

Η θεραπεία της οστεοπόρωσης

Πέτρος Δ. Παπαπέτρου

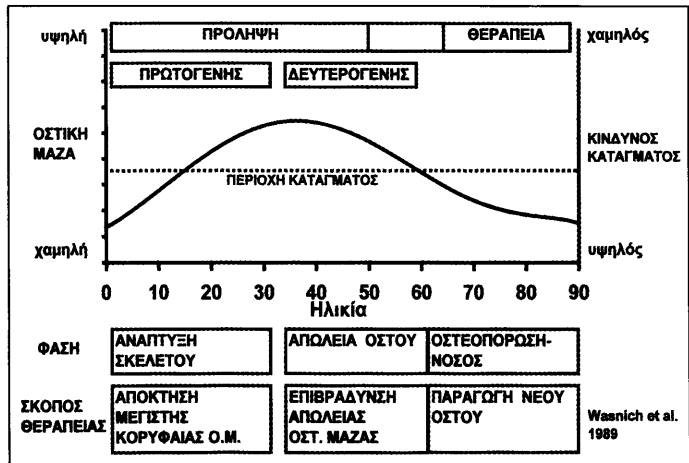
Διευθυντής Β' Τμήματος
Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού,
Π.Γ.Ν.Α «Αλεξάνδρα»

Μια θεραπεία για την οστεοπόρωση θεωρείται αποτελεσματική όταν ελαττώνει τον κίνδυνο νέων οστεοπορωτικών καταγμάτων. Αυξημένος κίνδυνος οστεοπορωτικών καταγμάτων παρατηρείται σε άτομα που έχουν χάσει οστική μάζα και η οστική τους πυκνότητα έχει ελατωθεί περισσότερο από περίπου 30% κάτω από τον μέσο όρο της οστικής πυκνότητας νέων ατόμων. Μια απώλεια οστικής μάζας τέτοιου βαθμού εκφράζεται συνήθως ως T-score < -2.5 στην έκθεση του αποτελέσματος αυτής της εργαστηριακής εξέτασης. Εκτός από την απώλεια οστικής μάζας, ένας πρόσθετος κίνδυνος οστεοπορωτικών καταγμάτων, που μπορεί να μετρηθεί ποσοπικώς με ειδικούς βιοχημικούς δείκτες, είναι η αύξηση του ρυθμού του οστικού μεταβολισμού. Ο τελευταίος αυτός παράγοντας κινδύνου για οστεοπορωτικό κάταγμα θεωρείται πρόσφατα ότι ενεργεί ανεξαρτήτως από τον βαθμό απώλειας οστικής μάζας, δηλαδή υπάρχει αυξημένος κίνδυνος οστεοπορωτικού κατάγματος σε άτομα που δεν έχουν χάσει ακόμη σημαντική ποσότητα οστικής μάζας, αλλά παρουσιάζουν αυξημένο ρυθμό οστικού μεταβολισμού.

Η οστική πυκνότητα ενός ατόμου μεγάλης ηλικίας είναι η διαφορά δύο παραμέτρων: Η κορυφαία (η μεγίστη) οστική μάζα που είχε το άτομο αυτό σε ηλικία 30 ετών μείον την αθροιστική απώλεια οστικής μάζας που επήλθε μετά την ηλικία αυτή και κυρίως μετά την εμμηνόπαυση, αν πρόκειται για γυναίκα. Ευνόητο είναι ότι η τελική οστική πυκνότητα θα είναι μεγαλύτερη, όσο μεγαλύτερη είναι η κορυφαία οστική μάζα και μικρότερη η απώλεια, και αντιστρόφως. Τα οστεοπορωτικά κατάγματα αρχίζουν να εμφανίζονται συνήθως μερικά χρόνια μετά την εμμηνόπαυση στις γυναίκες (κάταγμα αντιβραχίου και σπονδύλων) και σε μεγάλη ηλικία και στα δύο φύλα (κάταγμα αυχένος μηριαίου).

Η οστεοπόρωση είναι νόσος που αφορά τον γηριατρικό πληθυσμό, αλλά η θεραπεία της αρχίζει στον παιδιατρικό πληθυσμό, όπως παρατήρησαν μερικοί συγγραφείς. Η θεραπεία της οστεοπόρωσης μπορεί να γίνει με διαφορετικό τρόπο, κάπως σχηματικά, σε τρεις χρονικές φάσεις της ζωής (σχ. 1): Η πρώτη φάση εκτείνεται μέχρι την ηλικία των 30 ετών. Η δεύτερη από 30 μέχρι 55-60 ετών που περιλαμβάνει στις γυναίκες τα πρώτα 5-10 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση, μια χρονική περίοδο κατά την οποία η απώλεια οστικής μάζας μπορεί να είναι πολύ μεγάλη σε ένα ποσοστό 25% περίπου των γυναικών. Η τρίτη φάση αρχίζει μετά τα 60, οπότε μπορεί να έχει επέλθει σημαντική απώλεια οστικής μάζας με αποτέλεσμα να εμφανίζονται τα οστεοπορωτικά κατάγματα, συνήθως πρωιμότερα και με μεγαλύτερη συχνότητα στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες.

Σχήμα 1. Σχηματική αναπαράσταση των μεταβολών στην οστική μάζα και στον κίνδυνο κατάγματος κατά τις τρεις χρονικές φάσεις της ζωής. Διαφορετική είναι η θεραπεία σε κάθε φάση (Wasnich H.R.D. et al., 1991)



Η θεραπεία κατά την πρώτη περίοδο είναι προληπτική και έχει ως σκοπό την απόκτηση της μέγιστης δυνατής κορυφαίας οστικής μάζας στην ηλικία των 30 ετών. Η κορυφαία οστική μάζα ενός ατόμου εξαρτάται κατά περίπου 80% από γενετικούς παράγοντες. Επομένως, η φροντίδα περιορίζεται στην αποφυγή βλαπτικών παραγόντων, η παρουσία των οποίων είναι δυνατόν να οδηγήσει στην απόκτηση κορυφαίας οστικής μάζας μικρότερης από τη γενετικώς προκαθορισμένη μάζα. Κατά τα 3-4 χρόνια που διαρκεί η ενήβωση, ο έφηβος αποκτά το 30-40% της οστικής του μάζας και είναι ευνόητη η σημασία της εφηβείας για την ανάπτυξη του σκελετού. Εντούτοις, η ωρίμανση του σκελετού δεν τελειώνει στην ηλικία των είκοσι, αλλά συνεχίζεται και μέχρι τα τριάντα. Για την καλή ανάπτυξη του σκελετού μεγάλη σημασία έχει η καθημερινή πρόσληψη επαρκούς ποσότητας ασβεστίου και βιταμίνης D από τις τροφές, όπως φαίνεται στον πίνακα 1, καθώς και ικανοποιητική διατροφή και επαρκής σωματική άσκηση. Βλαπτικοί παράγοντες για την ανάπτυξη του σκελετού είναι ο υπογοναδισμός (υποοιστρογοναιμία ή και αμνόρροια στα κορίτσια) και το κάπνισμα.

Η δεύτερη χρονική φάση χαρακτηρίζεται από την αναπόφευκτη απώλεια οστικής μάζας η οποία παρατηρείται και στα δύο φύλα και είναι μικρού ρυθμού κατά τις πρώτες δεκαετίες μετά την ηλικία των τριάντα. Κατά τη χρονική αυτή περίοδο η φροντίδα για τον περιορισμό της οστικής απώλειας περιλαμβάνει την ικανοποιητική ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D (πίν. 1) και γενικώς επαρκή διατροφή και σωματική άσκηση. Οι βλαπτικοί για τον σκελετό

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Επίπεδα επαρκούς πρόσληψης για το ασβέστιο και τη βιταμίνη D

Ηλικία (έτη)	Ασβέστιο(mg)	ΒιταμίνηD[IU(mg)]
4-8	800	200(5)
9-18	1300	200(5)
19-50	1000	200(5)
51-65	1200	400(10)
>65	1200	600-800(15-20)

National Academy of Sciences, U.S.A.

παράγοντες που πρέπει να αποφεύγονται είναι ο υπογοναδισμός, το κάπνισμα και η πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων μαγειρικού άλατος, διότι η αυξημένη απέκκριση νατρίου στα ούρα αυξάνει και την ασβεστιουρία. Αυξημένη απώλεια ασβεστίου στα ούρα επιτείνει την ένδοια ασβεστίου, ιδίως όταν η πρόσληψη του στοιχείου αυτού με τη δίαιτα δεν είναι επαρκής. Κατά τα πρώτα 5-10 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση και στο 1/4 των μετεμμηνόπαυσιακών γυναικών παρατηρείται οστική απώλεια με μεγάλο ρυθμό, που έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη οστεοπόρωσης-νόσου (T-score οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη $< -2,5$) μέσα σε λίγα χρόνια. Οι γυναίκες υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη οστεοπόρωσης θα πρέπει να διαγνωσθούν όσο γίνεται νωρίτερα μετά την εμμηνόπαυση, προκειμένου να υποβληθούν σε θεραπεία. Γενικώς δεν θεωρείται σκόπιμο, μεταξύ άλλων και από οικονομικής απόψεως, να γίνεται μέτρηση της οστικής πυκνότητας σε όλες τις γυναίκες κατά την εμμηνόπαυση. Διαγνωστική διερεύνηση για οστεοπόρωση πρέπει να γίνεται σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, όταν υπάρχουν οι εξής παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση του συνδρόμου: ατομικό ιστορικό κατάγματος, οικογενειακό ιστορικό κατάγματος σε συγγενή πρώτου βαθμού, χαμηλό σωματικό βάρος (< 58 kg), κάπνισμα, πρόωγη εμμηνόπαυση ή ωοφορεκτομή (< 45 ετών), χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου, ανεπαρκής σωματική δραστηριότητα, διάφορα νοσήματα και φάρμακα (κορτιζόνη, αντιεπιληπτικά κ.ά.). Σε περίπτωση που διαπιστωθεί μετά από μέτρηση της οστικής πυκνότητας οστεοπενία (T-score μεταξύ -1 και $-2,5$) ή οστεοπόρωση-νόσος (T-score $< -2,5$) ενδείκνυται θεραπεία. Δεν υπάρχει ομοφωνία για τη διαγνωστική χρησιμότητα των βιοχημικών δεικτών του οστικού μεταβολισμού, αν και χρησιμοποιούνται ευρέως μαζί με την οστική πυκνότητα για την εκτίμηση του κινδύνου ανάπτυξης οστεοπόρωσης.

Στην τρίτη φάση, μετά την ηλικία των 60 ετών, πολλές γυναίκες και μερικοί άνδρες έχουν οστεοπόρωση-νόσο. Επειδή μετά την ηλικία των 70 ετών περίπου επέρχονται τα ιδιαίτερης σοβαρότητας κατάγματα του αυχένα του μηριαίου, ενδείκνυται σε όλες τις γυναίκες 65 ετών να γίνεται μέτρηση της οστικής πυκνότητας σε αυτό το οστό. Η θεραπεία της οστεοπόρωσης-νόσου έχει ως σκοπό να σταματήσει την περαιτέρω απώλεια οστικής μάζας (αντιαπορροφητι-

κή ή αντιοστεοκλαστική θεραπεία) και να προκαλέσει αύξηση της ελαττωμένης οστικής μάζας (αναβολική θεραπεία).

Ασβέσιο. Το ασβέσιο είναι ένα από τα βασικά δομικά συστατικά των οστών και η σημασία της επαρκούς ημερήσιας πρόσληψης ασβεστίου για την καλή ανάπτυξη και διατήρηση του σκελετού έχει αποδειχτεί σε αρκετές μελέτες. Ανεπαρκές ασβέσιο στη διαίτα κατά τα πρώτα τριάντα χρόνια της ζωής μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απόκτηση μειωμένης κορυφαίας οστικής μάζας. Σε μεγαλύτερες ηλικίες, ανεπαρκές ασβέσιο συμβάλλει στην ανάπτυξη ή επιδείνωση της οστεοπόρωσης. Θεραπευτική χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου στη διαίτα ηλικιωμένων γυναικών, οι οποίες προηγουμένως ακολουθούσαν διαίτα χαμηλή σε ασβέσιο (π.χ. ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου <500 mg), είχε ευεργετικά αποτελέσματα στον σκελετό. Εντούτοις, θα πρέπει να τονιστεί ότι σε περιπτώσεις οστεοπόρωσης-νόσου η μονοθεραπεία με ασβέσιο δεν επαρκεί θεραπευτικώς. Επίσης, η ημερήσια πρόσληψη ποσοτήτων ασβεστίου μεγαλύτερων από τις συνιστώμενες (πίν. 1) δεν επαυξάνει το ευεργετικό αποτέλεσμα. Γενικώς, ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου μέχρι και 2.000 mg θεωρείται ασφαλής και δεν φαίνεται να προκαλεί νεφρολιθίαση. Στη διαίτα του σύγχρονου δυτικού ανθρώπου η κύρια πηγή ασβεστίου είναι τα γαλακτοκομικά προϊόντα. Έτσι, η ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου μπορεί να υπολογιστεί κατά προσέγγιση, λαμβάνοντας υπόψη την περιεκτικότητα των γαλακτοκομικών προϊόντων σε ασβέσιο: Ένα ποτήρι (240 ml) γάλα περιέχει 300 mg ασβεστίου. Την ίδια ποσότητα περιέχει και ένα γιαούρτι στη συνήθη συσκευασία του εμπορίου. Στα τυριά η περιεκτικότητα σε ασβέσιο ποικίλλει. Τα κίτρινα τυριά μπορεί να περιέχουν μέχρι και 1.000 mg ασβεστίου ανά 100 gm, ενώ 300 mg ασβεστίου περιέχονται σε 400 gm μαλακού άσπρου τυριού (cottage cheese). Σε άτομα τα οποία δεν μπορούν να προσλάβουν την ενδεδειγμένη ημερήσια ποσότητα ασβεστίου με τη διαίτα πρέπει να χορηγούνται δισκία ασβεστίου. Τα περισσότερα δισκία ασβεστίου που κυκλοφορούν στη χώρα μας περιέχουν ανθρακικό ασβέσιο, το οποίο δεν απορροφάται ικανοποιητικά σε περίπτωση αχλωρυδρίας. Λίαν ευαπορρόφητο είναι το κιτρικό ασβέσιο.

Βιταμίνη D. Η βιταμίνη D (το βιολογικώς δραστικό παράγωγο της διυδροξυβιταμίνης D) έχει πολλές βιολογικές δράσεις. Η βιταμίνη αυτή είναι απαραίτητη για την καλή απορρόφηση του ασβεστίου από το έντερο. Μεγάλου βαθμού έλλειψη βιταμίνης D (αβιταμίνωση) προκαλεί οστεομαλακία, ενώ μετρίου βαθμού έλλειψη (υποβιταμίνωση) προκαλεί οστεοπόρωση μέσω δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Η βιταμίνη D που εισέρχεται στον ανθρώπινο οργανισμό προέρχεται από δύο πηγές, από τις τροφές και από βιοσύνθεση στο δέρμα υπό την επίδραση των υπεριωδών ακτίνων. Η σχετική συμβολή κάθε πηγής εξαρτάται από τον τρόπο διαβίωσης. Ωστόσο, σε ηλικιωμένα άτομα άνω των 65 ετών, τόσο η απορρόφηση της βιταμίνης D των τροφών από το έντερο, όσο και η βιοσυνθετική ικανότητα για βιταμίνη D του γεροντικού δέρματος ελαττώνονται σημαντικώς. Έτσι, η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης D με τη δίαιτα πρέπει να είναι αυξημένη στα ηλικιωμένα άτομα (πίν. 1). Σε πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες αποδείχτηκε ότι η υποβιταμίνωση D είναι πολύ συχνή σε ηλικιωμένα άτομα, ακόμα και σε νότιες χώρες όπως η Ελλάδα, και είναι αιτία αυξημένης συχνότητας κατάγματος του ισχίου στις ηλικίες αυτές. Θεραπευτική χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε ηλικιωμένα (>65 ετών) άτομα από Γάλλους ερευνητές είχε ως αποτέλεσμα την ελάττωση της συχνότητας του κατάγματος αυτού.

Είναι, λοιπόν, αναγκαίο σε άτομα μεγάλης ηλικίας, ιδίως όταν αυτά είναι κατάκοπα ή ζουν περιορισμένα σε ιδρύματα, να γίνεται προσπάθεια διάγνωσης και διόρθωσης πιθανής υποβιταμίνωσης D.

Φαρμακευτική θεραπεία της οστεοπόρωσης. Οστεοπόρωση-νόσος ή εγκατεστημένη οστεοπόρωση (established osteoporosis) υπάρχει όταν έχει εμφανιστεί ένα τουλάχιστον οστεοπορωτικό κάταγμα, ή σύμφωνα με τον ορισμό του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, όταν η οστική πυκνότητα έχει ελαττωθεί κάτω από T-score < -2,5 ακόμη και χωρίς κάταγμα. Το Εθνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης των Η.Π.Α. θεωρεί ότι οστεοπόρωση-νόσος υπάρχει όταν η οστική πυκνότητα είναι μικρότερη από T-score < -2,0. Τα συγκεκριμένα φάρμακα για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης ελαττώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης νέων οστεοπορωτικών καταγμάτων. Μερικά φάρμακα είναι συγκεκριμένα και για την προ-

ληπτική θεραπεία, σκοπός της οποίας είναι η ανακοπή της πρόοδου της οστεοπενίας προς οστεοπόρωση-νόσο, χρησιμοποιούμενα για τον σκοπό αυτό συνήθως σε μικρότερες δόσεις. Όλα τα εγκεκριμένα αντιοστεοπορωτικά φάρμακα θεωρείται ότι δρουν κυρίως αναστέλλοντας τους οστεοκλάστες και έτσι ανακόπουν την περαιτέρω απώλεια οστικής μάζας, αναστέλλοντας την οστική απορρόφηση. Τα φάρμακα αυτά χαρακτηρίζονται ως αντιαπορροφητικά ή αντιοστεοκλαστικά και, χορηγούμενα επί τρία και πλέον χρόνια, μερικά από αυτά (όπως τα διφωσφονικά) προκαλούν το πολύ μέχρι και 8% αύξηση της οστικής πυκνότητας. Μια πιο φιλόδοξη θεραπεία είναι μια αναβολική θεραπεία που μπορεί να προκαλέσει μεγάλο βαθμού αύξηση της ελαττωμένης οστικής μάζας, αποκαθιστώντας όχι μόνο το πάχος των απολεπτυσμένων οστεοπορωτικών οστικών δοκίδων (ποσοπική βελτίωση), αλλά και τη συνέχειά τους όταν οι δοκίδες έχουν διατρηθεί, βελτιώνοντας έτσι και την ποιότητα του οστού. Τα εγκεκριμένα φάρμακα για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης είναι: 1) Διάφορα οιστρογόνα, 2) Το raloxifene, που υπάγεται στους εκλεκτικούς ρυθμιστές οιστρογονικών υποδοχέων (Selective Estrogen-receptor Modulators, SERMs), 3) Η καλσιτονίνη σολομού, 4) Τα διφωσφονικά φάρμακα alendronate και risendronate. Όλα τα παραπάνω θεωρούνται κυρίως αντιαπορροφητικά (αντιοστεοκλαστικά) φάρμακα. Πιθανή είναι στο εγγύς μέλλον η έγκριση του πρώτου αναβολικού των οστών φαρμάκου, του συνθετικού παραγώγου της παραθορμόνης PTH(1-34).

Οιστρογόνα. Τα οιστρογονικά σκευάσματα, χορηγούμενα σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, ελατώνουν τον ρυθμό απώλειας της οστικής μάζας σε προεμμηνόπαισιακά επίπεδα αναστέλλοντας την αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα. Δρουν σε οποιαδήποτε ηλικία μετά την εμμηνόπαυση και το θεραπευτικό αποτέλεσμα διαρκεί όσο και η θεραπεία. Η θεραπεία με οιστρογόνα θεωρείται ότι ελατώνει τον κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων. Εντούτοις, το συμπέρασμα αυτό δεν βασίζεται σε καμία διπλή τυφλή μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) που να έχει γίνει μέχρι σήμερα με κάποιο οιστρογονικό σκευάσμα και με τελικό σκοπό τη διερεύνηση της ελάτωσης του κινδύνου καταγμάτων. Έτσι, δεν είναι επαρκώς αποδεδειγμένο ότι η θεραπεία με οιστρογόνα ελατώνει τον κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος. Τα οιστρογό-

να, εκτός από την αξία τους στην πρόληψη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, πιθανώς έχουν και άλλες ευεργετικές δράσεις χορηγούμενα μετά την εμμηνόπαυση, όπως ελάττωση του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου, αύξηση ορισμένων διανοητικών λειτουργιών και προστασία από τη νόσο του Αλτσχάιμερ. Ο ελαφρά αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που πήραν οιστρογόνα για πέντε και πλέον χρόνια μετά την εμμηνόπαυση, καθώς και μερικές άλλες παρενέργειες, συντελούν ώστε πολλές γυναίκες να μην είναι πρόθυμες να πάρουν τα φάρμακα αυτά ή να διακόπουν πρώιμα τη θεραπεία.

Διφωσφονικά. Φάρμακα τα οποία αποδεδειγμένα ελαττώνουν τον κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος και έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης είναι τα διφωσφονικά alendronate (έγκριση το 1995) και risendronate (έγκριση το 2000). Το alendronate χορηγείται σε δόση 10 mg κάθε ημέρα, με κενό στομάχο, κατά προτίμηση πριν από το πρόγευμα, διότι η επαφή των διφωσφονικών με τις τροφές τα εξουδετερώνει. Το φάρμακο αυτό έχει χορηγηθεί συνεχώς μέχρι και επτά χρόνια, διατηρώντας σταθερή τη θεραπευτική του δραστηριότητα (αναστολή των οστεοκλαστών και ελάττωση κινδύνου κατάγματος). Εκτός από την ισχυρή ανασταλτική δράση του στους οστεοκλάστες, το φάρμακο αυτό προκάλεσε και αύξηση της οστικής πυκνότητας μέχρι και 8% περίπου. Πιθανώς να πρόκειται για αναβολική δράση, αν και η επικρατέστερη άποψη είναι ότι η αύξηση αυτή της οστικής πυκνότητας οφείλεται σε αύξηση της δευτερογενούς (χρονικώς καθυστερημένης) εναπόθεσης αλάτων στον σκελετό κατά τη θεραπεία. Τα διφωσφονικά εναποτίθενται στον σκελετό για μακρό χρονικό διάστημα, διατηρώντας τη δραστηριότητά τους για αρκετό διάστημα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Έτσι, τελευταίως εγκρίθηκε για το alendronate η εφάπαξ χορήγηση 70 mg μία φορά την εβδομάδα ως θεραπευτικώς ισοδύναμη με τη δόση 10 mg ημερησίως.

Το alendronate ελαττώνει τον κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων κατά περίπου 50%, τόσο στη σπονδυλική στήλη όσο και στον αυχένα του μπριαίου. Οι σοβαρότερες παρενέργειες του φαρμάκου είναι η οισοφαγίτιδα και τα έλκη του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα, που επιβάλλουν τη διακοπή της θεραπείας. Το risendronate, χορηγούμενο σε δόση 5 mg ημερησίως, ελαττώνει τον

κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων κατά 60% περίπου στη σπονδυλική στήλη και κατά 50% στον αυχένα του μηριαίου. Το θεραπευτικό αυτό αποτέλεσμα (ελάττωση κινδύνου κατάγματος) εμφανίζεται αρκετά νωρίς, κατά τον πρώτο χρόνο της θεραπείας με το σκεύασμα αυτό. Έτσι, το σκεύασμα αυτό μπορεί να είναι ιδιαίτερος χρήσιμο σε γυναίκες που έχουν υποστεί οστεοπορωτικά κατάγματα και, ως γνωστόν, έχουν μεγάλο κίνδυνο νέων καταγμάτων μέσα στον πρώτο χρόνο μετά το κάταγμα. Το risendronate προκαλεί αύξηση της οστικής πυκνότητας σε παρόμοιο ποσοστό με εκείνο του alendronate. Σε μια συγκριτική μελέτη, το risendronate προκάλεσε σημαντικώς λιγότερα γαστρικά και πιθανώς οισοφαγικά έλκη σε σχέση με το alendronate.

Raloxifene. Το raloxifene ελατώνει τον κίνδυνο σπονδυλικού κατάγματος κατά 40%-50%, ενώ δεν έχει αποδειχτεί παρόμοια δράση στο μηριαίο. Η αντιαπορροφητική (αντιοστεοκλαστική) δράση του φαρμάκου αυτού στον σκελετό είναι λιγότερο έντονη από εκείνη των διφωσφονικών και δεν προκαλεί σημαντικό βαθμού αύξηση της οστικής πυκνότητας. Γεννάται, λοιπόν, το ερώτημα, πώς ένα αντιοστεοπορωτικό φάρμακο ελατώνει τη συχνότητα των καταγμάτων χωρίς να αυξάνει σημαντικά την οστική μάζα. Η παρατήρηση αυτή οδήγησε τελευταίως στην ανάπτυξη της θεωρίας ότι πιθανώς ο αυξημένος ρυθμός οστικού μεταβολισμού είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου κατάγματος από την ελαττωμένη οστική μάζα. Έτσι, το raloxifene, η καλσιπονίνη και τα οιστρογόνα φαίνεται ότι ελατώνουν τη συχνότητα των καταγμάτων αναστέλλοντας τον αυξημένο ρυθμό οστικού μεταβολισμού και βελτιώνοντας κυρίως ποιοτικώς και όχι τόσο ποσοτικώς τον οσίτη ιστό. Το raloxifene, που είναι ένας εκλεκτικός ρυθμιστής των οιστρογονικών υποδοχέων, έχει οιστρογονική δράση στον σκελετό, δρα ως αντιοιστρογόνο στον μαστό (ελατώνοντας έτσι τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού), δεν έχει βιολογική δράση στον βλεννογόνο της μήτρας, ενώ έχει οιστρογονική δράση στις φλέβες, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης (όπως και τα οιστρογόνα) και ασκώντας παράλληλα ευεργετική δράση στα λιπίδια.

Καλσιπονίνη. Ο ενδορρινικός ψεκασμός 200 IU καλσιπονίνης σολομού κάθε ημέρα ελατώνει κατά 36% τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων που

οφείλονται σε μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Μετά από πέντε χρόνια συνεχούς χορήγησης, ελαπώθηκε και ο κίνδυνος κατάγματος του αυχένα του μηριαίου κατά 40% περίπου. Το πλεονέκτημα της θεραπείας με καλσιπονίνη είναι ότι γίνεται καλά ανεκτή και δεν παρουσιάζει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Κλινικές δοκιμές με δύο αντιπορροφητικά φάρμακα χορηγούμενα συγχρόνως έχουν γίνει σε μικρή σχετικώς κλίμακα και τα αποτελέσματα φαίνονται ευθαρρυντικά.

Παραθορμόνη. Τα φάρμακα για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης που αναφέρθηκαν πιο πάνω θεωρούνται ότι δρουν κυρίως, αν όχι αποκλειστικά, ως αντιπορροφητικά ή αντιοστεοκλαστικά και δεν προκαλούν μεγάλου βαθμού αύξηση της οστικής μάζας. Για τον λόγο αυτό, φαίνεται ότι δεν μπορούν να ελαπώσουν τον κίνδυνο κατάγματος περισσότερο από 50-60%. Σε περιπτώσεις σοβαρής οστεοπόρωσης, με απώλεια οστικής μάζας μεγάλου βαθμού, είναι πρόδηλη η ανάγκη μιας αναβολικής θεραπείας του οστού, ικανής να διεγείρει τους οστεοβλάστες και να προκαλέσει αναπλήρωση της χαμένης οστικής μάζας. Η παραθορμόνη (PTH) και ορισμένα ανασυνδυασμένα παράγωγα του μορίου της, όπως η PTH(1-34), χορηγούμενα με μία ένεση ημερησίως, έχουν αναβολική δράση στον σκελετό. Το τελικό αποτέλεσμα της βιολογικής δράσης της παραθορμόνης στα οστά μπορεί να είναι δύο ειδών, καταβολικό ή αναβολικό. Παθολογικώς, υψηλά επίπεδα παραθορμόνης κατά συνεχή τρόπο έχουν καταβολική δράση και προκαλούν οστεοπόρωση (απώλεια οστικής μάζας), όπως στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Αύξηση του επιπέδου της ορμόνης διακεκομμένα και για λίγο χρονικό διάστημα κάθε φορά, όπως μετά από μια ένεση μία φορά την ημέρα, έχει αναβολική δράση. Ορισμένες μελέτες, μεταξύ των οποίων και μια πολυκεντρική, έδειξαν ότι χορήγηση της PTH(1-34) με μία ένεση κάθε ημέρα επί 2-3 χρόνια σε οστεοπορωτικές γυναίκες προκάλεσε αύξηση της οστικής πυκνότητας κατά 15% περίπου στη σπονδυλική στήλη, ενώ στο μηριαίο η αύξηση ήταν μικρή ή ανύπαρκτη. Ιστολογικές μελέτες έδειξαν ότι η αυξημένη οστική μάζα μετά τη θεραπεία χαρακτηριζόταν όχι μόνο από παχύτερες οστικές δοκίδες αλλά και από αυξημένη διασύνδεση των νέων δοκίδων μεταξύ τους. Η θεραπεία αυτή ελάττωσε τον κίνδυνο σπον-

δυσλικού κατάγματος κατά 69% και μη σπονδυλικών καταγμάτων κατά 54%. Όταν διακοπεί η αναβολική θεραπεία με παραθορμόνη, θα πρέπει να χορηγηθεί ένα αντιαπορροφητικό φάρμακο για την αποφυγή της απώλειας της οστικής μάζας που αποκτήθηκε κατά την αναβολική φάση της θεραπείας. Πιθανώς χρήσιμη είναι η χορήγηση ενός αντιαπορροφητικού φαρμάκου και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την παραθορμόνη. Η θεραπεία της οστεοπόρωσης με την ΡΤΗ(1-34) δεν έχει εγκριθεί ακόμη, ενώ φαίνεται ότι η έγκρισή της δεν θα αργήσει. Ανησυχία έχει προκαλέσει το γεγονός ότι παρόμοια θεραπεία με παραθορμόνη σε πειραματόζωα προκάλεσε την ανάπτυξη οστεοσαρκώματος.

Νεώτερα αντιαπορροφητικά φάρμακα βρίσκονται υπό έρευνα, όπως αναστολείς της καθεψίνης Κ (πρωτεάση που αποικοδομεί το κολλαγόνο των οστών) και ανάλογα της οστεοπροτεγερίνης. Αναβολικά στεροειδή (εκλεκτικοί ρυθμιστές των ανδρογονικών υποδοχέων) και η αναβολική στα οστά δράση των στατινών αποτελούν αντικείμενο ερευνών. Οι στατίνες, που χρησιμοποιούνται ευρέως για τη θεραπεία της υπερχοληστεριναιμίας, αποδείχτηκε ότι ασκούν και αναβολική δράση στα οστά και ενδέχεται να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης στο μέλλον.

Μια κατηγορία ασθενών που χρειάζονται θεραπεία για οστεοπόρωση είναι εκείνοι στους οποίους διαγνώσθηκε κλινικώς ένα οστεοπορωτικό κάταγμα. Οι ασθενείς αυτοί έχουν 2-5 φορές αυξημένο κίνδυνο να πάθουν ένα νέο κάταγμα μέσα στον επόμενο χρόνο και πρέπει, χωρίς καθυστέρηση, να υποβληθούν σε εντατική αντιοστεοπορωτική θεραπεία. Μια άλλη κατηγορία περιλαμβάνει άτομα με οστεοπόρωση-νόσο, δηλαδή με λίαν χαμηλή οστική πυκνότητα (T-score < -2.5 ή < -2) ή οστεοπενία (T-score μεταξύ -1 και -2,5), στους οποίους η θεραπεία έχει προληπτικό χαρακτήρα και για την αντιμετώπιση των οποίων οι γνώμες των ειδικών δίστανται.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Manolagas S.C. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev.* 2000;21:115-137
- Bachrach L.K. Acquisition of optional bone mass in childhood and adolescence. *Trends Endocrinol Metab* 2001;12:12-28
- Wasnich HR.D., Ross HP.D., Davis J.W. Osteoporosis. Current practice and future perspectives. *Trends Endocrinol Metab* 1991;2:59-62
- National Osteoporosis Foundation. Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Belle Mead, NJ. Excerpta medica, 1998
- Pfeifer M., Minne H.W. Vitamin D and hip fracture. *Trends Endocrinol Metab* 1999;10:417-420
- Hochberg M. Preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a review of recent controlled trials of antiresorptive agents. *Drugs & Aging* 2000; 17:317-330
- Sins E., Miller P., Abbott T. et al. BMD treatment thresholds: should we treat osteopenic women? *J Bone Miner Res* 2001;16 (Suppl 1):S337
- Rosen HC.J., Bilezikian J.P. Anabolic therapy for osteoporosis. *J Clin endocrinol Metab* 2001;86:957-964
- Παπαπέτρου Π.Δ. Στατίνες και διφωσφονικά, αρτηριοσκλήρυνση και οστεοπόρωση. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 2000· 17:560-564