

ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

Μύρωνας Μαυρικάκης
Καθηγητής Παθολογίας Παν/μίου Αθηνών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οστεοπόρωση είναι μία συστηματική σκελετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική μάζα, αποδιοργάνωση της μικροαρχιτεκτονικής του οστίτη ιστού και μεταβολή της αντοχής του οστού, με αποτέλεσμα την αυξημένη ευθραυστότητά του και την ευπάθεια για κατάγματα.

Διακρίνεται σε **τρεις τύπους**, την μετεμμηνοπαυσιακή (τύπος I), την σχετιζόμενη με την ηλικία (γεροντική, τύπος II) και τη δευτεροπαθή, από διάφορα νοσήματα ή φάρμακα, με βασικό εκπρόσωπο τα κορτικοειδή.

Από **επιδημιολογικής πλευράς** μετά την εμμηνόπαυση, 1 στις 4 γυναίκες έχει οστεοπόρωση. Σε ηλικίες κάτω των 65 ετών, η σχέση του φύλου γυναίκες προς άνδρες είναι 8:1. Η οστεοπόρωση αυξάνει γραμμικά με την ηλικία. Στον ελλαδικό χώρο, μία στις πέντε ελληνίδες μετά τα 60 έτη χάνει ύψος κατά 5 εκατοστά στα επόμενα έτη λόγω οστεοπόρωσης. Στην Ελλάδα επίσης από τις αρχές της δεκαετίας του 80, μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 90, παρατηρήθηκε διπλασιασμός των καταγμάτων του ισχίου, ενώ ο ετήσιος αριθμός καταγμάτων εκτινάχθηκε από το 0.58 στο 0.97 ανά χίλια άτομα γενικού πληθυσμού.

Το **οικονομικό κόστος** της αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης είναι τεράστιο. Στις ΗΠΑ, υπολογίζεται ότι δαπανώνται ετησίως 20 δισεκατομμύρια δολάρια, ποσό που αυξάνεται περισσότερο με την πρόοδο των ετών. Υπολογίζεται ότι, το 1/3 του κόστους αφορά τα κατάγματα του ισχίου.

Οι κυριότεροι **παράγοντες κινδύνου** ανάπτυξης οστεοπόρωσης είναι, η χαμηλή οστική μάζα, ενδοκρινικές διαταραχές κυρίως των οιστρογόνων αλλά και ανδρογόνων, η φυλή, η ύπαρξη ιστορικού οστεοπόρωσης από τη μητέρα, ο τρόπος ζωής, η σωματική διάπλαση, η απώλεια βάρους, η γαστρεκτομή, η χρήση κατασταλτικών φαρμάκων, **κυρίως η χρήση κορτικοστεροειδών**, οι διαταραχές των πνευματικών λειτουργιών, η κατάχρηση καπνού, καφέ, οινοπνευματωδών, η αυξημένη λήψη άλατος και πρωτεϊνούχων τροφών. Στην πρόληψη της οστεοπόρωσης δίνεται ιδιαίτερη σημασία, καθώς αν υπάρχει ή αναπτυχθεί οστεοπορωτικό κάταγμα και δεν χορηγηθεί η κατάλληλη αγωγή, στον επόμενο χρόνο 1 στους 5 ασθενείς θα εμφανίσει δεύτερο κάταγμα.

Πρόληψη και θεραπεία οστεοπόρωσης

Η πρόληψη και η θεραπεία της οστεοπόρωσης συνίσταται σε μη φαρμακευτική, φαρμακευτική ή ορμονική θεραπεία.

Αναφορικά με τη **μη φαρμακολογική θεραπεία** συνιστώνται τρεις βασικοί παράμετροι:

1. Δίαιτα
2. Άσκηση και
3. Διακοπή καπνίσματος, αποφυγή ουσιών και φαρμάκων που αυξάνουν την οστική απώλεια, όπως οινοπνευματώδη, καφές και κυρίως κορτικοστεροειδή.

Αναφορικά με τη **δίαιτα**, αυτή πρέπει να παρέχει επαρκή πρόσληψη θερμίδων, προς αποφυγή συνεπειών κακής θρέψης, αλλά και επαρκή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D. Οι ημερήσιες

ανάγκες σε ασβέστιο κυμαίνονται από 1000-1500mg, οπότε αν δεν καλύπτονται από την τροφή, πρέπει να καλύπτονται φαρμακευτικά.

Σημειώνεται ότι η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου, πέρα από την αντιοστεοπορωτική δράση, έχει ευνοϊκή δράση στα λιπίδια του ορού και στα καρδιαγγειακά συμβάματα. Οι ημερήσιες ανάγκες σε βιταμίνη D, σχετίζονται με την ηλικία και υπολογίζονται, για τις ηλικίες από 50-70 σε 400 διεθνείς μονάδες και για ηλικίες άνω των 70 σε 600 διεθνείς μονάδες. Επειδή διεθνώς η μη επάρκεια βιταμίνης D κυμαίνεται σε υψηλά ποσοστά και η πρόσληψή της από τις τροφές και την επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας είναι ανεπαρκής, κρίνεται απαραίτητη η συμπληρωματική της χορήγηση φαρμακευτικά.

Σημειώνεται ότι, η μη επάρκεια της βιταμίνης D, συμμετέχει στην οστική απώλεια, αυξάνει την ευθραυστότητα του οστού, αλλά και μειώνει τη νευρομυϊκή ισχύ των κάτω άκρων, αυξάνοντας τον κίνδυνο πτώσεων, με αποτέλεσμα αυξημένη συχνότητα καταγμάτων.

Αναφορικά με την **άσκηση**, για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, συνιστάται βάδισμα τέσσερις ώρες ή περισσότερο την εβδομάδα. Για τις ασκήσεις σωματικής καταπόνησης, δεν υφίστανται τεκμηριωμένα δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι υπερέχουν της βάδισης, ενώ πιστεύεται ότι, δυνατόν να έχουν και δυσμενείς επιδράσεις.

Επιτακτικά συνιστάται η διακοπή του καπνίσματος και ο περιορισμός του οινοπνεύματος, του καφέ και η διακοπή (εφόσον είναι δυνατή) ή η μείωση σε δόση σχετικής ασφάλειας των κορτικοστεροειδών σε όσο το δυνατό ταχύτερο χρονικό διάστημα.

Συνιστάται επίσης ο περιορισμός χρήσης αλατιού (χλωριούχου νατρίου).

Αποφάσεις για θεραπεία

Η απόφαση για θεραπεία θα ληφθεί εφόσον υπολογιστούν και αξιολογηθούν οι παρακάτω παράμετροι:

1. Ύπαρξη παραγόντων κινδύνου (1 ή παραπάνω)
2. Εφόσον μετρηθεί η οστική πυκνότητα και υπολογιστεί το T-score.
3. Αν το T-score είναι > -1.5, απλώς συνιστάται επανάληψη της οστικής μάζας μετά ένα χρόνο.
4. Αν το T-score είναι μεταξύ -1.5 και -2. Αγωγή εφόσον υπάρχουν πολλοί παράγοντες κινδύνου.
5. Αν το T-score είναι < -2. Άμεση αγωγή.
6. Αν προϋπάρχει οστεοπορωτικό κάταγμα, άμεση αγωγή, ανεξάρτητα από την τιμή της οστικής μάζας.

Η **φαρμακευτική θεραπεία** της οστεοπόρωσης, κυρίως της μετεμμηνοπαυσιακής, αλλά σε κάποιο βαθμό και των άλλων τύπων οστεοπόρωσης, στηρίζεται στη χρήση των παρακάτω φαρμάκων:

1. Οιστρογόνα/προγεστερόνη
2. Εκλεκτικοί ρυθμιστές υποδοχέων οιστρογόνων (SERMS).
3. Καλσιτονίνη
4. Διφωσφονικά
5. Παραθορμόνη
6. Ανδρογόνα – φθοριούχο νάτριο
7. Ρανελανικό στρόντιο – τιβολόνη
8. Συνδυασμοί
9. Δυνητικά νέες αγωγές
10. Απαραιτήτως συμπληρωματικά ασβέστιο και βιταμίνη D.

Οιστρογόνα

Τα οιστρογόνα δεν αποτελούν πλέον φάρμακα πρώτης γραμμής για μακροχρόνια θεραπεία,

λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως αυξημένος κίνδυνος καρκίνου μαστού, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, φλεβική θρόμβωση και πιθανά στεφανιαία νόσος.

Εξαίρεση αποτελούν οι γυναίκες, με εμμένοντα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα ή όταν υφίσταται μη ανοχή στα άλλα φάρμακα. Αν αποφασιστεί να χορηγηθούν, θα πρέπει να δοθούν χρονικά κοντά στην εμμηνόπαυση, για μεγάλο χρονικό διάστημα και σε δόσεις κανονικές, ή αν είναι δυνατό σε χαμηλότερες.

Αναφορικά με τα **φυτοοιστρογόνα**, τα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα, ενώ ειδικά για την ιπριφλαβόνη, αναφέρεται ως ανεπιθύμητη ενέργεια σε ποσοστό 13%, η λεμφοκυτοπενία.

Οι **εκλεκτικοί ρυθμιστές των υποδοχέων των οιστρογόνων (SERMS)**, έχουν σαν κύρια ένδειξη την πρόληψη της οστεοπόρωσης, δεν αποτελούν φάρμακα πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης και είναι λιγότερο δραστικά των οιστρογόνων και διφωσφωνικών. Δεν προκαλούν υπερπλασία του ενδομητρίου ή αιμορραγία του κόλπου, μειώνουν τα επίπεδα της ολικής και χαμηλής πυκνότητας χοληστερίνης και πιθανά μειώνουν τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης φλεβικής θρόμβωσης είναι συγκρίσιμος με εκείνο των οιστρογόνων.

Η **καλσιτονίνη** αποτελεί φάρμακο πρώτης εκλογής σε ασθενείς που εμφανίζουν ουσιαστικό πόνο από οξύ οστεοπορωτικό κάταγμα, λόγω των αναλγητικών ιδιοτήτων της. Εφόσον το άλγος υφεί ή αν δεν υφίεται εντός τεσσάρων εβδομάδων, τροποποιείται η αγωγή με την χρήση άλλων αντιστεοπορωτικών φαρμάκων. Είναι φάρμακο χωρίς παρενέργειες και μπορεί να χορηγηθεί σε διάφορους συνδυασμούς στη κλινική δράση.

Διφωσφωνικά

Τα διφωσφωνικά, κυρίως η **αλενδρονάτη (Fosamax)** και η **ριζενδρονάτη (Actonel)**, αποτελούν φάρμακα πρώτης εκλογής για την πρόληψη και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης και της οστεοπόρωσης από κορτικοειδή, καθώς αυξάνουν την οστική μάζα σε όλες τις οστικές περιοχές, μειώνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καταγμάτων και στη σπονδυλική στήλη και στο ισχίο, είναι καλώς ανεκτά και διατηρούν το θεραπευτικό τους αποτέλεσμα για καιρό μετά τη διακοπή τους.

Υπάρχει σημαντική εμπειρία (4-10 χρόνια) και έχουν το πλεονέκτημα της χορήγησης για μεγάλα χρονικά διαστήματα, εξασφαλίζοντας καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών. Υπάρχουν σκευάσματα χορηγούμενα ανά εβδομάδα (Fosamax, Actonel), ανά μήνα **ιμπανδρονάτη (Bonviva)** και μελλοντικά ανά έτος (Aclasta).

Το **ζολενδρονικό οξύ (Aclasta)** είναι ισχυρό διφωσφωνικό με ένδειξη για τα μεταβολικά νοσήματα των οστών και φάρμακο εκλογής για τη νόσο Paget (NEJMed, 2005). Θεωρείται ότι εξυπηρετεί τους υπερήλικους σε πολυφαρμακία ασθενείς, γιατί χορηγείται σε μια μόνο εφάπαξ ε.φ. ένεση το χρόνο.

Πρόσφατα κυκλοφόρησε συνδυασμός **αλενδρονάτης και βιταμίνης D (Fosavance)**, που περιέχει τις εβδομαδιαίες απαραίτητες δόσεις των δύο ουσιών, αλενδρονάτη 70 mg και βιταμίνη D 2800 iu, έχοντας τα ακόλουθα πλεονεκτήματα: Απαλλαγή του ασθενή από την αυτοσυμπληρωματική αγωγή με βιταμίνη D, καλύτερη συμμόρφωση, ίδιο κόστος με την αλενδρονάτη μόνη, μη επηρεασμό της βιοδιαθεσιμότητας του καθενός, ασφάλεια και ανοχή ίδια, όπως και για το καθένα χωριστά. Η **ριζενδρονάτη (Actonel)**, ενισχύει τη μικροαρχιτεκτονική του οστού, από τον πρώτο κιόλας μήνα μειώνει την οστική απορρόφηση, ενώ το ποσοστό πρόκλησης γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης είναι μικρότερο του 2%. Υποστηρίζεται ότι η ριζενδρονάτη δημιουργεί οστόν όμοιο με το φυσιολογικό. Για τα διφωσφωνικά πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.

Σύμφωνα με το FDA, η **παραθορμόνη (τεριπαρατίδη)**, ενδείκνυται για άνδρες και γυναίκες με πολύ υψηλό κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος, με πολλούς παράγοντες κινδύνου για κάταγμα, με προηγούμενο οστεοπορωτικό κάταγμα και υψηλό κίνδυνο για νέο, καθώς και σε αποτυχία προηγούμενης άλλης αγωγής. Από πλευράς ανεπιθύμητων ενεργειών, οι σημαντικότερες είναι ναυτία,

κεφαλαλγία, υπερασβεστιαμία σε υψηλές δόσεις, το υψηλό κόστος και ο κίνδυνος οστεοσαρκώματος (πειραματικά σε ποντίκια που λάμβαναν ψηλές δόσεις).

Για το φθοριούχο νάτριο, δε συνιστάται η υπό μορφή ρουτίνας χρήση του στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης.

Για τα **ανδρογόνα**, προτείνεται υποκατάσταση με τεστοστερόνη, όπου υπάρχει σαφής υπογοναδισμός ή σε άνδρες μεγάλης ηλικίας με χαμηλότερες από τις αναμενόμενες συγκεντρώσεις ανδρογόνων.

Σα οστεοπορωτικούς ασθενείς με υπέρταση και καλή νεφρική λειτουργία, η προσθήκη **θειαζιδικών σκευασμάτων** μειώνει την οστική απώλεια μέσω της υποασβεστιουρικής δράσης τους, βελτιώνοντας το ισοζύγιο του ασβεστίου.

Το **ρανελικό στρόντιο** υποστηρίζεται ότι είναι δραστικό και καλά ανεκτό φάρμακο για την αντιμετώπιση της εγκατεστημένης οστεοπόρωσης, διαθέτει σαφώς μικρότερη εμπειρία έναντι των διφωσφονικών και έχει σαν κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια την εμφάνιση διάρροιας, που συνήθως υφίσταται εντός των πρώτων τριών μηνών αγωγής.

Η υπό μορφή ρουτίνας χρήση της **τιβολόλης**, συνθετικού στεροειδούς με οιστρογονική, ανδρογονική και προγεσταγονική δράση δε συνιστάται για τη συμπτωματική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης, λόγω αυξημένου σχετικού κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού (Million Women Study).

Η αγωγή **συνδυασμού αντιοστεοπορωτικών** φαρμάκων (διφωσφονικά - οιστρογόνα κυρίως συνδεδεμένα, οιστρογόνα – καλσιτονίνη, διφωσφονικά – εκλεκτικοί ρυθμιστές υποδοχέων οιστρογόνων (SERMS), έχει ένδειξη μόνο σε γυναίκες που συνεχίζουν να παρουσιάζουν απώλεια οστικής μάζας σε μονοθεραπεία. Ο συνδυασμός παραθορμόνης με διφωσφονικά θεωρείται μη δόκιμος.

Τα αποτελέσματα δυναμικών οστεοπορωτικών αγωγών, με αυξητικούς παράγοντες, στατίνες, φυλλικό οξύ και βιταμίνη B12, είναι ακόμη αμφιλεγόμενα.

Βιβλιογραφία:

1. Cranney A, Papaioannou A, Zytaruk N, Hanley D, Adachi J, Goltzman D, Murray T, Hodsman A; Clinical Guidelines Committee of Osteoporosis Canada. Parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis: a systematic review. CMAJ. 2006 Jul 4;175(1):52-9. Review.
2. Sambrook P, Cooper C., Osteoporosis. Lancet. 2006 Jun 17;367(9527):2010-8. Review.
3. Wilkins CH, Birge SJ. Prevention of osteoporotic fractures in the elderly. Am J Med. 2005 Nov;118(11):1190-5. Review.
4. Rosen CJ, Brown SA. A rational approach to evidence gaps in the management of osteoporosis. Am J Med. 2005 Nov;118(11):1183-9. Review.
5. Cheung AM, Feig DS, Kapral M, Diaz-Granados N, Dodin S; Canadian Task Force on Preventive Health Care. Prevention of osteoporosis and osteoporotic fractures in postmenopausal women: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. CMAJ. 2004 May 25;170(11):1665-7.
6. USPSTF. Postmenopausal hormone replacement therapy for the primary prevention of chronic condition. Recommendations and rationale. U.S. Preventive Services Task Force. Am Fam Physician. 2003 Jan 15;67(2):358-64.