την διακοπή της χορήγησης [80].

Η ραλοξιφαίνη μπορεί να είναι πιο χρήσιμη σε νεότερες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς βαριά μορφή οστεοπόρωση και χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η χρήση της ενδείκνυται ιδιαίτερα σε γυναίκες με μετακλιμακτηριακή οστεοπόρωση και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διηθητικού καρκίνου του μαστού, θετικού σε υποδοχείς οιστρογόνων [81]. Η κυριότερη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η εμφάνιση της εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδας.



Εικόνα 27. Χημικός τύπος Ραλοξιφαίνης (πηγή URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

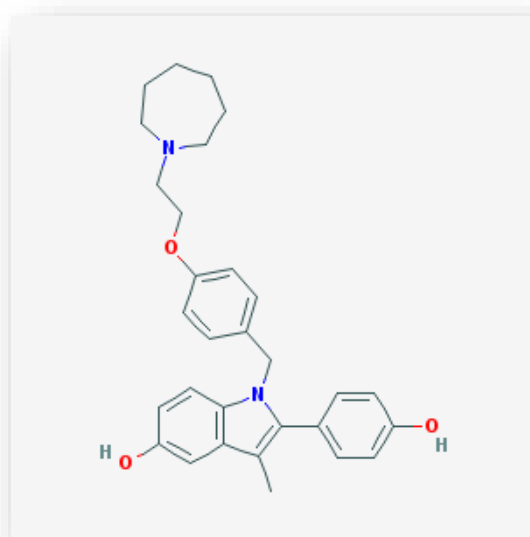
Για αυτό το λόγο η χρήση της αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό φλεβικής θρόμβωσης, θρόμβωση αμφιβληστροειδικής φλέβας, πνευμονική εμβολή, ή παρουσιάζουν

χαρακτηριστικούς παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση αυτών [82].

4.3.2.2 ΒΑΖΕΔΟΞΙΦΑΙΝΗ (BAZEDOXIFENE-BZA)

Ένας «ιδανικός» επιλεκτικός τροποποιητής οιστρογονικών υποδοχέων δρα συναγωνιστικά ασκώντας προστατευτική δράση στα οστά και βελτιώνοντας τις παραμέτρους των λιπιδίων ενώ παράλληλα δρα ανταγωνιστικά διατηρώντας

ένα ασφαλές περιβάλλον για τον μαστό και το ενδομήτριο [83]. Η βαζεδοξιφαίνη (**Εικόνα 28**) είναι ένας επιλεκτικός τροποποιητής οιστρογονικών υποδοχέων τρίτης γενιάς που αναπτύχθηκε για την πρόληψη και θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Επιλέχθηκε έπειτα από πολύ αυστηρή προκλινική διαδικασία επιλογής, η οποία είχε σχεδιαστεί για να βρεθεί μια ουσία με τα ιδανικά χαρακτηριστικά. Η βαζεδοξιφαίνη διαφέρει χημικά από άλλες SERM ουσίες [84] και στις προκλινικές μελέτες, με μοντέλα ζώων, παρατηρήθηκαν πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα για πιθανή χρήση της στη θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σε αντίθεση με την ραλοξιφαίνη, η βαζεδοξιφαίνη σε κλινικές δοκιμές, μείωσε τον κίνδυνο τόσο για σπονδυλικά όσο και μη σπονδυλικά κατάγματα σε γυναίκες υψηλού



Εικόνα 28. Χημικός τύπος Βαζεδοξιφαίνης (πηγή URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

κινδύνου, δεν είχε επίδραση στην αναπαραγωγική οδό ενώ εμφάνισε θετικά αποτελέσματα στο λιπιδαιμικό προφίλ.

Σε αρκετές κλινικές μελέτες η ΒΖΑ έχει δείξει ότι μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης σπονδυλικών καταγμάτων ενδεικτικά στη μελέτη των [85], μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με οστεοπόρωση (n =

7.492), χορηγήθηκε βαζεδοξιφαίνη σε δόσεις των 20 και 40 mg/ ημερησίως

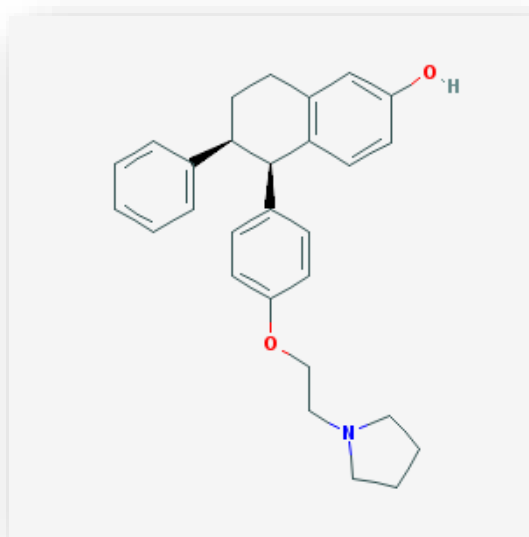
και παρατηρήθηκε μείωση των σπονδυλικών καταγμάτων κατά 42% και 37% αντίστοιχα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου σε διάστημα 3 ετών.

Η βαζεδοξιφαίνη πήρε έγκριση από τον FDA το 2013, σε σκεύασμα όπου συνδυάζεται με οιστρογόνα με ένδειξη την θεραπεία των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης και την πρόληψη της οστεοπόρωσης όχι όμως για την θεραπεία της οστεοπόρωσης.

4.3.2.3 ΛΑΣΟΦΟΞΙΦΑΙΝΗ

Η λασοφοξιφαίνη ανήκει στις ουσίες SERM τρίτης γενιάς με εξαιρετική βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος (**Εικόνα 29**). Εμφανίζει υψηλή συγγένεια και για τους δύο υποτύπους των υποδοχέων οιστρογόνων, ERα και ERβ, περίπου το ίδιο όπως η οιστραδιόλη, και περίπου 10 φορές υψηλότερη από ό,τι οι άλλες SERM ενώσεις - ραλοξιφαίνη και ταμοξιφαίνη.

Η μελέτη PEARL (Postmenopausal Evaluation and Risk Reduction with Lasofoxifene) είχε ως στόχο την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της χρήσης της λασοφοξιφαίνης στη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Στην τριετή διάρκεια της μελέτης αξιολογήθηκαν δυο δόσεις της λασοφοξιφαίνης 0,25 και 0,5 mg. Για τις δυο δοσολογίες (0,25mg/ημερησίως και 0,5mg/ημερησίως) παρατηρήθηκε αύξηση της οστικής πυκνότητας της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης κατά 3,0% και 3,1% αντίστοιχα, και αύξηση της οστικής πυκνότητας του αυχένα του μηριαίου οστού κατά 2,9% και 3,0% αντίστοιχα σε σχέση με το placebo. Και οι δυο δόσεις μείωσαν τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων κατά 31% και 42% , αντίστοιχα ($P < 0,002$), ενώ ο κίνδυνος για μη σπονδυλικά κατάγματα παρατηρήθηκε σημαντικά μειωμένος κατά 22% μόνο με τη δόση των 0,5 mg/ημερησίως. Επιπλέον με την υψηλότερη δόση της λασοφοξιφαίνης παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου



Εικόνα 29. Χημικός τύπος Λασοφοξιφαίνης (πηγή URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

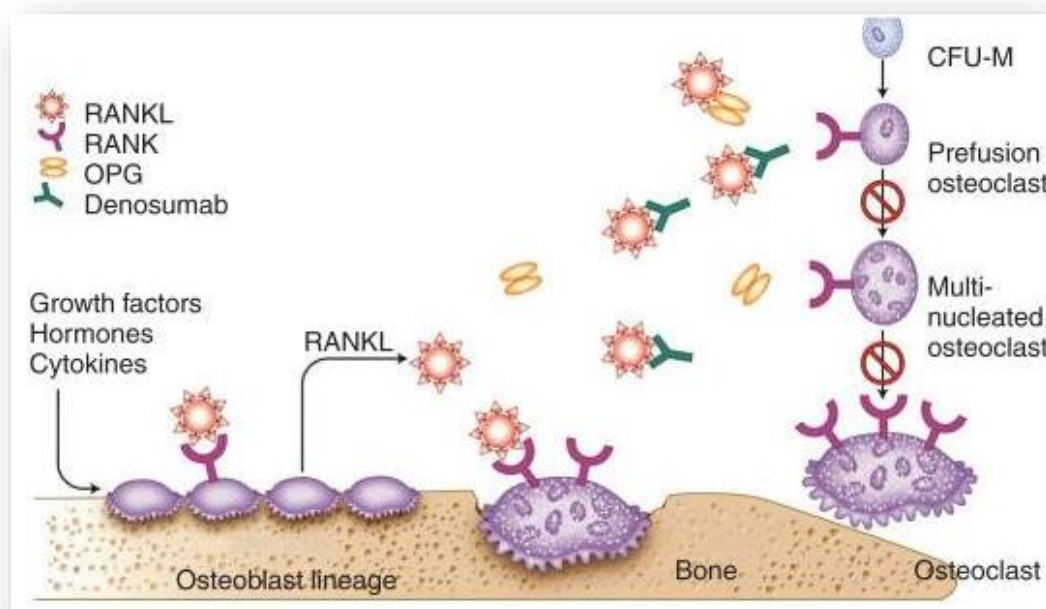
εμφάνισης, θετικού στα οιστρογόνα, καρκίνου του μαστού κατά 81% ($P < 0.001$).^[86]

Τα τελικά συμπεράσματα της μελέτης PEARL ήταν πως στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, η λασοφοξιφαίνη σε δόση 0,5mg ανά ημέρα συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης μη σπονδυλικών και σπονδυλικών καταγμάτων, ER-θετικό καρκίνο του μαστού, στεφανιαίας νόσου, και

εγκεφαλικό επεισόδιο αλλά με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων^[86].

4.3.3 ΔΕΝΟΣΟΥΜΑΜΠΗ

Η δανοσουμάμπη αποτελεί ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG₂, το οποίο δρα στον άξονα RANK/RANKL/OPG (δεσμεύοντας τον RANKL: receptor activator nuclear factor kappa B ligand). Συγκεκριμένα, στοχεύει και αναστέλλει τον παράγοντα RANKL, ο οποίος εκφράζεται από τους οστεοβλάστες. Η σύνδεση του RANKL με τον υποδοχέα RANK, αυξάνει τη δραστηριότητα των ώριμων οστεοκλαστών με αποτέλεσμα να αναστέλλει την απόπτωσή τους. Επομένως, η ρύθμιση της οστικής απορρόφησης γίνεται μέσω της αλληλεπίδρασης RANK/RANKL. Η δανοσουμάμπη δρα μειώνοντας την οστική απορρόφηση, και παράλληλα αυξάνοντας την οστική πυκνότητα, ιδιαίτερα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλή οστική πυκνότητα ^[87] (**Εικόνα 30**).



Εικόνα 30. Μηχανισμός δράσης της δανοσουμάμπης. CFU-M: colony forming units-megakaryocyte, OPG: osteoprotegerin, RANK: receptor activator of nuclear factor-κB, RANKL: RANK ligand ^[87].

Χορηγείται με υποδόρια ένεση 60 mg ανά εξάμηνο. Κλινικές μελέτες στη φάση III έδειξαν ότι μετά από 36 μήνες αγωγής, η δανοσουμάμπη ελάττωσε τα σπονδυλικά οστεοπορωτικά κατάγματα κατά 68%, τα μη σπονδυλικά οστεοπορωτικά κατάγματα κατά 20% και τα κατάγματα ισχίου κατά 40% χωρίς να παρατηρηθεί αύξηση κινδύνου εμφάνισης καρκίνου, λοίμωξης,

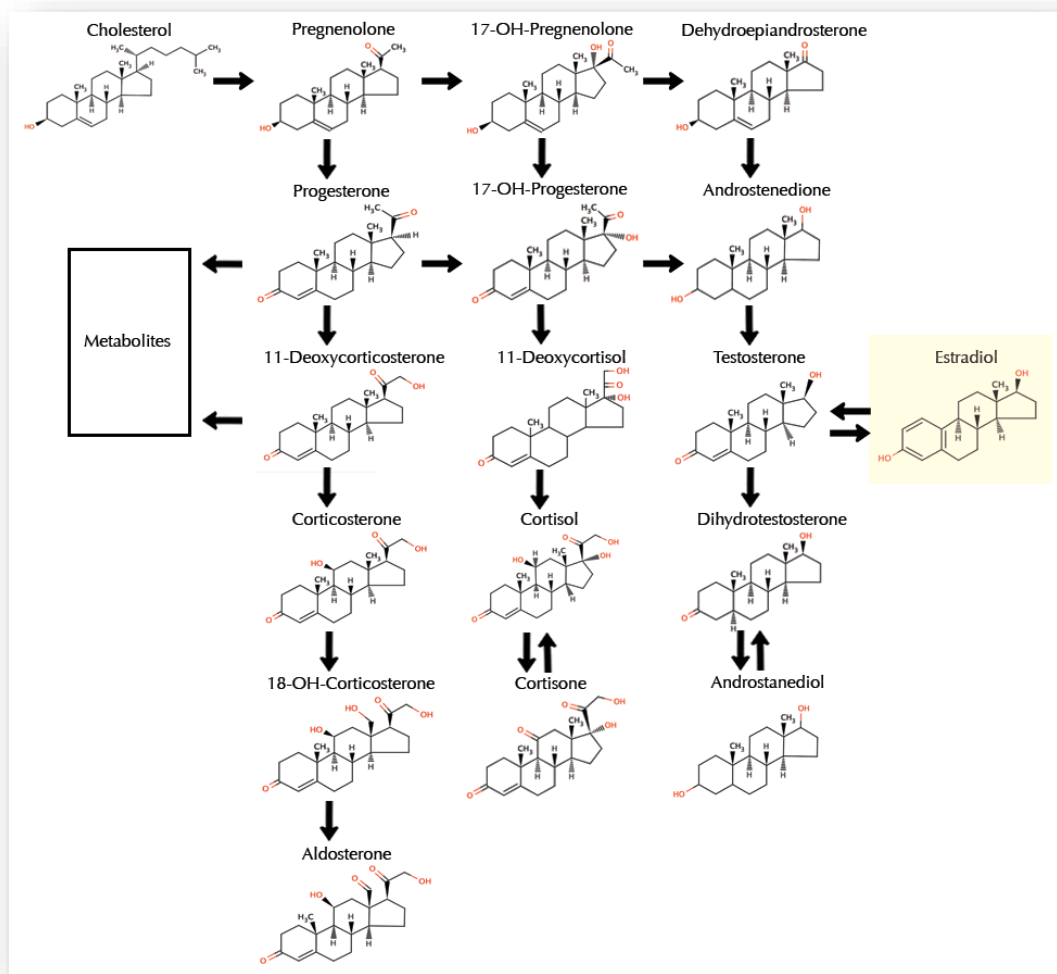
καρδιαγγειακής νόσου, καθυστερημένης πόρωσης κατάγματος ή οστεονέκρωσης κάτω γνάθου [88]. Η χρήση της έχει συσχετισθεί με έλλειψη γαστρεντερικών παρενεργειών και άτυπων καταγμάτων του μηριαίου οστού. Σε πολύ χαμηλή συχνότητα έχουν παρατηρηθεί επίσης περιστασιακά οστεονέκρωσης της γνάθου και υπασβεστιαϊαίτιας [89]. Συνεπώς, είναι σαφές γιατί αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπασβεστιαϊαία άγνωστης αιτίας. Γενικότερα, αποτελεί φάρμακο εκλογής στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης και των σπονδυλικών καταγμάτων, εφόσον έχει αποδειχθεί εμπειριστωμένα ότι μειώνει τον κίνδυνο. Η δανοσουμάμπη είναι αποτελεσματική και σε νεφρική έκπτωση, εφόσον δεν απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Επιπροσθέτως, αποτελεί φάρμακο εκλογής λόγω του χαμηλού της κόστους [89].

4.3.4 ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ-ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ

Σήμερα, η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης δεν θεωρείται θεραπεία πρώτης γραμμής για την οστεοπόρωση από διαφορετικούς Ιατρικούς Συλλόγους με βάση τις ανησυχίες για την ασφάλεια που θέτουν τα αποτελέσματα πολλαπλών μελετών^[90-92]. Ως εκ τούτου, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που διατρέχουν κίνδυνο κατάγματος ηλικίας < 60 έτη, ή εντός 10 ετών από την εμμηνόπαυση, η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης μπορεί να θεωρηθεί ως μία από τις θεραπείες πρώτης γραμμής για την πρόληψη και την αντιμετώπιση των οστεοπορωτικών καταγμάτων. Αντίθετα, δεν συνιστάται η έναρξη της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης μετά την ηλικία των 60 ετών με σκοπό την πρόληψη των καταγμάτων, καθώς ο δυνητικός κίνδυνος των μακροπρόθεσμων επιπλοκών, δηλαδή του καρκίνου του μαστού, μπορεί να αντισταθμίζουν τα οφέλη [93]. Συνεπώς, για την επέκταση της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης μετά την ηλικία των 60 ετών, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα πιθανά μακροπρόθεσμα οφέλη καθώς και οι κίνδυνοι της λαμβανόμενης δόσης και της οδού χορήγησης, σε σχέση με άλλες αποδεδειγμένα μη-ορμονικές θεραπείες [93].

Τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια να μειωθεί η δόση του οιστρογόνου στα σκευάσματα της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης με σκοπό την αποφυγή πιθανών παρενεργειών. Τα οιστρογόνα (**Εικόνα 31**) είναι ορμόνες που

ελαττώνουν τον ρυθμό οστικής απορρόφησης λόγω της δράσης τους στους οστεοκλάστες μέσω των οστεοβλαστών στους οποίους επιδρούν και αναστέλλουν την παραγωγή των ιντερλευκινών 1 και 6 [94]. Κατά συνέπεια, επιτυγχάνεται αύξηση της οστικής πυκνότητας ανεξάρτητα από την ηλικία χορήγησης του ατόμου και μείωση εμφάνισης των σπονδυλικών, μη σπονδυλικών οστεοπορωτικών καταγμάτων και καταγμάτων ισχίου σε ποσοστό 30%.



Εικόνα 31. Χημική δομή Οιστρογόνων (πηγή URL: Tulane/Xavier Centre for Bioenvironmental Research).

Εντούτοις, η χορήγηση των οιστρογόνων έχει συσχετισθεί με ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η εμφάνιση καρκίνου μαστού και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Ως εκ' τούτου, η κύρια χρήση τους περιορίζεται στην ανακούφιση των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων των νεότερων γυναικών [95].

Αξίζει να σημειωθεί ότι πολλές γυναίκες εγκαταλείπουν πρόωρα την τυπική δόση λόγω παρενεργειών [96]. Στρατηγική για τη διατήρηση της ευεργετικής επίδρασης των οιστρογόνων στα οστά αποτελεί η μείωση της δοσολογίας της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης. Η συνήθης συνταγογραφούμενη δοσολογία ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης έχει μειωθεί σταδιακά κατά τα τελευταία 20 χρόνια [93, 97-100]. Η χρήση χαμηλής και εξαιρετικά χαμηλής δόσης οιστρογόνου έχει αυξηθεί σε δημοτικότητα (**Πίνακας 2**). Ποικίλες μελέτες έχουν αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης με χαμηλή δόση για την πρόληψη της οστεοπόρωσης σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, και δείχνουν ότι η χαμηλή δόση μπορεί να μειώσει τον ρυθμό του οστικού μεταβολισμού κατά περίπου 30%, με μια αύξηση στην οστική πυκνότητα [97, 99].

Επιπλέον, η εξαιρετικά χαμηλή δόση οιστρογόνου θα μπορούσε να κριθεί κατάλληλη για γυναίκες ηλικίας >60 ετών, οι οποίες θα μπορούσαν να ωφεληθούν από μικρές αυξήσεις στην οιστρογονική δράση επαρκείς για την ηλικία τους, ώστε να διατηρούν σκελετική ακεραιότητα, πιθανώς χωρίς σημαντικές επιπτώσεις στο μαστό ή στο ενδομήτριο.

	Εστραδιόλη από του στόματος (mg)	Συζευγμένα Οιστρογόνα (mg)	Διαδερμική Εστραδιόλη (mcg)
Τυπική δόση	2	0.625	50
Χαμηλή δόση	1	0.45	25
Εξαιρετικά χαμηλή δόση	0.5	0.30	12.5

Πίνακας 2. Δοσολογίες Οιστρογόνων.

4.3.5 ΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ

Η καλσιτονίνη είναι ένα ενδογενές πολυπεπτίδιο με 32 αμινοξέα που παράγεται από τα παραθυλακιώδη θυρεοειδικά κύτταρα C και αναστέλλει την οστική απορρόφηση. Οι κυριότερες βιολογικές δράσεις της περιλαμβάνουν ελάττωση του ασβεστίου του ορού λόγω αναστολής της δράσης των οστεοκλαστών και διέγερσης των οστεοβλαστών, ελάττωση του φωσφόρου του αίματος, ισχυρή

αναλγητική δράση, λόγω διέγερσης της έκκρισης της β-ενδορφίνης, και μείωση των γαστρικών εκκρίσεων ^[94]. Η αντιστεοκλαστική δράση της καλσιτονίνης είναι δόσοεξαρτώμενη. Η αδρανοποίηση των οστεοκλαστών μετά τη χορήγηση της καλσιτονίνης διαρκεί σχετικά για βραχύ χρονικό διάστημα, μετά το οποίο η οστεοκλάστη επανέρχεται στη φυσιολογική της λειτουργία.

Η καλσιτονίνη που παράγεται από το σολομό είναι 40-50 φορές πιο δραστική και η δράση της διαρκεί περισσότερο από εκείνη των θηλαστικών και συγκεκριμένα του ανθρώπου, με αποτέλεσμα να χρησιμοποιείται ευρέως ως φαρμακευτικό σκεύασμα. Επιπροσθέτως, η καλσιτονίνη του σολομού είναι περισσότερο ανθεκτική στην ενζυμική διάσπαση, έχει βραδύτερο ρυθμό κάθαρσης και μεγαλύτερη διάρκεια ημιζωής, ενώ ως υδρόφιλο πολυπεπτίδιο κατακρατείται σταθερότερα από τους κυτταρικούς υποδοχείς των οστών και των νεφρών με τους οποίους έχει μεγαλύτερη συγγένεια. Η ευεργετική δράση της καλσιτονίνης του σολομού, στην ανακούφιση από τον πόνο και τη γρήγορη κινητοποίηση του ασθενούς με σπονδυλικά κατάγματα, έχει επανειλημμένως αποδειχθεί στο παρελθόν ^[101, 102].

Η καλσιτονίνη χορηγείται ενέσιμα, διαρρινικά και από του στόματος. Μελέτες έδειξαν ότι τόσο η διαρρινική όσο και η ενέσιμη μορφή, αύξησαν την BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης κατά 1%-3% σε δόση 200 IU/ημέρα για 3-5 έτη, ενώ παράλληλα μείωσαν την εμφάνιση σπονδυλικών καταγμάτων κατά 36%. Νεότερα δεδομένα προτείνουν τη χορήγηση καλσιτονίνης από του στόματος σε δόση 200μg, καθώς παρατηρήθηκε πειραματικά μεγαλύτερη αύξηση της οστικής πυκνότητας της οσφυϊκής μοίρας, ενώ ήταν επίσης καλύτερα ανεκτή από τους ασθενείς.

Οι κυριότερες παρενέργειες της διαρρινικής χορήγησης είναι η εμφάνιση ρινίτιδας, κεφαλαλγίας, ναυτίας, διάρροιας και εξάψεων. Οι ασθενείς που έλαβαν από του στόματος καλσιτονίνη εμφάνισαν εντονότερα συμπτώματα ναυτίας και δυσπεψίας, το οποίο ίσως αντανάκλα την μεγαλύτερη έκθεσή τους στην καλσιτονίνη σε σύγκριση με τη διαρρινική χορήγηση. Η καλσιτονίνη παρουσιάζει επίσης αναλγητική δράση μετά από ένα σπονδυλικό κάταγμα, γι' αυτό χορηγείται στη θεραπεία του πρόσφατου σπονδυλικού οστεοπορωτικού κατάγματος, ενώ δεν χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου λόγω οστεοπόρωσης.

Σε προηγούμενες μελέτες, η χορήγηση 20mg/ημέρα υποδορίως για 19 μήνες ελάττωσε την εμφάνιση οστεοπορωτικού σπονδυλικού κατάγματος κατά 65%, ενώ η ένδειξη συνεχούς θεραπείας είναι 24 μήνες ^[103]. Η τεριπαρατίδη σχετίζεται με την ελάττωση του πόνου στην πλάτη και αυξάνει την οστική πυκνότητα ^[104]. Σε συνδυασμένη δράση με την PTH 1-84 βελτιώνει την μικρο-αρχιτεκτονική των οστών στην σπονδυλική στήλη, ελαττώνοντας σημαντικά τον κίνδυνο νέων καταγμάτων.

Η τεριπαρατίδη αποτελεί μία οικονομικώς πιο αποδοτική αγωγή, συγκριτικά με τα από του στόματος διφωσφονικά, ακόμη και ως αγωγή έναρξης αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με οστεοπόρωση ή οστεοπόρωση από γλυκοκορτικοειδή αυξημένου κινδύνου για κάταγμα ^[105, 106]. Οι ασθενείς αυτοί λαμβάνουν τεριπατίδη για τη συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας των 24 μηνών με συγχορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D.

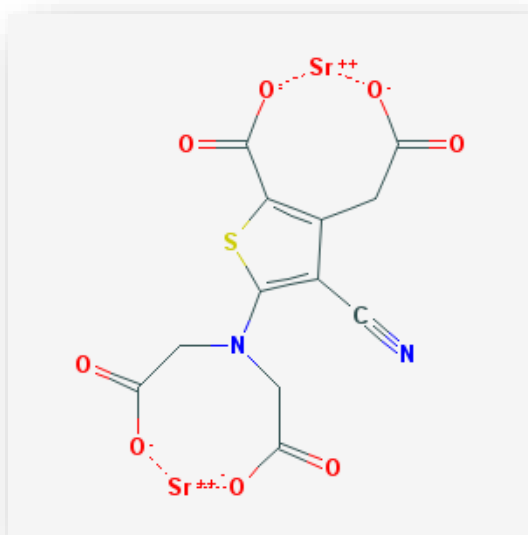
Η τεριπαρατίδη δημιουργεί νέο και ισχυρό οστόν *de novo*, δηλαδή διεγείρει τη παραγωγή καινούργιου και ανθεκτικού οστού, κάνει καινούργιες δοκίδες και μπορεί να επανασυνδέει τις σπασμένες, δημιουργεί δηλαδή “πυκνοϋφασμένα” οστά που δεν σπάνε εύκολα. Η τεριπαρατίδη, δημιουργεί στο σκελετό της 3^{ης} ηλικίας συνθήκες παρόμοιες με αυτές που συμβαίνουν κατά την περίοδο της εφηβείας, τότε δηλαδή που αναπτύσσεται ο σκελετός και δημιουργείται *de novo* καινούργιο και δυνατό οστόν ^[94]. Γενικότερα, σε περιπτώσεις θεραπείας με τεριπατίδη, έχει παρατηρηθεί αύξηση αρχικά των δεικτών οστικής παραγωγής και εν συνεχεία των δεικτών οστικής απορρόφησης ^[107].

Αντενδείξεις περιλαμβάνουν προϋπάρχουσα υπερασβεστιαμία, κακοήθεια, νεφρική νόσο και πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Μετά από χορήγηση τεριπαρατίδης, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία ραλοξιφαίνης, δενοσουμάμπης ή ρανελικού στροντίου για περαιτέρω αύξηση της οστικής πυκνότητας και διατήρηση της επίδρασης κατά των καταγμάτων ^[103].

4.5 ΟΥΣΪΕΣ ΜΕ ΔΙΤΤΗ ΔΡΑΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΪΑ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗΣ

4.5.1 ΡΑΝΕΛΙΚΟ ΣΤΡΟΝΤΙΟ

Το ρανελικό στρόντιο είναι φαρμακευτική ουσία με διττή αντιοστεοπορωτική δράση (**Εικόνα 33**) Δρα στους οστεοβλάστες ως κύριο κύτταρο στόχο, αυξάνοντας τους δείκτες οστικής παραγωγής, ενώ παράλληλα μειώνει την οστική απορρόφηση, δρώντας στους οστεοκλάστες και τα οστεοκύτταρα μέσω του μηχανισμού RANK/RANKL/OPG. Το ρανελικό στρόντιο αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών *in vitro*, ενώ ταυτόχρονα μειώνει την ικανότητά τους να προάγουν την οστεοκλαστογένεση, μέσω αύξησης της οστεοπροτεγερίνης (OPG; osteoprotegerin) και μείωση του παράγοντα RANKL [108]. Αυξάνει σημαντικά τον οστικό όγκο και βελτιώνει τη μικρο-αρχιτεκτονική του οστού.



Εικόνα 33. Χημική δομή Ρανελικού στρόντιου (πηγή URL: www.chemnet.com).

Το στρόντιο είναι το ενεργό συστατικό των οστών αποτελώντας το 34% κατά βάρος του συνολικού μορίου, ώστε κάθε δόση 2 g να αποδίδει 680 mg στοιχειακού στρόντιου [109]. Προηγούμενες μελέτες υποδεικνύουν ότι η ημερήσια p.Os δόση 2g σε πρώιμα μετεμμηνοπαυσιακές

οστεοπορωτικές γυναίκες με οστεοπόρωση και σπονδυλικό κάταγμα μείωσε το σχετικό κίνδυνο σπονδυλικών

καταγμάτων κατά 35% και ελάττωσε την εμφάνιση σπονδυλικού κατάγματος σε ποσοστό 39% [110]. Η χορήγησή του έχει αποτελεσματική αντικαταγματική δράση για διάστημα έως και 10 έτη. Μετά από θεραπεία με ρανελικό στρόντιο υπάρχει μικρή αύξηση τόσο στους δείκτες οστικής παραγωγής όσο και στους δείκτες οστικής απορρόφησης [111].

Σύμφωνα με τους Gupta και March, το ρανελικό στρόντιο μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς, οι οποίοι δεν μπορούν να λάβουν διφωσφονικά και δενοσουμάμπη [103]. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι πρόσφατα η ασφάλεια του ρανελικού στρόντιου έχει αμφισβητηθεί από το εύρημα μίας κλινικής δοκιμής που έδειξε αύξηση κατά 60% του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου [103]. Επίσης, αν και σπάνια, δερματικές αντιδράσεις ενδέχεται να περιπλέξουν τη χρήση αυτού του φαρμάκου [112] [113]. Συμπερασματικά, αποτελεσματική αναλγησία των οστεοπορωτικών σπονδυλικών καταγμάτων κατά την οξεία φάση, χωρίς σαφείς μηχανισμούς, επιτυγχάνεται με τη χρήση τεριπατίδης και καλσιτονίνης. Ιδιαίτερα δε αξιοσημείωτη είναι η αναλγητική δράση της καλσιτονίνης. Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί ότι αντίδραση στην οξεία φάση έχει παρουσιαστεί σε υψηλό ποσοστό των ασθενών που έλαβαν ενδοφλέβια αγωγή με ζολενδρικό οξύ (έως 15% μετά την πρώτη έγχυση) και λιγότερο με ιβανδρονάτη.

4.6 ΑΣΒΕΣΤΙΟ

Το ασβέστιο (Ca) είναι το πιο κοινό μεταλλικό στοιχείο στο ανθρώπινο σώμα με το 99% να βρίσκεται στα κόκκαλα και τα δόντια, ενώ το υπόλοιπο 1% να βρίσκεται στο αίμα και το μαλακό ιστό. Η επαρκής πρόσληψη του ασβεστίου αποτελεί σημαντικό καθοριστικό παράγοντα για την υγεία των οστών και τη μείωση του κινδύνου κατάγματος ή οστεοπόρωσης. Η πρόσληψη ασβεστίου διαφέρει ανάλογα με την ηλικία και με το φύλο [103]. Στην παιδική και εφηβική ηλικία η επαρκής πρόσληψη θεωρείται απαραίτητη για την επίτευξη της κορυφαίας οστικής πυκνότητας, ενώ στην ενήλικη ζωή απαιτείται επαρκής κάλυψη για τις ανάγκες της οστικής ανακατασκευής. Η συνηθέστερη οδός λήψης είναι μέσω των γαλακτοκομικών προϊόντων (**Εικόνα 34**), ενώ σε περιπτώσεις ανεπαρκούς πρόσληψης χορηγούνται συμπληρώματα. Μια διατροφική αριθμομηχανή υπολογισμού πρόσληψης του ασβεστίου είναι διαθέσιμη στην ιστοσελίδα του Διεθνούς Ιδρύματος Οστεοπόρωσης (www.iofbonehealth.org/calcium-calculator).

				
Τυρί Ένταμ (770)	Τυρί Τσένταρ (720)	Σπόροι σουσαμιού (670)	Σαρδέλες (550)	Τοφού (510)
				
Ξερά σύκα (250)	Γιαούρτι με φρούτα (150)	Πλήρες γάλα (115)	Μούσλι (110)	Πράσινα φασόλια (33)

Εικόνα 34. Πηγές τροφίμων για το ασβέστιο mg/100g (πηγή: Food-info.net).

Η πρόσληψη ασβεστίου έχει σταδιακά εξαπλωθεί σε όλο τον κόσμο για την πρόληψη και φαρμακευτική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης. Η συνήθης δοσολογία είναι 1000-1200mg/ημέρα. Το ασβέστιο μειώνει κατά 50% τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων ^[114, 115], ενώ ενδείκνυται η χρήση του επικουρικά, στα πλαίσια της εκάστοτε αντιοστεοπορωτικής αγωγής. Οι ελαφράς μορφής παρενέργειες από τη χορήγηση ασβεστίου αποδίδονται σε δυσανεξία του φαρμάκου από το γαστρεντερικό σύστημα. Επίσης, πολλαπλές μελέτες συσχετίζουν τη χορήγηση του ασβεστίου με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων ^[116, 117], μολονότι δεν έχει επιβεβαιωθεί από άλλες ^{[118] [119]}. Σήμερα, ο συνδυασμός συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D φαίνεται ασφαλής και αποτελεσματικός για τους περισσότερους ανθρώπους που τα χρειάζονται. Ο κίνδυνος καρδιακής προσβολής και εγκεφαλικού επεισοδίου παραμένει θέμα συνεχιζόμενης έρευνας.

4.7 BITAMINΗ D

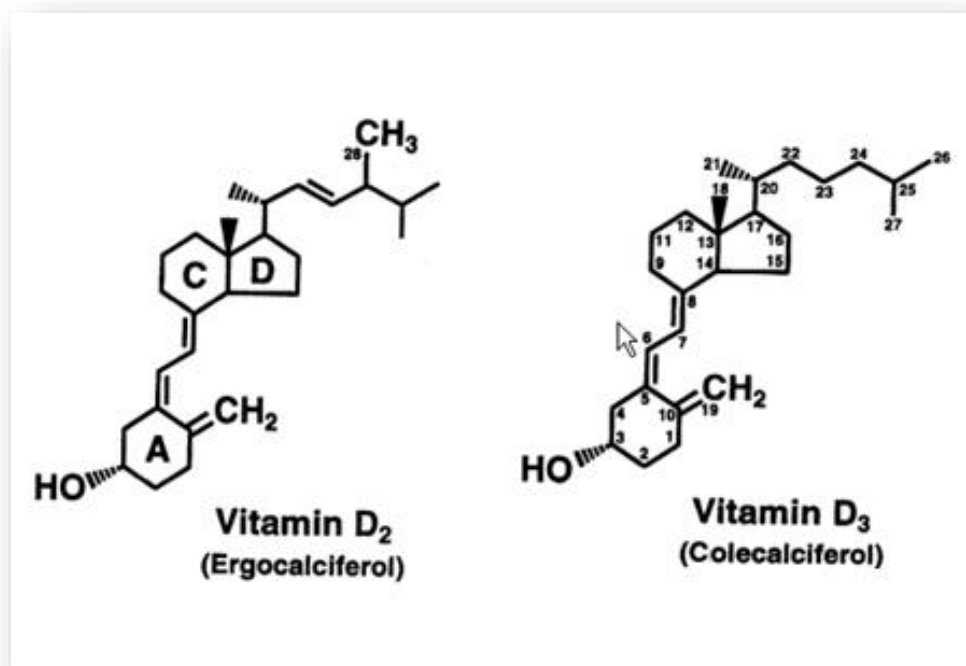
Για την απορρόφηση του ασβεστίου από το λεπτό έντερο και την ενσωμάτωσή του στα οστά σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η βιταμίνη D (Vit.D). Η βιταμίνη D αποτελεί μίγμα της εργοκαλσιφερόλης (D2) και της χοληκαλσιφερόλης (D3) (**Εικόνα 35**). Υπάρχει μια γενική πεποίθηση μεταξύ αυτών που συνταγογραφούν και λαμβάνουν τη βιταμίνη D ότι έχει άμεση ευεργετική επίδραση στα οστά.

Σε ηλικιωμένα άτομα, ανεπάρκεια βιταμίνης D σχετίζεται με την απώλεια μυϊκής μάζας και δύναμης των κάτω άκρων καθώς και διαταραχή της ισορροπίας. Η αύξηση της βιταμίνης D μειώνει τον κίνδυνο των πτώσεων και καταγμάτων σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας ^[120, 121] ιδιαίτερα όταν συνδυάζεται με επάρκεια ασβεστίου ^[122]. Η συνήθης δοσολογία είναι 800IU/ημέρα βιταμίνης D. Πιο συγκεκριμένα, για να αποφευχθεί η ανεπάρκεια βιταμίνης D σε άτομα που δεν εκτίθενται στον ήλιο, τα συνιστώμενα συμπληρώματα είναι:

- τουλάχιστον 600 IU την ημέρα για άτομα ηλικίας < 70
- τουλάχιστον 800 IU την ημέρα για άτομα ηλικίας > 70
- μπορεί να απαιτείται 1000-2000 IU ανά ημέρα για αποφεύγοντες τον ήλιο ή σε όσους διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανεπάρκειας.

Για όλα τα άτομα που παίρνουν ένα συμπλήρωμα βιταμίνης D συνιστάται μια ημερήσια πρόσληψη 1000-1300 mg ασβεστίου. Τα επίπεδα της βιταμίνης D θα πρέπει να επαναξιολογούνται 3-5 μήνες μετά την έναρξη των συμπληρωμάτων, ενώ συνιστάται έλεγχος των επιπέδων της βιταμίνης D και του ασβεστίου τουλάχιστον 1 φορά το χρόνο, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για την οστεοπόρωση ^[103].

Η μεμονωμένη χρήση της βιταμίνης D σε δοσολογία ≥ 792 IU/ημέρα οδηγεί σε μείωση της συχνότητας των καταγμάτων ισχίου κατά 30%, των μη σπονδυλικών καταγμάτων κατά 14%, ενώ γενικότερα, η συγχορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D, οδηγεί σε μείωση των ποσοστών πτώσεων στα ηλικιωμένα άτομα από 13% έως 28%, ανάλογα με τη δοσολογία.



Εικόνα 35. Χημική δομή Εργοκαλσιφερόλης (D2) και της Χοληκαλσιφερόλης (D3) (πηγή URL: www.chemnet.com).

Οι συνήθεις δόσεις δεν προκαλούν ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο, υψηλές δόσεις σε ημερήσια χορήγηση πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, διότι μπορεί να προκαλέσουν υπερβιταμίνωση D με αποτέλεσμα αύξηση της οστικής απορρόφησης, οστική απώλεια, συμπτώματα και σημεία υπερασβεσταιμίας (ναυτία, έμετοι, δυσκοιλιότητα, πολυουρία, πολυδιψία, νεφρολιθίαση, υπέρταση) καθώς και πιθανή οστεομαλακία. Κύριος στόχος της χρήσης της βιταμίνης D είναι η αποτροπή της ανάπτυξης οστεομαλακίας. Αυτό ενδέχεται να επιτευχθεί με τη διατήρηση των επιπέδων της στον ορό σε συγκεντρώσεις $>40 \text{ nmol L}^{-1}$. Τα επίπεδα αυτά στον ορό αντιστοιχούν σε 400 IU day^{-1} για την πλειονότητα του γενικού πληθυσμού, και αυτό αποτελεί το βασικό λόγο για τον οποίο δόσεις μεταξύ $400\text{-}800 \text{ IU day}^{-1}$ επαρκούν για άτομα υψηλού κινδύνου [89]. Σε πληθυσμούς με ανεπάρκεια της βιταμίνης D, η χορήγηση βιταμίνης μειώνει τα κατάγματα [123]. Ο συνδυασμός με ασβέστιο ενισχύει τη δράση της και μειώνει και τα μη σπονδυλικά κατάγματα σε άτομα υψηλού κινδύνου [103].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στις γυναίκες εντός 10 ετών από την εμμηνόπαυση η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης μπορεί να θεωρηθεί ως πρώτης γραμμής θεραπεία για την πρόληψη της οστικής απώλειας και των καταγμάτων σε γυναίκες που έχουν τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης, ενώ οι SERMs ενώσεις και τα διφωσφονικά αποτελούν δευτερεύουσες επιλογές. Τα διφωσφονικά θα πρέπει να είναι η πρώτη επιλογή για τους ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας > 60 ετών με οστεοπόρωση ή οστεοπενία (T score -1.8). Τα ενδοφλεβίως χορηγούμενα διφωσφονικά δίνονται μια φορά το χρόνο και είναι διαθέσιμα για άτομα με γαστρεντερική δυσανεξία στα από του στόματος διφωσφονικά. Υπάρχει παρατεταμένη ασφάλεια μετά τη διακοπή της θεραπείας, με αποτέλεσμα να είναι λογική η διακοπή της θεραπείας με διφωσφονικά. Ωστόσο, η διάρκεια της θεραπείας και της διακοπής του φαρμάκου, θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση την αναλογία οφέλους- κινδύνου. Οι SERMs ενώσεις αποτελούν κατάλληλη εναλλακτική λύση στα άτομα που δεν είναι εφικτή η χορήγηση των διφωσφονικών λόγω της πολύπλοκης χορήγησης και δοσολογία τους, οι οποίες έχουν νεφρική ανεπάρκεια ή βιώνουν γαστρεντερική δυσανεξίας. Η δενοσουμάμπη θα μπορούσε ενδεχομένως να χρησιμοποιηθεί ως αρχική θεραπεία σε ορισμένους ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για κάταγμα, όπως οι μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς, οι οποίοι αντιμετωπίζουν δυσκολίες που αφορούν τη δοσολογία των από του στόματος διφωσφονικών ή οι ασθενείς οι οποίοι έχουν δυσανεξία ή δεν ανταποκρίνονται σε άλλες θεραπείες καθώς και τα άτομα με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Η τεριπαρατίδη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ατόμων με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καταγμάτων και όταν το T σκορ είναι $\leq -3,0$. Εκτός από την φαρμακολογική παρέμβαση, όλες οι γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση πρέπει να συμβουλευονται σχετικά με τις αλλαγές στον τρόπο ζωής που μειώνουν τον κίνδυνο κατάγματος, όπως άσκηση, η επαρκής πρόσληψη πρωτεϊνών του 1gm ανά kg σωματικού βάρους και η αποφυγή παραγόντων κινδύνου όπως το κάπνισμα. Υπάρχουν προτάσεις ότι οι γυναίκες θα πρέπει να έχουν μια συνολική πρόσληψη ασβεστίου στα 1200mg/ημερησίως, ενώ συνιστάται 800 IU ημερησίως βιταμίνη D από το Ινστιτούτο Ιατρικής. Στους παρακάτω πίνακες (**Πίνακας 3** και **Πίνακας 4**) Πίνακες 3 και 4 περιγράφονται οι διαθέσιμες θεραπείες για την οστεοπόρωση και οι μηχανισμοί δράσης και ασφαλείας τους.

	Πρόληψη καταγμάτων	Κατάγματα σπονδυλικής στήλης	Κατάγματα Ισχίου	Κατάγματα μη- σπονδυλικής στήλης
Παράγοντες αναστολής οστικής απορρόφησης				
Αλενδρονάτη	X	X	x	x
Ιβανδρονάτη	X	X	-	-
Ριζενδρονάτη	X	X	x	x
Ζολενδρικό οξύ	X	X	x	x
Καλσιτονίνη	-	X	-	-
Οιστρογόνα (+) προγεστερόνη	X	X	x	x
Δενοσουμάμπη	X	X	x	x
Ραλοξιφαίνη	X	X	-	-
Οστεοπαραγωγικός παράγοντας				
Τεριπαρατίδη	-	X	-	x

Πίνακας 3. Διαθέσιμες θεραπείες για την οστεοπόρωση και τα αποτελέσματά τους προσαρμογή από ^[124].

Θεραπεία	Μηχανισμός	Παρενέργειες	Σχόλια
Ασβέστιο	Ασθενές αντιαπορροφητικό, που ρυθμίζεται μέσω της αναστολής της PTH και της διέγερσης της καλσιτονίνης	Γαστρεντερικά προβλήματα, νεφρική λιθίασης, καρδιαγγειακές παθήσεις	Κανένα ξεκάθαρο όφελος
Βιταμίνη D	Αποτρέπει την οστεομαλακία και συνδέεται με υπερπαραθυρεοειδισμό, διευκολύνοντας την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου	Πεσίματα/ κατάγματα με υψηλές δόσεις, ασβέστιο του ορού ανησυχία σε χαμηλές δόσεις (πολύ υψηλές (<1000 IU day ⁻¹))	Η ασφάλειά της δεν αποτελεί ανησυχία σε χαμηλές δόσεις (<1000 IU day ⁻¹)
Διφωσφονικά	Δένει στην επιφάνεια του οστού και αναστέλλει την επαναρρόφηση οστού από οστεοκλάστες	Γαστρεντερικά προβλήματα από του στόματος, οστεομαλακία, οστεονέκρωση της γνάθου	Οι γαστρεντερικές παρενέργειες να συζητούνται με όλους τους ασθενείς. Τα άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα η μόνη ανησυχία μετά από μακροχρόνια χρήση
Ραλοξιφαίνη	Μέτριο αποτέλεσμα που προκαλείται μέσω του υποδοχέα οιστρογόνων	Φλεβική θρομβοεμβολή, αντισταθμίζεται από τη μείωση του κινδύνου του καρκίνου του μαστού	Μη αποτελεσματικό ενάντια των οστεοπορωτικών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης
Οιστρογόνα	Ο υποδοχέας των οιστρογόνων υποδοχέων αναστέλλει την οστεοκλαστογένεση ρυθμίζει τη νεφρική διακίνηση του ασβεστίου	Καρκίνος του μαστού, καρδιαγγειακών νοσημάτων, φλεβική θρομβοεμβολή	Μπορεί να έχει ένα ρόλο στην πρώτη δεκαετία μετά την εμμηνόπαυση
Ρανελικό Στρόντιο	Αβέβαιος	Καρδιαγγειακές, δερματικές αντιδράσεις (σπάνιες, αλλά σοβαρές)	Περιορισμένη αντικαταγματική αποτελεσματικότητα
Δενοσουμάμπη	Μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του RANKL	Ανησυχίες σχετικά με οστεονέκρωση της γνάθου και υποτροχαντήρια κατάγματα	Συνεχείς αυξήσεις της οστικής πυκνότητας σε μακροπρόθεσμη βάση
Τεριπατίδη	Ρυθμίζει τους αριθμούς των οστεοβλαστών και τη δραστηριότητα, εν μέρει μέσω της καταστολής της έκκρισης της σκληροστίνης από τα οστεοκύτταρα	Ανησυχίες για οστεοσάρκωμα, με βάση μελέτες σε ζώα - υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν αυτό μετά από μια δεκαετία ανθρώπινης χρήση	Επιπρόσθετα αποτελέσματα να με ζολενδρονάτη και δενοσουμάμπη

Πίνακας 4. Μηχανισμοί δράσης και ασφάλεια φαρμακευτικής αγωγής οστεοπορωτικών καταγμάτων^[89, 125, 126].

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Δεδομένης της γήρανσης του γενικού πληθυσμού, τα οστεοπορωτικά κατάγματα της σπονδυλικής στήλης είναι πιθανό να συμβαίνουν συχνότερα ειδικά σε οστεοπορωτικούς ασθενείς και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες προκαλώντας σημαντική έκπτωση της λειτουργικότητας. Ενώ τα προληπτικά μέτρα με τη μορφή της άσκησης είναι ιδανικά και τα μέτρα του τρόπου ζωής διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο, έχουν περιορισμένη αποτελεσματικότητα στην εγκατεστημένη οστεοπόρωση. Υπάρχουν άμεσα διαθέσιμες δοκιμές προσυμπτωματικού ελέγχου, μαζί με μια ιδιαίτερα αποτελεσματική και ασφαλούς από πλευράς παρενεργειών φαρμακευτικής αγωγής για την πρόληψη των καταγμάτων. Η θεραπεία μπορεί και πρέπει να είναι προσαρμοσμένη στο άτομο. Τα διφωσφονικά είναι μακράν η προτιμώμενη θεραπεία από άποψη κόστους και αποτελεσματικότητας. Ωστόσο, νεότερες θεραπείες είναι διαθέσιμες για ασθενείς που δεν μπορούν να χρησιμοποιήσουν τα από του στόματος διφωσφονικά. Επίσης, εκτός από τις φαρμακευτικές παρεμβάσεις, αξίζει να αναφερθούν και δύο ιδιαίτερα υποσχόμενες ελάχιστα παρεμβατικές μέθοδοι όπως η σπονδυλοπλαστική και η κυφοπλαστική.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Melton LJ, 3rd, et al. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 1993;8(10):1227-33.
2. Lauritzen JB, et al. Changing incidence and residual lifetime risk of common osteoporosis-related fractures. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 1993;3(3):127-32.
3. Ismail AA, et al. Incidence of limb fracture across Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2002;13(7):565-71.
4. Lyritis GP, et al. Incidence of hip fractures in Greece during a 30-year period: 1977-2007. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2013;24(5):1579-85.
5. Cooper C, et al. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *American journal of epidemiology* 1993;137(9):1001-5.
6. Kado DM, et al. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Archives of internal medicine* 1999;159(11):1215-20.
7. Ismail AA, et al. Mortality associated with vertebral deformity in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 1998;8(3):291-7.
8. Center JR, et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet (London, England)* 1999;353(9156):878-82.
9. Cauley JA, et al. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2000;11(7):556-61.
10. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *NIH consensus statement* 2000;17(1):1-45.
11. Cowin SC. *Bone mechanics handbook*: CRC press; 2001.
12. Wagner HD, et al. On the relationship between the microstructure of bone and its mechanical stiffness. *Journal of biomechanics* 1992;25(11):1311-20.
13. Stroe CM. *Modélisation mathématique et simulations numériques de la mécanotransduction dans l'os cortical humain*: Université de Franche-Comté; 2010.

14. Aoubiza B, et al. On the mechanical characterization of compact bone structure using the homogenization theory. *Journal of biomechanics* 1996;29(12):1539-47.
15. Crolet JM, et al. Compact bone: numerical simulation of mechanical characteristics. *Journal of biomechanics* 1993;26(6):677-87.
16. Ascenzi A, et al. Mechanical similarities between alternate osteons and cross-ply laminates. *Journal of biomechanics* 1976;9(2):65-71.
17. Jaumard NV, et al. Spinal facet joint biomechanics and mechanotransduction in normal, injury and degenerative conditions. *Journal of biomechanical engineering* 2011;133(7):071010.
18. Myers ER, et al. Biomechanics of osteoporosis and vertebral fracture. *Spine* 1997;22(24 Suppl):25S-31S.
19. McBroom RJ, et al. Prediction of vertebral body compressive fracture using quantitative computed tomography. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 1985;67(8):1206-14.
20. Silva MJ, et al. Load sharing between the shell and centrum in the lumbar vertebral body. *Spine* 1997;22(2):140-50.
21. Silva MJ, et al. Direct and computed tomography thickness measurements of the human, lumbar vertebral shell and endplate. *Bone* 1994;15(4):409-14.
22. Yoganandan N, et al. Functional biomechanics of the thoracolumbar vertebral cortex. *Clinical biomechanics (Bristol, Avon)* 1988;3(1):11-8.
23. Ferguson SJ, et al. Biomechanics of the aging spine. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society* 2003;12 Suppl 2:S97-S103.
24. Moro M, et al. Failure load of thoracic vertebrae correlates with lumbar bone mineral density measured by DXA. *Calcified tissue international* 1995;56(3):206-9.
25. Civitelli R. The role of vitamin D metabolites in the treatment of osteoporosis. *Calcified tissue international* 1995;57(6):409-14.
26. Greenspan SL, et al. Classification of osteoporosis in the elderly is dependent on site-specific analysis. *Calcified tissue international* 1996;58(6):409-14.
27. Myers ER, et al. Beyond bone density: Risk assessment and design of program to prevent osteoporotic fracture. *Proceedings of the Pennington Nutrition Series Symposium on Women's Health: Prevention is the Best Medicine* 1997;7.
28. Adams MA, et al. 'Stress' distributions inside intervertebral discs. The effects of age and degeneration. *The Journal of bone and joint surgery British volume* 1996;78(6):965-72.
29. Kanis JA, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2005;16(7):737-42.

30. Kanis JA, et al. A meta-analysis of milk intake and fracture risk: low utility for case finding. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2005;16(7):799-804.
31. Kanis JA, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2005;16(2):155-62.
32. Melton LJ, 3rd, et al. Epidemiology of vertebral fractures: implications for vertebral augmentation. *Academic radiology* 2006;13(5):538-45.
33. Roy DK, et al. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2003;14(1):19-26.
34. Khosla S. Pathogenesis of age-related bone loss in humans. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2013;68(10):1226-35.
35. Khosla S, et al. Estrogen and the skeleton. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 2012;23(11):576-81.
36. Gourlay ML, et al. Bone-density testing interval and transition to osteoporosis in older women. *The New England journal of medicine* 2012;366(3):225-33.
37. Agholme F, et al. The effects of Dickkopf-1 antibody on metaphyseal bone and implant fixation under different loading conditions. *Bone* 2011;48(5):988-96.
38. Teitelbaum SL. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? *The American journal of pathology* 2007;170(2):427-35.
39. Zou W, et al. Syk, c-Src, the alphavbeta3 integrin, and ITAM immunoreceptors, in concert, regulate osteoclastic bone resorption. *The Journal of cell biology* 2007;176(6):877-88.
40. Cadigan KM, et al. Wnt signaling: a common theme in animal development. *Genes Dev* 1997;11(24):3286-305.
41. Tamai K, et al. LDL-receptor-related proteins in Wnt signal transduction. *Nature* 2000;407(6803):530-5.
42. Boutros M, et al. Dishevelled activates JNK and discriminates between JNK pathways in planar polarity and wingless signaling. *Cell* 1998;94(1):109-18.
43. Eastman Q, et al. Regulation of LEF-1/TCF transcription factors by Wnt and other signals. *Curr Opin Cell Biol* 1999;11(2):233-40.
44. Daniels DL, et al. Beta-catenin directly displaces Groucho/TLE repressors from Tcf/Lef in Wnt-mediated transcription activation. *Nat Struct Mol Biol* 2005;12(4):364-71.
45. Tu X, et al. Noncanonical Wnt signaling through G protein-linked PKCdelta activation promotes bone formation. *Dev Cell* 2007;12(1):113-27.

46. Clevers H, et al. Wnt/beta-catenin signaling and disease. *Cell* 2012;149(6):1192-205.
47. Clevers H. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease. *Cell* 2006;127(3):469-80.
48. Pinzone JJ, et al. The role of Dickkopf-1 in bone development, homeostasis, and disease. *Blood* 2009;113(3):517-25.
49. Robinson JA, et al. Wnt/beta-catenin signaling is a normal physiological response to mechanical loading in bone. *J Biol Chem* 2006;281(42):31720-8.
50. Heiland GR, et al. Neutralisation of Dkk-1 protects from systemic bone loss during inflammation and reduces sclerostin expression. *Ann Rheum Dis* 2010;69(12):2152-9.
51. Weng LH, et al. Control of Dkk-1 ameliorates chondrocyte apoptosis, cartilage destruction, and subchondral bone deterioration in osteoarthritic knees. *Arthritis Rheum* 2010;62(5):1393-402.
52. Kim JH, et al. Wnt signaling in bone formation and its therapeutic potential for bone diseases. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease* 2013;5(1):13-31.
53. Manolagas SC, et al. The role of estrogen and androgen receptors in bone health and disease. *Nature reviews Endocrinology* 2013;9(12):699-712.
54. Nelson ER, et al. The molecular mechanisms underlying the pharmacological actions of estrogens, SERMs and oxysterols: implications for the treatment and prevention of osteoporosis. *Bone* 2013;53(1):42-50.
55. Dunwoodie SL. The role of Notch in patterning the human vertebral column. *Current opinion in genetics & development* 2009;19(4):329-37.
56. Bray SJ. Notch signalling: a simple pathway becomes complex. *Nature reviews Molecular cell biology* 2006;7(9):678-89.
57. Dunwoodie SL. Mutation of the fucose-specific beta1,3 N-acetylglucosaminyltransferase LFNG results in abnormal formation of the spine. *Biochimica et biophysica acta* 2009;1792(2):100-11.
58. Fiuza UM, et al. Cell and molecular biology of Notch. *The Journal of endocrinology* 2007;194(3):459-74.
59. Hansson EM, et al. Notch signaling in development and disease. *Seminars in cancer biology* 2004;14(5):320-8.
60. Koch U, et al. Notch and cancer: a double-edged sword. *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 2007;64(21):2746-62.
61. Saga Y, et al. The making of the somite: molecular events in vertebrate segmentation. *Nature reviews Genetics* 2001;2(11):835-45.
62. Dequeant ML, et al. Segmental patterning of the vertebrate embryonic axis. *Nature reviews Genetics* 2008;9(5):370-82.
63. Van Beek ER, et al. Bisphosphonates suppress bone resorption by a direct effect on early osteoclast precursors without affecting the osteoclastogenic capacity of

- osteogenic cells: the role of protein geranylgeranylation in the action of nitrogen-containing bisphosphonates on osteoclast precursors. *Bone* 2002;30(1):64-70.
64. Lee YJ, et al. Which Bisphosphonate? It's the Compliance!: Decision Analysis. *J Bone Metab* 2016;23(2):79-83.
65. Diab DL, et al. Use of drug holidays in women taking bisphosphonates. *Menopause* 2014;21(2):195-7.
66. Villa JC, et al. Bisphosphonate Treatment in Osteoporosis: Optimal Duration of Therapy and the Incorporation of a Drug Holiday. *HSS journal : the musculoskeletal journal of Hospital for Special Surgery* 2016;12(1):66-73.
67. Black DM, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet (London, England)* 1996;348(9041):1535-41.
68. Black DM, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *Jama* 2006;296(24):2927-38.
69. Harris ST, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Jama* 1999;282(14):1344-52.
70. Reginster J, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2000;11(1):83-91.
71. Fogelman I, et al. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. BMD-MN Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(5):1895-900.
72. Chesnut CH, 3rd, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2004;19(8):1241-9.
73. Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone* 2011;49(1):2-19.
74. Black DM, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *The New England journal of medicine* 2007;356(18):1809-22.
75. Black DM, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2012;27(2):243-54.
76. Komm BS. A new approach to menopausal therapy: the tissue selective estrogen complex. *Reproductive sciences* 2008;15(10):984-92.
77. Martinkovich S, et al. Selective estrogen receptor modulators: tissue specificity and clinical utility. *Clin Interv Aging* 2014;9:1437-52.

78. Ettinger B, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *Jama* 1999;282(7):637-45.
79. Delmas PD, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(8):3609-17.
80. Neele SJ, et al. Effect of 1 year of discontinuation of raloxifene or estrogen therapy on bone mineral density after 5 years of treatment in healthy postmenopausal women. *Bone* 2002;30(4):599-603.
81. Reginster JY, et al. Efficacy and safety of currently marketed anti-osteoporosis medications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014;28(6):809-34.
82. Lippuner K, et al. Recommendations for raloxifene use in daily clinical practice in the Swiss setting. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society* 2012;21(12):2407-17.
83. Komm BS, et al. Developing a SERM: stringent preclinical selection criteria leading to an acceptable candidate (WAY-140424) for clinical evaluation. *Ann N Y Acad Sci* 2001;949:317-26.
84. Lewiecki EM. Bazedoxifene and bazedoxifene combined with conjugated estrogens for the management of postmenopausal osteoporosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16(10):1663-72.
85. Silverman SL, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2008;23(12):1923-34.
86. Cummings SR, et al. Lasofoxifene in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England journal of medicine* 2010;362(8):686-96.
87. Miller PD. Denosumab: anti-RANKL antibody. *Current osteoporosis reports* 2009;7(1):18-22.
88. Cummings SR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England journal of medicine* 2009;361(8):756-65.
89. Reid IR. Efficacy, effectiveness and side effects of medications used to prevent fractures. *Journal of internal medicine* 2015;277(6):690-706.
90. Rossouw JE, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2002;288(3):321-33.
91. Chlebowski RT, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *Jama* 2003;289(24):3243-53.
92. Beral V, et al. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet (London, England)* 2003;362(9382):419-27.

93. de Villiers TJ, et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2013;16(3):316-37.
94. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000;289(5484):1504-8.
95. Gambacciani M, et al. Hormone replacement therapy and the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Przegląd menopauzalny = Menopause review* 2014;13(4):213-20.
96. Yates J, et al. Rapid loss of hip fracture protection after estrogen cessation: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *Obstetrics and gynecology* 2004;103(3):440-6.
97. Lindsay R, et al. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *Jama* 2002;287(20):2668-76.
98. Gambacciani M, et al. Low-dose hormone replacement therapy: effects on bone. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2002;5(2):135-9.
99. Gambacciani M, et al. A longitudinal evaluation of the effect of two doses of tibolone on bone density and metabolism in early postmenopausal women. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2004;18(1):9-16.
100. Gambacciani M, et al. Ultra low-dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. *Maturitas* 2008;59(1):2-6.
101. Lyritis GP, et al. Analgesic effect of salmon calcitonin in osteoporotic vertebral fractures: a double-blind placebo-controlled clinical study. *Calcified tissue international* 1991;49(6):369-72.
102. Maksymowych WP. Managing acute osteoporotic vertebral fractures with calcitonin. *Canadian family physician Medecin de famille canadien* 1998;44:2160-6.
103. Gupta A, et al. Treating osteoporosis. *Australian prescriber* 2016;39(2):40-6.
104. Neer RM, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England journal of medicine* 2001;344(19):1434-41.
105. Lundkvist J, et al. Economic evaluation of parathyroid hormone (PTH) in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2006;17(2):201-11.
106. Murphy DR, et al. The cost effectiveness of teriparatide as a first-line treatment for glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis patients in Sweden. *BMC musculoskeletal disorders* 2012;13:213.

107. McClung MR, et al. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Archives of internal medicine* 2005;165(15):1762-8.
108. Stepan JJ. Strontium ranelate: in search for the mechanism of action. *Journal of bone and mineral metabolism* 2013;31(6):606-12.
109. Giusti A, et al. Treatment of complex regional pain syndrome type I with bisphosphonates. *RMD open* 2015;1(Suppl 1):e000056.
110. Roux C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(12):1736-8.
111. Meunier PJ, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *The New England journal of medicine* 2004;350(5):459-68.
112. Le Merlouette M, et al. [Strontium ranelate-induced DRESS syndrome]. *Annales de dermatologie et de venerologie* 2011;138(2):124-8.
113. Tan KW, et al. Stevens-Johnson syndrome due to strontium ranelate. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 2011;40(11):510-1.
114. Chevalley T, et al. Effects of calcium supplements on femoral bone mineral density and vertebral fracture rate in vitamin-D-replete elderly patients. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 1994;4(5):245-52.
115. Recker RR, et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 1996;11(12):1961-6.
116. Bolland MJ, et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *Bmj* 2011;342:d2040.
117. Bolland MJ, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *Bmj* 2010;341:c3691.
118. Mursu J, et al. Dietary supplements and mortality rate in older women: the Iowa Women's Health Study. *Archives of internal medicine* 2011;171(18):1625-33.
119. Lewis JR, et al. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2011;26(1):35-41.
120. Visser M, et al. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(12):5766-72.
121. Bischoff-Ferrari HA, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. *The American journal of clinical nutrition* 2004;80(3):752-8.

122. Avenell A, et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. The Cochrane database of systematic reviews 2009;(2):CD000227.
123. Larsen ER, et al. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2004;19(3):370-8.
124. Tella SH, et al. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2014;142:155-70.
125. Reid IR, et al. Calcium fortified foods or supplements for older people? *Maturitas* 2016;85:1-4.
126. Reid IR, et al. Calcium supplements: benefits and risks. *Journal of internal medicine* 2015;278(4):354-68.