

# Οστεοπόρωση. Η σιωπηλή νόσος

**Παναγιώτης Αθανασίου<sup>1</sup>, Ιφιγένεια Κώστογλου-Αθανασίου<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθυντής Ρευματολογικού Τμήματος, Γ.Ν. Θεσσαλονίκης «Άγιος Παύλος»

<sup>2</sup>Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Λονδίνου, Επιμελήτρια Α' Ενδοκρινολογικού Τμήματος, Γ.Ν. Αθηνών «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο» Ε.Ε.Σ.

## 1. Εισαγωγή

Η οστεοπόρωση είναι μεγάλη απειλή για τη ζωή του σύγχρονου ανθρώπου. Πολλοί άνθρωποι ήδη έχουν οστεοπόρωση και ακόμη περισσότεροι έχουν χαμηλή οστική πυκνότητα που τους θέτει σε αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση οστεοπόρωσης. Η οστεοπόρωση εθεωρείτο στο παρελθόν μια φυσική συνέπεια της γήρανσης στις γυναίκες<sup>1</sup>. Σήμερα, όμως, δεν θεωρείται διεργασία που εξαρτάται από τη γήρανση ή το φύλο. Κατά ένα μεγάλο μέρος είναι μια νόσος που μπορεί να προληφθεί λόγω της μεγάλης επιστημονικής προόδου όσον αφορά τις αιτίες, τη διάγνωση αλλά και τη θεραπεία της. Η βελτίωση της υγείας των οστών είναι μια διεργασία που πρέπει να λαμβάνει χώρα καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής στις γυναίκες αλλά και στους άνδρες. Παράγοντες που επηρεάζουν την υγεία των οστών σε όλες τις ηλικίες είναι ουσιώδεις για την πρόληψη της οστεοπόρωσης και των καταστροφικών συνεπειών της.

## 2. Ορισμός οστεοπόρωσης

Είναι γενικευμένη νόσος του σκελετού. Η οστεοπόρωση ορίζεται ως νόσος που χαρακτηρίζεται από αυξημένη ευθραυστότητα του σκελετού και συνοδεύεται από χαμηλή οστική πυκνότητα (T-score για την οστική πυκνότητα κάτω από -2,5) και διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής του οστού. Σύμφωνα με τον ορισμό της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας, η οστεοπόρωση είναι συστηματική νόσος του σκελετού που χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική πυκνότητα και διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής του οστίου ιστού με επακόλουθη αύξηση της ευθραυστότητας του

οστού<sup>2</sup>. Σύμφωνα με ορισμό των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής, η οστεοπόρωση ορίζεται ως σκελετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από διαταραχή της σκελετικής ισχύος που προδιαθέτει σε αυξημένο κίνδυνο κατάγματος. Η νόσος προδιαθέτει σε αυξημένο κίνδυνο κατάγματος σύμφωνα με όλους τους ορισμούς. Η επίπτωση των καταγμάτων αυξάνει με την ηλικία<sup>3</sup>.

## 3. Επιδημιολογία οστεοπόρωσης

Ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης και η επίπτωση των καταγμάτων ποικίλλουν με το φύλο και την εθνικότητα και φυλή. Οι λευκές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υφίστανται σχεδόν τα 3/4 των καταγμάτων του ισχίου και έχουν την υψηλότερη επίπτωση καταγμάτων. Ωστόσο, γυναίκες διαφορετικής ηλικίας, φυλής και εθνικότητας, άνδρες αλλά και παιδιά προσβάλλονται επίσης. Η μεγαλύτερη διαφορά στην επίπτωση των καταγμάτων μεταξύ των ομάδων αυτών του πληθυσμού φαίνεται να εξηγείται από διαφορές στην κορυφαία οστική μάζα και στον ρυθμό οστικής απώλειας<sup>4</sup>. Ωστόσο, διαφορές στην οστική γεωμετρία, συχνότητα πτώσεων και επιπολασμό άλλων παραγόντων κινδύνου φαίνεται να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο.

Οι γυναίκες και οι άνδρες υφίστανται ελάττωση της οστικής πυκνότητας που εξαρτάται από την ηλικία και αρχίζει στη μέση ηλικία. Οι γυναίκες υφίστανται ταχύτερη οστική απώλεια κατά τα πρώτα χρόνια μετά την εμμηνόπαυση και έτσι είναι σε αυξημένο κίνδυνο κατάγματος. Στους άνδρες ο υπογοναδισμός είναι επίσης σημαντικός παράγοντας κινδύνου. Στη διάρκεια της ζω-

ής τους το 1/3 του συνόλου των γυναικών και το 1/6 των ανδρών θα πάθει κάταγμα ισχίου. Σε γυναίκες της λευκής φυλής ο κίνδυνος για κάταγμα ισχίου ή σπονδυλικό κάταγμα είναι περίπου 16% έναντι του 5% που είναι στους άνδρες. Στη διάρκεια της ζωής τους υπολογίζεται ότι οι γυναίκες χάνουν το 50% του σπογγώδους οστού και το 30% του φλοιώδους. Από μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες που έγιναν, βρέθηκε ότι το 30% των γυναικών σε ηλικία άνω των 50 ετών έχει ελαττωμένη οστική μάζα και το ποσοστό αυτό αυξάνεται με την ηλικία. Η ελάττωση της οστικής πυκνότητας εντοπίζεται στους οσφυϊκούς σπονδύλους στο 15% των γυναικών ηλικίας 60 ετών και στο 50% σε μεγαλύτερες ηλικίες (50-90 ετών).

Οι Αμερικανίδες αφρικανικής καταγωγής έχουν υψηλότερη οστική πυκνότητα από λευκές γυναίκες ισπανικής καταγωγής καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής και έχουν χαμηλότερη επίπτωση καταγμάτων του ισχίου. Μερικές Ιαπωνίδες έχουν χαμηλότερη κορυφαία οστική πυκνότητα από λευκές γυναίκες, αλλά χαμηλή επίπτωση καταγμάτων του ισχίου. Αμερικανίδες μεξικανικής καταγωγής έχουν οστική πυκνότητα μεταξύ αυτής των λευκών γυναικών και των Αμερικανίδων αφρικανικής καταγωγής.

Υπολογίζεται ότι στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής πάσχουν από οστεοπόρωση τουλάχιστον 20 εκατομμύρια άτομα.

Στη Μεγάλη Βρετανία υπολογίσθηκε ότι οι ημέρες νοσηλείας για κατάγματα ισχίου είναι πολύ περισσότερες από αυτές που αφορούν άλλα νοσήματα, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, διαβήτη και χρόνιες πνευμονοπάθειες.

Στην Ελλάδα από στοιχεία ασθενών που υπέστησαν κάταγμα και νοσηλεύθηκαν σε ορθοπαιδικές κλινικές της Ελλάδας υπήρξε αύξηση των καταγμάτων τη δεκαετία του 1990 συγκριτικά με τη δεκαετία του 1980. Συχνότερα ήταν τα κατάγματα του ισχίου και υψηλότερο το ποσοστό των καταγμάτων στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες.

#### 4. Παθοφυσιολογία οστεοπόρωσης

Για την εξυπηρέτηση των αναγκών του σκελετού το οστόν πρέπει να έχει ποικίλες και αντιτιθέμενες ιδιότητες. Το οστόν πρέπει να είναι σκληρό για να αντιστέκεται στη φόρτιση και την έλκυση και ελαστικό για να απορροφά ενέργεια, παραμορφούμενο, χωρίς να υφίσταται κάταγμα.

Το οστόν πρέπει να είναι ελαφρό για να διευκολύνει την κίνηση και ισχυρό για να υφίσταται φόρτιση με βάρος.

Στην εμφάνιση των ιδιοτήτων αυτών συμβάλλουν η σύνθεση και οι δομικές ιδιότητες του υλικού. Ο οστίτης ιστός είναι δομημένος σε αρχιτεκτονικές μονάδες τριών διαστάσεων που έχουν μέγεθος και σχήμα ανάλογο με το εάν η κύρια λειτουργία του οστού είναι αυτή του μοχλού ή του ελατηρίου. Για τη φόρτιση και τη λειτουργία μοχλού η ανάγκη για σκληρότητα και ελαφρότητα εξυπηρετείται από τη δημιουργία μακρών οστών με κοιλότητα μυελού. Ο ασβεστοποιημένος οστίτης ιστός είναι τοποθετημένος μακριά από τον οστικό άξονα.

Ο οστίτης ιστός και οι δομικές του ιδιότητες εκφυλίζονται με την ηλικία καθώς οι μηχανισμοί οστικής κατασκευής και ανακατασκευής (modeling and remodeling) μεταβάλλονται. Ο μηχανισμός οστικής ανακατασκευής επανρθώνει τις μικροβλάβες. Με την πάροδο της ηλικίας περισσότερο οστόν αφαιρείται και λιγότερο εναποτίθεται κατά την οστική ανακατασκευή σε κάθε βασική πολυκυτταρική μονάδα (BMU-basic multicellular unit). Η αυξημένη οστική ανακατασκευή και η αρνητική οστική ισορροπία καταλήγουν σε οστική απώλεια, λέπτυνση των οστικών δοκίδων, απώλεια συνεκτικότητας, λέπτυνση του οστικού φλοιού και σχηματισμό πόρων. Κατά την οστική ανακατασκευή εναποτίθεται οστόν υποπεριοστικά με αποτέλεσμα κατανομή φορτίου σε μεγαλύτερη επιφάνεια, ελάττωση των συνθλιπτικών δυνάμεων και μερική διατήρηση της ελαστικότητας. Μετά την εμμηνόπαυση η οστική ανακατασκευή καταλήγει σε αρνητική οστική ισορροπία σε κάθε BMU και απώλεια οστού. Γυναίκες και άνδρες με κατάγματα ευθραυστότητας έχουν χαμηλή οστική πυκνότητα. Η ελάττωση τείνει να είναι μεγαλύτερη στην περιοχή του κατάγματος. Γυναίκες και άνδρες με σπονδυλικά κατάγματα έχουν ελαττωμένη σπονδυλική οστική πυκνότητα, ελαττωμένο μέγεθος σπονδύλου σε επιφάνεια και ύψος και τελικά λιγότερο οστίτη ιστό σε μικρότερο οστόν. Μετά την παύση της κατά μήκος αύξησης, η οστική ανακατασκευή συνεχίζει στις ενδοοστικές επιφάνειες. Οι οστεοκλάστες απορροφούν όγκο οστού, αφήνοντας κοιλότητα (lacuna) στο σπογγώδες και κώνο (cutting cone) στο φλοιώδες οστόν. Μετά από καθυστέρηση οι οστεοβλάστες πληρούν την κοιλότητα με νέο

οστού που υφίσταται ταχεία πρωτοπαθή και κατόπιν βραδεία δευτεροπαθή επασβέστωση. Όταν η ποσότητα οστού που αφαιρείται και αντικαθίσταται είναι η ίδια, δεν παρατηρείται οστική απώλεια ή δομική βλάβη.

Η οστική πυκνότητα ελαττώνεται στη σπονδυλική στήλη και το ισχίο στις γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση. Οστούν χάνεται κατά τα πρώιμα χρόνια της ενήλικης ζωής στους άνδρες και τις γυναίκες. Η αρνητική ισορροπία στις BMU αρχίζει την 3η δεκαετία της ζωής πριν από την εμμηνόπαυση στις γυναίκες. Η αρνητική ισορροπία στις BMU μπορεί να οφείλεται σε πρώιμη ελάττωση του οστικού σχηματισμού σε κάθε BMU και όχι σε αύξηση της εστιακής οστικής απορρόφησης. Η ανεπάρκεια των οιστρογόνων κατά την ανάπτυξη και τη γήρανση είναι σημαντική στην παθογένεια της οστικής ευθραυστότητας. Η οστική απώλεια επιταχύνεται στις γυναίκες κατά την εμμηνόπαυση επειδή η απόσυρση των οιστρογόνων αυξάνει τον ρυθμό οστικής ανακατασκευής. Ξαφνικά εμφανίζονται πολλές εστίες οστικής απορρόφησης στις ενδοοστικές επιφάνειες. Σε κάθε θέση οστικής ανακατασκευής περισσότερο οστού απορροφάται από αυτό που αντικαθίσταται προκαλώντας αρνητική ισορροπία. Αυτή είναι η βάση της οστικής απώλειας. Η αρχική πτώση της οστικής πυκνότητας κατά την εμμηνόπαυση οφείλεται στον μεγάλο αριθμό BMU που επιτείνουν την πορώδη σύσταση του οστού, καθώς η οστική ανακατασκευή επιταχύνεται. Η αρχική πτώση της οστικής πυκνότητας οφείλεται στη φυσιολογική καθυστέρηση της έναρξης του οστικού σχηματισμού και τη βραδύτερη ολοκλήρωσή του στις κοιλότητες οστικής απορρόφησης.

Η ανεπάρκεια οιστρογόνων προκαλεί οστεοκλαστογένεση. Οι οστεοβλάστες σχηματίζονται από τα αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα (mesenchymal stem cells). Οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (bone morphogenetic proteins) προσελκύουν τα αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα για να διαφοροποιηθούν σε ώριμους οστεοβλάστες μέσω παραγόντων μεταγραφής που ονομάζονται *Dlx*. Οι οστεοκλάστες σχηματίζονται από τα μονοκύτταρα, που είναι κύτταρα του αιμοποιητικού συστήματος. Απορροφούν οστούν δεσμευόμενοι στην επιφάνεια του οστού και ελαττώνοντας το pH σε όξινο -4.5. Τα οστικά άλατα διαλύονται και το κολλαγόνο αποδομείται. Ο

σχηματισμός των οστεοκλαστών ελέγχεται κυρίως από το macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) που παράγεται από τους οστεοβλάστες, τον Receptor for Activation of Nuclear Factor Kappa B Ligand (RANKL) και την οστεοπροτεγερίνη<sup>5,6</sup>. Ο RANK είναι υποδοχέας στην επιφάνεια των προδρόμων κυττάρων των οστεοκλαστών. Ο RANKL εκφράζεται στην επιφάνεια των οστεοβλαστών και δεσμεύει τον RANK. Η δέσμευση του RANKL στον RANK οδηγεί σε διαφοροποίηση και ωρίμανση των προδρόμων οστεοκλαστών σε οστεοκλάστες. Η δέσμευση οδηγεί σε καταρράκτη γεγονότων που συμπεριλαμβάνει την ενεργοποίηση του NF-Kappa B. Η οστεοπροτεγερίνη παράγεται από τους οστεοβλάστες και αναστέλλει τον σχηματισμό των οστεοκλαστών και την οστική απορρόφηση. Δεσμεύει επίσης τον RANKL. Όταν η οστεοπροτεγερίνη δεσμεύει τον RANKL, παρεμποδίζει τη δέσμευση στον RANK με αποτέλεσμα αναστολή του σχηματισμού των οστεοκλαστών.

Η ανεπάρκεια των οιστρογόνων διεγείρει, επίσης, την παραγωγή ιντερφερόνης- $\gamma$  από τα T λεμφοκύτταρα που δρα στα μακροφάγα. Επάγεται παρουσίαση αντιγόνου που ενεργοποιεί τα T λεμφοκύτταρα που παράγουν TNF- $\alpha$  και πολλαπλασιάζονται. Ο TNF- $\alpha$  διεγείρει την έκφραση του RANKL στα κύτταρα του στρώματος του μυελού των οστών, ενεργοποιεί τη σήμανση με RANK των μακροφάγων και επάγει τη διαφοροποίησή τους σε οστεοκλάστες. Ο TNF- $\alpha$  δρα συνεργικά με τον RANKL στην οστεοκλαστογένεση. Στους ηλικιωμένους η δυσαπορρόφηση του ασβεστίου και η ανεπάρκεια βιταμίνης D προκαλούν δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό που αυξάνει την οστική ανακατασκευή έτι περαιτέρω. Μελέτες σε διδύμους και οικογένειες έχουν δείξει ότι οι διαφορές στα χαρακτηριστικά του σκελετού μεταξύ ατόμων της ίδιας ηλικίας πρέπει να αποδοθούν σε γενετικά χαρακτηριστικά και όχι στο περιβάλλον. Ωστόσο, οι γενετικές μελέτες δεν έχουν δώσει σαφή αποτελέσματα.

Φαίνεται ότι η οστεοπόρωση δεν έχει μια μόνο αιτία. Άτομα με οστεοπόρωση και κατάγματα ευθραυστότητας δεν αποτελούν μια ομάδα. Αποτελούν ομάδα, όπου η δομική βλάβη έχει ετερογενή δομική, κυτταρική και βιομηχανική βάση με ποικίλη συμβολή πολλών μηχανισμών στην οστική ευθραυστότητα.

## 5. Διάγνωση οστεοπόρωσης

Η κλινική σημασία της διάγνωσης της οστεοπόρωσης έγκειται στην εκτίμηση του κινδύνου για μελλοντικό κάταγμα και την πρόληψή του<sup>7,8</sup>. Η δυνατότητα ακριβούς μέτρησης της οστικής πυκνότητας και η πολύ καλή συσχέτιση που βρέθηκε ότι έχει με τον κίνδυνο κατάγματος, επιτρέπουν τη διάγνωση της νόσου πριν την εμφάνιση των ακτινολογικών αλλοιώσεων και των επιπλοκών της.

Τα χαρακτηριστικά της οστεοπόρωσης είναι:

- η χαμηλή οστική μάζα
- οι διαταραχές της μικροαρχιτεκτονικής
- η αυξημένη ευθραυστότητα των οστών

Η οστική μάζα είναι ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση κατάγματος καθώς βρέθηκε ότι ευθύνεται για το 80% τουλάχιστον της μηχανικής αντοχής των οστών<sup>9,10</sup>.

Οι ασθενείς με χαμηλή οστική μάζα χωρίς συνοδά κατάγματα έχουν πιθανότατα και διαταραχές της μικροαρχιτεκτονικής και εύθραυστα οστά, δηλαδή οστεοπόρωση. Πρέπει όμως να αποκλειστούν οι άλλες μεταβολικές νόσοι των οστών, όπως η οστεομαλακία και ο υπερπαραθυροειδισμός<sup>11</sup>. Η διαπίστωση διαταραχής στη μικροαρχιτεκτονική απαιτεί οστική βιοψία και δεν εφαρμόζεται στην κλινική πράξη.

Κάταγμα της σπονδυλικής στήλης ή του ισχίου μετά από ελάχιστη βία σε ηλικιωμένα άτομα, κάνει σχεδόν βέβαιη τη διάγνωση της οστεοπόρωσης, όταν από το ιστορικό, την κλινική εξέταση και τις απλές ακτινογραφίες δεν τεκμηριώνεται άλλη νόσος. Η ανεύρεση χαμηλής οστικής μάζας με φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις επιβεβαιώνει τη διάγνωση.

Πολύ καλός προγνωστικός δείκτης για μελλοντικό κάταγμα, ακόμη και σε άτομα με την ίδια οστική πυκνότητα, είναι η ύπαρξη προηγούμενου σπονδυλικού κατάγματος γιατί σχετίζεται περίπου με διπλάσιο κίνδυνο για εμφάνιση μεταγενέστερου κατάγματος στη σπονδυλική στήλη και τριπλάσιο κίνδυνο για εμφάνιση κατάγματος στο ισχίο.

Οι σκοποί της εκτίμησης ασθενών σε κίνδυνο για οστεοπόρωση είναι να τεθεί η διάγνωση της οστεοπόρωσης με βάση την εκτίμηση της οστικής μάζας, να εκτιμηθεί ο κίνδυνος κατάγματος και να ληφθούν αποφάσεις σχετικά με την ανάγκη θεραπευτικής αγωγής. Η λήψη ιστορικού και

η κλινική εξέταση είναι απαραίτητες για την εκτίμηση του κινδύνου καταγμάτων και πρέπει να συμπεριλαμβάνουν την εκτίμηση της απώλειας ύψους και της αλλαγής στη στάση του σώματος. Η εργαστηριακή εκτίμηση για την ύπαρξη τυχόν αιτίων δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης πρέπει να γίνεται όταν τεθεί η διάγνωση της οστεοπόρωσης.

Η κοινότερη μέτρηση που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης είναι η εκτίμηση της οστικής πυκνότητας που κυρίως εξαρτάται από το περιεχόμενο του οστού σε ασβέστιο. Οι μετρήσεις της οστικής πυκνότητας έχει δειχθεί να συσχετίζονται ισχυρά με την ικανότητα φόρτισης του ισχίου και της σπονδυλικής στήλης και με τον κίνδυνο κατάγματος. Διαφορετικές τεχνικές έχουν αναπτυχθεί για την εκτίμηση της οστικής πυκνότητας σε πολλαπλές θέσεις του σκελετού συμπεριλαμβανομένου του περιφερικού σκελετού, του ισχίου και της σπονδυλικής στήλης. Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας έχει επιλέξει μετρήσεις της οστικής πυκνότητας για να θέσει κριτήρια για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης. Το T-score ορίζεται ως ο αριθμός των σταθερών αποκλίσεων (standard deviations-SD) πάνω ή κάτω από τη μέση τιμή οστικής πυκνότητας νέων υγιών λευκών γυναικών. Το T-score πρέπει να διαφορίζεται από το Z-score που ορίζεται ως ο αριθμός των σταθερών αποκλίσεων πάνω ή κάτω από τη μέση τιμή της οστικής πυκνότητας υγιών ατόμων της ίδιας ηλικίας και φύλου. Σύμφωνα με τον ορισμό της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας, οστεοπόρωση υπάρχει όταν το T-score είναι τουλάχιστον μείον 2,5 SD.

Αν και τα T-scores βασίστηκαν αρχικά στην εκτίμηση της οστικής πυκνότητας στο ισχίο με απορροφησιμετρία ακτίνων Χ-διπλής ενέργειας (dual-energy X-ray absorptiometry-DEXA), έχουν εφαρμοσθεί για τον ορισμό διαγνωστικών κατωφλίων σε άλλες θέσεις του σκελετού αλλά και για άλλου τύπου τεχνολογία. Οι ειδικοί έχουν εκφράσει επιφυλάξεις ότι ο τρόπος αυτός προσέγγισης του προβλήματος μπορεί να μην αποφέρει συγκρίσιμα στοιχεία μεταξύ εργαστηρίων μέτρησης και τεχνικών.

Για τη μέτρηση της οστικής μάζας η πιο προσιτή, μη παρεμβατική εξέταση είναι η οστική πυκνομετρία<sup>12,13</sup>. Η τεχνική της οστικής πυκνομετρίας που έχει επικρατήσει είναι η DEXA, η οποία χρησιμοποιεί ακτίνες Χ-διπλής δέσμης (Dual

Energy X-Ray Absorptiometry). Η DEXA με ελάχιστη ακτινοβολία δίνει ακριβή στοιχεία για την οστική πυκνότητα σε κλινικά σημαντικά σημεία του σκελετού και είναι σήμερα η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση και την παρακολούθηση των ασθενών με οστεοπόρωση. Η μέτρηση πραγματοποιείται σε προσθιοπίσθια προβολή στη σπονδυλική στήλη ή το ισχίο. Τα αποτελέσματα της οστικής πυκνομετρίας αποδίδονται με 3 τρόπους:

- απόλυτη τιμή οστικής πυκνότητας (BMD) σε  $\text{g/cm}^2$  (ή  $\text{g/cm}^3$  στην QCT)
- T-score, που είναι η σταθερή απόκλιση (SD) της οστικής πυκνότητας από τη μέση τιμή νέων υγιών ατόμων
- Z-score, που είναι η σταθερή απόκλιση (SD) της οστικής πυκνότητας από τη μέση τιμή ατόμων της ίδιας ηλικίας και φύλου

Έχουν εισαχθεί νέοι τρόποι μέτρησης της ατομικής του οστού, όπως η ποσοτική υπολογιστική αξονική τομογραφία (quantitative computed tomography-QCT) και η ποσοτική υπερηχογραφία (quantitative ultrasonography-QUS).

Η ποσοτική αξονική τομογραφία (QCT) είναι η μοναδική μέθοδος που παρέχει τη δυνατότητα υπολογισμού της οστικής πυκνότητας ανά κυβικό εκατοστό ( $\text{g/cm}^3$ ) άρα της αληθούς πυκνότητας του οστού, ενώ η DEXA δίνει την πυκνότητα της μετρούμενης επιφάνειας ανά τετραγωνικό εκατοστό ( $\text{g/cm}^2$ )<sup>14</sup>. Η QCT χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη κυρίως, αν και μπορούν να γίνουν μετρήσεις εξίσου αποτελεσματικά σε κεντρικά και περιφερικά σημεία, καθώς είναι η μόνη μέθοδος που παρέχει πληροφορίες για την πυκνότητα του σπογγώδους και του φλοιώδους οστού χωριστά, ελαχιστοποιώντας έτσι το ποσοστό λάθους που οφείλεται σε παράγοντες όπως τα οστεόφυτα και την επασβέσωση της αορτής. Υπερέχει έναντι των άλλων μεθόδων στην εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος, στην εκτίμηση της απώλειας της οστικής μάζας με την ηλικία, στην ανάδειξη σπονδυλικών καταγμάτων και στη διαγνωστική κατάταξη της οστεοπόρωσης. Η QCT υπερέχει έναντι της DEXA ειδικά στις μετρήσεις που αφορούν μεγάλης ηλικίας ασθενείς διότι με την QCT αποφεύγεται το σφάλμα από τον συνυπολογισμό των εκφυλιστικών αλλοιώσεων. Η ανομοιογένεια όμως των μαλακών μορίων επηρεάζει την ακρίβεια της QCT και δημιουργεί ποσο-

στό σφάλματος.

Η ποσοτική υπερηχογραφία (QUS) χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της οστικής πυκνότητας στην πτέρνα καθώς η απορρόφηση της δέσμης είναι μεγάλη από τα γύρω μαλακά μόρια στα υπόλοιπα σημεία μέτρησης, όπως η σπονδυλική στήλη και το ισχίο. Οι σύγχρονες συσκευές υπερήχων μετρούν την οστική πυκνότητα στην πτέρνα, την κνήμη και την επιγονατίδα. Πρόσφατες προοπτικές μελέτες με τη χρήση QUS στην πτέρνα έδειξαν ότι η μέθοδος αυτή μπορεί να είναι προγνωστικός δείκτης των καταγμάτων του ισχίου και όλων των μη σπονδυλικών καταγμάτων σχεδόν τόσο καλά όσο και η DEXA στον αυχένα του μηριαίου. Η QUS και η DEXA στον αυχένα του μηριαίου παρέχουν ανεξάρτητες πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο κατάγματος. Αμφότερες οι τεχνικές είναι καλύτερες προγνωστικός δείκτης του κατάγματος του ισχίου από την τεχνική DEXA στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Γενικά, οι κλινικές μελέτες φαρμακολογικών θεραπειών έχουν γίνει με τη χρήση DEXA, παρά με τη χρήση QUS, ως κριτήριο ένταξης των ασθενών στις μελέτες και υπάρχει αβεβαιότητα κατά πόσο τα αποτελέσματα των μελετών αυτών μπορεί να γενικευθούν και για ασθενείς που έχει αναγνωρισθεί ότι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο κατάγματος με τη χρήση QUS.

Επαγγελματικές οργανώσεις εργάζονται για να επιτευχθεί μια σταθερά συγκρισιμότητας μεταξύ των διαφόρων μεθόδων και εργαστηρίων για την εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος. Με την προσέγγιση αυτή, οι μετρήσεις που προέρχονται από διαφορετικές μεθόδους, όργανα και εργαστήρια θα μπορούσαν να σταθεροποιηθούν με σκοπό την πρόβλεψη του κινδύνου κατάγματος του ισχίου. Ωστόσο, οι τιμές που λαμβάνονται από διάφορα όργανα δεν μπορεί να προβλέψουν συγκρίσιμα επίπεδα της οστικής μάζας. Περιορισμοί στην ακρίβεια και χαμηλή συσχέτιση μεταξύ διαφόρων τεχνικών καθιστούν αναγκαία την εκτίμηση αλλά και σταθεροποίηση των αποτελεσμάτων πριν από την εφαρμογή τους σε όλες τις σκελετικές θέσεις και σε διάφορες ομάδες ηλικιών.

Οι κύριες ενδείξεις της οστικής πυκνομετρίας για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης είναι:

- η κλινική συμπτωματολογία οστεοπόρωσης
- η έλλειψη οιστρογόνων λόγω πρώιμης εμμηνόπαυσης ή αμηνόρροιας

- οι σπονδυλικές παραμορφώσεις (κατάγματα) και η ακτινολογική εικόνα οστεοπενίας
- η μακροχρόνια αγωγή με κορτικοειδή
- ο ασυμπτωματικός πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός

Ορισμένες από τις δευτερεύουσες ενδείξεις είναι:

- η μακροχρόνια ακινητοποίηση
- η λήψη φαρμάκων (όπως θυροξίνης σε δόσεις καταστολής)
- η νεφρική οστεοδυστροφία
- τα σύνδρομα δυσαπορρόφησης
- η ψυχογενής ανορεξία

Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας σε οποιαδήποτε περιοχή προβλέπει αρκετά καλά τον κίνδυνο κατάγματος σε όλο τον σκελετό με πιθανή εξαίρεση το ισχίο, όπου η *in situ* μέτρηση φαίνεται να υπερτερεί. Συνήθως η μέτρηση της οστικής πυκνότητας γίνεται στη σπονδυλική στήλη και το ισχίο, γιατί τα κατάγματα αυτών των περιοχών έχουν τη μεγαλύτερη επίπτωση στην υγεία των ασθενών.

Η μέτρηση της σπονδυλικής στήλης γίνεται στην οσφυϊκή της μοίρα και προτιμάται σε άτομα κάτω των 65 ετών. Η σπονδυλική στήλη αποτελείται κυρίως από σπογγώδες οστό, το οποίο προσβάλλεται ιδιαίτερα στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Η ύπαρξη σπονδυλικών οστεοφύτων ή αγγειακών επασβεστώσεων της κοιλιακής αορτής σε μεγαλύτερες ηλικίες ελαττώνουν την ακρίβεια της μέτρησης.

Η μέτρηση στο ισχίο προτιμάται σε ηλικιωμένα άτομα λόγω της ευπάθειας για κατάγματα της συγκεκριμένης περιοχής στη γεροντική οστεοπόρωση. Η παρουσία οστεοαρθρίτιδας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

Η μέτρηση σε άλλα σημεία του σκελετού, όπως το αντιβράχιο, σπάνια είναι αναγκαία και μπορεί να γίνει σε περιπτώσεις δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης όπου προσβάλλεται κυρίως το φλοιώδες οστό, όπως στον υπερπαραθυρεοειδισμό.

Η οστική πυκνότητα σε μια θέση του σκελετού συνήθως συσχετίζεται καλά με εκείνη άλλων σημείων του σκελετού. Σε μικρό ποσοστό όμως (περίπου 15%) των ασθενών παρά την υψηλή οστική πυκνότητα σε μια περιοχή ανευρίσκεται χαμηλή οστική πυκνότητα σε κάποια άλλη.

Έχει προταθεί ότι η διάγνωση και θεραπεία της οστεοπόρωσης πρέπει να βασίζεται στην ε-

κτίμηση του κινδύνου κατάγματος μάλλον παρά στην εκτίμηση μόνον του T-score. Η εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου σε συνδυασμό με την οστική πυκνότητα θα βελτιώσει την ικανότητα πρόβλεψης του κατάγματος κινδύνου. Η προσέγγιση αυτή χρήζει μελέτης σε προοπτικές μελέτες και εκτίμησης σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες.

Η οστική αντοχή καθορίζεται από την οστική μάζα, την οστική μικροαρχιτεκτονική, τη μακρογεωμετρία του οστού και από τον ρυθμό οστικής ανακατασκευής. Η οστική ανακατασκευή μπορεί να εκτιμηθεί με τη χρήση δεικτών της οστικής ανακύκλωσης στο αίμα ή στα ούρα. Τέτοιοι δείκτες είναι η οστική αλκαλική φωσφατάση και η οστεοκαλσίνη, που είναι δείκτες του οστικού σχηματισμού, και τα επίπεδα στα ούρα των πυριδινολινών και δεοξυπυριδινολινών και τα αντίστοιχα στο αίμα και στα ούρα των τελοπεπτιδίων του κολλαγόνου τύπου I, που είναι δείκτες οστικής απορρόφησης. Τα επίπεδα των δεικτών αυτών μπορεί να αναγνωρίσουν μεταβολές της οστικής ανακατασκευής σε σχετικά βραχύ χρονικό διάστημα (μερικές ημέρες ή μήνες) πριν να καταστούν ανιχνεύσιμες οι μεταβολές στην οστική πυκνότητα. Ωστόσο, τα επίπεδα των δεικτών αυτών δεν αποτελούν προγνωστικούς δείκτες της οστικής μάζας ή του κινδύνου κατάγματος και συσχετίζονται όχι ισχυρά με μεταβολές της οστικής μάζας. Για τον λόγο αυτό, είναι περιορισμένης χρησιμότητας στην κλινική εκτίμηση των ασθενών. Παρά τους περιορισμούς αυτούς, οι δείκτες αυτοί έχει δειχθεί σε ερευνητικές μελέτες να συσχετίζονται με μεταβολές των δεικτών οστικής ανακατασκευής και μπορεί να βοηθήσουν στην κατανόηση των μεταβολών της οστικής απώλειας. Οι βιοχημικοί δείκτες έχουν καλή συσχέτιση με τον ρυθμό της οστικής απώλειας και τους ιστομορφομετρικούς οστικούς δείκτες. Ο υψηλός ρυθμός οστικής εναλλαγής, όπως αυτός εκφράζεται από τους υψηλούς βιοχημικούς δείκτες, σχετίζεται με διακοπή της συνέχειας των οστεοδοκίδων η οποία δεν συνοδεύεται κατ' ανάγκη από ελάττωση της οστικής πυκνότητας. Σύμφωνα με ορισμένους αλλά όχι όλους τους ερευνητές, φαίνεται ότι αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για κάταγμα σε ασθενείς με αυξημένο οστικό turnover, όπως οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η μέτρησή τους στην ομάδα αυτή μπορεί να διακρίνει τις γυναίκες που

παρουσιάζουν:

- βραδεία (<1,5%/έτος)
- ενδιάμεση ή
- ταχεία (>3%/έτος) οστική απώλεια (fast bone losers)

Η διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών με πιθανή οστεοπόρωση πρέπει να στοχεύει όχι μόνο στην ανάδειξη χαμηλής οστικής μάζας αλλά επίσης στον αποκλεισμό δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης και στον αποκλεισμό κακοήθειας ή άλλων παθήσεων που προκαλούν οστικό άλγος όπως η οστεοαρθρίτιδα.

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στην αξιολόγηση των ασθενών που δεν ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου ή δεν έχουν προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση οστεοπόρωσης.

Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας θα εκτιμήσει με ακρίβεια την απώλεια της οστικής μάζας, αλλά δεν είναι από μόνη της αρκετή για να θέσει τη διάγνωση της πρωτοπαθούς οστεοπόρωσης<sup>15</sup>. Πρέπει να συνεκτιμηθούν και άλλα στοιχεία από το ιστορικό, την κλινική εξέταση και τον εργαστηριακό έλεγχο για να αποκλειστεί η ύπαρξη άλλης νόσου.

Από το ιστορικό και την κλινική εξέταση πρέπει να αξιολογηθούν οι προδιαθεσικοί παράγοντες για οστεοπόρωση, η απώλεια ύψους και η ύπαρξη προηγούμενων καταγμάτων, ασθένειες ή φάρμακα που προκαλούν οστεοπόρωση ή οστεομαλακία, η νεφρολιθίαση και συμπτώματα ή σημεία συστηματικής νόσου.

Ο ακτινολογικός έλεγχος θα βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση από κακοήθεια, στην ανάδειξη καταγμάτων και στη σωστή ερμηνεία των αποτελεσμάτων της οστικής πυκνομετρίας με την ανάδειξη της παρουσίας οστεοφύτων ή αγγειακών επασβεστώσεων.

Ο εργαστηριακός (αιματολογικός, βιοχημικός και σπανιότερα ορμονικός) έλεγχος θα αποκλείσει την ύπαρξη άλλης νόσου πέραν της ιδιοπαθούς οστεοπόρωσης. Απαραίτητη είναι η μέτρηση στον ορό του ασβεστίου, του φωσφόρου, των λευκωμάτων, της ουρίας και της αλκαλικής φωσφατάσης.

Το ασβέστιο και ο φωσφόρος του ορού και το ασβέστιο ούρων 24h είναι φυσιολογικά σε ασθενείς με πρωτοπαθή οστεοπόρωση. Η αλκαλική φωσφατάση μπορεί να βρεθεί παροδικά αυξημένη για διάστημα λίγων εβδομάδων σε ασθενείς με πρόσφατο κατάγμα. Συχνά η καλσιτριόλη

είναι χαμηλή και η παραθορμόνη ελαφρά αυξημένη στη γεροντική οστεοπόρωση.

Η μέτρηση των δεικτών του οστικού μεταβολισμού μπορεί να βοηθήσει στην εκτίμηση της μελλοντικής οστικής μάζας παρέχοντας πρόσθετες πληροφορίες για τον κίνδυνο κατάγματος. Σε αντίθεση με τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας που παρέχει μια στατική εικόνα της οστικής μάζας, οι βιοχημικοί δείκτες φανερώνουν τη δυναμική της οστικής ανακατασκευής.

## 6. Πρόληψη οστεοπόρωσης

Για την πρόληψη της οστεοπόρωσης συνιστάται μεταβολή της διαίτας, λήψη ασβεστίου και βιταμίνης D, άσκηση και πρόληψη των πτώσεων. Όταν υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις, δηλαδή οστεοπενία και αυξημένος κίνδυνος κατάγματος, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και φαρμακευτική αγωγή. Για την πρόληψη της οστεοπόρωσης μπορεί να χρησιμοποιηθούν οι εκλεκτικοί τροποποιητές των υποδοχέων των οιστρογόνων, η καλσιτονίνη, τα διφωσφονικά, όπως η αλενδρονάτη και το ρανελικό στρόντιο.

## 7. Θεραπεία οστεοπόρωσης

Σκοπός της μη φαρμακευτικής προληπτικής και θεραπευτικής παρέμβασης είναι η πρόληψη των καταγμάτων με αλλαγή τρόπου ζωής. Συνιστάται μεταβολή της διαίτας, λήψη ασβεστίου και βιταμίνης D, άσκηση, πρόληψη των πτώσεων και εφαρμογή βοηθημάτων του ισχίου. Σύμφωνα με τη θέση του Αμερικανικού Κολλεγίου Ιατρών θεραπεία πρέπει να λαμβάνουν ασθενείς με τιμές T-score κατά τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας <-2.5 και ασθενείς με οστεοπενία και σοβαρούς ή πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση κατάγματος<sup>16</sup>.

Σε ασθενείς με οστεοπόρωση η οστική μάζα είναι ελαττωμένη, η οστική μικροαρχιτεκτονική είναι κατεστραμμένη, ο οστικός σχηματισμός και η απορρόφηση είναι εκτός ισορροπίας και τα οστά είναι αδύνατα και επιδεκτικά σε πιέσεις. Η αντιαπορροφητική θεραπεία ελαττώνει την οστική ανακύκλωση, αναστέλλει την επιδείνωση της μικροαρχιτεκτονικής του οστού, αυξάνει την οστική μάζα, ενδυναμώνει το οστό και ελαττώνει τον κίνδυνο κατάγματος. Η θεραπευτική αγωγή που αυξάνει τον οστικό σχηματισμό αυξάνει επίσης την οστική ισχύ και την οστική αντοχή και ελαττώνει τον κίνδυνο κατάγματος.

Για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης είναι απαραίτητη η λήψη ασβεστίου, βιταμίνης D και φαρμακευτικής αγωγής. Όλα τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται βελτιώνουν την οστική ισχύ και αυξάνουν την οστική αντοχή. Οι ασθενείς έχουν διαφορετικές ανάγκες και η φαρμακευτική αγωγή πρέπει να εξατομικεύεται. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται χωρίζονται σε αυτά που ελαττώνουν την οστική απορρόφηση, σε αυτά που αυξάνουν τον οστικό σχηματισμό και σε αυτά με άλλο μηχανισμό δράσης. Τα φάρμακα που αναστέλλουν την οστική απορρόφηση είναι τα οιστρογόνα, οι εκλεκτικοί τροποποιητές των υποδοχέων των οιστρογόνων, η καλσιτονίνη, τα διφωσφονικά, αλενδρονάτη, ρισεδρονάτη, ιμπαδρονάτη, ζολεδρονικό οξύ και τα αντισώματα έναντι του RANKL. Τα φάρμακα που αυξάνουν τον οστικό σχηματισμό είναι η τεριπαρατίδη και το ακέραιο μόριο της παραθορμόνης. Το ρανελικό στρόντιο έχει άλλο μηχανισμό δράσης.

**Ασβέστιο και βιταμίνη D.** Η χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης. Όλες οι μεγάλες μελέτες αντιστεοπορωτικών φαρμάκων γίνονται με συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D. Η βιταμίνη D βελτιώνει τη νευρομυϊκή λειτουργία και ελαττώνει τον κίνδυνο των πτώσεων συμβάλλοντας με τον τρόπο αυτό στην πρόληψη των καταγμάτων.

**Οιστρογόνα.** Τα οιστρογόνα χρησιμοποιούνται επί πολλά έτη για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης με επιτυχία. Ελαττώνουν αποδεδειγμένα τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων και καταγμάτων του ισχίου. Έχουν παύσει να χρησιμοποιούνται καθώς αποδείχθηκε ότι αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού και δεν ελαττώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης συμβαμάτων από το κυκλοφορικό σύστημα<sup>17</sup>.

**Εκλεκτικοί τροποποιητές των υποδοχέων των οιστρογόνων.** Είναι η ταμοξιφαίνη και η ραλοξιφαίνη<sup>18</sup>. Βελτιώνουν την οστική αντοχή και ελαττώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καταγμάτων. Ελαττώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού και αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

**Καλσιτονίνη.** Αυξάνει την οστική αντοχή και ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης σπονδυλικών καταγμάτων<sup>19</sup>. Έχει το πλεονέκτημα ότι έχει άμεση αναλγητική δράση και έχει ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες.

**Αλενδρονάτη.** Η εβδομαδιαία χορήγηση αλενδρονάτης θεωρείται το “gold standard” για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης<sup>20</sup>. Αυξάνει την οστική πυκνότητα και ελαττώνει αποδεδειγμένα τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων και καταγμάτων του ισχίου. Η ισχυρή αντικαταγματική δράση της αλενδρονάτης έχει αποδειχθεί σε μεγάλες μελέτες με μακρόχρονη παρακολούθηση των ασθενών. Το φάρμακο κυκλοφορεί και σε συνδυασμό με βιταμίνη D.

**Ρισεδρονάτη.** Είναι διφωσφονικό που αυξάνει την οστική πυκνότητα και ελαττώνει τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων και καταγμάτων του ισχίου<sup>21</sup>.

**Ιμπαδρονάτη.** Διφωσφονικό που χορηγείται άπαξ μηνιαίως από το στόμα και άπαξ ανά τρίμηνο ενδοφλεβίως<sup>22,23</sup>. Αυξάνει την οστική πυκνότητα και έχει ισχυρή αντικαταγματική δράση έναντι των σπονδυλικών και εξωσπονδυλικών καταγμάτων.

**Ζολεδρονικό οξύ.** Διφωσφονικό που χορηγείται άπαξ ετησίως ενδοφλεβίως. Αυξάνει την οστική μάζα και έχει αποδεδειγμένη αντικαταγματική δράση έναντι των σπονδυλικών καταγμάτων και των καταγμάτων του ισχίου. Έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τον κίνδυνο επανακατάγματος<sup>24</sup>.

**Ρανελικό στρόντιο.** Το φάρμακο δρα στους οστεοβλάστες και στους οστεοκλάστες. Ελαττώνει την οστική απορρόφηση και αυξάνει την οστική κατασκευή. Το φάρμακο έχει αντικαταγματική δράση έναντι των σπονδυλικών καταγμάτων και των καταγμάτων του ισχίου<sup>25,26</sup>. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί με καλά αποτελέσματα και στη γεροντική οστεοπόρωση.

**Παραθορμόνη.** Η τεριπαρατίδη (PTH 1-34) και το ακέραιο μόριο της παραθορμόνης (PTH 1-84) χορηγούνται άπαξ ημερησίως σε υποδόρια χορήγηση επί διαιτία<sup>27,28</sup>. Αυξάνουν τον οστικό σχηματισμό και έχουν αντικαταγματική δράση. Πριν και μετά τη χορήγησή τους χορηγούνται διφωσφονικά<sup>29</sup>.

**Αντισώματα έναντι του RANKL.** Το φάρμακο δεν κυκλοφορεί ακόμη στην αγορά. Έχει αντιστεοκλαστική δράση. Αυξάνει την οστική πυκνότητα και έχει αντικαταγματική δράση<sup>6,30</sup>.

Προβλήματα κατά την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης στην καθημερινή πράξη<sup>31</sup> είναι η πλημμελής ενημέρωση ιατρών και ασθενών, η ανεπαρκής διάγνωση, η πρόκληση παραμονής στη θεραπεία στα χρόνια νοσήματα που ελαττώνει την αποτελεσματικότητα και η πτωχή συμμόρφωση.



## Βιβλιογραφία

1. Department of Health and Human Services. Bone health and osteoporosis: a report of the Surgeon General. Rockville, MD: Office of the Surgeon General, 2004
2. Genant HK, Cooper C, Poor G, Reid I, Ehrlich G, Kanis J et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999, 10: 259-264
3. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001, 285: 785-795
4. Barrett-Connor E, Siris ES, Wehren LE, Miller PD, Abbott TA, Berger ML, Santora AC, Sherwood LM. Osteoporosis and fracture risk in women of different ethnic groups. *J Bone Miner Res* 2005, 20: 185-194
5. Gallagher JC. Advances in bone biology and new treatments for bone loss. *Maturitas* 2008, 60: 65-69
6. Bai YD, Yang FS, Xuan K, Bai YX, Wu BL. Inhibition of RANK/RANKL signal transduction pathway: a promising approach for osteoporosis treatment. *Med Hypotheses* 2008, 71: 256-258
7. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1988, 81: 1804-1809
8. Cauley JA, Zmuda JM, Wisniewski SR, Krishnaswami S, Palermo L, Stone KL, Black DM, Nevitt MC. Bone mineral density and prevalent vertebral fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2004, 15(1): 32-37
9. Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Solà M, del Rio L, Setoain J, Granados A. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int* 2001, 12: 811-822
10. Melton LJ 3rd, Crowson CS, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. Relative contributions of bone density, bone turnover, and clinical risk factors to long-term fracture prediction. *J Bone Miner Res* 2003, 18: 312-318
11. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2004, 350: 1746-1751
12. Leib ES, Lewiecki EM, Binkley M, Hamdy RC. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom* 2004, 7: 1-6
13. Lewiecki EM. Update on bone density testing. *Curr Osteoporos Rep* 2005, 3: 136-142
14. Lang TF, Guglielmi G, van Kuijk C, De Serio A, Cammisa M, Genant HK. Measurement of bone mineral density at the spine and proximal femur by volumetric quantitative computed tomography and dual-energy X-ray absorptiometry in elderly women with and without vertebral fractures. *Bone* 2002, 30: 247-250
15. Briot K, Roux C. What is the role of DXA, QUS and bone markers in fracture prediction, treatment allocation and monitoring? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005, 19: 951-964
16. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Hopkins R Jr, Forciea MA, Owens DK; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Pharmacologic treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008, 149: 404-415
17. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002, 288: 321-333
18. Lee WL, Chao HT, Cheng MH, Wang PH. Rationale for using raloxifene to prevent both osteoporosis and breast cancer in postmenopausal women. *Maturitas* 2008, 60: 92-107
19. Karsdal MA, Henriksen K, Arnold M, Christiansen C. Calcitonin: a drug of the past or for the future? Physiologic inhibition of bone resorption while sustaining osteoclast numbers improves bone quality. *BioDrugs* 2008, 22: 137-144
20. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004, 350: 1189-1199
21. Kishimoto H. Efficacy and tolerability of risedronate for the treatment of osteoporosis. *Clin Calcium* 2008, 18: 1417-1426
22. Reginster JY, Neuprez A, Bruyère O. Ibandronate in profile: drug characteristics and clinical efficacy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008, 4: 941-951
23. Lewiecki EM, Babbitt AM, Piziak VK, Ozturk ZE, Bone HG. Adherence to and gastrointestinal tolerability of monthly oral or quarterly intravenous ibandronate therapy in women with previous intolerance to oral bisphosphonates: a 12-month, open-label, prospective evaluation. *Clin Ther* 2008, 30: 605-621
24. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR; HORIZON Pivotal Fracture Trial (2007). Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007, 356: 1809-22
25. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 18: CD005326
26. Lam S, Zouzias K. Strontium ranelate for the management of osteoporosis. *Consult Pharm* 2008, 23: 531-537
27. Neuprez A, Reginster JY. Bone-forming agents in the management of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008, 22: 869-883
28. Cosman F. Parathyroid hormone treatment for osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008, 15: 495-501
29. Eastell R, Nickelsen T, Marin F, Barker C, Hadji P, Farerons J, Audran M, Boonen S, Brixen K, Melo Gomes J, Obermayer-Pietsch B, Avramidis A, Sigurdsson G, Glüer CC. Sequential Treatment of Severe Postmenopausal Osteoporosis Following Teriparatide: Final Results of the Randomized, Controlled European Study of Forsteo (EUROFORS): Trial registration: clinicaltrials.gov identifier NCT00191425 (Trial registration date: 12 September 2005). *J Bone Miner Res* 2008 [Epub ahead of print]
30. Delmas PD. Clinical potential of RANKL inhibition for the management of postmenopausal osteoporosis and other metabolic bone diseases. *J Clin Densitom* 2008, 11: 325-338
31. Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int* 2004, 15: 1003-1008

*Αίσχρόν και ἄδικον τὸ πλεονεκτεῖν*

*Αισχρή και ἀδίκη πράξη εἶναι ἡ πλεονεξία*

Πλάτων