



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ «Θ.ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ,

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ ΜΕ ΙΝΟΜΥΑΛΓΙΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ M.D., ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ
ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΟΣ, ΔΙΔΑΚΤΩΡ ΕΘΝΙΚΟΥ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ
ΑΘΗΝΩΝ- ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ Ε.Κ.Π.Α.
«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»

ΑΘΗΝΑ 2024



**NATIONAL AND KAPODISTRIAN
UNIVERSITY OF ATHENS
MEDICAL SCHOOL**

POST-GRADUATE PROGRAM

METABOLIC BONE DISEASES

MASTER THESIS,

GIANNAKOPOULOU MARIA,

POSTGRADUATE STUDENT

ASSOCIATION BETWEEN FIBROMYALGIA AND OSTEOPOROSIS

Supervisor: Stathopoulos Konstantinos M.D., Orthopedic Surgeon. University of
Athens, Medical School

ATHENS 2024

- **Βιογραφικό σημείωμα**

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ : Γιαννακοπούλου Γεωργίου Μαρία

ΗΜΕΡ.ΓΕΝΝΗΣΗΣ : 11 Αυγούστου 1992

ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ : Καλαμάτα

ΟΙΚΟΓ.ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ : Άγαμη

ΓΛΩΣΣΕΣ : Αγγλικά, Γαλλικά, Ιταλικά

ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟΙ ΤΙΤΛΟΙ

Πτυχιούχος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών. Ημερομηνία κτήσης πτυχίου 10-03-2017. Βαθμός "Λίαν Καλώς" (6.75) .

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

1. Αγγλικά-Καλή Γνώση(B2-FCE)
2. Γαλλικά-Μέτρια Γνώση(DELF B1)
3. Ιταλικά-Πολύ Καλή Γνώση(Diploma Di Lingua Italiana C1)

ΑΔΕΙΕΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ

1. Άδεια άσκησης ιατρικού επαγγέλματος στην Ελλάδα - Μάρτιος 2017 .

ΣΠΟΥΔΕΣ

Προπτυχιακές Σπουδές

1. 2004-2007: Γυμνάσιο Ζαχάρως
2. 2007-2010: Λύκειο Ζαχάρως
3. 09/2010 – 03/2017: Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΣΤΑΔΙΟΔΡΟΜΙΑ

1. Ειδικευόμενη Γενικής Χειρουργικής στο Γενικό Νοσοκομείο Μεσσηνίας-Νοσηλευτική Μονάδα Καλαμάτας (25/5/2017-24/5/2018)
2. Ειδικευόμενη Παρατασιακή Χειρουργικού τομέα στο Γενικό Νοσοκομείο Μεσσηνίας-Νοσηλευτική Μονάδα Καλαμάτας(25/5/2018-2/9/2018)
3. Ειδικευόμενη Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας στο Γενικό Νοσοκομείο Μεσσηνίας-Νοσηλευτική Μονάδα Καλαμάτας(3/9/2018-11/9/2019)
4. Ειδικευόμενη Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών ΚΑΤ -Δ Ορθοπαιδική Κλινική(18/9/2019-10/9/2023)
5. Ειδικευόμενη Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών ΚΑΤ -Τμήμα Μικροχειρουργικής στα πλαίσια του εξαμήνου προς απόκτηση της ειδικότητας Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας(1/6/2020-30/11/2020)
6. Ειδικευόμενη Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών ΚΑΤ -Τμήμα Αθλητικών Κακώσεων στα πλαίσια του εξαμήνου προς απόκτηση της ειδικότητας Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας(1/3/2021-31/08/2021)
7. Ειδικευόμενη Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας στο Νοσοκομείο Παιδών «Αγία Σοφία» -Β' Ορθοπαιδική κλινική στα πλαίσια της δωδεκάμηνης εκπαίδευσης προς απόκτηση της ειδικότητας Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας(1/9/2022-31/08/2023)

8. Αγροτική Ιατρός, ΠΙ Μέλπειας-ΚΥ Μελιγαλά Μεσσηνίας (3/2024 έως σήμερα)

ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

- 1.10^ο Συνέδριο Μεσσηνίας(Καλαμάτα,8-9 Ιουνίου 2018)
- 2.74^ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής & Τραυματολογίας(Αθήνα,10-13 Οκτωβρίου 2018)
- 3.Ορθοπαιδική Ημερίδα «Οξείες Συνδεσμικές Κακώσεις Γόνατος σε Αγροτικές Περιοχές-Πρόληψη και Αντιμετώπιση»(Κυπαρισσία,19 Μαρτίου 2019)
- 4.3^ο Πολυθεματικό Επιστημονικό Συνέδριο ΚΑΤ (Αθήνα,28-30 Νοεμβρίου 2019)
- 5.76^ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής & Τραυματολογίας(Αθήνα,14-17 Οκτωβρίου 2020)
6. 4ο Πολυθεματικό Συνέδριο ΠΦΥ & 10ο Ορθοπαιδικό Συμπόσιο ΠΦΥ (Σπέτσες, 4-6 Ιουνίου 2021)
- 7.77^ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής & Τραυματολογίας(Αθήνα,6-9 Οκτωβρίου 2021)
8. 7th seminar on tendon transfers of upper limb on fresh frozen cadaveric specimens (Thessaloniki, March 31st-April 2nd 2022)
- 9.Συνέδριο «Αγγειακές Κακώσεις στην Ορθοπεδική», Α' Ορθοπεδικής Χειρουργικής Κλινικής Ε.Κ.Π.Α, Π.Γ.Ν Αττικών (Αθήνα, 6-7 Μαΐου 2022)
- 10.78^ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής & Τραυματολογίας(Αθήνα,12-15 Οκτωβρίου 2022)
- 11.18ο Σεμινάριο Χειρουργικής Ανατομικής του Χεριού (Ιωάννινα, 26-27 Οκτωβρίου 2022)
12. 2nd external fixation course on orthoplastic lowe extremity reconstruction (Athens,14-17 June 2023)

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Association between fibromyalgia and osteoporosis. JRPMS Vol 7, No 4, December 2023, p.119-124. *Maria Giannakopoulou*. Second Orthopaedic Department, KAT Trauma Hospital of Athens, Athens, Greece. Postgraduate Program "Metabolic Bone Diseases", National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Athens, Greece
2. Pediatric hemophilic arthropathy of the knee: Treatment with circular external fixator and intra-articular injection of platelet rich plasma", Pappa E, *Giannakopoulou M*, Michalopoulou AG, Pilichou A, Dettoraki A, Syrengelas D, et al. Pediatric Hemophilic Arthropathy of the Knee: Treatment With Circular External Fixator and Intra-articular Injection of Platelet-Rich Plasma. Cureus [Internet]. 2024 Mar 14 [cited 2024 Apr 7];16(3).

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Η ανιούσα εύκαμπτη ουρητηρονεφρολιθοθρυψία στην αντιμετώπιση της νεφρολιθίασης: Γενική έναντι ραχιαίας αναισθησίας .Κωνσταντίνος Σκρεπέτης, Ιωάννης Ευθυμίου, Ζαχαρίας Χουσιανίτης, Μαρία Γιαννακοπούλου, Κορίνα Φιλοπούλου Ουρολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Μεσσηνίας, Νοσηλευτική Μονάδα Καλαμάτας, Καλαμάτα-24ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο (Αθήνα 11-14 Οκτωβρίου 2018)
2. ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΗ ΝΕΚΡΩΣΗ ΣΑΚΚΟΥ ΠΕΡΙΣΦΙΧΘΕΙΣΑΣ ΕΥΘΕΙΑΣ ΒΟΥΒΩΝΟΚΗΛΗΣ Θεόδωρος Δρίζης, Παναγιώτης Σπυρακόπουλος, Χρυσάνθη Μάλλιου, Γεωργία Κόνσολα, Δημήτριος Χριστακόπουλος, Μαρία

Γιαννακοπούλου, Παναγιώτης Καλοφωλιάς Νοσοκομείο
Καλαμάτας.Χειρουργική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Μεσσηνίας-
Νοσηλευτική Μονάδα Καλαμάτας.31^ο Πανελλήνιο Χειρουργικό
Συνέδριο(Αθήνα 21-24 Νοεμβρίου 2018)

3. ΣΥΣΤΡΟΦΗ ΤΥΦΛΟΥ: ΜΙΑ ΣΠΑΝΙΑ ΑΙΤΙΑ ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ *Μάξιμος Φρούντζας*^{1,2}, *Χριστίνα Νικολάου*¹, *Παναγιώτης Γιαννόπουλος*¹, *Αντώνης Δουμουλάκης*¹, *Μαρία Γιαννακοπούλου*¹, *Αριστείδης Γεωργούντζος*¹, *Χρύσα Μάλλιου*³, *Νεοκλής Κρητικός*¹ 1Χειρουργική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Καλαμάτας, 2Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, 3Αναισθησιολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Καλαμάτας. 31ο Πανελλήνιο Χειρουργικό Συνέδριο(Αθήνα 21-24 Νοεμβρίου 2018)
4. ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΡΗΞΗ ΠΡΟΣΘΙΟΥ ΚΝΗΜΙΑΙΟΥ ΤΕΝΟΝΤΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΚΑΤΑΓΜΑ ΑΥΧΕΝΑ ΑΣΤΡΑΓΑΛΟΥ: ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΜΙΑΣ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ *Ιωάννης Παπαχρήστος*, *Α.Μαντά*, *Μ. Γιαννακοπούλου*,*Δ. Τζεφρώνης*,*Γ. Μαχαιράς*,*R. Dalal*-Δ Ορθοπαιδική Κλινική ΓΝΑ ΚΑΤ.39ο Συνέδριο ΟΤΕΜΑΘ(Αλεξανδρούπολη 23-25 Απριλίου 2020-ΑΚΥΡΩΘΗΚΕ-)
5. ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΠΑΝΔΗΜΙΑΣ COVID-19 ΣΤΟ ΟΡΘΟΠΕΔΙΚΟ ΤΡΑΥΜΑ ΣΕ NON-COVID ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΟ ΤΡΑΥΜΑΤΙΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ. ΜΕΛΕΤΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ.*Ιωάννης Παπαχρήστος*,*Γιαννακοπούλου Μαρία*,*Στραγάλης Χρήστος*,*Μπαρμπιτσιώτη Αντωνία*,*Μαχαιράς Γεώργιος*,*Τσιαμτσούρης Κωνσταντίνος*-Δ Ορθοπαιδική Κλινική ΓΝΑ ΚΑΤ.76^ο Συνεδρίο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας(Αθήνα14-17 Οκτωβρίου 2020)
6. ΟΞΕΙΑ ΠΕΡΙΠΡΟΘΕΤΙΚΗ ΛΟΙΜΩΞΗ CANDIDA ALBICANS ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΟΛΙΚΗ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΙΣΧΙΟΥ ΜΕ ΠΡΟΣΘΙΑ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ *Χρυσούλα Αργυρού*, *Τζεφρώνης Δημήτριος*, *Μιχάλης Σαράντης*, *Αικατερίνη Μαντά*, *Ανδρέας Αρτινόπουλος*, *Ιάσων Παπασκαρλάτος*, *Γιαννακοπούλου Μαρία*, *Γεώργιος Μαχαιράς*- Δ Ορθοπαιδική Κλινική ΓΝΑ ΚΑΤ.76ο Συνεδρίο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας(Αθήνα14-17 Οκτωβρίου 2020)
7. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΕΞΩΑΡΘΡΙΚΩΝ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΒΡΑΧΙΟΝΙΟΥ-Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΜΑΣ *Μπαρμπιτσιώτη Α.*,*Λάκκα Β.*,*Γιαννακοπούλου*

*M.,Σαράντης M.- UNIVERSITY HOSPITAL WISHAW UK/ Δ Ορθοπαιδική Κλινική
ΓΝΑ ΚΑΤ.76ο Συνεδρίο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και
Τραυματολογίας(Αθήνα14-17 Οκτωβρίου 2020)*

8. THE IMPLEMENTATION OF ALMIS APPROACH IN THE TREATMENT OF FEMORAL NECK FRACTURES: EARLY EXPOSURE RELATED RESULTS, LEARNING CURVE AND COMPARISON TO THE POSTERIOR APPROACH. *Panagiotis Tsailas, Chrysoula Argyrou, Dimitrios Tzefronis, Michail Sarantis, Iason Papaskarlatos, Maria Giannakopoulou*-4th Department of Orthopaedic Surgery, KAT Attica General Hospital, Athens, Greece (22nd EFORT Congress in Vienna, Austria from 30 June - 02 July 2021.)
9. TOTAL HIP ARTHROPLASTY THROUGH THE DIRECT ANTERIOR APPROACH IN MORBIDLY OBESE PATIENTS *Chrysoula Argyrou, Dimitrios Tzefronis, Michail Sarantis, Maria Giannakopoulou, Lazaros Poultsides, George Macheras*_4th Department of Orthopaedic Surgery, KAT Attica General Hospital, Athens, Greece -Academic Orthopedic Department, Papageorgiou General Hospital, Aristotle University Medical School, Centre of Orthopedics and Regenerative Medicine (C.O.R.E), Centre of Interdisciplinary Research and Innovation (C.I.R.I), Thessaloniki, Greece(22nd EFORT Congress in Vienna, Austria from 30 June - 02 July 2021.)
10. Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) For Total Knee Arthroplasty. Preliminary Results Of A Prospective Study In 423 Patients.*Dimitrios Tzefronis, Chrysoula Argyrou, Michail Sarantis, Maria Giannakopoulou, Iason Papaskarlatos, Sophia Stasi, George Macheras*-4th Department of Orthopaedic Surgery, KAT Attica General Hospital, Athens, Greece Laboratory of Neuromuscular and Cardiovascular Study of Motion, Physiotherapy Department, Faculty of Health and Care Sciences, University of West Attica, Athens, Greece(22nd EFORT Congress in Vienna, Austria from 30 June - 02 July 2021.)
11. Αποτελέσματα προοπτικής μελέτης αρθροσκοπικής συνδεσμοπλαστικής πρόσθιου χιαστού συνδέσμου με τεχνική “all-inside” σε σχέση με την τεχνική με κόμβιο προκαθορισμένου βρόγχου και βιοαπορροφήσιμη βίδα κνήμης: *Χρυσούλα Αργυρού, Δημήτριος Τζεφρώνης, Κωνσταντίνος Καναβός,*

Ιάσων Παπασκαρλάτος, Γεώργιος Πρελορέντζος, Μαρία Γιαννακοπούλου, Γεώργιος Μαχαιράς, Κωνσταντίνος Τσιαμτσούρης. Δ Ορθοπαιδική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΚΑΤ». 77ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής & Τραυματολογίας(Αθήνα,6-9 Οκτωβρίου 2021)

- 12. Comparison Of Safety And Effectiveness Of Metaphyseal Femoral Stems Versus Conventional Stems In Cementless Primary Total Hip Arthroplasty With Direct Anterior Approach**. *Chrysoula Argyrou, Dimitrios Tzefronis, Michail Sarantis, Andreas Artinopoulos, Iason Papaskarlatos, Christos Stragalis, Maria Giannakopoulou, Christos Milaras, George Macheras- 4th Department of Orthopaedic Surgery, KAT Attica General Hospital, Athens, Greece (23rd EFORT Congress in Vienna, Austria from 22 June - 24 June 2022.)*
- 13. FEMORAL LOCKING PLATE AS PROVISIONAL TIBIAL EXTERNAL FIXATOR. FOCUS ON THE INDICATIONS AND PRESENTATION OF A SINGLE DEPARTMENT EXPERIENCE**. *Αριστείδης Κουτσόπουλος, Ιάσωνας Παπασκαρλάτος, Χρύσα Αργυρού, Μαρία Γιαννακοπούλου, Χρήστος Στραγάλης, Δημήτριος Πολυζώης, Δημήτριος Γεωργίου, Βασίλειος Πολυζώης .Δ Ορθοπαιδική Κλινική ΓΝΑ Κ.Α.Τ. 78ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής & Τραυματολογίας(Αθήνα,12-15 Οκτωβρίου 2022)*
- 14. ΟΣΤΙΚΗ ΥΠΟΧΩΡΗΣΗ ΔΙΑΥΧΕΝΙΚΟΥ ΚΟΧΛΙΑ (CUT-OUT) ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΝΔΟΜΥΕΛΙΚΗ ΗΛΩΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΔΙΑΤΡΟΧΑΝΘΗΡΙΩΝ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ**. *Χρυσούλα Αργυρού, Χρήστος-Παναγιώτης Στραγάλης, Ιάσων-Αντώνιος Παπασκαρλάτος, Μαρία Γιαννακοπούλου, Αριστείδης Κουτσόπουλος, Αντωνία Μπαρμπιτσιώτη, Βασίλειος Πολυζώης, Κωνσταντίνος Τσιαμτσούρης. Δ Ορθοπαιδική Κλινική ΓΝΑ Κ.Α.Τ. 78ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής & Τραυματολογίας(Αθήνα,12-15 Οκτωβρίου 2022)*
- 15. PAEDIATRIC HAEMOPHILIC ARTHROPATHY OF THE KNEE: TREATMENT WITH CIRCULAR EXTERNAL FIXATOR AND INTRA-ARTICULAR INJECTION OF PLATELET RICH PLASMA**. *Ελένη Παππά², Μαρία Γιαννακοπούλου², Αικατερίνη Μιχαλοπούλου¹, Αναστασία Πηλιχού², Αθηνά Δεττοράκη¹, Δημητριος Συρεγγέλας¹, Μάριος Αντωνιάδης¹, Ελένη Περγάντου¹, Ιωάννης*

Αναστασόπουλος² 1:Haemophilia Centre/Haemostasis and Thrombosis Unit, General Pediatric Hospital "Aghia Sophia", Athens, Greece 2: 2nd Orthopaedic Department, General Pediatric Hospital "Aghia Sophia", Athens, Greece.(Conference: WFH 2023 Comprehensive Care Summit: New Developments in Bleeding Disorders and MSK -May 10–12 2023, Buenos Aires)

16. THE USE OF MEDIAL HEAD OF GASTROCNEMIUS FOR THE MANAGEMENT OF SOFT TISSUE DEFECTS OF THE UPPER THIRD OF THE TIBIA.

Aristeidis Koutsopoulos, Chrysoula Argyrou, Dimitrios Georgiou, Georgios Prelourentzos, Konstantinos Lathiris, Maria Giannakopoulou, Dimitrios Konstantinou, Emmanouil Neonakis, Panagiotis Tsailas, Vasileios Polyzois. 4th Department of Orthopaedic Surgery, KAT Attica General Hospital, Athens, Greece. (24rd EFORT Congress in Vienna, Austria from 24 May - 26 May 2023.)

17. ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ CAPITELLUM ΣΕ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΣΕΙΡΑΣ

5 ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ. *Μαρία Γιαννακοπούλου¹, Ελένη Παππά¹, Σπυρίδων Αντωνόπουλος¹, Σπυρίδων Μαρής¹, Κωνσταντίνος Νερούτσος¹, Σεβίνα Γιαννάκου¹, Δήμητρα Χαλκιοπούλου¹, Παναγιώτης Τσινταβής¹, Αναστασία Πηλιχού¹, Ιωάννης Αναστασόπουλος^{1,1}* Β Ορθοπαιδική Κλινική, Γενικό Παιδιατρικό Νοσοκομείο Αθηνών "Αγία Σοφία". 78ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής & Τραυματολογίας(Αθήνα, 4-7 Οκτωβρίου 2023)

18. UTILIZING ORTHOPLASTIC AND LIMB SALVAGE PRINCIPLES FOR SEVERE SURGICAL SITE INFECTIONS OF PROXIMAL TIBIA FRACTURES.

Χρήστος-Παναγιώτης Στραγάλης, Χρυσούλα Αργυρού, Ιάσων-Αντώνιος Παπασκαρλάτος, Μαρία Γιαννακοπούλου, Αντρέας Αρτινόπουλος, Γεώργιος Πρελορέντζος, Κωνσταντίνος Λαθύρης, Δημήτριος Κωνσταντίνου, Βασίλειος Πολυζώης. Δ Ορθοπεδική Κλινική ΓΝΑ Κ.Α.Τ. 78ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής & Τραυματολογίας(Αθήνα, 4-7 Οκτωβρίου 2023)

19. ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΛΙΚΗ ΑΡΘΡΟΠΑΘΕΙΑ ΤΟΥ ΓΟΝΑΤΟΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟ ΑΣΘΕΝΗ: ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΜΕ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΟΣΤΕΟΣΥΝΘΕΣΗ ΙΛΙΖΑΡΟΝ ΚΑΙ ΕΝΔΑΡΘΡΙΚΗ

ΧΟΡΗΓΗΣΗ PLATELET RICH PLASMA *Ελένη Παππά², Μαρία Γιαννακοπούλου²,*

Αικατερίνη Μιχαλοπούλου¹, Αναστασία Πηλιχού², Αθηνά Δεττοράκη¹, Δημητριος Συρεγγέλας¹, Μάριος Αντωνιάδης¹, Ελένη Περγάντου¹, Ιωάννης Αναστασόπουλος² ¹Μονάδα Αιμορραγικών Διαθέσεων, Γενικό Παιδιατρικό Νοσοκομείο Αθηνών «Αγία Σοφία», ²Β' Ορθοπαιδική Κλινική, Γενικό Παιδιατρικό Νοσοκομείο Αθηνών "Αγία Σοφία". 78ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής & Τραυματολογίας(Αθήνα, 4-7 Οκτωβρίου 2023)

20. COMPARING CONTINUOUS, MONOFILAMENT, BARBED SUTURE VERSUS CONVENTIONAL INTERRUPTED SUTURE IN SUBCUTICULAR CLOSURE OF HEMIARTHROPLASTIES IN THE ELDERLY PATIENTS.Χρήστος-Παναγιώτης

Στραγάλης¹, Μαρία Γιαννακοπούλου¹, Χρυσούλα Αργυρού¹, Αριστείδης Κουτσόπουλος¹, Ιάσων-Αντώνιος Παπασκαρλάτος¹, Κωνσταντίνος Λαθύρης¹, Δημήτριος-Φλωριν Γεωργίου¹, Κωνσταντίνος Τσιαμτσούρης¹. ¹ Δ Ορθοπεδική Κλινική Γ.Ν.Α. ΚΑΤ.78ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής & Τραυματολογίας(Αθήνα, 4-7 Οκτωβρίου 2023)

ΕΡΓΑΣΙΕΣ

1. Οξεία Κοιλία-Μ.Γιαννακοπούλου,Κ.Φιλοπούλου.Χειρουργική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Μεσσηνίας-Νοσηλευτική Μονάδα Καλαμάτας.10ο Συνέδριο Μεσσηνίας(8-9 Ιουνίου 2018)
2. Ρήξη Μηνίσκου σε επαγγελματία Αγρότη-Μηνισκοσυρραφή ή Μηνισκεκτομή-
Μ.Γιαννακοπούλου,Γ.Κολοβός,Π.Ντειμεντές,Π.Νικολακάας,Ι.Κολοβος- Ορθοπαιδική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Μεσσηνίας-Νοσηλευτική Μονάδα Καλαμάτας Ορθοπαιδική Ημερίδα «Οξείες Συνδεσμικές Κακώσεις Γόνατος σε Αγροτικές Περιοχές-Πρόληψη και Αντιμετώπιση»(19 Μαρτίου 2019)
3. Σκολίωση-Μιχελάρκης Ι.¹,Ντειμεντές Π.²,Γιαννακοπούλου Μ.²- Β' Ορθοπαιδική κλινική Νοσοκομείου Παιδων Αγλαία Κυριακού¹ σε συνεργασία με Ορθοπαιδική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Μεσσηνίας-

Νοσηλευτική Μονάδα Καλαμάτας² στα πλαίσια ενημέρωσης των γονέων μαθητών «Εκπαιδευτηρίων Μπουγά» για την Σκολίωση (20 Ιανουαρίου 2019)

Περίληψη

Η Ινομυαλγία είναι μια νοσολογική οντότητα σχετιζόμενη με μη ειδικά συμπτώματα με πιο χαρακτηριστικά το διάχυτο μυοσκελετικό άλγος, την κόπωση, την δυσκαμψία των αρθρώσεων, τις διαταραχές του ύπνου και την κατάθλιψη. Η παθογένεσή της αποτελεί ακόμα πεδίο ερευνών, ενώ η νόσος διαπιστώνεται κατά βάση από την κλινική εξέταση καθώς δεν υπάρχουν ειδικά εργαστηριακά ή/και απεικονιστικά ευρήματα. Αντιθέτως, η οστεοπόρωση αποτελεί μια συχνή νόσο του μυοσκελετικού συστήματος και χαρακτηρίζεται από μειωμένη αντοχή των οστών λόγω απώλειας σκελετικής μάζας, και διαταραχή της οστικής μικροαρχιτεκτονικής, άνευ συμπτωμάτων εκτός αν σχετίζεται με την εμφάνιση κάποιου οστεοπορωτικού κατάγματος χαμηλής ενέργειας. Τα τελευταία χρόνια έχει αρχίσει να αναπτύσσεται ένα πεδίο ερευνών που προσπαθεί να αναδείξει μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ των δυο νοσολογικών οντοτήτων. Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι η ινομυαλγία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη πιθανότητα οστεοπόρωσης λόγω χαμηλών επιπέδων άσκησης λόγω του χρόνιου πόνου. Επιπλέον, τα επίπεδα της βιταμίνης D φαίνεται να είναι χαμηλότερα σε ασθενείς με ινομυαλγία. Ωστόσο, μελέτες για την οστική πυκνότητα (BMD) αυτών των ασθενών παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Στην συγκεκριμένη, προσπαθούμε να παρέχουμε τρέχουσες γνώσεις σχετικά με τη σχέση μεταξύ ινομυαλγίας και οστεοπόρωσης, καθώς και τη σχέση μεταξύ ινομυαλγίας και χαμηλής οστικής πυκνότητας, όπως αυτή παρουσιάζεται σε έως τώρα έρευνες.

Λέξεις-κλειδιά: *Οστεοπόρωση, Ινομυαλγία, Οστική Πυκνότητα, Βιταμίνη D, Μυοσκελετικό άλγος*

Abstract

Fibromyalgia is a clinical condition associated with chronic musculoskeletal pain, fatigue, joint rigidity, sleep interruption, depression and and cerebral dysfunction. It is a complicated syndrome with not well known pathogenesis, not specific laboratory exams and only clinical diagnosis at the present. On the other hand osteoporosis, is a very common skeletal disease, characterized by reduced bone strength due to loss of skeletal mass and micro-architectural deterioration of bone, without clinical symptoms-except when low energy-osteoporotic fractures occur-. In recent years, few studies have addressed the relation between fibromyalgia and osteoporosis. Most studies show that fibromyalgia may lead to an increased possibility of osteoporosis due to low levels of exercise because of the chronic pain. In addition levels of Vitamin D seem to be lower in patients with fibromyalgia. However, studies of the bone mineral density (BMD) of these patients present conflicting results. In this review, we try to provide current knowledge on the relationship between fibromyalgia and osteoporosis, as well as the association between fibromyalgia and low bone mineral density as shown in previously published papers including for systemic reviews and meta-analysis on these subjects.

Key Words: *Fibromyalgia, Osteoporosis, Bone Mineral Density(BMD), Vitamin D, Musculoskeletal Pain*

Περιεχόμενα

Βιογραφικό σημείωμα	III
Περίληψη	XError! Bookmark not defined.
Περιεχόμενα	XV
Πινάκας Εικόνων	XVII
Πινάκας Πινάκων	XVIII
Πρόλογος	XXIX
Εισαγωγή	1
1. Ινομυαλγία	4
1.1 Επιδημιολογία της νόσου	4
1.2 Αιτιοπαθογένεση και Παθοφυσιολογία της Ινομυαλγίας	5
1.2.1 Γενετική της Ινομυαλγίας	6
1.2.1.1 Μοριακά Μονοπάτια της νόσου	7
1.2.1.2 Εμπλεκόμενα γονίδια	9
1.2.2 Αιτιοπαθολογία της νόσου	11
1.2.2.1 Ο ρόλος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος	14
1.2.2.2 Ο ρόλος του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος	15
1.2.2.3 Ο ρόλος του Περιφερικού Νευρικού Συστήματος	16
1.2.2.4 Ο ρόλος των Νευροδιαβιβαστών	18
1.2.2.5 Ο ρόλος του Μαγνησίου	20
1.2.2.6 Οξειδωτικό Stress και Ινομυαλγία	20
1.2.2.7 Η Βιταμίνη D στην Ινομυαλγία	20
1.3 Συμπτωματολογία της Νόσου	21
1.4 Απεικονιστικοί Μέθοδοι	22
1.5 Κριτήρια Διάγνωση Ινομυαλγίας	23
1.6 Διαφορική Διάγνωση	26
1.7 Θεραπεία	26
1.8 Πρόγνωση	31

2. Οστεοπόρωση	33
2.1 Στατιστική και Οστεοπόρωση	33
2.2 Μοριακοί Μηχανισμοί του Οστίτη Ιστού	34
2.2.1 Οστική Ανακατασκευή	36
2.3 Παράγοντες Κινδύνου Ανάπτυξης Οστεοπόρωσης	40
2.4 Παθοφυσιολογία της Οστεοπόρωσης	42
2.4.1 Γενετική και Οστεοπόρωση	44
2.5 Διάγνωση Οστεοπόρωσης	45
2.6 Θεραπεία Οστεοπόρωσης	48
2.6.1 Μη Φαρμακευτική Θεραπεία	48
2.6.2 Φαρμακευτική Θεραπεία	46
2.6.3 Χειρουργική Αντιμετώπιση	55
3. Συσχέτιση Οστεοπόρωσης και Ινομυαλγίας	56
3.1 Μελέτες που Συσχετίζουν την Οστεοπόρωση και την Ινομυαλγία	57
3.1.1 Ο ρόλος της οστικής πυκνότητας και της Βιταμίνης D στην Ινομυαλγία	57
3.1.1.1 Βιταμίνη D και Ινομυαλγία	64
3.1.2 Υπερπαραθυρεοειδισμός και Ινομυαλγία	71
3.1.3 Μοριακή Συσχέτιση Ινομυαλγίας και Οστεοπόρωσης	74
3.2 Μελέτες που δεν Συσχετίζουν την Ινομυαλγία με την Οστεοπόρωση	79
3.3 Μετα-ανάλυση όσον αφορά την σχέση Ινομυαλγίας με Οστεοπόρωση	86
Συμπεράσματα	91
Βιβλιογραφία	92

Πίνακας Εικόνων

Εικόνα 1-1:Κατιούσες και ανιούσες οδοί του άλγους,(τροποποιημένο από Rosalba Siracusa 2021 ^[3])	13
Εικόνα 1-2: Τα 18 σημεία τάσης στην Ινομυαλγία (τροποποιημένο από Rosalba Siracusa 2021 ^[3]).....	24
Εικόνα 1-3: Η Κλίμακα Σοβαρότητας Συμπτωμάτων(τροποποιημένο από Massimo E. Maffei 2020 ^[62]).....	25
Εικόνα 2-1: Η συχνότητα ανάπτυξη οστεοπόρωσης σε διάφορες χώρες ανάμεσα σε άντρες και γυναίκες. (τροποποιημένο από Tie-Lin Yang 2020 ^[82])	34
Εικόνα 2-2: Διαφοροποίηση αρχέγονων κυτταρικών σειρών προς τα βασικά κύτταρα του οστίτη οστού. (τροποποιημένο από Tie-Lin Yang 2020 ^[82])	36
Εικόνα 2-3: Ο κύκλος της οστικής ανακατασκευής. (τροποποιημένο από Yongguang Gao,2021 ^[80]) ...	37
Εικόνα 2-4: Η μικροαρχιτεκτονική του Οστεοπορωτικού(αριστερά) σε σχέση με το Φυσιολογικό οστό(δεξιά). (τροποποιημένο από Babarelumi Adejuyigbe 2023 ^[88]).....	43
Εικόνα 2-5: Οι δείκτες οστικής ανακατασκευής. (τροποποιημένο από Gillian Wheeler 2013 ^[92]).....	47
Εικόνα 2-6: Μηχανισμοί δράσης αντιοστεοπορωτικής αγωγής,(τροποποιημένο από Yongguang Gao,2021 ^[80]).....	49
Εικόνα 2-7: Ο ρόλος των οιστρογόνων στην ανάπτυξη της οστεοπόρωσης. (τροποποιημένο από Ivan V. Zhivodernikov,2023 ^[105])	53
Εικόνα 3-1: Δράση της θεραπείας υποκατάστασης με Βιταμίνη D. (τροποποιημένο από Mauro Lombardo,2022 ^[49]).....	66

Πινάκας Πινάκων

Πίνακας 3-1: Αποτελέσματα έρευνας στον Ισραηλινό πληθυσμό όσον αφορά την παρουσία Ινομυαλγίας σε ασθενείς με οστεοπόρωση ¹¹⁷	63
Πίνακας 3-2: Αποτελέσματα εργαστηριακού ελέγχου μεταξύ ομάδα ασθενών με Ινομυαλγία και Υγιών Μαρτύρων ¹²³	68
Πίνακας 3-3: Εργαστηριακός έλεγχος ασθενών σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. ¹²⁵	70
Πίνακας 3-4: Μοριακή Συσχέτιση Ινομυαλγίας και Οστεοπόρωσης ¹²⁸	75

Πρόλογος

Η Ινομυαλγία αποτελεί μια νοσολογική οντότητα της οποίας κύριο κλινικό χαρακτηριστικό είναι το διάχυτο μυοσκελετικό άλγος. Είναι μια νοσολογική οντότητα συχνότερη στο γυναικείο φύλο, που συσχετίζεται με διάφορες ρευματολογικές νόσους καθώς και νοσήματα της ψυχιατρικής σφαίρας. Ο απεικονιστικός και εργαστηριακός έλεγχος είναι μη ειδικός και αποτελεί πεδίο σύγχρονων ερευνών. Στον αντίποδα, η οστεοπόρωση αποτελεί μια νόσο των οστών που σχετίζεται με διαταραχή της αρχιτεκτονικής τους και μειωμένη αντοχή λόγω απώλειας οστικής μάζας. Είναι συχνότερη στις γυναίκες και στις μεγαλύτερες ηλικίες αλλά μπορεί να συνυπάρχει και με άλλες νόσους ανεξαρτήτως φύλου και ηλικίας. Πληθώρα απεικονιστικών μεθόδων και εργαστηριακών εξετάσεων χρησιμοποιούνται για την διάγνωση της νόσου. Τα τελευταία 30 χρόνια πολλοί ερευνητές εστιάζουν στην αναζήτηση μιας πιθανής συσχέτισης των δυο νόσων. Στην συγκεκριμένη εργασία, μέσω αναζήτησης της πορείας των ερευνών αυτών προσπαθούμε να αναλύσουμε κατά πόσο υπάρχει όντως συσχέτιση μεταξύ των δυο κλινικών αυτών οντοτήτων.

Εισαγωγή

Η ινομυαλγία είναι μια κλινική οντότητα η οποία χαρακτηρίζεται από συμπτώματα χρόνιου διάχυτου μυοσκελετικού άλγους. Άλλα σύνηθη συνοδά συμπτώματα είναι η κόπωση, γνωσιακές διαταραχές και διαταραχές της συγκέντρωσης και διάφορα άλλα συμπτώματα σωματικά ή και της ψυχικής σφαίρας. Η ακριβής αιτιοπαθολογία παραμένει άγνωστη και αποτελεί σήμερα αντικείμενο ερευνών. Δεν παρατηρείται φλεγμονή των ιστών του μυοσκελετικού παρά το γεγονός ότι το κύριο χαρακτηριστικό είναι το άλγος.¹ Χαρακτηρίζεται ως μια διαταραχή των ρυθμιστικών μηχανισμών του άλγους και μπορεί συχνά να ενταχθεί στο φάσμα των διαταραχών ευαισθητοποίησης του ΚΝΣ που οδηγούν σε μη φυσιολογική ενεργοποίηση των τασεουποδοχέων του άλγους, διαφορετικό ουδό έκλυσης αυτού με αποτέλεσμα συμπτώματα χρόνιου διάχυτου μυοσκελετικού άλγους.²

Η πρώτη περιγραφή της νόσου εντοπίζεται ιστορικά κατά τον δέκατο ένατο αιώνα.³ Το 1950 ο Graham εισήγαγε πρώτη φορά την έννοια του «συνδρόμου άλγους» άνευ υποκείμενης νόσου.⁴ Το 1970 περίπου ανακαλύφθηκε η συμμετοχή του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος στην υποκείμενη παθολογία της νόσου.³ Ο όρος Ινομυαλγία χρησιμοποιήθηκε αργότερα από τους Smythe και Moldofsky μετά τον εντοπισμό περιοχών αυξημένης ευαισθησίας και έκλυσης μυοσκελετικού άλγους γνωστών ως «σημεία πόνου».⁵ Αυτά τα σημεία χαρακτηρίζονται ως περιοχές υπεραλγησίας/αλλοδυνίας όταν μια ασκούμενη πίεση δύναμης περίπου $W=4$ kg προκαλεί έκλυση άλγους. (όπου W =βάρος σε κιλά).³

Η ινομυαλγία θεωρείται ότι είναι μια νευροαισθητηριακή διαταραχή όπου το άτομο δεν είναι σε θέση να επεξεργαστεί τα νευροαισθητήρια ερεθίσματα του άλγους στον εγκέφαλο.²

Η αυξημένη συχνότητα της νόσου αλλά και η μη ειδικότητα των συμπτωμάτων και των εργαστηριακών και απεικονιστικών ευρημάτων την καθιστά ως μια από τις πλέον

κοστοβόρες νόσους ετησίως όσον αφορά τις διάφορες διαγνωστικές διαδικασίες καθώς επί του παρόντος βασίζεται στην διενέργεια μιας πληθώρας εξετάσεων προς αποκλεισμό διαφόρων άλλων νόσων με πανομοιότυπα συμπτώματα (ρευματολογικών, αιματολογικών, νευρολογικών, ενδοκρινικών και ψυχιατρικών)⁶ Ως εκ τούτου, η εύρεση μια διαγνωστικής διαδικασίας προς διαπίστωση της νόσου θα μπορούσε να συμβάλλει εκτός των άλλων και στην μείωση του κόστους αυτού. Η οστεοπόρωση είναι μία νόσος της σύγχρονης εποχής που συνδέεται άρρηκτα με την αύξηση του προσδόκιμου ζωής του σύγχρονου ανθρώπου. ¹ Μπορεί να οριστεί ως μια νόσος του οστίτη ιστού που έχει ως χαρακτηριστικά την μειωμένη αντοχή του οστού που σχετίζεται με απώλεια οστικής μάζας και την μικροαρχιτεκτονική φθορά των οστών, χωρίς κλινικά συμπτώματα-εκτός εάν συμβούν οστεοπορωτικά κατάγματα. Η επιμετάλλωση του οστού στην οστεοπόρωση παραμένει φυσιολογική ενώ επηρεάζεται η οστική πυκνότητα που ορίζεται ως το ποσοστό των ανόργανων αλάτων (ιδίως φωσφόρου και ασβεστίου) σε μια συγκεκριμένη μονάδα όγκου οστού.² Το σπογγώδες οστό επηρεάζεται σε μεγαλύτερο βαθμό. ¹ Σημαντικό γεγονός που μπορεί να μειώσει την επίδραση της οστεοπόρωσης είναι η επίτευξη της κορυφαίας οστικής μάζας. Βασικοί παράγοντες που σχετίζονται με την επίτευξη της κορυφαίας οστικής μάζας είναι η καλή διατροφή, οι φυσιολογικές τιμές ασβεστίου και Βιταμίνης D, ο τακτικός εμμηνορυσιακός κύκλος στις γυναίκες καθώς και η γυμναστική. ²

Στον αντίποδα η οστεοπόρωση είναι μια πολυπαραγοντική κατάσταση που επηρεάζεται τόσο από γενετικούς όσο και από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Έχουμε αλλαγές στην ομοιοστάση του οστού που όπως αναφέρθηκε έχουν ως αποτέλεσμα μειωμένη οστική μάζα, επιδείνωση της ποιότητας των οστών και αυξημένη τάση για κατάγματα. Η ομοιοστάση των οστών αποτελεί ένα πολυπαραγοντικό φαινόμενο. Αρχικά μπορούμε να πούμε ότι ρυθμίζεται από αυξητικούς παράγοντες και κυτταροκίνες είτε άμεσα είτε έμμεσα. Η μέγιστη οστική μάζα φαίνεται ότι επιτυγχάνεται όταν όλοι αυτοί οι παράγοντες λειτουργούν αποτελεσματικά σε συνδυασμό μεταξύ τους. Οποιαδήποτε ανισορροπία αυτών των παραγόντων δύναται να πυροδοτήσει την νόσο. Άλλοι παράγοντες περιβαλλοντικοί και εξωγενείς όπως είναι η φυλή, το φύλο και η διατροφικές συνήθειες μπορούν επίσης να επηρεάσουν την οστική μάζα και την τάση εμφάνισης οστεοπόρωσης στην μετέπειτα ενήλικη ζωή.⁷

Ο ορισμός του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για την οστεοπόρωση περιγράφεται ως ένα συστηματικό σκελετικό νόσημα που χαρακτηρίζεται από μειωμένη οστική μάζα και διαταραχή της οστικής μικροαρχιτεκτονικής με συνέπεια την αυξημένη οστική ευθραστότητα και τον κίνδυνο πρόκλησης οστεοπορωτικών καταγμάτων. Η μέση τιμή οστικής μάζας (BMD) είναι η ανεύρεση μετά από μέτρηση με DEXA της μέσης τιμής της οστικής πυκνότητας και η μονάδα μέτρησης ορίζεται σε g/cm^3 . Η BMD κάθε ηλικιακής ομάδας καθορίζεται τόσο από την μέγιστη οστική μάζα όσο και από τον ρυθμό οστικής απώλειας μετά την επίτευξη αυτής.⁸

Η οστεοπόρωση μπορεί να διακριθεί σε δυο μεγάλες ομάδες την πρωτοπαθή και την δευτεροπαθή. Η πρωτοπαθής οστεοπόρωση – που είναι και η συχνότερη- είναι η οστεοπόρωση που δεν σχετίζεται με υποκείμενη παθολογία. Οι υποκατηγορίες περιλαμβάνουν την τύπου I ή μετεμμηνοπαυσιακή, την τύπου II ή γεροντική και την νεανική ιδιοπαθή οστεοπόρωση. Η μετεμμηνοπαυσιακή εμφανίζεται σε γυναίκες σχετικά νέες και εντοπίζεται στα πρώτα δεκαπέντε χρόνια μετά την εμμηνόπαυση ενώ χαρακτηρίζεται από ταχεία οστική απώλεια.⁹ Επηρεάζει κυρίως το σπογγώδες οστό. Συχνότερα είναι τα σπονδυλικά κατάγματα και τα κατάγματα πηχεοκαρπικής και σχετίζεται με μειωμένη απορρόφηση ασβεστίου από το γαστρεντερικό, αυξημένη απέκκρισή του από τα ούρα και μειωμένη ολική βιταμίνη D.⁸

Η γεροντική συνήθως εμφανίζεται μετά το 70^ο έτος ζωής και πρωταρχικά χαρακτηρίζεται από απώλεια δοκιδώδους οστού και εν συνεχεία από απώλεια φλοιώδους οστού.⁷ Συχνότερα είναι τα κατάγματα του περιφερικού σκελετού (μηριαίο οστό και άνω άκρο). Σχετίζεται με μειωμένη λειτουργία των οστεοβλαστικών κυττάρων, μειωμένη απορρόφηση ασβεστίου και βιταμίνης D, διαταραχή των φυλετικών ορμονών και βιοχημική ανισορροπία.⁸

Τέλος η δευτεροπαθής οστεοπόρωση έχει κάποια υποκείμενη παθολογία η θεραπευτική αγωγή (πχ ενδοκρινικές διαταραχές, ρευματικές νόσοι, παθήσεις του γαστρεντερικού, αιματολογικές δυσκρασίες, λήψη γλυκοκορτικοειδών, αλκοολισμός κ.ά.) και αφορά λιγότερο από 5% του συνόλου των ασθενών με οστεοπόρωση.⁹

Στο πλαίσιο των ανωτέρω στην συγκεκριμένη εργασία προσπαθεί να διασαφηνιστεί μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ Ινομυαλγίας και Οστεοπόρωσης. Συγκεκριμένα διερευνούνται:

1. Αν υπάρχουν κοινά μονοπάτια στην παθοφυσιολογία και την αιτιοπαθογένεση των δυο νόσων.
2. Αν η Ινομυαλγία αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη οστεοπόρωσης.
3. Αν υπάρχουν θεραπευτικά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται για πρόληψη ή/και αντιμετώπιση των δυο νοσολογικών οντοτήτων.

Μέσα από την έρευνα αυτή αναμένεται λοιπόν να σε θεωρητικό αλλά και πρακτικό επίπεδο, μέσα από τη σύνοψη των συμπερασμάτων που απορρέουν από τη διεθνή βιβλιογραφία, όσον αφορά την συσχέτιση των δυο νόσων, να οδηγηθούμε σε συμπεράσματα όσον αφορά την προσέγγιση, την κλινική και εργαστηριακή διερεύνηση και την θεραπεία.

1.ΙΝΟΜΥΑΛΓΙΑ

1.1 Επιδημιολογία της Νόσου

Η νόσος-το Σύνδρομο της Ινομυαλγίας είναι συχνότερο στις γυναίκες συγκριτικά με τους άντρες με την επίπτωση της στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής να αγγίζει το 6.4 % (4.9 % του αντρικού πληθυσμού σε σχέση με 7.7% του γυναικείου πληθυσμού) και στην Ευρώπη και την Νότια Αμερική τα ποσοστά εμφάνισης της νόσου κυμαίνονται από 3.3% έως 8.3%. Η εμφάνιση της νόσου αυξάνεται με την ηλικία.^{1,10} Συχνότερη είναι η εμφάνιση της νόσου κατά την πέμπτη δεκαετία της ζωής.¹¹ Όσον αφορά τις ενήλικες γυναίκες έως την ηλικία των 55 ετών, η εμφάνιση διάχυτου μυοσκελετικού άλγους στην συγκεκριμένη ομάδα πληθυσμού σχετίζεται συχνότερα με Ινομυαλγία. Ο επιπολασμός στους εφήβους σε πολλές μελέτες είναι παρόμοιος με τον αντίστοιχο των ενηλίκων.¹¹ Η νόσος είναι πιο συχνή στους ασθενείς που πάσχουν από κάποια ρευματολογική νόσο.¹¹

Τέλος, όσον αφορά τους ενήλικες που παραπέμφθηκαν σε τμήματα διαχείρισης χρόνιου άλγους, 4 στους 10 πληρούσαν τα κριτήρια διάγνωσης της Ινομυαλγίας.¹²

1.2 Αιτιοπαθογένεση και Παθοφυσιολογία της Ινομυαλγίας

Στην ινομυαλγία χαρακτηρίζεται ως μια διαταραχή κατά την μετάδοση των νευρικών σημάτων του άλγους και την επεξεργασία αυτών στον εγκέφαλο. Οι ασθενείς συχνά χαρακτηρίζονται από μειωμένο ουδό του άλγους άρα από υπερευαισθησία κατά την αντίληψη της αίσθησης του πόνου . Η συνεχόμενη αντίληψη του άλγους σχετίζεται συχνά με πληθώρα ψυχολογικών προβλημάτων. Οι παθοφυσιολογικές ανωμαλίες που δύνανται να παρατηρηθούν στην ινομυαλγία είναι οι εξής:¹

- Απορρύθμιση της Ντοπαμίνης και της φυσιολογικής επίδρασής της στην λειτουργία του εγκεφάλου
- Αυξημένη ενδογενής δραστηριότητα διαφόρων νευροδιαβιβαστών π.χ. ουσία Ρ και γλουταμινικό οξύ.
- Παρατεταμένη ενίσχυση της αίσθησης του άλγους
- Τροποποίηση της δραστηριότητας στον εγκέφαλο των ενδογενών οπιοειδών
- Μειωμένα επίπεδα Νορεπινεφρίνης και Σεροτονίνης κατά μήκος του Νωτιαίου Μυελού στις οδούς μεταβίβασης του άλγους

Όπως αναφέρθηκε η Ινομυαλγία είναι συχνότερη στις γυναίκες. Η συγκεκριμένη φυλετική επίπτωση της νόσου σχετίζεται με:¹

- Μεγαλύτερα ποσοστά κατάθλιψης σε σχέση με τους άντρες
- Χρήση δυσπροσαρμοστικών μεθόδων αντιμετώπισης
- Αυξημένα επίπεδα άγχους
- Μεταβολή συμπεριφοράς ως απάντηση στο άλγος
- Τροποποίηση νευρικών μονοπατιών Κεντρικού Νευρικού Συστήματος

- Ορμονικές επιδράσεις με βάση τον εμμηνορυσιακό κύκλο

1.2.1 Γενετική της Ινομυαλγίας

Η επίπτωση της νόσου είναι μεγαλύτερη επί θετικού οικογενειακού ιστορικού ινομυαλγίας.¹³ Δεν υπάρχει γνωστός τρόπος κληρονομικότητας και πιθανόν είναι πολυγονιδιακός. Υπάρχουν ενδείξεις ότι διάφοροι πολυμορφισμοί στα σχετικά με την ντοπαμίνη και την σεροτονίνη γονίδια καθώς και τα σχετικά με τις κατεχολαμίνες γονίδια σχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου χωρίς όμως να παρουσιάζουν ειδικότητα για αυτή καθώς παρατηρούνται τόσο στην κατάθλιψη όσο και σε άλλες σωματικές νόσους.

13

Υπάρχουν δυο παλαιότερες έρευνες που υποστηρίζουν ότι η νόσος κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα.^{14,15}

Στην πρώτη εξ' αυτών μελετήθηκε η κληρονομικότητα της νόσου σε 17 οικογένειες με θετικό ιστορικό ινομυαλγίας και χρησιμοποιήθηκαν τα τροποποιημένα κατά Yunus διαγνωστικά κριτήρια. Μέσω αυτής της έρευνας φάνηκε μια υπεροχή του γυναικείου φύλου στην νόσου και επιπλέον περιγράφηκε ένα λανθάνον πρώιμο στάδιο παθολογικής μυϊκής σύσπασης που είναι διακριτό αρκετά χρόνια πριν την εμφάνιση της ινομυαλγίας. Συνολικά εξετάστηκαν 50 άτομα (γονείς και τα παιδιά τους). Οι μισοί από αυτούς είχαν χαρακτηριστικά σημεία και συμπτώματα της νόσου. Το 22% ήταν ασυμπτωματικοί αλλά είχαν κλινικά σημεία παθολογικής μυϊκής σύσπασης στην ψηλάφηση. Ένας εξ αυτών είχε Συστηματικό Ερυθματώδη Λύκο (ΣΕΛ). Τέλος το 26% δεν είχε σημεία ή συμπτώματα της νόσου. Μια περίπτωση μονοζυγωτικών διδύμων περιεγράφηκε τα οποία ανέπτυξαν την νόσο με διαφορά έξι μηνών ενώ δυο αδέρφια με παθολογική μυϊκή σύσπαση εκδήλωσαν την νόσο μετά από χρόνια. Τελικά, η έρευνα έδειξε ότι συνολικά το 70% των απογόνων ασθενών με ινομυαλγία επηρεάζεται (ποσοστό κατά πολύ μεγαλύτερο από το αντίστοιχο 50% επί αυτοσωμικής επικρατούς κληρονομικότητας).¹⁴

Η δεύτερη έρευνα που διενεργήθη από τον Stormoken και τους συνεργάτες του, βασίστηκε σε ερωτηματολόγια σε συγγενείς πασχόντων από ινομυαλγία. Στην έρευνα

αυτή περίπου τα $\frac{3}{4}$ των συμμετεχόντων φάνηκε να έχουν σχέση με το θετικό οικογενειακό ιστορικό για ινομυαλγία δεδομένο το οποίο επίσης δεν συνάδει με το πρότυπο της αυτοσωμικής επικρατούς κληρονομικότητας.¹⁵

Μια μεταγενέστερη έρευνα, μελετά το πρότυπο συσχέτισης της νόσου μεταξύ των μητέρων και των παιδιών τους. Σε αυτή συμμετείχαν 61 παιδιά με τις μητέρες τους.¹⁶ Η μέση ηλικία των παιδιών ήταν 11 +/- 1 έτη. Εξ' αυτών 34 έπασχαν από Νεανική Ιδιοπαθή Ινομυαλγία, 10 είχαν διάχυτο σωματικό άλγος και 17 ήταν ασυμπτωματικά. Από τις μητέρες, 34 ήταν ασυμπτωματικές και 27 νοσούσες από Ινομυαλγία. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε κλινική εξέταση και αξιολόγηση και μελέτη ύπνου η οποία ετέθη σε ανάλυση για κύματα άλφα, θήτα και δέλτα. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι κανένα από τα υγιή παιδιά δεν είχαν μητέρα που έπασχε από ινομυαλγία σε αντίθεση με το 30% αυτών με το διάχυτο μυοσκελετικό άλγος και το 71% των παιδιών που έπασχαν από ιδιοπαθή ινομυαλγία. Επίσης, οι διαταραχές του ύπνου ήταν συχνότερες και εντονότερες στις ενήλικες με ινομυαλγία παρά στα παιδιά τα οποία παρ' όλα αυτά είχαν συχνότερα κινητική διέγερση κατά την διάρκεια του ύπνου. Τέλος, βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του δείκτη {χρόνου (άλφα + θήτα)/χρόνου δέλτα} κατά τη διάρκεια του ελαφρύ ύπνου ο οποίος ήταν αυξημένος τόσο στα παιδιά με ινομυαλγία όσο και στις μητέρες που νοσούσαν καθώς και σχέση του δείκτη με την ένταση των κλινικών εκδηλώσεων του άλγους και των ανωμαλιών ύπνου στα παιδιά και τις μητέρες τους.¹⁶

Μια ακόμα έρευνα μελέτησε την συχνότητα εμφάνιση της νόσου από πάσχουσα μητέρα στα παιδιά της και τον πιθανό γενετικό χαρακτήρα αυτής. Η αξιολόγηση έγινε με βάση τα κριτήρια της Αμερικανικής Εταιρείας Ρευματολογίας του 1990.¹⁷ Αξιολογήθηκαν 35 άντρες και 23 γυναίκες ηλικίας 5 έως 46 ετών με παρόμοιους οικογενείς και ψυχοκοινωνικούς παράγοντες, προερχόμενοι από 20 μητέρες που νοσούσαν από Ινομυαλγία. Εξ' αυτών τα κριτήρια πληρούσε το 28% για την διάγνωση της νόσου και η αναλογία νοσούντων αντρών προς γυναικών ήταν 4:5.¹⁸

1.2.1.1 Μοριακά Μονοπάτια της νόσου

Μία έρευνα που διενεργήθει από τον Wallace και τους συνεργάτες τους προσπαθεί να αναδείξει πιθανό ρόλο διαφόρων κυτοκινών και χημειοκινών (IL-8, IL-6, MIP-1a και MIP-1b) στην διαφορική διάγνωση ρευματολογικών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένων της Ινομυαλγίας, της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας καθώς και του Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου. Στην έρευνα συμμετείχαν 477 άτομα (160 ασθενείς με Ινομυαλγία, 100 με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο, 98 με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα και 119 υγιείς μάρτυρες). Ο έλεγχος έγινε μέσω της μέτρησης της συγκέντρωσης των συγκεκριμένων κυτοκινών in vitro μετά την διέγερση της μίτωσης μονοπύρηνων κυττάρων περιφερικού αίματος. Οι τιμές των κυτοκινών αναλύθηκαν υπολογιστικά με τελικό αποτέλεσμα θετικό για το 93% των ασθενών με Ινομυαλγία, το 71% των ασθενών με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο, το 69% των ασθενών με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα και μόλις το 11% των υγιών μαρτύρων.^{19,6}

Μια δεύτερη έρευνα που διεξήχθη από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου του Ιλινόις μελέτησε την συγκέντρωση διαφόρων κυτοκινών (IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, MIP-1β, MCP-1, MIP1-α και IFN-γ) στο πλάσμα των συμμετεχόντων καθώς και σε καλλιεργημένα στο εργαστήριο μονοπύρηννα κύτταρα περιφερικού αίματος (110 ασθενείς με Ινομυαλγία και 91 υγιείς μάρτυρες μέσης ηλικίας 39 ετών). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι τιμές των κυτταροκινών στα in vitro καλλιεργημένα κύτταρα ήταν μειωμένες σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες υποδεικνύοντας έναν πιθανό ρόλο των κυτοκινών στην νόσο.²⁰

Εκτός από τον ρόλο των κυτοκινών έχει μελετηθεί ο ρόλος των αντιπυρηνικών αντισωμάτων -ANA-(τα οποία παράγονται από τον οργανισμό στα πλαίσια μιας ανοσολογικής αντίδρασης σε αντιγόνα του οργανισμού ή εξωγενείς παράγοντες) σε μια ομάδα πληθυσμού της Ιταλίας που περιελάμβανε 285 ασθενείς με Ινομυαλγία με βάση τα κριτήρια του 1990^{17,40} ρευματολογικούς ασθενείς που δεν πληρούσαν και τα κριτήρια Ινομυαλγίας και 100 υγιείς μάρτυρες και των δυο φύλων και με παρόμοια μέση ηλικία. Ανάλογα με τα σημεία τάσης των ασθενών με Ινομυαλγία κατηγοριοποιήθηκαν σε τρεις υποομάδες (όσοι είχαν πάνω από 16 θετικά χαρακτηρίστηκαν ως νοσούντες με σοβαρή συμπτωματολογία , από 14-16 με μέτρια ενώ κάτω των 14 με ήπια). Η έρευνα δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών με Ινομυαλγία και λοιπών συμμετεχόντων. Παρά ταύτα οι τιμές των αντισωμάτων ήταν μεγαλύτερες σε ασθενείς

με μετρίου βαθμού και σοβαρή συμπτωματολογία σε σχέση με αυτούς που είχαν ήπια συμπτωματολογία.²¹

Σε μια πρόσφατη έρευνα που διεξήχθη από τέσσερις Ιατρικές Σχολές στην Κορέα μελετήθηκε ο ρόλος των αντιπυρηνικών αντισωμάτων anti-DFS70 στην παθολογία της νόσου. Στην συγκεκριμένη έρευνα συμμετείχαν 39 ασθενείς με Ινομυαλγία, 17 με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο και 19 υγιείς μάρτυρες. Τα αποτελέσματα έδειξαν αυξημένες τιμές των αντισωμάτων τόσο στους ασθενείς με Ινομυαλγία όσο και στους υγιείς μάρτυρες σε σχέση με τους ασθενείς με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο. Επίσης ανάμεσα στους ασθενείς με Ινομυαλγία οι τιμές ήταν σημαντικά αυξημένες σε ασθενείς με αρθραλγίες και διαταραχή του ύπνου. Τα δεδομένα αυτά δείχνουν μια πιθανή συσχέτιση των αντισωμάτων αυτών τόσο με την σοβαρότητα των συμπτωμάτων όσο και με την δυνατότητα διαφορικής διάγνωσης από διάφορες ρευματολογικές κλινικές οντότητες.²²

Τέλος, μια πρόσφατη έρευνα του ρόλου των αντισωμάτων μέσω πειραματικών ζωικών μοντέλων δείχνει πιθανή συσχέτιση ανεβασμένων αντισωμάτων ανοσοσφαιρίνης G κατά των δορυφόρων κυττάρων της γλοίας με την Ινομυαλγία. Η μεταφορά της ανοσοσφαιρίνης από ασθενής με Ινομυαλγία σε επίμυες, φαίνεται ότι προκαλεί συμπεριφορά σε αυτούς σχετιζόμενη με καταστάσεις άλγους. Επίσης δεσμεύεται στα κύτταρα της γλοίας τόσο σε ανθρώπους με Ινομυαλγία όσο και των ποντικών. Αυτή η διαπίστωση υποδεικνύει μια πιθανή συσχέτιση των αυτοαντισωμάτων με την νόσο χωρίς να είναι γνωστό αν αυτά τα αυτοαντισώματα διαπιστώνονται σε όλους τους ασθενείς με Ινομυαλγία ή σχετίζονται με την σοβαρότητα των συμπτωμάτων.²³

1.2.1.2 Εμπλεκόμενα γονίδια

Υπάρχουν κάποια γονίδια τα οποία στις έρευνες φαίνεται να εμφανίζονται σε μεγαλύτερο ποσοστό στους πάσχοντες από ινομυαλγία σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες χωρίς όμως κάποιο να είναι παθογνωμονικό της νόσου. Πιο συγκεκριμένα:

1. HLA I/II→ Σε μια παλαιότερη έρευνα φαίνεται ότι συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες στους ασθενείς με ινομυαλγία η επίπτωση της ανεύρεσης

πολυμορφισμών του γονιδίου ιστοσυμβατότητας είναι μεγαλύτερη (67% ασθενών με ινομυαλγία είχαν τον πολυμορφισμό DR4 σε σχέση με το 30% των υγιών μαρτύρων).²⁴

2. Οι νεότερες έρευνες φανερώνουν ότι πολυμορφισμοί στα γονίδια των συστημάτων σεροτονίνης, ντοπαμίνης και κατεχολαμινών σχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου.
 - i. 5-HTT → Μια έρευνα που διεξήχθη από τον Offenbaecher και τους συνεργάτες του ανάμεσα σε 62 πάσχοντες από ινομυαλγία και 110 υγιείς μάρτυρες ανέλυσε τον γονότυπο του γονιδίου του μεταφορέα της σεροτονίνης. Ο γονότυπος S/S ήταν πιο σύνηθης σε ασθενείς με ινομυαλγία (35% σε σχέση με 16% στους υγιείς μάρτυρες). Ο συγκεκριμένος υπότυπος γενικά σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα κατάθλιψης.²⁵ Μεταγενέστερα, ο Cohen και οι συνεργάτες του έκαναν έλεγχο του γονότυπου σε μια ομάδα 99 γυναικών με Ινομυαλγία η οποία επιβεβαίωσε τα ευρήματα της ανωτέρω έρευνας. ²⁶ Παρ' όλα αυτά μια άλλη έρευνα δεν κατάφερε να επιβεβαιώσει τα συγκεκριμένα ευρήματα.
27
 - ii. 5-HT2A-R → Ο συγκεκριμένος υποδοχέας της σεροτονίνης, μέσω του πολυμορφισμού T102C φαίνεται ότι έχει διαφοροποίηση στην έκφρασή του σε ασθενείς με ινομυαλγία σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Σύμφωνα με μια έρευνα μεταξύ 168 ασθενών και 115 υγιών μαρτύρων ο γονότυπος T/T έχει μειωμένη εμφάνιση σε ασθενείς με ινομυαλγία εν αντιθέση με τους γονότυπους T/C και C/C. Παρ' όλα αυτά ασθενείς με ινομυαλγία και γονότυπο T/T φαίνεται ότι αναφέρουν εντονότερα συμπτώματα άλγους.
28
 - iii. COMT → Ο Zubietta και οι συνεργάτες του εξέτασαν τον μεταβολισμό των κατεχολαμινών και τον ρόλο τους στο εμμένον άλγος. Οι ομοζυγώτες για το αλληλίο Met158 παρουσιάζουν μειωμένη απόκριση στην δράση των οπιοειδών στο περιφερικό άλγος σε σχέση με τους ετεροζυγώτες σε συνδυασμό με αυξημένο αίσθημα του άλγους.²⁹
 - iv. D4DR → Το εξόνιο III, του υποδοχέα D4 της ντοπαμίνης και η σχέση του με την ινομυαλγία μελετήθηκε από τον Buskila και τους συνεργάτες του, το

οποίο βρέθηκε μειωμένο σε συχνότητα στους πάσχοντες. Επίσης αυτός ο πολυμορφισμός σχετίστηκε με χαρακτήρες που παρουσιάζουν έλλειψη ενδιαφέροντος για οποιαδήποτε νέα δραστηριότητα και καινοτομία γεγονός που σχετίστηκε με τον χαρακτήρα των ασθενών με Ινομυαλγία.³⁰

- v. D2R→Μια έρευνα που βασίστηκε στην απόκριση ατόμων με και χωρίς ινομυαλγία μετά από του στόματος χορήγηση 60mg βουσπιρόνης προσπάθησε να συσχετίσει την ντοπαμινεργική λειτουργία με την εμφάνιση της νόσου. Στην έρευνα συμμετείχαν 22 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ινομυαλγία και 14 υγιείς μάρτυρες. Μετά την χορήγηση της βουσπιρόνης έγινε μέτρηση των επιπέδων προλακτίνης, της αυξητικής ορμόνης καθώς και της θερμοκρασίας του πυρήνα (σε t_{60} , t_{90} και t_{150}). Εξ αυτών, ανευρέθη μια αυξημένη τιμή προλακτίνης των πασχόντων σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Αυτό δείχνει μια πιθανή μεταβολή της νευροδιαβίβασης μέσω ντοπαμίνης -και όχι σεροτονίνης- σε ασθενείς με ινομυαλγία μέσω αυξημένης πυκνότητας ή/και ευαισθησίας των υποδοχέων της ντοπαμίνης D2 στον εγκέφαλο. Σημειώνεται ότι οι στρεσογόνοι και οι αγχώδεις καταστάσεις είναι επίσης ρυθμιστές της ντοπαμινεργικής οδού ώστε φαίνεται ότι συνδέεται με τις διαταραχές στις νευρικές οδούς απόκρισης σε έντονες συναισθηματικές καταστάσεις.³¹

1.2.2 Αιτιοπαθολογία της Νόσου

Όπως αναφέρθηκε η ακριβής αιτιοπαθολογία της Ινομυαλγίας αποτελεί ακόμα πεδίο ερευνών. Δεν υπάρχουν ενδείξεις οποιασδήποτε μεμονωμένης αιτίας που δύναται να προκαλέσει την συγκεκριμένη νόσο. Αντίθετα, πυροδοτείται ή και επιδεινώνεται από πολλαπλούς σωματικούς ή/και συναισθηματικούς παράγοντες, καθώς και διάφορες καταστάσεις στρες οι οποίοι περιλαμβάνουν τις λοιμώξεις καθώς και οποιουδήποτε είδους τραύμα.¹

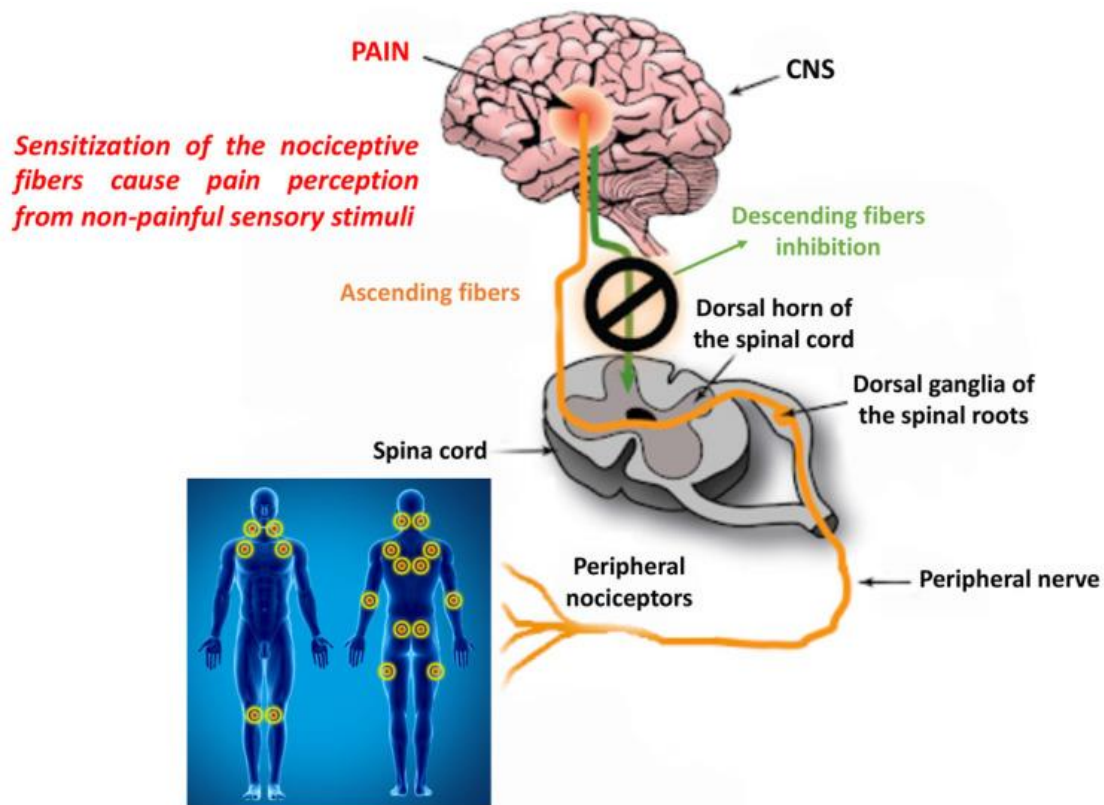
Γενικά, οι κύριες αλλοιώσεις που παρατηρούνται στην Ινομυαλγία είναι μια δυσλειτουργία στη μονο-αμινεργική νευροδιαβίβαση, που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα

διεγερτικών νευροδιαβιβαστών, όπως το γλουταμινικό οξύ και η ουσία P, και μειωμένα επίπεδα σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης στο νωτιαίο μυελό στο επίπεδο των κατιόντων οδών. ³Άλλες παθολογικές διεργασίες που παρατηρήθηκαν είναι η απορρύθμιση της ντοπαμινικής οδού και η αλλοιωμένη δραστηριότητα των ενδογενών εγκεφαλικών οπιοειδών. ³Συνολικά, αυτά τα φαινόμενα φαίνεται να εξηγούν την κεντρική φυσιοπαθολογία της Ινομυαλγίας.³

Εκτός από την διαταραχή της ρύθμισης των νευροαισθητήριων μονοπατιών του άλγους στον εγκέφαλο ² μερικές έρευνες υποδεικνύουν γενετική προδιάθεση στην εμφάνιση της νόσου χωρίς ωστόσο να έχει ταυτοποιηθεί κάποιο υπεύθυνο γονίδιο.¹³ Γενικά οι ασθενείς, έχουν χαμηλότερο ουδό εμφάνισης άλγους κατ' όπιν ερεθισμάτων συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες.³²

Η διενέργεια ταχέως επαναλαμβανόμενων μικρής διάρκειας ερεθισμάτων σε ασθενείς με ινομυαλγία, προκαλούν αντίληψη υψηλότερης έντασης άλγους σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Κατ' αυτόν τον τρόπο πιθανόν υπάρχει μια ανεπάρκεια του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος στα ενδογενή αναλγητικά συστήματα στους πάσχοντες από ινομυαλγία. Οι τεχνικές νευροαπεικόνισης, παρουσιάζουν διαφορετικής έντασης ενεργοποίηση περιοχών του εγκεφάλου που είναι υπεύθυνες για τις νευρικές ώσεις έκλυσης του πόνου.³²

Πέρα από την κεντρική αιτιοπαθολογία του συνδρόμου φαίνεται ότι υπάρχει και συσχέτιση των περιφερικών νευρικών ινών και μονοπατιών στην νόσο. Η παθολογία των περιφερικών νεύρων σχετίζεται με την εμφάνιση λοιπών συμπτωμάτων της νόσου πέραν του άλγους (έκπτωση γνωστικών λειτουργιών, χρόνια κόπωση, διαταραχές ύπνου, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, διάμεση κυστίτιδα και διαταραχές της διάθεσης). Πιθανόν υπάρχει μια αυξημένη μετάδοση αλγεινών συμπτωμάτων στον Νωτιαίο Μυελό προς κεντρική ευαισθητοποίηση. ³



Εικόνα 1-1: Κατιούσες και ανιούσες οδοί του άλγους. (τροποποιημένο από Rosalba Siracusa 2021^[3])

Φαίνεται ότι η εκδήλωση της νόσου είναι πολυπαραγοντική και σχετίζεται με την αλληλεπίδραση διαφόρων παραγόντων (περιλαμβανομένων γενετικών, νευροενδοκρινικών, ψυχοκοινωνικών, περιβαλλοντικών παραγόντων και καταστάσεων οξειδωτικού στρες).³ Αυτή η αλληλεπίδραση των διαφόρων παραγόντων μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολή της νευροφυσιολογίας του εγκεφάλου συμπεριλαμβανομένης της υπέρμετρης ενεργοποίησης των σχετιζόμενων με την έκλυση και την αντίληψη του άλγους περιοχών του εγκεφάλου με αντίστοιχη καταστολή των ανασταλτικών μηχανισμών αίσθησης του πόνου. Αυτές οι μεταβολές δύνανται να οδηγήσουν συνολικά σε διαφορετική αντίληψη του άλγους και μειωμένο ουδό έκλυσής του καθιστώντας υψίστης σημασίας στην συμπτωματολογία της νόσου την αλληλεπίδραση Κεντρικού Νευρικού Συστήματος και Περιφερικού Νευρικού Συστήματος.¹

Όσον αφορά την συσχέτιση της παθοφυσιολογίας της Ινομυαλγίας με το ανοσοποιητικό σύστημα και την διαδικασία της φλεγμονής, παραμένει ακόμα αμφιλεγόμενη. Παρ' όλα αυτά υποστηρίζεται ευρέως η υπόθεση μιας νευροφλεγμονώδους διαδικασίας

αλληλεπίδρασης διαφόρων μηχανισμών που οδηγεί στην ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος προς ρύθμιση των ουδών του άλγους.³³

Σύμφωνα με κάποιες μελέτες οι μεταβαλλόμενες τιμές των προφλεγμονωδών κυτοκινών π.χ. η ιντερφερόνη-γ και οι ιντερλευκίνες IL-5, IL-6, IL-8, οδηγούν σε μια κατάσταση φλεγμονής χαμηλού δυναμικού. Αυτή η κατάσταση χρόνιας φλεγμονώδους αντίδρασης δύναται να οδηγήσει σε ευαισθητοποίηση των νευρώνων σε όλα τα σημεία της οδούς μεταβίβασης του άλγους, καθιστώντας την διέγερση αυτών πιο εύκολη. Αυτή η διαδικασία υπερδιέγερσης έχει στην συνέχεια ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των μηχανισμών άμυνας του ανοσοποιητικού συστήματος που οδηγούν με την σειρά τους στην ενεργοποίηση επιπλέον κυτοκινών και φλεγμονωδών μορίων απορρυθμίζοντας το σύστημα της μεταβίβασης του πόνου.¹⁹

Όσον αφορά τους ασθενείς με ινομυαλγία και την παθολογία των νευρικών ινών φαίνεται ότι κάποιοι από αυτούς ανέπτυξαν περιφερική νευροπάθεια αλλά και νευροπάθεια στις μικρότερες νευρικές ίνες των οργάνων. Οι συγκεκριμένες ίνες ευθύνονται για την μετάδοση των αισθητηριακών σημάτων της θερμοκρασίας, της λεπτής αφής και του άλγους. Όταν καταστρέφονται αυτές οι περιφερικές είναι το σύνολο των συμπτωμάτων ποικίλει όπως καυστικό άλγος, δυσαισθησία και δυσλειτουργία του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος, τα οποία αποτελούν συμπτώματα συχνά και της Ινομυαλγίας. Παρα ταύτα η περιφερική νευροπάθεια μπορεί να εξηγεί τα συμπτώματα της νόσου αλλά δεν αποτελεί απαραίτητα τον καθοριστικό αιτιολογικό παράγοντα μιας νόσου τόσο ετερογενούς όσο η Ινομυαλγία.³⁴

1.2.2.1 Ο ρόλος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος

Στην Ινομυαλγία φαίνεται ότι παρατηρείται αυξημένη ευαισθητοποίηση του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, δηλαδή μειωμένη ουδό έκλυσης του άλγους. Η κεντρική ευαισθητοποίηση ορίζεται ως ένας μηχανισμός ενίσχυσης των νευρωνικών σημάτων μετάδοσης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα που οδηγεί σε μεγαλύτερη αντίληψη του αισθήματος του πόνου.³ Φαίνεται ότι υπάρχει μια δυσλειτουργία στην φθίνουσα ανασταλτική οδό σε σύγκριση με την αυξημένη προωθητική δραστηριότητα με αποτέλεσμα την χρόνια άθροιση ερεθισμάτων, την απευαισθητοποίηση των

αλγούποδοχέων προς χαμηλότερη ουδό πρόκλησης επώδυνων συμπτωμάτων, αυξημένη νευρωνική δραστηριότητα και απόκριση στα ερεθίσματα.³⁵ Η μετάδοση του άλγους εξαρτάται από την ισορροπία ανασταλτικών και διεγερτικών ερεθισμάτων. Η ενεργοποίηση πρωτογενώς των προσαγωγών ινών συνδέεται φυσιολογικά με την απελευθέρωση γλουταμινικού οξέος (Glu) και μια σύντομη μετασυναπτική εκπόλωση των δευτέρων νευρώνων μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα άλφα αμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλ-4-ισοξαζολοπροπιονικού οξέος (AMPA-R). Η επαναλαμβανόμενη διέγερση και η ταυτόχρονη απελευθέρωση και άλλων νευροπεπτιδίων, όπως η ουσία P, επάγουν παρατεταμένη μετασυναπτική εκπόλωση με επακόλουθη ενεργοποίηση του υποδοχέα N-μεθυλ-D-ασπαρτικού (NMDA-R), λόγω της αποβολής ιόντων μαγνησίου με αποτέλεσμα αποτέλεσμα είσοδο ιόντων ασβεστίου και υπερδιέγερση των νευρώνων των ραχιαίων κεράτων της Σπονδυλικής Στήλης που με την σειρά τους διευκολύνουν την ενεργοποίηση του υποδοχέα N-μεθυλ-D-ασπαρτικού, γεγονός που πρακτικά οδηγεί σε έναν φαύλο κύκλο.³⁶ Δηλαδή η αυξημένη ευαισθητοποίηση του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος είναι το αποτέλεσμα επαναλαμβανόμενης διέγερσης των αλγούποδοχέων που ενεργοποιούν αρκετούς μηχανισμούς νευροπλαστικότητας, όπως η ενίσχυση των αποκρίσεων του άλγους, η μείωση των ορίων του άλγους και η εξάπλωση της ευαισθησίας στον πόνο σε φυσιολογικές περιοχές, οδηγώντας σε ενισχυμένη διεγερσιμότητα των νευρώνων του νωτιαίου μυελού που σχετίζονται με την κεντρική μετάδοση του άλγους. Εκτός αυτών φαίνεται συσχέτιση λειτουργικών και δομικών μεταβολών του εγκεφαλικού φλοιού σχετιζόμενων με το αίσθημα του πόνου και η παθολογική συκέντρωση νευροδιαβιβαστών εντείνουν την ευαισθητοποίηση.³⁷

1.2.2.2 Ο ρόλος του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος

Όπως είναι γνωστό οι διάφορες στρεσογόνες καταστάσεις μπορούν να συμβάλλουν στην ρύθμιση του συστήματος του άλγους. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η έκθεση σε μια τέτοια κατάσταση προκαλεί ταχεία απόκριση με ενεργοποίηση του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος και του άξονα Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων με αποτέλεσμα την απελευθέρωση κορτιζόλης και κατεχολαμινών.³⁸ Ένα από τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης ενεργοποίησης είναι η επαγωγή του μηχανισμού του άλγους-αναλγησίας. Φυσιολογικά μετά τέτοια στρεσογόνα ερεθίσματα αποστέλλονται στον ιππόκαμπο, στην αμυγδαλή και στον προμετωπιαίο φλοιό που με την σειρά τους στέλνουν ανασταλτικά ερεθίσματα στον υποθάλαμο. Εν συνεχεία απελευθερώνονται

νοραδρεναλίνη και αδρεναλίνη οι οποίες προκαλούν αυξημένη αντίσταση στο άλγος καθώς και ενεργοποίηση της φθίνουσας ανασταλτικής οδού.³⁸ Αντίθετα αν υπάρχει οποιαδήποτε απορρύθμιση του συγκεκριμένου συστήματος υπάρχει αντίστοιχα και απορρύθμιση στην απάντηση του οργανισμού σε οποιαδήποτε στρεσογόνο κατάσταση, με αποτέλεσμα υπερβολικές αντιδράσεις, υπερευαισθησία και ανάπτυξη χρόνιου εμμένουτος άλγους.³⁷

Όσον αφορά την ινομυαλγία, η μειωμένη αντίδραση του συστήματος Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων συχνά σχετίζεται με χαμηλές τιμές κορτιζόλης και αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα. Γενικά οι ασθενείς παρουσιάζουν μεταβολές στα επίπεδα της κορτιζόλης του πλάσματος με πολύ μειωμένες τιμές κατά την διάρκεια της μέρας λόγω του απορρυθμισμένου κιρκάδιου κύκλου της συγκεκριμένης ορμόνης.

1.2.2.3 Ο ρόλος του Περιφερικού Νευρικού Συστήματος

Η φλεγμονώδης αντίδραση του Περιφερικού Νευρικού Συστήματος είναι μια εντοπισμένη διεργασία η οποία χαρακτηρίζεται από αγγειακές μεταβολές (αυξημένη διαπερατότητα του αγγειακού αυλού, αυξημένη παραγωγή φλεγμονωδών διαμεσολαβητών συμπεριλαμβανομένων των κυτοκινών και των χημειοκινών και διήθηση από ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα).³⁹ Σε αντίθεση με οξείες φλεγμονώδεις καταστάσεις η οποίες δύνανται να προκαλέσουν άλγος οξείας έναρξης, η φλεγμονώδης αντίδραση στο Περιφερικό Νευρικό Σύστημα σχετίζεται με εμμένον άλγος χρόνιου χαρακτήρα. Επίσης οι κυτοκίνες και οι χημειοκίνες δύνανται είτε να επιτείνουν είτε να επάγουν την Κεντρική Ευαισθητοποίηση οδηγώντας σε έκλυση διάχυτου μυοσκελετικού άλγους. Τέλος, τόσο οι κυτοκίνες όσο και οι φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές που εκκρίνονται τόσο από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος όσο και από νευρικά κύτταρα της γλοίας οδηγούν σε απευαισθητοποίηση και ενεργοποίηση των αλγούποδοχέων οι οποίοι με την σειρά τους εκκρίνουν κυτοκίνες που ρυθμίζουν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος εντείνοντας την διαδικασία φλεγμονώδους αντίδρασης του περιφερικού νευρικού συστήματος.³⁷

Όσον αφορά τα κύτταρα του ανοσοποιητικού, σημαντικός φαίνεται ότι είναι ο ρόλος των μαστοκυττάρων στην ανάπτυξη της φλεγμονής στις νευρικές ίνες τα οποία βρίσκονται πλησίον των δομών του νευρικού συστήματος καθ' όλο το μήκος του.⁴⁰ Διαφορετικοί υποδοχείς(ο υποδοχέας τύπου TLR2 , ο TLR4 ή οι υποδοχείς P2X)προκαλούν αποκοκκίωση των κοκκίων των μαστοκυττάρων που βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα τους με αποτέλεσμα την απελευθέρωση των αποθηκευμένων σε αυτά μορίων (π.χ. κυτταροκίνες, αυξητικοί παράγοντες, ATP και νευροδιαβιβαστές). Εν συνεχεία αυτά τα μόρια προάγουν την ενεργοποίηση ή την υπερευαίσθητοποίηση των αλγουποδοχέων. Επιπλέον φαίνεται ότι τα μαστοκύτταρα δύνανται να επηρεάσουν την διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Κατ' αυτόν τον τρόπο η όποια απουσία ελέγχου της παραγωγής ή της δραστηριότητας των μαστοκυττάρων που μπορούν να επηρεάσουν την άμεση ή έμμεση μέσω μακρομορίων αλληλεπίδραση αυτών με τους αλγουποδοχείς οδηγούν σε υπερδραστηριότητα των τελευταίων με αποτέλεσμα να μειωθεί το κατώφλι έκλυσης του άλγους. Αυτή η περατεταμένη διέγερση τελικά οδηγεί σε απευαίσθητοποίηση των νευρώνων των ραχιαίων κεράτων οδηγώντας σε κεντρική ευαίσθητοποίηση.³⁷

Τα κύτταρα της γλοίας (κύτταρα της μικρογλοίας,αστροκύτταρα και ολιγοδενδριτικά) είναι ένα άλλο είδος κυττάρων εντοπιζόμενων στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα που ευοδώνουν την διαδικασία της φλεγμονής προς διατήρησης της χρονιότητας του άλγους. Αυτά τα κύτταρα θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν ως τα «μόνιμα μακροφάγα του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος» τα οποία μπορούν να τροποποιήσουν την δραστηριότητά τους ακόμα και ως απόκριση σε μικρές παθολογικές μεταβολές της δραστηριότητας του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος.³⁷Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος καθώς και οι αλγουποδοχείς απελευθερώνουν μόρια όπως ATP και CXCL1 που διεγείρουν την μικρογλοία προς παραγωγή μεσολαβητών της φλεγμονής π.χ. BDNF, TNFα/β, IL-1 και IL-18. ⁴¹ Το τελικό αποτέλεσμα είναι η ενίσχυση του σήματος μετάδοση του άλγους κατά μήκος της Σπονδυλικής Στήλης. Παρόμοιο αποτέλεσμα προκαλείται και από την δράση των αστροκυττάρων στα πλαίσια της φλεγμονής των νευρώνων χάνοντας την ικανότητά τους να διατηρήσουν την ομοιοστασία της γλυκόζης και των ιόντων καλίου με ταυτόχρονη έκκριση ATP, χημειοκινών και γλυκόζης που συμβάλλουν

στην εγκατάσταση του χρόνιου πόνου. Σημειώνεται ότι αυτή η παθολογική αντίδραση έχει βρεθεί και σε διάφορες ψυχιατρικές και νευροεκφυλιστικές νόσους.³⁷

Η χολίνη αποτελεί δείκτη ενεργοποίησης της νευρογλοίας. Η συγκέντρωση της χολίνης φαίνεται ότι είναι αυξημένη στις πρόσθιες νησίδες του εγκεφάλου και τον μετωπιαίο λοβό των ασθενών με ινομυαλγία. Επίσης μειωμένη είναι η συνδεσιμότητα μεταξύ προσθίων νησίδων και θαλάμου του εγκεφάλου. Αυτά τα ευρήματα σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα του άλγους σε ασθενείς με Ινομυαλγία.⁴²

1.2.2.4 Ο ρόλος των Νευροδιαβιβαστών

Το γλουταμινικό οξύ είναι ένας από τους κυριότερους νευροδιαβιβαστές του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος με προεξάχοντα ρόλο στην μετάδοση του άλγους. Συγκεκριμένα:³⁶

- Διεγείρει την ενεργοποίηση και την νευροπλαστικότητα των νευρώνων των ραχιαίων κεράτων
- Ρυθμίζει την απελευθέρωση διαφόρων άλλων νευροδιαβιβαστών από τις προσαγωγές νευρικές ίνες
- Διεγείρει την ενεργοποίηση των νευρικών κέντρων του φλοιού
- Συμβάλλει στην διαδικασία δημιουργίας της μακροπρόθεσμης μνήμης

Γενικά τα επίπεδα του γλουταμινικού οξέος παρουσιάζουν αυξημένες συγκεντρώσεις σε ασθενείς με ινομυαλγία οι οποίες μπορούν να ανευρεθούν αυξημένες ακόμα και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.³⁷ Παρατηρείται ότι με την εξωγενή χορήγηση φαρμακευτικών σκευασμάτων που αυξάνουν την συγκέντρωση των νευροδιαβιβαστών κατά του άλγους στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημά είτε μειώνουν τα επίπεδα νευροδιαβιβαστών οι οποίοι ευοδώνουν το άλγος όπως για παράδειγμα το γλουταμινικό οξύ ήταν σε θέση να βελτιώσουν τα συμπτώματα των ασθενών με Ινομυαλγία. Η άσκηση έχει επίσης αποδειχθεί χρήσιμη για την αύξηση των νευροδιαβιβαστών κατά του πόνου και τη μείωση του γλουταμινικού οξέος.³

Το πεπτίδιο P ανευρίσκεται τόσο στο νευρικό όσο και στο ανοσοποιητικό σύστημα και εμπλέκεται τόσο σε φυσιολογικές όσο και παθολογικές καταστάσεις του οργανισμού. Οι βιολογικές δράσεις του μεσολαβούνται από υποδοχείς νευροκινίνης (NK1, NK2 και NK3 με σημαντικότερο τον NK1).⁴³ Κατέχει σημαντικό ρόλο στην μετάδοση του άλγους και φαίνεται ότι συνδράμει τόσο στην φλεγμονώδη διαδικασία των περιφερικών νευρικών ινών όσο και στην ευαισθητοποίηση του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος.³⁷

Οι προσαγωγές αισθητικές ίνες εκφράζουν τόσο το γλουταμινικό οξύ όσο και το πεπτίδιο P και δύνανται να απελευθερώσουν το τελευταίο τόσο κεντρικά στις νευρικές συνάψεις των ραχιαίων κέρατων όσο και στα περιφερικά νεύρα. Όταν απελευθερώνεται στα ραχιαία κέρατα του νωτιαίου μυελού δεσμεύει τον υποδοχέα NK1 επάγοντας την υπερδιέγερση των νευρώνων του νωτιαίου μυελού άμεσα μέσω πρόκλησης αργού μετασυναπτικού δυναμικού αλλά και έμμεσα διευκολύνοντας την ενεργοποίηση του NMDA-R και άρα την ευαισθητοποίηση του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος.⁴⁴ Όσον αφορά το νευροπεπτίδιο P που απελευθερώνεται στις περιφερικές αισθητικές νευρικές προκαλεί αρτηριακή διάταση, εξαγγείωση του πλάσματος και διήθηση λευκοκυττάρων, δημιουργώντας έτσι νευρογενή φλεγμονή.⁵⁴ Όλες αυτές οι διαδικασίες φαίνεται ότι μεσολαβούνται από την ενεργοποίηση του υποδοχέα MrgprX2 ο οποίος εκφράζεται από τα μακροφάγα. Γενικά οι τιμές του νευροπεπτιδίου P ανευρίσκονται ανεβασμένες σε ασθενείς με ινομυαλγία χωρίς όμως να έχει ανευρεθεί συσχέτιση της τιμής με την σοβαρότητα της νόσου.³⁷

Ο νευρικός αυξητικός παράγοντας (NGF) που ανήκει στην οικογένεια των νευροτροφινών και συμμετέχει στην ανάπτυξη και την επιβίωση διαφόρων νευρικών κυττάρων στον αναπτυσσόμενο οργανισμό ενώ στον ενήλικο οργανισμό συνδέεται με παθολογική μετάδοση νευρικών σημάτων. Η εξωγενής χορήγηση του συγκεκριμένου αυξητικού παράγοντα είναι ικανή να προκαλέσει πρώιμα θερμική και καθυστερημένα μηχανική υπεραλγησία σε υγιείς μάρτυρες που διαρκεί έως και 7 ημέρες ώστε φαίνεται ότι δύναται να προκαλεί τόσο περιφερική όσο και κεντρική ευαισθητοποίηση. Παρ' όλα αυτά οι έρευνες παραμένουν διφορούμενες όσον αφορά τον ρόλο και τα επίπεδα του παράγοντα στην Ινομυαλγία.³⁷

1.2.2.5 Ο ρόλος του Μαγνησίου

Το μαγνήσιο φαίνεται ότι προλαμβάνει την κεντρική ευαισθητοποίηση μέσω αναστολής του υποδοχέα NMDA. Μόνο το 0,8% του μαγνησίου βρίσκεται στο αίμα (από το οποίο το 0,3% βρίσκεται στον ορό), με το υπόλοιπο να βρίσκεται στα μαλακά μόρια, τους μύες και τα οστά.⁴⁵ Η ανεπάρκεια μαγνησίου έχει συνδεθεί σε μεγάλο βαθμό με μυϊκό πόνο μαζί με κόπωση, μυϊκές κράμπες, δυσκολίες ύπνου και έκλυση άγχους. Όλα τα παραπάνω συμπτώματα εμφανίζονται και σε ασθενείς με ινομυαλγία.⁴⁶ Επιπλέον σύμφωνα με διάφορες μελέτες, η έλλειψη του στοιχειακού μαγνησίου σχετίζεται με την μείωση της συγκέντρωσης του ATP των μυών και έτσι δύναται να κατέχει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της ινομυαλγίας.⁴⁷ Άλλες έρευνες δείχνουν ότι η ανεπάρκεια του μαγνησίου σχετίζεται με αυξημένη συγκέντρωση της ουσίας P η οποία όπως αναφέρθηκε σχετίζεται με την ένταση του πόνου στους ασθενείς με Ινομυαλγία.⁴⁵

1.2.2.6 Οξειδωτικό Stress και Ινομυαλγία

Γενικά το μυοσκελετικό άλγος μπορεί να εκληθεί φυσιολογικά μετά από άσκηση αλλά και να είναι αποτέλεσμα παθολογικών διεργασιών όπως είναι η Ινομυαλγία. Μια έρευνα που διενεργήθηκε από τον Hung και τους συνεργάτες του προσπάθησε να εξετάσει τον ρόλο του οξειδωτικού στρες στην παθοφυσιολογία της νόσου. Στην έρευνα συμμετείχαν 51 ασθενείς με Ινομυαλγία και 41 υγιείς μάρτυρες. Από τους 51 ασθενείς οι 47 ανέφεραν συμπτωματολογία από το μυοσκελετικό. Οι αναλύσεις του μεταβολικού προφίλ των ασθενών με Ινομυαλγία υπέδειξαν δυσλειτουργία του οξειδωτικού μεταβολισμού και αυξημένα επίπεδα μαλονοδιαλδεύδης (MDA) και συνδεδεμένα με την ένταση του άλγους -ένα από τα τελικά προϊόντα της υπεροξειδωσης πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στα κύτταρα-. Άρα το οξειδωτικό στρες σε ασθενείς με Ινομυαλγία φαίνεται ότι είναι αυξημένο. Επιπλέον, σε αντίθεση με τις αυξημένες τιμές γαλακτικού οξέος που εντοπίστηκε στους υγιείς μάρτυρες μετά από άσκηση τα επίπεδα σε ασθενείς με Ινομυαλγία είναι σημαντικά μειωμένα. Φαίνεται λοιπόν ότι στην Ινομυαλγία με την παθολογία του νόσου σχετίζεται το οξειδωτικό στρες παρά η συσσώρευση του γαλακτικού οξέος.⁴⁸

1.2.2.7 Η Βιταμίνη D στην Ινομυαλγία

Ο υποδοχέας της βιταμίνης D (VDR) εκφράζεται ευρέως στον μυϊκό ιστό. Η Βιταμίνη 25OHD εμπλέκεται στη μυογένεση, τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των

μυοβλαστών, στην πρωτεϊνική σύνθεση, στη ρύθμιση του μιτοχονδριακού μεταβολισμού και στην λειτουργία του ενδοθηλίου.⁴⁹ Ένας μεγάλος αριθμός στοιχείων δείχνει ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D 25OH μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο Ινομυαλγίας καθώς οι ασθενείς συχνά παρουσιάζουν μειωμένες τιμές.⁵⁰ Επιπλέον, η ανεπάρκεια της Βιταμίνης D 25OH πιθανώς εμπλέκεται στην αιτιολογία του χρόνιου πόνου, επειδή αυτή η κατάσταση προκαλεί μυϊκή βλάβη τόσο στη δομή όσο και στη λειτουργία των ιστών.⁴⁹

Ο ρόλος της βιταμίνης D στη ρύθμιση των μονοπατιών σηματοδότησης του άλγους μπορεί να εξηγηθεί από την έκφραση του υποδοχέα βιταμίνης D και των διάφορων μορίων και ενζύμων που ρυθμίζουν τη δραστηριότητα της βιταμίνης D σε ιστούς που συμμετέχουν στην λήψη και μετάδοση του αλγινού ερεθίσματος, την επεξεργασία του πόνου και την τελική αισθητηριακή έκφραση του ερεθίσματος όπως το δέρμα και τα γάγγλια της ραχιαία ρίζας.⁵¹

Επιπλέον αναφέρεται ένας πιθανός αντιγλεφμονώδης ρόλος της Βιταμίνης D που συμβάλει στην ανακούφιση του άλγους. Μελέτες in vitro έχουν δείξει ότι η βιταμίνη D μπορεί να μειώσει τη σύνθεση της προσταγλανδίνης E2 (PGE2) με αποτέλεσμα προς τα κάτω ρύθμιση των προφλεγμονωδών οδών.⁵² Επιπλέον, η Βιταμίνη 1,25-(OH)₂D₃ έχει αποδειχθεί ότι ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση στα μακροφάγα κύτταρα, αυξάνοντας την ιντερλευκίνη (IL)-10 και μειώνοντας την παραγωγή φλεγμονωδών κυταροκινών. Φαίνεται λοιπόν ότι η υποβιταμίνωση D ενεργοποιεί φλεγμονώδεις κυταροκίνες που μπορεί να ρυθμίζουν την αντίληψη του κεντρικού και περιφερικού άλγους.⁴⁹

1.3 Συμπτωματολογία της Νόσου

Όσων αφορά την συμπτωματολογία της νόσου συνήθως πρόκειται για συνδυασμό σωματικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων.¹

- I. **Διάχυτο μυοσκελετικό άλγος** → Είναι το κύριο αναφερόμενο σύμπτωμα από τον ασθενή. Ο πόνος εντοπίζεται τόσο στα άνω όσο και στα κάτω άκρα και είναι αμφοτερόπλευρος. Στην πρώτη εμφάνιση ο πόνος μπορεί να είναι εντοπισμένος, συνηθέστερα στην ωμική ζώνη και τον αυχένα. Συνηθέστερα ο ασθενής παραπονιέται για μυϊκό άλγος και σπανιότερα για αρθραλγία.⁵³

- II. **Διαταραχές στην συγκέντρωση**→ Διάσπαση προσοχής και δυσκολία του ασθενούς να κάνει οτιδήποτε απαιτεί γρήγορη εναλλαγή των σκέψεων.¹
- III. **Κόπωση**→ Συνηθέστερα εμφανίζεται τις πρωινές ώρες κατά την αφύπνιση. Τόσο η ελαφριά άσκηση όσο και η καθιστική ζωή μπορεί να επιδεινώσουν τόσο τα συμπτώματα κόπωσης όσο και τον πόνο. Παρατηρείται δυσχέρεια ή και δυσκαμψία στην βάδιση κατά τις πρωινές ώρες. Οι ασθενείς παραπονιούνται ότι δεν κοιμούνται καλά και έχουν συνεχείς αφυπνίσεις και αισθάνονται κόπωση ακόμα και αν κοιμηθούν πάνω από 8 ώρες.⁵⁴
- IV. **Ψυχολογικά Συμπτώματα**→ Κατά την διάγνωση 30-50 % των ασθενών έχουν συμπτώματα της ψυχικής σφαίρας (συνηθέστερα κατάθλιψη ή άγχος).⁵⁵
- V. **Κεφαλαλγία**→ Πάνω από τους μισούς ασθενής έχουν ημικρανία ή κεφαλαλγία τάσης.⁵⁶
- VI. **Συμπτώματα από το Γαστρεντερικό**→ Η δυσφαγία, η Γαστροοισοφαγική Παλινδρόμηση (ΓΟΠ) και το Σύνδρομο Ευερέθιστου Εντέρου (ΣΕΕ) είναι πιο συχνά σε ασθενείς με ινομυαλγία συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό.⁵⁷
- VII. Άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν την ξηροφθαλμία, το αίσθημα παλμών και την δύσπνοια.¹
- VIII. Μειωμένη πυκνότητα ενδοεπιδερμικών νευρικών ινών.²³

1.4 Απεικονιστικές μέθοδοι

Γενικά, δεν υπάρχουν ειδικά απεικονιστικά ευρήματα όσον αφορά την νόσο.¹

Σύμφωνα με μια έρευνα που έγινε μεταξύ δυο ομάδων μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών (26 με γνωστή ινομυαλγία και 25 υγιείς μάρτυρες) φαίνεται ότι οι ασθενείς με χρόνια άλγος σε έλεγχο με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου παρουσιάζουν αλλοιώσεις της φαίας ουσίας .² Οι αλλοιώσεις αυτές και ο μειωμένος όγκος φαίας ουσίας , που είναι αντίστοιχο της περιεκτικότητας σε νερό στην περιοχή, ήταν πιο έντονες σε T1 ακολουθίες. Δεν ήταν ανάλογη η διαφοροποίηση κατά την μέτρηση της συγκέντρωσης του GABA (γ-αμινοβουτυρικό οξύ A) υποδοχέα (ο οποίος αποτελεί έμμεσο δείκτη της ακεραιότητας της λειτουργίας των νευρώνων και μετριέται με 18F-φλουμαζενίλη PET scan. Επιπλέον, το N-ακετυλοσπαρτατικό οξύ (NAA) που αποτελεί μέσω φασματοσκοπίας δείκτη βιωσιμότητας των νευρώνων δεν διέφερε μεταξύ υγιών μαρτύρων και ασθενών.

Τα ανωτέρω υποδεικνύουν ότι ο μειωμένος όγκος της φαίας ουσίας δεν έχει σχέση με την ακεραιότητα των νευρώνων. Εναλλακτικά η μείωση του όγκου της φαίας ουσίας θα μπορούσε να συνδέεται με προς τα πάνω ρύθμιση της συγκέντρωσης των υποδοχέων GABA και φλεγμονώδες οίδημα. Η σχέση μεταξύ μειωμένου όγκου της φαίας ουσίας και των χρόνων χαλάρωσης της ακολουθίας T1 υποδηλώνει μειωμένη περιεκτικότητα σε νερό των ιστών που βρίσκονται πέριξ της φαίας ουσίας.²

Γενικά, πολλές καταστάσεις χρονίου άλγους σχετίζονται με αλλοιώσεις της φαίας ουσίας σε παρόμοιες περιοχές του εγκεφάλου όπως και στην ινομυαλγία.⁵⁸ Οι παρατηρήσεις αυτές συνάδουν και με το ότι η μείωση του άλγους σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα, εμμένουσα οσφυαλγία και μετατραυματική κεφαλαλγία οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα ελάττωσης του όγκου της φαίας ουσίας.^{59,60,61}

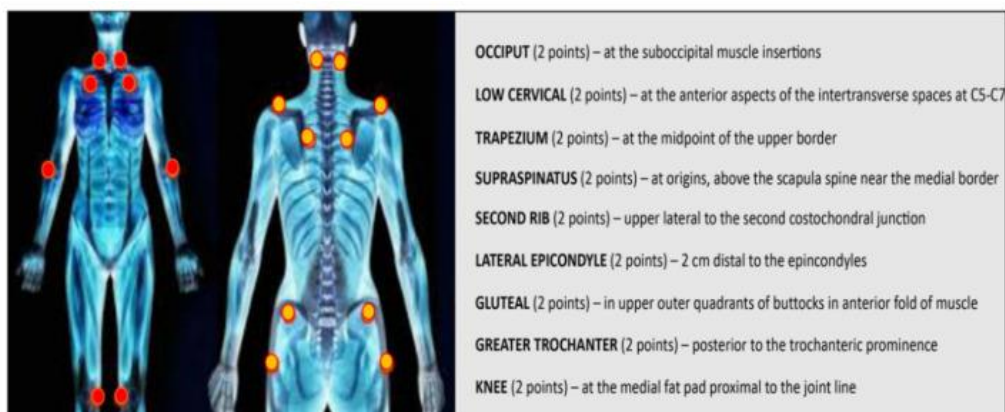
1.5 Κριτήρια Διάγνωσης Ινομυαλγίας¹⁷

ΚΡΙΤΗΡΙΑ 1990

Το 1990 η Αμερικανική Εταιρεία Ρευματολογίας παρουσίασε τα πρώτα κριτήρια διάγνωσης της ινομυαλγίας. Σύμφωνα με αυτά ασκείται πίεση σε 18 σημεία στο σώμα (αμφοτερόπλευρα αν πρόκειται για δομή που υπάρχει και στις δυο πλευρές του σώματος) ίση με 4kg/cm² (πίεση αρκετή ώστε να προκαλέσει λευκή χροιά στην βάση του όνυχος του εξεταστή). Αν μετά την άσκηση πίεσης εκλύεται πόνος θεωρείται θετικό σημείο τάσης. Για να έχουμε διάγνωση της νόσου χρειάζονται τουλάχιστον 11 θετικά από τα 18 σημεία. Τα σημεία εντοπίζονται στα εξής μέρη του σώματος:

- Πρόσθια τραχηλική χώρα μεταξύ εγκάρσιων αποφύσεων A5 έως A7 (αμφοτερόπλευρα)
- Τραχηλική χώρα (πλάγια) κατά την έκφυση και το άνω 1/3 του τραπεζοειδούς μυός (αμφοτερόπλευρα)
- Κάτωθεν του ινιακού μυός κατά την κατάφυσή του (αμφοτερόπλευρα)
- 2 εκατοστά περιφερικότερα του έξω επικονδύλου στον αγκώνα (αμφοτερόπλευρα)

- Ωμική ζώνη- έκφυση υπερακανθίου από την ωμοπλατιαία άκανθα (αμφοτερόπλευρα)
- Έξω άνω τεταρτημόριο μείζονος γλουτιαίος μυός κατά την πορεία των ανώτερων ινών του(αμφοτερόπλευρα)
- Περιοχή μείζονος τροχαντήρα στο εγγύς μηριαίο (αμφοτερόπλευρα)
- Έσω λιπώδεις σώμα γονάτων (αμφοτερόπλευρα)



Εικόνα 1-2: Τα 18 σημεία τάσης στην Ινομυαλγία (τροποποιημένο από Rosalba Siracusa 2021^[3])

ΚΡΙΤΗΡΙΑ 2010

Λόγω δυσχέρειας διάγνωσης και χρήσης των κριτηρίων του 1990 , το 2010 η Αμερικανική Εταιρεία Ρευματολογίας ανανέωσε τα κριτήρια για την διάγνωση της νόσου (με μερικές τροποποιήσεις που έλαβαν εκ τότε χώρα το 2011 και το 2016).

Για την διάγνωση της νόσου οι ασθενείς πρέπει να πληρούν τα κάτωθι κριτήρια:

1. Ο δείκτης διάχυτου άλγους (WPI) είναι 3-6 με συνοδό βαθμολογία κλίμακας σοβαρότητας των συμπτωμάτων (SS) τουλάχιστον ίση με 9 ή ο δείκτης διάχυτου άλγους (WPI) είναι ίσος ή μεγαλύτερος του 7 με συνοδό βαθμολογία κλίμακας σοβαρότητας των συμπτωμάτων (SS) τουλάχιστον ίση με 5. *
2. Επί το πλείστον σταθερή συμπτωματολογία για τουλάχιστον τρεις μήνες.
3. Αποκλεισμός όλων των άλλων παθολογικών οντοτήτων που δυνητικά θα μπορούσαν να προκαλέσουν παρόμοια συμπτωματολογία.

* **Κλίμακας σοβαρότητας των συμπτωμάτων (SS):** Ορίζεται ως η κωδικοποίηση της έντασης και της σοβαρότητας των συμπτωμάτων κόπωσης, διαταραχής συγκέντρωσης, σωματικών συμπτωμάτων και αφύπνισης νιώθοντας κουρασμένος. Για καθένα από αυτά τα συμπτώματα μπορούμε να έχουμε βαθμολογία από 0 έως 3 (αυξανόμενης σοβαρότητας συμπτωμάτων). Το εύρος των τιμών αντιστοιχεί σε 0 έως 12.

The Symptom Severity Scale (SSS; 0–12) and Extent of Somatic Symptoms (ESS; 0-3)

Scale	0	1	2	3
Fatigue	NO Problems	Mild: slight, mild or intermittent problems	Moderate: considerable problems, often present and/or at a moderate level	Severe: pervasive, continuous, life-disturbing problems
Waking unrefreshed				
Cognitive symptoms				
Somatic symptoms	NO symptoms	Mild: few symptoms	Moderate: a moderate number of symptoms	Severe: a great deal of symptoms
Scale	0	1	2	3

Εικόνα 1-3: Η Κλίμακα Σοβαρότητας Συμπτωμάτων (τροποποιημένο από Massimo E. Maffei 2020^[62])

Δείκτης διάχυτου άλγους (WPI): Εξετάζεται ο αριθμός των περιοχών του σώματος στις οποίες ο ασθενής ένιωσε πόνο την τελευταία εβδομάδα (score 0 έως 19). Κάποιες περιοχές αντίστοιχα με τα κριτήρια του 1990 εξετάζονται αμφοτερόπλευρα. Τα σημεία του σώματος που ελέγχεται το άλγος είναι τα εξής:

- Οπίσθια τραχηλική χώρα κατά μήκος της κατάφυσης του τραπεζοειδούς στις εγκάρσιες αποφύσεις της Σπονδυλικής Στήλης.
- Περιοχή ράχης
- Πρόσθια θωρακική χώρα
- Περιοχή οσφύος
- Κοιλιακή χώρα

- Περιοχή ισχίων (μείζων γλουτιαίος καθώς και η περιοχή των τροχαντήρων) - αμφοτερόπλευρα
- Εγγύς κάτω άκρα (περιοχή μηρού) -αμφοτερόπλευρα
- Άνω κάτω άκρα (περιοχή κνήμης) -αμφοτερόπλευρα
- Περιοχή γνάθου - αμφοτερόπλευρα
- Άνω ωμική ζώνη (περιοχή στροφικού πετάλου)- αμφοτερόπλευρα
- Εγγύς άνω άκρα (περιοχή βραχιονίου) -αμφοτερόπλευρα
- Άνω άνω άκρα (περιοχή αντιβραχίου) -αμφοτερόπλευρα

1.6 Διαφορική Διάγνωση

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω για την διάγνωση της νόσου πρέπει να αποκλειστούν άλλες κλινικές οντότητες που προκαλούν παρόμοια συμπτωματολογία καθώς λόγω μη ειδικότητας της συμπτωματολογίας της η νόσος μιμείται πολλών άλλων παθήσεων. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τον υποθυρεοειδισμό καθώς και πολλές ρευματολογικές νόσους (π.χ. φλεγμονώδης μυοπάθεια, ρευματική πολυμυαλγία, φλεγμονώδεις αρθρίτιδες και σπονδυλοαρθροπάθεια). Η παρουσία φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών καθώς και το ιστορικό του ασθενούς σε συνδυασμό με την φυσική εξέταση θα μας οδηγήσουν στην διάγνωση της Ινομυαλγίας.¹

1.7 Θεραπεία

Έως τώρα καμία χρησιμοποιούμενη θεραπεία δεν δύναται να οδηγήσει σε πλήρη ίαση της νόσου παρά μόνο περιορισμό των συμπτωμάτων αυτής. Η θεραπεία έγκειται τόσο σε φαρμακευτική αγωγή όσο και σε μεταβολές στον τρόπο ζωής του ασθενούς. Πιο συγκεκριμένα:¹

Α.ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ^{63,64}

Το κυριότερο είναι να προσεγγίσουμε τον ασθενή ώστε να τον εκπαιδύσουμε κατάλληλα για την καλύτερη διαχείριση της νόσου του. Όπως ήδη αναφέρθηκε η νόσος

είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με συμπτώματα εκ της ψυχικής σφαίρας (Συμπτώματα άγχους αναπτύσσουν οι 6 στους 10 μακροπρόθεσμα ενώ κατάθλιψη οι 3 στους 4).

Β.ΑΣΚΗΣΗ^{65,66}

Η αερόβια άσκηση τουλάχιστον τρεις φορές την βδομάδα για ελάχιστο χρόνο τριάντα λεπτών δύναται να βελτιώσει την υγεία του καρδιαγγειακού, να βοηθήσει στα συμπτώματα του άλγους καθώς και να βελτιώσει τον ύπνο.

Γ.ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Γενικά συνίσταται η χρήση φαρμακευτικής αγωγής σε συνδυασμό με μη φαρμακευτικά μέτρα περιορισμού της συμπτωματολογίας της νόσου. Παρ' όλα αυτά ένα ποσοστό των ασθενών θα δουν παρόμοια αποτελέσματα μόνο με την χρήση μη φαρμακευτικών μέσων θεραπείας. Τα φάρμακα που έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στην θεραπεία της ινομυαλγίας είναι τα αντικαταθλιπτικά καθώς και τα αντιεπιληπτικά. Πιο συγκεκριμένα όσον αφορά τα αντικαταθλιπτικά έχουν χρησιμοποιηθεί τα τρικυκλικά (ΤΚΑ) π.χ. κυκλοβενζαπρίνη και αμιτριπτυλίνη, οι αναστολείς επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης (SNRIs) π.χ. μιλασιπράνη και ντουλοξετίνη και οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs). Όσον αφορά τα χρησιμοποιούμενα αντιεπιληπτικά αυτά περιλαμβάνουν την πρεγκαμπαλίνη και την γκαμπαπεντίνη. Ο οργάνισμός τροφίμων και φαρμάκων της Αμερικής (FDA) προς το παρόν για την θεραπεία της νόσου έχει εγκρίνει τις ουσίες πρεγκαπαλίνη, ντουλοξετίνη και μιλασιπράνη. Γενικά, συνήθως η έναρξη της θεραπείας έγκειται στην χρήση τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών (ΤΚΑ). Επί δυσανεξίας στην χρήση τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών (ΤΚΑ) ή μη ανταπόκρισης στην θεραπεία καθώς και επί παρουσίας σοβαρών συμπτωμάτων κατά την έναρξη της νόσου η επιλογή φαρμακευτικής αγωγής συνίσταται αντιεπιληπτικά ή έναν αναστολέα επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης (SNRIs).¹

Άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην Ινομυαλγία είναι η ναλτρεξόνη, τα καναβινοειδή και οι αγωνιστές των Ντοπαμινικών υποδοχέων.⁶⁷

(I)ΠΡΕΓΚΑΠΑΛΙΝΗ

Η πρεγκαπαλίνη είναι ένα ανάλογο γάμμα-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) και είναι ένας συνδέτης της α2δ υπομονάδα του διαύλου ασβεστίου. Η δράση της έγκειται στην μείωση της ικανότητας των δεσμευμένων στο κυτταρόπλασμα κυστιδίων να συντήκονται και να απελευθερώνουν τους νευροδιαβιβαστές εντός αυτών. Η δράση της εντοπίζεται στους φλοιικούς νευρώνες κυρίως όταν οι νευρώνες στα βασικά γάγγλια βρίσκονται σε υπερδιέγερση. Η αρχική εγκεκριμένη δόση είναι 150 mg ημερησίως αυξανόμενη τελικά σε δόση 300 ή 600 mg/ημέρα είτε ως μονοθεραπεία είτε με συνδυασμό κάποιου αντικαταθλιπτικού.⁶²

Μια βασική λειτουργία της πρεγκαπαλίνης φαίνεται ότι σχετίζεται με την συγκέντρωση του γλουταμινικού οξέος. Συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί ότι μειώνει τη γλουταμινεργική δραστηριότητα στον θάλαμο και τον υποθάλαμο και τη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ του διαφόρων νευρώνων και υποθαλάμου σε ασθενείς με Ινομυαλγία.⁶⁸

(II) ΝΤΟΥΛΟΞΕΤΙΝΗ

Η ντουλοξετίνη είναι ένας αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRI). Είναι εγκεκριμένο από τον FDA για χρήση στη θεραπεία της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής, της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής, της ινομυαλγίας, του χρόνιου μυϊκού άλγους και της διαβητικής περιφερικής νευροπάθειας. Όσον αφορά την θεραπεία διαφόρων νευροπαθητικών και χρόνιων καταστάσεων πόνου φαίνεται ότι διαμεσολλαβείται από την αύξηση της δραστηριότητας των νοραδρενεργικών και σεροτονινεργικών νευρώνων στην κατιούσα οδό της σπονδυλικής στήλης στο ραχιαίο κέρασ. Αυτοί οι κατιόντες νευρώνες αναστέλλουν τη δραστηριότητα των νευρώνων του ραχιαίου κέρατος. Η υπόθεση είναι ότι μια ανεπάρκεια σε αυτά τα ανασταλτικά σήματα οδηγεί σε υπερβολική είσοδο νευρωνικών σημάτων που φτάνουν στον εγκέφαλο, η οποία γίνεται αντιληπτή ως πόνος. Όσον αφορά την δοσολογία μπορούν να χορηγηθούν 30 mg μία φορά την ημέρα για μία εβδομάδα και στη συνέχεια η δόση μπορεί να τροποποιηθεί στα 60 mg μία φορά την ημέρα. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί μια προσέγγιση τιτλοποίησης ξεκινώντας με 20 mg ημερησίως και στη συνέχεια αυξάνοντας τη δόση κατά 20 mg κάθε εβδομάδα, έως 60 mg που αποτελεί και την μέγιστη χορηγούμενη δόση.⁶⁹

(III)ΜΙΛΝΑΣΙΠΡΑΝΗ

Η μιλνασιπράνη είναι ένας αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νοραδρεναλίνης που έχει εγκριθεί από τον FDA για τη θεραπεία της Ινομυαλγία. Έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα επίπεδα πόνου και κόπωσης σε ασθενείς με ινομυαλγία, αλλά μπορεί να προκαλέσει προβλήματα ύπνου και συμπτώματα κατάθλιψης. Χορηγείται σε δύο διηρημένες δόσεις την ημέρα. Ο γενικός πίνακας τιτλοδότησης έχει ως εξής: ημέρα 1: 12,5 mg μία φορά, ημέρες 2-3: 25 mg/ημέρα (12,5 mg δύο φορές ημερησίως), Ημέρα 4-7: 50 mg/ημέρα (50 mg δύο φορές την ημέρα), Ημέρα 7, και μετά από 100 mg/ημέρα (50 mg δύο φορές την ημέρα).²⁶ Με αυτά τα δεδομένα, η συνιστώμενη δόση των 100 mg (50 mg δύο φορές ημερησίως) μπορεί να αυξηθεί έως και 200 mg/ημέρα ανάλογα με τον εκάστοτε ασθενή.⁶⁷

Δ.ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

Γενικά η έρευνα δείχνει ότι στα συμπτώματα άλγους σε ασθενείς με αποδεδειγμένη ανεπάρκεια Βιταμίνης 25OHD μπορούν να μειώσουν τα επώδυνα συμπτώματα της Ινομυαλγίας (με την κατάλληλη δοσολογία, την οδό χορήγησης και το κατώφλι των επιπέδων Βιταμίνης D κάτω από το οποίο η υποκατάσταση αυτής έχει ευεργετικά αποτελέσματα να είναι υπό μελέτη).⁴⁹

Ε.ΒΕΛΟΝΙΣΜΟΣ

Ο Βελονισμός μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλή έως μέτρια βελτίωση του άλγους σε ασθενείς με Ινομυαλγία. Ο μηχανισμός δράσης του φαίνεται ότι σχετίζεται με μεταβολές στα επίπεδα της σεροτονίνης ορού.⁵⁹ Ο ηλεκτροβελονισμός ήταν πιο αποτελεσματικός από τον χειροκίνητο βελονισμό για τη βελτίωση του ύπνου, των συμπτωμάτων της κόπωσης καθώς και στη μείωση του πόνου και της δυσκαμψίας. Παρ' όλα αυτά η βελτίωση αυτή δεν φαίνεται να είναι μακροπρόθεσμη. Παρ' όλα αυτά η χρήση του βελονισμού στην Ινομυαλγία παραμένει ασφαλής.⁶²

ΣΤ.ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Η μη επεμβατική διέγερση του εγκεφάλου έγκειται στην εφαρμογή μαγνητικών ή ηλεκτρικών ρευμάτων στο τριχωτό της κεφαλής.⁶² Φαίνεται ότι η διακρανιακή ηλεκτρική

διέγερση του προμετωπιαίου φλοιού με συνεχές ρεύμα δύναται να βελτιώσει τις γνωστικές λειτουργίες.⁷¹ Σε μια πρόσφατη έρευνα του εγκεφάλου με εγκεφαλογράφημα καθώς και PET scan (H₂¹⁵O) φαίνεται ότι η διέγερση του ινιακού νεύρου δρα μέσω των οδών φθίνουσας αναστολής του άλγους με το Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα να δείχνει ενεργοποίηση στον εγκέφαλο των αντίστοιχων περιοχών.⁷²

Ζ.ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΜΕΣΩ ΡΥΘΜΙΚΩΝ ΠΑΛΜΙΚΩΝ ΣΗΜΑΤΩΝ

Τα αποτελέσματα διαφόρων κλινικών μελετών για την βελτίωση των συμπτωμάτων μετά από αισθητηριακή διέγερση μέσω ρυθμικών παλμικών σημάτων είναι διφορούμενα με άλλες έρευνες να δείχνουν βελτίωση του άλγους, κάποιες να μην δείχνουν καμία επίδραση στην συμπτωματολογία αλλά και περιπτώσεις βελτίωσης του άλγους αλλά αύξηση της κατάθλιψης και των διαταραχών του ύπνου.⁶²

Η.ΘΕΡΜΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Δυο είδη θερμικών θεραπειών έχουν χρησιμοποιηθεί: η κρυοθεραπεία και η θέρμανση του σώματος.⁷³

Ι.ΥΠΕΡΒΑΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Φαίνεται ότι η υπερβαρική θεραπεία μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα του άλγους καθώς και της ημικρανίας μέσω πρόκλησης νευροπλαστικότητας που οδηγεί στην αποκατάσταση των χρόνιων διαταραχών των εγκεφαλικών λειτουργιών.⁷³

ΙΑ.ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ LASER

Είναι γνωστό ότι η θεραπεία με λέιζερ χαμηλής συχνότητας είναι ένας θεραπευτικός παράγοντας, που μπορεί όχι μόνο να στοχεύσει σε επώδυνα συμπτώματα, αλλά και σε όλους τους περιφερικούς και κεντρικούς μηχανισμούς του άλγους.⁷⁴ Ο συνδυασμός με λήψη αμιτρυπτιλίνης φαίνεται ότι βελτιώνουν τόσο τα συμπτώματα της νόσου όσο και την ποιότητα ζωής των ασθενών.⁶²

ΙΒ.ΜΑΓΝΗΣΙΟ

Γενικά το μαγνήσιο είναι το πιο διαδεδομένο συμπλήρωμα διατροφής που λαμβάνεται από ασθενείς με Ινομυαλγία. Παρά ταύτα οι έρευνες όσον αφορά τις τιμές μαγνησίου είναι αμφιλεγόμενες με κάποιες από αυτές να δείχνουν φυσιολογικές τιμές μαγνησίου, άλλες μειωμένες και λιγότερες αυξημένες. Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν όφελος από τη χρήση μαγνησίου στην ινομυαλγία. Παρά ταύτα πρέπει να συνυπολογίσουμε ότι στην πλειοψηφία αυτών το μαγνήσιο χορηγήθηκε συνεπικουρικά και όχι σαν μονοθεραπεία.⁴⁵

ΙΓ.ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΜΜΕΝΟΝΤΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ¹

Γενικά, παρά την θεραπεία πολλοί ασθενείς δεν ανακουφίζονται από τα συμπτώματα. Οι συστάσεις σε αυτούς τους ασθενείς είναι οι εξής:

- Συνδυασμός φαρμακευτικών σκευασμάτων σε όσους δεν ανταποκρίνονται στην μονοθεραπεία.
- Ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις π.χ. ψυχοθεραπεία -κυρίως συμπεριφορική γνωσιακή θεραπεία-
- Σε ασθενείς που έχουν δυσκολία στην προσαρμογή στην αερόβια άσκηση έναρξη προσαρμοσμένου προγράμματος ασκήσεων. Στις φυσικές δραστηριότητες που φαίνεται να έχουν ευεργετικά αποτελέσματα έγκειται η γιόγκα.
- Συνεργασία επαγγελματιών υγείας διαφόρων ειδικοτήτων (ρευματολόγοι, φυσίατροι και φυσικοθεραπευτές) ώστε να εξατομικεύεται η θεραπεία.⁷⁵
- Η νευροτροποποίηση και οι τεχνικές νευροδιέγερσης σε κάποιες έρευνες φαίνονται ευεργετικές π.χ. διακρανιακή νευρική διέγερση, διέγερση ινιακού νεύρου, διέγερση Α2 ρίζας καθώς και διαδερμική νευρική διέγερση.

1.8 Πρόγνωση

Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι η πλειοψηφία των ασθενών ανεξάρτητα από την θεραπεία δεν αποδεσμεύονται από τα συμπτώματα της κόπωσης και του άλγους μακροχρόνια. Φαίνεται ότι πολλοί κοινωνικοί αλλά και ψυχολογικοί παράγοντες επηρεάζουν την πρόγνωση της νόσου. Αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες αποτελούν

το γυναικείο φύλο, η ανεργία, η χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση του ασθενούς, το μεγάλο χρονικό διάστημα των συμπτωμάτων, το άγχος και η κατάθλιψη -ιδιαίτερα αν τα συμπτώματα δεν θεραπεύονται επαρκώς-, η εξάρτηση από το αλκοόλ ή τα φάρμακα, η παχυσαρκία και το ιστορικό κακοποίησης.¹

2. Οστεοπόρωση

2.1 Η Στατιστική στην Οστεοπόρωση

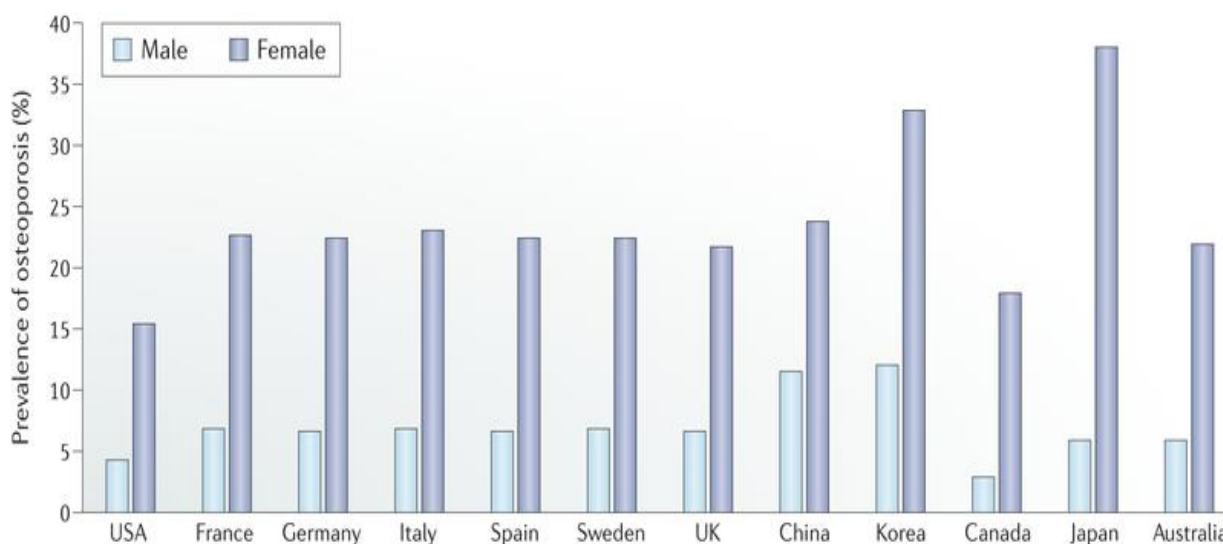
Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής η οστεοπόρωση επηρεάζει περίπου 14×10^6 ανθρώπους ενώ παγκοσμίως η νόσος επηρεάζει 2×10^8 ανθρώπους. ⁷Επηρεάζει συχνότερα τις γυναίκες με το 33% αυτών (συγκριτικά με το 20% των αντρών) άνω των 50 ετών να υπολογίζεται ότι κάποια στιγμή θα έρθουν αντιμέτωποι με κάποιο οστεοπορωτικό κάταγμα χαμηλής ενέργειας. ⁷ Κατά την εμμηνόπαυση η οστική απώλεια των γυναικών είναι ταχεία. Μετέπειτα η απώλεια οστικής μάζας επισυμβαίνει με παρόμοιο ρυθμό και στα δυο φύλα. ⁷⁶ Η αναλογία της οστεοπόρωσης στα δύο φύλα είναι Θ:Α=4:1. Οι άντρες εμφανίζουν συχνότερα δευτεροπαθή οστεοπόρωση (60%) στα πλαίσια υπογοναδισμού, αυξημένης λήψης θεραπείας γλυκοκορτικοειδών και αλκοολισμού. ⁸

Το σύνολο των οστεοπορωτικών καταγμάτων που αντιμετωπίζονται ετησίως στις δομές υγείας στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής είναι $1,5 \times 10^6$ με τα μισά περίπου να είναι Σπονδυλικά Κατάγματα, 300.000 κατάγματα ισχίου και τα υπόλοιπα να αναφέρονται σε κατάγματα πηχεοκαρπικής. Διάφορες δεκαετίες της ζωής έχουν διαφορετική συχνότητα οστεοπορωτικών καταγμάτων: στην έκτη δεκαετία συχνότερα είναι τα κατάγματα πηχεοκαρπικής, στην έβδομη τα σπονδυλικά κατάγματα ενώ σε μεγαλύτερες ηλικίες τα κατάγματα ισχίου. ⁸

Επί ιστορικού οστεοπορωτικού κατάγματος σπονδυλικής στήλης αυξάνεται ο κίνδυνος για μετέπειτα κάταγμα (20% αν είναι το πρώτο κάταγμα για νέο κάταγμα σπονδυλικής στήλης και 5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για κάταγμα ισχίου). Η θνησιμότητα επίσης αυξάνεται έως 20% (μεγαλύτερη σε άρρενες με κάταγμα ισχίου). ⁸

Η μέγιστη οστική μάζα είναι η ποσότητα του οστίτη ιστού που υπάρχει στο τέλος της σκελετικής ωρίμανσης (στις γυναίκες συμβαίνει 3-5 χρόνια νωρίτερα από τους άντρες). ⁷⁷ Οι άνδρες τείνουν να έχουν υψηλότερη κορυφαία οστική μάζα από τις γυναίκες και οι Αφροαμερικάνοι έχουν υψηλότερη μέγιστη οστική μάζα από τους Καυκάσιους. ⁷⁸ Η κορυφαία οστική μάζα φτάνει στην μέγιστη τιμή της περίπου μια δεκαετία μετά την

παύση της γραμμικής ανάπτυξης και αρχίζει να μειώνεται μετά το 30^ο έτος της ηλικίας. Υπολογίζεται ότι στο μισό της μέγιστης τιμής φτάνει σε έναν άνθρωπο 80 ετών. Οι γυναίκες θα χάσουν με την αύξηση της ηλικίας το 35% του φλοιώδους οστού τους και το 50% του σπογγώδους με τις αντίστοιχες απώλειες στους άντρες να υπολογίζονται στα 2/3 των γυναικών. Όσον αφορά τις γυναίκες η απώλεια του σπογγώδους οστού οφείλεται κατά το ήμισυ στην γήρανση και κατά το υπόλοιπο ποσοστό στις ορμονικές μεταβολές κατά την εμμηνόπαυση.⁷⁷ Ο δια βίου κίνδυνος για λευκές γυναίκες άνω των 50 ετών για οστεοπορωτικό κάταγμα είναι 75% με το 15% αυτών να είναι κατάγματα ισχίου.⁸



Εικόνα 2-1: Η συχνότητα ανάπτυξη οστεοπόρωσης σε διάφορες χώρες ανάμεσα σε άντρες και γυναίκες. (τροποποιημένο από Tie-Lin Yang 2020^[82])

2.2 Μοριακοί Μηχανισμοί του Οστίτη Ιστού

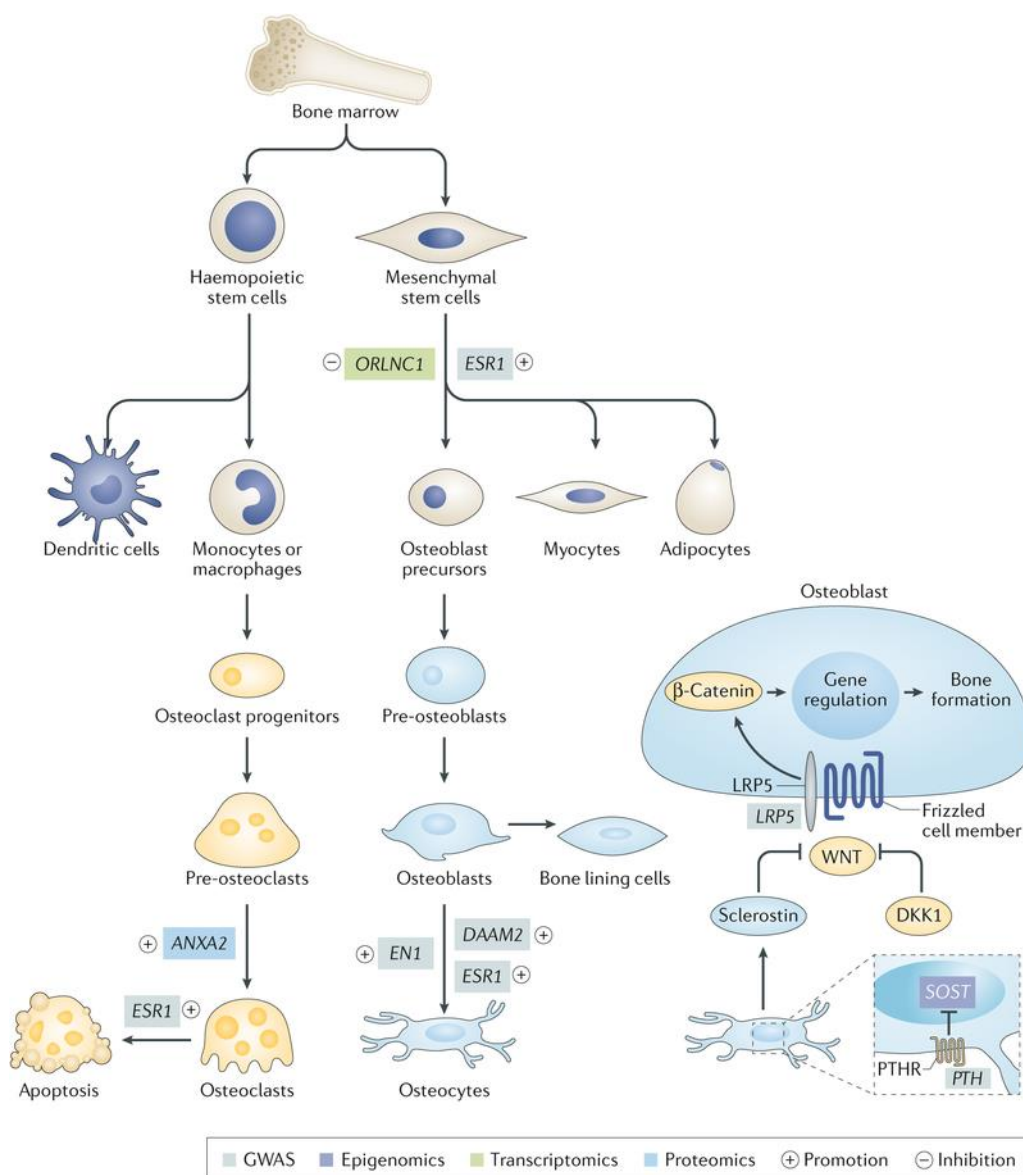
Ο οστίτης ιστός είναι ένας δυναμικός ιστός με ανόργανα άλατα και οργανική ουσία.⁷ Το οργανικό στοιχείο του οστού αποτελείται από κολλαγόνο (κυρίως κολλαγόνο τύπου I) αλλά και από μη κολλαγονικές πρωτεΐνες (πρωτεογλυκάνες και γλυκοζαμινογλυκάνες). Τα οργανικά στοιχεία του οστού σε συνδυασμό με τις κυτταροκίνες και διάφορες ορμόνες ρυθμίζουν τον μεταβολισμό του οστού, την επιμετάλλωση και την οστική ανακατασκευή. Το ανόργανο στοιχείο αποτελείται κυρίως από κρυστάλλους υδροξυαπατίτη και παρέχει στο οστό την σκληρότητα του και την χημική ακαμψία αντιπροσωπεύοντας το 50-70% της οστικής μάζας.⁷⁹

Ο υπολειπόμενος όγκος οστού μπορεί να αποδοθεί στα κυτταρικά συστατικά του, και αποτελούνται κυρίως από οστεοκύτταρα, οστεοβλάστες και οστεοκλάστες. Καθένα από αυτά τα κύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στην δομική ακεραιότητα του οστού.

⁷⁹Συγκεκριμένα:⁸⁰

- **Οστεοβλάστες**→ Είναι οστεοπαραγωγικά κύτταρα προερχόμενα από τα αρχέγονα αδιαφοροποίητα μεσεγχυματικά κύτταρα που με την κατάλληλη σηματοδότηση διαφοροποιούνται προς την οστεοβλαστική σειρά. Σημαντική δράση για τον σχηματισμό, την διατήρηση και την διαφοροποίηση του οστίτη ιστού. Τα περισσότερα σήματα προς την διαφοροποίηση προέρχονται από τα οστεοκύτταρα.
- **Οστεοκλάστες**→ Κύτταρα που είναι υπεύθυνα για την οστική απορρόφηση. Είναι πολυπύρρηνα και προέρχονται από τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα. Συνδυάζονται και εξισορροπούνται κατά την οστική ανακατασκευή με τους οστεοβλάστες απορροφώντας οστό και προετοιμάζοντας το νεόδμητο οστεοειδές για την τελική δημιουργία νέου οστού.
- **Οστεοκύτταρα**→ Είναι μηχανο-αισθητηριακά κύτταρα. Διατηρούν την ομοιόσταση του οστίτη ιστού μέσω μεταβολής των μηχανικών σημάτων και τάσεων σε χημικά σήματα χρησιμοποιώντας διάφορα σηματοδοτικά μόρια.

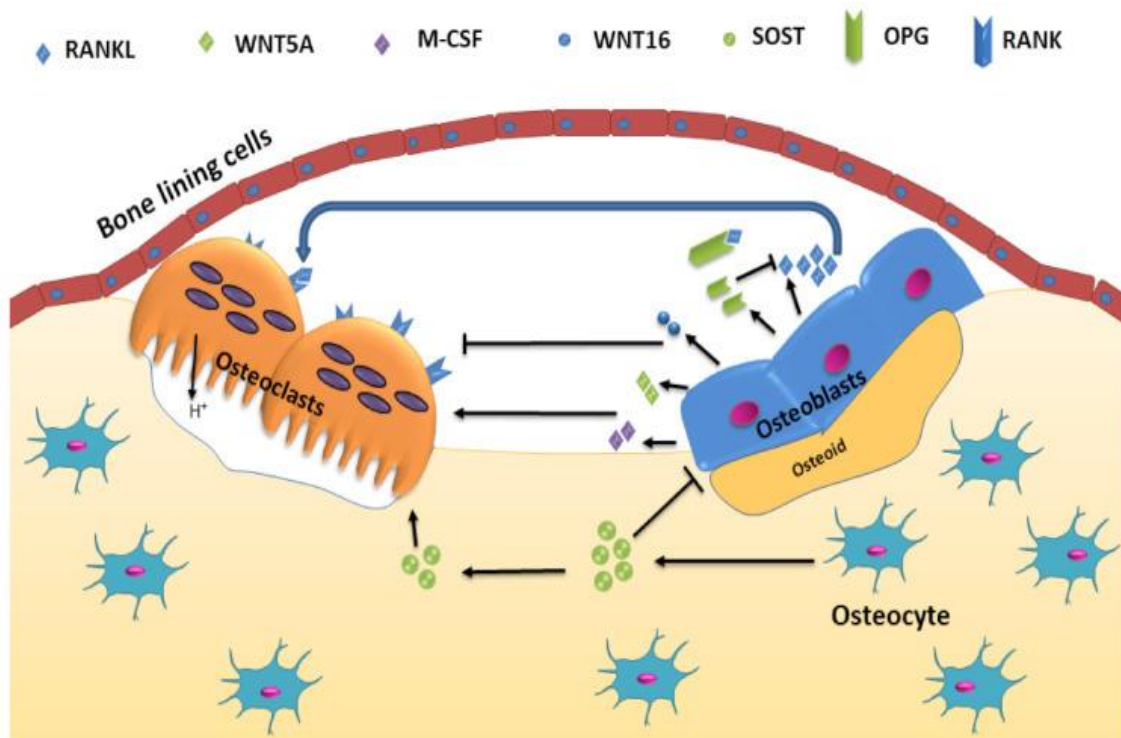
Μικροσκοπικά, τόσο τα ανόργανα και τα οργανικά στοιχεία του οστίτη οστού όσο και τα περιεχόμενα κύτταρα διατάσσονται σε συγκεκριμένες μονάδες που ονομάζονται οστεώνες τοποθετημένα σε ομόκεντρο σύστημα τα λεγόμενα αβερσιανά συστήματα. Μακροσκοπικά ο οστίτης ιστός μπορεί να διακριθεί σε δυο είδη, το φλοιώδες και το σπογγώδες-δοκιδώδες οστό. Το φλοιώδες οστό αποτελεί το 80% της οστικής μάζας του ενήλικου οργανισμού και ευθύνεται για την πολυαξονική αντοχή και ακεραιότητα του οστού ενώ το δοκιδώδες το υπόλοιπο 20%, είναι εξαιρετικά πορώδες και πολύ πιο μεταβολικά ενεργό από το φλοιώδες οστό. ⁷



Εικόνα 2-2: Διαφοροποίηση αρχέγονων κυτταρικών σειρών προς τα βασικά κύτταρα του οστίτη ιστού. (τροποποιημένο από Tie-Lin Yang 2020^[82])

2.2.1 Οστική Ανακατασκευή

Ο ανθρώπινος σκελετός έχει δυναμικό χαρακτήρα και χρήζει συνεχούς αναδιαμόρφωσης για να διατηρήσει την δομική του ακεραιότητα και τις μηχανικές του ιδιότητες. Η οστική ανακατασκευή είναι μια διαδικασία που ξεκινάει από την εμβρυική ζωή και συνεχίζει καθ' όλη την διάρκεια της ζωής του ενήλικου.⁷ Όπως ήδη αναφέρθηκε η διαδικασία της οστικής ανακατασκευής είναι μια συνεχής διεργασία που βασίζεται στην ισορροπία και την λειτουργία των κυττάρων του οστίτη ιστών και την δράση των κυτταροκινών και των ορμονών. Υπάρχουν 5 φάσεις στην διαδικασία της οστικής ανακατασκευής.⁸¹



Εικόνα 2-3: Ο κύκλος της οστικής ανακατασκευής. (τροποποιημένο από Yongguang Gao, 2021^[80])

1. Φάση ενεργοποίησης

- Έναρξης της αναδόμησης του οστού και προαγωγή της οστεοκλαστογένεσης από τοπικά μηχανικά ή χημικά ερεθίσματα. Στην φάση αυτή ένας ενεργοποιητής διεγείρει την οστεοκλαστογένεση κινητοποιώντας τους προ-οστεοκλάστες προς σχηματισμό των ώριμων οστεοκλαστών.⁷⁷
- Απελευθέρωση μορίων (χημειοκίνες, μεταλοπρωτεϊνάσες) από τους οστεοβλάστες που προάγουν την ενεργοποίηση της οστεοκλαστικής σειράς και την διαφοροποίηση των πρώιμων αιμοποιητικών κυττάρων προς ώριμους οστεοκλάστες
- Τα ερεθίσματα που προάγουν την οστεοκλαστογένεση είναι οι τοπικοί (TGF- β , M-CSF, RANKL) και συστηματικοί (βιταμίνη D, ασβέστιο, παραθορμόνη-PTH, οιστρογόνα, ανδρογόνα και γλυκοκορτικοειδή) καθώς και μεταγραφικοί παράγοντες.⁷⁹
- Ο RANKL επιδρά με τον RANK υποδοχέα επί των πρόδρομων οστεοκλαστών προκαλώντας την διαφοροποίησή τους σε πολυπύρηνους οστεοκλάστες. Ο παράγοντας M-CSF που εκφράζεται από τους

οστεοβλάστες και προάγει επίσης την επιβίωση και την ωρίμανση των οστεοκλαστών.⁷⁹

- Η διάρκεια της φάσης ενεργοποίησης είναι 5-7 ημέρες τόσο στο σπογγώδες όσο και στο φλοιώδες οστό⁷⁷

2. Φάση απορρόφησης

- Οι ώριμοι πλέον οστεοκλάστες συνεχίζουν να εκκρίνουν λυσοσωματικά ένζυμα τα οποία αποδομούν το οργανικό στοιχείο των οστών, δηλαδή την αποτιτανωμένη θεμέλια ουσία.
- Η φάση της οστικής απορρόφησης διαρκεί 6-10 εβδομάδες στο φλοιώδες οστό και 3-4 εβδομάδες στο σπογγώδες.⁷⁷

3. Φάση κυτταρικής αναστροφής

- Η οστεοπροτεγερίνη (OPG) μπορεί να αναστείλει την λειτουργία του συμπλόκου RANK-RANKL και να μειώσει την απορρόφηση μέσω της απόπτωσης των ώριμων οστεοκλαστών.
- Ο TGF-β κατευθύνει στην θέση απορρόφησης του οστού τους οστεοβλάστες προς σχηματισμό οστού.
- Η διάρκειά της είναι μερικές μόνο ημέρες⁷⁷

4. Φάση οστικού σχηματισμού

- Επαγωγή οστεοβλαστογένεσης από τοπικούς ή συστηματικούς παράγοντες. Στην συνέχεια οι ώριμοι οστεοβλάστες εναποθέτουν οστεοειδές μέχρι να αποκατασταθεί η περιοχή του οστού που έχει απορροφηθεί παράγοντας προοδευτικά νέο οστό.
- Το οστεοειδές στην συνέχεια επιμεταλλώνεται μέσω της ενσωμάτωσης υδροξυαπατίτη
- Οι παράγοντες που έχουν σημαντικό ρόλο σε αυτήν την φάση είναι το μονοπάτι Wnt/β-κατενίνης, η σκληροστίνη και η PTH που συμβάλλουν στον οστικό σχηματισμό μέσω επαγωγής της οστεοβλαστογένεσης. Η ισορροπία μεταξύ σκληροστίνης, Wnt και PTH είναι απαραίτητη για τον σχηματισμό των οστών. Σε ηρεμία, τα οστεοκύτταρα εκφράζουν σκληροστίνη, η οποία εμποδίζει τη σηματοδότηση Wnt (ένας επαγωγέας του σχηματισμού οστών) στους οστεοβλάστες. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια του σχηματισμού οστού, η έκφραση της σκληροστίνης αναστέλλεται από

την PTH ή τη μηχανική καταπόνηση των οστών, η οποία επιτρέπει στον επαγόμενο από το Wnt σχηματισμό οστών.⁷⁹

- Διαρκεί 2-3 μήνες στο σπογγώδες οστό και 5 στο φλοιώδες.⁷⁷

5. Φάση κυτταρικής ηρεμίας

- Εξισορρόπηση της οστικής απορρόφησης και του οστικού σχηματισμού με συνέχιση της επιμετάλλωσης του νεοσχηματισθέντος οστού.

Η οστική ανακατασκευή όπως αναφέρθηκες μεσολαβείται τόσο από ορμονικά και χημικά σήματα όσο και από μηχανικά. Οι συστηματικοί ρυθμιστές της οστικής ανακατασκευής περιλαμβάνουν τα οιστρογόνα, την αυξητική ορμόνη, τις θυρεοειδικές ορμόνες, τα γλυκοκορτικοειδή και τα ανδρογόνα. Πιο συγκεκριμένα οι θυρεοειδικές ορμόνες είναι απαραίτητες για τη φυσιολογική ανάπτυξη του μυοσκελετικού, την ωρίμανση, το μεταβολισμό, την δομική σταθερότητα, καθώς επίσης προάγουν την οστική ανακατασκευή επηρεάζοντας την δράση των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών. Τα γλυκοκορτικοειδή παρατείνουν την επιβίωση των οστεοκλαστών και μειώνουν τον σχηματισμό των οστών αυξάνοντας την απόπτωση των οστεοβλαστών. Σε υψηλές δόσεις, η παραθορμόνη αυξάνει έμμεσα την οστική απορρόφηση προάγοντας την έκφραση RANKL/M-CSF και αναστέλλοντας την έκφραση της OPG.⁷⁹ Σε χαμηλότερες δόσεις, η PTH επάγει τον σχηματισμό οστών προάγοντας την αυξημένη επιβίωση τους, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση της οστεοβλαστικής σειράς. Άλλοι συστηματικοί ρυθμιστές της οστικής ανακατασκευής περιλαμβάνουν τη βιταμίνη D3, την καλσιτονίνη, τον ινσουλινοεξαρτώμενο αυξητικό παράγοντα (IGF), τις προσταγλανδίνες και τις μορφογενετικές πρωτεΐνες των οστών.^{7,79}

Οι τοπικοί ρυθμιστές της ανακατασκευής των οστών περιλαμβάνουν κυτοκίνες, αυξητικούς παράγοντες, σιρτουΐνες, πρωτεϊνικές κινάσες όπως ο mTOR, τον M-CSF, Wnt, την σκληροστίνη και το σύστημα RANK/RANKL/OPG. Κάθε ένα από αυτά τα μόρια σηματοδότησης παίζει διαφορετικό ρόλο στις φάσεις της πέντε φάσεις της οστικής ανακατασκευής.⁷ Οι σιρτουΐνες αναστέλλουν τη δραστηριότητα της σκληροστίνης για την προώθηση της σηματοδότησης του μονοπατιού Wnt/β-κατενίνης και του σχηματισμού οστών. Η αυξημένη δραστηριότητα του mTOR μεταφράζεται σε αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα και απελευθέρωση καθεψίνης K. Το μικροπεριβάλλον μέσα στα οστά

είναι τέτοιο που όλοι αυτοί οι συστηματικοί και τοπικοί ρυθμιστές είναι απαλά ισορροπημένοι και ρυθμισμένοι σε στενή σχέση. Οι διαταραχή της ενδοκυτταρικής σηματοδότησης οδηγούν σε παθολογικά αποτελέσματα.^{7,79}

2.3 Παράγοντες Κινδύνου για ανάπτυξη Οστεοπόρωσης^{8,77}

(Α) ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ

- Καθιστική Ζωή
- Λευκή Φυλή
- Γυναικείο φύλο
- Κάτοικοι χωρών Βόρειας Ευρώπης
- Μειωμένο Σωματικό Βάρος
- Καπνιστές
- Υποπρωτεϊναιμία
- Νευρογενής ανορεξία
- Αλκοολισμός
- Θετικό Οικογενειακό Ιστορικό
- Πρώιμη εμφάνιση εμμηνόπαυσης
- Θηλασμός σε συνδυασμό με έλλειψη Βιταμίνης D
- Συνθήκες έλλειψης βαρύτητας
- Αδυναμία επίτευξης ΚΟΜ

(Β) ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ

- Υποδοχείς Καλσιτονίνης
- ER-1
- COL1A1
- VDR
- LRP5

(Γ) ΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΟΝΤΟΤΗΤΕΣ

- Σύνδρομο Δυσσπορρόφησης

- Ηπατική νόσος
- Υπερθυρεοειδισμός
- Υπερπαραθυρεοειδισμός
- Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου I
- Κακοήθεια
- Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια
- Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια
- Σαρκοείδωση
- Υπογοναδισμός
- Σύνδρομο Cushing
- Επινεφριδιακή ανεπάρκεια
- Υπερπρολακτιναιμία
- Ρευματοειδής Αρθρίτιδα
- Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα
- ΣΕΛ
- Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι εντέρου
- Γαστρεκτομή
- Κοιλιοκάκη
- Πρωτοπαθής Χολική Κίρρωση
- Μεταμόσχευση οργάνων
- Κυστική Ίνωση
- Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια
- Αμυλοείδωση
- Πολλαπλούν Μυέλωμα
- Μεσογειακή Αναιμία
- Λεμφώματα
- Μαστοκύττωση
- Δρεπανοκυτταρική αναιμία

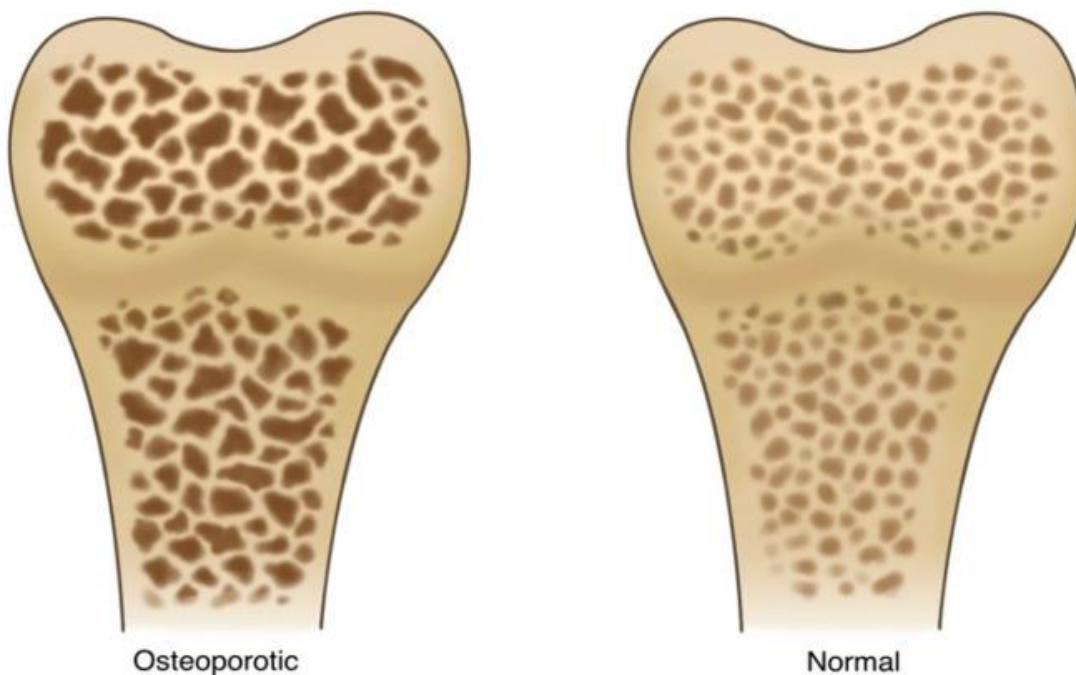
(Δ)ΦΑΡΜΑΚΑ

- Φαινυντοΐνη

- Κυτταροτοξικά/ Αντινεοπλασματικά Φάρμακα
- SSRI's
- Αντιρετροϊκή αγωγή
- Κυκλοσπορίνη
- Μεθοτρεξάτη (αυξημένες δόσεις)
- Υπερθεραπεία υποκατάστασης με λεβοθυροξίνη
- Ομεπραζόλη (αναστολείς αντλίας πρωτονίων)
- Γλυκοκορτικοειδή
- Ηπαρίνες Χαμηλού Μοριακού Βάρους
- Βιταμίνη Α
- Θειαζολιδινεδιόνες
- Λίθιο
- Αντιεπιληπτικά φάρμακα
- Αναστολείς αρωματάσης
- Θεραπεία εξάλειψης ανδρογόνων

2.4 Παθοφυσιολογία Οστεοπόρωσης

Η οστεοπόρωση είναι μια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μειωμένη οστική μάζα, πυκνότητα, ποιότητα και αντοχή του οστού. Αυτή η ανισορροπία συνδέεται κυρίως με διακυμάνσεις στα επίπεδα δραστηριότητας των οστεοκλαστών και των οστεοβλαστών. Προκαλείται από διαταραχή της ισορροπίας των μηχανισμών της οστικής ανακατασκευής προς την γήρανση και την απόπτωση των κυττάρων της μεσεγχυματικής σειράς από την οποία προέρχονται τα οστεοπαραγωγικά κύτταρα. Επίσης ευνοείται η λιποκυτταρική σειρά έναντι της οστεοβλαστικής. Κατ' αυτόν τον τρόπο η δομική ακεραιότητα του οστού χάνεται, γίνεται πιο εύθραυστο και αυξάνεται η πιθανότητα καταγμάτων.⁸²



Εικόνα 2-4: Η μικροαρχιτεκτονική του Οστεοπωρωτικού(αριστερά) σε σχέση με το Φυσιολογικό οστό(δεξιά). (τροποποιημένο από Babapelumi Adejuyigbe 2023^[88])

Ο ρόλος των ενδοκρινικών μηχανισμών στην παθοφυσιολογία της οστεοπόρωσης φαίνεται να είναι υψίστης σημασίας. Ένας από τους κυριότερους παράγοντες είναι η ανεπάρκεια των Οιστρογόνων. Τα οιστρογόνα μέσω των οιστρογονικών υποδοχέων στους οστεοβλάστες και τους οστεοκλάστες συμβάλλουν στον έλεγχο της οστικής απορρόφησης(ERa-ERb) . Ο υποδοχέας ERa είναι ο κύριος μεσολαβητής της δράσης των οιστρογόνων στον σκελετό. ⁷⁷Έτσι όσον αφορά την μετεμμηνοπαυσιακή εμμηνόπαυση η διακοπή της ωθητικής λειτουργίας και η μείωση των επιπέδων των οιστρογόνων επιταχύνουν την οστική απώλεια. Η οιστρογονική αυτή μείωση μεσολαβείται από την άμεση τροποποίηση των οστικών κυτταρικών σειρών μέσω των υποδοχέων οιστρογόνου που εντοπίζονται σε αυτά τα κύτταρα. Πιο συγκεκριμένα, η μείωση των οιστρογόνων οδηγεί ταυτόχρονα σε αύξηση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας και μείωση της οστεοβλαστικής, οδηγώντας σε μεταβολικές ανισορροπίες που ευνοούν την οστική απορρόφηση. Τέλος, οι διατροφικές ανισορροπίες, ειδικά σε βιταμίνη D και ασβέστιο, μπορούν επίσης να προάγουν την οστική απορρόφηση.⁸³

Ένα άλλο σημαντικό παθοφυσιολογικό μονοπάτι στην οστεοπόρωση είναι το ανοσοποιητικό σύστημα και η όποια αλληλεπίδραση του με το μυοσκελετικό σύστημα. Φαίνεται ότι αυτά τα δυο συστήματα του οργανισμού μοιράζονται πολλούς

μεταγραφικούς παράγοντες, κυτταροκίνες, χημειοκίνες και μεταγραφικούς παράγοντες.⁸³

Το πρώτο κύτταρο της οστικής σειράς που σχετίστηκε με τα ανοσοποιητικά κύτταρα είναι ο οστεοκλάστης. Αυτή η αλληλεπίδραση δύναται να οδηγήσει σε φλεγμονώδεις νόσους του μυοσκελετικού. Για παράδειγμα στην παθοφυσιολογία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, η διέγερση της οστικής απορρόφησης από τους οστεοκλάστες μεσολαβείται αποκλειστικά από κύτταρα Th17, τα οποία παράγουν IL-17 για να διεγείρουν την έκφραση RANKL.⁸⁴

Υπάρχουν αρκετές νεότερες έρευνες που προσπαθούν να αναδείξουν τον ρόλο του ανοσοποιητικού στην παθοφυσιολογία της οστεοπόρωσης. Πιο συγκεκριμένα, μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε πρόσφατα από τον Zhao και τους συνεργάτες του έδειξε ότι σε μετεμμηνόπαυση οι οστεοπορωτικές γυναίκες σε σχέση με τις μη οστεοπορωτικές εκφράζουν αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF, IL-1, IL-6 ή IL-17).¹⁰⁴ Μια δεύτερη μελέτη ενίσχυσε περαιτέρω αυτή την παρατήρηση επιδεικνύοντας μια σχέση μεταξύ της απώλειας οιστρογόνων και της προαγωγής της φλεγμονής που ρυθμίζεται από τα T λεμφοκύτταρα.⁸⁵ Τα ρυθμιστικά T λεμφοκύτταρα επιπλέον μέσω της έκφρασης του μεταγραφικού παράγοντα FOXP3 φαίνεται ότι συμβάλλουν στην προς τα κάτω ρύθμιση της οστεοκλαστογένεσης.⁸⁶ Τέλος, τα B λεμφοκύτταρα παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της οστεοπόρωσης καθώς παράγουν μικρές ποσότητες τόσο RANKL όσο και OPG διαμορφώνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τον άξονα RANK/RANKL/OPG.⁸³

2.4.1 Γενετική και Οστεοπόρωση

Ο ρόλος της γενετικής στην παθοφυσιολογία της οστεοπόρωσης φαίνεται ότι είναι σημαντικός. Για παράδειγμα, σημαντικό ρόλο παίζει η οδός Wnt/ β -κατενίνης στην ομοίωση των οστών, καθώς προάγει την ανάπτυξη, τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των οστικών κυττάρων. Οποιαδήποτε διαταραχή της συγκεκριμένης σηματοδοτικής οδού μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές στην οστική μάζα π.χ. νόσος van Buchem. Επιπλέον, υπάρχουν αρκετά γονίδια που έχουν γνωστή επίδραση στην οστική βιολογία και προκαλούν διάφορα σύνδρομα:⁸⁷

1. Οι μεταλλάξεις COL1A1 και COL1A2 σχετίζονται με ατελής οστεογένεση.

2. Το XYLT2 οδηγεί σε σπονδυλοοφθαλμικό σύνδρομο.
3. Οι μεταλλάξεις FKBP10 και PLOD2 οδηγούν στο σύνδρομο Bruck 1 και 2, αντίστοιχα
4. Μετάλλαξη του γονιδίου SFRP4 στην νόσο Pyle

Τέλος, το γονίδιο PLS3 είναι ένα άλλο πρόσφατα αναγνωρισμένο γονίδιο που συνδέεται με πρώιμη εμφάνιση οστεοπόρωσης λειτουργώντας αλλάζοντας τη λειτουργία των οστεοκυττάρων μέσω μιας ανώμαλης κυτταροσκελετικής μικροαρχιτεκτονικής και διαταραχής της επιμετάλλωσης των οστών.⁸⁸

2.5 Διάγνωση Οστεοπόρωσης

Το κύριο απεικονιστικό μέσο που χρησιμοποιείται σήμερα για την διάγνωση της οστεοπόρωσης είναι η εκτίμηση της οστικής μάζας μέσω της οστικής πυκνομετρίας, γνωστής ως απορροφησιομετρία ακτίνων Χ διπλής ενέργειας (DEXA).⁸⁹ Η μέθοδος χρησιμοποιεί ακτίνες Χ χαμηλής δόσης για τη μέτρηση της πυκνότητας των οστών, συνήθως στη σπονδυλική στήλη, το ισχίο και την πηχεοκαρπική. Η βαθμολογία DEXA ενός ατόμου υπολογίζεται με βάση τις μετρούμενες τιμές οστικής πυκνότητας και στη συνέχεια προσδιορίζεται η πιθανότητα μελλοντικού κινδύνου κατάγματος.⁷⁹

Η οστική αντοχή μπορεί να ποσοτικοποιηθεί χρησιμοποιώντας την οστική πυκνότητα (BMD) ή/και την ποιότητα των οστών. Ενώ υπάρχουν εργαλεία για την ακριβή ποσοτικοποίηση της BMD, η ακριβής μέτρηση της ποιότητας των οστών στο κλινικό περιβάλλον παραμένει αδιευκρίνιστη. Έτσι, η μέτρηση της BMD είναι η πιο αποτελεσματική μέθοδος για τον προσδιορισμό του ρυθμού οστικής απώλειας και την παρακολούθηση της εξέλιξης της οστεοπόρωσης και της αποτελεσματικότητας της όποιας χορηγούμενης θεραπείας.⁹⁰

Η ταξινόμηση για τις τιμές οστικής πυκνότητας είναι η εξής όσον αφορά τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες καθώς και άντρες ηλικίας άνω των 50 ετών:⁷⁷

- (i) φυσιολογική: BMD > -1 SD t-score.
- (ii) οστεοπενία: BMD μεταξύ -1 SD και -2,5 SD t-score.

(iii) οστεοπόρωση: $BMD < -2,5 SD t\text{-score}$. Και

(iv) εγκατεστημένη οστεοπόρωση: $BMD < -2,5 SD t\text{-score} + \text{κάταγμα}$
ευθραυστότητας

Για προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, άνδρες κάτω των 50 ετών και παιδιά, η βαθμολογία Z (σε σχέση με φυσιολογικά άτομα της ίδιας ηλικίας και φύλου) λαμβάνεται υπόψη, με το «φυσιολογικό» να θεωρείται έως $-2,0$. Αυτή η ταξινόμηση είναι ευρέως αποδεκτή ως διαγνωστικό κριτήριο, με ευαισθησία και ειδικότητα κοντά στο 90%.^{7,77} Στα παιδιά και τα βρέφη χρησιμοποιείται το Z-score ΟΜΣΣ καθώς και η ολόσωμη μέτρηση ενώ στους ενήλικες η ΟΜΣΣ και το μη επικρατών ισχίο τόσο αν χρησιμοποιείται Z-score όσο και αν χρησιμοποιείται T-score. Σημειώνεται ότι στον επανέλεγχο πάντα συγκρίνονται οι τιμές της BMD.⁷⁷

Οι ακτινογραφίες δεν χρησιμοποιούνται ως μέθοδος εκλογής στην οστεοπόρωση αλλά ο ρόλος τους παραμένει βοηθητικός καθώς ευρήματα απότοκα οστεοπόρωσης σε αυτές ανευρίσκονται αν η οστική απώλεια ξεπερνά το 30%. Μια άλλη επικουρική απεικονιστική μέθοδος που χαρακτηρίζεται όμως από αυξημένο ποσοστό ακτινοβολίας σε σχέση με την μέθοδο DEXA είναι η ποσοτική αξονική τομογραφία.⁸

Εκτός από την μέθοδο οστικής πυκνότητας με την μέθοδο DEXA συμπληρωματικά χρησιμοποιούνται εργαστηριακές εξετάσεις αίματος και ούρων που θα μπορούσαν να δώσουν πιθανές πληροφορίες για υποκείμενη παθολογία που προκαλεί οστεοπόρωση, δηλαδή για πιθανή μεταβολική νόσου των οστών.⁹¹ Επιπλέον μπορεί να χρησιμοποιηθούν διάφοροι δείκτες σχετικοί με την οστική ανακατασκευή. Δείκτες σχηματισμού του οστού, δηλαδή δείκτες της οστεοβλαστικής δραστηριότητας, αποτελούν η αλκαλική φωσφατάση (ALP) και η οστεοκαλσίνη (OC) παρ' ότι η πρώτη έχει χαμηλή ειδικότητα καθώς εκκρίνεται και από άλλους ιστούς.⁹² Όσον αφορά τους δείκτες οστικής απορρόφησης οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενη είναι η πυριδινολίνη (PYD), η δεοξυπυριδινολίνη (DPD), το C-τερματικό τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I (ICTP), το β-CTX και το N-τελικό τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I (NTX).⁹³

ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΚΑΤΑΣΚΕΥΗΣ:⁹²

➤ **ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ:**

- BS-ALP
- P1CP
- P1NP

➤ **ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ:**

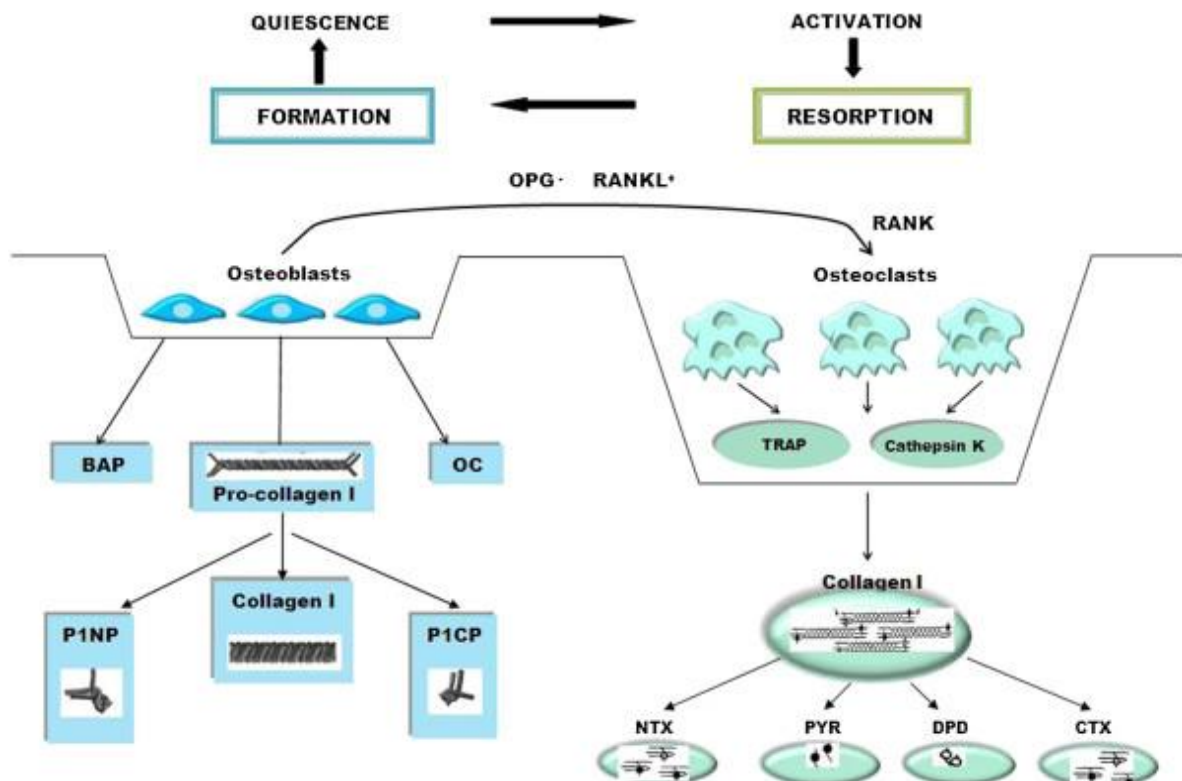
- ICTP
- PYD
- DPD
- CTX
- NTX

➤ **ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΕΟΚΛΑΣΤΟΓΕΝΕΣΗΣ:**

- sRANKL

➤ **ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΕΟΚΥΤΤΑΡΩΝ:**

- SCL
- DKK1
- DMP1
- MEPE



Εικόνα 2-5: Οι δείκτες οστικής ανακατασκευής. (τροποποιημένο από Gillian Wheeler 2013^[92])

Έχουν αναπτυχθεί αρκετοί αλγόριθμοι για την εκτίμηση του μελλοντικού κινδύνου κατάγματος ενός ασθενούς. Ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος αλγόριθμος είναι το εργαλείο FRAX. Ο FRAX και άλλοι τέτοιοι αλγόριθμοι επιτρέπουν την εκτίμηση του 10ετούς κινδύνου για μείζονα οστεοπορωτικά κατάγματα χαμηλής ενέργειας (σπονδυλικής στήλης, ισχίου, πηχεοκαρπικής ή εγγύς βραχιονίου). Οι κλινικοί παράγοντες κινδύνου που χρησιμοποιούνται σε αυτούς τους προγνωστικούς αλγόριθμους περιλαμβάνουν την ηλικία, το φύλο, το ιστορικό οστεοπορωτικού κατάγματος, την οστική πυκνότητα του αυχένα του μηριαίου, τον δείκτη μάζας σώματος (BMI), την χρήση γλυκοκορτικοειδών, το οικογενειακό ιστορικό κατάγματος ισχίου, τις δευτερεύουσες αιτίες οστεοπόρωσης, το ιστορικό καπνίσματος και τέλος την κατανάλωση αλκοόλ.⁹

2.6 Θεραπεία Οστεοπόρωσης

2.6.1 Μη φαρμακευτική θεραπεία

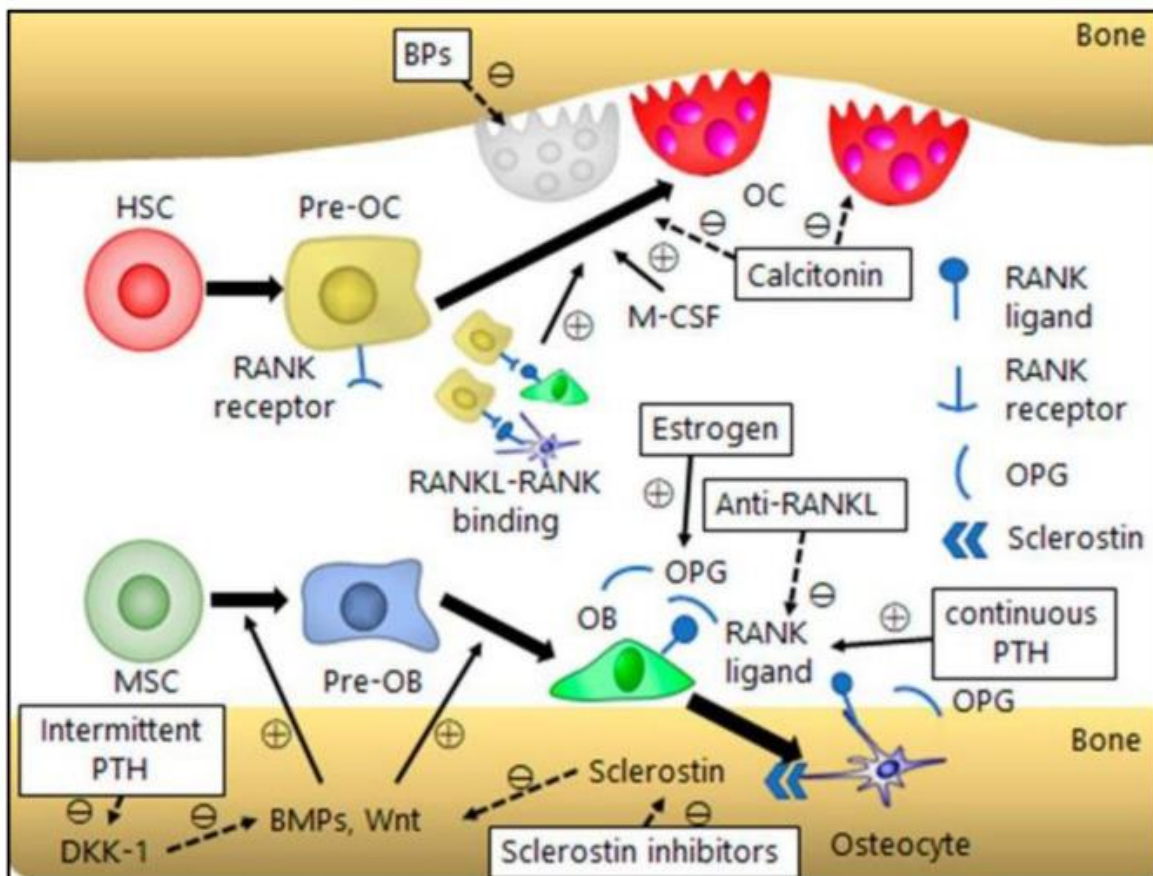
Η μη φαρμακευτική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης περιλαμβάνει τις διατροφικές συνήθειες και την διαμόρφωση του τρόπου ζωής. Φαίνεται ότι η τακτική γυμναστική με ασκήσεις άρσης βάρους διεγείρει την οστική παραγωγή, αυξάνει την οστική αντοχή και ασκεί προστατευτική δράση στην πρόκληση κατάγματος.⁹⁴ Τα παιδιά και οι νεαροί ενήλικες που γυμνάζονται συστηματικά πετυχαίνουν μεγαλύτερη κορυφαία οστική μάζα.⁹⁵

Το κάπνισμα φαίνεται ότι επηρεάζει την οστική υγεία τόσο άμεσα όσο και έμμεσα. Η έκθεση στον καπνό μπορεί να αλλάξει την αναλογία RANKL/OPG και να οδηγήσει σε μείωση των επιπέδων OPG, επηρεάζοντας έτσι την οστεοκλαστική λειτουργία.²³ Όσον αφορά το αλκοόλ τα άτομα που κατανάλωναν 1-2 ποτά ημερησίως είχαν 1,34 φορές αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν οστεοπόρωση και όσοι έπιναν περισσότερα από δύο ποτά την ημέρα είχαν 1,63 φορές αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν οστεοπόρωση. Αυτό οφείλεται σε μειωμένα επίπεδα οστεοκαλσίνης και C-τελοπεπτιδίου του οστικού κολλαγόνου τύπου 1 που οδηγούν εν συνεχεία σε μείωση της οστικής ανακατασκευής.

Έτσι η μείωση της πρόσληψης του αλκοόλ και η αποφυγή του καπνίσματος μπορούν να συμβάλλουν στην διατήρηση της οστικής υγείας.⁹⁶

Μια μελέτη έδειξε ότι η αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών και τροφών πλούσια σε θρεπτικά συστατικά, όπως φρούτα, λαχανικά και δημητριακά ολικής αλέσεως, συσχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο πρόκλησης κατάγματος.⁹⁷ Σε σύγκριση με μια διαίτα εξισορροπημένη, μια vegan διατροφή έχει υψηλότερο επιπολασμό ανεπάρκειας βιταμίνης D παρά το γεγονός ότι η απώλεια οστικής μάζας ήταν συγκρίσιμη μετά από δυο χρόνια μεταξύ αυτών των δύο ομάδων.⁹⁸

2.6.2 Φαρμακευτική Θεραπεία



Εικόνα 2-6: Μηχανισμοί δράσης αντιοστεοπορωτικής αγωγής.(τροποποιημένο από Yongguang Gao,2021^[80])

Γενικά πριν της έναρξης θεραπεία για την οστεοπόρωση ο κάθε ασθενής πρέπει να εξετασθεί και να διευκρινιστεί αν υπάρχει κάποια δευτεροπαθής αιτία οστεοπόρωσης. Σημειώνεται ότι όλα τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία

της οστεοπόρωσης επιδρούν στην φάση της οστικής ανακατασκευής.⁷⁷ Οι κατηγορίες φαρμακευτικών σκευασμάτων που χρησιμοποιούνται σήμερα για την οστεοπόρωση είναι οι εξής:^{7,8}

- Συμπλήρωμα διατροφής πλούσια σε ασβέστιο και βιταμίνη D
- Αντικαταβολικοί παράγοντες → δρουν μειώνοντας κυρίως τον αριθμό των βασικών πολυκυτταρικών μονάδων του οστού με αποτέλεσμα την μείωση της οστικής απορρόφησης και του βαθμού διατήρηση των οστικών δοκίδων καθώς και την μείωση της ποροτικότητας του φλοιώδους οστού.⁷⁷
 - ✓ Διφωσφονικά
 - ✓ Denosumab
- Ορμονικοί παράγοντες
- Αναβολικοί παράγοντες → δρουν αυξάνοντας κυρίως τον αριθμό των βασικών πολυκυτταρικών μονάδων του οστού με αποτέλεσμα θετικό ισοζύγιο οστικής εναλλαγής.⁷⁷
 - ✓ Ανάλογα Παραθορμόνης
 - ✓ Romosozumab

A.Vit D/Ca

Συχνά οι διατροφικές πηγές ασβεστίου και βιταμίνης D επί οστεοπόρωσης κρίνονται ανεπαρκείς. Επιπλέον η φυσιολογική διαδικασία της γήρανσης επηρεάζει την απορρόφηση ασβεστίου και Βιταμίνης D. Έτσι επί έλλειψης βιταμίνης D και ασβεστίου καθώς και σε άτομο που βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης οστεοπόρωσης συνίσταται διατροφική υποκατάσταση.⁷ Εκτός από την προφυλακτική χορήγηση χορηγείται σε οστεοπόρωση τύπου II.⁸ 400-800 IU βιταμίνης D χρειάζονται για τη βελτίωση της φυσικής λειτουργίας και την πρόληψη πτώσεων και καταγμάτων. Συνιστάται επίσης η συμπλήρωση ασβεστίου για μέγιστη συνολική ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου από 1000 έως 1000-1500 mg. Ακόμη και οι ασθενείς με οστεοπόρωση που λαμβάνουν συμπληρώματα βιταμίνης D θα πρέπει να κάνουν τακτικές εργαστηριακές εργασίες για να διασφαλιστεί ότι διατηρούνται επίπεδα 25-υδροξυ βιταμίνης D άνω των 50 nmol/L.⁷

Γενικά οι έρευνες δείχνουν ότι η υποκατάσταση με ασβέστιο μειώνει την συχνότητα καταγμάτων έως και 34% ενώ η υποκατάσταση βιταμίνης D μειώνει τα κατάγματα ισχίου από 10-24% και τα μη σπονδυλικά κατάγματα από 7-30% (δοσοεξαρτώμενη δράση).²⁸

Β.ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ

Τα διφωσφονικά πλέον αποτελούν θεραπεία πρώτης γραμμής στην οστεοπόρωση και χωρίζονται σε αζωτούχα -ζολενδρονικό οξύ, αλενδρονάτη, ριζεδρονάτη, παμιδρονάτη, ιβανδρονάτη- και μη -ετιδρονάτη, τιλουδρονάτη, χλωδρονάτη- (με βάση της παρουσία ή όχι μιας πλευρικής αζωτούχας ομάδας). Έχουν άμεση αντικαταβολική δράση στα οστά, αναστέλλοντας την οστική απορρόφηση και αποτρέποντας την απώλεια οστικής μάζας. Δρουν αποτρέποντας την δημιουργία μικροσκληρίσκων στην ψυκτροειδή παρυφή των οστεοκλαστών οδηγώντας τους σε απόπτωση. Έχουν πολλαπλές χρήσεις σε μεταβολικές νόσους των οστών αλλά ευρέως διαδεδομένη είναι η χρήση τους στην οστεοπόρωση: έχουν ένδειξη επί κατάγματος ισχίου ή σπονδυλικά κατάγματα, επί T score < -2.5 και επί οστεοπενίας με αυξημένο δεκαετή κίνδυνο για κάταγμα σύμφωνα με το εργαλείο FRAX. Συσσωρεύονται σε αυξημένη συγκέντρωση στα οστά λόγω συγγένειας τους με τον υδροξυαπατίτη. Απεκκρίνονται από τα νεφρά χωρίς να υποστούν μεταβολισμό. Αντενδείκνυται η χρήση τους επί σοβαρής Νεφρικής Ανεπάρκειας.⁸

Σύμφωνα με έρευνες η χρήση της αλενδρονάτης μειώνει τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων 48% και μη σπονδυλικών 47%. Τα αντίστοιχα ποσοστά για την αζεδρονάτη είναι 65% και 39%.⁸

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες χορήγησης διφωσφονικών συγκαταλέγονται η οισοφαγίτιδα, η δυσφαγία, το γαστρικό έλκος, η οστεονέκρωση γνάθου, το άτυπο περιτροχαντήριο κάταγμα και μια εικόνα γριπώδους συνδρομής μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.⁸ Δεδομένου του χρονοεξαρτώμενου κινδύνου άτυπου κατάγματος του μηριαίου, είναι επιτακτική ανάγκη να αξιολογούνται τα άτομα με παρατεταμένα θεραπευτικά σχήματα με διφωσφονικά, με διακοπές φαρμάκων και εναλλακτικές επιλογές θεραπείας που εξετάζονται μετά από χρήση πέραν της πενταετίας.³¹

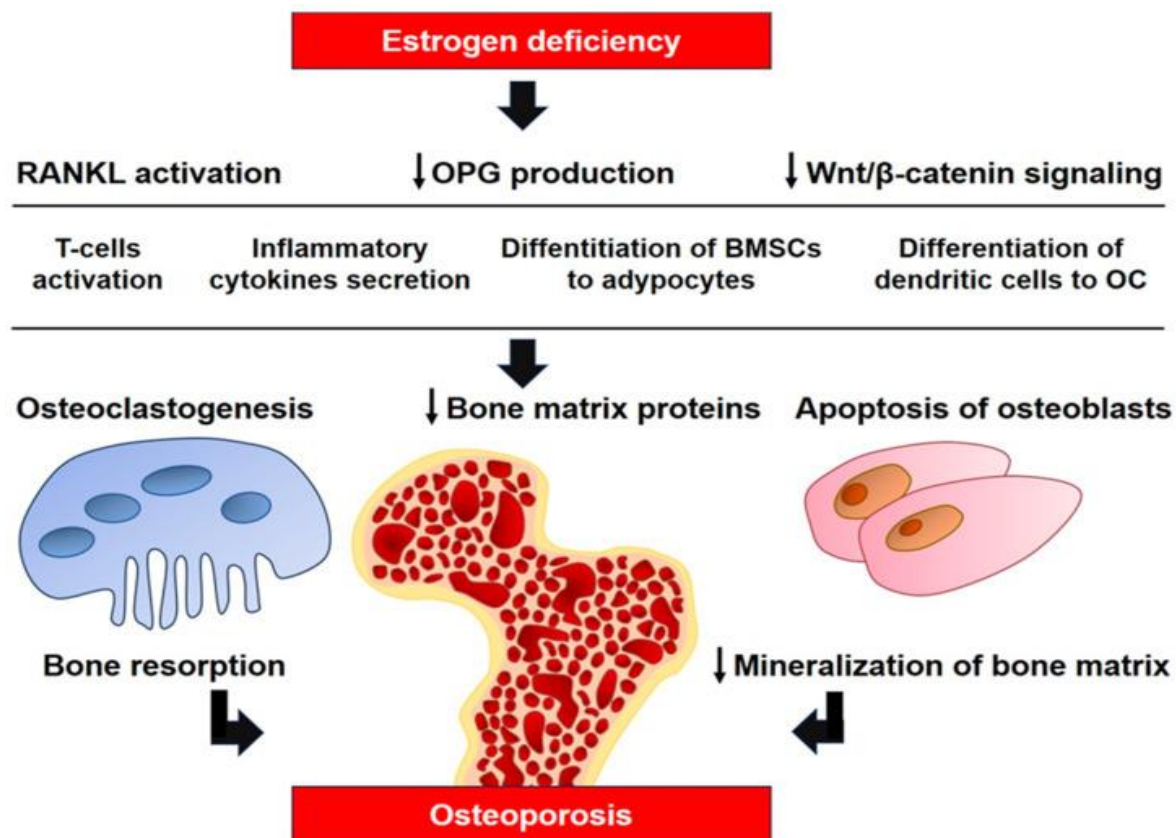
Γ.DENOSUMAB

Το denosumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που μειώνει την οστεοκλαστική δραστηριότητα αναστέλλοντας το RANKL.⁷⁹ Έχει ρόλο παρόμοιο με την οστεοπροτεγερίνη. Χρησιμοποιείται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αυξημένη πιθανότητα οστεοπορωτικού κατάγματος⁸ καθώς και εναλλακτικά αντί των διφωσφονικών όταν αυτά δεν είναι καλώς ανεκτά ή αντεδείκνυνται.⁷⁹ Η διάρκεια της θεραπείας είναι 5-10 χρόνια κατ' όπιν των οποίων αυξάνεται η πιθανότητα άτυπου κατάγματος.⁷⁹ Γενικά οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν την υπαβεστιαίμια, το δερματικό εξάνθημα, τις άτυπες βακτηριακές λοιμώξεις, την οστεονέκρωση της γνάθου,¹ την αρθραλγία, την ρινοφαρυγγίτιδα και την οσφυαλγία.⁸

Η χορήγηση διενεργείται ανά εξάμηνο. Οι μελέτες δείχνουν μείωση των σπονδυλικών καταγμάτων 68%, των καταγμάτων ισχίου 40% και των μη σπονδυλικών καταγμάτων 20%.⁸

Δ.ΕΠΙΛΕΚΤΙΚΟΙ ΤΡΟΠΟΙΠΟΙΗΤΕΣ ΤΩΝ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ(SERM)s

Τα οιστρογόνα όπως αναφέρθηκε έχουν σημαντικό ρόλο στην φυσιολογία του οστίτη ιστού συμμετέχοντας στην διαδικασία της οστικής ανακατασκευής. Συγκεκριμένα δρουν αναστέλλοντας το RANKL και αυξάνοντας την παραγωγή OPG δεσμεύοντας τον υποδοχέα ERα -έναν υποδοχέα που βρίσκεται κυρίως στα οστικά κύτταρα-. Σε φυσιολογικές συνθήκες, η ανασταλτική δράση των οιστρογόνων στη δραστηριότητα των οστεοκλαστών βοηθά στη διατήρηση της ισορροπίας στη διαδικασία της οστικής ανακατασκευής. Παρ όλα αυτά, η παρατεταμένη χρήση των οιστρογόνων σχετίζονται με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, η πνευμονική εμβολή, το αγγειακό ισχαιμικό εγκεφαλικό και ο καρκίνος του μαστού.⁷



Εικόνα 2-7: Ο ρόλος των οιστρογόνων στην ανάπτυξη της οστεοπόρωσης. (τροποποιημένο από Ivan V. Zhivodernikov, 2023^[105])

Για να περιοριστούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες της μακροχρόνιας χρήσης οιστρογόνων με διατήρηση της θετικής επίδρασή τους στον οστίτη ιστό αναπτύχθηκε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται εκλεκτικοί ρυθμιστές των οιστρογονικών υποδοχέων (SERMs) -π.χ. ραλοξιφαίνη-. Χρησιμοποιούνται κυρίως για την θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες όταν εξαντληθούν οι θεραπείες πρώτης γραμμής. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι παρόμοιες με την θεραπεία οιστρογονικής υποκατάστασης αλλά με μικρότερη συχνότητα εμφάνισης.³ Άλλες, λιγότερο σοβαρές, είναι οι μυϊκές κράμπες και η εμφάνιση ερυθήματος. Αντεδείκνυται η χορήγησή τους επί ιστορικού θρομβοεμβολικής νόσου. Επίσης σε ασθενείς που λαμβάνουν Βιταμίνη Κ παρατηρείται μειωμένη απορρόφηση. Όσον αφορά τις έρευνες δείχνουν στατιστικά σημαντική μείωση σπονδυλικών καταγμάτων.⁸ Τέλος, η ξαφνική διακοπή των SERMs μετά από παρατεταμένη χρήση μπορεί να οδηγήσει σε φαινόμενο Rebound με αύξηση της οστικής κατασκευής υπέρ της οστεοκλαστικής δράσης, η οποία

μπορεί, με τη σειρά της, να οδηγήσει σε αυξημένη οστική απώλεια. Έτσι, όταν η θεραπεία διακοπεί, οι ασθενείς θα πρέπει να μεταβούν αμέσως σε άλλο θεραπευτικό παράγοντα.⁷⁹

Ε.ΑΝΑΛΟΓΑ ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗΣ (ΡΤΗ)

Το συχνότερα χρησιμοποιούμενο φάρμακο της συγκεκριμένης κατηγορίας είναι η τεριπαρατίδη. Οι χαμηλές δόσεις παραθορμόνης ευνοούν την οστικής κατασκευή και παρόμοια δρουν και τα σκευάσματα που ανήκουν στην συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων. Η τεριπαρατίδη είναι μια συνθετική εκδοχή της ΡΤΗ και λειτουργεί ως αναβολικός παράγοντας στα οστά.³ Περιλαμβάνει μόνο το αμινοτελικό άκρο της ΡΤΗ. Χρησιμοποιούνται σε σοβαρή οστεοπόρωση και αυξημένο κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος και εφόσον οι άλλες θεραπείες πρώτης γραμμής αποτύχουν.⁸ Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι τα ανάλογα ΡΤΗ αυξάνουν αποτελεσματικά την οστική μάζα και μειώνουν τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων.³ Αντενδείκνυται η χρήση τους σε ασθενείς με νόσο του Paget -λόγω αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης οστεοσαρκώματος-, μεταστάσεις στους σκελετικούς μυς ή προηγούμενη ακτινοθεραπεία οστών. βναυτία, μυαλγία, αρθραλγία, πονοκέφαλο, υπερκαλιαιμία και ζάλη^{8,79} Η παρατεταμένη, μη ρυθμιζόμενη χρήση σχετίζεται επίσης με αυξημένη οστική απορρόφηση. Έτσι, η χρήση αναλόγων ΡΤΗ θα πρέπει να περιοριστεί σε διάρκεια δύο ετών.¹⁰⁰

ΣΤ.ROMOSUZUMAB

Αποτελεί ένα μονοκλωνικό αντίσωμα ενάντια στην σκληροσίνη το οποίο εγκρίθηκε για χρήση στην θεραπεία της οστεοπόρωσης μόλις το 2019.⁷⁹ Δρα ενεργοποιώντας το μονοπάτι Wnt/β-κατενίνης που δεσμεύει την σκληροσίνη και με ενίσχυση της παραγωγής RANKL. Το αποτέλεσμα έγκειται στην προαγωγή του οστικού σχηματισμού με ταυτόχρονη αναστολή της οστικής απορρόφησης. Χρησιμοποιείται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ιστορικό κατάγματος, σε αυξημένη πιθανότητα κατάγματος ή επί αποτυχίας άλλης αντιοστεοπορωτικής θεραπείας εφόσον δεν υπάρχει κάποιο καρδιαγγειακό πρόβλημα.⁸ Οι μελέτες δείχνουν ότι η χρήση του μειώνει τα κατάγματα Σπονδυλικής Στήλης έως 73% εντός έτους και έως 75% στην διαιτία. Επίσης συμβάλλει στην μείωση της συχνότητας καταγμάτων του ισχίου αλλά και αύξηση της οστικής μάζας.^{8,79} Στις ανεπιθύμητες ενέργειες του αναφέρονται οι υπεροστώσεις, τα

καρδιαγγειακά συμβάμαντα, η οστεοαρθρίτιδα, η οστεονέκρωση της γνάθου και τα άτυπα κατάγματα.⁸

2.6.3 Χειρουργική Αντιμετώπιση

Η χειρουργική θεραπεία είναι ευρέως χρησιμοποιούμενη στα κατάγματα του ισχίου και ανάλογα ενδείξεων σε κατάγματα σπονδυλικής στήλης, εγγύς βραχιονίου και πηχεοκαρπικής.⁸

Τα οστεοπορωτικά κατάγματα του ισχίου εμφανίζονται κυρίως στον αυχένα του μηριαίου και στη διατροχαντήρια περιοχή και χαρακτηρίζονται από υψηλά ποσοστά παραμόρφωσης, αναπηρίας, καθυστερημένης ανάρρωσης και αυξημένης θνησιμότητας.¹⁰¹ Γενικά οι αρχές αντιμετώπισης ενός οστεοπορωτικού κατάγματος του ισχίου στοχεύουν στην όσο το δυνατόν καλύτερη ανατομική ανάταξη, στην ακινητοποίηση, την φυσικοθεραπεία και την αντιοστεοπορωτική αγωγή και όσο το δυνατόν πρωιμότερη κινητοποίηση του ασθενούς. Σημειώνεται ότι η έγκαιρη χειρουργική θεραπεία εντός 24-48 ωρών από τον τραυματισμό έχει αποδεδειγμένα βελτιώσει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα των ασθενών. Η επιλογή του είδους της χειρουργικής αποκατάστασης εξαρτάται από την φύση του κατάγματος. Γενικότερα πάντα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η γενική κατάσταση του ασθενούς.^{7,101}

Τα πιο συχνά οστεοπορωτικά κατάγματα όπως είδη αναφέρθηκε είναι τα σπονδυλικά κατάγματα, με το 85% των ασθενών να αναφέρουν ποικίλου βαθμού άλγος και το υπόλοιπο 15% να είναι ασυμπτωματικό. Σε περιπτώσεις ήπιου άλγους, χωρίς νευρολογικά ελλείμματα και ελάχιστη συμπίεση του σπονδύλου (λιγότερο από το ένα τρίτο της απώλειας ύψους του σπονδύλου), συνιστάται μη χειρουργική θεραπεία. Η ελάχιστα επεμβατική χειρουργική επέμβαση προτιμάται για ασθενείς με νευρολογικά ελλείμματα, σοβαρή σπονδυλική συμπίεση (περισσότερο από το ένα τρίτο απώλεια σπονδυλικού ύψους), βλάβη στα οπίσθια σπονδυλικά στοιχεία και σημαντικό πόνο που δεν ανταποκρίνεται στη συντηρητική θεραπεία.¹⁰¹

3.ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ ΚΑΙ ΙΝΟΜΥΑΛΓΙΑΣ

Όπως προαναφέρθηκε δεν υπάρχει άμεσα διαπιστωμένη συσχέτιση ακόμα μεταξύ Οστεοπόρωσης και Ινομυαλγίας. Η Ινομυαλγία είναι μια χρόνια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από διάχυτο μυοσκελετικό άλγος και κόπωση σε συνδυασμό συχνά με διαταραχές του ύπνου, γαστρεντερικές διαταραχές και παθολογία από την ψυχική σφαίρα. Η ακριβής αιτία της νόσου δεν είναι πλήρως κατανοητή και θεωρείται ότι περιλαμβάνει ένα συνδυασμό γενετικών, περιβαλλοντικών και ψυχολογικών παραγόντων.^{1,3}

Η οστεοπόρωση από την άλλη πλευρά είναι μια κατάσταση όπου τα οστά έχουν αυξημένη ευθραυστότητα και είναι επιρρεπή στην ανάπτυξη καταγμάτων. Αποτελεί ποιοτική διαταραχή του οστού και σχετίζεται συχνά με την αύξηση της ηλικίας, τις ορμονικές μεταβολές και τις διαταραχές πρόσληψης ασβεστίου και Βιταμίνης D.⁷

Αν και δεν υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ της ινομυαλγίας και της οστεοπόρωσης, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι άτομα με χρόνιες παθήσεις μυοσκελετικού άλγους όπως είναι η ινομυαλγία μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο για δευτερογενή προβλήματα που σχετίζονται με την σωματική αδράνεια ή τον καθιστικό τρόπο ζωής. Η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας μπορεί να συμβάλει στην απώλεια οστικής μάζας, αυξάνοντας ενδεχομένως τον κίνδυνο οστεοπόρωσης. Επιπλέον, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση των συμπτωμάτων της ινομυαλγίας, όπως ορισμένα αντικαταθλιπτικά, μπορεί να έχουν επιπτώσεις στην υγεία των οστών.¹

Η πιθανή συσχέτιση Ινομυαλγίας και Οστεοπόρωσης αποτελεί πεδίο των σύγχρονων ερευνών. Τα έως τώρα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα. Το πεδίο ερευνών κατά βάση βασίζεται στο να διαπιστωθεί αν και εφόσον η Ινομυαλγία δύναται να προκαλέσει Οστεοπόρωση ή αν αποτελεί έναν ακόμα παράγοντα κινδύνου για την νόσο. Ένα βασικό πεδίο στις διενεργηθείσες έρευνες είναι κατά πόσο η Ινομυαλγία επηρεάζει την τιμή της οστικής πυκνότητας των ασθενών της.¹⁰⁶

3.1 Μελέτες που συσχετίζουν την Ινομυαλγία με την Οστεοπόρωση

3.1.1 Ο ρόλος της οστικής πυκνότητας και της Βιταμίνης D στην Ινομυαλγία

(Α)Όπως είδε αναφέρθηκε η μέτρηση της οστικής πυκνότητας είναι ένας βασικός στόχος στην διαπίστωση της πιθανής συσχέτισης των δυο νοσολογικών αυτών οντοτήτων. Αυτό προσπαθεί να διαπιστώσει μια έρευνα που διεξήχθει από τον Al-Allaf AW και τους συνεργάτες του.¹⁰⁶Ο στόχος της έρευνας ήταν να αξιολογηθεί η οστική πυκνότητα χρησιμοποιώντας διάφορες τεχνικές σε ασθενείς με Ινομυαλγία και επίσης να διευκρινιστούν πιθανές δευτερεύουσες αιτίες οστεοπενίας. Επιπλέον, καθώς οι ασθενείς με ινομυαλγία τείνουν να έχουν μειωμένη κινητοποίηση στα πλαίσια του άλγους και επομένως να εκτίθενται λιγότερο στον ήλιο, έγινε έλεγχος για πιθανή ύπαρξη οστεομαλακίας. Οι ασθενείς με ινομυαλγία είχαν διαγνωστεί σύμφωνα με τα κριτήρια διάγνωσης της Ινομυαλγίας της Αμερικανικής Εταιρείας Ινομυαλγίας του 1990. Ήταν όλοι ασθενείς της Ρευματολογικής κλινικής του νοσοκομείου Ninewells. Στην έρευνα συμμετείχαν 40 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ινομυαλγία ηλικίας 35-50 ετών και 37 υγιείς μάρτυρες αντίστοιχου φύλου και ηλικίας. Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες εξαιρέθηκαν καθώς και όσες είχαν στοιχεία πιθανής εμμηνόπαυσης και έγινε εργαστηριακός έλεγχος της ωχρινοτρόπου και ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης καθώς όπως είναι γνωστό οι ορμονικές μεταβολές τον οιστρογόνων κατά την εμμηνόπαυση οδηγούν σε ταχεία οστική απώλεια⁷⁷ και θεωρήθηκε ότι ήταν πιθανόν να οδηγηθούν σε ψευδώς θετικά συμπεράσματα. Επίσης εξαιρέθηκαν γυναίκες οι οποίες βρίσκονταν κατά την διάρκεια εγκυμοσύνης, υπό θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης ή έπασχαν από κάποιο άλλο μεταβολικό νόσημα. Ο έλεγχος των ομάδων ασθενών και μαρτύρων περιελάμβανε:¹⁰⁶

- **Λήψη αναλυτικού ατομικού ιστορικού**→ λεπτομέρειες για το βάρος, το ύψος, την ηλικία κατά την εμμηναρχή, το αλκοόλ και τις συνήθειες καπνίσματος, την λήψη φαρμάκων -συμπεριλαμβανομένης τυχόν προηγούμενης χρήσης στεροειδών, πρόσληψη ασβεστίου-, το πιθανό οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης, άλλα ιατρικά προβλήματα και, για τους ασθενείς με ινομυαλγία,

τον χρόνο που η νόσος διαγνώστηκε. Η λήψη του αλκοόλ αξιολογήθηκε σε τρεις κατηγορίες: τακτική κατανάλωση αλκοόλ (1–14 μονάδες την εβδομάδα), μόνο περιστασιακή λήψη αλκοόλ και καμία κατανάλωση αλκοόλ. Η κατάσταση του καπνίσματος αξιολογήθηκε σε τρεις κατηγορίες: τωρινοί καπνιστές, προηγούμενοι καπνιστές και ποτέ δεν κάπνισαν ποτέ.

- **Έλεγχος λειτουργικής ικανότητας και κινητικότητας** → Η λειτουργική ικανότητα και κινητικότητα των συμμετεχόντων αξιολογήθηκε με τέσσερις μεθόδους προκειμένου να ληφθούν όσο το δυνατόν ακριβέστερα αποτελέσματα. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε τέσσερις ομάδες που αντιπροσώπευαν την λειτουργική τους ικανότητα. Η ομάδα 1 είχε πλήρη, φυσιολογική λειτουργική ικανότητα, η ομάδα 2 είχε ενός βαθμού αναπηρία αλλά δεν επηρεαζόταν η λειτουργικότητά τους, η ομάδα 3 είχε μειωμένη ικανότητα αυτοεξυπηρέτησης και η ομάδα 4 δεν μπορούσε να αυτοεξυπηρετηθεί και ήταν καθηλωμένη σε αναπηρικό αμαξίδιο ή κλινήρης. Όσον αφορά τα ερωτηματολόγια αξιολόγησης χρησιμοποιήθηκαν Χρησιμοποιήσαμε επίσης το τροποποιημένο κατά Stanford HAQ, η βαθμολογία κινητικότητας McAlpine και το ερωτηματολόγιο FIQ.^{107,108,109}
- Αξιολόγηση των σημείων τάσης της ινομυαλγίας με την πίεση σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια του 1990 της Αμερικανικής Εταιρείας Ρευματολογίας.¹⁷
- **Εργαστηριακός έλεγχος** → Μέτρηση των παραγόντων πήξης, του ασβεστίου ορού, της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP), της γ-γλουμυλοτρανσφεράσης (γ-GT) και της 25-υδροξυβιταμίνης D (Vit 25-OH D). Στα μέσα της μελέτης επειδή διαπιστώθηκε ότι υπήρχε ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με χαμηλά επίπεδα 25-OH βιταμίνης D ορού εντάχθη στον έλεγχο και η μέτρηση επιπέδου της παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH) στον ορό.
- **Μέτρηση Οστικής Πυκνότητας** → Για την μέτρηση της οστικής πυκνότητας χρησιμοποιήθηκαν η μέθοδος ποσοτικής υπερηχοτομογραφίας (QUS) της πτέρνης καθώς και η μέθοδος απορροφησιμετρίας διπλοενεργειακής δέσμης

ακτίνων Χ (DEXA) της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και της πηχεοκαρπικής. Όσον αφορά την πηχεοκαρπική και την πτέρνα η μέτρηση έγινε στο μη επικρατές άκρο (εκτός αν ήταν περιοχή προηγούμενου κατάγματος ή χειρουργείου) ενώ στην οσφυϊκή μοίρα η μέτρηση έγινε από τον δεύτερο οσφυϊκό (O2) έως τον τέταρτο οσφυϊκό σπόνδυλο(O4).

Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι:¹⁰⁶

1. Οι ασθενείς με ινομυαλγία είχαν **μεγαλύτερο ποσοστό θετικού οικογενειακού ιστορικού για οστεοπόρωση** (25% σε σχέση με 10,8 % στους υγιείς μάρτυρες).
2. Οι ασθενείς με ινομυαλγία ήταν **συχνότερα καπνιστές** σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (52,5% σε σχέση με 18.9%).
3. **Η χρήση στεροειδών ήταν συχνότερη** επί Ινομυαλγίας (42.5% σε σχέση με 8.1% στην ομάδα ελέγχου).
4. Οι ασθενείς με Ινομυαλγία έκαναν **συστηματική λήψη αλκοόλ σπανιότερα** (οι 3 στους 10 σε σχέση με περίπου 8 στους 10 υγιείς μάρτυρες).
5. **Σημαντική έκπτωση λειτουργικότητας και κινητικότητας καθώς και διαταραχές** του ύπνου σε ασθενείς με Ινομυαλγία
6. **Τιμές 25-OH Vit D <20 nmol/l μετρήθηκαν στο 45% των ασθενών με Ινομυαλγία σε αντίθεση με το 18,9 % των υγιών μαρτύρων.** Τα υπόλοιπα εργαστηριακά ευρήματα ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Το επίπεδο της Βιταμίνης D των ασθενών δεν φάνηκε να επηρεάζει την ένταση και την σοβαρότητα των συμπτωμάτων.
7. **Όσον αφορά τις μετρήσεις οστικής πυκνότητας στατιστικά σημαντικά μειωμένη τιμή αυτής εντοπίστηκε στις μετρήσεις των ασθενών με Ινομυαλγία σε σχέση με των υγιών μαρτύρων βρέθηκε μόνο στην περιφερική κερκίδα.**

(B)Μια πιο πρόσφατη έρευνα διενεργήθει σε γυναίκες στην Αίγυπτο από τον Olama SM και την ομάδα του. Ο έλεγχος έγινε ανάμεσα σε μια ομάδα 50 γυναικών με Ινομυαλγία και σε μια δεύτερη ομάδα 50 υγιών γυναικών μαρτύρων που βρίσκονταν σε

προεμμηνόπαυση.¹¹² Η έρευνα βασιζόταν στην σκέψη ότι οι γυναίκες με Ινομυαλγία λόγω της μειωμένης λειτουργικότητας και των αυξημένων αλγινών συμπτωμάτων βγαίνουν έξω ή και γυμνάζονται λιγότερο και κατ' αυτόν τον τρόπο εκτίθενται λιγότερο στην ηλιακή ακτινοβολία. Με αυτή την σκέψη σε όλους τους συμμετέχοντες στην έρευνα μετρήθηκαν τα επίπεδα 25-OH Vit D στο αίμα. Επιπλέον έγινε μέτρηση της οστικής πυκνότητας με την μέθοδο DEXA τόσο στην Σπονδυλική Στήλη (Ο2-Ο4) , όσο και στην πηχεοκαρπική και τον μηριαίο αυχένα. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι οι ασθενείς με ινομυαλγία είχαν σημαντικά **χαμηλότερες τιμές Βιταμίνης 25(OH)D ορού από τους υγιείς μάρτυρες** (15,1 ± 6,1 και 18,8 ± 5,4 ng/ml, αντίστοιχα στις δυο ομάδες). Εκτός από την μέτρηση της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, η οποία ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς με Ινομυαλγία σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά σε άλλες μετρήσεις της οστικής πυκνότητας στον μηριαίου αυχένα και στην πηχεοκαρπική. Σε σύγκριση με ασθενείς με Ινομυαλγία που είχαν τιμές Βιταμίνης 25(OH)D ορού μεγαλύτερες από 20 ng/ml, οι ασθενείς με τιμές ίσες και μικρότερες των 20 ng/ml είναι πιο πιθανό να έχουν εξασθενημένη βραχεία μνήμη (46,4 έναντι 13,6%, αντίστοιχα), σύγχυση (50 έναντι 18,2%, αντίστοιχα), διαταραχή της διάθεσης (60,7 έναντι 27,3%, αντίστοιχα), διαταραχή ύπνου (53,6 έναντι 22,7%, αντίστοιχα), σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (57,1 έναντι 27,3%, αντίστοιχα) και αίσθημα παλμών (67,9 έναντι 36,4%, αντίστοιχα). **Τα επίπεδα της 25(OH) Βιταμίνης D του ορού συσχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την αναλογική κλίμακα (VAS) του πόνου¹¹⁰, τη βαθμολογία Beck για την κατάθλιψη¹¹¹ και την οστική πυκνότητα στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης . Επιπλέον η οστική πυκνότητα στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης συσχετίστηκε αντιστρόφως ανάλογα με την βαθμολογία VAS του άλγους και τη βαθμολογία Beck για την κατάθλιψη.** Η συγκεκριμένη μελέτη επιβεβαίωσε τον υψηλό επιπολασμό της υποβιταμίνωσης D μεταξύ των ασθενών με Ινομυαλγία. Αυτή η μελέτη επιβεβαίωσε την ιδέα ότι η Ινομυαλγία είναι παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη οστεοπόρωσης. Με βάση αυτό προτείνεται ότι, ένα πρόγραμμα πρώιμης διατροφής πλούσιο σε ασβέστιο και βιταμίνη D, κατάλληλα πρωτόκολλα φυσικής άσκησης και ιατρικής θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν σε αυτούς τους ασθενείς όσον αφορά την πρόληψη της ανάπτυξης Οστεοπόρωσης. ¹¹²

(Γ) Σε μια πιλοτική έρευνα που διενεργήθει από τον Swezey RL και τους συνεργάτες του ως προς απάντηση στο ερώτημα αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της Ινομυαλγίας και της Οστεοπόρωσης ο έλεγχος βασίστηκε σε σύγκριση της οστικής μάζας μεταξύ ασθενών με Ινομυαλγία και υγιών μαρτύρων.¹¹³ Στην έρευνα αρχικά συμμετείχαν μόνο γυναίκες, από 33 έως 60 ετών. Οι συμμετέχουσες ήταν στο σύνολο 48, ισομοιρασμένες σε δυο ομάδες και με ηλικιακή και φυλετική αντιστοιχία μεταξύ των συμμετεχόντων των ομάδων (2+/- 3 έτη). Η διάγνωση των ασθενών είχε επιβεβαιωθεί μέσω των κριτηρίων του 1990 για την διάγνωση της Ινομυαλγίας της Αμερικανικής Εταιρείας Ρευματολογίας. Σε όλους τους συμμετέχοντες στην έρευνες μετρήθηκε η οστική πυκνότητα με την μέθοδο DEXA στον αυχένα του μηριαίου και στην Οσφυϊκή Μοίρα της Σπονδυλικής Στήλης. Η σύγκριση έγινε μέσω ηλικιακών υποομάδων (4^η δεκαετία της ζωής, 5^η και 6^η). Κανένας δεν ελάμβανε φάρμακα που επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν **μειωμένη οστική πυκνότητα σε όλες τις υποομάδες των ασθενών με Ινομυαλγία σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες η οποία ήταν στατιστικά σημαντική όσον αφορά την Σπονδυλική Στήλη, αλλά όσον αφορά την περιοχή του εγγύς μηριαίου μόνο στις γυναίκες που διένυαν την 6^η δεκαετία της ζωής παρατηρήθηκε στατιστική σημαντικότητα**. Το συμπέρασμα των ερευνητών σε αυτή την μελέτη ήταν η θετική συσχέτιση της Ινομυαλγίας με την Οστεοπόρωση. Προτείνεται ότι αν μετά την ανίχνευση της νόσου ακολουθηθούν κάποια βασικά βήματα θεραπείας που συνήθως είναι πρώτης γραμμής στην Ινομυαλγία (συμπληρώματα Βιταμίνης D και ασβεστίου, ασκήσεις αντίστασης και άρσης βάρους και φαρμακολογική ενίσχυση των μεταλλικών στοιχείων του οστού) δύνανται να βελτιώσουν την οστική υγεία σε ασθενείς με Ινομυαλγία και μπορούν να χρησιμοποιηθούν προεμμηνοπαυσιακά, μετεμμηνοπαυσιακά αλλά και κατά την διάρκεια της εμμηνόπαυσης.¹¹³

(Δ) Μια έρευνα που διεξήχθει στον Τουρκικό πληθυσμό προσπάθησε να ελέγξει πιθανή συσχέτιση των δυο ανοσολογικών οντοτήτων. Οι ερευνητές στην συγκεκριμένη μελέτη βασίστηκαν στο γεγονός ότι οι δυο νοσολογικές οντότητες φαίνεται να σχετίζονται (κατάθλιψη, καθιστική ζωή, μειωμένη φυσική δραστηριότητα και μειωμένη μυϊκή ισχύ) και ο σκοπός ήταν να διευκρινιστεί αν η ινομυαλγία είναι επίσης προδιαθεσικός παράγοντας για την οστεοπόρωση ή όχι.¹¹⁴

Στην έρευνα συμμετείχαν συνολικά 90 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (50 ασθενείς με Ινομυαλγία που με βάση τα κριτήρια της Αμερικανικής Εταιρείας Ρευματολογίας του 1990 και 40 υγιείς μάρτυρες). Οι ασθενείς που είχαν προδιαθεσικό παράγοντα για οστεοπόρωση (νοσολογική οντότητα, φαρμακευτική αγωγή ή ιστορικό υστερεκτομής), ασθενείς σε ακινητοποίηση για μεγάλο χρονικό διάστημα, χειρουργηθέντες ασθενείς στην σπονδυλική στήλη, άτομα με ιστορικό κατάγματος καθώς και καπνίστριες ή γυναίκες που έκαναν συχνή χρήση αλκοολούχων ποτών εξαιρέθηκαν της έρευνας. Μετά την λήψη πλήρους ατομικού ιστορικού, το άλγος των ασθενών αξιολογήθηκε με τη βαθμολογία πόνου (VAS score)¹¹⁰ καθώς και με το ερωτηματολόγιο FIQ.^{109,114} Η κατάθλιψη αξιολογήθηκε με το τεστ αξιολόγησης BDI το οποίο είναι ένα τεστ 21 στοιχείων που παρουσιάζεται σε μορφή πολλαπλών επιλογών και θεωρείται ότι μετράει την παρουσία ή μη της κατάθλιψης και τον βαθμό της επί ύπαρξης κατάθλιψης. Οι απαντήσεις γίνονται σε μια κλίμακα τεσσάρων σημείων, που κυμαίνεται από 0 έως 3, με το 3 να αντιπροσωπεύει τα πιο σοβαρά συμπτώματα κατάθλιψης. Το ανώτερο σκορ είναι ορισμένο ως το 17.¹¹⁵ Όσον αφορά τον εργαστηριακό έλεγχο εστάλησαν Γενική αίματος, Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών (ΤΚΕ), έλεγχος της ηπατικής της νεφρικής και της θυρεοειδικής βιοχημείας, έλεγχος βασικών ηλεκτρολυτών που σχετίζονται με την οστική βιοχημεία (ασβέστιο, φώσφορος), αλκαλική φωσφατάση και παραθορμόνη. Τέλος έγινε έλεγχος της οστικής πυκνότητας με μέθοδο DEXA στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (O2-O4) και στον αυχένα του μηριαίου.¹¹⁴

Από τον εργαστηριακό έλεγχο δεν ελέγχθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων. **Όσον αφορά την μέτρηση της οστικής πυκνότητας ενώ στον αυχένα του μηριαίου δεν βρέθηκε κάποια διαφοροποίηση μεταξύ ασθενών με Ινομυαλγία και υγιών μαρτύρων, στην Σπονδυλική Στήλη ήταν σημαντικά μειωμένη στους πρώτους. Τέλος από τους ασθενείς με Ινομυαλγία 4(8%) εμφάνισαν οστεοπόρωση, 16(30%) οστεοπενία και οι υπόλοιποι 30(62%) ήταν εντός φυσιολογικών ορίων οστικής πυκνότητας ενώ κανένας από τους υγιείς μάρτυρες δεν είχαν οστεοπόρωση.** 33(82.5%) από την ομάδα ελέγχου είχαν φυσιολογική οστική πυκνότητα και 7(17.5%) οστεοπενία.¹¹⁴

(Ε)Μια μελέτη που διενεργήθει από τον Jensen B και τους συνεργάτες του είχε ως στόχο να συγκριθεί η οστική μάζα (BMD) σε γυναίκες με ινομυαλγία σε σχέση με υγιείς μάρτυρες αντίστοιχης ηλικίας και φύλου και να αξιολογηθεί εάν ο αναφερόμενος πόνος και η έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας συσχετίζονται με μειωμένη οστική μάζα στους πάσχοντες. Συνολικά συμμετείχαν 72 άτομα στην έρευνα: 31 εξ αυτών ήταν γυναίκες με Ινομυαλγία (20 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και 11 μετεμμηνοπαυσιακές) και 41 υγιείς μάρτυρες (30 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και 11 μετεμμηνοπαυσιακές). Στους συμμετέχοντες αξιολογήθηκαν η οστική πυκνότητα (BMD) με την μέθοδο DEXA τόσο στην Σπονδυλική Στήλη όσο και στον αυχένα του μηριαίου. Όσον αφορά τα ερωτηματολόγια αξιολογήθηκαν το VAS score (για αξιολόγηση του πόνου στους πάσχοντες) καθώς και με το ερωτηματολόγιο FIQ (για αξιολόγηση της λειτουργικότητας τους)^{109,110}. Τα αποτελέσματα όσον αφορά την οστική πυκνότητα δεν έδειξαν διαφορές στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ενώ στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ήταν μικρότερη στις γυναίκες με Ινομυαλγία από ότι στους υγιείς μάρτυρες. Τέλος φαίνεται ότι η μεγαλύτερη έκπτωση της λειτουργικότητας σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο FIQ σχετίζεται με μικρότερες τιμές BMD στην περιοχή του ισχίου. Έτσι, συμπερασματικά, η σοβαρότητα της νόσου μπορεί να έχει αρνητικό αντίκτυπο στην οστική μάζα.¹¹⁶

(ΣΤ)Μια μεγάλη έρευνα έγινε στον Ισραηλινό πληθυσμό μέσω αναζήτησης σε μια βάση δεδομένων που ονομάζεται Clalit και προσφέρει στοιχεία για ένα σύνολο πληθυσμού περίπου 4,5 εκατομμυρίων. Ανάλογα με τα αρχεία και το ιστορικό τους ανευρέθησαν οι ασθενείς που περιελάμβαναν έστω μια από τις δυο διαγνώσεις (Ινομυαλγία ή/και Οστεοπόρωση). Δημιουργήθηκαν δυο ομάδες. Μια ομάδα ασθενών με Ινομυαλγία και μια χωρίς. Η αντιστοιχία ήταν περίπου ένας ασθενής ανά 5 υγιείς μάρτυρες, παρόμοιας ηλικίας και αντίστοιχου φύλου. Τα ευρήματα αναλύονται στον παρακάτω πίνακα:¹¹⁷

<u>ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ</u>	<u>ΟΜΑΔΑ ΙΝΟΜΥΑΛΓΙΑΣ</u>	<u>ΥΓΙΕΙΣ ΜΑΡΤΥΡΕΣ</u>
ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ	14296	71234
ΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ (ΕΤΗ)	55,25+/-13,88	56,01+/-13,74

ΘΗΛΥ ΦΥΛΟ(%)	13210(92,4%)	65910(92,4%)
ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ ΔΕΙΚΤΗ ΜΑΖΑΣ ΣΩΜΑΤΟΣ(kg/m ²)	29,11+/-6.2	27,97+/-6.01
ΚΑΠΝΙΣΜΑ(%)	4679(32,7%)	19987(28%)
ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΓΝΩΣΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ(%)	2424(17%)	8592(12%)

Πίνακας 3-1: Αποτελέσματα έρευνας στον Ισραηλινό πληθυσμό όσον αφορά την παρουσία Ινομυαλγίας σε ασθενείς με οστεοπόρωση¹¹⁷

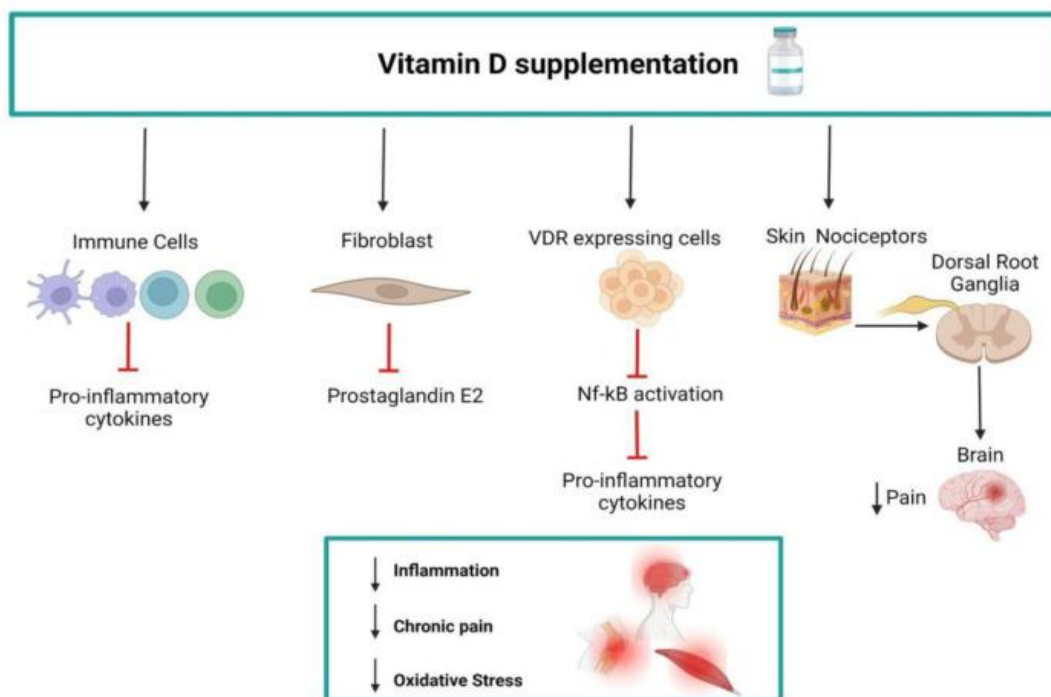
Παρατηρούμε λοιπόν ότι στην συγκεκριμένη έρευνα που περιλαμβάνει αρκετά μεγάλο δείγμα συμμετεχόντων σε σχέση με τις υπάρχουσες έρευνες **το ποσοστό ασθενών με Ινομυαλγία που παρουσιάζει και οστεοπόρωση είναι μεγαλύτερο από αυτό στην ομάδα υγιών μαρτύρων (17% με 12%)**. Δηλαδή, βλέπουμε μια πιθανή συσχέτιση σε αυτή την έρευνα μεταξύ των δυο νοσολογικών οντοτήτων.¹¹⁷

3.1.1.1 Βιταμίνη D και Ινομυαλγία

Όπως ήδη αναφέρθηκε η ομοιότητα στη συμπτωματολογία της ανεπάρκειας βιταμίνης D και του χρόνιου διάχυτου μυοσκελετικού άλγους οδήγησε τους ερευνητές να διερευνήσουν τη σχέση μεταξύ της υποβιταμίνωσης D και της ινομυαλγίας. Η οστεομαλακία είναι η κλασική εκδήλωση της ανεπάρκειας βιταμίνης D σε ενήλικες και εμφανίζεται με εκτεταμένο οστικό άλγος, που μπορεί να συγχέεται και επομένως να διαγνωστεί λανθασμένα ως ινομυαλγία.¹¹⁸ Οι φυσιολογικές τιμές της βιταμίνης D είναι >30ng/ml (Vit 25(OH)D3) ενώ τιμές από 20-30ng/ml θεωρούνται ενδεικτικές ανεπάρκειας βιταμίνης D ενώ όταν οι τιμές είναι κάτω των 20ng/ml μιλάμε για έλλειψη.⁸ Έτσι, μπορεί πιθανώς να εξηγηθεί ο υψηλός επιπολασμός της ανεπάρκειας της βιταμίνης D σε ορισμένους πληθυσμούς ασθενών με ινομυαλγία και τα ευεργετικά αποτελέσματα των συμπληρωμάτων διατροφής σε αυτούς.¹¹⁸ Η ινομυαλγία όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, φαίνεται να σχετίζεται με μια ανισορροπία στους νευροδιαβιβαστές και στις φλεγμονώδεις οδούς στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) με αποτέλεσμα την κεντρική ευαισθητοποίηση των σημάτων μετάδοσης του άλγους. Το επίπεδο δραστηριότητας

πολλαπλών φλεγμονωδών οδών που σχετίζονται με τον χρόνιο πόνο π.χ. IL-4, TGF-β1 ρυθμίζεται προς τα κάτω σε περιπτώσεις ανεπάρκειας βιταμίνης D. Η βιταμίνη D καταστέλλει επίσης τον TNF-α στα αστροκύτταρα και τη μικρογλοία, η οποία έχει εμπλακεί στην περιφερική και κεντρική ευαισθητοποίηση που σχετίζονται με την εκδήλωση της Ινομυαλγίας.

Είναι αποδεδειγμένο ότι η έλλειψη βιταμίνης D μπορεί να προκαλέσει κλασικές μυοσκελετικές παθήσεις όπως οστεομαλακία και διάφορες μυοπάθειες.¹¹⁹ Παρά ταύτα το πώς η ανεπάρκεια βιταμίνης D μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια μυοσκελετικό άλγος και εμφάνιση Ινομυαλγίας δεν είναι ξεκάθαρο με τις μελέτες να είναι αμφιλεγόμενες και πολλές φορές αντικρουόμενες. Λαμβάνουμε υπ'όψιν φυσικά ότι τα επίπεδα βιταμίνης D μπορούν να επηρεάσουν άλλα συμπτώματα που είναι συχνά στην Ινομυαλγία όπως το άγχος, η κατάθλιψη και οι διαταραχές του ύπνου. Οι διαταραχές του ύπνου μπορεί να είναι τόσο αιτία όσο και συνέπεια πόνου. Η αυξημένη αντίληψη του πόνου που σχετίζεται με τη στέρηση ύπνου σχετίζεται με αυξημένη IL-6, έναν φλεγμονώδη ο οποίος είναι αυξημένος σε ασθενείς με χαμηλή Βιταμίνη 25(OH)D. Σε πολλές περιπτώσεις ασθενών με Ινομυαλγία, οι συννοσηρότητες καταστρέφουν σημαντικά την ποιότητα ζωής του ασθενούς και καταλήγουν επίσης σε ανεργία και απομόνωση από την κοινωνική ζωή. Έτσι, ο ασθενής οδηγείται σε δυσπροσαρμοστικές συμπεριφορές, συμπεριλαμβανομένης της απόσυρσης από την κοινωνική ζωή, της διακοπής ευχάριστων δραστηριοτήτων και της μείωσης της δραστηριότητας και της άσκησης. Κατά συνέπεια, μπορεί δυνητικά να μειώσει την υπαίθρια δραστηριότητα και να αυξήσει τον κίνδυνο για υποβιταμίνωση D.¹²⁰



Εικόνα 3-1: Δράση της θεραπείας υποκατάστασης με Βιταμίνη D. (τροποποιημένο από Mauro Lombardo,2022^[49])

(A) Μια έρευνα ανάμεσα σε Ιρανούς ασθενείς με Ινομυαλγία είχε ως σκοπό να αξιολογήσει την κατάσταση της βιταμίνης D ορού σε σύγκριση με μια υγιή ομάδα ελέγχου. Σκοπός της έρευνας ήταν επίσης να αξιολογήσει τη συσχέτιση του επιπέδου της βιταμίνης D στον ορό με τα συμπτώματα της Ινομυαλγίας. Αυτή η μελέτη πραγματοποιήθηκε στη ρευματολογική κλινική του πανεπιστημιακού νοσοκομείου στο Rasht του Ιράν.¹²⁰

Τα άτομα που συμμετείχαν στην μελέτη ήταν γυναίκες ηλικίας 18 έως 65 ετών και χωρίστηκαν σε δυο ομάδες: πάσχοντες από Ινομυαλγία και υγιείς μάρτυρες. Συνολικά συμμετείχαν 142 άτομα, 74 ασθενείς και 68 άτομα στην ομάδα ελέγχου. Η διάγνωση της νόσου είχε γίνει με βάση τα κριτήρια του 1990 ή του 2010 της Αμερικανικής Εταιρείας Ρευματολογίας.¹⁷ Οι υγιείς συμμετέχοντες ανήκαν στις οικογένειες των ασθενών και υπήρχε κάποια ηλικιακή αντιστοιχία. Τα κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών ήταν η ύπαρξη Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας ή άλλης ρευματολογικής νοσολογικής οντότητας, η οστεοπόρωση, η διαταραχή της ηπατικής ή της νεφρικής λειτουργίας, οι μεταβολικές παθήσεις των οστών, η σοβαρή κατάθλιψη, η κακοήθεια, το σύνδρομο

δυσασπορρόφησης, ο Σακχαρώδης Διαβήτης, η εγκυμοσύνη και η λήψη κάποιων φαρμακευτικών σκευασμάτων. Χρησιμοποιήθηκαν τα ερωτηματολόγια FIQR καθώς και το SF-12.^{121,122} Όσον αφορά τον εργαστηριακό έλεγχο μετρήθηκαν η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, ο φώσφορος, το ασβέστιο, η αλκαλική φωσφατάση και τα επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D ορού.¹²⁰

Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη είχαν φυσιολογικό ασβέστιο, φώσφορο και αλκαλική φωσφατάση ορού. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στο μέσο φώσφορο ορού μεταξύ ασθενών με Ινομυαλγία και υγιών μαρτύρων. Όμως, παρόλο που το μέσο επίπεδο ορού ασβεστίου και αλκαλικής φωσφατάσης ήταν σε φυσιολογικά όρια και στις δύο ομάδες, υπήρχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές στους ασθενείς με Ινομυαλγία. από ό,τι στην ομάδα ελέγχου. **Οι ασθενείς με Ινομυαλγία είχαν σημαντικά υψηλότερο επίπεδο 25-υδροξυβιταμίνης D ορού από την ομάδα ελέγχου. Επίσης, η ομάδα των ασθενών με Ινομυαλγία βρέθηκε να έχει ανεπάρκεια βιταμίνης D (ορός 25-OHD \leq 20 ng/ml) μικρότερη από την ομάδα ελέγχου (69% και 92%, αντίστοιχα). Τέλος, φάνηκε ότι οι τιμές της βιταμίνης D δεν σχετίζεται με την σοβαρότητα των συμπτωμάτων.**¹²⁰

(B) Άλλη μια έρευνα διεξήχθη επίσης στα Ιράν βασισμένη στην υπόθεση ότι η Βιταμίνη D δύναται να σχετίζεται με εμφάνιση άτυπου μυοσκελετικού άλγους. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο νοσοκομείο Buali, στην πόλη Qazvin του Ιράν. Εξήντα πέντε ενήλικες ασθενείς (άνω των 16 ετών) συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Όλοι τους είχαν παραπεμφθεί σε ρευματολογικό εξωτερικό ιατρείο με κύριο αναφερόμενο σύμπτωμα το άτυπο μυοσκελετικό άλγος για περισσότερο από 2 μήνες. Εάν έπαιρναν συμπληρώματα ασβεστίου ή πολυβιταμινών, τα παρασκευάσματά τους είχαν διακοπεί για 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη της μελέτης. Ασθενείς με ρευματολογικές παθήσεις, σκελετικές δυσπλασίες, νεφρικές και ηπατικές διαταραχές, σύνδρομο δυσασπορρόφησης και υπό αγωγή με αντιεπιληπτικά, αντιφυματικά ή συμπληρώματα βιταμίνης D αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Ελήφθησαν δείγματα ορού από τους ασθενείς για εκτίμηση των συγκεντρώσεων Βιταμίνης 25(OH)D, ασβεστίου, φωσφόρου, αλκαλικής φωσφατάσης και PTH. Εάν οι ασθενείς είχαν ανεπάρκεια βιταμίνης D, έλαβαν θεραπεία με από του στόματος βιταμίνη D3 50000 μονάδες (IU) την εβδομάδα και 1000 mg/ημέρα στοιχειακό ασβέστιο για σύνολο 12 εβδομάδων. Τρεις μήνες μετά το τέλος της θεραπείας

επαναξιολογήθηκαν για την ανταπόκριση του πόνου τους στη θεραπεία. Το Visual Assessment Score (VAS)¹¹⁰ χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της σοβαρότητας του πόνου πριν ή μετά τη θεραπεία. Συγκρίθηκαν οι συγκεντρώσεις ορού Βιταμίνης 25(OH) D, ασβεστίου, φωσφορικών αλάτων, αλκαλικής φωσφατάσης και ΡΤΗ σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν και δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς (95,4%) είχαν ανεπάρκεια βιταμίνης D (συγκέντρωση 25 (OH) D ορού μικρότερη από 50 nmol/l). Η ανεπάρκεια ήταν σοβαρή (συγκέντρωση 25 (OH) ορού μικρότερη από 25 nmol/l) στο 74,2% αυτών. Πενήντα τρεις (53) ασθενείς (85,5%) με ανεπάρκεια βιταμίνης D ανταποκρίθηκαν στην προτεινόμενη θεραπεία και οι βαθμολογίες VAS τους μειώθηκαν περισσότερο από 60%. Σε 47 (75,8%) ασθενείς ο πόνος υποχώρησε εντελώς. Οι ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης D χωρίστηκαν σε ομάδες ανάλογα με την ανταπόκριση του πόνου τους στην προτεινόμενη θεραπεία (Ομάδα Α= Ομάδα που ανταποκρίθηκε στο άλγος, Ομάδα Β= Ομάδα που δεν ανταποκρίθηκε στο άλγος). Οι συγκεντρώσεις ορού Βιταμίνης 25 (OH) D, Ασβεστίου, Φωσφορικών, Αλκαλικής Φωσφατάσης και ΡΤΗ δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές μεταξύ των δύο ομάδων. Ωστόσο, η συγκέντρωση της Βιταμίνης 25 (OH) D στον ορό ήταν σημαντικά διαφορετική μετά την προτεινόμενη θεραπεία. Η αύξηση της βιταμίνης D ορού στην ομάδα που ανταποκρίθηκε ήταν περίπου 2,5 φορές μεγαλύτερη από την ομάδα που δεν ανταποκρίθηκε.¹²³

	ΟΜΑΔΑ Α	ΟΜΑΔΑ Β
ΗΛΙΚΙΑ(έτη)	35.5±12.8	35.4±13.2
ΑΣΒΕΣΤΙΟ(mg/dl)	9.1 ± 0.4	9.1±0.3
ΥΠΟΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ(%)	16.9%	22.2%
ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗ(pmol/l)	49.7±48.6	37.3±30.7
ΦΩΣΦΟΡΟΣ(mg/dl)	3.4±0.6	3.7±0.7
ΒΙΤΑΜΙΝΗ 25(OH)D (nmol/l)	20.7±10.2	22.8±10.2
ΒΙΤΑΜΙΝΗ 25(OH)D<25 (nmol/l)	77.3%	55.5%

ΒΙΤΑΜΙΝΗ 25(OH)D<12 (nmol/l)	24.5%	22.2%
ΒΙΤΑΜΙΝΗ 25(OH)D ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ(nmol/l)	60.6±27.6	39.2±9.6
ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ 25(OH)D (nmol/l)	40.3±29.0	16.4±12.0

Πίνακας 3-2: Αποτελέσματα εργαστηριακού ελέγχου μεταξύ ομάδα ασθενών με Ινομυαλγία και Υγιών Μαρτύρων¹²³

Τα αποτελέσματα της τρέχουσας μελέτης έδειξαν ότι το 95,4% των ασθενών με διάχυτο μυοσκελετικό άλγος υπέφερε από έλλειψη βιταμίνης D και ο πόνος ανταποκρίθηκε στη λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D στους περισσότερους από τους ασθενείς. Σε ασθενείς που ανταποκρίνονται σε συμπληρώματα βιταμίνης D, ανιχνεύθηκε πιο αξιοσημείωτη αύξηση των συγκεντρώσεων βιταμίνης 25(OH)D στον ορό.¹²³

(Γ)Συνεχίζοντας στον έλεγχο του ρόλου της βιταμίνης D στην Ινομυαλγία, μια έρευνα διεξήχθη από τον Atalay Dogru και τους συνεργάτες του μέσω συμμετοχής 70 προεμμηνοπαυσιακών γυναικών που διαγνώστηκαν με Ινομυαλγία σύμφωνα με τα κριτήρια ταξινόμησης της Αμερικανικής Εταιρείας Ρευματολογίας του 2010¹²⁴ και και 65 υγιών μαρτύρων που αντιστοιχίστηκαν με βάση την ηλικία και το φύλο. Ασθενείς που είχαν επιπρόσθετες νοσολογικές καταστάσεις, όπως παχυσαρκία, ιστορικό καπνίσματος, ιστορικό χρήσης αλκοόλ, οστεοπόρωση και οστεοαρθρίτιδα, καθώς και εκείνοι με ιστορικό χρήσης φαρμάκων που μπορεί να επηρεάσουν τον μεταβολισμό του ασβεστίου, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Έγινε αιμοληψία των ασθενών κατά τον μήνα Αύγουστο - όποτε οι τιμές της βιταμίνης D αναμένεται να είναι και μεγαλύτερες οι οποίες και υπολογίστηκαν-.¹²⁵

Σε ασθενείς με ανεπάρκεια και έλλειψη βιταμίνης D χορηγήθηκε εβδομαδιαία δόση 50.000 IU βιταμίνης D για 12 εβδομάδες από το στόμα. Πριν από την αντικατάσταση βιταμίνης D, οι ασθενείς αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κλίμακες: FIQ, SF-36, VAS.^{109,110,122} Στην αρχή του τέταρτου μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας, μετρήθηκαν τα επίπεδα βιταμίνης D ορού. Παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα βιταμίνης D

όλων των ασθενών επέστρεψαν στο φυσιολογικό (≥ 30 ng/mL). Μετά τη θεραπεία, επαναλήφθηκε η βαθμολόγηση που πραγματοποιήθηκε πριν από τη θεραπεία. Συγκρίθηκαν τα επίπεδα βιταμίνης D των ασθενών πριν και μετά την αντικατάσταση. Εκτός από τις τιμές της βιταμίνης D επιπλέον λήφθηκαν και συγκρίθηκαν οι τιμές της παραθορμόνης, του φωσφόρου, αιμοσφαιρίνης και ασβεστίου και οι τιμές τους καταγράφονται στον κάτωθι πίνακα.¹²⁵

	ΟΜΑΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΟΜΑΔΑ ΜΑΡΤΥΡΩΝ
ΒΙΤΑΜΙΝΗ D n(%) >30 ng/mL	28 (40%)	32 (49.3%)
ΦΩΣΦΟΡΟΣ(mg/dL) (2.5– 4.5 mg/dL)	3.4±0.4	3.4±0.4
ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗ(ng/L) (12–65 ng/L)	53.4±18.4	41.8±12.2
ΑΣΒΕΣΤΙΟ (mg/dL) (8.8– 10.6 mg/dL)	9.3±0.4	9.4±0.3
ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ(g/dL) (12–16 g/dL)	12.9±0.7	12.6±0.6
ΑΛΚΑΛΙΚΗ ΦΩΣΦΑΤΑΣΗ (mg/dL) (2.5–4.5 mg/dL)	72.5±19.8	74.04±13.6

Πίνακας 3-3: Εργαστηριακός έλεγχος ασθενών σε σχέση με υγιείς μάρτυρες.¹²⁵

Παρατηρούμε λοιπόν ότι στην συγκεκριμένη μελέτη **οι ασθενείς με Ινομυαλγία έχουν σε μεγαλύτερο ποσοστό μειωμένες τιμές Βιταμίνης D από τους υγιείς μάρτυρες. Επίσης η μέση τιμή της παραθορμόνης των υγιών μαρτύρων αν και εντός φυσιολογικών ορίων παρουσιάζει μεγαλύτερη τιμή από τους υγιείς μάρτυρες.** Παρά ταύτα, μεταξύ ασθενών με χαμηλά και φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης D, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές τους στο FIQ και VAS. Δεν υπήρχε επιπλέον σημαντική διαφορά της ποιότητας ζωής των ασθενών με ανεπάρκεια Βιταμίνης D σε σύγκριση με αυτούς οι οποίοι είχαν φυσιολογικές τιμές. **Μετά τη θεραπεία με βιταμίνη D,**

παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στη λειτουργικότητα, την κοινωνική δραστηριότητα, την ψυχική υγεία, και την γενικότερη ποιότητα ζωής των ασθενών (SF-36). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στα επίπεδα σωματικού άλγους πριν και μετά τη θεραπεία. Έτσι φαίνεται ότι παρόλο που η ανεπάρκεια βιταμίνης D δεν παίζει ρόλο στην αιτιοπαθογένεση της Ινομυαλγίας, το θετικό αποτέλεσμα που παρατηρείται με την αντικατάσταση της βιταμίνης D είναι σημαντικό όσον αφορά την βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς και την αύξηση της κινητοποίησής του. Η αυξανόμενη ανεπάρκεια βιταμίνης D μαζί με την αυξημένη ακινητοποίηση, την κατάθλιψη και κατά συνέπεια τη μειωμένη έκθεση στον ήλιο στην νόσο μπορούμε να πούμε ότι προκαλούν έναν φαύλο κύκλο ώστε πιθανόν η υποκατάστασή της θα συμβάλει στην βελτίωση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης D.¹²⁵

3.1.2 Υπερπαραθυρεοειδισμός και Ινομυαλγία¹²⁶

Η Ινομυαλγία και ο υπερπαραθυρεοειδισμός μπορεί να παρουσιάσουν παρόμοια συμπτώματα (μυοσκελετικό άλγος, γνωστικές διαταραχές, αϋπνία, κατάθλιψη και άγχος), προκαλώντας δυσχέρεια στην διαφορική διάγνωση. Ο Πρωτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός (PHP), μια ασθένεια που προκαλείται από αυξημένη δραστηριότητα των υπερπαραθυρεοειδών αδένων και συνοδό υπερασβεστιαμία παρουσιάζει επιπολασμό στον γενικό πληθυσμό 0.3-0.5% και συσχετίζεται στο 85-90% των περιπτώσεων, με την παρουσία αδενώματος παραθυρεοειδών αδένων, που συμβαίνουν συχνότερα σε άτομα ηλικίας άνω των 50 ετών και στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, με επιπολασμό 0,78% για τον γενικό πληθυσμό. Αν και η κλινική έκφραση της νόσου ποικίλει, η ασυμπτωματική μορφή υπερασβεστιαμίας είναι η συχνότερη μορφή της νόσου (50-80%).¹²⁷

Η κόπωση, οι αρθραλγίες, οι μυαλγίες, οι διαταραχές του ύπνου, η κατάθλιψη, το άγχος και οι διαταραχές της μνήμης -τα οποία είναι κοινά συμπτώματα των ασθενών με Ινομυαλγία- αποτελούν μέρος των μη ειδικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με Πρωτοπαθή Υπερπαραθυρεοειδισμό(παρ' ότι ο τελευταίος όπως προαναφέρθηκε εμφανίζεται σε μεγαλύτερη ηλικία σε σύγκριση με την Ινομυαλγία). Ο ασυμπτωματικός Πρωτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός περιγράφεται ως η νοσολογική οντότητα με αυξημένα επίπεδα

παραθυροειδούς ορμόνης (PTH) και ασβεστίου χωρίς την παρουσία των κλασικών εκδηλώσεων της νόσου, για παράδειγμα, σοβαρή υπερασβεστιαμία, κυστική ινώδης οστείτιδα και προχωρημένη νεφρική νόσος.

Μια σύγχρονη, περιγραφική μελέτη που διενεργήθει από την Κλινική Ινομυαλγίας του Ρευματολογικού τμήματος του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Federal de Pernambuco (HC-UFPE) της Βραζιλίας κατά την περίοδο Αυγούστου 2011 έως Ιανουάριο 2012 είχε ως στόχο να διαπιστωθεί κατά πόσο ο ασυμπτωματικός πρωτοπαθής Υπερπαραθυροειδισμός σχετίζεται με την εμφάνιση της Ινομυαλγίας και την εκδήλωση των συμπτωμάτων. Για την είσοδο στη μελέτη, οι συμμετέχοντες θα πρέπει να είναι 20-55 ετών γυναίκες και να πληρούν τα κριτήρια ταξινόμησης και διάγνωσης της Ινομυαλγίας (FM Group) σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας (ACR). 11 Ασθενείς οι οποίοι αρνήθηκαν να υπογράψουν τη φόρμα συγκατάθεσης καθώς και αυτοί με προηγούμενη διάγνωση κακοήθειας, οστικών μεταστάσεων, κοκκιωματώδους και / ή μολυσματικών ασθενειών, νεφρικής νόσου, υπερθυροειδισμού, υποθυροειδισμού και ακρομεγαλίας, και επιπλέον ασθενείς που λαμβάνουν θειαζιδικά διουρητικά, λίθιο ή βρίσκονται σε θεραπεία υποκατάστασης με ασβέστιο και βιταμίνη D αποκλείστηκαν της μελέτης. Κατ' αυτόν τον τρόπο στην Ομάδα Α (FM Group) συμπεριελήφθησαν 100 ασθενείς. Εκτός από αυτήν την ομάδα, δείγματα 57 υγιών γυναικών με βάση τα ίδια κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν την ομάδα σύγκρισης (Ομάδα Β).

Στο τέλος της μελέτης, προσδιορίστηκε στο αίμα των συμμετεχόντων η τιμή του ασβεστίου, της Παραθορμόνης και της αλβουμίνης. Σε παρουσία υπολευκωματιναιμίας (τιμές <3,2 g / dL), το ασβέστιο ορού διορθώθηκε ακολουθώντας τον τύπο:

Διορθωμένο ασβέστιο (mg / dL) = Ολικό ασβέστιο (mg / dL) + 0,8 × [4 - λευκωματίνη (g / dL)]

Οι μεταβλητές που αξιολογήθηκαν στη μελέτη ορίστηκαν ως εξής:^{1,126}

- **Κατάθλιψη:** ένα υποκειμενικό αίσθημα θλίψης που διαγνώστηκε από ψυχίατρο ή σχετίζεται με θεραπεία με συγκεκριμένα φάρμακα
- **Κόπωση:** εύκολη κόπωση, λήθαργος χωρίς κλινικά συμπτώματα που δικαιολογούν άλλη συγκεκριμένη ασθένεια
- **Μυαλγία:** μυϊκός πόνος οπουδήποτε στο σώμα
- **Αρθραλγία:** μη φλεγμονώδη, επώδυνα συμπτώματα των αρθρώσεων
- **Συναισθηματική αστάθεια:** καταθλιπτικά συμπτώματα, άγχος, φόβο, ευερεθιστότητα ή νευρικότητα
- **Πονοκέφαλος:** κάθε πόνος που εμφανίζεται σε μία ή περισσότερες περιοχές του κρανίου
- **Μη αποδοτικός ύπνος:** αίσθημα κόπωσης κατά την αφύπνιση
- **Αλλαγές στη μνήμη:** δυσκολία συγκέντρωσης δραστηριοτήτων
- **Υπερπαραθυρεοειδισμός:** υπερασβεστιαμία (ασβέστιο > 10,3 mg / dL) και αυξημένες τιμές PTH (PTH > 69 pg / mL)
- **Υπερπαραθυρεοειδισμός με φυσιολογικές τιμές Ασβεστίου ορού:** υψηλή PTH (PTH > 69 pg / mL) με φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου στον ορό.

Με το πέρας της διενέργειας της έρευνας και σύμφωνα με τα κριτήρια του ορισμού του υπερασβεστιαμικού υπερπαραθυρεοειδισμού, ήταν δυνατή η διάγνωση της νόσου σε έξι ασθενείς (συχνότητα 6%) με Ινομυαλγία. Καμία γυναίκα δεν διεγνώσθη με την νόσο στην Ομάδα σύγκρισης, αλλά αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Ωστόσο, η συχνότητα του υπερπαραθυρεοειδισμού με φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου σε ασθενείς με Ινομυαλγία ήταν 17% στην Ομάδα Α έναντι 5,2% στην ομάδα σύγκρισης, γεγονός το οποίο ήταν στατιστικώς σημαντικό. Ο επιπολασμός των πιο κοινών συμπτωμάτων αυτών των δύο καταστάσεων ήταν παρόμοιες σε γυναίκες με Ινομυαλγία ανεξάρτητα από το αν είχαν αυξημένα επίπεδα παραθορμόνης ή όχι εκτός από την επιγαστραλγία η οποία ήταν παρούσα σε όλους τους ασθενείς με Ινομυαλγία και Πρωτοπαθή Υπερπαραθυρεοειδισμό σε αντίθεση με το 45.5% των ασθενών με Ινομυαλγία χωρίς Πρωτοπαθή Υπερπαραθυρεοειδισμό. Τέλος, οι μέσες τιμές ασβεστίου και παραθορμόνης σε ασθενείς με Ινομυαλγία ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Ωστόσο, τα επίπεδα παραθορμόνης στην ομάδα των ασθενών ήταν σημαντικά υψηλότερα(57.1

± 69.0 pg/ml) έναντι της ομάδας σύγκρισης (37.1 ± 19.0 pg/ml) παρ ότι βρίσκονται εντός φυσιολογικών ορίων.¹²⁶

Ο υπερπαραθυρεοειδισμός, παρ' ότι εμφανίζει συμπτώματα παρόμοια με αυτά της Ινομυαλγίας, έχει διαφορετική εξέλιξη και πρόγνωση, που μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερη νοσηρότητα και σοβαρές κλινικές επιπλοκές που μπορούν να προληφθούν με έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση. Αν και οι περισσότεροι ασθενείς με ασυμπτωματικό υπερπαραθυρεοειδισμό παρουσιάζουν μια σταθερή πορεία, περίπου στο 25% εξελίσσεται η νόσος κατά τον επανέλεγχο, υποδεικνύοντας ότι είναι σημαντικό να παρακολουθούνται οι ασθενείς που δεν υπέστησαν παραθυρεοειδεκτομή. Έτσι, με βάση αυτά τα αποτελέσματα που βρέθηκαν, η εργαστηριακή αξιολόγηση των επιπέδων ασβεστίου και παραθορμόνης στον ορό των ασθενών με Ινομυαλγία μπορεί σε οποιαδήποτε αλλαγή της κλινικής εικόνας να συσχετιστεί με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό ώστε να διερευνηθεί η πιθανότητα περαιτέρω νοσολογικών οντοτήτων.^{126,127}

3.1.3 Μοριακή συσχέτιση Ινομυαλγίας και Οστεοπόρωσης¹²⁸

Τόσο η Ινομυαλγία όσο και η Οστεοπόρωση, έχουν περιγραφεί -το καθένα ξεχωριστά- ως νοσολογικές οντότητες συνδεδεμένες όσον αφορά την έκφραση τους με έναν αριθμό βιοδεικτών, συμπεριλαμβανομένων των επιγενετικών δεικτών και των microRNAs (miRNAs), οι οποίοι ως γνωστόν παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης. Πιο συγκεκριμένα όσον αφορά τα miRNA, είναι γνωστό ότι αποτελούν μια κατηγορία μη κωδικοποιητικών RNA μήκους 18 έως 25 νουκλεοτιδίων, που ελέγχουν την έκφραση γονιδίων στο μετα-μεταγραφικό επίπεδο με το σχηματισμό ενός επαγόμενου από RNA συμπλέγματος που ρυθμίζει άμεσα τη γονιδιακή έκφραση των γονιδίων mRNA.¹²⁹

Τα miRNAs δύνανται να ρυθμίσουν περισσότερο από το 60% των γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες και επομένως εμπλέκονται στις περισσότερες βιολογικές διεργασίες.¹³⁰ Η επιγενετική κατέχει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό των οστών και την οστική ανακατασκευή. Μια μη φυσιολογική ρύθμιση μπορεί να προκαλέσει την

ανάπτυξη οστεοπόρωσης και έχει εντοπιστεί ένας ικανός αριθμός σχετιζόμενων miRNAs. Ομοίως, τα miRNAs έχουν μελετηθεί και περιγραφεί και στην Ινομυαλγία. Λαμβάνοντας υπόψη την ανάγκη για συγκεκριμένους βιοδείκτες για τη βελτίωση της διαχείρισης των δυο αυτών νοσολογικών οντοτήτων, τα κοινά miRNA μπορεί να παρέχουν στοιχεία όσον αφορά την μελλοντική πρόληψη και θεραπεία τα οποία περιγράφονται σε μια πρόσφατη ανασκόπηση στην οποία συμπεριλήφθηκαν 137 μελέτες (8 για την Ινομυαλγία και 129 για την οστεοπόρωση). Σε αυτές τις 137 δημοσιεύσεις, υπήρχαν συνολικά 189 miRNA στους πάσχοντες συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες: 46 miRNA σχετιζόμενα με την Ινομυαλγία και 166 παρατηρούμενα στην Οστεοπόρωση. Σε 45 από τα άρθρα, 23 miRNA ήταν κοινά για τα τις δυο παθήσεις. 14 άρθρα έδειχναν 7 κοινά miRNA που δεν ρυθμίζονται προς την ίδια κατεύθυνση και 40 άρθρα δείχνουν 16 miRNA που δεν ρυθμίζονται προς την αντίθετη κατεύθυνση. Όσον αφορά τα 14 άρθρα με τα κοινά miRNA συγκεκριμένα τα στοιχεία έδειξαν:¹²⁹

- **τρία miRNA ρυθμίστηκαν προς τα πάνω [(hsa-miR-9-(3p ή 5p), hsa-miR-128-(3p) και hsa-335- 5p]**
- **και τέσσερα υπορυθμίστηκαν [(hsa-miR-1-(3p), hsa-let-7a-(3p ή 5p), hsa -miR-29a-3p και hsa-miR-328-3p)]**

Τα χαρακτηριστικά τους περιγράφονται παρακάτω:

ΓΟΝΙΔΙΟ	ΝΟΣΟΣ	ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ
	Ινομυαλγία	<ul style="list-style-type: none"> • Διαφοροποίηση μυοβλαστών→ Μείωση του miR-1(-3p) μετά από μειωμένη φυσική δραστηριότητα σε ασθενείς λόγω του πόνου και των αυξημένων συμπτωμάτων κόπωσης. • Τροποποίηση της έκφρασης του νευροτροφικού παράγοντα (BDNF) που προέρχεται από τον εγκέφαλο→ Το BDNF στους σκελετικούς μυς αναστέλλει τη

		διαφοροποίηση των μυοβλαστών
miR-1(-3p)	Οστεοπόρωση	<ul style="list-style-type: none"> • Ισορροπία μεταξύ οστεογένεσης και λιπογένεσης μέσω της διαφοροποίησης των αρχέγονων μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων (MSC)→ Αυξημένη ρύθμιση του miR-1-3p κατά τη διάρκεια της οστεογένεσης και αντιθέτως μειωμένη κατά τη διάρκεια της λιπογένεσης. Η εκκρινόμενη πρωτεΐνη SFRP1 είναι άμεσος στόχος του miR-1-3p. Η αναστολή του miR-1-3p μειώνει τόσο τον οστικό σχηματισμό όσο και την οστική μάζα. • Ρύθμιση του γονιδίου της μυστατίνης→ Επίδραση στην υπερτροφία των μυών. • Μειωμένη/κατασταλμένη έκφραση φιμπρονεκτίνης 1, BDNF, Dickkopf 1 (DKK1) • Ρύθμιση έκφρασης RAB5C→ Το hsa-miR-1-3p και το mRNA στόχος του RAB5C μπορεί να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό των οστών της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. • Ρύθμιση μυογένεσης
	Ινομυαλγία	<ul style="list-style-type: none"> • Ρύθμιση της έκφρασης JAK2→ Το JAK2 είναι ζωτικής σημασίας για τη φλεγμονή που προκαλείται από τον άξονα IL6/JAK2/STAT3. Δυνατότητα μεταβολών στις φλεγμονώδεις διεργασίες μέσω της τροποποίησης του χολινεργικού συστήματος. • Αναστολή της διαφοροποίησης των

<p>miR-9(-3p or 5 p)</p>	<p>Οστεοπόρωση</p>	<p>μεσεγχυματικών κυττάρων προς την οστεοβλαστική σειρά→Η αναστολή της έκφρασης miR-9-5p προάγει την έκφραση της οστεοκαλσίνης, του Runx2 και της μορφογενετικής πρωτεΐνης 7 των οστών (BMP-7), ενισχύοντας την αύξηση της οστικής πυκνότητας και προωθώντας την επούλωση κατάγματος.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Αναστολή πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης των σκελετικών κυττάρων • Αναστολή των εκφράσεων γονιδίων που σχετίζονται με την διαφοροποίηση των πρόδρομων μεσεγχυματικών κυττάρων προς την οστεοβλαστική σειρά--? Άμεση σύνδεση με Wnt3a. Η υπερέκφραση Wnt3a ανέστρεψε εν μέρει τη ρυθμιστική επίδραση στην διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών κυττάρων προς οστεοβλάστες • Προώθηση της έκφρασης γονιδίων που σχετίζονται με την λιπογένεση
<p>miR-128-3p</p>	<p>Ινομυαλγία</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ανοδική ρύθμιση και συμμετοχή στην απόκριση του οξειδωτικού στρες→ Τροποποίηση του χολινεργικού συστήματος
	<p>Οστεοπόρωση</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Αναστολή διαφοροποίησης οστεοβλαστών→ Καθοδική ρύθμιση της έκφρασης του SIRT6
	<p>Ινομυαλγία</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ανοδική ρύθμιση κατά τη διάρκεια της γήρανσης σε ποντίκια και μείωση σε

miR-29a-3p		αρκετές παθολογίες, συμπεριλαμβανομένης της μυϊκής δυστροφίας τύπου 1
	Οστεοπόρωση	<ul style="list-style-type: none"> • Επαγωγή επιπέδων πρωτεΐνης β-κατενίνης → Ενεργοποίηση κανονικής σηματοδότησης του μονοπατιού Wnt/β-κατενίνης • Βασική ρύθμιση της έκφρασης κολλαγόνου
miR-328-3p	Ινομυαλγία	• Τροποποίηση του χολινεργικού συστήματος
	Οστεοπόρωση	• Αναστολή της διαφοροποίησης των οστεοβλαστών
let-7a(-3p or 5p)	Ινομυαλγία	• Καταστολή έκφρασης υποδοχέα μ-οπιοειδών → Ρύθμιση του ενδογενούς συστήματος των οπιοειδών και της ανοχής των οπιοειδών
	Οστεοπόρωση	• Μείωση ρύθμισης
miR-335-5p	Ινομυαλγία	• Μοναδικό miRNA που διέφερε σημαντικά συγκριτικά με την ομάδα υγιών μαρτύρων
	Οστεοπόρωση	<ul style="list-style-type: none"> • Ανοδική ρύθμιση στην οστεοπόρωση με παρουσία χαμηλής ενέργειας κατάγμάτων σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. • Ανοδική ρύθμιση στην οστεοπόρωση σε ασθενείς με σπονδυλικά κατάγματα/χαμηλή BMD σε σύγκριση με χαμηλή BMD/χωρίς κατάγματα καθώς και με τους υγιείς μάρτυρες

Πίνακας 3-4: Μοριακή Συσχέτιση Ινομυαλγίας και Οστεοπόρωσης ¹²⁸

Παρατηρούμε λοιπόν ότι με αυτά τα επτά κοινά miRNA να ρυθμίζονται προς τα πάνω ή προς τα κάτω προς την ίδια κατεύθυνση και στις δυο νοσολογικές οντότητες, η

πιθανότητα σύνδεσης μεταξύ της οδού Wnt/ β -κατενίνης και του χολινεργικού συστήματος θα μπορούσε να ανοίξει νέους δρόμους για έρευνα σχετικά με την πρόληψη και τη διαχείριση και των δύο παθολογικών οντοτήτων. Διάφορες προκλινικές μελέτες έχουν επισημάνει μια χολινεργική επαγωγή του μονοπατιού Wnt/ β -κατενίνης κατά τη διάρκεια λοίμωξης ή και ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι συντονισμένες δραστηριότητες μεταξύ των υποδοχέων ακετυλοχολίνης και της σηματοδότησης Wnt/ β -κατενίνης φαίνεται να διατηρούνται πειραματικά σε επίμυς. Φαίνεται ότι υπάρχει ένας χολινεργικός-Wnt άξονας σηματοδότησης, ο οποίος μπορεί να παρέμβει στη ρύθμιση της ομοιόστασης αλλά ακόμα δεν έχει ερευνηθεί επαρκώς όσον αφορά την Ινομυαλγία και την Οστεοπόρωση.

3.2 Μελέτες που δεν συσχετίζουν την Ινομυαλγία με την Οστεοπόρωση

(Α) Μια έρευνα που διεξήχθη στην Τουρκία περιελάμβανε τρεις ομάδες ασθενών: ασθενείς με Ινομυαλγία, ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα και υγιείς μάρτυρες.¹³¹ Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος και είναι γνωστό ότι τόσο η περιαρθρική όσο και η συστηματική οστεοπόρωση μπορεί να αναπτυχθεί κατά τη διάρκεια της νόσου. Επιπλέον η Ινομυαλγία εμφανίζεται συχνά σε ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα και η συνύπαρξη των δυο αυτών νοσολογικών οντοτήτων σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση λόγω λειτουργικής αναπηρίας.^{132,133} Ωστόσο, δεν είναι γνωστό εάν σε ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα η ύπαρξη και Ινομυαλγίας μπορεί έχει κάποια αυξημένη επίδραση στην ανάπτυξη οστεοπόρωσης το οποίο εξετάζεται στην συγκεκριμένη έρευνα.¹³¹

Στην έρευνα συμπεριελήφθησαν Συμπεριλάβαμε 56 ασθενείς με Ινομυαλγία και 52 ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα που παρακολουθούνταν στο Ρευματολογικό Τμήμα της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Trakya.¹³¹ Χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια ACR του 1987 για την διάγνωση της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας και τα κριτήρια της Αμερικανικής Εταιρείας Ρευματολογίας του 1990 για την διάγνωση της Ινομυαλγίας.^{17,134} Εκ των ασθενών με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα 23 πληρούσαν τα κριτήρια για χρόνια διάχυτο μυοσκελετικό άλγος της Αμερικανικής Εταιρείας Ρευματολογίας του 1990. Τριάντα επτά υγιείς γυναίκες θεωρήθηκαν ως ομάδα ελέγχου. Από την έρευνα

αποκλείστηκαν τα άτομα που χρησιμοποιούσαν αντιοστεοπορωτική αγωγή, από του στόματος αντισυλληπτικά ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, οι ασθενείς με γνωστή δυσλειτουργία του θυρεοειδούς ή των παραθυρεοειδών αδένων. Όλοι οι συμμετέχοντες υπεβλήθησαν σε:¹³¹

1. Λήψη ιατρικού ιστορικού
2. Κλινική εξέταση μυοσκελετικού
3. Έλεγχο για τα 18 σημεία τάσης (tender points) όπως αυτά ορίζονται από την Αμερικανική Εταιρεία Ρευματολογίας για την διάγνωση της Ινομυαλγίας
4. Εργαστηριακός έλεγχος Ταχύτητας Καθίζησης Ερυθρών (ΤΚΕ), Ρευματοειδούς Παράγοντα (RF) και C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP)
5. Στις ομάδες των ασθενών αξιολόγηση του άλγους και τις κόπωσης με την κλίμακα αξιολόγησης VAS και αξιολόγηση της λειτουργικότητας με το FIQ score ^{109,110}
6. Έλεγχος πρωινής δυσκαμψίας
7. Μέτρηση οστικής πυκνότητας με την μέθοδο DEXA τόσο στην Οσφυϊκή Μοίρα της Σπονδυλικής Στήλης όσο και στον αυχένα του Μηριαίου

Τα ευρήματα της συγκεκριμένης έρευνας έδειξαν τα εξής:¹³¹

- Το VAS score¹¹⁰ ήταν σημαντικά υψηλότερο σε ασθενείς με Ινομυαλγία σε σχέση με τις άλλες δυο ομάδες
- Η μείωση του T-score ήταν στατιστικά σημαντική σε ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα σε σχέση με τους ασθενείς με Ινομυαλγία και τους υγιείς μάρτυρες. Η οστική πυκνότητα δεν είχε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις τρεις ομάδες.
- Η οστική πυκνότητα σε ασθενείς με Ινομυαλγία δεν είχε διαφορά είτε ήταν σε οποιαδήποτε αγωγή για την νόσο τους είτε όχι
- Η κλίμακα αξιολόγησης VAS και το FIQ score ήταν μεγαλύτερα σε ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα αν έπασχαν και από Ινομυαλγία
- Οι ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα δεν είχαν στατιστική σημαντική διαφορά στην οστική πυκνότητα είτε είχαν και Ινομυαλγία είτε όχι
- Σε ασθενείς με Ινομυαλγία η οστική πυκνότητα ήταν μειωμένη όσο μεγαλύτερες ήταν οι αξιολογήσεις για τα επίπεδα του άλγους

- Η χρήση στεροειδών επί Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας σχετιζόταν με μικρότερες τιμές οστικής πυκνότητας

(B) Ο Jacobsen S και η ομάδα του βασίστηκαν στο δεδομένο ότι η σωματική αδράνεια επιταχύνει την οστική απώλεια για να ελέγξουν κατά πόσο η οστική πυκνότητα των ασθενών με Ινομυαλγία δύναται να επηρεαστεί. Δεδομένου ότι οι ασθενείς με ινομυαλγία είναι συνήθως σωματικά ανενεργοί, η οστική μάζα και οι δείκτες του μεταβολισμού των οστών προσδιορίστηκαν σε 12 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ινομυαλγία σε σύγκριση με μια αντίστοιχη ομάδα ελέγχου υγιών γυναικών. Συγκεκριμένα ελέγχθησαν η οστική πυκνότητα με μέθοδο DEXA τόσο στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης όσο και στον αυχένα του μηριαίου, τα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης, οστεοκαλσίνης, ιονισμένου ασβεστίου και φωσφόρου στον ορό καθώς και οι τιμές της υδροξυπρολίνης, του ασβεστίου και της κρεατινίνης στα ούρα. Η οστική πυκνότητα και ο αιματολογικός εργαστηριακός έλεγχος δεν είχαν κάποια διαφοροποίηση ανάμεσα στις δυο ομάδες. Όσον αφορά τον βιοχημικό έλεγχο στα ούρα ανευρέθησαν αυξημένες τιμές υδροξυπρολίνης και ασβεστίου και μειωμένες τιμές κρεατινίνης. Το γεγονός αυτό πιθανώς αντανακλά χαμηλότερη φυσική δραστηριότητα στους ασθενείς με ινομυαλγία. Έτσι η συγκεκριμένη έρευνα δεν δείχνει ότι η οστική μάζα γενικά δεν επηρεάζεται σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ινομυαλγία. ¹³⁵

(Γ) Μια μελέτη που έγινε από τον Zerahn B και τους συνεργάτες του χρησιμοποίησε την μέθοδο της ποσοτικής υπερηχοτομογραφίας πτέρνης (QUS) για την μέτρηση της οστικής πυκνότητας σε ένα σχετικά μεγαλύτερο δείγμα ασθενών από τα σύνηθη παρατηρηθέντα στις σχετικές με την Ινομυαλγία και την Οστεοπόρωση έρευνες. Συγκεκριμένα συμμετείχαν 257 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (116 γυναίκες με Ινομυαλγία και 141 υγιείς μάρτυρες αντίστοιχης μέσης ηλικίας). Εκτός της οστικής πυκνότητας στους πάσχοντες υπολογίστηκε και η μυική ισχύ των απαγωγών του μηριαίου. Τα αποτελέσματα ανάμεσα στις δυο ομάδες έδειξαν ότι δεν υπήρχε κάποια διαφορά όσον αφορά την οστική πυκνότητα αλλά οι ασθενείς με Ινομυαλγία είχαν μικρότερο ύψος και αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος (το οποίο οδηγούσε σε μικρότερη αναλογία οστικής πυκνότητας/χιλιόγραμμο σωματικού βάρους στους ασθενείς με Ινομυαλγία). Η τιμή της οστικής πυκνότητας δεν σχετίστηκε με την μυική ισχύ των απαγωγών του ισχίου.

Συμπερασματικά, οι ασθενείς με Ινομυαλγία διατηρούν φυσιολογικά επίπεδα οστικής μάζας στην πτέρνα παρά το χαμηλό επίπεδο σωματικής δραστηριότητας που αναφέρουν οι ίδιοι όμως οι ασθενείς αυτοί ήταν παχύσαρκοι σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ώστε μπορούμε να σκεφτούμε ότι αυτή η παχυσαρκία αυξάνει το φορτίο στην πτέρνα και μπορεί να διατηρήσει την οστική μάζα.¹²⁴

(Δ) Ο Warner και οι συνεργάτες του βασιζόμενοι στο ότι διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D προκαλεί διάχυτο μυοσκελετικό άλγος προέβησαν στην διενέργεια μιας έρευνας όπου συνέκριναν τις τιμές των επιπέδων βιταμίνης D σε ασθενείς με διάχυτο μυοσκελετικό πόνο σε σχέση με υγιείς μάρτυρες καθώς και αξιολόγησαν της επίδραση της θεραπείας με βιταμίνη D σε καταστάσεις διάχυτου μυοσκελετικού άλγους. Στην συγκεκριμένη έρευνα 184 ασθενείς με διάχυτο πόνο και 104 με οστεοαρθρίτιδα συμμετείχαν στη μελέτη. Αρχικά προσδιορίστηκαν σε όλους τα επίπεδα 25 (OH) Vit D. Οι ασθενείς με διάχυτο μυοσκελετικό άλγος και επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D ≤ 20 ng/mL τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε εικονικό φάρμακο ή εργοκαλσιφερόλη 50.000 IU μία φορά την εβδομάδα για σύνολο 3 μηνών. Για την αξιολόγηση του πόνου που χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο VAS. Τα μέσα επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D δεν διέφεραν μεταξύ των δυο ομάδων ούτε το ποσοστό των ασθενών σε κάθε ομάδα με επίπεδα βιταμίνης D ≤ 20 ng/mL είχε στατιστική διαφορά (29% των ασθενών με Ινομυαλγία σε σύγκριση με 20% υγιών μαρτύρων). Πενήντα ασθενείς με διάχυτο πόνο που είχαν επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D ≤ 20 ng/mL τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν βιταμίνη D ή εικονικό φάρμακο για 3 μήνες. Η θεραπεία με βιταμίνη D δεν είχε καμία επίδραση στον πόνο σύμφωνα με το VAS score¹¹⁰ σε σύγκριση με την έναρξη ή στους 3 μήνες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Έτσι μέσα από αυτή την έρευνα η ομάδα των επιστημόνων κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D δεν σχετίζονται με διάχυτο μυοσκελετικό πόνο και πως η θεραπεία με βιταμίνη D δεν μειώνει τον πόνο σε ασθενείς με διάχυτο πόνο που έχουν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D.

136

(Ε) Όπως έχουμε πολλάκις αναφέρει έχουν δημοσιευθεί αντιφατικά δεδομένα σχετικά με την πιθανή συσχέτιση μεταξύ Ινομυαλγίας και οστεοπόρωσης ή υποβιταμίνωσης D.

Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί σε δείγματα μικρού μεγέθους και έχουν αποκλειστεί μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Με αυτά τα δεδομένα ο Mateos και οι συνεργάτες του αποφάσισαν να μελετήσουν αυτή τη συσχέτιση σε ένα μεγαλύτερο δείγμα ασθενών με ινομυαλγία συμπεριλαμβανομένων τόσο προ- όσο και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. 205 ασθενείς επιλέχθηκαν από κλινική που ειδικεύεται στην ινομυαλγία και άλλοι 205 υγιείς μάρτυρες. Οι ασθενείς αντιστοιχίστηκαν με τους υγιείς μάρτυρες ανά ηλικία και ανάλογα με την εποχή του έτους που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη. Η οστική πυκνότητα τόσο στην Οσφυϊκή Μοίρα της Σπονδυλικής Στήλης όσο και στον αυχένα του μηριαίου μετρήθηκε με την μέθοδο DEXA. Προσδιορίστηκαν επίσης οι τιμές στον ορό των Vit 25(OH)D, της παραθορμόνης (PTH), του P1NP και του CTX. Τα αποτελέσματα της έρευνας ήταν τα εξής:¹³⁷

1. Καμία στατιστική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα των ασθενών και αυτή των υγιών μαρτύρων στην οστική πυκνότητα (ούτε στην Σπονδυλική Στήλη, ούτε στο μηριαίο)
2. Οι τιμές της Βιταμίνης D ήταν πανομοιότυπες
3. Οι ασθενείς με Ινομυαλγία δεν παρουσίαζαν άνοδο των τιμών της βιταμίνης D κατά τους καλοκαιρινούς μήνες σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες
4. Η PTH δεν παρουσίασε εποχιακές αλλαγές, αλλά κατά μέσο όρο ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με Ινομυαλγία. Το P1NP ή το CTX ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες.

Συμπερασματικά, δεν βρέθηκαν διαφορές στην οστική πυκνότητα μεταξύ ασθενών και μαρτύρων. Όσον αφορά την Vit 25(OH)D, παρατηρήθηκε έλλειψη της αναμενόμενης καλοκαιρινής ανόδου του. Είναι αμφίβολο αν αυτό έχει κάποια ομοιοστατική συνέπεια. Θεωρήθηκες κατά βάση ότι η συσχέτιση που αναφέρεται σε άλλες μελέτες είναι απλώς περιστασιακή και δεν οφείλεται στα εγγενή χαρακτηριστικά αυτών των διαταραχών.¹³⁷

(ΣΤ) Όπως αναφέρθηκε βαθμός της λειτουργικής έκπτωσης που παρατηρείται σε ασθενείς με Ινομυαλγία είναι παρόμοιος με αυτόν που παρατηρείται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ρευματοειδής αρθρίτιδα γεγονός το οποίο πιθανόν να σχετίζεται με

αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης οστεοπόρωσης -όπως ακριβώς συμβαίνει σε ασθενείς με Ινομυαλγία-¹³² Επίσης, όπως γνωρίζουμε ο ρυθμός οστικής απορρόφησης και οστικής παραγωγής μπορούν να προσδιοριστούν έμμεσα μέσω της μέτρησης της συγκέντρωσης διαφόρων παραμέτρων τόσο στον ορό όσο και στα ούρα. Οι προσδιοριζόμενοι δείκτες είναι ένζυμα που εμπλέκονται στην οστική ανακατασκευή ή συστατικά της οστικής μήτρας που απελευθερώνονται στην κυκλοφορία κατά τον σχηματισμό ή την απορρόφηση των οστών.

138

Η ινομυαλγία είναι μια νόσος που επηρεάζει κυρίως το γυναικείο φύλο. Η οστική υγεία είναι εξαρτώμενη σε μεγάλο βαθμό από τα οιστρογόνα τα οποία επηρεάζονται στις γυναίκες κατά την εμμηνόπαυση. Παρ' ότι αυτές οι ορμονικές μεταβολές είναι αλληλένδετες σε μεγάλο ποσοστό με την πρόκληση μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης μια πιθανή έρευνα συσχέτισης της ινομυαλγίας με το ορμονικό προφίλ εκάστοτε ασθενούς είναι σε αρχικό στάδιο. Η λειτουργία του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος συζητήθηκε νωρίτερα καθώς η Ινομυαλγία θεωρείται ως διαταραχή που σχετίζεται με έκλυση του άγχους και έχουν ανευρεθεί διάφορες ανωμαλίες του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων που οδηγεί σε μειωμένη λειτουργία αυτού. Με βάση τις συγκεκριμένες διαπιστώσεις στην συγκεκριμένη μελέτη οι ερευνητές προέβησαν σε έλεγχο της οστεοκαλσίνης ορού και του CTx σε ασθενείς με Ινομυαλγία και σε πιθανές συσχετίσεις μεταξύ των οστών των τιμών της παραθορμόνης και τις ορμόνες του άξονα Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων.¹³⁸

Στην έρευνα συμμετείχαν συνολικά 81 άτομα γυναικείου φύλου και μέσης ηλικίας 49.5 ετών που άνηκαν στην Καυκάσια φυλή: 40 πάσχοντες από Ινομυαλγία(μέσος χρόνος από την διάγνωση της νόσου τα 8.1 χρόνια) και 41 υγιείς μάρτυρες. Η ομάδα των ασθενών πληρούσαν τα κριτήρια διάγνωσης της Αμερικανικής Εταιρείας Ρευματολογίας όσον αφορά την Ινομυαλγία και παρουσίαζαν τα βασικά χαρακτηριστικά της νόσου τα τυπικά χαρακτηριστικά της νόσου (χρόνιος πόνος, κόπωση, διαταραχές του ύπνου και της διάθεσης, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου). ¹Ασθενείς με σοβαρές συννοσηρότητες (λοιμώξεις, ενδοκρινικές διαταραχές, νευρολογικές διαταραχές, ηπατική δυσλειτουργία,

λοιπές ρευματολογικές νόσους) και μείζονες ψυχιατρικές διαταραχές, καπνίστριες, συστηματικές λήπτριες αλκοόλ, ασθενής υπό αγωγή με οποιοδήποτε σκεύασμα δύναται να επηρεάσει τον οστικό μεταβολισμό και εγκυμονούσες αποκλείστηκαν από την έρευνα. Ο εργαστηριακός έλεγχος περιελάμβανε την γενική αίματος, τις θυρεοειδικές ορμόνες, τα αντιπυρηνικά αντισώματα, τις συγκεντρώσεις ηλεκτρολυτών (ασβεστίου και φωσφόρου), την αλκαλική φωσφατάση, την αλβουμίνη, την ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων, την οστεοκαλσίνη, το CTx, την παραθορμόνη (PTH), την τεστοστερόνη, τα οιστρογόνα, την προλακτίνη, την FSH, την LH καθώς και το ασβέστιο ούρων. Όλα τα δείγματα ελήφθησαν νωρίς πρῶι. Οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ήταν στην ωοθυλακική φάση του εμμηνορρυσιακού τους κύκλου. Επίσης έγινε απεικονιστικός έλεγχος με ακτινογραφίες θώρακος, άκρας χειρός, άκρου ποδός και ιερολαγονίων αρθρώσεων ο οποίος ήταν φυσιολογικός σε όλες της συμμετέχουσες. Τέλος το ερωτηματολόγιο VAS¹¹⁰ χρησιμοποιήθηκε ως εργαλείο για την αξιολόγηση της έντασης του πόνου καθώς και της κόπωσης.¹³⁸

Τα αποτελέσματα της έρευνας δεν έδειξαν κάποια συσχέτιση μεταξύ των συμπτωμάτων της νόσου ή της έντασής τους και το ορμονικό προφίλ τους, τις ορμονικές μεταβολές ή και τις διαταραχές του άξονα Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Παραθορμόνης. Ωστόσο, αναδείχθησαν αρκετές ορμονικές διαταραχές → χαμηλότερα επίπεδα CTx ορού, οιστρογόνων, παραθορμόνης και προλακτίνης από και υψηλότερα επίπεδα LH και FSH ορού συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Δεν υπάρχει λοιπόν -ακόμα τουλάχιστον- εξήγηση για το αν η υψηλότερη συχνότητα της Ινομυαλγίας στο γυναικείο φύλο, θα μπορούσε να υποδηλώνει ότι οι ορμόνες του φύλου μπορεί να έχουν ρόλο στην έκφραση της νόσου. Δηλαδή, μπορούμε να πούμε ότι γενικά η έρευνα έδειξε ότι οι ασθενείς έχουν μειωμένη οστική απορρόφηση με φυσιολογική οστική παραγωγή σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Το γεγονός αυτό όμως δεν σχετίστηκε με πολλαπλές ορμονικές διαταραχές που έχουν παρατηρηθεί στους ασθενείς με Ινομυαλγία ούτε με την ένταση του άλγους και των συμπτωμάτων κόπωσης.¹³⁸

3.3 Μετα-ανάλυση όσον αφορά την σχέση Ινομυαλγίας με Οστεοπόρωση

Μια μετα-ανάλυση που δημοσιεύτηκε το 2017 στο περιοδικό της Κλινικής Ρευματολογίας από τον Lee και τους συνεργάτες του περιελάμβανε 12 έρευνες όπου γινόταν σύγκριση της οστικής πυκνότητας μεταξύ ασθενών με Ινομυαλγία και υγιών μαρτύρων. Οι μελέτες περιελάμβαναν 695 ασθενείς με Ινομυαλγία και 784 υγιείς μάρτυρες. Οι συμμετέχοντες ταξινομήθηκαν επιπλέον σε υποομάδες με βάση την εθνικότητα, την ηλικία, την εμμηνόπαυση, το φύλο, την θέση μέτρησης της οστικής πυκνότητας και την μέθοδο μέτρησης της οστικής πυκνότητας. Έτσι ανάλογα με την εκάστοτε υποομάδα διαπιστώθηκαν τα κάτωθι ευρήματα:¹³⁹

- **Εθνικότητα:** Όσον αφορά τον πληθυσμό των Καυκάσιων που μελετήθηκε η οστική πυκνότητα ήταν στατιστικά μειωμένη σε ασθενείς με Ινομυαλγία σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Αυτή η διαπίστωση όμως δεν ίσχυε σε πληθυσμό Ασιατών.
- **Ηλικία-Φύλο-Εμμηνόπαυση:** Σημαντικά χαμηλότερη οστική πυκνότητα ανευρέθει στις γυναίκες με Ινομυαλγία αλλά όχι στην προεμμηνόπαυσιακή ομάδα καθώς και στην ομάδα των συμμετεχόντων που ήταν άνω των 50 ετών.
- **Θέση μέτρησης οστικής πυκνότητας:** Στατιστικά σημαντική φάνηκε πως είναι η μείωση της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης σε ασθενείς με Ινομυαλγία σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Αυτό δεν ίσχυε για την περιοχή του αυχένα του μηριαίου καθώς και την περιτροχαντήρια περιοχή.
- **Μέθοδος μέτρησης οστικής πυκνότητας:** Όσον αφορά την μέθοδο μέτρησης της οστικής πυκνότητας χαμηλότερη τιμή στους ασθενείς με Ινομυαλγία σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες ανευρέθη με την μέθοδο απορροφησιομετρίας διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων Χ (DEXA) αλλά όχι με την μέθοδο της ποσοτικής υπερηχοτομογραφίας (QUS).

Ερευνητές του Τμήματος Ιατρικής, του Ιατρικού Κέντρου Bassett στο Πανεπιστήμιο Κολούμπια συνέλεξαν στοιχεία ώστε να προβούν στην δημοσίευση μιας μετα-ανάλυσης που ελέγχει κατά πόσο η οστική πυκνότητα είναι μειωμένη σε ασθενείς με Ινομυαλγία. Η αρχική υπόθεση των ερευνητών είναι ότι η Ινομυαλγία, που είναι μια νόσος που

χαρακτηρίζεται από περιορισμένη φυσική δραστηριότητα, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης με δεδομένο ότι αρκετές μελέτες έχουν βρει μειωμένη οστική πυκνότητα σε διαφορετικές ανατομικές θέσεις όπως στο ισχίο, στην πηχεοκαρπική και την σπονδυλική στήλη σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με Ινομυαλγία. Παρ' όλα αυτά στον αντίποδα υπήρχαν έρευνες που δεν βρήκαν κάποια συσχέτιση μεταξύ των δυο νοσολογικών οντοτήτων. Έτσι, πραγματοποιήθηκε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση μεταξύ μελετών που πραγματοποιήθηκαν έως τον Μάιο του 2016. Το κριτήριο συμπερίληψης ήταν η συσχέτιση μεταξύ Ινομυαλγίας και οστικής πυκνότητας σε ενήλικα άτομα. Η Ινομυαλγία διαγνώστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας του 2010 για τη διάγνωση του συνδρόμου Ινομυαλγίας. Η οστική πυκνότητα μετρήθηκε τόσο στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης όσο και στον αυχένα του μηριαίου με μέθοδο απορροφησιομετρίας διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων Χ (DEXA). Το σύνολο των μελετών ήταν 4 και τα άτομα που συμμετείχαν σε αυτές 680 στο σύνολό τους. Στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (O2–O4), η οστική πυκνότητα είναι σημαντικά και στατιστικά σημαντικά μειωμένη σε ασθενείς με Ινομυαλγία σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Όσον αφορά αυχένα του μηριαίου, η οστική πυκνότητα δεν είναι σημαντικά μειωμένη σε ασθενείς με Ινομυαλγία σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Στην συγκεκριμένη ανασκόπηση λοιπόν, οι συγγραφείς παρατηρώντας ότι η οστική πυκνότητα στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης είναι μειωμένη στους ασθενείς με Ινομυαλγία σε σύγκριση με τα υγιή άτομα, καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με Ινομυαλγία θα πρέπει να αξιολογούνται για κίνδυνο οστεοπόρωσης.¹⁴⁰

Ο πόνος είναι το κύριο χαρακτηριστικό της Ινομυαλγίας. Το δεύτερο συχνότερο χαρακτηριστικό με παρουσία στους μισούς τουλάχιστον ασθενείς είναι η παρουσία κατάθλιψης. Μια μετα-ανάλυση που διενεργήθει στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Lübeck της Γερμανίας ο στόχος αυτής ήταν να αξιολογηθεί κατά πόσο ασθενείς με κατάθλιψη έχουν μειωμένη οστική πυκνότητα. Η έρευνα αυτή περιελάμβανε ανθρώπινες μελέτες σε άνδρες και γυναίκες που πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια:¹⁴¹

- 1. Εκτίμηση της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, στο μηριαίο οστό ή στον αυχένα του μηριαίου.**

2. Σύγκριση της οστικής πυκνότητας μεταξύ των καταθλιπτικών ατόμων και της υγιούς ομάδας ελέγχου.
3. Μέτρηση της οστικής πυκνότητας χρησιμοποιώντας την μέθοδο DEXA.

Από την βάση δεδομένων, εντοπίστηκαν είκοσι μία μελέτες, που συμμετείχαν 1842 άτομα με κατάθλιψη και 17.401 χωρίς. Από τις 21 μελέτες, οι πέντε περιελάμβαναν γυναίκες και άνδρες, 13 μόνο γυναίκες και τρεις μόνο άνδρες συμμετέχοντες. Σε 18 από τις 21 μελέτες είχε μετρηθεί η οστική πυκνότητα στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης με 4 από αυτές να παρουσιάζουν ξεχωριστά τα στοιχεία για τα δυο φύλα. Από την άλλη σε 12 μελέτες είχε ελεγχθεί η οστική πυκνότητα του αυχένα του μηριαίου με 3 εξ αυτών να έχουν ξεχωριστά στοιχεία ανάμεσα σε άντρες και γυναίκες. Τέλος, 11 μελέτες εξέτασαν το συνολικό το μηριαίο. Σε 2 μελέτες, τα δεδομένα για γυναίκες και άνδρες παρουσιάστηκαν ξεχωριστά. Τα αποτελέσματα ήταν τα εξής:¹⁴¹

1. ΜΕΛΕΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΗΣ ΣΤΗΛΗΣ

- Για τις γυναίκες, 11 μελέτες περιέγραφαν είτε μειωμένη είτε αμετάβλητη οστική πυκνότητα και 5 μελέτες να έδειχναν αυξημένη οστική πυκνότητα. Στατιστικά η συνολική BMD ήταν σημαντικά χαμηλότερη στις καταθλιπτικές γυναίκες από ότι στις μη καταθλιπτικές γυναίκες.
- Για τους άνδρες, πέντε μελέτες να αναφέρουν είτε μειωμένη είτε αμετάβλητη οστική πυκνότητα και μία μελέτη έδειχνε αυξημένη οστική πυκνότητα. Στατιστικά η συνολική οστική πυκνότητα δεν ήταν σημαντικά διαφορετική σε καταθλιπτικούς και μη καταθλιπτικούς άνδρες.
- Σε 10 μελέτες εξετάστηκαν μόνο προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Επτά μελέτες αναφέρουν είτε μειωμένη είτε αμετάβλητη οστική πυκνότητα και τρεις μελέτες δείχνουν αυξημένη οστική πυκνότητα. Η συνολική οστική πυκνότητα ήταν σημαντικά διαφορετική σε καταθλιπτικές και μη καταθλιπτικές προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

2. ΜΕΛΕΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΟΛΟΚΛΗΡΟΥ ΤΟΥ ΜΗΡΙΑΙΟΥ

- Δώδεκα μελέτες αναφέρουν είτε μειωμένη είτε αμετάβλητη οστική πυκνότητα και μία μελέτη έδειξε αυξημένη οστική πυκνότητα. Η συνολική οστική πυκνότητα ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους καταθλιπτικούς από ό,τι στους μη καταθλιπτικούς συμμετέχοντες
- Για τις γυναίκες, έξι μελέτες περιγράφουν είτε μειωμένη είτε αμετάβλητη οστική πυκνότητα και μία μελέτη δείχνει αυξημένη οστική πυκνότητα. Η συνολική οστική πυκνότητα όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετική σε καταθλιπτικές και μη καταθλιπτικές γυναίκες
- Για τους άνδρες, πέντε μελέτες αναφέρουν είτε μειωμένη είτε αμετάβλητη οστική πυκνότητα. Η συνολική οστική πυκνότητα ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους καταθλιπτικούς σε σχέση με τους μη καταθλιπτικούς άνδρες
- Σε τέσσερις μελέτες, εξετάστηκαν μόνο προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες. Τρεις εξ αυτών αναφέρουν είτε μειωμένη είτε αμετάβλητη οστική πυκνότητα και μία μελέτη έδειξε αυξημένη οστική πυκνότητα. Παρ' όλα αυτά η συνολική οστική πυκνότητα δεν ήταν σημαντικά διαφορετική σε καταθλιπτικές και μη καταθλιπτικές γυναίκες

3. ΜΕΛΕΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΑΥΧΕΝΑ ΤΟΥ ΜΗΡΙΑΙΟΥ

- Για τις γυναίκες, εννέα μελέτες αναφέρουν είτε μειωμένη είτε αμετάβλητη οστική πυκνότητα και τρεις μελέτες δείχνουν αυξημένη οστική πυκνότητα. Στατιστικά η συνολική οστική πυκνότητα ήταν σημαντικά χαμηλότερη στις καταθλιπτικές από ότι στις μη καταθλιπτικές γυναίκες.
- Για τους άνδρες, τρεις μελέτες αναφέρουν είτε μειωμένη είτε αμετάβλητη οστική πυκνότητα. Στατιστικά η συνολική οστική πυκνότητα δεν ήταν σημαντικά διαφορετική σε καταθλιπτικούς και μη καταθλιπτικούς
- Σε οκτώ μελέτες εξετάστηκαν μόνο προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες. Έξι μελέτες αναφέρουν είτε μειωμένη είτε αμετάβλητη οστική πυκνότητα και δύο μελέτες

δείχνουν αυξημένη. Ωστόσο, η συνολική οστική πυκνότητα δεν ήταν σημαντικά διαφορετική σε καταθλιπτικές και μη προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Συνολικά, η μετα-ανάλυση δείχνει ότι η μείζονα καταθλιπτική διαταραχή σχετίζεται με εμφάνιση χαμηλής οστικής πυκνότητας. Συγκεντρωτικά δεδομένα από άνδρες και γυναίκες δείχνουν ότι η οστική πυκνότητα και στις τρεις εξεταζόμενες θέσεις (οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, μηριαίο οστό και αυχένα του μηριαίου) είναι μειωμένη - με μικρές διαφοροποιήσεις-. Η εξέταση ανδρών και γυναικών δείχνει χαμηλή οστική πυκνότητα στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και στο μηριαίο οστό στις γυναίκες και χαμηλή οστική πυκνότητα στον αυχένα του μηριαίου στους άνδρες, η οποία μπορεί να αντιστοιχεί σε διαφορετικό μοτίβο. Ωστόσο, σημειώνεται ότι τα αποτελέσματα μπορεί να είναι απότοκο του υψηλότερου αριθμού καταθλιπτικών γυναικών (1341) σε σχέση με τους καταθλιπτικούς άνδρες (501) που εξετάστηκαν στις μελέτες.¹⁴¹

Συμπεράσματα

Η παραπάνω εργασία παρατηρούμε ότι αναδεικνύει διαφορούμενα αποτελέσματα όσον αφορά την συσχέτιση μεταξύ Ινομυαλγίας και Οστεοπόρωσης. Παρατηρούμε ότι οι περισσότερες διενεργηθείσες μελέτες εστιάζουν κυρίως στην συσχέτιση των τιμών Βιταμίνης D και οστικής πυκνότητας σε ασθενείς με Ινομυαλγία τείνοντας μάλλον συχνότερα σε μια αδρή συσχέτιση τιμών Βιταμίνης D και οστικής πυκνότητας ασθενών με Ινομυαλγία με τον μελλοντικό κίνδυνο ανάπτυξης οστεοπόρωσης. Παρά ταύτα ειδικά όσον αφορά τις τιμές οστικής πυκνότητας παρατηρούμε ότι τα αποτελέσματα είναι μη ειδικά όσον αφορά τις στατιστικά σημαντικές διαφορές σε διάφορα μέρη του σώματος (ισχίο, οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης, αντιβράχιο και πτέρνας) αναλόγως την έρευνα που έχει διενεργηθεί με περισσότερα στοιχεία να περιγράφονται συγκεντρωτικά στην μετα-ανάλυση που παρατίθεται ανωτέρω.¹³⁹ Άλλη μια παρατήρηση είναι ότι οι περισσότερες έρευνες περιελάμβαναν μικρό δείγμα συμμετεχόντων. Είναι σημαντικό στο μέλλον να διενεργηθούν περισσότερες μελέτες για την σχέση Ινομυαλγίας και Οστεοπόρωσης καθώς αποτελούν δυο νόσους του μυοσκελετικού που είναι αρκετά συχνές και επηρεάζουν την καθημερινότητα και την νοσηρότητα του ατόμου σε μεγάλο βαθμό ώστε με βάση αυτές να έχουμε περισσότερα εργαλεία στην φαρέτρα μας όσον αφορά την διάγνωση, την πρόληψη και την θεραπεία ειδικά της Ινομυαλγίας για την οποία δεν έχει ανευρεθεί ακόμα τρόπος για πλήρη εξάλειψη του κύριου χαρακτηριστικού της, του διάχυτου μυοσκελετικού άλγους.

Βιβλιογραφία

1. Bhargava J, Hurley JA. Fibromyalgia [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540974/>
2. Pomares FB, Funck T, Feier NA, Roy S, Daigle-Martel A, Ceko M, et al. Histological Underpinnings of Grey Matter Changes in Fibromyalgia Investigated Using Multimodal Brain Imaging. *The Journal of Neuroscience*. 2016 Dec 16;37(5):1090–101.
3. Siracusa R, Paola RD, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2021 Apr 9;22(8):3891. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8068842/>
4. Graham W. The fibrositis syndrome. *Bulletin on the Rheumatic Diseases* [Internet]. 1953 Apr 1 [cited 2024 Mar 4];3(8):33–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13032696/>
5. Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the “fibrositis” syndrome. *Bulletin on the Rheumatic Diseases* [Internet]. 1977;28(1):928–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/199304/>
6. Chandran A, Schaefer C, Ryan K, Baik R, McNett M, Zlateva G. The Comparative Economic Burden of Mild, Moderate, and Severe Fibromyalgia: Results from a Retrospective Chart Review and Cross-Sectional Survey of Working-Age U.S. Adults. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2012 Jul;18(6):415–26.
7. Babapelumi Adejuyigbe, Kallini J, Chiou D, Kallini JR. Osteoporosis: Molecular Pathology, Diagnostics, and Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023 Sep 26;24(19):14583–3.
8. Miller’s Review of Orthopaedics [8th Edition] 9780323609791, 9780323609807 [Internet]. dokumen.pub. [cited 2024 Mar 9]. Available from: <https://dokumen.pub/millers-review-of-orthopaedics-8th-edition-9780323609791-9780323609807.html>
9. Sozen T, Ozisik L, Calik Basaran N. An overview and management of osteoporosis. *European Journal of Rheumatology* [Internet]. 2017 Mar 1;4(1):46–56. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5335887/>

10. Vincent A, Lahr BD, Wolfe F, Clauw DJ, Whipple MO, Oh TH, et al. Prevalence of Fibromyalgia: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota, Utilizing the Rochester Epidemiology Project. *Arthritis Care & Research*. 2013 Apr 23;65(5):786–92.
11. Clauw D, Sarzi-Puttini P, Pellegrino G, Shoenfeld Y. Is fibromyalgia an autoimmune disorder? *Autoimmunity Reviews* [Internet]. 2023 Aug 25;103424. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997223001581?via%3Dihub>
12. Jones GT, Atzeni F, Beasley M, Fließ E, Sarzi-Puttini P, Macfarlane GJ. The Prevalence of Fibromyalgia in the General Population: A Comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and Modified 2010 Classification Criteria. *Arthritis & Rheumatology*. 2015 Jan 28;67(2):568–75.
13. Buskila D, Sarzi-Puttini P. Biology and therapy of fibromyalgia. Genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Research & Therapy* [Internet]. 2006;8(5):218. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1779444/>
14. Pellegrino MJ, Waylonis GW, Sommer A. Familial occurrence of primary fibromyalgia. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* [Internet]. 1989 Jan 1 [cited 2024 Feb 25];70(1):61–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2916922/>
15. Stormorken H, Brosstad F. Fibromyalgia: family clustering and sensory urgency with early onset indicate genetic predisposition and thus a “true” disease. *Scandinavian Journal of Rheumatology* [Internet]. 1992 [cited 2024 Feb 25];21(4):207. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1529291/>
16. Roizenblatt S, Tufik S, Goldenberg J, Pinto LR, Hilario MO, Feldman D. Juvenile fibromyalgia: clinical and polysomnographic aspects. *The Journal of Rheumatology* [Internet]. 1997 Mar 1;24(3):579–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9058669/>
17. American College of Rheumatology [Internet]. rheumatology.org. [cited 2024 Feb 22]. Available from: <https://rheumatology.org/search?term=fibromyalgia> 13. Goldenberg DL. Management of Fibromyalgia Syndrome. *JAMA* [Internet]. 2004 Nov 17;292(19):2388. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/199786>
18. Buskila D, Neumann L, Hazanov I, Carmi R. Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1996 Dec;26(3):605–11.
19. Wallace DJ, Gavin IM, Карпенко OB, Farnaz Barkhordar, Gillis BS. Cytokine and chemokine profiles in fibromyalgia, rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a potentially useful tool in differential diagnosis. *Rheumatology International*. 2014 Nov 7;35(6):991–6.

20. Behm FG, Gavin IM, Karpenko O, Lindgren V, Gaitonde S, Gashkoff PA, et al. Unique immunologic patterns in fibromyalgia. *BMC Clinical Pathology* [Internet]. 2012 Dec 17 [cited 2021 Dec 21];12:25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3534336/>
21. Bazzichi L, Giacomelli C, De Feo F, Giuliano T, Rossi A, Doveri M, et al. Antipolymer antibody in Italian fibromyalgic patients. *Arthritis Research & Therapy*. 2007;9(5):R86.
22. Jeong J, Dong Hyun Kim, Park G, Park S, Kim H. Clinical significance of anti-dense fine speckled 70 antibody in patients with fibromyalgia. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2019 Mar 1;34(2):426–33.
23. Krock E, Morado-Urbina CE, Menezes J, Hunt MA, Sandström A, Kadetoff D, et al. Fibromyalgia patients with elevated levels of anti-satellite glia cell immunoglobulin G antibodies present with more severe symptoms. *Pain* [Internet]. 2023 Mar 22 [cited 2023 Jun 13]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36943275/>
24. Burda CD, Cox FR, Osborne P. Histocompatibility antigens in the fibrositis (fibromyalgia) syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology* [Internet]. 1986 [cited 2024 Feb 29];4(4):355–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3491715/>
25. Offenbaecher M, Bondy B, Jonge SD, Glatzeder K, Kruger M, Schoeps P, et al. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis & Rheumatism*. 1999 Nov;42(11):2482–8.
26. Cohen H, Buskila D, Neumann L, Ebstein RP. Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism, and relationship to anxiety-related personality traits. *Arthritis & Rheumatism*. 2002 Mar;46(3):845–7.
27. Gursoy S. Absence of Association of the Serotonin Transporter Gene Polymorphism with the Mentally Healthy Subset of Fibromyalgia Patients. *Clinical Rheumatology*. 2002 Jun;21(3):194–7.
28. Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, Glatzeder K, Stratz T, Schwarz M, et al. The T102C Polymorphism of the 5-HT_{2A}-Receptor Gene in Fibromyalgia. *Neurobiology of Disease*. 1999 Oct;6(5):433–9.
29. Zubieta JK. COMT val158met Genotype Affects micro-Opioid Neurotransmitter Responses to a Pain Stressor. *Science*. 2003 Feb 21;299(5610):1240–3.

30. Dan B, Hagit C, Lily N, Ebstein RP. An association between fibromyalgia and the dopamine D4 receptor exon III repeat polymorphism and relationship to novelty seeking personality traits. *Molecular Psychiatry*. 2004 Mar 30;9(8):730–1.
31. Malt EA, Olafsson S, Aakvaag A, Lund A, Ursin H. Altered dopamine D2 receptor function in fibromyalgia patients: a neuroendocrine study with buspirone in women with fibromyalgia compared to female population based controls. *Journal of Affective Disorders*. 2003 Jun;75(1):77–82.
32. Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, et al. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*. 2003 May;48(5):1420–9.
33. Ren K, Dubner R. Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nature Medicine*. 2010 Oct 14;16(11):1267–76.
34. Strand N, Wie C, Peck JS, Maita M, Singh N, J Dumbroff, et al. Small Fiber Neuropathy. *Current Pain and Headache Reports*. 2022 Apr 6;26(6):429–38.
35. Staud R, Smitherman ML. Peripheral and central sensitization in fibromyalgia: Pathogenetic role. *Current Pain and Headache Reports*. 2002 Aug;6(4):259–66.
36. Di Maio V, Ventriglia F, Santillo S. A model of cooperative effect of AMPA and NMDA receptors in glutamatergic synapses. *Cognitive Neurodynamics*. 2016 Mar 18;10(4):315–25.
37. Favretti M, Iannuccelli C, Manuela Di Franco. Pain Biomarkers in Fibromyalgia Syndrome: Current Understanding and Future Directions. *International Journal of Molecular Sciences [Internet]*. 2023 Jun 21;24(13):10443–3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10341963/>
38. Schlereth T, Birklein F. The sympathetic nervous system and pain. *Neuromolecular Medicine [Internet]*. 2008;10(3):141–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17990126>
39. Ji RR, Chamesian A, Zhang YQ. Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation. *Science [Internet]*. 2016 Nov 4;354(6312):572–7. Available from: <https://science.sciencemag.org/content/354/6312/572.full>
40. Mai L, Liu Q, Huang F, He H, Fan W. Involvement of Mast Cells in the Pathophysiology of Pain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2021 Jun 10;15.
41. Grace PM, Hutchinson MR, Maier SF, Watkins LR. Pathological pain and the neuroimmune interface. *Nature reviews Immunology [Internet]*. 2014 Apr 1;14(4):217–31. Available from:

42. Jung C, Ichesco E, Ratai EM, Gonzalez RG, Burdo T, Loggia ML, et al. Magnetic resonance imaging of neuroinflammation in chronic pain: a role for astrogliosis? *Pain*. 2020 Jan 25;161(7):1555–64.
43. Favretti M, Iannuccelli C, Manuela Di Franco. Pain Biomarkers in Fibromyalgia Syndrome: Current Understanding and Future Directions. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2023 Jun 21 [cited 2023 Oct 6];24(13):10443–3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10341963/>
44. Schank JR, Heilig M. Substance P and the Neurokinin-1 Receptor: The New CRF. *International Review of Neurobiology* [Internet]. 2017;136:151–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29056150/>
45. Boulis M, Clauw D. Magnesium and Fibromyalgia: A Literature Review. *Journal of Primary Care & Community Health* [Internet]. 2021 Aug 14;12:21501327211038433. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8371721/>
46. Romano TJ, Stiller JW. Magnesium Deficiency in Fibromyalgia Syndrome. *Journal of Nutritional Medicine*. 1994 Jan;4(2):165–7.
47. Abraham GE, Flechas JD. Management of Fibromyalgia: Rationale for the Use of Magnesium and Malic Acid. *Journal of Nutritional Medicine*. 1992 Jan;3(1):49–59.
48. Hung CH, Tsai MH, Wang PS, Liang FW, Hsu CY, Lee KW, et al. Oxidative stress involves phenotype modulation of morbid soreness symptoms in fibromyalgia. *RMD Open* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Mar 6];9(1):e002741–1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10016302/>
49. Lombardo M, Feraco A, Ottaviani M, Rizzo G, Camajani E, Caprio M, et al. The Efficacy of Vitamin D Supplementation in the Treatment of Fibromyalgia Syndrome and Chronic Musculoskeletal Pain. *Nutrients* [Internet]. 2022 Jan 1;14(15):3010. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/15/3010/htm>
50. Fatima G, Das SK, Mahdi AA. Oxidative stress and antioxidative parameters and metal ion content in patients with fibromyalgia syndrome: implications in the pathogenesis of the disease. *Clinical and Experimental Rheumatology* [Internet]. 2013 [cited 2024 Mar 6];31(6 Suppl 79):S128-133. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24373371/>
51. Habib AM, Nagi K, Thillaiappan NB, Sukumaran V, Akhtar S. Vitamin D and Its Potential Interplay With Pain Signaling Pathways. *Frontiers in Immunology*. 2020 May 28;11.

52. Liu X, Nelson A, Wang X, Farid M, Gunji Y, Ikari J, et al. Vitamin D Modulates PGE2 Synthesis and Degradation in Human Lung Fibroblasts. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2013 Aug 13;130813135401001.
53. Björkegren K, Wallander MA, Johansson S, Svärdsudd K. General symptom reporting in female fibromyalgia patients and referents: a population-based case-referent study. *BMC Public Health*. 2009 Oct 31;9(1).
54. Aggarwal VR, McBeth J, Zakrzewska JM, Lunt M, Macfarlane GJ. The epidemiology of chronic syndromes that are frequently unexplained: do they have common associated factors? *International Journal of Epidemiology* [Internet]. 2005 Nov 22 [cited 2022 Jan 10];35(2):468–76. Available from: <https://academic.oup.com/ije/article/35/2/468/694689>
55. Fuller-Thomson E, Nimigon-Young J, Brennenstuhl S. Individuals with fibromyalgia and depression: Findings from a nationally representative Canadian survey. *Rheumatology International*. 2011 Jan 8;32(4):853–62.
56. de Tommaso M, Federici A, Serpino C, Vecchio E, Franco G, Sardaro M, et al. Clinical features of headache patients with fibromyalgia comorbidity. *The Journal of Headache and Pain*. 2011 Aug 17;12(6):629–38.
57. Wang JC, Sung FC, Men M, Wang KA, Lin CL, Kao CH. Bidirectional association between fibromyalgia and gastroesophageal reflux disease. *PAIN* [Internet]. 2017 Oct;158(10):1971–8. Available from: <http://journals.lww.com/pain/pages/articleviewer.aspx?year=2017&issue=10000&article=00016&type=Full text>
58. Fan J, McCandliss BD, Sommer T, Raz A, Posner MI. Testing the Efficiency and Independence of Attentional Networks. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2002 Apr;14(3):340–7.
59. Rodriguez-Raecke R, Niemeier A, Ihle K, Ruether W, May A. Brain Gray Matter Decrease in Chronic Pain Is the Consequence and Not the Cause of Pain. *Journal of Neuroscience*. 2009 Nov 4;29(44):13746–50.
60. Seminowicz DA, Shpaner M, Keaser ML, Krauthamer GM, Mantegna J, Dumas JA, et al. Cognitive-Behavioral Therapy Increases Prefrontal Cortex Gray Matter in Patients With Chronic Pain. *The Journal of Pain*. 2013 Dec;14(12):1573–84.
61. Obermann M, Nebel K, Schumann C, Holle D, Gizewski ER, Maschke M, et al. Gray matter changes related to chronic posttraumatic headache. *Neurology* [Internet]. 2009 Sep 22 [cited 2022 Dec 6];73(12):978–83. Available from: <https://n.neurology.org/content/73/12/978.short>

62. Maffei ME. Fibromyalgia: Recent Advances in Diagnosis, Classification, Pharmacotherapy and Alternative Remedies. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2020 Oct 23;21(21):7877. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7660651/pdf/ijms-21-07877.pdf>
63. Goldenberg DL. Management of Fibromyalgia Syndrome. *JAMA* [Internet]. 2004 Nov 17;292(19):2388. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/199786>
64. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M, et al. Canadian Pain Society and Canadian Rheumatology Association Recommendations for Rational Care of Persons with Fibromyalgia. A Summary Report. *The Journal of Rheumatology*. 2013 Jul 1;40(8):1388–93.
65. Busch AJ, Webber SC, Richards RS, Bidonde J, Schachter CL, Schafer LA, et al. Resistance exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013 Dec 20;(12).
66. Bidonde J, Busch AJ, Webber SC, Schachter CL, Danyliw A, Overend TJ, et al. Aquatic exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014 Oct 28;(10).
67. Gupta H, Girma B, Jenkins JS, Kaufman SE, Lee CA, Kaye AD. Milnacipran for the Treatment of Fibromyalgia. *Health Psychology Research* [Internet]. 2021;9(1):25532. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8567778/>
68. Harris RE, Napadow V, Huggins JP, Pauer L, Kim J, Hampson J, et al. Pregabalin rectifies aberrant brain chemistry, connectivity, and functional response in chronic pain patients. *Anesthesiology* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2020 Feb 24];119(6):1453–64. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24343290>
69. Dhaliwal JS, Spurling BC, Molla M. Duloxetine [Internet]. *PubMed*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549806/>
70. Karatay S, Okur SC, Uzkeser H, Yildirim K, Akcay F. Effects of Acupuncture Treatment on Fibromyalgia Symptoms, Serotonin, and Substance P Levels: A Randomized Sham and Placebo-Controlled Clinical Trial. *Pain Medicine*. 2017 Dec 6;19(3):615–28.
71. Santos VS, DSD, Zortea M, Alves RL, Naziazeno CCDS, Saldanha JS, Carvalho S da CR de, et al. Cognitive effects of transcranial direct current stimulation combined with working memory training in fibromyalgia: a randomized clinical trial. *Scientific Reports* [Internet]. 2018 Aug 20;8(1):12477. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30127510/>

72. Ahmed S, Plazier M, Ost J, Gaëtane Stassijns, Deleye S, Ceyskens S, et al. The effect of occipital nerve field stimulation on the descending pain pathway in patients with fibromyalgia: a water PET and EEG imaging study. *BMC Neurology*. 2018 Nov 12;18(1).
73. Yildiz Ş, Kiralp M, Akin A, Keskin I, Ay H, Dursun H, et al. A New Treatment Modality for Fibromyalgia Syndrome: Hyperbaric Oxygen Therapy. *Journal of International Medical Research*. 2004 May;32(3):263–7.
74. Kisselev SB, Moskvina SV. The Use of Laser Therapy for Patients with Fibromyalgia: A Critical Literary Review. *Journal of Lasers in Medical Sciences*. 2018 Dec 15;10(1):12–20.
75. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016 Jul 4;76(2):318–28.
76. Lane JM, Russell L, Khan SN. Osteoporosis. *Clinical Orthopaedics and Related Research* [Internet]. 2000 Mar 1;(372):139–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10738423/>
77. Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών και Διαταραχές του Μεταβολισμού των Μετάλλων: Γεώργιος Π.Λυρίτης | metabook.gr [Internet]. metabook.gr. [cited 2024 Mar 9]. Available from: <https://metabook.gr/books/metavolika-nosimata-ton-ostwn-kai-diatarakhes-toy-metavolismou-ton-metallon-gewrghios-pliritis-48795>
78. Vasquez E, Md Towfiqul Alam, Murillo R. RACE AND ETHNIC DIFFERENCES IN PHYSICAL ACTIVITY, OSTEOPENIA, AND OSTEOPOROSIS: RESULTS FROM NHANES. *Innovation in Aging* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Mar 8];6(Supplement_1):90–0. Available from: https://academic.oup.com/innovateage/article/6/Supplement_1/90/6936762
79. Barnsley J, Buckland G, Chan PE, Ong A, Ramos AS, Baxter M, et al. Pathophysiology and treatment of osteoporosis: Challenges for clinical practice in older people. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2021 Mar 20;33(4).
80. Gao Y, Patil S, Jia J. The Development of Molecular Biology of Osteoporosis. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2021 Jul 30;22(15):8182. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8347149/>
81. Rowe. Physiology, Bone Remodeling [Internet]. 2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763038/>

82. Yang TL, Shen H, Liu A, Dong SS, Zhang L, Deng FY, et al. A road map for understanding molecular and genetic determinants of osteoporosis. *Nature Reviews Endocrinology* [Internet]. 2019 Dec 2 [cited 2020 Jan 21];16(2):91–103. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41574-019-0282-7>
83. Föger-Samwald U, Dovjak P, Azizi-Semrad U, Kersch-Schindl K, Pietschmann P. Osteoporosis: Pathophysiology and therapeutic options. *EXCLI Journal* [Internet]. 2020 Jul 20;19(1):1017–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32788914/>
84. Horton JE, Raisz LG, Simmons HA, Oppenheim JJ, Mergenhagen SE. Bone Resorbing Activity in Supernatant Fluid from Cultured Human Peripheral Blood Leukocytes. *Science*. 1972 Sep;177(4051):793–5.
85. Cline-Smith A, Axelbaum A, Shashkova E, Chakraborty M, Sanford J, Panesar P, et al. Ovariectomy Activates Chronic Low-Grade Inflammation Mediated by Memory T Cells, Which Promotes Osteoporosis in Mice. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* [Internet]. 2020 Jun 1;35(6):1174–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31995253/>
86. Zaiss MM, Sarter K, Hess A, Engelke K, Böhm C, Nimmerjahn F, et al. Increased bone density and resistance to ovariectomy-induced bone loss in FoxP3-transgenic mice based on impaired osteoclast differentiation. *Arthritis & Rheumatism*. 2010 Apr 29;62(8):2328–38.
87. Mäkitie RE, Costantini A, Kämpe A, Alm JJ, Mäkitie O. New Insights Into Monogenic Causes of Osteoporosis. *Frontiers in Endocrinology*. 2019 Feb 25;10.
88. Babapelumi Adejuyigbe, Kallini J, Chiou D, Kallini JR. Osteoporosis: Molecular Pathology, Diagnostics, and Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023 Sep 26;24(19):14583–3.
89. Babapelumi Adejuyigbe, Kallini J, Chiou D, Kallini JR. Osteoporosis: Molecular Pathology, Diagnostics, and Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023 Sep 26;24(19):14583–3.
90. Heilmeyer U, Youm J, Torabi S, Link TM. Osteoporosis Imaging in the Geriatric Patient. *Current Radiology Reports*. 2016 Feb 15;4(4).
91. Aibar-Almazán A, Voltés-Martínez A, Castellote-Caballero Y, Afanador-Restrepo DF, Carcelén-Fraile M del C, López-Ruiz E. Current Status of the Diagnosis and Management of Osteoporosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Aug 21;23(16):9465.
92. Wheeler G, Elshahaly M, Tuck SP, Datta HK, van Laar JM. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *Journal of Translational Medicine*. 2013;11(1):201.

93. Greenblatt MB, Tsai JN, Wein MN. Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease. *Clinical chemistry* [Internet]. 2017 [cited 2019 Jun 28];63(2):464–74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27940448>
94. de Labra C, Guimaraes-Pinheiro C, Maseda A, Lorenzo T, Millán-Calenti JC. Effects of physical exercise interventions in frail older adults: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Geriatrics*. 2015 Dec;15(1).
95. Rizzoli R, Bianchi ML, Garabédian M, McKay HA, Moreno LA. Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly. *Bone* [Internet]. 2010 Feb;46(2):294–305. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S8756328209019711>
96. Cheraghi Z, Doosti-Irani A, Almasi-Hashiani A, Baigi V, Mansournia N, Etminan M, et al. The effect of alcohol on osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence* [Internet]. 2019 Apr 1;197:197–202. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0376871619300584?token=587F6A1A3D7E0DCA88A663B667FD590A82445F84B09B6FC2D1AE6E1ACAEC0ECE925C27F757F97BDD59682275A07D87E3>
97. Li S, Zeng M. The association between dietary inflammation index and bone mineral density: results from the United States National Health and nutrition examination surveys. *Renal Failure*. 2023 May 8;45(1).
98. Ogilvie AR, McGuire BD, Meng L, Shapses SA. Fracture Risk in Vegetarians and Vegans: the Role of Diet and Metabolic Factors. *Current Osteoporosis Reports*. 2022 Sep 21;
99. Silverman S, Kupperman E, Bukata S. Bisphosphonate-related atypical femoral fracture: Managing a rare but serious complication. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2023 Jun 25];85(11):885–93. Available from: <https://www.ccjm.org/content/85/11/885#:~:text=In%20a%20systematic%20review%20of>
100. Leder BZ. Optimizing Sequential and Combined Anabolic and Antiresorptive Osteoporosis Therapy. *JBMR Plus*. 2018 Feb 27;2(2):62–8.
101. Diagnosis and treatment of osteoporotic fractures. *Orthopaedic Surgery* [Internet]. 2009 Oct 28 [cited 2020 Apr 28];1(4):251–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6583415/>
102. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures: Second Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2013 Oct 1;29(1):1–23.

103. Babu S, Sandiford NA, Vrahas M. Use of Teriparatide to improve fracture healing: What is the evidence? *World Journal of Orthopedics* [Internet]. 2015 [cited 2019 May 14];6(6):457. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4501931/>
104. Zhao R, Wang X, Feng F. Upregulated Cellular Expression of IL-17 by CD4+ T-Cells in Osteoporotic Postmenopausal Women. *Annals of Nutrition & Metabolism* [Internet]. 2016 [cited 2023 Dec 2];68(2):113–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26771189>
105. Zhivodernikov IV, Kirichenko TV, Markina YV, Postnov AY, Markin AM. Molecular and Cellular Mechanisms of Osteoporosis. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2023 Oct 30;24(21):15772. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37958752/>
106. Al-Allaf AW. Bone health in patients with fibromyalgia. *Rheumatology*. 2003 Oct 1;42(10):1202–6.
107. KIRWAN JR, REEBACK JS. STANFORD HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE MODIFIED TO ASSESS DISABILITY IN BRITISH PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. *Rheumatology*. 1986;25(2):206–9.
108. McALPINE D, Compston N. Some aspects of the natural history of disseminated sclerosis. *The Quarterly Journal of Medicine* [Internet]. 1952 Apr 1;21(82):135–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14941968/>
109. Cs B, Sr C, Rm B. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation [Internet]. *The Journal of rheumatology*. 1991. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1865419/>
110. O K, H T, O D, O D. A Systematic Review of the Pain Scales in Adults: Which to Use? [Internet]. *The American journal of emergency medicine*. 2018. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29321111/>
111. Wang YP, Gorenstein C. Psychometric Properties of the Beck Depression Inventory-II: a Comprehensive Review. *Revista Brasileira De Psiquiatria* [Internet]. 2013;35(4):416–31. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/84pk6g6z4FVyGtKnck4m6XR/>
112. Olama SM, Senna MK, Elarman MM, Elhawary G. Serum vitamin D level and bone mineral density in premenopausal Egyptian women with fibromyalgia. *Rheumatology International* [Internet]. 2013 Jan 1;33(1):185–92. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00296-012-2361-0>
113. Swezey RL, Adams J. Fibromyalgia: a risk factor for osteoporosis. *The Journal of Rheumatology* [Internet]. 1999 Dec 1;26(12):2642–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10606376/>

114. Tander B, Akyol Y, Durmus D, Alayli G, Cengiz K, Ilhanli I, et al. Bone Mineral Density and Depression in Premenopausal Women with Primary Fibromyalgia Syndrome. *Turkish Journal of Rheumatology*. 2010 Sep 1;25(3):105–9.
115. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry* [Internet]. 1961 Jun 1;4(6):561–71. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/487993>
116. Jensen B, Wittrup IH, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B, Faber J. Bone mineral density in fibromyalgia patients--correlation to disease activity. *Scandinavian Journal of Rheumatology* [Internet]. 2003 [cited 2024 Mar 10];32(3):146–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12892250/>
117. Lichtenstein A, Tiosano S, Comaneshter DD, Cohen A, Amital H. A case-control analysis of the associations between Fibromyalgia Syndrome and Osteoporosis. *The Israel Medical Association journal: IMAJ* [Internet]. 2022 Nov 1;24(11):737–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36436041/>
118. Ali OME. Prevalence of Vitamin D Deficiency and Its Relationship with Clinical Outcomes in Patients with Fibromyalgia: a Systematic Review of the Literature. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2022 Jan 15;4(1).
119. Holick MF. Vitamin D deficiency. *The New England journal of medicine*. 2007;357(3):266–81.
120. Alireza Amir Maafi, Banafsheh Ghavidel-Parsa, Afrooz Haghdoost, Yasaman Aarabi, Asghar Hajiabbasi, Irandokht Shenavar Masooleh, et al. Serum Vitamin D Status in Iranian Fibromyalgia Patients: according to the Symptom Severity and Illness Invalidation. *The Korean Journal of Pain*. 2016 Jul 31;29(3):172–8.
121. Bennett RM, Friend R, Jones KD, Ward R, Han BK, Ross RL. The Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): validation and psychometric properties. *Arthritis Research & Therapy*. 2009;11(4):R120.
122. Montazeri A, Vahdaninia M, Mousavi SJ, Omidvari S. The Iranian version of 12-item Short Form Health Survey (SF-12): factor structure, internal consistency and construct validity. *BMC Public Health*. 2009 Sep 16;9(1).
123. Abbasi M, Hashemipour S, Hajmanuchehri F, Kazemifar AM. Is vitamin D deficiency associated with non specific musculoskeletal pain? *Global Journal of Health Science*. 2012 Nov 11;5(1).

124. Zerahn B, Bliddal H, Møller P, Borgwardt A, Danneskiold-Samsøe B. Bone Mass in the Calcaneus in Patients with Fibromyalgia. *Journal of Musculoskeletal Pain*. 2001 Jan;9(1):17–23.
125. Dogru A, Balkarli A, Cobankara V, Tunc SE, Sahin M. Effects of Vitamin D Therapy on Quality of Life in Patients with Fibromyalgia. *The Eurasian Journal of Medicine* [Internet]. 2017 Jun 1;49(2):113–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5469836/>
126. Costa JM de FT, Ranzolin A, da Costa Neto CA, Marques CDL, Duarte ALBP. High frequency of asymptomatic hyperparathyroidism in patients with fibromyalgia: random association or misdiagnosis? *Revista Brasileira De Reumatologia* [Internet]. 2016;56(5):391–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27692388/>
127. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, Bandeira F, Boutroy S, Cusano NE, et al. Current Issues in the Presentation of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2014 Oct 1;99(10):3580–94. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/99/10/3580/2836342>
128. Philippe S, Delay M, Macian N, Morel V, Pickering ME. Common miRNAs of Osteoporosis and Fibromyalgia: A Review. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2023 Aug 31 [cited 2024 Apr 7];24(17):13513–3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10488272/>
129. He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nature Reviews Genetics*. 2004 Jul;5(7):522–31.
130. Feng Q, Zheng S, Zheng J. The emerging role of microRNAs in bone remodeling and its therapeutic implications for osteoporosis. *Bioscience Reports*. 2018 Jun 21;38(3).
131. Buyukbese M, Pamuk O, Yurekli O, Yesil N. Effect of fibromyalgia on bone mineral density in patients with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Journal of Postgraduate Medicine*. 2013;59(2):106.
132. Wolfe F, Cathey MA, Kleinheksel SM. Fibrositis (Fibromyalgia) in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology* [Internet]. 1984 Dec 1 [cited 2024 Mar 10];11(6):814–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6596431/>
133. Naranjo A. Fibromyalgia in patients with rheumatoid arthritis is associated with higher scores of disability. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2002 Jul 1;61(7):660–1.

134. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* [Internet]. 1988;31(3):315–24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3358796>
135. Jacobsen S, Gam A, Egsmose C, Olsen M, Danneskiold-Samsøe B, Jensen GF. Bone mass and turnover in fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology* [Internet]. 1993 May 1 [cited 2024 Mar 10];20(5):856–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8336312/>
136. Warner AE, Arnsperger SA. Diffuse Musculoskeletal Pain Is Not Associated With Low Vitamin D Levels or Improved by Treatment With Vitamin D. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2008 Feb;14(1):12–6.
137. Mateos F, Valero C, Olmos JM, Casanueva B, Castillo J, Martínez J, et al. Bone mass and vitamin D levels in women with a diagnosis of fibromyalgia. *Osteoporosis International*. 2013 Sep 6;25(2):525–33.
138. Rhumato.info | Site de formation continue sur les pathologies de l'appareil locomoteur [Internet]. www.rhumato.info. [cited 2024 Mar 10]. Available from: <http://www.rhumato.info/docs/FM.%20Bone%20turnover.%20Clin%20Exp%20Rheum%2006.pdf>
139. Lee YH, Song GG. Association between low bone mineral density and fibromyalgia: a meta-analysis. *Clinical Rheumatology*. 2017 May 23;36(11):2573–9.
140. Upala S, Yong WC, Sanguankeo A. Bone mineral density is decreased in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology International*. 2016 Dec 5;37(4):617–22.
141. Schweiger JU, Schweiger U, Hüppe M, Kahl KG, Greggersen W, Fassbinder E. Bone density and depressive disorder: a meta-analysis. *Brain and Behavior*. 2016 May 18;6(8).

Παράρτημα