



Τα **οστά**  
έχουν  
ένα **φίλο!**

# BonMate®

Νατριούχος ρισεδρονάτη 35mg

 **Aurora**®  
PHARMACEUTICALS

**AURORA PHARMACEUTICALS S.A.**

Έβρου 4 & Μεσσηνίας 2

153 44, Γέρακας Αττικής

Τηλ.: 210 6135564, Fax: 210 6132467

Τηλ. παραγγελιών: 210 5200033





# Σκελετική Υγεία

Επίσημη Έκδοση του Ελληνικού Ιδρύματος Οστεοπόρωσης (ΕΛ.Ι.Ο.Σ.)

## Περιεχόμενα

Τόμος 13<sup>ος</sup>, Τεύχος 2<sup>ο</sup>, Απρίλιος-Μάιος-Ιούνιος 2014

Ιδιοκτήτης του περιοδικού "Σκελετική Υγεία" είναι το

**Ελληνικό Ίδρυμα  
Οστεοπόρωσης (ΕΛ.Ι.Ο.Σ.)**

Αγ. Βαρβάρας 5, 145 61  
Κηφισιά

Τηλ.: 210 6120382

Fax: 210 8015889

E-mail: [info@heliost.gr](mailto:info@heliost.gr)

<http://www.heliost.gr>

### **Εκδότης - Διευθυντής Σύνταξης**

Συμεών Τουρνής

Αθηνάς 10, 145 61 Κηφισιά

Τηλ.: 210 8018123

E-mail: [stournis@med.uoa.gr](mailto:stournis@med.uoa.gr)

### **Μέλη Συντακτικής Επιτροπής**

Σουζάνα Γαζή

Θωμάς Γεωργούλας

Ιωάννης Διονυσιώτης

Ισμήνη Δοντά

Χρήστος Ζαφείρης

Αικατερίνη Κατσαλήρα

Χρήστος Κοσμίδης

Παύλος Λελόβας

Γεώργιος Λυρίτης

Γεώργιος Τροβάς

### **Για διαφημίσεις**

**παρακαλούμε**

**επικοινωνήστε με**

κα. Σοφία Ψυχογιού

ΕΛ.Ι.Ο.Σ., Τηλ. 210 6120382

Fax: 210 8015889

E-mail: [info@heliost.gr](mailto:info@heliost.gr)

### **DTP - Παραγωγή**

Υλονόμη

Λεωφ. Αγ. Βαρβάρας 30,

141 23 Λυκόβρυση

Τηλ. 210 2846530

Οστεοκύτταρα και μηχανοστατική λειτουργία. Μικροροϊκά συστήματα ..... 41

Ανασκόπηση των αναθεωρημένων κατευθυντήριων οδηγιών για την  
παιδιατρική DXA 2013 ..... 47

Υποφωσφατασία ..... 50

Η οστεοπόρωση ως φλεγμονώδης διαδικασία, ο ρόλος και ο μηχανισμός  
δράσης των διαμεσολαβητών φλεγμονής ..... 58

SERMs και καρδιαγγειακή νόσος ..... 67

# Οστεοκύτταρα και μηχανοστατική λειτουργία. Μικροροϊκά συστήματα

Μαγδαληνή Τζιομάκη<sup>1</sup>, Μαρία Γιαβροπούλου<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Σχολή Θετικών Επιστημών, Τμήμα Φυσικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

<sup>2</sup> Τμήμα Κλινικής και Μοριακής Ενδοκρινολογίας, Α Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

## Εισαγωγή

Τα κύτταρα του οστίτη ιστού, τα οποία έχουν τη δυνατότητα αντίληψης των μηχανικών ερεθισμάτων του εξωτερικού περιβάλλοντος, της επεξεργασίας τους και μετατροπής τους σε βιοχημικά σήματα, είναι τα επενδυματικά κύτταρα, οι οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα. Τα οστεοκύτταρα, λόγω της ευρείας κατανομής τους σε όλη την έκταση του σκελετού, αλλά και του εκτεταμένου δικτύου που σχηματίζουν, μέσω των δενδριτών τους, θεωρούνται ως τα κύρια οστικά κύτταρα που λειτουργούν ως μηχανοστάτης και ρυθμίζουν τη μετάδοση των σημάτων για τη ρύθμιση της οστικής κατασκευής και απορρόφησης ανάλογα με τις εκάστοτε ανάγκες που επικρατούν στο μικροπεριβάλλον του οστίτη ιστού. Ωστόσο, παραμένει άγνωστο αν τη λειτουργία της μηχανοεπαγωγής επιφορτίζεται κυρίως το σώμα του κυττάρου ή οι δενδρίτες του<sup>1-3</sup>. Οι μηχανικές μεταβολές που ασκούνται από το περιβάλλον διεγείρουν τα οστεοκύτταρα τα οποία με τη σειρά τους ρυθμίζουν ανάλογα τη λειτουργία των κυττάρων που βρίσκονται στην επιφάνεια του οστού, ως απάντηση σε αυτή τη μηχανική διέγερση. Στις παραμέτρους που επηρεάζουν σε ιστικό επίπεδο αυτή την ισορροπία μεταξύ της οστικής κατασκευής και της οστικής απορρόφησης, συμπεριλαμβάνονται η συχνότητα, η ένταση και η διάρκεια της μηχανικής διέγερσης<sup>4-7</sup>.

## Από τη μηχανική φόρτιση στη δημιουργία βιοχημικών σημάτων

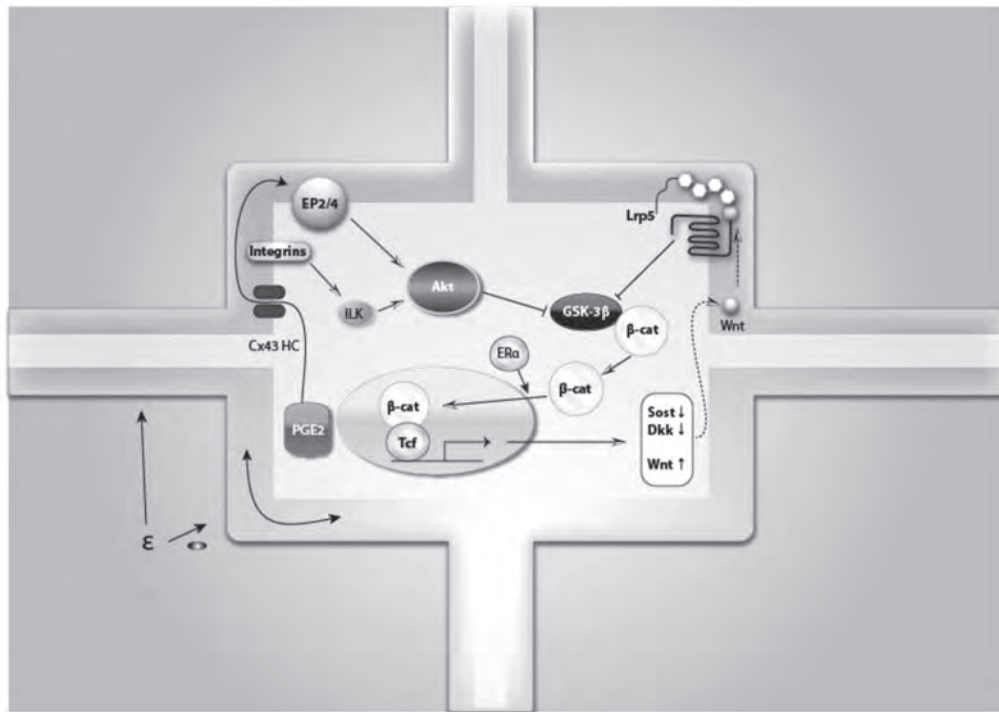
Η εφαρμογή μηχανικής πίεσης στο σκελετό, έχει ως αποτέλεσμα τη διέγερση της οστεοκυτταρικής λειτουργίας μέσω της υδροστατικής πίεσης και της τάσης διαχωρισμού<sup>8</sup>. Έχει μάλιστα αποδειχθεί, ότι η ένταση της τάσης διαχωρισμού είναι πιο αποτελεσματική από την υδροστατική συμπίεση στη διέγερση των οστεοκυττάρων. Θεωρητικά μοντέλα και πειράματα *in vivo* έχουν αποδείξει τη ροή του μεσοκυττάρου υγρού διαμέσου του βοθριοσωληνώδους οστικού δικτύου ως απάντηση στη μηχανική φόρτιση<sup>9</sup>. Οι μηχανικές τάσεις που εφαρμόζονται στο οστό, επάγουν τη ροή του υγρού διαμέσου των σωληναρίων που περιβάλλουν τα οστεοκύτταρα η οποία με τη σειρά της προκαλεί παραμόρφωση της κυτταρικής μεμβράνης και των βλεφαρίδων των οστεοκυττάρων και επαγωγή της τάσεως διαχωρισμού κατά μήκος των δενδριτικών προ-

σεκβολών<sup>10,11</sup>. Η τάση διαχωρισμού που προκαλείται από αυτή τη ροή του υγρού, προκαλεί διέγερση της διακυτταρικής επικοινωνίας μέσω των χασματοσυνδέσεων κι έτσι, μέσω του μηχανισμού απελευθέρωσης προσταγλανδινών, αυξάνει την έκφραση της κονεξίνης CX43<sup>12-18</sup>. Έπειτα, οι ημιδίαυλοι λειτουργούν ως δίοδος εξόδου της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης των προσταγλανδινών, οι οποίες με τη σειρά τους, δρουν αυτοκρινικά μέσω των υποδοχέων EP2 στην επιφάνεια των οστεοκυττάρων, προκαλώντας έτσι την αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του cAMP<sup>19</sup>. Αν και έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος τα τελευταία χρόνια στον συγκεκριμένο τομέα, δεν έχει ακόμα διευκρινισθεί αν υπάρχει μια αλληλουχία γεγονότων που πρέπει να πυροδοτηθεί για τη διέγερση της μηχανοστατικής λειτουργίας. Η δυνατότητα μέτρησης της ροής του υγρού και των πιέσεων μέσα στο βοθριοσωληνώδες οστικό δίκτυο αποτελεί αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας τα τελευταία χρόνια<sup>11</sup>.

## Ο ρόλος του σηματοδοτικού μονοπατιού Wnt στη μηχανοεπαγωγή

Το σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt, είναι κριτικής σημασίας για τη διαφοροποίηση, τον πολλαπλασιασμό και την απόπτωση των κυττάρων<sup>20</sup> και συμμετέχει σημαντικά στη μορφοποίηση του οστού ως απάντηση στο μηχανικό φορτίο<sup>7,21-23</sup>. Έχει αποδειχθεί ότι η μηχανική φόρτιση ενεργοποιεί τη σηματοδοτική αλληλουχία του Wnt μονοπατιού, με αποτέλεσμα τη μεταφορά της κυτταροπλασματικής β-κατενίνης στον πυρήνα και την ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα TCF<sup>24</sup>. Σε ορισμένες μελέτες γίνεται ιδιαίτερη αναφορά στο λιποπρωτεϊνικό συν-υποδοχέα LRP-5 και στο ρόλο του στη μηχανοεπαγωγή από τους οστεοβλάστες, αλλά και στη ρύθμιση των ώριμων οστεοβλαστών και οστεοκυττάρων μετά την μηχανική φόρτιση<sup>25-30</sup>.

Το μηχανικό φορτίο που εφαρμόζεται στο οστό ( $\epsilon$ ) γίνεται αντιληπτό από το οστεοκύτταρο μέσω ενός άγνωστου ακόμα μηχανισμού, αν και η ροή που επάγεται στο βοθριοσωληνώδες σύστημα αποτελεί σημαντική συνιστώσα αυτής της αντίληψης. Η αντίληψη της φόρτισης, πυροδοτεί έναν αριθμό ενδοκυττάριας αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης της απελευθέρωσης της PGE2. Η αύξηση των προσταγλανδινών μετά τη μηχανική φόρτιση και η σύνδεση της προσταγλανδίνης PGE2 στον υποδοχέα της EP2 που βρίσκεται



**Εικόνα 1.** Πρόκληση και ενίσχυση του σηματοδοτικού μονοπατιού της Wnt/β-κατενίνης στα οστεοκύτταρα ως απάντηση στη μηχανική φόρτιση.

στη μεμβράνη των οστεοκυττάρων (αυτοκρινής δράση), ενεργοποιεί την τριμερή G-πρωτεΐνη κι έπειτα οι υπομονάδες  $G\alpha$  και  $G\beta/\gamma$  φωσφορυλιώνουν και απενεργοποιούν την GSK3 $\beta$  κινάση, μέσω της κινάσης Akt. Έτσι, η β-κατενίνη αποδεσμεύεται από το σύμπλεγμα της αξίνης και της GSK-3 $\beta$  και αναστέλλεται η αποδόμησή της από το ενδοκυττάριο πρωτεολυτικό σύστημα ουμπικουϊτίνης-πρωτεασώματος. Ακολουθεί η μεταφορά στον πυρήνα και η επαγωγή της έκφρασης των γονιδίων που ρυθμίζονται από αυτήν. Το αποτέλεσμα από αυτές τις αλλαγές είναι η δημιουργία ενός περιβάλλοντος το οποίο θα επιτρέψει την πρόσδεση του Wnt στο LRP-5 καθώς και μια ενίσχυση του φορτίου. Αξίζει να σημειωθεί ότι η αλληλεπίδραση και η αλληλορύθμιση του κανονικού Wnt σηματοδοτικού μονοπατιού και των προσταγλανδινών, συμβαίνει ανεξάρτητα από τη σύνδεση της Wnt πρωτεΐνης με το σύμπλεγμα υποδοχέων LRP-5/Frizzled<sup>[1]</sup>.

### Ο ρόλος των δενδριτών και των βλεφαρίδων

Οι Dallas και συν. απέδειξαν για πρώτη φορά ότι τα οστεοκύτταρα που είναι «ενταφιασμένα» στη θεμέλιο ουσία του οστίτη ιστού, μπορούν να επεκτείνουν προς οποιαδήποτε κατεύθυνση τις δενδριτικές τους απολήξεις και ότι το κυτταρικό τους σώμα υποβάλλεται σε παραμόρφωση<sup>[1,7]</sup>. Οι δενδρίτες των οστεοκυττάρων, εκτός του ότι αποτελούν τις μόνιμες συνδέσεις μεταξύ των οστεοκυττάρων και μεταξύ των οστεοκυττάρων και των υπόλοιπων κυττάρων της

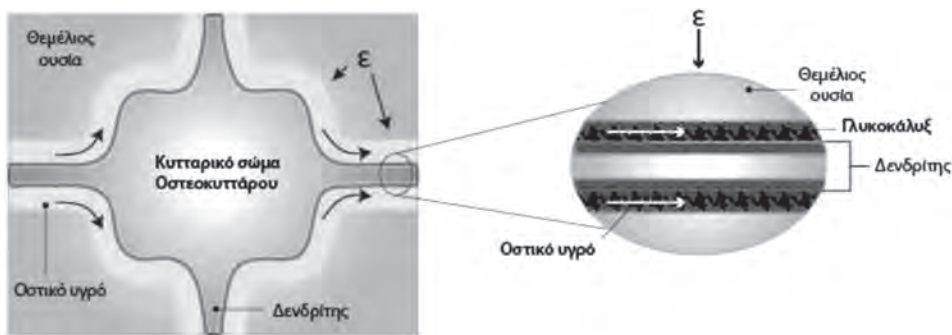
οστικής επιφάνειας, είναι ικανοί να ανακατευθύνουν τη σηματοδότηση μεταξύ των κυττάρων, λειτουργώντας με την ίδια αρχή όπως λειτουργεί και ένας πίνακας διανομής ηλεκτρικού ρεύματος<sup>[32,33]</sup>.

Οι βλεφαρίδες εμφανίζονται τόσο στις πρωτογενείς οστικές καλλιέργειες όσο και σε οστεοβλαστικές και οστεοκυτταρικές σειρές και οι πρωτεΐνες πολυκυστίνη-1 και 2 (PKD-1,2) που εκφράζονται κατά κύριο λόγο στις βλεφαρίδες των νεφρικών κυττάρων, κατέχουν σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική δομή του οστού<sup>[34,35]</sup>.

Πρόσφατες μελέτες συνέδεσαν την πρωτεΐνη πολυκυστίνη-1 (PKD-1), η οποία σχετίζεται με την αντίληψη της υδροδυναμικής ροής στα κύτταρα του νεφρού από τις βλεφαρίδες, με τις σκελετικές διαταραχές που εμφανίζονται σε ποντίκια με μεταλλάξεις στην PKD-1.

Δεν έχει ακόμα εξακριβωθεί αν ο ρόλος των βλεφαρίδων στα οστεοκύτταρα είναι αντίστοιχος με αυτόν στα επιθηλιακά κύτταρα του νεφρού. Οι Jacobs και συν. απέδειξαν ότι η απώλεια των βλεφαρίδων από την επιφάνεια των οστεοκυττάρων, είχε ως αποτέλεσμα την ελαττωμένη αντίληψη των υδροδυναμικών μεταβολών, χωρίς όμως τη μεσολάβηση των ιόντων ασβεστίου, όπως συμβαίνει με τα νεφρικά κύτταρα. Επίσης, παρατήρησαν ότι η μείωση του αριθμού των βλεφαρίδων συνοδεύεται από ελάττωση στην έκφραση της οστεοποντίνης σε οστεοβλαστικές σειρές, των προσταγλανδινών σε οστεοβλαστικές και οστεοκυτταρικές σειρές και από αύξηση του λόγου OPG/RANKL





**Εικόνα 2.** Ένα απλοποιημένο διάγραμμα των πιθανών αποτελεσμάτων της επίδρασης της μηχανικής φόρτισης στα οστεοκύτταρα.

και του COX-2 σε οστεοκυτταρικές σειρές σε απάντηση στην υδροδυναμική τάση διαχωρισμού.

### Ιντεγκρίνες και μηχανοεπαγωγή

Τα οστεοκύτταρα επικοινωνούν με το εξωκυττάριο υγρό του περικυττάριου χώρου τους μέσω ειδικών περιοχών στις μεμβράνες τους που περιέχουν τους υποδοχείς ιντεγκρινών και μέσω εγκάρσιων στοιχείων τα οποία προσκολλούν τα οστεοκύτταρα στο τοίχωμα των μικροσωληναρίων του οστικού δικτύου. Οι ιντεγκρίνες δρουν σαν διαμεμβρανικός σύνδεσμος ανάμεσα στον εξωκυττάριο χώρο και στις κυτταροσκελετικές πρωτεΐνες βινκουλίνη, ταλίνη και  $\alpha_5\beta_1$ -ακτινίνη καθώς και στα ινίδια ακτίνης. Ο τύπος ιντεγκρινών ο οποίος εκφράζεται σε όλα τα οστικά κύτταρα είναι ο  $\alpha_5\beta_1$ <sup>[31,36-38]</sup>.

Μετά την επίδραση του μηχανικού φορτίου, η υδροδυναμική που αναπτύσσεται στα μικροσωληνάκια προκαλεί τάση διαχωρισμού αλλά και παραμόρφωση του περικυττάριου χώρου. Είναι πιθανό οι μεταβολές στην τάση περιμετρικά των μεμβρανών των οστεοκυττάρων να γίνονται αντιληπτές από τους υποδοχείς των ιντεγκρινών και έπειτα να μετατρέπονται σε ενδοκυττάρια σήματα μέσω σύνδεσης των ιντεγκρινών με τις πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού<sup>[39-41]</sup>.

Οι ιντεγκρίνες  $\alpha_2\beta_1$  και  $\alpha_5\beta_1$  αλληλεπιδρούν με ένα ενδοκυττάριο σηματοδοτικό σύμπλεγμα που αποτελείται από ινίδια ακτίνης, μικροσωληνάκια και τις κινάσες Src και FAK (Focal Adhesion Kinase), με τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του μονοπατιού της κινάσης ERK (Extracellular Regulatory Kinase) στα οστεοκύτταρα<sup>[19]</sup>.

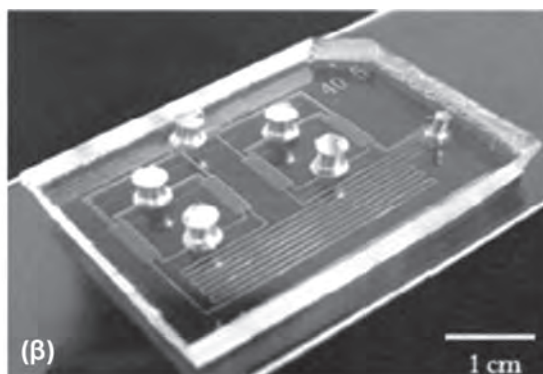
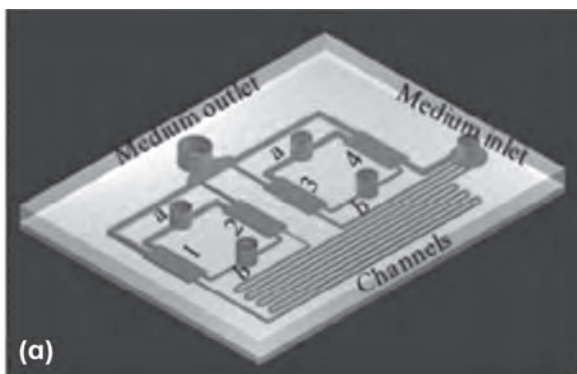
Μελέτες απέδειξαν ότι οι ιντεγκρίνες συμμετέχουν

και στη ρύθμιση των χασματοσυνδέσεων και στην έκφραση της κονεξίνης CX43, καθώς και στη διάνοιξη των ημιδιαύλων μέσω της αλληλεπίδρασης της CX43 με την  $\alpha_5\beta_1$  ιντεγκρίνη. Επίσης, έχει διαπιστωθεί ότι οι ιντεγκρίνες βρίσκονται σε άμεση γειτονία με κανάλια ιόντων, σχηματίζοντας ένα σύμπλεγμα μηχανο-υποδοχέα και ασκώντας σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της λειτουργίας των καναλιών των κατιόντων των κυτταρικών μεμβρανών<sup>[12,13,16]</sup>.

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι τα συμπλέγματα των ιντεγκρινών κατά μήκος των κυτταρικών προσεκβολών των οστεοκυττάρων, ενισχύουν τοπικά και σε σημαντικό βαθμό τη μικρής έντασης τάση η οποία ασκείται σε επίπεδο ιστού κατά τις κινήσεις του ατόμου. Η ενίσχυση αυτή του σήματος είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την ακόλουθη ενδοκυττάρια μετάδοση του. Έτσι, το σύστημα των ιντεγκρινών δίνει απάντηση στο μηχανισμό ενίσχυσης των μικρών τάσεων που ασκούνται σε επίπεδο ιστού σε σήματα ικανά να ενεργοποιήσουν σηματοδοτικά ενδοκυττάρια μονοπάτια<sup>[1,40,41]</sup>.

### In vitro μοντέλα για τη μηχανική τάση

Υπάρχουν αρκετά δεδομένα σχετικά με τους μηχανισμούς της in vivo μηχανικής φόρτισης που έχουν ως αποτέλεσμα την τελική διαμόρφωση του οστίτη ιστού στην περίοδο της ανάπτυξης αλλά και τη ρύθμιση της οστικής ανακατασκευής στην ενήλικη ζωή. Ωστόσο, το πώς το εξωτερικό σήμα φόρτισης στο οστό, μεταδίδεται τελικά σε κυτταρικό επίπεδο δεν είναι πλήρως εξακριβωμένο και οι απόψεις διίστανται. Φαίνεται, ότι η θεμέλιος ουσία του οστίτη ιστού δύ-



**Εικόνα 3.** α) Σχηματική αναπαράσταση του μικροροϊκού τσιπ συμπεριλαμβανομένων των τεσσάρων θαλάμων και των διασυνδεδεμένων καναλιών, β) φωτογραφία του τσιπ.

ναται να παραμορφωθεί υπό την επίδραση εξωτερικής μηχανικής φόρτισης αλλά σε τι έκταση και πως, δεν είναι πλήρως ξεκαθριωμένο. Επίσης, δεν έχει ξεκαθαριστεί αν αυτή η παραμόρφωση του οστού μεταδίδεται στην κυτταρική μεμβράνη του οστεοκυττάρου διαμέσου διαμεμβρανικών στοιχείων προκαλώντας την παραμόρφωση του κυτταρικού σώματος και/ή των δενδριτών ή μέσω μεταβολής της ροής του υγρού ή και τα δύο<sup>[31,42,43]</sup>.

Η παραμόρφωση της θεμελίου ουσίας του οστίτη ιστού που περιβάλλει τα οστεοκύτταρα μπορεί να οδηγήσει σε διατάραξη του οστικού διάμεσου υγρού, το οποίο με τη σειρά του προκαλεί τάση διαχωρισμού. Εναλλακτικά, η παραμόρφωση της θεμελίου ουσίας μπορεί να οδηγήσει επίσης σε μεταβολή του σχήματος της κυτταρικής μεμβράνης των οστεοκυττάρων (είτε στο σώμα του κυττάρου, είτε στις δενδριτικές απολήξεις) μέσω συζευγμένων στοιχείων που φαίνονται να υπάρχουν στον γλυκοκάλυκα. Είναι πολύ πιθανό ότι και οι δυο μηχανισμοί συνεισφέρουν στη μηχανοαντιληπτική ικανότητα και τη μηχανοεπαγωγή των οστεοκυττάρων<sup>[9]</sup>.

### Τάση διαχωρισμού

Είναι γνωστό ότι η ροή του υγρού στα οστά διαμέσου του βοθριοσωληνοειδούς δικτύου προκαλεί τάση διαχωρισμού. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε *in vitro* τάση διαχωρισμού προκαλούμενη από σταθερή ή αταλάντευτη ροή υγρού για τη μίμηση της *in vivo* τάσης διαχωρισμού. Αυτές τις μελέτες ακολούθησαν μελέτες με παλμική ροή υγρού κι έπειτα με ταλαντωμένη ροή. Διάφορες ερευνητικές ομάδες ανέπτυξαν αριθμητικά και αναλυτικά μοντέλα σε μια προσπάθεια να προβλέψουν την τάση διαχωρισμού στα οστά, η οποία παράγεται από αυτή τη ροή του υγρού<sup>[44-49]</sup>. Παρόλα αυτά, όπως σε κάθε μοντέλο, οι αριθμοί οι οποίοι προυπολογίστηκαν δεν ήταν απολύτως ακριβείς. Είναι δύσκολο να λάβει κανείς υπόψη τον αριθμό των δενδριτών ανά κύτταρο, τον αριθμό των διακλαδώσεων σε κάθε δενδρίτη και τις αλλαγές στον αριθμό των

βοθρίων και των καναλιών με την ηλικία, καθώς και τη διαμόρφωση των οστεοκυττάρων μέσα στο βοθριοσωληνώδες σύστημα. Αυτές οι παράμετροι δεν έχουν πλήρως χαρακτηριστεί και εμφανίζονται να ποικίλουν ανάλογα με τον τύπο του οστού. Παρόλα αυτά, τα θεωρητικά αυτά μοντέλα συνεχώς αναδιαμορφώνονται βασισμένα σε νέες πληροφορίες και τα αποτελέσματά τους γίνονται ολοένα και πιο ακριβή<sup>[9,50,54]</sup>.

### Ανάπτυξη μιας μικροροϊκής συσκευής για τη μελέτη της τάσης διαχωρισμού στους οστεοβλάστες

Το ενδιάμεσο υγρό το οποίο ρέει ανάμεσα στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία (ΕΘΟ) μεταφέρει θρεπτικά συστατικά αλλά και σηματοδοτικά μόρια μεταξύ των αιμοφόρων αγγείων, των λεμφικών τριχοειδών αγγείων και της ΕΘΟ. Η ταχύτητα της ροής του διάμεσου υγρού (Interstitial fluid flow-IFF) είναι αρκετά μικρή, φτάνοντας μόλις τα μερικά μικρά ανά δευτερόλεπτο<sup>[55,56]</sup>. Εκτός από το ρόλο της στη μαζική μεταφορά ουσιών, η IFF παρέχει ένα μοναδικό μηχανικό περιβάλλον για τα κύτταρα, το οποίο είναι σημαντικό τόσο για τις φυσιολογικές όσο και τις παθολογικές δραστηριότητες των κυττάρων. Η χαμηλή τάση διαχωρισμού (μPa) που δημιουργείται από την IFF παίζει σημαντικό ρόλο στην κυτταρική μηχανοεπαγωγή, με την οποία τα κύτταρα μετατρέπουν τη μηχανική διεγερση σε βιοχημικά σήματα<sup>[57-64]</sup>.

Για την έρευνα των αποτελεσμάτων αυτής της χαμηλής τάσης διαχωρισμού στους οστεοβλάστες, οι Weilliang Yu και συν. δημιούργησαν ένα μικροροϊκό σύστημα, το οποίο δημιουργεί τέσσερις διαφορετικούς τύπους τάσεων διαχωρισμού από 1,5 έως 412 μPa, σε μια μόνο συσκευή.

Όπως φαίνεται στις παραπάνω εικόνες, το τσιπ αποτελείται από τέσσερις θαλάμους καλλιέργειας κυττάρων, όπου επώαστηκαν κύτταρα MC3T3-E1 για 24 ώρες, συνδεδεμένους με ατομικά για τον καθένα κανάλια ροής προς τα μέσα και προς τα έξω. Οι τέσσερις

θάλαμοι είναι ίδιοι σε διαστάσεις. Οι θάλαμοι 1 και 2 έχουν τις ίδιες εισόδους και εξόδους κυττάρων. Το ίδιο συμβαίνει για τους θαλάμους 3 και 4. Τα διάφορα πλάτη και μήκη των καναλιών χρησιμοποιούνται για την πρόκληση διαφορετικών τάσεων διαχωρισμού στο κάτω μέρος των τεσσάρων θαλάμων των κυττάρων, μέσω μιας αντλίας σύριγγας. Για τη μίμηση της IFF, εφαρμόστηκαν διάφοροι ρυθμοί έγχυσης όπως 0.06 μl/min, 0.08 μl/min, 0.1 μl/min, 0.15 μl/min, για την πρόκληση ποικίλων τάσεων διαχωρισμού στους τέσσερις θαλάμους των κυττάρων. Οι διάφοροι ρυθμοί έγχυσης και κατά συνέπεια η πρόκληση των διαφόρων τάσεων διαχωρισμού πραγματοποιήθηκαν με τη σύνδεση μιας αντλίας σύριγγας, η οποία συνδέθηκε στη συσκευή μέσω ειδικών ενδιάμεσων εισόδων και προκαλούσε συνεχή διάχυση υγρού στην καλλιέργεια των κυττάρων για 24 ώρες<sup>[63]</sup>.

Με αυτή τη συσκευή μελετήθηκε ο πολλαπλασιασμός και η διαφοροποίηση των MC3T3-E1 κυττάρων που προκαλείται από την τάση διαχωρισμού. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η επαρκής τάση διαχωρισμού μπορεί να ευνοήσει την παραγωγή και τη διαφοροποίηση των κυττάρων, αλλά η υπερφόρτωση της τάσης διαχωρισμού προκαλεί αναστολή και της παραγωγής αλλά και της διαφοροποίησης των οστεοβλαστικών κυττάρων<sup>[63]</sup>.

## Μελλοντικές προκλήσεις

Με τη βοήθεια μικροροϊκών συσκευών είναι πλέον δυνατή *in vitro* η προσομοίωση σημαντικών *in vivo* συστημάτων με μεγάλη ακρίβεια. Τέτοιες συσκευές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εφαρμογή ελεγχόμενης τάσεως διαχωρισμού στα οστεοκύτταρα και τη μελέτη των αποτελεσμάτων της.

Μελλοντικές μελέτες αναμένεται να ρίξουν περισσότερο φως στην αλληλεπίδραση μεταξύ του σηματοδοτικού μονοπατιού της Wnt-β κατενίνης και των άλλων σηματοδοτικών οδών που συμμετέχουν στη λειτουργία του μηχανοστάτη, όπως είναι οι υποδοχείς οιστρογόνων και οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (BMP). Τέλος, παραμένει να εξακριβωθεί η πιθανή συμμετοχή και άλλων μη κανονικών Wnt σηματοδοτικών μονοπατιών στη βιολογία του οστεοκυττάρου ή στη ρύθμιση της απάντησης του στη μηχανική φόρτιση.

## Βιβλιογραφία

- Galli C, Passeri G, Mascaluso GM (2010). Osteocytes and Wnt: the mechanical control of bone formation. *Journal of dental research* 89:331-343.
- Adachi T, Aonuma Y, Tanaka M, et al (2009). Calcium response in single osteocytes to locally applied mechanical stimulus: differences in cell process and cell body. *J Biomech* 42:1989-1995.
- Wang Y, McNamara LM, Schaffler MB, et al (2008). Strain amplification and integrin based signaling in osteocytes. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 8:332-334.
- Bonewald LF (2006). Mechanosensation and transduction in osteocytes. *BoneKEy osteovision* 3:7-15.
- Rubin CT (1984). Skeletal strain and the functional significance of bone architecture. *Calcif Tissue Int* 36(Suppl 1):S11-S18.
- Turner CH, Forwood MR, Otter MW, et al (1994). Mechanotransduction in bone: do bone cells act as sensors of fluid flow? *Faseb J* 8:875-878.
- Rocheftort GY, Pallu S, Benhamou CL (2010). Osteocyte: the unrecognized side of bone tissue. *Osteoporosis Int* 21:1457-1469.
- Vaughan TJ, Haugh MG, McNamara LM (2013). A fluid-structure interaction model to characterize bone cell stimulation in parallel-plate flow chamber systems. *J R Soc Interface* 10:20120900.
- Fritton SP, Weinbaum S (2010). Fluid and solute transport in bone: fluid-induced mechanotransduction. *Annu Rev Fluid Mech* 41:347-374.
- Cowin SC (2002). Mechanosensation and fluid transport in living bone. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2:256-260.
- Han Y, Cowin SC, Schaffler MB, et al (2004). Mechanotransduction and strain amplification in osteocyte cell processes. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:16689-16694.
- Jiang JX, Cherian PP (2003). Hemichannels formed by connexin 43 play an important role in the release of prostaglandin E2 by osteocytes in response to mechanical strain. *Cell Commun Adhes* 10:259-264.
- Jiang JX, Siller-Jackson AJ, Burra S (2007). Roles of gap junctions and hemichannels in bone cell functions and in signal transmission of mechanical stress. *Front Biosci* 12:1450-62.
- Kamioka H, Honjo T, Takano-Yamamoto T (2001). A three-dimensional distribution of osteocyte processes revealed by the combination of confocal laser scanning microscopy and differential interference contrast microscopy. *Bone* 28:145-9.
- Civitelli R, Beyer EC, Warlow PM, et al (1993). Connexin43 mediates direct intercellular communication in human osteoblastic cell networks. *J Clin Invest* 90:1888-1896.
- Saez JC, Berthoud VM, Branes MC, et al. (2003). Plasma membrane channels formed by connexins: their regulation and functions. *Physiol Rev* 83:1359-1400.
- Plotkin LI, Manolagas SC, Bellido T (2002). Transduction of cell survival signals by connexin-43 hemichannels. *J Biol Chem* 277:8648-8657.
- Yamaguchi DT, Ma D, Lee A, et al (1994) Isolation and characterization of gap junctions in the osteoblastic MC3T3-E1 cell line. *J Bone Miner Res* 9:791-803.
- Civitelli R, Ziambaras K, Warlow PM, et al (1998). Regulation of connexin43 expression and function by prostaglandin E2 (PGE2) and parathyroid hormone (PTH) in osteoblastic cells. *J Cell Biochem* 68:8-21.
- Yavropoulou MP, Yovos JG (2007). The role of the Wnt signaling pathway in osteoblast commitment and differentiation. *Hormones (Athens)* 6:279-94.
- Bonewald LF, Johnson ML (2008). Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. Elsevier Inc *Bone* 42:606-615.
- Westendorf JJ, Kahler RA, Schroeder TM (2004). Wnt signaling in osteoblasts and bone diseases. *Gene* 341:19-39.
- Hartmann C (2006). A Wnt canon orchestrating osteoblastogenesis. *Trends in Cell Biology* 16:151-8.
- Bodine PVN, Komm BS (2006). Wnt signaling and osteoblastogenesis. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 7:33-9.
- Bonewald LF, Johnson ML (2008). Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone* 42:606-15.
- Johnson ML, Picconi JL, Recker RR (2002). The gene for high bone mass. *The Endocrinologist* 12:445-53.
- Sawakami K, Robling AG, Ai M, et al (2006). The Wnt co-receptor Lrp5 is essential for skeletal mechanotransduction, but not for the anabolic bone response to parathyroid hormone treatment. *J Biol Chem* 281:23698-711.
- Robinson JA, Chatterjee-Kishore M, Yaworsky P, et al (2006). Wnt/β-catenin signaling is a normal physiological response

- to mechanical loading in bone. *J Biol Chem* 281:31720-8.
29. Lau K-HW, Kapur S, Kesavan C, et al (2006). Up-regulation of the Wnt, estrogen receptor, insulin-like growth factor-I, and bone morphogenetic protein pathways in C57BL/6J osteoblasts as opposed to C3H/HeJ osteoblasts in part contributes to the differential anabolic response to fluid shear. *J Biol Chem* 281:9576-88.
  30. Van Bezooijen RL, Svensson JP, Eefting D, et al (2007). Wnt but not BMP signaling is involved in the inhibitory action of sclerostin on BMP-stimulated bone formation. *J Bone Miner Res* 22:19-28.
  31. Burger EH, Klein-Nulend J (1999). *Faseb J* 13: S101-S112.
  32. Ermanno Bonucci, Paola Ballanti (2013). Osteoporosis-Bone remodeling and animal models. *Toxicologic pathology* [Epub ahead of print].
  33. Kalajic I, Braut A, Guo D, et al (2004). Dentin matrix protein 1 expression during osteoblastic differentiation, generation of an osteocyte GFP-transgene. *Bone* 35:74-82.
  34. Veno P, Nicoletta DP, Sivakumar P, et al (2006). Live imaging of osteocytes within their lacunae reveals cell body and dendrite motions. *J Bone Miner Res* 21:S38.
  35. Xiao Z, Zhang S, Mahlios J, et al (2006). Cilia-like structures and polycystin-1 in osteoblasts/ osteocytes and associated abnormalities in skeletogenesis and Runx2 expression. *J Biol Chem* 281:30884-95.
  36. Nauli SM, Alenghat FJ, Luo Y, et al (2003). Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. *Nat Genet* 33:129-37.
  37. Cowin SC, Moss-Salentijn L, Moss ML (1991). *J Biomech Eng* 113:191-197.
  38. Grzesik WJ, Robey PG (1994). Bone matrix RGD glycoproteins: immunolocalization and interaction with human primary osteoblastic bone cells in vitro. *J Bone Miner Res* 9:487-96.
  39. Sinha RK, Tuan RS (1996). Regulation of human osteoblast integrin expression by orthopedic implant materials. *Bone* 18: 451-7.
  40. Meyer CJ, Alenghat FJ, Rim P. et al (2000). Mechanical control of cyclic AMP signaling and gene transcription through integrins. *Nat Cell Biol* 2:666-8.
  41. Yilin Wang, Laoise M. McNamara, Mitchell B. Schaffler et al. (2007). A model of the role of integrins in flow induced mechanotransduction in osteocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:15941-15946.
  42. Alexander Scott, Karim M. Khan, Vincent Duronio et al. (2008). Mechanotransduction in human bone. *In vitro Cellular Physiology that underpins bone changes with exercise. Sports Med* 2008; 38:139-160.
  43. Rubin CT, Lanyon LE (1984). Regulation of bone formation by applied dynamic loads. *J Bone Jt Surg Am* 66A:397-402.
  44. Rubin CT, Lanyon LE (1985). Regulation of bone mass by mechanical strain magnitude. *Calcif Tissue Int* 37:411-7.
  45. Weinbaum S, Cowin SC, Zeng Y (1994). A model for the excitation of osteocytes by mechanical loading-induced bone fluid shear stresses. *J Biomechanics* 27:339-60.
  46. Wang L, Fritton SP, Weinbaum S, et al (2003). On bone adaptation due to venous stasis. *J Biomech* 36:1439-51.
  47. Wang L, Fritton SP, Cowin SC, et al (1999). Fluid pressure relaxation depends upon osteonal microstructure: modeling on oscillatory bending experiment. *J Biomach* 32:663-72.
  48. Steck R, Niederer P, Knothe Tate ML (2003). A finite element analysis for the prediction of load-induced fluid flow and mechanochemical transduction in bone. *J Theor Biol* 18:S7.
  49. Han Y, Cowin SC, Schaffler MB, et al (2004). Mechanotransduction and strain amplification in osteocyte cell processes. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:16689-94.
  50. Anderson EJ, Kaliyamoorthy S, Iwan J, et al (2005). Nano-microscale models of periosteocytic flow show differences in stresses imparted to cell body and processes. *Ann Biomed Eng* 33:52-62.
  51. Reich KM, Gay CV, Frangos JA (1990). Fluid shear stress as a mediator of osteoblast cyclic adenosine monophosphate production. *J Cell Physiol* 143:100-4.
  52. Williams JL, Iaannoti JP, Ham A. et al (1994). Effects of fluid shear stress on bone cells. *Biorheology* 31:163-70.
  53. Hillsley MV, Frangos JA (1997). Alkaline phosphatase in osteoblasts is down-regulated by pulsatile fluid flow. *Calcif Tissue Int* 60:48-53.
  54. Jacobs CR, Yellowley CE, Davis BR, et al (1998). Differential effect of steady versus oscillating flow on bone cells. *J. Biomech* 31:969-76.
  55. Wang L, Cowin SC, Weinbaum S, et al (2000). modeling tracer transport in an osteon under cyclic loading. *Ann Biomed Eng* 28:1200-9.
  56. Chary SR, Jain RK (1989). Direct measurement of interstitial convection and diffusion of albumin in normal and neoplastic tissues by fluorescence photobleaching. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:5385-5389.
  57. Dafni H, Israely T, Bhujwalla ZM, et al (2002). Overexpression of vascular endothelial growth factor 165 drives peritumor interstitial convection and induces lymphatic drain: magnetic resonance imaging, confocal microscopy, and histological tracking of triple-labeled albumin. *Cancer Res* 62:6731-6739.
  58. Hernandez Vera R, Genove E, Alvarez L, et al (2009). Interstitial fluid flow intensity modulates endothelial sprouting in restricted Src-activated cell clusters during capillary morphogenesis. *Tissue Eng Part A* 15:175-185.
  59. Dvir T, Levy O, Shachar M, et al (2007). Activation of the ERK1/2 cascade via pulsatile interstitial fluid flow promotes cardiac tissue assembly. *Tissue Eng* 13:2185-2193.
  60. Ng CP, Hinz B, Swartz MA (2005). Interstitial fluid flow induces myofibroblast differentiation and collagen alignment in vitro. *J Cell Sci* 118:4731-4739.
  61. Reddy NP, Cochran GV (1981). Interstitial fluid flow as a factor in decubitus ulcer formation. *J Biomech* 14:879-881.
  62. Hillsley MV, Frangos JA (1994). Bone tissue engineering: The role of interstitial fluid flow. *Biotechnol Bioeng* 43:573-581.
  63. Hayward LN, Morgan EF (2009). Assessment of mechano-regulation theory of skeletal tissue differentiation in an in vivo model of mechanically induced cartilage formation. *Biomech Model Mechanobiol* 8:447-455.
  64. Weiliang Yu, Hong Qu, Guoqing Hu et al (2014). A microfluidic-based multi-shear device for investigating the effects of low fluid induced stresses on osteoblasts. *PLoS ONE* 9:e89966.
  65. El Haj A, Cartmell S (2010). Bioreactors for bone tissue engineering. *Proc Inst Mech Eng H* 224:1523-1532.



# Ανασκόπηση των αναθεωρημένων κατευθυντήριων οδηγιών για την παιδιατρική DXA 2013

Αλεξία Πρ. Μπαλανίκα<sup>1</sup>, Χρήστος Σ. Μπαλτάς<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Επιμελήτρια Α' Ε.Σ.Υ., Τμήμα Αξονικής Τομογραφίας, Γ.Ν. Ασκληπείο Βούλας

<sup>2</sup>Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Κέντρο Ακτινοδιαγνωστικών Απεικονίσεων, Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»

Η εκτίμηση των αποτελεσμάτων της απορροφησιμετρίας διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων Χ στα παιδιά (παιδιατρική DXA) προϋποθέτει εξειδικευμένες γνώσεις από τον ακτινοδιαγνώστη που θα την πραγματοποιήσει. Παρά όμως την μεγάλη πρόοδο της τελευταίας 5ετίας στο συγκεκριμένο τομέα, υπάρχουν σημεία που εξακολουθούν να παραμένουν ασαφή. Είναι γνωστό ότι η οστική πυκνότητα (BMD) καθορίζεται από την μέγιστη οστική μάζα που αποκτάται περίπου στην ηλικία των 30 ετών. Χαμηλότερες τιμές του μέσου όρου συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης και καταγμάτων στην μετέπειτα ενήλικη ζωή<sup>[1]</sup>. Τα κατάγματα στον περιφερικό σκελετό παρουσιάζουν την αιχμή εμφάνισης τους στην εφηβεία, και συγκεκριμένα στα 11 έτη για τα κορίτσια και στα 14 έτη για τα αγόρια, λόγω της αυξημένης δραστηριότητας στις συγκεκριμένες ηλικίες. Συνήθως οφείλονται σε τραυματισμό, αν και πρόσφατες μελέτες αναφέρουν μεταβολή της οστικής γεωμετρίας στην εφηβεία που οδηγεί σε παροδική ευδραστικότητα του σκελετού<sup>[2]</sup>.

Πλήθος νοσημάτων και φαρμακευτικών παρεμβάσεων στα παιδιά, μπορούν να οδηγήσουν σε οστική απώλεια, ψευδή αύξηση της οστικής μάζας ή συνδυασμό και των δύο. Ο στόχος της παιδιατρικής DXA, είναι να διακρίνει άτομα με σκελετική ευδραστικότητα, να καθορίσει το μέγεθος της υπολειπόμενης οστικής μάζας σε παιδιά με εγκατεστημένη οστική ευδραστικότητα, να οδηγήσει και να παρακολουθήσει το θεραπευτικό αποτέλεσμα<sup>[3]</sup>. Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν οι νεώτερες κλινικές οδηγίες για τη μέθοδο DXA στον παιδιατρικό και εφηβικό πληθυσμό και αφορούν στον ποιοτικό έλεγχο, στην ανάλυση των δεδομένων, στην αξιολόγηση και στην παρουσίαση των αποτελεσμάτων<sup>[4]</sup>.

Παρότι οι βασικές αρχές της παιδιατρικής DXA προσομοιάζουν με αυτές των ενηλίκων, η εκτίμηση των αποτελεσμάτων είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη<sup>[5]</sup>. Η απορροφησιμετρία διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων Χ παραμένει μια ευρύτατα διαδεδομένη μέθοδος, ταχεία, χαμηλού κόστους και χαμηλής ακτινοβολίας, που προτιμάται έναντι των υπολοίπων μεθόδων ελέγχου της οστικής πυκνότητας στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Οι κλινικές ενδείξεις της μεθόδου DXA για τον έλεγχο παιδιών και εφήβων περιλαμβάνει την συστηματική χρήση κορτικοστεροειδών για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των δύο μηνών, τις χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις, τον υπογοναδισμό, την παρατεταμένη ακινητοποίηση, την ατελή οστεογένεση, την ιδιοπαθή νεανική

οστεοπόρωση, τα επανειλημμένα κατάγματα χαμηλής ενέργειας και την ακτινολογική εικόνα οστεοπενίας.

Επισημαίνεται ότι μέτρηση με DXA δεν ενδεικνύεται να γίνεται σε παιδιά σε περιπτώσεις απλού σκελετικού άλγους, χρόνιων νοσημάτων και μετατραυματικών καταγμάτων, χωρίς να συνυπάρχουν οι ανωτέρω προαναφερθέντες κλινικοί παράγοντες κινδύνου<sup>[6,7]</sup>.

Ιδιαίτερα σημαντικό για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων είναι η σύγκριση με βάση δεδομένων αναφοράς φυσιολογικού πληθυσμού (ανάλογα αν αξιολογούν το βάρος, το ύψος, την ηλικία, την σκελετική ωρίμανση, την σταδιοποίηση Tanner, το φύλο, την εθνικότητα, ανθρωπομετρικούς παραμέτρους, παραμέτρους εξαρτώμενους από τον τρόπο ζωής)<sup>[8]</sup>. Ωστόσο εκφράζονται απόψεις για χρήση βάσεων δεδομένων αναφοράς ειδικών ανά νόσημα (π.χ. η σύγκριση παιδιού με χρόνια νόσο να μην γίνεται με βάση δεδομένων αναφοράς φυσιολογικού παιδιατρικού πληθυσμού).

Η αξιολόγηση της παιδιατρικής DXA είναι μια ιδιαίτερα πολύπλοκη διαδικασία αφού απαιτεί εξοικείωση με τις τεχνικές λεπτομέρειες της μεθόδου, σχετίζεται με την παρακολούθηση την ορθότητα εκτέλεσης της εξέτασης και την κλινική εκτίμηση του εκάστοτε αποτελέσματος, προϋποθέτει γνώσεις στατιστικής για την εκτίμηση της ακρίβειας και της επαναληψιμότητας, της ελάχιστης επιτρεπτής μεταβολής και των μεσοδιαστημάτων επανελέγχου. Τέλος απαιτεί εξειδίκευση στο μυοσκελετικό σύστημα (γνώση παραγόντων που επηρεάζουν την BMD όπως το γένος, η εθνικότητα, το ύψος, το βάρος, ο σωματότυπος και η σκελετική ωρίμανση), εξοικείωση με τους περιορισμούς της μεθόδου στα παιδιά (επιφανειακή BMD αντί για ογκομετρική, επίδραση του αναπτυσσόμενου σκελετού στα αποτελέσματα επανελέγχου), γνώση της πρόγνωσης του κινδύνου κατάγματος και την αξιολόγηση της κορυφαίας BMD<sup>[9]</sup>.

Σε ότι αφορά την περιοχική εξέταση, θα πρέπει να γίνονται δύο βασικές μετρήσεις, στην Ο.Μ.Σ.Σ. και ολόσωμη μέτρηση εξαιρουμένης της κεφαλής (TBLH/total body less head). Μέτρηση στο ισχίο και στο αντιβράχιο δεν συνιστάται λόγω διαφορών στην σκελετική ανάπτυξη και χαμηλή επαναληψιμότητα, πλην όμως δύναται να πραγματοποιηθούν σε περιπτώσεις αδυναμίας μέτρησης σε άλλη ανατομική θέση ή σε υπέρβαρους ασθενείς<sup>[9]</sup>. Επίσης έτερη, σπανιότερα χρησιμοποιούμενη θέση μέτρησης, σε περιπτώσεις εγκεφαλικής παράλυσης, μυϊκής δυστροφίας και συγγενών σπονδυλικών συνδρόμων, όπου υπάρχουν μεταλλικά προδέματα και συσπάσεις αρθρώσεων (σπαστικότητα)

αποτελεί το πλάγιο περιφερικό τμήμα του μηριαίου οστού, με χρήση λογισμικού αντιβραχίου.

Μέτρηση σύστασης μαλακών ιστών/muscle-bone unit (μέσω ολόσωμης μέτρησης) θα πρέπει να εκτιμάται κύρια σε χρόνιους υποσιτισόμενους ασθενείς (Croh, νευρογενής ανορεξία, ΣΕΛ) και σε ασθενείς με μυοσκελετικά νοσήματα (κακώσεις νωτιαίου μυελού, ιδιοπαθής νεανική οστεοπόρωση, μυϊκή δυστροφία, παρατεταμένη ακινητοποίηση)<sup>[3]</sup>.

Μέσω των μονάδων DXA έχουμε επιπρόσθετα την δυνατότητα να αξιολογήσουμε και στα παιδιά τις σπονδυλικές παραμορφώσεις και τα σπονδυλικά κατάγματα (στην θωρακική και οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, όπως και στους ενήλικες). Η μέθοδος ονομάζεται VFA/Vertebral Fracture Assessment και χρησιμοποιείται κυρίως σε παιδιά που πάσχουν από ρευματολογικά νοσήματα και λαμβάνουν συστηματικά κορτικοστεροειδή<sup>[11]</sup>.

Η ακρίβεια της παιδιατρικής DXA ανέρχεται σε 7-9% (για δείγματα στάχτης οστού)<sup>[12]</sup>, η βραχύχρονη επαναληψιμότητα (επηρεαζόμενη από την ορθή επανατοποθέτηση και τα κινητικά artifacts) στην μεν Ο.Μ.Σ.Σ. σε <2-3%, στο ισχίο >5%, και στην ολόσωμη μέτρηση 1-2% και η μακρόχρονη επαναληψιμότητα σε <1%<sup>[13]</sup>. Η ελάχιστη σημαντική μεταβολή (LSC) ανέρχεται σε 2,8X%CV<sup>[6]</sup>. Ο επανέλεγχος (MTI) των ασθενών θα πρέπει να γίνεται σε 6-12 μήνες (με ελάχιστο χρόνο επανάληψης τους 6 μήνες)<sup>[14]</sup>.

Στην παιδιατρική DXA χρησιμοποιείται αποκλειστικά παιδιατρικό ή βρεφικό πρόγραμμα (αναλόγως της ηλικίας), η κατάταξη γίνεται βάση του Z-score και το αποτέλεσμα των μετρήσεων θεωρείται «μέσα στο αναμενόμενο για την ηλικία» αν το παιδί έχει τιμές Z-score μεγαλύτερες του -2 και «κατώτερο του αναμενόμενου για την ηλικία» αν έχει τιμές Z-score μικρότερες του -2.

Για την τελική εκτίμηση του αποτελέσματος πραγματοποιείται η ανάλυση 3 σταδίων κατά Molgaard<sup>[15]</sup>, δηλαδή στην συσχέτιση του ύψους για την χρονολογική ηλικία (κοντά ή ψηλά οστά), του εμβαδού του οστού με το ύψος (λεπτά ή πλατιά οστά) και της BMC με εμβαδόν οστού (ελαφριά ή βαριά οστά), καθώς και την εκτίμηση της μυϊκής μάζας κατά Hogler<sup>[16]</sup>.

Ετσι θα πρέπει να εκτιμήσουμε συνολικά επτά συγκεκριμένες τιμές του Z-score και συγκεκριμένα: 1) το Z-score της areal BMD, 2) την συσχέτιση της BMC με την χρονολογική ηλικία (παρέχεται από τον τύπο: Z-score: BMC-mean/SD), 3) την συσχέτιση του ύψους για την χρονολογική ηλικία (παρέχεται από τον τύπο: Z-score: RS-mean/SD), 4) την συσχέτιση του εμβαδού του οστού με το ύψος (παρέχεται από τον τύπο: Z-score: BMC-mean/SD), 5) την συσχέτιση της BMC με το εμβαδόν του οστού (παρέχεται από τον τύπο: Z-score: RS-mean/SD), 6) την συσχέτιση μυϊκής μάζας/LTM με το ύψος και (παρέχεται από τον τύπο: Z-score: RS-mean/SD) και 7) την συσχέτιση της BMC με την μυϊκή μάζα/LTM (παρέχεται από τον τύπο: Z-score: RS-mean/SD).

Για την παροχή των ανωτέρω τιμών Z-score χρησιμοποιείται η στατιστική μέθοδος LMS που αφορά καμπύλες L με απόδοση μέσης τιμής M και σταθερής απόκλισης SD με την ηλικία. Απαιτείται μετατροπή

των τιμών BMD μεταξύ των μονάδων εξέτασης και των μονάδων στις βάσεις αναφοράς που σε πολλές φορές διαφέρουν.

Οι παρεχόμενες βάσεις δεδομένων αναφοράς που έχουμε στην διάθεσή μας είναι οι ακόλουθες: Βάση NIH «BMD in childhood study»: αφορά αμερικανικό πληθυσμό παιδιών και εφήβων, αγοριών και κοριτσιών, ηλικίας 7-17 ετών, λευκής, μαύρης και hispanic φυλής, σε μονάδα Hologic, σε ολόσωμη μέτρηση, μέτρηση στην Ο.Μ.Σ.Σ., μέτρηση στο αντιβράχιο και στο ισχίο<sup>[17]</sup>, Dutch βάση: ολλανδικός πληθυσμός παιδιών και εφήβων, αγοριών και κοριτσιών, σε μονάδα Lunar DPXL-PED, ηλικίας 4-20 ετών, σε ολόσωμη μέτρηση, body composition, μέτρηση στην Ο.Μ.Σ.Σ., BMAD, Tanner stage<sup>[18]</sup>, British βάση: πληθυσμός παιδιών και εφήβων, αγοριών και κοριτσιών, ηλικίας 5-18 ετών, λευκής, μαύρης και ασιατικής φυλής, σε μονάδα Lunar Prodigy, σε ολόσωμη μέτρηση, μέτρηση στην Ο.Μ.Σ.Σ., BMD/BMAD<sup>[19]</sup>, Argentina βάση: αργεντινικός λευκός πληθυσμός, ηλικίας 2-20 ετών, σε μονάδα Norland XR-26, σε ολόσωμη μέτρηση, μέτρηση στην Ο.Μ.Σ.Σ., μέτρηση στο αντιβράχιο και στο ισχίο<sup>[20]</sup>.

Η συνολική γνωμάτευση παιδιατρικής DXA θα πρέπει απαραίτητα να περιλαμβάνει: 1) ονοματεπώνυμο, ηλικία, φύλο, εθνικότητα, βάρος και ύψος του εξεταζόμενου, 2) τον τύπο μονάδας DXA και την βάση δεδομένων αναφοράς που χρησιμοποιήθηκαν, 3) το ιστορικό προηγηθέντων καταγμάτων, 4) τις ενδείξεις της εξέτασης, 5) την σκελετική ηλικία (αν παρέχεται), 6) την περιοχική μέτρησης, 7) τιμές BMC, areal BMD και BMC, 8) τις συνολικά επτά συγκεκριμένες τιμές του Z-score που προαναφέρθηκαν, 9) την προσαρμογή με την αύξηση και ανάπτυξη, 10) την εκτίμηση των αποτελεσμάτων και τέλος 11) τις συστάσεις για επανέλεγχο<sup>[7,21]</sup>.

Τέλος επισημαίνεται ότι η εκτίμηση της παρουσίας οστεοπόρωσης στους παιδιατρικούς πληθυσμούς δεν θα πρέπει να στηρίζεται αποκλειστικά και μόνο στα αποτελέσματα της μέτρησης της οστικής πυκνότητας<sup>[14]</sup>. Είναι επίσης ενδεικτικό ότι το 50% των διαγνώσεων οστεοπόρωσης στα παιδιά είναι λανθασμένες και αυτό είτε λόγω χρήσης του T-score ή ακατάλληλης βάσης δεδομένων αναφοράς, ή ακατάλληλου ROI ή λόγω της μη εκτίμησης του φυσιολογικά χαμηλού αναστήματος<sup>[7,22]</sup>.

## Βιβλιογραφία

1. Hui SL, et al. The contribution of bone loss to postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 1990; 1:30-34.
2. Faulkner RA, et al. Size-corrected BMD decreases during peak linear growth: implications for fracture incidence during adolescence. *J Bone Miner Res* 2006; 21:1864-70.
3. Gordon CM, et al. Dual energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: The 2007 ISCD pediatric official positions. *J Clin Densitom* 2008; 11(1):43-58.
4. Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS. 2013 Pediatric Position Development Conference: Executive Summary and Reflections. *J Clin Densitom* 2014; 17(2):219-224.
5. Bachrach LK. Osteoporosis and measurement of bone mass in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin North*

- Am 2005; 34:521-535.
6. National Osteoporosis Society. A practical guide to bone densitometry in children. National Osteoporosis Society, 2004, Camerton, Bath, UK.
  7. Binkovitz LA et al: Pediatric DXA: technique and interpretation. *Pediatr Radiol* 2007;37:21-31.
  8. Molgaard C et al: Influence of weight, age and puberty on bone size and bone mineral content in healthy children and adolescents. *Acta Paediatr* 1998;87(5):494-499.
  9. Lentle BC, et al. Osteoporosis: what a clinician expects to learn from a patient's bone density examination. *Radiology* 2003; 228:620-628.
  10. The Writing Group of ISCD, Position Development conference. Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women and children. *J Clin Densitom* 2004; 7:17-26.
  11. Divasta A, et al. Vertebral fracture assessment in adolescents and young women with anorexia nervosa: a case series. *J Clin Densitom* 2014; 17(1):207-11.
  12. Wahner HW et al: The evaluation of osteoporosis: dual energy X-Ray absorptiometry in clinical practice. 1994, Martin Dunitz, Cambridge.
  13. Margulies L, et al. Reproducibility of pediatric whole body bone and body composition measures by dual energy X-Ray absorptiometry using the GE lunar prodigy. *J Clin Densitom* 2005; 8:298-304.
  14. Baim S, et al. Official positions of the ISCD and executive summary of the 2007 ISCD pediatric position development conference. *J Clin Densitom* 2008; 11(1):6-21.
  15. Molgaard C, et al. *Archives of Disease in Childhood* 1997;76:9-1.
  16. Hogler W et al: Importance of lean mass in the interpretation of total body densitometry in children and adolescents. *The Journal of Pediatrics* 2003;143(1):81-8.
  17. Kalkwarf HJ, et al. The bone mineral density in childhood study: bone mineral content and density according to age, sex and race. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2087-99.
  18. van der Sluis IM, et al. Reference data for bone density and body composition measured with DXA in white children and young adults. *Arch Dis Child* 2002; 87:341-347.
  19. Crabtree NJ, et al. UK pediatric DXA reference data (GE Lunar Prodigy): Effects of ethnicity, gender and pubertal status. *Bone* 2005; 36:S42.
  20. Zanchetta JR et al: Bone mass in children: Normative values for the 2-20 year old population. *Bone* 1995;16:393S-399S.
  21. Ellis KJ, et al. Z-score prediction model for assessment of bone mineral content in pediatric diseases. *J Bone Miner Res* 2001; 16:1658-1664.
  22. Gafni RI, et al. Over diagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of dual energy X ray absorptiometry (DXA). *J Pediatr* 2004; 144:253-257.

# Υποφωσφατασία

Μαρία Δράκου

Ειδικευόμενη Ενδοκρινολογίας, Ενδοκρινολογική Κλινική, Νοσοκομείο Ευαγγελισμός, Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών ΕΚΠΑ «Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών»

**Η** υποφωσφατασία είναι ένα σπάνιο αυτοσωματικό υπολειπόμενο νόσημα χαρακτηριζόμενο ακτινολογικά από ευρήματα ραχιτιδας και βιοχημικά, από ελάττωση της δραστηριότητας της αλκαλικής φωσφατάσης. Οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου ALPL, το οποίο κωδικοποιεί την μη ειδική ιστική αλκαλική φωσφατάση και εντοπίζεται στη χρωμοσωμική ταινία 1p36.1-34.

Διακρίνονται τουλάχιστον 6 τύποι υποφωσφατασίας, ανάλογα με την ηλικία που ανακαλύπτονται οι σκελετικές αλλοιώσεις:

1. Περινεογνικός (συγγενής θανατηφόρα υποφωσφατασία)
2. Καλοήθης περιγεννητική μορφή
3. Βρεφικός
4. Παιδικός
5. Ενηλίκων
6. Οδοντοϋποφωσφατασία, στην οποία απουσιάζουν ανωμαλίες των μακρών οστών, αλλά υπάρχουν βιοχημικές και οδοντικές ανωμαλίες και
7. Ψευδοϋποφωσφατασία. Ο τύπος αυτός δεν μπορεί να διακριθεί κλινικά από τον βρεφικό, δεδομένου ότι η δραστηριότητα της αλκαλικής φωσφατάσης του ορού είναι φυσιολογική.

Ο περινεογνικός και ο βρεφικός τύπος κληρονομούνται σύμφωνα με το αυτοσωματικό υπολειπόμενο πρότυπο κληρονομικότητας. Ο παιδικός τύπος, ο τύπος των ενηλίκων και η οδοντοϋποφωσφατασία κληρονομούνται σύμφωνα με το αυτοσωματικό επικρατές ή υπολειπόμενο πρότυπο κληρονομικότητας. Η κλινική εικόνα της υποφωσφατασίας έχει μεγάλη ποικιλομορφία, κυμαινόμενη από ενδομήτριο θάνατο, έως παθολογικά κατάγματα που παρουσιάζονται μόνο στην ενήλικη ζωή.

## 1. Περινεογνικός τύπος

Ο περινεογνικός τύπος είναι καθολικά θανατηφόρος. Μπορεί να προϋπάρχει πολυϋδράμνιο. Τα βρέφη με περινεογνικό τύπο μπορεί να είναι θνησιγενή και παρουσιάζουν οστικές προσεκβολές στα αντιβράχια ή τις κνήμες, οι οποίες και θεωρούνται διαγνωστικές της υποφωσφατασίας. Μερικά βρέφη επιζούν μερικές ημέρες, αλλά αναπτύσσουν αναπνευστικές επιπλοκές λόγω της υποπλασίας των πνευμόνων και των ραχιτικών παραμορφώσεων του θώρακα. Άλλες εκδηλώσεις περιλαμβάνουν άπνοια, σπασμούς και σοβαρή βραχυνοση των μακρών οστών.

Ακτινολογικά, παρατηρείται σχεδόν πλήρης απουσία επιμετάλλωσης ολόκληρου του σκελετού, συχνά κατάγματα και ραχιτικές αλλοιώσεις. Μπορεί ακόμα να παρατηρηθούν οστικές προσεκβολές εξορμώμενες από την έσω και έξω επιφάνεια των γονάτων και των αγκώνων.

Η πρόγνωση είναι κακή. Ο θάνατος είναι συνήθως αποτέλεσμα αναπνευστικής ανεπάρκειας, η οποία παρουσιάζεται με αναμία, πυρετό, ευερεθιστότητα, βραδυκαρδία, σπασμούς και ενδοκρανιακή αιμορραγία.

## 2. Καλοήθης περιγεννητική μορφή

Μια σπάνια καλοήθης μορφή υποφωσφατασίας η οποία χαρακτηρίζεται από ενδομήτρια ανίχνευση αλλά πολλή καλύτερη πρόγνωση και αυθόρμητη βελτίωση των σκελετικών ανωμαλιών.

## 3. Βρεφικός τύπος

Αρχικά, οι ασθενείς με βρεφικό τύπο υποφωσφατασίας φαίνονται φυσιολογικοί στη γέννηση, αλλά στη διάρκεια του πρώτου 6μήνου παρουσιάζουν κακή σίτιση, μη σωστή ανάπτυξη, υποτονία και αναπνευστικές επιπλοκές λόγω ραχιτικών παραμορφώσεων του θώρακα. Ακόμα, εμφανίζουν υπερασβεστιαμία και υπερασβεστιουρία, η οποία μπορεί να προκαλέσει νεφρικές βλάβες.

Ακτινολογικά, παρατηρείται μειωμένη επιμετάλλωση του σκελετού, ηπιότερη όμως από την απαντώμενη στον περινεογνικό τύπο. Μολονότι οι πηγές του κρανίου είναι ανοιχτές, συχνά παρατηρείται πρόωρη κρανιοσυστοστέωση η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης.

## 4. Παιδικός τύπος

Οι ασθενείς με τον τύπο αυτό συνήθως καθυστερούν να περπατήσουν και παρουσιάζουν πρόωρη απώλεια των νεογνικών οδόντων, συχνά οστικούς πόνους και κατάγματα, δολιχοκεφαλία, διόγκωση των αρθρώσεων, βραχυσωμία και «νήσσειο» βάδισμα.

Οι ραχιτικές παραμορφώσεις χαρακτηρίζουν τον παιδικό τύπο υποφωσφατασίας. Ακτινολογικά, παρατηρούνται ακτινοδιαυγαστικές προσεκβολές, εκτεινόμενες από την επιφυσιακή πλάκα στις μεταφύσεις.

## 5. Τύπος ενηλίκων

Ο τύπος αυτός παρουσιάζεται στη μέση ηλικία. Χαρακτηρίζεται από πρόωρη απώλεια των νεογνικών οδόντων. Οι ενήλικες μπορεί να έχουν άλγος στα κάτω άκρα λόγω καταγμάτων κόπωσης στα μετατόρσια, και



Type	Inheritance <sup>1</sup>	Cardinal Features	Dental Features	Clinical Diagnosis
Perinatal (lethal)	AR	Hypomineralization, osteochondral spurs	N/A	Radiographs, prenatal ultrasound examination
Perinatal (benign)	AR or AD	Long-bone bowing, benign postnatal course	±	Prenatal ultrasound examination, clinical course
Infantile <sup>2</sup>	AR	Craniosynostosis, Hypomineralization, rachitic ribs, hypercalciuria	Premature loss, deciduous teeth	Clinical course, radiographs, laboratory findings
Childhood	AR or AD	Short stature, skeletal deformity, bone pain/fractures	Premature loss, deciduous teeth (incisors)	Clinical course, radiographs, laboratory findings
Adult <sup>3</sup>	AR or AD	Stress fractures: metatarsal, tibia; chondrocalcinosis	±	Clinical course, radiographs, laboratory findings
Odontohypophosphatasia	AR or AD	Alveolar bone loss	Exfoliation (incisors), dental caries	Clinical course, dental panorex, laboratory findings

1. AR=autosomal recessive; AD=autosomal dominant.  
2. Rare reported cases of infantile hypophosphatasia that have normal serum alkaline phosphatase activity (in vitro) have been designated "pseudohypophosphatasia". The biochemical and molecular basis of pseudohypophosphatasia remains unclear.  
3. Persons with adult hypophosphatasia may give a history of features typically reported in childhood, infantile, and even prenatal hypophosphatasia.

**Πίνακας 1.** Κλινικά χαρακτηριστικά της υποφωσφατασίας ανάλογα με τον τύπο.

πόνο στις αρθρώσεις, λόγω εναπόθεσης κρυστάλλων διϋδρικού πυροφωσφορικού ασβεστίου. Άλγος στον μηρό, οφειλόμενο σε ψευδοκατάγματα του μηριαίου, μπορεί επίσης να είναι το αρχικό σύμπτωμα της νόσου.

#### 6. Οδοντοϋποφωσφατασία

Παρουσιάζεται με πρόωρη απώλεια των νεογλών οδόντων ή/και σοβαρή τερηδόνα. Τα πρόσθια νεογλά δόντια ενδέχεται να επηρεαστούν περισσότερο σε αυτή τη μορφή ενώ χαρακτηρίζεται συχνά από απώλεια των κοπτήρων. Η πανοραμική άνω και κάτω γνάθου δείχνει μειωμένη σύνδεση των φατνιακών οστών. Παρόλο που η νόσος επηρεάζει κυρίως τους οδόντες συχνά τα βιοχημικά ευρήματα είναι δυσδιάκριτα σε ασθενείς με ήπιες μορφές της νόσου (ενήλικων και παιδική). Πρέπει να τίθεται η υποψία της οδοντοϋποφωσφατασίας σε ασθενή με ιστορικό πρώιμης ή ανεξήγητης απώλειας ή ασυνήθιστα χαλαρών δοντιών σε οδοντιατρική εξέταση.

#### Κλινική διάγνωση

Τουλάχιστον έξι κλινικές μορφές αναγνωρίζονται λοιπόν σήμερα με βάση την ηλικία κατά τη διάγνωση και τη σοβαρότητα των χαρακτηριστικών (Πίνακας 1). Κλινικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- Προγεννητική απόκλιση μακρών οστών με οστεοχόνδρινα τμήματα και παραμορφώσεις
- Βρεφική ραχίτιδα χωρίς αυξημένη τιμή της αλκαλικής φωσφατάσης του ορού. Τα χαρακτηριστικά αυτά μπορούν να περιλαμβάνουν την αδυναμία ανάπτυξης, κρανιοσυνοστεώσεις, μπλε χρώμα του σκληρού, πλευροχονδρική διεύρυνση («ραχιτικό κομπολόι»), σκολίωση, πάχυνση καρπών και αστραγάλων, αποκλίσεις των μακρών οστών, χαλαρούς συνδέσμους και υποτονία.
- Υπερασβεστιαμία και υπερασβεστιουρία κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής
- Παθολογικά κατάγματα και άλγος οστών. Μεγαλώνοντας τα παιδιά μπορούν να υπόκεινται σε μεταφυσικά κατάγματα, ωστόσο, κατάγματα επιφύσεων και διαφύσεων μπορούν να συμβούν. Στους ενήλικες επικρατούν τα κατάγματα του μηριαίου, του μεταταρσίου καθώς και ψευδοκατάγματα.
- Πρόωρη απώλεια των νεογλών οδόντων αρχίζοντας με τους κοπτήρες. Τερηδόνα και πρόωρη απώλεια ή εξαγωγή των δοντιών των ενηλίκων είναι χαρακτηριστικό.
- Οικογενειακό ιστορικό οποιασδήποτε από τις μορφές της υποφωσφατασίας η οποία να κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο ή αυτοσωματικό κυρίαρχο τρόπο με ποικίλη εκφραστικότητα.

## Ακτινολογικά ευρήματα

Τα ακτινογραφικά ευρήματα της υποφωσφατασίας ποικίλουν με την ηλικία και τον τύπο και μπορεί να είναι εύκολα διακριτά. Η περιγεννητική θανατηφόρος μορφή είναι ακτινολογικά διακριτή. Σε ηπιότερες περιπτώσεις, ο συνδυασμός των κλινικών, εργαστηριακών και ακτινογραφικών ευρημάτων απαιτούνται για τη διάγνωση επειδή τα ακτινογραφικά ευρήματα δεν είναι παθογνωμονικά.

- Οστεοπενία, οστεοπόρωση, ή χαμηλή περιεκτικότητα σε ανόργανα άλατα των οστών ανάλογα με την ηλικία ανιχνεύονται με διπλής ενέργειας απορροφησιμετρία ακτίνων Χ (DEXA). Η οστική περιεκτικότητα σε ανόργανα άλατα αυξάνει με την ηλικία και μπορεί να υπάρξει βελτίωση κατά τη διάρκεια της εφηβείας με υποτροπή στη μέση ηλικία.
- Βρεφική ραχίτιδα. Τα ευρήματα περιλαμβάνουν μη επιμεταλλωμένα οστά, βραχυκεφαλία, τύπου ραχίτιδας αλλοιώσεις πλευρών, flared μεταφύσεις (με αποτέλεσμα την πάχυνση καρπών, γονάτων και αστραγάλων) και αποκλίσεις κάτω άκρων.
- Απώλεια φατνιακού οστού με αποτέλεσμα την πρόωρη απώλεια των νεογιλών οδόντων. Αυτό πλέον κατά κανόνα αναφέρεται στην πρόσθια κάτω γνάθο, με τους κεντρικούς κοπήρες να προσβάλλονται πρώτοι. Ωστόσο, οποιαδήποτε δόντια μπορεί να επηρεαστούν.
- Εστιακό εύρημα στις μεταφύσεις που μοιάζουν σαν ακτινοδιαυγαστικές «γλώσσες». Αυτό το εύρημα είναι χαρακτηριστικό στην παιδική μορφή της νόσου.
- Κατάγματα μεταταρσίου λόγω στρες στην παιδική ηλικία και την ενήλικη μορφή.
- Οστεομαλακία με ψευδοκατάγματα πλευρών (ζώνες του Looser) σε υποφωσφατασία ενηλίκων.

## Ιστολογική εξέταση

Οι ιστολογικές εξετάσεις των οστών αποκαλύπτουν ραχιτικές ανωμαλίες της αναπτυξιακής πλάκας. Ιστοχημικές δοκιμασίες των οστεοβλαστών αναδεικνύουν απουσία δραστηριότητας της αλκαλικής φωσφατάσης η οποία συνδέεται με την μεμβράνη.

Η ιστολογική ανάλυση των οδόντων δείχνει μείωση της οστεΐνης, η οποία ποικίλλει ανάλογα με την σοβαρότητα της νόσου.

## Επιδημιολογία

Η επικράτηση της σοβαρής περιγεννητικής μορφής της υποφωσφατασίας εκτιμάται να είναι 1/100.000 άτομα σύμφωνα με τα αρχεία των παιδιατρικών νοσοκομείων στις ΗΠΑ. Η συχνότητα των μέτρων μορφών της νόσου (παιδική, ενήλικων και οδοντοϋποφωσφατασία) ουδέποτε εκτιμήθηκε αλλά αναμένεται να είναι πολύ υψηλότερη, λόγω του αριθμού των ασθενών με κυρίαρχες μορφές που φέρουν τις ίδιες μεταλλάξεις με εκείνους που χαρακτηρίζονται από την υπολειπόμενη μορφή κληρονομικότητας.

## Διαγνωστικές μέθοδοι

Εκτός από την κλινική και ακτινολογική εξέταση, η διάγνωση της υποφωσφατασίας βασίζεται σε εργαστηριακές δοκιμασίες και από το 1990, η μοριακή βιολογία φαίνεται να είναι πολύ αποτελεσματική.

## Εργαστηριακές δοκιμασίες

Η ολική δραστηριότητα της αλκαλικής φωσφατάσης (AP) του ορού είναι αισθητά μειωμένη σε υποφωσφατασία. Έτσι, η διάγνωση μπορεί να τεθεί σε άτομα στα οποία η δραστηριότητα της AP του ορού είναι μη φυσιολογική. Σε γενικές γραμμές, όσο πιο σοβαρή είναι η μορφή της νόσου, τόσο χαμηλότερη είναι η τιμή της αλκαλικής φωσφατάσης του ορού ανάλογα με την ηλικία. Ωστόσο, η δραστηριότητα της αλκαλικής φωσφατάσης είναι μόνο ένας χρήσιμος διαγνωστικός δείκτης καθώς τροποποιείται και σε άλλες καταστάσεις όπως: πρώιμα στάδια της κύησης, χορήγηση φαρμάκων, υποθυρεοειδισμός, αναιμία, κοιλιοκάκη κ.λπ. Να σημειωθεί ότι η τιμή της διαφέρει ανάλογα με την ηλικία και το φύλο.

Αυξημένη απέκκριση φωσφοαιθανολαμίνης (PEA) υποστηρίζει την διάγνωση της υποφωσφατασίας, αλλά δεν είναι παθογνωμονική. Έχει επίσης παρατηρηθεί σε μια ποικιλία από άλλες νόσους, συμπεριλαμβανομένων αρκετών μεταβολικών νοσημάτων των οστών και μερικοί ασθενείς μπορεί να έχουν τη νόσο και να χαρακτηρίζονται από φυσιολογική αποβολή PEA. Στην πραγματικότητα, η απόδειξη ότι η φωσφοαιθανολαμίνη είναι επίσης ένα φυσικό υπόστρωμα της TNAP in vivo παραμένει να επιβεβαιωθεί. Αυξημένη 5'-φωσφορική πυριδοξάλη (PLP) μπορεί να είναι ένας ευαίσθητος δείκτης για την υποφωσφατασία.

Ετερόζυγοι φορείς των σοβαρών μορφών της νόσου είναι συνήθως κλινικά φυσιολογικοί, αλλά συχνά δείχνουν ελαφρώς μειωμένη δραστηριότητα της αλκαλικής φωσφατάσης του ορού και αυξημένη απέκκριση.

## Μοριακή βιολογία

Ο έλεγχος για μεταλλάξεις στο γονίδιο TNAP είναι απαραίτητος για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της υποφωσφατασίας όταν τα βιοχημικά και κλινικά δεδομένα δεν είναι αρκετά σαφή να προσφέρουν γενετική συμβουλευτική ή μοριακή προγεννητική διάγνωση σε οικογένειες που παρουσίασαν σοβαρές μορφές της νόσου. Κλινικά και βιοχημικά δεδομένα δεν μπορούν να διαφοροδιαγνώσουν πάντα την υποφωσφατασία από άλλες σκελετικές παθήσεις, όπως η ατελής οστεογένεση. Ανίχνευση των μεταλλάξεων μπορεί να πραγματοποιηθεί με πολυμορφισμό μόνης έλικος (SSCP) ή μετουσιωτική ηλεκτροφόρηση κλίσης γέλης (DGGE) ακολουθούμενη από αλληλούχιση των εξονίων που εμφανίζουν παραλλαγές και, με άμεση εξαγωγή της αλληλουχίας του cDNA. Τα εξόνια είναι μικρά και λίγα σε αριθμό, καθιστώντας σχετικά εύκολη την ανάλυση. Ωστόσο, το γεγονός ότι οι μεταλλάξεις έχουν εξαπλωθεί πάνω από όλα τα εξόνια συχνά σημαίνει ότι ολόκληρη η αλληλουχία

Gene <sup>1</sup>	Test Method	Mutations Detected <sup>2</sup>	Mutation Detection Frequency by Test Method <sup>3</sup>
ALPL	Targeted mutation analysis	Mennonite mutation: c.1001G>A or other mutant alleles in specific populations (see Targeted mutation analysis) <sup>4</sup>	c.571G>A: ~30% of those of European ancestry with mild disease <sup>5</sup>
	Sequence analysis <sup>6</sup>	Nonsense mutations, missense mutations, splice-site mutations, small deletions and insertions of ALPL	Perinatal: ~95% <sup>7,8</sup> , Infantile: ~95% <sup>7,8</sup> , Childhood: <95% <sup>8,9</sup> , Adult: <95% <sup>8,9</sup> , Odonto: <95% <sup>8,9</sup>
	Deletion/duplication analysis <sup>10</sup>	Exonic, multiexonic, and whole-gene deletions	Unknown

**Πίνακας 2.** Γενετικός έλεγχος στην υποφωσφατασία.

των γονιδίων πρέπει να αναλυθεί. Επιπλέον, ορισμένες μεταλλάξεις παραμένουν μη ανιχνεύσιμες. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε μεταλλάξεις που βρίσκονται σε ιντρόνια ή ρυθμιστικές αλληλουχίες, αλλά επίσης και στην έκφραση ετερόζυγων μεταλλάξεων, κυρίως σε μέτριες μορφές της νόσου (παιδική, ενήλικων και οδοντοϋποφωσφατασία). Με τη χρήση της αλληλουχίας, περίπου το 95% των μεταλλάξεων ανιχνεύονται σε σοβαρή (περιγεννητική και βρεφική υποφωσφατασία), ενώ οι ασθενείς με ήπιες μορφές φέρουν συχνά μόνο ένα μεταλλαγμένο αλληλόμορφο. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην έκφραση της νόσου στην ετερόζυγη κατάσταση σε ορισμένους ασθενείς.

### Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση της υποφωσφατασίας εξαρτάται από την ηλικία του ασθενούς. Κλινικά χαρακτηριστικά που βοηθούν στη διαφοροδιάγνωση της νόσου από άλλες καταστάσεις οι οποίες περιλαμβάνουν την υπολειπόμενη ασβεστοποίηση των οστών πριν από τη γέννηση και αμέσως μετά τη γέννηση, τις αυξημένες συγκεντρώσεις ασβεστίου και φωσφόρου του ορού μετά τη γέννηση και φυσικά, νοσήματα που χαρακτηρίζονται από χαμηλά επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης του ορού.

**Ενδομήτρια.** Προγεννητική εξέταση με υπέρηχο μπορεί να οδηγήσει στην διάγνωση της ατελούς οστεογένεσης (OI) τύπου II, της campromelic δυσπλασίας και χονδροδυσπλασιών με απότοκο την μειωμένη επιμετάλλωση των οστών, καθώς και της υποφωσφατασίας. Ακτινογραφίες του εμβρύου είναι μερικές φορές χρήσιμες για την αναγνώριση της μειωμένης επιμετάλλωσης των οστών που είναι χαρακτηριστική της περιγεννητικής υποφωσφατασίας όσον αφορά την διαφορική διάγνωση από άλλες διαταραχές.

**Κατά τη γέννηση.** Είναι δύσκολο πολλές φορές να γίνει διάκριση μεταξύ της ατελούς οστεογένεσης (OI τύπου II), της θανατηφόρου δυσπλασίας, της campromelic δυσπλασίας και των χονδροδυσπλασιών που χαρακτηρίζονται από μειωμένη επιμετάλλωση των οστών και της υποφωσφατασίας, με απλή ακτινογρα-

φία. Στις περιπτώσεις στις οποίες η διάγνωση είναι αμφίβολη, εκτιμάται η δραστηριότητα της αλκαλικής φωσφατάσης του ορού και απαιτούνται εξειδικευμένες βιοχημικές μετρήσεις (συγκέντρωση PLP, συγκέντρωση στα ούρα της PEA) μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση, εν αναμονή της επιβεβαίωσης με το μοριακό γενετικό έλεγχο.

**Νηπιακή και παιδική ηλικία.** Ευερεθιστότητα, κακή διατροφή, μη σωστή ανάπτυξη, υποτονία και επιληπτικές κρίσεις συνιστούν το βρεφικό τύπο που περιλαμβάνει στη διαφορική διάγνωση διαταραχές του μεταβολισμού, πρωτοπαθή και δευτεροπαθή ραχίτιδα, παραμέληση και μη τυχαίο τραύμα. Στην μορφή της παιδικής υποφωσφατασίας, η υποψία τίθεται όταν ανευρίσκεται χαμηλή δραστηριότητα του ενζύμου της αλκαλικής φωσφατάσης του ορού, καθιστώντας τον έλεγχο ρουτίνας του ενζύμου του ορού απαραίτητο όταν υπάρχουν υπόνοιες μη τυχαίων βλαβών-ατυχημάτων.

**Η Ραχίτιδα** περιλαμβάνει τα φυσικά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά της πρώιμης υποφωσφατασίας. Ωστόσο, είτε προκαλείται από διατροφικές ή/και ανεπάρκεια βιταμίνης D, αντίσταση στη δράση της βιταμίνης D ή νεφρική οστεοδυστροφία, η ραχίτιδα διακρίνεται εύκολα από την υποφωσφατασία από τα εργαστηριακά ευρήματα. Στη ραχίτιδα έχουμε τα εξής χαρακτηριστικά:

- Αυξημένη δραστηριότητα της αλκαλικής φωσφατάσης του ορού
- Χαμηλές συγκεντρώσεις ασβεστίου και φωσφόρου στον ορό
- Χαμηλές συγκεντρώσεις βιταμίνης D του ορού
- Αυξημένη συγκέντρωση της παραθορμόνης στον ορό.

**Η Ατελής οστεογένεση (OI)** με παραμόρφωση (συνήδως τύπου III κατά τη βρεφική ηλικία ή τύπου IV αργότερα) μπορεί να μοιάζει με την υποφωσφατασία κλινικά.

**Η Ατελής Οδοντογένεση (DI)**, σαν μέρος της ατελούς οστεογένεσης ή σαν μεμονωμένο εύρημα, διακρίνεται από την οδοντική μορφή της υποφωσφατασίας.

**Η Κλειδοκρανιακή** δυσόστωση χαρακτηρίζεται από καθυστερημένη σύγκλιση των κρανιακών ραφών, απλαστικές κλείδες, καθυστέρηση στην επιμετάλλωση του ηβικού οστού και καθυστερημένη εμφάνιση των νεογυλών και μόνιμων οδόντων. Η σκελετική δυσπλασία διακρίνεται από την υποφωσφατασία στην κλινική εξέταση και την απεικόνιση του σκελετού. Η οδοντική δυσπλασία δεν οδηγεί σε πρόωρη απώλεια των οδόντων και η υποπλασία του σμάλτου είναι άμεσα διακριτές από την οδοντούποφωσφατασία.

**Το σύνδρομο Cole-Carpenter** (OMIM 112240) χαρακτηρίζεται από οστικές παραμορφώσεις, πολλαπλά κατάγματα, κρανιοσυνοστεώσεις και υδροκέφαλο.

**Το σύνδρομο Hadju-Cheney** (OMIM 102500) χαρακτηρίζεται από μη σωστή ανάπτυξη, δυσμορφικά χαρακτηριστικά του προσώπου, πρόωρη απώλεια των οδόντων, ανωμαλίες του ουροποιογεννητικού, οστεοπενία, παθολογικά κατάγματα, Wormian οστά, αποτυχία οστεοποίησης των ραφών, ανωμαλίες των σπονδύλων, χαλαρότητα των αρθρώσεων, ακροστεόλυση και υπερτρίχωση.

**Η ιδιοπαθής νεανική οστεοπόρωση** (IJO) παρουσιάζεται συνήθως σε προεφηβικούς ασθενείς με κατάγματα και οστεοπόρωση τα οποία συνήθως υποχωρούν αυθόρμητα με την εφηβεία. Η αιτιολογία παραμένει άγνωστη.

**Η Νεφρική οστεοδυστροφία** μπορεί να συγχέεται με την καθυστερημένη εμφάνιση του τύπου της υποφωσφατασίας της παιδικής ηλικίας που συνδέεται με νεφρική βλάβη. Ωστόσο, τα χαρακτηριστικά βιοχημικά ευρήματα συμβάλλουν στη διάκριση μεταξύ των δύο διαταραχών.

**Μη τυχαία τραύματα** (κακοποίηση των παιδιών). Το ιστορικό του ασθενούς, το οικογενειακό ιστορικό, η φυσική εξέταση, τα εργαστηριακά ευρήματα, η ακτινολογική απεικόνιση και η κλινική εικόνα του ασθενούς, όλα συμβάλλουν στην διάκριση της υποφωσφατασίας από την παιδική κακοποίηση. Πολλαπλά κατάγματα είναι λιγότερο τυπικά στην υποφωσφατασία. Το οικογενειακό ιστορικό μπορεί να είναι ιδιαίτερα διαφωτιστικό μια και η μορφή της περιγεννητικής θανατηφόρου μορφής της υποφωσφατασίας είναι μια αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή ενώ η παιδική μορφή, η ενήλικος και η οδοντούποφωσφατασία κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό κυρίαρχο τρόπο. Να σημειωθεί ότι όλα αυτά έχουν μελετηθεί σε μια οικογένεια με ανεξήγητο κάταγμα σε ένα παιδί [Lia-Baldini et al 2001]. Η μέτρηση της αλκαλικής φωσφατάσης του ορού είναι συνήθως αρκετή για την αναγνώριση της υποφωσφατασίας σε αυτή την περίπτωση.

### Ενήλικες-οδοντούποφωσφατασία

**Η Οστεοαρθρίτιδα και η ψευδοουρική αρθρίτιδα** (δευτερεύουσα λόγω αφυδάτωσης από εναπόθεση αλάτων πυροφωσφορικού ασβεστίου) είναι μορφές της υποφωσφατασίας των ενηλίκων και διακρίνονται από άλλες διαταραχές με βάση το ιστορικό και τα εργαστηριακά ευρήματα.

**Η Οστεοπενία/οστεοπόρωση** θα πρέπει να διακρίνονται από την υποφωσφατασία των ενηλίκων γιατί

Age	Lowest Normal Total Serum or Plasma Alkaline Phosphatase Activity (U/L)	
	Male	Female
0-30 days	60	60
1-11 months	70	70
1-3 years	125	125
4-11 years	150	150
12-13 years	160	110
14-15 years	130	55
16-19 years	60	40
>20 years	40	40

**Πίνακας 3.** Ελάχιστες φυσιολογικές τιμές αναφοράς αλκαλικής φωσφατάσης στη Βόρεια Αμερική.

στην περίπτωση αυτή τα διφωσφονικά μπορεί να αντενδείκνυται.

**Η Περιοδοντική νόσος** μπορεί να είναι δύσκολο να διακριθεί από την υποφωσφατασία, γιατί η απώλεια του φατνιακού οστού μπορεί να παρουσιαστεί με σοβαρή ουλίτιδα. Ωστόσο, η φλεγμονή των ούλων είναι ασυνήθιστη μαζί με τη μορφή της οδοντούποφωσφατασίας. Η οικογενής περιοδοντική νόσος μπορεί να είναι κληρονομική με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα (OMIM 170.650) ως μέρος μιας διαταραχής του συνδετικού ιστού (π.χ. το σύνδρομο Ehlers-Danlos αγγειακού τύπου ή σύνδρομο Ehlers-Danlos περιοδοντική τύπου) ή να συνδέεται με ουδετεροπενία (π.χ. ELANE σχετιζόμενη ουδετεροπενία).

Σπάνιες διαταραχές κληρονομούμενες με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο που σχετίζονται με την πρόωρη απώλεια των οδόντων και την περιοδοντική νόσο περιλαμβάνουν το σύνδρομο Papillon-Lefevre και το σύνδρομο Haim-Munk (HMS), που προκαλείται από μεταλλάξεις στο CTSC, το γονίδιο που κωδικοποιεί την καδεψίνη C. Η περιοδοντική νόσος είναι συνήθως πρώιμης έναρξης και πιο σοβαρή από αυτή που παρατηρείται με την οδοντούποφωσφατασία. Τόσο το σύνδρομο Papillon-Lefevre όσο και HMS συνδέονται συνήθως με παλαμιαία υπερκεράτωση. Μέτρηση της δραστηριότητας του ενζύμου της αλκαλικής φωσφατάσης του ορού είναι απαραίτητο.

**Η Ατελής Οδοντογένεση** (DI) είτε σχετίζεται με ατελή οστεογένεση ή ως μεμονωμένη κατάσταση που προκύπτει από μετάλλαξη του DSPP [Rajpar et al 2002], η DI είναι εύκολα διακριτή από την οδοντούποφωσφατασία από τα βιοχημικά ευρήματα.

### Εκτίμηση μετά την αρχική διάγνωση

Για να προσδιοριστεί η έκταση της νόσου σε ένα άτομο με πρόσφατη διάγνωση της υποφωσφατασίας, πρέπει να προσδιοριστούν τα ακόλουθα:



- Ουρία αίματος και συγκέντρωση της κρεατινίνης στον ορό για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας.
- Συγκέντρωση του ασβεστίου, φωσφόρου, μαγνησίου.
- Προσδιορισμός στον ορό της 25(OH) και 1,25(OH)<sub>2</sub> βιταμίνη D, της παραδормόνης για την αξιολόγηση της ραχίτιδας
- Εκτίμηση της πνευμονικής λειτουργίας σε βρέφη με την περιγεννητική μορφή της νόσου για να εκτιμηθεί η πρόγνωση και να γίνει η διάκριση μεταξύ της περιγεννητικής θανατηφόρου μορφής και του καλοήθους τύπου.
- Ακτινογραφίες του κρανίου για την αξιολόγηση κρανιοσυνοστεώσεων σε μικρά παιδιά με τη βρεφική μορφή της υποφωσφατασίας.

## Θεραπεία

Σε όλες τις ηλικίες επικεντρώνεται στην υποστηρικτική θεραπεία για την ελαχιστοποίηση των επιπλοκών που σχετίζονται με τη νόσο.

**Περιγεννητικοί τύποι.** Κατά την περιγεννητική περίοδο, αν τεθεί η διάγνωση της περιγεννητικής θανατηφόρου μορφής, καθίσταται αναγκαία η σωστή υποστήριξη και διαχείριση της οικογένειας. Μοριακός γενετικός έλεγχος είναι απαραίτητος για την επιβεβαίωση της διάγνωσης, προσδιορίζει τον κίνδυνο υποτροπής για τα μέλη της οικογένειας και παρέχει προγεννητική διάγνωση του νοσήματος.

**Βρεφικός τύπος.** Ασθενείς με τον βρεφικό τύπο της υποφωσφατασίας έχουν υψηλή θνησιμότητα, με το 50% να υποκύπτει σε αναπνευστική ανεπάρκεια που προκαλείται από την μειωμένη επιμετάλλωση των πλευρών. Η κατάσταση φαίνεται να περιπλέκεται από την σοβαρή υπερασβεστιαμία/υπερασβεστιουρία. Οι επιληπτικές κρίσεις μπορεί να ανταποκριθούν στη θεραπεία με βιταμίνη Β6 (πυριδοξίνη). Η Φωσφορική πυριδοξάλη (PLP), ένα από τα φυσικά υποστρώματα της αλκαλικής φωσφατάσης, είναι η δραστική ένωση με την οποία η πυριδοξίνη προάγει την δραστηριότητα του ενζύμου. Ανεπάρκεια της PLP στο κεντρικό νευρικό σύστημα μπορεί να μειώσει τη σύνδεση του (GABA) νευροδιαβιβαστή. Η παρουσία των κρανιοσυνοστεώσεων απαιτεί νευροχειρουργική αξιολόγηση. Αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση αποτελεί ένδειξη για χειρουργική αποσυμπίεση.

Η οδοντιατρική φροντίδα, πρέπει να αρχίζει από την ηλικία του ενός έτους (νέα σύσταση για όλα τα παιδιά, ανεξάρτητα από το αν έχουν μια υποκείμενη παθολογική κατάσταση), είναι σημαντικό να διατηρηθεί η πρωτογενής οδοντοφυΐα (για την υποστήριξη της διατροφής) και για τη διατήρηση ή την αντικατάσταση της δευτερογενούς οδοντοφυΐας.

Η οστεοαρθρίτιδα μπορεί να ανταποκριθεί στα ΜΣΑΦ. Το άλγος των οστών και η οστεομαλακία αντιμετωπίζονται υποστηρικτικά: η χορήγηση ΜΣΑΦ φαίνεται ευεργετική [Girschick et al 2006]. Η υποφωσφατασία αποτελεί σχετική αντένδειξη για θεραπεία με διφωσφονικά.

Ψευδοκατάγματα και κατάγματα κόπωσης είναι δύσκολο να αντιμετωπιστούν. Η εσωτερική οστεοσύνδεση έχει προταθεί για τη βέλτιστη ορθοπεδική αντιμετώπιση των καταγμάτων. Ορθοπεδικά βοηθήματα ποδιών είναι χρήσιμα στην αντιμετώπιση καταγμάτων του ταρσού και των ψευδοκαταγμάτων σε ενήλικες.

## Πρόληψη των εκδηλώσεων

Χαμηλής έντασης σωματική δραστηριότητα και άσκηση μπορεί να βελτιώσει τη γενική υγεία των οστών.

## Πρόληψη των επιπλοκών

Συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D μπορεί να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού στους ενήλικες.

Τα παιδιά με υποφωσφατασία πρέπει να εξετάζονται από παιδοδοντίατρο δύο φορές ετησίως, αρχίζοντας από την ηλικία του ενός έτους.

Τα άτομα με τον βρεφικό τύπο της νόσου παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης λόγω των κρανιοσυνοστεώσεων και θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά μήπως εμφανίσουν αυτή την επιπλοκή.

## Φάρμακα

Τα διφωσφονικά σχετικά αντενδείκνυνται στην υποφωσφατασία. Παρά το γεγονός ότι αρνητικές επιπτώσεις δεν έχουν εντοπιστεί σε παιδιά με σοβαρή βρεφικού τύπου υποφωσφατασία [Deeb et al 2000] ανησυχία έχει από καιρό εκφραστεί με βάση τη δομή των διφωσφονικών. Τα φωσφορικά άλατα των διφωσφονικών έχουν παρόμοια διαμόρφωση με το ανόργανο πυροφωσφορικό (PPI), το φυσικό υπόστρωμα της TNSALP. Σε ενήλικες με υποφωσφατασία και οστεομαλακία σε θεραπεία με διφωσφονικά, έχουν περιγραφεί υποτροχανθήρια κατάγματα μηριαίου και ψευδοκατάγματα [Whyte 2009]. Καθώς ο επιπολασμός της νόσου των ενηλίκων δεν είναι γνωστός και πολλοί ενήλικες ασθενείς αδιάγνωστοι αντιμετωπίζονται με διφωσφονικά, η συχνότητα αυτής της ασυνήθιστης επιπλοκής δεν είναι γνωστή.

Η περίσσεια της βιταμίνης D μπορεί να επιδεινώσει την υπερασβεστιαμία/υπερασβεστιουρία στα παιδιά με υποφωσφατασία.

Η Τετραπατιδίνη σε υψηλές δόσεις προκαλεί οστεοσάρκωμα σε αρουραίους και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο οστεοσάρκωματος που επάγεται από την ακτινοβολία (όγκος της επιφυσιακής πλάκας στον παιδιατρικό πληθυσμό) σε ανθρώπους. Αντενδείκνυται σε παιδιά με την παιδική μορφή της νόσου.

## Θεραπείες υπό έρευνα

Η μεταμόσχευση του μυελού των οστών χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία ενός κοριτσιού οκτώ μηνών με σοβαρή υποφωσφατασία και οδήγησε σε σημαντική κλινική και ακτινολογική βελτίωση [Whyte et al 2003]. Η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης

(ERT) έχει αναπτυχθεί και δοκιμαστεί διαδοχικά σε ποντίκια [Millán et al 2008]. Οι κλινικές δοκιμές πρόσφατα ξεκίνησαν και η θεραπεία αυτή θα είναι σύντομα διαθέσιμη για τα άτομα με υποφωσφατασία (Whyte et al 2012, NEJM).

Να αναφερθεί ότι έχει δοκιμαστεί θεραπεία με καλσιτονίνη, κλωροθειαζίδη, διφωσφονικά με μικρή ή καθόλου αποτελεσματικότητα. Επίσης η χορήγηση κορτιζόνης, βιταμίνης Β6, μαγνησίου και παραθορμόνης δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική κλινική διαφορά. Χορήγηση ασβεστίου ή βιταμίνης D στα παιδιά με την παιδική μορφή της νόσου δεν συμβάλλει στην αντιμετώπιση της νόσου μιας και οι παράμετροι αυτοί είναι συνήθως φυσιολογικοί σε αυτή την ηλικία.

## Προγεννητική διάγνωση

Προγεννητική συμβουλή και διάγνωση της σοβαρής μορφής υποφωσφατασίας είναι απαραίτητη σε ζευγάρια με πάσχον παιδί ή μια προηγούμενη εγκυμοσύνη με πάσχον έμβρυο. Πλήρης ανάλυση του DNA που λαμβάνεται από τις χοριακές λάχνες για ανεύρεση μεταλλάξεων είναι πλέον καλά τεκμηριωμένη και συνήθως πραγματοποιείται σε αρκετά εργαστήρια. Φαίνεται ότι η ανάλυση του DNA είναι πιο αξιόπιστη μέθοδος από τον προσδιορισμό της αλκαλικής φωσφατάσης στο δείγμα της χοριακής λάχνης, τουλάχιστον για την ανίχνευση ετεροζυγωτών για τη νόσο όπου χαμηλές τιμές αλκαλικής φωσφατάσης μπορεί να παρερμηνευθούν. Προγεννητική και μεταγεννητική διάγνωση έχει επίσης αναφερθεί χρησιμοποιώντας δι-ασυνδεδεμένους ή ενδογονιδιακούς πολυμορφισμούς. Σε κτήσεις όπου τίθεται η υποψία της νόσου της υποφωσφατασίας στο έμβρυο λόγω ευρημάτων από τον υπερηχογραφικό έλεγχο, αλλά δεν υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό της νόσου, η προγεννητική διάγνωση με ανάλυση της μετάλλαξης παραμένει δυνατή. Ωστόσο, η ανάλυση μπορεί να είναι δύσκολη, λόγω του χρόνου που απαιτείται για την ανίχνευση του γονιδίου της αλληλουχίας ALPL και μπορεί να μην οδηγήσει πάντα σε αποτέλεσμα.

## Γενετική συμβουλευτική

Η γενετική παροχή συμβουλών για την υποφωσφατασία περιπλέκεται από τον τρόπο κληρονομικότητας που μπορεί να είναι είτε με τον αυτοσωματικό επικρατούντα είτε με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο, από την ύπαρξη της ασυνήθιστης προγεννητικής καλοήθους μορφής, από την μεταβλητή έκφραση της νόσου σε ετεροζυγώτες, από την πιθανή επίδραση των ALPL γονιδιακών πολυμορφισμών και από την πιθανή επίδραση των μεταλλάξεων και πολυμορφισμών άλλων γονιδίων που μπορεί να τροποποιήσουν τον φαινότυπο της υποφωσφατασίας (τροποποιητικά γονίδια).

Οι σοβαρές μορφές της νόσου (περιγεννητικής και βρεφικής) μεταβιβάζονται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, ενώ τόσο ο αυτοσωματικός υπολειπόμενος τρόπος κληρονομικότητας όσο και ο αυτοσωματικός επικρατούν έχουν οδηγήσει σε κλι-

νικά ηπιότερες μορφές της νόσου. Ως εκ τούτου, ο κίνδυνος επανεμφάνισης των σοβαρών μορφών είναι 25%. Σε ηπιότερες μορφές, μπορεί να είναι 25% (υπολειπόμενο τρόπο μεταβίβασης), 50% (επικρατούν) ή ακόμα διαφορετικά (λιγότερο από 50%) λόγω της μεταβλητής διεισδυτικότητας και εκφρασιμότητας των κυρίαρχων μορφών. Οι μεταλλάξεις των γονιδίων που ανιχνεύονται στις κυρίαρχες μορφές και είναι υπεύθυνες για τη μέτρια μορφή της νόσου ανιχνεύονται επίσης στη σοβαρή μορφή η οποία μεταβιβάζεται με τον υπολειπόμενο τρόπο και συνδέεται και με άλλες μεταλλάξεις. Αυτές οι μεταλλάξεις έχουν ένα αρνητικό αποτέλεσμα γιατί οδηγούν στην αναστολή της δραστηριότητας της αλκαλικής φωσφατάσης του μεταλλαγμένου τύπου ετεροδιμερούς ή λόγω του ενδοκυτταροπλασματικού εγκλωβισμού του ετεροδιμερούς. Γενετικός έλεγχος σε συγγενείς του ασθενούς είναι χρήσιμος αφού οι ετεροζυγώτες μπορεί να εκφράσουν μια ήπια μορφή της νόσου. Όσον αφορά την συχνότητα της νόσου, έλεγχος των συζύγων των φορέων της νόσου δεν είναι απαραίτητος εκτός αν υπάρχει ιστορικό αιμομιξίας.

## Πρόγνωση

Η περιγεννητική μορφή είναι σχεδόν πάντα θανατηφόρα μέσα σε λίγες ημέρες ή εβδομάδες και περίπου το ήμισυ των ασθενών με τη μορφή αυτή της νόσου πεθαίνουν από αναπνευστικές επιπλοκές. Μακροχρόνιες μελέτες δεν έχουν πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με τη βρεφική και την παιδική μορφή της νόσου. Οι ασθενείς που πάσχουν από τη μορφή των ενηλίκων ή την οδοντοϋποφωσφατασία πιστεύεται ότι έχουν φυσιολογικό προσδόκιμο ζωής.

## Βιβλιογραφία

1. Mornet E, Nunes ME. Hypophosphatasia Gene Reviews Last Revision: November 10, 2011.
2. Fraser D. Hypophosphatasia. Am J Med 1957; 22:730-46.
3. Mornet E. Hypophosphatasia. Orphanet Journal of Rare Diseases 2007; 2:40.
4. Whyte MP. Hypophosphatasia and the role of alkaline phosphatase in skeletal mineralization. Endocr Rev 1994; 15:439-61.
5. Shohat M, Rimoin DL, Gruber HE, Lachman RS. Perinatal lethal hypophosphatasia; clinical, radiologic and morphologic findings. Pediatr Radiol 1991; 21:421-7.
6. Pauli RM, Modaff P, Sipes SL, Whyte MP. Mild hypophosphatasia mimicking severe osteogenesis imperfecta in utero: bent but not broken. Am J Med Genet 1999; 86:434-8.
7. Moore CA, Curry CJ, Henthorn PS, Smith JA, Smith JC, O'Lague P, Coburn SP, Weaver DD, Whyte MP. Mild autosomal dominant hypophosphatasia: in utero presentation in two families. Am J Med Genet 1999; 86:410-5.
8. Wenkert D, McAlister WH, Coburn SP, Zerega JA, Ryan LM, Ericson KL, Hersh JH, Mumm S, Whyte MP. Hypophosphatasia: nonlethal disease despite skeletal presentation in utero (17 new cases and literature review). J Bone Miner Res 2011; 26(10):2389-98.
9. Whyte MP, Magill HL, Fallon MD, Herrod HG. Infantile hypophosphatasia: normalization of circulating bone alkaline

- phosphatase activity followed by skeletal remineralization. Evidence for an intact structural gene for tissue nonspecific alkaline phosphatase. *J Pediatr* 1986; 108:82-8.
10. Cole D. Hypophosphatasia. Amsterdam: Academic Press; 2003.
  11. Fallon MD, Teitelbaum SL, Weinstein RS, Goldfischer S, Brown DM, Whyte MP. Hypophosphatasia: clinicopathologic comparison of the infantile, childhood, and adult forms. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63:12-24.
  12. Kozlowski K, Sutcliffe J, Barylak A, Harrington G, Kemperdick H, Nolte K, Rheinwein H, Thomas PS, Uniecka W. Hypophosphatasia. Review of 24 cases. *Pediatr Radiol* 1976; 5:103-17.
  13. Girschick HJ, Mornet E, Beer M, Warmuth-Metz M, Schneider P. Chronic multifocal non-bacterial osteomyelitis in hypophosphatasia mimicking malignancy. *BMC Pediatr* 2007; 7:3.
  14. Girschick HJ, Schneider P, Haubitz I, Hiort O, Collmann H, Beer M, Shin JS, Seyberth HW. Effective NSAID treatment indicates that hyperprostaglandinism is affecting the clinical severity of childhood hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1:24.
  15. Whyte MP, Teitelbaum SL, Murphy WA, Bergfeld MA, Avioli LV. Adult hypophosphatasia. Clinical, laboratory, and genetic investigation of a large kindred with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1979; 58:329-47.
  16. Whyte MP, Murphy WA, Fallon MD. Adult hypophosphatasia with chondrocalcinosis and arthropathy. Variable penetrance of hypophosphatasemia in a large Oklahoma kindred. *Am J Med* 1982; 72:631-41.
  17. Beumer J 3<sup>rd</sup>, Trowbridge HO, Silverman S Jr, Eisenberg E. Childhood hypophosphatasia and the premature loss of teeth. A clinical and laboratory study of seven cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1973; 35:631-40.
  18. Jemmerson R, Low MG. Phosphatidylinositol anchor of HeLa cell alkaline phosphatase. *Biochemistry* 1987; 26:5703-9.
  19. Hesse L, Johnson KA, Anderson HC, Narisawa S, Sali A, Goding JW, Terkeltaub R, Millan JL. Tissue-nonspecific alkaline phosphatase and plasma cell membrane glycoprotein-1 are central antagonistic regulators of bone mineralization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:9445-9.
  20. Hoylaerts MF, Millan JL. Site-directed mutagenesis and epitope-mapped monoclonal antibodies define a catalytically important conformational difference between human placental and germ cell alkaline phosphatase. *Eur J Biochem* 1991; 202:605-16.
  21. Mornet E, Stura E, Lia-Baldini AS, Stigbrand T, Menez A, Le Du MH. Structural evidence for a functional role of human tissue nonspecific alkaline phosphatase in bone mineralization. *J Biol Chem* 2001; 276:31171-8.
  22. Greenberg CR, Evans JA, McKendry-Smith S, Redekopp S, Haworth JC, Mulivor R, Chodirker BN. Infantile hypophosphatasia: localization within chromosome region 1p36.1-34 and prenatal diagnosis using linked DNA markers. *Am J Hum Genet* 1990; 46:286-92.
  23. Mornet E. The Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase Gene Mutations Database.
  24. Sugimoto N, Iwamoto S, Hoshino Y, Kajii E. A novel missense mutation of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene detected in a patient with hypophosphatasia. *J Hum Genet* 1998; 43:160-4.
  25. Fukushi M, Amizuka N, Hoshi K, Ozawa H, Kumagai H, Omura S, Misumi Y, Ikehara Y, Oda K. Intracellular retention and degradation of tissue-nonspecific alkaline phosphatase with a Gly317 ->Asp substitution associated with lethal hypophosphatasia. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 246:613-8.
  26. Shibata H, Fukushi M, Igarashi A, Misumi Y, Ikehara Y, Ohashi Y, Oda K. Defective intracellular transport of tissue-nonspecific alkaline phosphatase with an Ala162 ->Thr mutation associated with lethal hypophosphatasia. *J Biochem (Tokyo)* 1998; 123:968-77.
  27. Zurutuza L, Muller F, Gibrat JF, Taillandier A, Simon-Bouy B, Serre JL, Mornet E. Correlations of genotype and phenotype in hypophosphatasia. *Hum Mol Genet* 1999; 8:1039-46.

# Η οστεοπόρωση ως φλεγμονώδης διαδικασία, ο ρόλος και ο μηχανισμός δράσης των διαμεσολαβητών φλεγμονής

Δημήτριος Πάλλης<sup>1,2</sup>, Χρήστος Ζαφείρης<sup>1,2</sup>, Δημήτρης Γεωργίου<sup>2</sup>, Συμεών Τουρνής<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Πρόγραμμα μεταπτυχιακών Σπουδών, «Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών», Ιατρική Αθηνών

<sup>2</sup>Β' Ορθοπαιδική κλινική Γ.Ν.Α. ΚΑΤ

<sup>3</sup>Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων του Μυοσκελετικού Συστήματος «Θεόδωρος Γαροφαλίδης», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο ΚΑΤ, Αθήνα

## Εισαγωγή

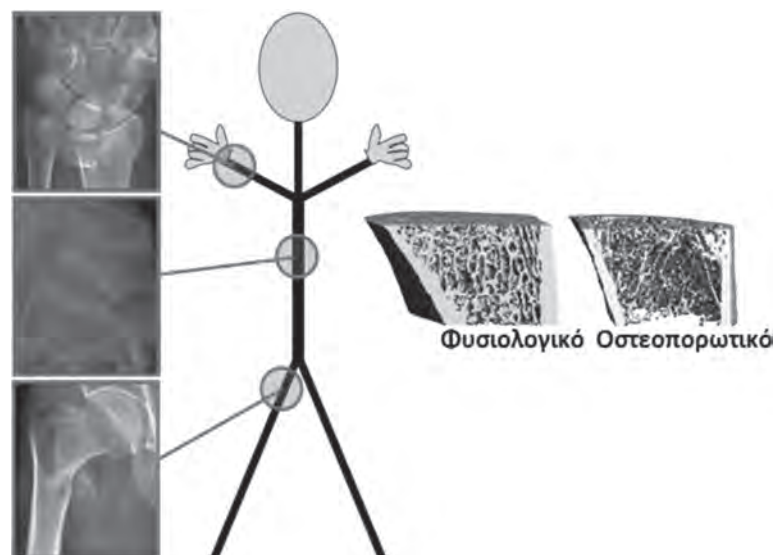
Η οστεοπόρωση περιγράφεται ως συστηματικό νόσημα του σκελετού που χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική μάζα και επιδείνωση της μικροαρχιτεκτονικής οστικής δομής, με συνέπεια την αυξημένη ευθραστότητα των οστών και την πρόκληση αναίτιων καταγμάτων. Διακρίνεται σε ιδιοπαθή και δευτεροπαθή, με την πρώτη να περιλαμβάνει τη μετεμμηνοπαυσιακή ή τύπου I και τη γεροντική ή τύπου II. Η μετεμμηνοπαυσιακή αφορά γυναίκες και οριοθετείται την πρώτη πενταετία μετά τη φυσική ή χειρουργική εμμηνόπαυση, ενώ η γεροντική αφορά άτομα άνω των 65 ετών. Η οστεοπόρωση εμφανίζει μία θετική συσχέτιση με την αύξηση της ηλικίας<sup>[1]</sup>, αν και τα τελευταία χρόνια χαρακτηρίζεται ως μία ετερογενή κατάσταση που μπορεί να κάνει την εμφάνισή της σε οποιοδήποτε ηλικία και οφείλεται σε πλήθος ενδοκρινικών, μεταβολικών και μηχανικών παραγόντων (ανωμαλίες στην

έκκριση της καλσιτονίνης και της παραθυροειδούς ορμόνης, ανεπάρκεια της βιταμίνης D και της πρόσληψης ασβεστίου, εγκυμοσύνη, εμμηνόπαυση, διατροφικές διαταραχές, ακινησία, λήψη φαρμάκων κ.ά.)<sup>[2]</sup>.

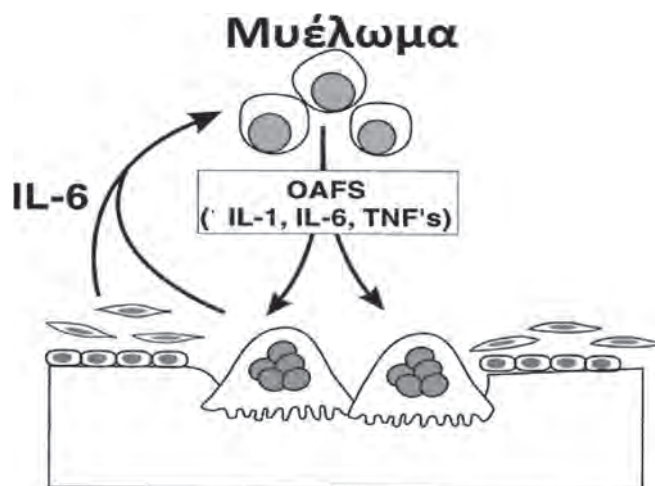
Πάνω από 10 εκατομμύρια άνθρωποι ηλικίας άνω των 50 ετών, πάσχουν από οστεοπόρωση στις ΗΠΑ και εκτιμάται ότι ακόμη 30 εκατομμύρια ή παραπάνω, βρίσκονται σε κίνδυνο<sup>[3]</sup>. Στην Ελλάδα που είναι μία ηλιόλουστη χώρα, θα περίμενε κανείς την πρόσληψη της βιταμίνης D με την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία να είναι επαρκής για τις ανάγκες των κατοίκων της. Ωστόσο οι έρευνες αποδεικνύουν ακριβώς το αντίθετο, με κύριες αιτίες των υψηλών ποσοστών έλλειψης βιταμίνης D στην Ελλάδα τη μικρή έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία τους χειμερινούς μήνες λόγω του γεωγραφικού πλάτους της χώρας<sup>[4]</sup> και την έλλειψη της βιταμίνης D από τη μεσογειακή διατροφή, καθώς το ελαιόλαδο δεν περιέχει βιταμίνη D.

Η οστεοπόρωση έχει κοινωνικο-οικονομική υπόστα-

**Εικόνα 1.** Η οστεοπόρωση με μία ματιά. (Τροποποιημένο από *Rachner et al, 2011*<sup>[5]</sup>).







**Εικόνα 2.** Δράση κυτοκινών και παράγοντας ενεργοποίησης των οστεοκλαστών (OAF). (Τροποποιημένο από Guise TA and Mundy GR, 1998<sup>25</sup>).

ση αφού χαρακτηρίζεται από απώλεια οστικής μάζας, διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής των οστών και αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων<sup>5</sup>. Ο κίνδυνος κατάγματος ενός ατόμου με οστεοπόρωση κατά τη διάρκεια της ζωής του αυξάνεται ως 40%, με συχνότερα τα κατάγματα της σπονδυλικής στήλης, του καρπού και του ισχίου<sup>6</sup>. Σε έναν ασθενή με οστεοπορωτικό κάταγμα του ισχίου ή της σπονδυλικής στήλης, η θνησιμότητα αυξάνεται για τον πρώτο χρόνο ως 20%, αφού απαιτείται νοσηλεία με επακόλουθες επιπλοκές όπως η πνευμονία, τα θρομβοεμβολικά επεισόδια, τις επιπτώσεις από την παρατεταμένη ακινησία<sup>5,6</sup> (Εικόνα 1).

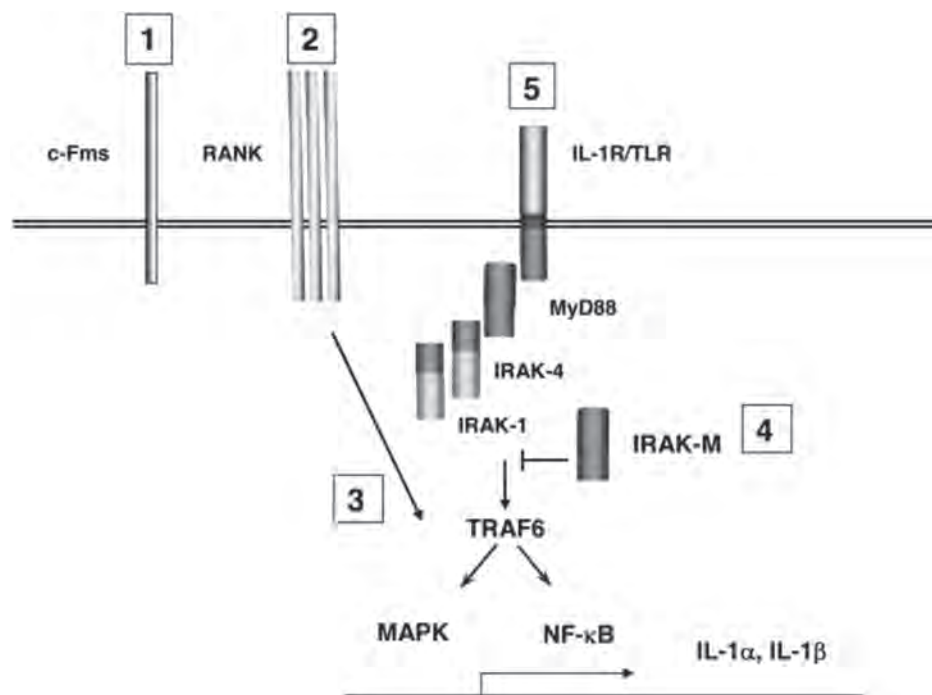
Πρόσφατα η κατανόηση της ανακατασκευής των οστών (bone remodeling), οδήγησε στην άποψη ότι παράγοντες που εμπλέκονται στη φλεγμονώδη αντίδραση, σχετίζονται με εκείνους που είναι υπεύθυνοι για τη φυσιολογία και την ανακατασκευή των οστών, ενισχύοντας τη θεωρία ότι η φλεγμονή συμβάλλει σημαντικά στην αιτιοπαθογένεια της οστεοπόρωσης<sup>7,8</sup>. Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που συμβάλλουν στην οστεοπόρωση, είναι η μείωση της συγκέντρωσης των οιστρογόνων κατά την εμμηνόπαυση. Πειράματα τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους, ενοχοποιούν προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως η ιντερλευκίνη 1 (IL-1), η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων άλφα (TNF-α), ως τους πρωτογενείς διαμεσολαβητές της ταχείας οστικής απώλειας κατά την εμμηνόπαυση<sup>3</sup>. Η μείωση των οιστρογόνων σχετίζεται με αύξηση των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, που με τη σειρά τους σχετίζονται με αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα<sup>3</sup>.

### Κυτοκίνες και ομοίωση οστών

Έχει αποδειχθεί ότι οι κυτοκίνες παίζουν σημαντικό ρόλο στην οστική ανακατασκευή, εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια της οστεοπόρωσης και υψηλές συγκεντρώσεις τους παρουσιάζουν θετική συσχέτι-

ση με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος του ισχίου<sup>9,10</sup>. Αυξημένες συγκεντρώσεις κυτοκινών σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτου τύπου II<sup>11</sup>, άνοιας<sup>12</sup>, καρδιοαγγειακής νόσου<sup>13</sup>, ενώ έχει δείξει ότι επιδρούν στα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα και σε πρόδρομα κύτταρα οστεοκλαστών επάγοντας την οστεοκλαστική δραστηριότητα και αυξάνοντας την απορρόφηση των οστών, μέσω αύξησης της έκφρασης του υποδοχέα του RANKL και μείωσης της οστεοπροτεγερίνης (OPG)<sup>14</sup>. Η οστεοκλαστική δραστηριότητα αυξάνεται και μέσω της οδού μείωσης των οιστρογόνων που οδηγεί σε αύξηση των κυτοκινών<sup>15</sup>.

Οι κυτοκίνες παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαφοροποίηση και την ισορροπία μεταξύ της δράσης των οστεοβλαστών και οστεοκλαστών στην ανακατασκευή των οστών και αυτό αποδεικνύεται από τη θετική συσχέτιση αυξημένης οστικής απώλειας και αυξημένης συγκέντρωσης κυτοκινών<sup>16</sup>. Η πρώτη παρατήρηση ότι τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος μπορούν να επιδράσουν στα κύτταρα των οστών και να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην ομοίωσή τους, προήλθε από τον παράγοντα ενεργοποίησης των οστεοκλαστών (Osteoclast Activating Factor - OAF), όπου ο κύριος διεγέρτης του είναι η IL-1<sup>17</sup>. Εκτός από την IL-1 και άλλοι μεσολαβητές της φλεγμονής, όπως η IL-6<sup>18</sup>, η IL-11, η IL-15, η IL-17, ο TNF<sup>19</sup> διεγείρουν την οστική απορρόφηση, ενώ η IL-4, η IL-10, η IL-13, η IL-18 αναστέλλουν την οστική απορρόφηση<sup>8</sup>. Οι προσταγλανδίνες και ο TGF-β μπορούν να διεγείρουν ή να αναστείλλουν την οστική απορρόφηση<sup>20</sup>. Τα τελευταία χρόνια έχουν μελετηθεί και άλλες ουσίες που ανήκουν στην υπεροικογένεια των κυτοκινών, όπως η ογκοστατίνη-M, (Oncostatin-M, OSM), η οποία επιδρά στους οστεοβλάστες και επάγει τη διαφοροποίησή τους, τη σύνθεση κολλαγόνου, την έκκριση IL-6 και αναστέλλει τη δράση της αλκαλικής φωσφατάσης και της οστικής απορρόφησης<sup>21</sup>.



**Εικόνα 3.** Ο καταρράκτης των ενδοκυττάρων κινασών της IL-1 και ο μηχανισμός αρνητικής ανάδρασης στο μονοπάτι μέσω IRAK-M. (Τροποποιημένο από Li et al, 2005<sup>[33]</sup>).

Οι κυτοκίνες εμπλέκονται και σε οστικούς όγκους, όπως το πολλαπλούν μυέλωμα όπου η IL-1 αποτελεί έναν ισχυρό διεγέρτη της οστεοκλαστικής απορρόφησης, αυξάνοντας τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών και των πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών<sup>[22]</sup> (Εικόνα 2). Η ενδογενής παραγωγή IL-6 είναι 2-30 φορές μεγαλύτερη σε έναν ασθενή με πολλαπλούν μυέλωμα σε σχέση με έναν υγιή και οι συγκεντρώσεις της στο μυελό των οστών και στο πλάσμα σχετίζονται με το στάδιο της νόσου<sup>[23]</sup>. Τα κύτταρα του πολλαπλούν μυελώματος περιστασιακά παράγουν PTHrP και δεδομένου ότι η IL-6 επάγει την οστεοκλαστική απορρόφηση των οστών που προκαλείται από την PTHrP, καταδεικνύεται η συμμετοχή των κυτοκινών στην καταστροφή των οστών στο πολλαπλούν μυέλωμα<sup>[24]</sup>.

### Οστεοαναστολογία και IL-1, IL-6, TNF-α, CRP

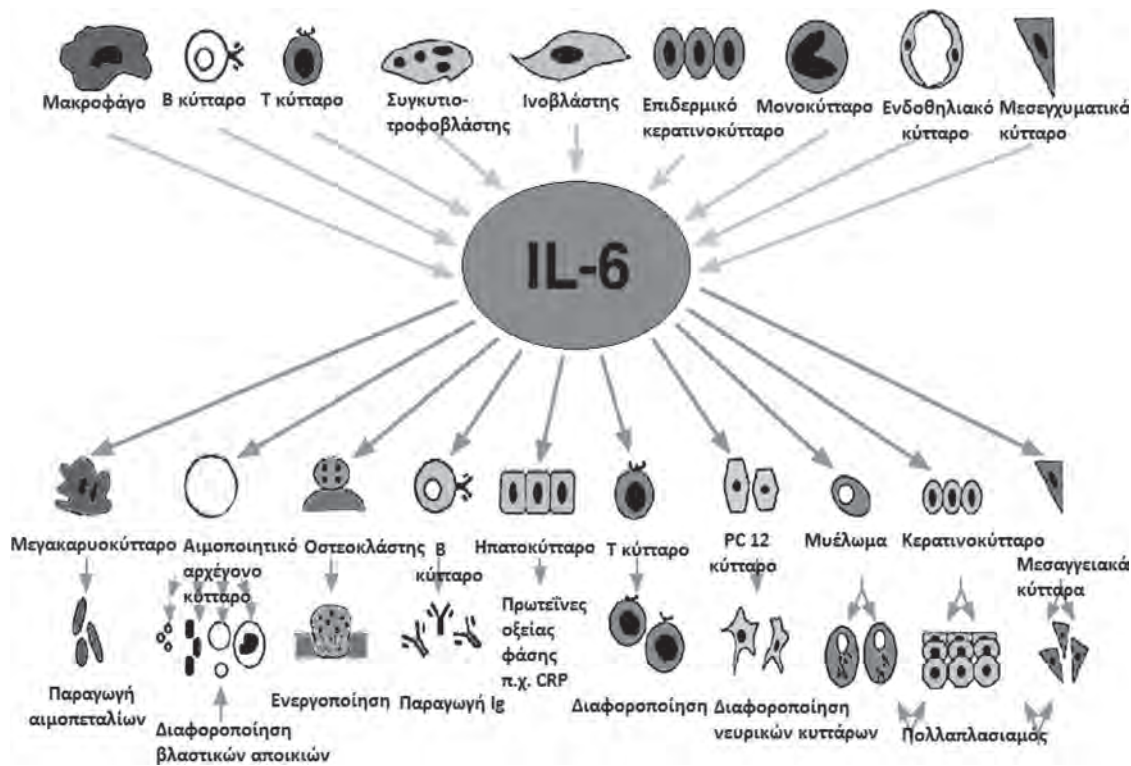
Ο όρος οστεοαναστολογία χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 2000, από τους Aron και Choi<sup>[7]</sup>, περιγράφοντας την ανάγκη κατανόησης των μηχανισμών αλληλεπίδρασης μεταξύ σκελετικού και ανοσολογικού συστήματος. Η οστεοαναστολογία αρχικά ξεκίνησε ως μελέτη της ανοσολογικής ρύθμισης των οστεοκλαστών, αλλά στη συνέχεια διεύρυνε το ερευνητικό της πεδίο στην αλληλεπίδραση μεταξύ οστεοβλαστών, λεμφοκυττάρων και αιμοποιητικών κυττάρων<sup>[7]</sup>. Η ανάπτυξη του φυσιολογικού ανοσολογικού συστήματος εξαρτάται από το μικροπεριβάλλον που δημιουργούν τα οστικά κύτταρα, καθώς τα αιμοποιητι-

κά αρχέγονα πολυδύναμα κύτταρα (HSCs), εδράζονται στον μυελό των οστών. Την απόψη αυτή ισχυροποιεί και η διαπίστωση ότι οι οστεοβλάστες παρέχουν ρυθμιστικούς παράγοντες των HSCs<sup>[26]</sup>.

Αρκετές προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες παίζουν σημαντικό δυναμικό ρόλο στην αναδιαμόρφωση των οστών και στην παθογένεια της περιεμμηνοπαυσιακής και γεροντικής οστεοπόρωσης<sup>[27]</sup>. Στη γεροντική οστεοπόρωση υψηλές συγκεντρώσεις της IL-6, του TNF-α και της CRP, αποτελούν ένδειξη της παρουσίας φλεγμονώδους διαδικασίας στην οστεοπόρωση της ώριμης ηλικίας<sup>[28]</sup>.

#### A. IL-1

Η IL-1 παράγεται από τα μονοκύτταρα μακροφάγα κύτταρα και ερεθίσματα για την παραγωγή της είναι ο TNF (tumor necrosis factor), η ίδια η IL-1 (θετικός μηχανισμός αλληλορύθμισης) και η λιποπολυσακχαρίδη (LPS), η οποία δρα έντονα για την παραγωγή TNF και ασθενέστερα για την παραγωγή IL-1. Η λιποπολυσακχαρίδη είναι μία πρωτεΐνη των Gram - αρνητικών βακτηρίων που συνδέεται με μία πρωτεΐνη, την πρωτεΐνη συνδέουσα λιποπολυσακχαρίδη - LPS binding protein ή LBP) και μέσω της διαδικασίας οψωνινοποίησης ή της σύνδεσης του συμπλέγματος LPS-LBP, ενεργοποιούνται τα μακροφάγα κύτταρα προς παραγωγή IL-1 και TNF<sup>[29]</sup>. Με ισοηλεκτρικό εστιασμό αποδείχθηκε ότι υπάρχουν δύο μόρια με δράση IL-1, η IL-1α και η IL-1β. Στην κυκλοφορία ανευρίσκεται η



Εικόνα 4. Μία εικόνα ένα βιβλίο. Δράσεις IL-6.

IL-1 $\beta$  και υποδοχείς της IL-1 υπάρχουν σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού (ανήκουν στην υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών).

Ο μηχανισμός δράσης της δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, αν και έχει αποδειχθεί η θετική συσχέτιση της IL-1 με την αυξανόμενη απώλεια οστικής μάζας στην ιδιοπαθή και μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική εμμηνοπαυση, οι συγκεντρώσεις IL-1 και TNF, είναι υψηλότερες από εκείνες γυναικών που μετά τη χειρουργική εμμηνοπαυση έλαβαν θεραπεία με οιστρογόνα<sup>[30]</sup>. Σε ποντίκια έχει αποδειχθεί ότι η θεραπεία με αναστολείς IL-1 και TNF, αναστέλλει την οστική απώλεια που ακολουθεί την ωοθηκτομή, καταλήγοντας στην άποψη πως η ωοθηκτομή σε συνδυασμό με βιολογικά ανενεργό υποδοχέα IL-1, δεν οδηγεί σε οστική απώλεια<sup>[31]</sup>. Η IL-1 είναι η μόνη κυτοκίνη με φυσιολογικός κυκλοφορούντα αναστολέα.

Η IL-1 είναι ισχυρός διεγέρτης της οστικής απορρόφησης, ενώ η δράση της στην οστική παραγωγή είναι ανασταλτική. Η δράση της στους οστεοκλάστες γίνεται μέσω παραγωγής και ενεργοποίησης του RANKL και μέσω της αύξησης σύνδεσης προσταγλανδινών στα οστά<sup>[32]</sup>. Στους οστεοκλάστες υπάρχουν δύο υποδοχείς, ο τύπου 1 (IL-1 RI) και ο υποδοχέας τύπου 2 (IL-1 RII). Η σύνδεση της IL-1 με τον υποδοχέα της, IL-1 RI, οδηγεί στην ενεργοποίηση ενδοκυττάρων κινασών, ο καταρράκτης των οποίων οδηγεί στην ενεργοποίηση

του ενδοκυττάρου παράγοντα TRAF6, του ίδιου παράγοντα με το μονοπάτι του RANKL, προάγοντας έτσι την οστεοκλαστογένεση. Θα περίμενε κανείς η φλεγμονή και η ενεργοποίηση της IL-1 να οδηγεί σε συνεχιζόμενη οστική απώλεια, αλλά αυτό αποτρέπεται μέσω ενός αρνητικού μηχανισμού ανάδρασης που επάγεται από ενδοκυττάρια κινάση-M που σχετίζεται με τον υποδοχέα της IL-1 (IL-1 Receptor Associated Kinase-M, IRAK-M). Η IRAK-M διακόπτει τον καταρράκτη των ενδοκυττάρων κινασών της IL-1 και προλαμβάνει τη συνεχή οστική απώλεια<sup>[33]</sup> (Εικόνα 3).

## B. IL-6

Η IL - 6 παράγεται από μονοκύτταρα φαγοκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα, ινοβλάστες και Τ-λεμφοκύτταρα υπό την επίδραση της IL-1, του TNF- $\alpha$  και της PTH<sup>[34]</sup>. Δράει στα Τ και Β-λεμφοκύτταρα επάγοντας την ωρίμανση τους, ενώ δρώντας στα ώριμα Β-λεμφοκύτταρα επάγει την παραγωγή αντισωμάτων. Η IL-6 επιδρά στα ηπατοκύτταρα προάγοντας την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), η  $\alpha$ 2-μακροσφαιρίνη, το ινωδογόνο και η πρωτεΐνη συνδέουσα τη μαννόζη. Η IL-6, η IL-11, ο ανασταλτικός παράγοντας της λευχαιμίας (leukemia inhibitory factor, LIF), η καρδιοτροφίνη-1 και η ογκοστατίνη M (oncostatin-M, OSM) είναι μέλη μιας οικογένειας κυτοκινών, που ασκούν τη βιολογική τους δράση

ενεργοποιώντας τη γλυκοπρωτεΐνη gp130 που είναι η β-υπομονάδα του υποδοχέα των κυτοκινών αυτών<sup>[35,36]</sup>.

Στα οστά η IL-6 επάγει τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών και την ενεργοποίηση τους<sup>[37]</sup>. Η IL-6 εμπλέκεται στην παθογένεση διαφόρων μεταβολικών ασθενειών των οστών προκαλώντας οστική απορρόφηση, συμπεριλαμβανομένης της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, της νόσου Paget, της υπερασβεστιαμίας της κακοήθειας, στους γιγαντοκυτταρικούς όγκους, της νόσου Gorham-Stout<sup>[38-40]</sup>. Έχει αποδειχθεί η θετική συσχέτιση της IL-6 με την απώλεια οστικής μάζας και της οστεοπόρωσης σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες<sup>[41]</sup> (Εικόνα 4).

### Γ. TNF-α

Ο TNF-α (tumor necrosis factor alpha, παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα ή αλλιώς καχεκτίνη), είναι ένας πρωτεϊνικός μεσολαβητής που απαντάται σε δύο μορφές, μία διαμεμβρανική και μία διαλυτή εκκρινόμενη μορφή. Πρόκειται για μια κυτοκίνη που παράγεται κυρίως από μονοκύτταρα μακροφάγα κύτταρα και έχει πάρει το όνομα της από την ικανότητα της να προκαλεί καταστολή και συρρίκνωση σε ορισμένους καρκινικούς όγκους, ενώ συμμετέχει στη φλεγμονή, στην επούλωση των τραυμάτων και επιδρά στα ενδοθηλιακά κύτταρα άμεσα επάγοντας την κυτταρική διαφοροποίηση, αλλά και έμμεσα διεγείροντας την παραγωγή αγγειογενετικών παραγόντων από άλλα κύτταρα<sup>[42]</sup>. Σε αντίθεση με την IL-1, ο TNF παράγεται και από τα T-λεμφοκύτταρα. Τα μόρια της λιποπολυσακχαρίδης (LPS), αποτελούν το κύριο ερέθισμα για την παραγωγή TNF.

Ο TNF-α επάγει την οστική απορρόφηση και αναστέλλει τη σύνθεση κολλαγόνου, ενώ αποτελεί δυναμικό προ-αποπτωτικό παράγοντα για τους οστεοβλάστες. Ο τρόπος με τον οποίο επιδρά στην οστεοκλαστογένεση ο TNF-α, ακόμη δεν έχει κατανοηθεί πλήρως, αν και έχει αποδειχθεί ότι δρα μέσω του υποδοχέα p55 επάγοντας την οστεοκλαστογένεση μέσω της ενεργοποίησης της LPS και δράσης της στα μακροφάγα κύτταρα του μυελού των οστών (BBMs - bone marrow macrophages), τα οποία εκφράζουν ένα πρωτο-ογκογονίδιο, το c-src (osteoclast specific protein)<sup>[43]</sup>. Ο TNF-α διεγείρει τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών *in vivo* και *in vitro* και αυτό επιτυγχάνεται μέσω καταστολής έκφρασης της οστεοπροτεγερίνης (OPG) και διέγερσης της RANK στα μεσεγχευματικά κύτταρα<sup>[44]</sup>. Η OPG δρα μέσω σύνδεσης της με τον υποδοχέα της OPGL, ο οποίος είναι γνωστός και ως RANKL (receptor activator of NF-kappaB ligand), που είναι ζωτικής σημασίας για τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών, την ενεργοποίηση και την επιβίωση τους<sup>[44]</sup>. Ο TNF-α έχει αποδειχθεί ότι ενεργοποιεί προδρόμους οστεοκλαστών δρώντας συνεργικά με τον RANKL, με μηχανισμούς που πυροδοτούνται από την έλλειψη οιστρογόνων που οδηγούν σε αύξηση TNF-α<sup>[45]</sup>. Άλλες μελέτες, δείχνουν ότι ο TNF-α διεγείρει άμεσα τα μακροφάγα ώστε να διαφοροποιηθούν σε οστεοκλάστες με μηχανισμούς ανεξάρτητους από τον RANKL. Ωστόσο αποδείχθηκε, ότι ο TNF-α από μόνος του, σε οποιαδήποτε συγκέντρωση, αδυνατεί

να επάγει την ωρίμανση των προ-οστεοκλαστών, ενώ επάγει ισχυρά την *in vitro* και *in vivo* οστεοκλαστογένεση μέσω του RANKL ακόμα και σε μικρές συγκεντρώσεις του<sup>[46]</sup>.

### Δ. CRP

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) είναι μία πρωτεΐνη 224 αμινοξέων και ανήκει στην οικογένεια των πενταξινών, που ονομάζονται έτσι επειδή αποτελούνται από πέντε πανομοιότυπες υπομονάδες. Ανακαλύφθηκε το 1930 από τους William Tillet και Thomas Francis, οι οποίοι πρώτοι την προσδιόρισαν στον ορό ασθενών που έπασχαν από πνευμονοκοκκική πνευμονία, με τη CRP να ήταν συνδεδεμένη με το C-πολυσακχαρίτη του κυτταρικού τοιχώματος του πνευμονιοκόκκου<sup>[47]</sup>. Χαρακτηρίζεται ως πρωτεΐνη οξείας φάσης, καθώς η συγκέντρωσή της αυξάνεται ως απόκριση στη φλεγμονή. Συνδέεται με τη φωσφορυλοχολίνη που είναι συστατικό των φωσφολιπιδίων της μεμβράνης των βακτηρίων και μυκήτων, ενεργοποιεί το σύστημα του συμπληρώματος μέσω του συμπλόκου C1q και οψωνιοποιώντας τα βακτήρια τα καθιστά ευένδοτα στη φαγοκυττάρωση.

Η παραγωγή της CRP στο ήπαρ αυξάνεται με την επίδραση της IL-1, της IL-6 και του TNF-α<sup>[48]</sup>. Θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων υψηλής ευαισθησίας CRP (hs-CRP, high sensitive CRP), που ανιχνεύεται στο πλάσμα και της οστικής πυκνότητας, έχει παρατηρηθεί σε αρκετές ανοσολογικές και φλεγμονώδεις νόσους, υποδεικνύοντας τη σχέση υποκλινικής συστηματικής φλεγμονής και οστεοπόρωσης<sup>[49]</sup>. Η hs-CRP είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για κατάγματα και κυρίως στην σπονδυλική στήλη, τόσο σε γυναίκες όσο και σε άνδρες<sup>[50]</sup>. Οι γυναίκες ασιατικής καταγωγής έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις CRP, αλλά και πάλι έχει αποδειχθεί η θετική συσχέτιση της CRP και οστεοπορωτικών καταγμάτων<sup>[51]</sup>.

### Η οστεοκλαστογένεση και το σύστημα OPG/RANKL/RANK

Η αναγνώριση του συστήματος OPG/RANKL/RANK ως τελικού και κυρίαρχου μεσολαβητή της οστεοκλαστογένεσης, αποτελεί σημαντική πρόοδο στην κατανόηση της βιολογίας και της φυσιολογίας του οστού<sup>[52]</sup>. Η OPG (οστεοπροτεγερίνη) είναι μία γλυκοπρωτεΐνη η οποία ανήκει στην υπερ-οικογένεια των υποδοχέων του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (tumor necrosis factor receptor - TNFR) και προστατεύει το σκελετό από υπερβολική οστική απορρόφηση, μειώνοντας την οστεοκλαστική οστική απορρόφηση<sup>[53]</sup>. Η OPG είναι υποδοχέας για τον RANKL, μία κυτοκίνη της οικογένειας του TNF, ανταγωνίζεται τη δράση του και αναστέλλει την οστεοκλαστογένεση εμποδίζοντας την αύξηση του αριθμού των οστεοκλαστών<sup>[53]</sup>. Ο RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που λειτουργεί ως αγωνιστής του RANK και επάγει την οστεοκλαστογένεση, ενεργοποιώντας τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών και αναστέλλοντας





**Εικόνα 5.** Σύστημα OPG/RANKL/RANK και διαφοροποίηση οστεοκλαστών. (Τροποποιημένο από Yasuda, 2013<sup>58</sup>).

την απόπτωση τους, δρώντας ως παράγοντας επιβίωσης των οστεοκλαστών<sup>54</sup>. Ο RANK είναι μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη που εκφράζεται σε προγονικά κύτταρα οστεοκλαστών, σε ώριμους οστεοκλάστες, σε δενδριτικά κύτταρα και σε καρκινικά κύτταρα όπως του καρκίνου του μαστού και του προστάτη και είναι ο φυσικός κυτταρικός υποδοχέας του RANKL<sup>55</sup>. Η σύνδεση του RANK με τον RANKL οδηγεί στη διαφοροποίηση των μονοκύτταρων μακροφάγων σε οστεοκλάστες και στην ενεργοποίηση των ώριμων οστεοκλαστών.

Το σύστημα OPG/RANKL/RANK, που είναι το σύστημα των κυτοκινών της ομάδας του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF), δηλαδή του RANKL και των δύο υποδοχέων του, του RANK και της OPG, έχει αποδειχθεί ότι είναι ο σημαντικότερος ρυθμιστής της οστικής απορρόφησης και ο έλεγχος της αναλογίας OPG/RANKL από άλλες κυτοκίνες, αποτελεί πιθανώς το τελικό στάδιο ρύθμισης της οστεοκλαστογένεσης<sup>56</sup>. Η αναλογία του λόγου OPG/RANKL από τις άλλες κυτοκίνες αποτελεί το τελικό στάδιο της οστεοκλαστογένεσης. Η αύξηση της παραγωγής RANKL συνοδεύεται από μείωση της παραγωγής ή της δράσης της OPG, ώστε ο λόγος OPG/RANKL να ευνοεί την οστεοκλαστογένεση<sup>56</sup> (Εικόνα 5). Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι το πολλαπλούν μυέλωμα που χαρακτηρίζεται από μειωμένη οστική παραγωγή και οστεόλυση, όπου ο λόγος OPG/RANKL είναι μειωμένος, επάγοντας την οστεοκλαστική δραστηριότητα<sup>57</sup>. Στην οστεοπόρωση ο λόγος OPG/RANKL και οι βιοχημικοί δείκτες οστικού μεταβολισμού, όπως η IL-6 και η παραδορμόνη είναι αυξημένοι<sup>58</sup>. Η αναστολή του σήματος RANKL/RANK στα οστά, δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της οστικής μάζας και αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης<sup>59</sup>. Το αντι-ανθρώπινο αντίσωμα εξουδετέρωσης του RANKL, (anti-human RANKL neutralizing antibody-denosumab), έχει χρησιμοποιηθεί στην οστεοπόρωση και στον καρκίνο που σχετίζεται με τα οστά<sup>60,61</sup>.

### Συμπεράσματα: Η οστεοπόρωση ως φλεγμονώδης διαδικασία

Υπάρχουν αρκετές επιδημιολογικές μελέτες που αναφέρουν την αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης οστεοπόρωσης σε διάφορες φλεγμονώδεις καταστάσεις<sup>62-67</sup>. Έχει αποδειχθεί η θετική συσχέτιση της οστεοπόρωσης με αυτοάνοσα νοσήματα, με χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα και δυσλειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως το AIDS<sup>62</sup>, τη ρευματοειδή αρθρίτιδα<sup>66</sup>, τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου<sup>67</sup> κ.ά. Κλινικές παρατηρήσεις έχουν αποδείξει τη συνύπαρξη της οστεοπόρωσης με συστηματικά φλεγμονώδη νοσήματα και οι συγκεντρώσεις προ-οστεοκλαστικών κυτοκινών όπως ο TNF και η IL-6, είναι αυξημένες σε τέτοιες καταστάσεις<sup>68,69</sup>. Η παραγωγή IL-1, IL-6 και TNF-α από μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος, έχει συσχετισθεί θετικά με την οστική απώλεια σε υγιείς προ- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες<sup>16</sup>. Οι κυτοκίνες αυτές επάγουν την οστεοκλαστογένεση και η θετική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεών τους στο αίμα και χρονίων νόσων, οδηγεί στη σύνδεση της σχέσης μεταξύ οστεοπόρωσης και συστηματικής φλεγμονής. Η παραγωγή της CRP, που αποτελεί έναν ευαίσθητο δείκτη συστηματικής φλεγμονής, υπόκειται σε ανιούσα ρύθμιση από την IL-1, IL-6 και TNF-α<sup>68</sup>. Η συσχέτιση της συγκέντρωσης της high sensitive-(hs)CRP και της οστικής πυκνότητας, έχει παρατηρηθεί σε αρκετές φλεγμονώδεις νόσους, ακόμη και σε υγιή άτομα, γεγονός που υποδηλώνει μια θετική σχέση μεταξύ οστεοπόρωσης και υποκλινικής συστηματικής φλεγμονής<sup>49</sup>.

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (PA) είναι ένα τυπικό παράδειγμα της σχέσης μεταξύ φλεγμονής και της οστεοπόρωσης. Οστική απώλεια σε PA συμβαίνει τόσο στις αρθρώσεις όσο και σε όλο τον σκελετό, συνέπεια της απελευθέρωσης των πρωτεϊνών (μεταλλοπρωτεϊνών) και προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1, TNF-α), οι οποίες είναι υπεύθυνες για την καταστροφή του χόνδρου και των οστών. Ως αποτέλεσμα, η δραστηριότητα της νόσου είναι ένας ανεξάρτητος

παράγοντας κινδύνου για την οστεοπόρωση σε ΡΑ<sup>[70]</sup>.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα μη ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα καταστέλλουν την οστεοκλαστογένεση μέσω κυτοκινών που αντισταθμίζουν την έκφραση του RANKL. Ενεργοποιημένα Τ κύτταρα επηρεάζουν τη φυσιολογία των οστών, έμμεσα παράγοντας κυτοκίνες και οδηγώντας στην έκφραση RANKL σε οστεοβλάστες και άμεσα μέσω παραγωγής RANKL επάγοντας το σχηματισμό των οστεοκλαστών και την ενεργοποίησή τους<sup>[40]</sup>. Η IL-1 και ο TNF-α μπορούν όχι μόνο να επάγουν την παραγωγή οστεοκλαστών, αλλά φαίνεται να διεγείρουν ώριμους οστεοκλάστες ώστε να εκτελούν περισσότερους κύκλους επαναρρόφησης μέσω διαμόρφωσης της δραστηριότητας RANKL<sup>[69]</sup>. Η IL-1 εμπλέκεται περαιτέρω στο μεταβολισμό των οστών σαν ένας ενεργοποιητής οστεοβλαστών. Οστεοβλάστες εκκρίνουν RANKL η οποία με τη σειρά της προάγει την επιβίωση και τη διαφοροποίηση των προδρόμων οστεοκλαστών, ώστε να ωριμάσουν σε οστεοκλάστες. Η IL-1 και η IL-6 επάγουν και άμεσα την οστεοκλαστική δραστηριότητα με RANKL-ανεξάρτητους μηχανισμούς<sup>[48]</sup>. Σε φλεγμονώδεις και σε αυτοάνοσες νόσους, ενεργοποιημένα Τ κύτταρα παράγουν RANKL και προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες, οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν έκφραση RANKL σε οστεοβλάστες<sup>[71]</sup>. Κατά τη διάρκεια της γήρανσης υπό την επίδραση της δια βίου έκθεσης σε χρόνιο αντιγονικό φορτίο και στο οξειδωτικό στρες, η φυσιολογική ρυθμιστική διαδικασία η οποία αναστέλλει την επαναρρόφηση των οστών μετά την ενεργοποίηση των Τ κυττάρων είναι πιθανόν μειωμένη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, μαζί με τη σχετιζόμενη με την ηλικία χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή, την αυξανόμενη συχνότητα της οστεοπόρωσης κατά τη διάρκεια της γήρανσης<sup>[69]</sup>.

## Επίλογος

Η κατανόηση της οστικής ανακατασκευής οδήγησε στην άποψη ότι παράγοντες που εμπλέκονται στη φλεγμονώδη αντίδραση, σχετίζονται με εκείνους που είναι υπεύθυνοι για την ανακατασκευή των οστών, ενισχύοντας τη θεωρία ότι η φλεγμονή εμπλέκεται στην αιτιοπαθογένεια της οστεοπόρωσης. Η θετική συσχέτιση αυξημένης συγκέντρωσης κυτοκινών και αυξημένης οστικής απώλειας, καταδεικνύουν το σημαντικό ρόλο που διαδραματίζουν οι κυτοκίνες στην οστεοπόρωση και κατ'επέκταση στον αυξημένο κίνδυνο κατάγματος. Η συνύπαρξη οστεοπόρωσης και συστηματικών φλεγμονωδών νοσημάτων, αποδεικνύει το σημαντικό ρόλο των μεσολαβητών φλεγμονής στην οστεοπόρωση.

## Βιβλιογραφία

1. Delmas PD (2002). Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 359(9322):2018-26.
2. Yun AJ, Lee PY (2004). Maldaptation of the link between inflammation and bone turnover may be a key determinant of osteoporosis. *Med Hypotheses* 63(3):532-7.

3. Mundy GR (2007). Osteoporosis and inflammation. *Nutr Rev* 65(12Pt2):S147-51.
4. Stroud ML, Stilgoe S, Stott VE, et al (2008). Vitamin D - a review. *Aust Fam Physician* 37(12): 1002-5.
5. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC (2011). New Horizons in Osteoporosis. *Lancet* 377(9773):1276-1287.
6. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, et al (1999). Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 353(9156):878-82.
7. Arron JR, Choi Y (2000). Bone versus immune system. *Nature* 408(6812):535-6.
8. Lorenzo J (2000). Interactions between immune and bone cells: new insights with many remaining questions. *J Clin Invest* 106(6):749-52.
9. Barbour KE, Boudreau R, Danielson ME, et al (2012). Inflammatory Markers and the Risk of Hip Fracture: The Women's Health Initiative. *J Bone Miner Res* 27(5):1167-176.
10. Cauley JA, Danielson ME, Boudreau RM, et al (2007). Inflammatory markers and incident fracture risk in older men and women: the Health Aging and Body Composition Study. *J Bone Miner Res* 22(7):1088-95.
11. Hu FB, Meigs JB, Li TY, et al (2004). Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004 53(3):693-700.
12. McGeer PL, McGeer EG (2001). Inflammation, autotoxicity and Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 22(6):799-809.
13. Kritchevsky SB, Cesari M, Pahor M (2005). Inflammatory markers and cardiovascular health in older adults. *Cardiovasc Res* 66(2):265-75.
14. Kostenuik PJ, Shalhoub V (2001). Osteoprotegerin: a physiological and pharmacological inhibitor of bone resorption. *Curr Pharm Des* 7(8):613-35.
15. Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, et al (1992). Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. *Science* 257(5066):88-91.
16. Scheidt-Nave C, Bismar H, Leidig-Bruckner G, Woitge H, Seibel MJ, Ziegler R, Pfeilschifter J (2001). Serum interleukin 6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 86(5):2032-42.
17. Dewhirst FE, Stashenko PP, Mole JE, Tsurumachi T (1985). Purification and partial sequence of human Osteoclast - activating factor: identity with interleukin 1 beta. *J Immunol* 135(4):2562-8.
18. Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH, et al (1990). IL-6 produced by osteoblasts and induces bone resorption. *J Immunol* 145(10):3297-303.
19. Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, et al (1986). Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumor necrosis factors. *Nature* 319(6053):516-8.
20. Jurado S, Garcia-Giralt N, Díez-Pérez A, et al (2010). Effect of IL-1beta, PGE (2), and TGF-beta1 on the expression of OPG and RANKL in normal and osteoporotic primary human osteoblasts. *J Cell Biochem* 110(2):304-10.
21. Jay PR, Centrella M, Lorenzo J, et al. Oncostatin-M: a new bone active cytokine that activates osteonlasts and inhibits bone resorption. *Endocrinology* 1996; 137(4):1151-8.
22. Cozzolino F, Torcia M, Aldinucci D, et al (1989). Production of interleukin-1 by bone marrow myeloma cells. *Blood* 74:380-387.
23. van Zaanen HC, Koopmans RP, Aarden LA, et al (1996). Endogenous interleukin 6 production in multiple myeloma patients treated with chimeric monoclonal anti-IL6 antibodies indicates the existence of a positive feed-back loop. *J Clin Invest* 98(6):1441-8.
24. de la Mata J, Uy HL, Guise TA, et al (1995). Interleukin - 6 enhances hypercalcemia and bone resorption mediated by parathyroid hormone-related protein in vivo. *J Clin Invest* 95(6):2846-52.
25. Guise TA, Mundy GR (1998). Cancer and Bone. *Endocrine*

- Reviews 19(1):18-54.
26. Lorenzo J, Choi Y (2005). Osteoimmunology. *Immunol Rev* 208:5-6.
  27. Manolagas SC, Jilka RL (1995). Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the Pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 232(5):305-11.
  28. Mauerer D, Russo MS, Franze C, et al (1998). Collerations between C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$  and body mass index during senile osteoporosis. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 27(2): 159-63.
  29. McLean RR (2009). Proinflammatory cytokines and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 7(4):134-9.
  30. Pacifici R, Rifas L, McCracken R, et al (1989). Ovarian steroid treatment blocks a postmenopausal increase in blood monocyte interleukin 1 release. *Proc Natl Acad Sci USA* 86(7):2398-402.
  31. Lorenzo JA, Naprta A, Rao Y, et al (1998). Mice lacking the type I interleukin-1 receptor do not lose bone mass after ovariectomy. *Endocrinology* 139(6):3022-5.
  32. Nguyen L, Dewhirst FE, Hauschka PV, Stashenko P (1991). Interleukin-1 beta stimulates bone resorption and inhibits bone formation in vivo. *Lymphokine Cytokine Res* 10(1-2): 15-21.
  33. Li H, Cuartas E, Cui W, et al (2005). IL-1 receptor-associated kinase M is a central regulator of osteoclast differentiation and activation. *J Exp Med* 201(7):1169-77.
  34. Jilka RL (1998). Cytokines, bone remodeling, and estrogen deficiency: a 1998 update. *Bone* 23(2):75-81.
  35. Taga T, Hibi M, Hirata Y, et al (1989). Interleukin-6 triggers the association of its receptor with a possible signal transducer, gp130. *Cell* 58(3):573-81.
  36. Palmqvist P, Persson E, Conaway HH, Lerner UH (2002). IL-6, leukemia inhibitory factor, and oncostatin M stimulate bone resorption and regulate the expression of receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF- $\kappa$ B in mouse calvariae. *J Immunol* 169(6):3353-62.
  37. Manolagas SC (2000). Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 21(2):115-37.
  38. Devlin RD, Bone HG 3<sup>rd</sup>, Roodman GD (1996). Interleukin-6: a potential mediator of the massive osteolysis in patients with Gorham-Stout disease. *J Clin Endocrinol Metab* 81(5): 1893-7.
  39. Reddy SV, Takahashi S, Dallas M, et al (1994). Interleukin-6 antisense deoxyoligonucleotides inhibit bone resorption by giant cells from human giant cell tumors of bone. *J Bone Miner Res* 9(5):753-7.
  40. Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S, et al (2000). T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN- $\gamma$ . *Nature* 408(6812):600-5.
  41. Czerny B, Kaminski A, Kurzawski M, et al (2010). The association of IL-1 $\beta$ , IL-2, and IL-6 gene polymorphisms with bone mineral density and osteoporosis in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 149(1):82-85.
  42. Ucuzian A, Gassman A, East A, Greisler H (2010). Molecular Mediators of Angiogenesis. *J Burn Care Res* 31(1):158.
  43. Abu-Amer Y, Ross FP, Edwards J, Teitelbaum SL (1997). Lipopolysaccharide-stimulated osteoclastogenesis is mediated by tumor necrosis factor via its P55 receptor. *J Clin Invest* 100(6):1557-65.
  44. Kostenuik PJ, Shalhoub V (2001). Osteoprotegerin: a physiological and pharmacological inhibitor of bone resorption. *Curr Pharma Des* 7(8):613-35.
  45. Cenci S, Toraldo G, Weitzmann MN, et al (2003). Estrogen deficiency induces bone loss by increasing T cell proliferation and lifespan through IFN- $\gamma$ -induced class II transactivator. *Proc Natl Acad Sci USA* 100(18):10405-10.
  46. Lam J, Takeshita S, Barker JE, et al (2000). TNF- $\alpha$  induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest* 106(12):1481-8.
  47. Tillet WS, Francis T (1930). Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 52(4):561-71.
  48. Müller B (2002). Cytokine imbalance in non - immunological chronic disease. *Cytokine* 18(6):334-9.
  49. Ganesan K, Teklehaimanot S, Tran TH, et al (2005). Relationship of C-reactive protein and bone mineral density in community-dwelling elderly females. *J Natl Med Assoc* 97(3):329-33.
  50. Eriksson AL, Moverare-Skrtic S, Ljunggren O, et al (2013). High sensitive CRP is an independent risk factor for all fractures and vertebral fractures in elderly men: The MrOS Sweden study. *J Bone Miner Res* Jul 15.
  51. Nakamura K, Saito T, Kobayashi R, et al (2011). C-reactive protein predicts incident fracture in community-dwelling elderly Japanese women: the Muramatsu study. *Osteoporos Int* 22(7):2145-50.
  52. Khosla S (2001). Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 142(12):5050-5.
  53. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al (1997). Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 89(2):309-19.
  54. Jimi E, Akiyama S, Tsurukai T, et al (1999). Osteoclast differentiation factor acts as a multifunctional regulator in murine osteoclast differentiation and function. *J Immunol* 163(1):434-42.
  55. Hughes AE, Ralston SH, Marken J, et al (2000). Mutations in TNFRSF11A, affecting the signal peptide of RANK, cause familial expansile osteolysis. *Nat Genet* 24(1):45-8.
  56. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al (1998). Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology* 139(3): 1329-37.
  57. Bolzoni M, Storti P, Bonomini S, et al (2013). Immunomodulatory drugs lenalidomide and pomalidomide inhibit multiple myeloma-induced osteoclast formation and the RANKL/OPG ratio in the myeloma microenvironment targeting the expression of adhesion molecules. *Exp Hematol* 41(4):387-97.
  58. Jabbar S, Drury J, Fordham JN, et al (2001). Osteoprotegerin, RANKL and bone turnover in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Pathol* 64(4):354-7.
  59. Yasuda H (2013). RANKL, a necessary chance for clinical application to osteoporosis and cancer-related bone diseases. *World J Orthop* 4(4):207-217.
  60. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al (2009). Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 361(8):756-65.
  61. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al (2011). Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 29(9):1125-32.
  62. Annapoorna N, Rao GV, Reddy NS, et al (2004). An Increased Risk of Osteoporosis during Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Int J Med Sci* 1(3):152-164.
  63. Walsh NC, Gravalesse EM (2004). Bone loss in inflammatory arthritis: mechanisms and treatment strategies. *Curr Opin Rheumatol* 16(4):419-27.
  64. Bultink IE, Lems WF, Kostense PJ, et al (2005). Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 52(7):2044-50.
  65. Mitra D, Elvins DM, Speden DJ, Collins AJ (2000). The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. *Rheumatology (Oxford)* 39(1):85-9.
  66. Jensen T, Klarlund M, Hansen M, et al (2004). Connective

- tissue metabolism in patients with unclassified polyarthritis and early rheumatoid arthritis. Relationship to disease activity, bone mineral density, and radiographic outcome. *J Rheumatol* 31(9):1698-708.
67. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al (2005). The RANKL/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss. *Gut* 54(4):479-87.
68. Ishihara K, Hirano T (2002). IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 13(4-5):357-68.
69. Ginaldi L, Di Benedetto MC, De Martinis M (2005). Osteoporosis, inflammation and ageing. *Immunity & Ageing* 2:14.
70. Saitenberg-Kermanac'h N, Cohen-Solal M, Bessis N, et al (2004). Role for osteoprotegerin in rheumatoid inflammation. *Joint Bone Spine* 71(1):9-13.
71. Hofbauer LC, Lacey DL, Dunstan CR, et al (1999). Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha, but not interleukin-6, stimulate osteoprotegerin ligand gene expression in human osteoblastic cells. *Bone* (2593):255-9.



# SERMs και καρδιαγγειακή νόσος

Γεώργιος Αλεξιάδης<sup>1</sup>, Χρήστος Κυριακόπουλος<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Είδ/νος ιατρός Ορθοπαιδικής

<sup>2</sup>Επιμελητής Α' ΕΣΥ, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, ΣΤ' Ορθοπαιδικό τμήμα, Νοσοκομείο ΚΑΤ

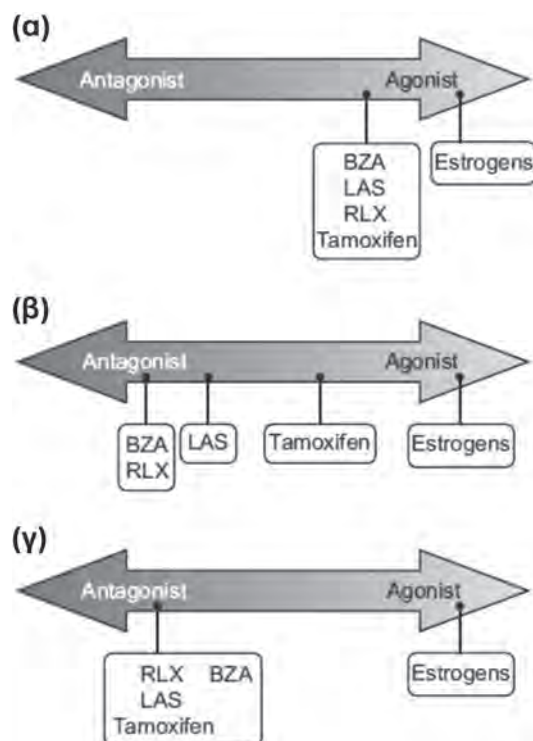
## Εισαγωγή

Η συχνότητα εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου είναι σημαντικά χαμηλότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες και αυξάνεται στις γυναίκες, μετά από φυσική ή χειρουργικά προκαλούμενη εμμηνόπαυση<sup>[1]</sup>. Καθώς τα ενδογενή επίπεδα οιστρογόνων υποχωρούν μετά την εμμηνόπαυση και μετά από χειρουργική ωοθηκτομή (OVX), ή σε συνθήκες μειωμένης λειτουργίας των ωοθηκών, αυτές οι διαφορές με βάση το φύλο τείνουν να εξαφανιστούν, και το 95% των γυναικών, που αναπτύσσουν καρδιαγγειακή νόσο, βρίσκονται μετά την εμμηνόπαυση<sup>[2]</sup>. Αυτές οι παρατηρήσεις υποδεικνύουν ότι τα ενδογενή οιστρογόνα εξασθενούν την εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου, και ότι η εμμηνόπαυση μπορεί να είναι ένας παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης και καρδιαγγειακών νοσημάτων<sup>[3]</sup>.

Επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει

ότι η ορμονική θεραπεία στις μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες οδηγεί σε μια μείωση κατά 45-50% του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου και θνησιμότητας, σε μείωση κατά 30% του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου και θνησιμότητας, και μέχρι 30% μείωση σε όλα τα αιτίες της θνησιμότητας<sup>[4-6]</sup>. Παραδοσιακά, η θεραπεία αντικατάστασης των οιστρογόνων μόνη ή σε συνδυασμό με προγεστερόνη, δεν είναι καλά ανεκτή από όλες τις γυναίκες και η συμμόρφωση είναι φτωχή, λόγω των φόβων των μακροπρόθεσμων παρενεργειών και των πιθανών κινδύνων για την υγεία. Ο φόβος αυτός τροφοδοτείται, από τον πλέον καλά τεκμηριωμένο αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, με τη μακροχρόνια χρήση της ορμονικής θεραπείας<sup>[7]</sup>. Επιπλέον, μία ορόσημο τυχαίοποιημένη προοπτική κλινική δοκιμή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, για τη δευτερογενή πρόληψη των καρδιακών παθήσεων, η «Heart and Estrogen/progestin Replacement Study»

**Σχήμα 1.** Σχετική αγωνιστική και ανταγωνιστική δράση των SERMs σε διαφορετικούς ιστούς-στόχους: α) οστό, β) ενδομήτριο, γ) μαστός. BZA: bazedoxifene, LAS: lasofoxifene, RLX: raloxifene. (Πηγή: Hadji P. The evolution of selective estrogen receptor modulators in osteoporosis therapy. *Climacteric* 2012; 15(6):513-23).



(HERS) δεν επιβεβαίωσε τη μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας, που είχε παρατηρηθεί σε προηγούμενες μελέτες παρατήρησης για την πρωτογενή πρόληψη των καρδιακών παθήσεων<sup>18]</sup>. Η μελέτη αυτή ακολουθήθηκε από την πολυκεντρική μελέτη-ορόσημο «Women's Health Initiative» (WHI), η οποία επίσης απέτυχε να αποδείξει όφελος της ορμονικής θεραπείας (Hormone Replacement Therapy- HRT) για την πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων<sup>19]</sup>.

Γι' αυτούς τους λόγους και άλλους, υπάρχει έντονο ενδιαφέρον και ζήτηση για εναλλακτικές λύσεις για την κλασική HRT που προσφέρουν την υπόσχεση της προστασίας κατά της οστεοπόρωσης και των καρδιαγγειακών παθήσεων, χωρίς τους κινδύνους της HRT. Οι εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων (SERMs) είναι φυσικές ή συνθετικές ενώσεις συνδέονται με τους οιστρογονικούς υποδοχείς (ER) α και β, και έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση μιας ποικιλίας ασθενειών που σχετίζονται με την ανεπάρκεια οιστρογόνων στις μετεμμνοπαυσιακές γυναίκες<sup>10]</sup>. Σήμερα σε χρήση στην κλινική πράξη είναι τα συνθετικά SERMs, όπως η ταμοξιφένη, η ραλοξιφένη και η δρολοξιφένη. Αυτοί οι μ-ορμονικοί παράγοντες παρουσιάζουν φαρμακολογικό προφίλ διαφορετικό από τα συμβατικά σκευάσματα οιστρογόνων. Σε αντίθεση με τους καθαρά αγωνιστές των υποδοχέων οιστρογόνου (όπως 17-β οιστραδιόλη) ή ανταγωνιστές (π.χ. το πειραματικό αντιοιστρογόνο ICI-182780), τα SERMs, όπως η ταμοξιφένη, ραλοξιφένη, δρολοξιφένη, έχουν επιλεκτική δράση οιστρογόνου, καθώς και ανταγωνιστή οιστρογόνου στους ιστούς στόχο. Αυτά περιλαμβάνουν το αγγειακό σύστημα, τον εγκέφαλο, τα οστά, το μαστό και τη μήτρα<sup>11,12]</sup>. Σε γενικές γραμμές, τα SERMs έχουν ευνοϊκή οιστρογόνο δράση στα οστά, την αγγείωση και τις παραμέτρους λιπιδίων, ενώ εμφανίζουν δράσεις ανταγωνιστή οιστρογόνων σε αναπαραγωγικούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του μαστού και του ενδομητρίου. (Σχήμα 1)

### **Εμμηνόπαυση, οιστρογονικό περιβάλλον και καρδιαγγειακός κίνδυνος**

Ανάμεσα στα διάφορα στάδια της ζωής, η παρουσία ή απουσία των ενδογενών οιστρογόνων σε γυναίκες θα μπορούσε να επηρεάσει την καρδιαγγειακή λειτουργία. Αυτή η επίδραση μπορεί να συσχετίζεται στενά με τα διάφορα στάδια εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης<sup>13]</sup>. Ακόμη και σε γυναίκες 60-64 ετών, η συχνότητα εμφάνισης της καρδιαγγειακής νόσου εξακολουθεί να είναι σημαντικά μικρότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες, γεγονός που υποδηλώνει ότι η προηγούμενη και παρατεταμένη έκθεση στα φυσικά οιστρογόνα μπορεί να είναι προστατευτική για πολλά χρόνια μετά την εμμηνόπαυση<sup>14]</sup>. Η εμμηνόπαυση σχετίζεται με τροποποιήσεις στο μεταβολισμό των λιπιδίων και της αρτηριακής πίεσης. Οι μετεμμνοπαυσιακές γυναίκες έχουν υψηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης χοληστερόλης (LDL-C), τριγλυκεριδίων,

και λιποπρωτεΐνης (α) [Lp (a)]. Επίσης, έχουν χαμηλότερα επίπεδα υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης χοληστερόλης (HDL-C), από ότι οι προεμμνοπαυσιακές γυναίκες<sup>15,16]</sup>. Η μετάβαση στη μετεμμνοπαυσιακή περίοδο σχετίζεται με μια αύξηση 16% στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων<sup>17]</sup>. Ακόμη, έχει αποδειχθεί ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της αύξησης του σωματικού βάρους κατά την εμμηνόπαυση και την αύξηση των παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου<sup>18]</sup>. Συνάμα και εν απουσία της αύξησης του βάρους, αλλάζει η κατανομή του λίπους στο σώμα από μια περιφερική σε μια πιο κεντρική κατανομή, κατά τη διάρκεια της μεταβατικής περιόδου της εμμηνόπαυσης<sup>17]</sup>. Επιπλέον, η εμμηνόπαυση είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για το μεταβολικό σύνδρομο και τα διάφορα συστατικά του, όπως υψηλή αρτηριακή πίεση, κοιλιακή παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη και δυσλιπιδαιμία<sup>19]</sup>.

### **SERMs και επίδραση στα λιπίδια**

Σε μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη των υγιών γυναικών που έλαβαν 20 mg/ημέρα ταμοξιφένη για 2 χρόνια, οι συγκεντρώσεις χοληστερόλης μειώθηκαν κατά 19% ( $P<.001$  vs placebo) και ο λόγος της ολικής/υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) χοληστερόλης μειώθηκε κατά 11% ( $P<.001$  vs placebo)<sup>20]</sup>. Η σχέση της ταμοξιφένης με τη μείωση των επιπέδων της λιποπρωτεΐνης (α) Lp (a) φαίνεται πιο συνεπής. Οι μεγαλύτερες μειώσεις έχουν αναφερθεί τόσο σε υγιείς γυναίκες, όσο και σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού<sup>21,22]</sup>. Οι κλινικές μελέτες για τη ραλοξιφένη εξέτασαν διαφορετικές δόσεις και διάρκειες θεραπείας. Σε μια μελέτη 601 γυναικών, αυτές που έλαβαν 30 mg, 60 mg, ή 120 mg/ημέρα ραλοξιφένη έδειξαν στατιστικά σημαντική δόσοεξαρτώμενη βελτίωση στην ολική και την LDL χοληστερόλη, έναντι του εικονικού φαρμάκου, μετά από 2 χρόνια θεραπείας<sup>23]</sup>. Ο Walsh και συνεργάτες πραγματοποίησαν μια μελέτη, διάρκειας 6 μηνών, που ανέκρινε τα αποτελέσματα της ημερήσιας δόσης των 60 mg ραλοξιφένης, 120 mg ραλοξιφένης, 0.625 CEE (συζευγμένου οιστρογόνου αλόγου) με προσθήκη 2,5 mg MPA, και του εικονικού φαρμάκου<sup>24]</sup>. Αμφότερες οι δόσεις της ραλοξιφένης μείωσαν την Lp (a) κατά 7% έως 8% ( $P<.001$ ) και την LDL χοληστερόλη κατά 12% ( $P<.001$ ). Η ραλοξιφένη δεν είχε καμία επίδραση στην HDL χοληστερόλη ή τα τριγλυκερίδια. Ο DeLeo και συνεργάτες πραγματοποίησαν μια μελέτη σε 45 υγιείς μετεμμνοπαυσιακές γυναίκες που τυχαίοποιήθηκαν για να λάβουν είτε 60 mg/ημέρα ραλοξιφένη (n=26) ή εικονικό φάρμακο (n=19) για 1 έτος<sup>25]</sup>. Μετά από 3 μήνες, τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης νηστείας ήταν σημαντικά χαμηλότερα από την αρχική τιμή και διέφεραν σημαντικά από το εικονικό φάρμακο. Η μείωση ήταν μεγαλύτερη μετά από 6 μήνες και παρέμεινε η ίδια στη συνέχεια. (-19.5 +/- 3%,  $P<.05$ )<sup>25]</sup>. Σημαντικές μειώσεις με ραλοξιφένη παρατηρήθηκαν επίσης για την LDL και την ολική χοληστερόλη, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Αυτές οι αλλαγές ήταν επίσης εμφανείς στους 3 μήνες και σταθεροποιήθηκαν για το υπόλοιπο της μελέτης. Ο Mijatovic και συνεργάτες ανέφεραν τα αποτελέσματα των 2 δόσεων ραλοξιφένης και συζευγμένου οιστρογόνου αλόγου (CEE) για τα επίπεδα της Lp (a) σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη 56 υστεροεκτομηθέντων γυναικών. Στους 24 μήνες, στατιστικά σημαντικές αλλαγές παρατηρήθηκαν στις ομάδες 150 mg/ημέρα ραλοξιφένη και 0.625 CEE mg/ημέρα. Τα επίπεδα της Lp (a) στον ορό μειώθηκαν κατά 30% στην ομάδα των 150 mg/ημέρα ραλοξιφένη (P=0,001) και κατά 35% στην ομάδα CEE (P=0,001), ενώ η ομάδα των 60 mg/ημέρα δεν έδειξε καμία στατιστικά σημαντική αλλαγή<sup>[26]</sup>. Μια διασταυρούμενη σχεδιασμένη μελέτη, σε 24 υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, που συνέκρινε τα αποτελέσματα της δρολοξιφένης (60 mg/ημέρα) και CEE (0.625 mg/ημέρα), για τα λιπίδια και τους αιμοστατικούς/θρομβωτικούς παράγοντες απέδειξαν τις υπολιπιδαιμικές επιπτώσεις της ντρολοξιφαίνης. Το μέγεθος της μείωσης της LDL χοληστερόλης (17%) ήταν παρόμοιο με εκείνο σε μελέτες για την ταμοξιφένη και τη ραλοξιφένη. Όπως η ραλοξιφένη και η ταμοξιφένη, η δρολοξιφένη είχε επίσης ελάχιστη επίδραση στα επίπεδα της HDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων (P=μη σημαντική και για τα δύο) στο πλάσμα<sup>[27]</sup>.

### SERMs και επιδράσεις στους δείκτες θρόμβωσης και φλεγμονής

Τα SERMs έχουν μεικτή δράση στη διαδικασία της πήξης. Ενώ αυξάνουν τα κλινικά θρομβοεμβολικά επεισόδια έχουν και αντιαιμοπεταλιακή δράση. Για παράδειγμα, οι γυναίκες που παίρνουν ταμοξιφένη καταδεικνύουν μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης και απελευθέρωσης ασβεστίου στα αιμοπετάλια, που σχετίζονται με τη συγκόλληση και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων<sup>[28]</sup>.

Σε μια υποομάδα γυναικών από τη μελέτη NSABP P-1, οι ερευνητές μέτρησαν τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), του ινωδογόνου, του παράγοντα VII, και του τμήματος 1-2. Δεν βρήκαν διαφορές με την πάροδο του χρόνου ή μεταξύ των ομάδων θεραπείας για τον παράγοντα VII και το τμήμα 1-2. Η ταμοξιφένη συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του ινωδογόνου (μέση μεταβολή από την αρχική τιμή -0.5 g/L ή 22%, P<.001 έναντι του εικονικού φαρμάκου) και της CRP (μέση μεταβολή από την αρχική τιμή -0.80 mg/L ή 26%, P<.001 έναντι του εικονικού φαρμάκου)<sup>[29]</sup>. Τα από τελέσματα των Cushman και συνεργατών για τις επιπτώσεις της ταμοξιφένης στο ινωδογόνο είναι συνεπή με αυτά προηγούμενων εκθέσεων<sup>[30,31]</sup>. Υπάρχει επίσης μια άποψη της σχέσης της ταμοξιφένης με τη μείωση της αντιθρομβίνης III<sup>[31,32]</sup>. Ωστόσο, σε μια προηγούμενη μελέτη, η ταμοξιφένη συσχετίστηκε με ήπια αύξηση στο ινωδογόνο και την αντιθρομβίνη III και αύξηση 46% στον παράγοντα VII<sup>[33]</sup>. Ωστόσο, μόνο ένας μικρός αριθμός των γυναικών ήταν δείγμα. Στη μοναδική μελέτη για τη ταμοξιφένη, που έχει αναφέρει δεδομένα σχετικά

με τον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 (PAI-1), παρατηρήθηκε μια πτώση κατά 5% στα επίπεδα από την αρχική τιμή, μετά από 6 μήνες θεραπεία με ταμοξιφένη<sup>[30]</sup>. Μία πρόσφατη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή εξέτασε τις επιδράσεις της ραλοξιφένης στους παράγοντες που εμπλέκονται στο σχηματισμό θρόμβου. Πενννταέξι γυναίκες με οστεοπόρωση τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 120 mg/ημέρα ραλοξιφένης, 60 mg/ημέρα ραλοξιφένης, ή εικονικό φάρμακο και ελήφθησαν τακτικά δείγματα αίματος. Η υψηλή ταχύτητα διάτμησης, το ιξώδες του πλάσματος και το υψηλό ποσοστό διάτμησης του ιξώδους του αίματος μειώθηκαν σημαντικά με την πάροδο του χρόνου στις ομάδες με τη ραλοξιφένη, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (P<0,05) και οι συγκεντρώσεις του ινωδογόνου δεν άλλαξαν. Δεν παρατηρήθηκαν φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια κατά τη διάρκεια της μελέτης<sup>[34]</sup>.

### Ομοκυστεΐνη και δείκτες φλεγμονής

Αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει τις σχετικές επιπτώσεις της ραλοξιφένης και της HRT σε δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου στο πλάσμα. Στην πρώτη μελέτη, 52 υστεροεκτομηθείσες γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν μία από τρεις θεραπείες: 60 mg/ημέρα ή 150 mg/ημέρα ραλοξιφένης, 0.625 mg/ημέρα CEE, ή εικονικό φάρμακο. Μετά τους 24 μήνες, στατιστικά σημαντικές αλλαγές παρατηρήθηκαν στις ομάδες των 150 mg/ημέρα ραλοξιφένη και CEE. Τα επίπεδα ομοκυστεΐνης πλάσματος νηστείας μειώθηκαν κατά 13% και 10% από την αρχική τιμή (P<0,01 και P<0,05 για το καθένα) και κατά 15% και 11% από το εικονικό φάρμακο (P<0,01 και P<0,05 για κάθε μία), αντίστοιχα<sup>[35]</sup>.

Δύο μελέτες από τον Walsh και συνεργάτες<sup>[36,37]</sup>, εξέτασαν τις επιδράσεις δύο δόσεων ραλοξιφένης σε σύγκριση με την HRT για την CRP και ομοκυστεΐνη, σε 390 υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 60 mg/ημέρα ραλοξιφένης (n=95), 120 mg/ημέρα ραλοξιφένης (n=101), HRT (0.625 mg/ημέρα CEE και 2,5 mg/ημέρα MPA, n=96), ή εικονικό φάρμακο (n=98) για 6 μήνες. Η CRP αυξήθηκε κατά 84% στην ομάδα της HRT (P<0.001 και βασική γραμμή, εικονικό φάρμακο, και αμφότερες τις ομάδες ραλοξιφένης)<sup>[36]</sup>. Αντίθετα, η CRP μειώθηκε ελαφρώς σε αμφότερες τις ομάδες της ραλοξιφένης (60 mg/ημέρα, -5,6%, 120 mg/ημέρα, -4,3%). Τα ευρήματα ήταν πιο συνεπή όσον αφορά την ομοκυστεΐνη. Η ραλοξιφένη συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική μείωση της ομοκυστεΐνης πλάσματος νηστείας (-8,0%, -5,7%)<sup>[36]</sup>.

Μια άλλη μελέτη από αυτήν την ομάδα επικεντρώθηκε στο αν οι διαφορές στα επίπεδα των φλεγμονωδών κυτοκινών ιντερλευκίνης (IL)-6 και του παράγοντα νέκρωσης όγκων-άλφα (TNF-άλφα) μπορεί να ευθύνονται για τα ανόμοια αποτελέσματα μεταξύ των ραλοξιφένη και HRT, σε σχέση με CRP. Ο παράγοντας TNF-άλφα μειώθηκε και στις ομάδες HRT και των δύο δόσεων ραλοξιφένης, ενώ η IL-6 αυξήθηκε μόνο στην ομάδα HRT<sup>[37]</sup>.



## SERMs και καρδιαγγειακή λειτουργία

Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη, διάρκειας 6 μηνών, όπου χορηγήθηκε 60 mg/ημέρα ραλοξιφένη και εικονικό φάρμακο σε 66 υγιείς μετεμμηνοπauσιακές γυναίκες, χρησιμοποιούθηκε Doppler υπερηχογραφία για να μετρηθεί ο δείκτης παλμικότητας της καρωτιδικής αρτηρίας στη βασική γραμμή και σε διαστήματα 2 μηνών. Σε όλες τις περιπτώσεις που έλαβαν ραλοξιφένη, ο δείκτης παλμού μειώθηκε μετά από 6 μήνες, και όσο υψηλότερη ήταν η τιμή βασικής γραμμής, τόσο μεγαλύτερη ήταν η μείωση<sup>[38]</sup>. Η εμμηνοπαυση σχετίζεται με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αλλοιωμένη αγγειακή αντιδραστικότητα. Αυτό εν μέρει, προκαλείται από εξαρτώμενους από το νιτρικό οξείδιο (NO) μηχανισμούς. Σε μελέτες σε ανθρώπους και ζώα, τα SERMs έχουν δείξει ικανά να αποκαταστήσουν την ενδοθηλιακή λειτουργία με την ενίσχυση της σύνδεσης του NO και με μείωση στο αγγειακό οξειδωτικό στρες. Η ραλοξιφένη διεγείρει την παραγωγή NO στα ανθρώπινα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, όπως αποδεικνύεται από την ενεργοποίηση της ενδοθηλιακής NO συνδεάσης και την αναστολή της έκφρασης των αγγειακών μορίων προσκόλλησης κυττάρου<sup>[39]</sup>. Επιπλέον, η ραλοξιφένη μειώνει βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου, μέσω μηχανισμών εξαρτώμενων τόσο από NO- όσο και από K<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> δίαυλου<sup>[40]</sup>.

Σε μια διπλή-τυφλή μελέτη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο από τους Saitta και συνεργάτες, 90 μετεμμηνοπauσιακές γυναίκες τυχαίοποιηθηκαν για να λάβουν είτε ραλοξιφένη, HRT ή placebo, για 6 μήνες. Σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, τόσο η ραλοξιφένη, όσο και η HRT, συσχετίστηκαν με μειωμένα επίπεδα ενδοθληλίνης-1, αυξημένα επίπεδα προϊόντων διάσπασης του NO, καθώς και με βελτιωμένη αγγειοδιαστολή της βραχιόνιας αρτηρίας. Ωστόσο, η μελέτη αυτή ήταν σχετικά σύντομη και διεξήχθη σε υγιείς γυναίκες, έτσι ώστε οι επιπτώσεις για τις γυναίκες με καρδιακή νόσο να είναι άγνωστες<sup>[41]</sup>. Ο Vogelvang και συνεργάτες ανέφεραν πρόσφατα τα αποτελέσματα από τυχαίοποιημένες μελέτες, που συνέκριναν τις επιπτώσεις των διαφορετικών δόσεων ραλοξιφένης και HRT στην αριστερή κοιλιακή συστολική λειτουργία, σε υγιείς μετεμμηνοπauσιακές γυναίκες. Σε αμφότερες τις μελέτες, η ποσοτική 2 -διαστάσεων και η ηχοκαρδιογραφική μέτρηση Doppler έγιναν αρχικά, μετά από 1 έτος, και μετά από 2 έτη θεραπείας. Καμία από τις θεραπείες δεν είχε οποιαδήποτε επίδραση σε αυτές τις εκτιμήσεις της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Ο δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας και η αιχμή της αορτικής ταχύτητας ροής παρουσίασαν σημαντικές διαφορές στο εσωτερικό των ομάδων από την αρχική τιμή, αλλά δε διέφεραν από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου<sup>[42]</sup>.

Η δρολοξιφένη προκάλεσε αύξηση σε ποσοστό 36% στη σχετιζόμενη με τη ροή διαστολή της βραχιονίου αρτηρίας και η απόλυτη διάμετρος της αρτηρίας αυξήθηκε κατά 43%. Επειδή τα άτομα ήταν υγιείς γυ-

ναίκες και δεν υπήρχε συσχέτιση με τις αλλαγές στα λιπίδια, αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η επίδραση αφορούσε στο επίπεδο του τοιχώματος της αρτηρίας, και όχι δευτερογενώς από τη σχετιζόμενη με τα λιπίδια υποχώρηση της αθηροσκλήρωσης<sup>[27]</sup>.

## SERMs και καρδιαγγειακά συμβάματα

Η ταμοξιφένη χρησιμοποιείται εδώ και χρόνια για την πρόληψη και θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Ωστόσο, ένας αριθμός μελετών για την επικουρική θεραπεία με ταμοξιφένη του καρκίνου του μαστού έχουν αξιολογήσει επιπρόσθετα τα αποτελέσματα της ταμοξιφένης στην καρδιαγγειακή νόσο. Στην ομάδα της «Scottish Cancer Trials Breast Group», η επικουρική θεραπεία με ταμοξιφένη (20 mg/ημέρα έναντι placebo για μέση διάρκεια 5,7 έτη) σε 1312 γυναίκες, που είχαν υποβληθεί σε μαστεκτομή για καρκίνο του μαστού, συσχετίστηκε με χαμηλότερα ποσοστά εμφράγματος του μυοκαρδίου<sup>[43]</sup>. Η αναλογία κινδύνου για τις γυναίκες στην ομάδα ελέγχου ήταν 1,92 (95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0,99-3,73), σε σύγκριση με τις γυναίκες που έλαβαν επικουρική ταμοξιφένη. Στο «National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project» (NSABP)-14, οι γυναίκες με καρκίνο του μαστού σε πρώιμο στάδιο επιλέχθηκαν τυχαία για χορήγηση ταμοξιφένης 20 mg/ημέρα έναντι εικονικού φαρμάκου για 5 χρόνια. Η θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο ήταν χαμηλότερη στην ταμοξιφένη, αλλά χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά από το εικονικό φάρμακο<sup>[44]</sup>.

Η μελέτη «NSABP Breast Cancer Prevention Trial» (BCPT) είναι η μόνη μελέτη πρόληψης για τον καρκίνο που αξιολογεί τις καρδιαγγειακές επιδράσεις της ταμοξιφένης σε γυναίκες με και χωρίς στεφανιαία νόσο<sup>[45,46]</sup>. Σε αυτή τη μεγάλη, τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη των 13.388 γυναικών, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, σε γυναίκες που έλαβαν ταμοξιφένη 20 mg/d, για μια μέση περίοδο παρακολούθησης 49 μήνες, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Τα ευρήματα αυτά ήταν ανεξάρτητα από την προσαρμογή για προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσο. Ο μέσος ετήσιος ρυθμός στεφανιαίας νόσου (θανατηφόρο και μη θανατηφόρο εμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθής στηθάγχη και σοβαρή στηθάγχη) ήταν 2.37/10.000 γυναίκες/έτος για το εικονικό φάρμακο και 2.73/10.000 γυναίκες/έτος για την ταμοξιφένη. Στο σύνολο των τριών αυτών δοκιμών, η θεραπεία με ταμοξιφένη συσχετίστηκε με αυξημένα ποσοστά θρομβοεμβολικών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένων εγκεφαλικό επεισόδιο, πνευμονική εμβολή και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Θρομβοεμβολικά επεισόδια εμφανίσθηκαν συχνότερα σε γυναίκες ηλικίας 50 ετών και άνω, που έκαναν χρήση του φαρμάκου, παρά στις πρώην χρήστες και μπορεί να σχετίζονται με τη μείωση των επιπέδων της αντιθρομβίνης III και σε μικρότερο βαθμό της πρωτεΐνης S.

Η ραλοξιφένη έχει εγκριθεί από τον FDA για την



πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης. Ωστόσο, η ραλοξιφένη μελετήθηκε επίσης για τη δυνατότητά της να επηρεάζει την καρδιαγγειακή νόσο. Στη «Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation» (MORE), μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οι ενέργειες της ραλοξιφένης (60 mg ή 120 mg ημερησίως για 4 χρόνια) για τα καρδιαγγειακά συμβλήματα αξιολογήθηκαν. Σε υποαναλύσεις παρατηρήθηκε μια σημαντική μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων στην ομάδα της ραλοξιφένης, αν και το όφελος περιορίστηκε στις γυναίκες με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως προσδιορίστηκε από την παρουσία δύο ή περισσότερων παραγόντων κινδύνου<sup>47</sup>. Όπως φαίνεται με τις δοκιμές της ταμοξιφένης, η θεραπεία με ραλοξιφένη αυξάνει επίσης τον κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης περίπου δύο έως τρεις φορές. Ο κίνδυνος είναι παρόμοιος με εκείνο που αναφέρθηκε με την HRT.

Μία από τις μεγαλύτερες διεθνείς, προοπτικές, τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτες πρόληψης SERM αξιολόγησε την επίδραση της ραλοξιφένης (60 mg/d) σε 10.000 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο ή με προηγούμενο ιστορικό σοβαρών στεφανιαίων επεισοδίων. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η ραλοξιφένη δεν επέδειξε σημαντική επίδραση στον κίνδυνο πρωτογενούς στεφανιαίου επεισοδίου. Δεν καταγράφηκε σημαντική διαφορά στα ποσοστά θανάτου από οποιαδήποτε αιτία ή εγκεφαλικό επεισόδιο, σύμφωνα με την ανάθεση των ομάδων, αλλά η ραλοξιφένη συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (59 έναντι 39 επεισοδίων, αναλογία κινδύνου 1,49, 95 % διάστημα εμπιστοσύνης, 1,00-2,24, απόλυτη αύξηση του κινδύνου, 0,7 ανά 1.000 γυναίκες/έτος) και φλεβικής θρόμβωσης (103 έναντι 71 επεισοδίων, αναλογία κινδύνου 1,44, 95 % διάστημα εμπιστοσύνης, 1,06-1,95, απόλυτη αύξηση του κινδύνου, 1,2 ανά 1.000 γυναίκες/έτος)<sup>48</sup>.

## Συμπεράσματα

Τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην κατανόηση των δράσεων των SERMs για την καρδιαγγειακή νόσο, την αθηρογένεση, τους κλινικούς δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου και την αγγειακή λειτουργία. Αυτοί οι παράγοντες έχουν υπολιπιδαιμική, αντιθρομβωτική και αντι-φλεγμονώδη δράση. Τα επιδημιολογικά δεδομένα για την ταμοξιφένη, τη θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο και τα τελικά σημεία κινδύνου είναι αντιφατικά. Έτσι, υπάρχει συνεχής ανάγκη για πρόσθετες μελέτες για να εξακριβωθεί κατά πόσον θα υπάρξει μελλοντικός ρόλος των SERMs στην πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων. Οι εκλεκτικοί ρυθμιστές των οιστρογονικών υποδοχέων αντιπροσωπεύουν μια σημαντική τάξη μη ορμονικών παραγόντων. Επειδή η ΟΘ προς το παρόν δεν ενδείκνυται για την πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων

και τα θέματα που σχετίζονται με την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και την ανοχή περιορίζουν τη χρήση της για μη καρδιοχειρουργικές συνθήκες, υπάρχει έντονο ενδιαφέρον για εναλλακτικές μεθόδους. Η επιλεκτική οιστρογονική δράση των SERMs επί του οστού, του μεταβολισμού των λιπιδίων και του αγγειακού ιστού, σε συνδυασμό με τα γενικότερα αποτελέσματα της ανταγωνιστικής οιστρογονικής δράσης επί του μαστού και της μήτρας, κάνει αυτούς τους παράγοντες καλούς υποψήφιους για περαιτέρω κλινική μελέτη<sup>59-61</sup>. Ωστόσο, τα SERMs δεν έχουν προς το παρόν εγκριθεί για κλινική χρήση στην καρδιαγγειακή διαχείριση της νόσου ή την πρόληψη. Ως εκ τούτου, οι κλινικοί γιατροί ενθαρρύνονται να διατηρούν ένα άγρυπνο μάτι για τις εξελίξεις τόσο σε κλινικά όσο και σε βασικά επίπεδα της επιστήμης σε αυτόν τον ταχέως εξελισσόμενο τομέα.

## Βιβλιογραφία

1. Coylewright M, Reckelhoff JF, Ouyang P. Menopause and hypertension: an age-old debate. *Hypertension* 2008; 51:952-959.
2. Yang XP, Reckelhoff JF. Estrogen, hormonal replacement therapy and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20:133-138.
3. Dubey RK, Imthurn B, Barton M, Jackson EK. Vascular consequences of menopause and hormone therapy: importance of timing of treatment and type of estrogen. *Cardiovasc Res* 2005; 66:295-306.
4. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 1991; 325:756-762.
5. Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, et al. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 313:1044-1049.
6. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117:1016-1037.
7. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336:1769-1775.
8. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280:605-613.
9. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-333.
10. Draper MW. The role of selective estrogen receptor modulators (SERMs) in postmenopausal health. *Ann NY Acad Sci* 2003; 373-7.
11. Komm BS, Lyttle CR. Developing a SERM: stringent preclinical selection criteria leading to an acceptable candidate (WAY-140424) for clinical evaluation. *Ann NY Acad Sci* 2001; 949:317-26.
12. Komm BS, Kharode YP, Bodine PV, Harris HA, Miller CP, Lyttle CR. Bazedoxifene acetate: a selective estrogen receptor modulator with improved selectivity. *Endocrinology* 2005; 146:3999-4008.

13. Clarkson TB. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause* 2007; 14:373-84.
14. Isles CG, Hole DJ, Hawthorne VM, Lever AF. Relation between coronary risk and coronary mortality in women of the Renfrew and Paisley survey: comparison with men. *Lancet* 1992; 339:702-6.
15. Li Z, McNamara JR, Fruchart JC, Luc G, Bard JM, Ordovas JM, Wilson PW, Schaefer EJ. Effects of gender and menopausal status on plasma lipoprotein subspecies and particle sizes. *J Lipid Res* 1996; 37:1886-96.
16. Ushioda M, Makita K, Takamatsu K, Horiguchi F, Aoki D. Serum lipoprotein(a) dynamics before/after menopause and long-term effects of hormone replacement therapy on lipoprotein(a) levels in middle-aged and older Japanese women. *Horm Metab Res* 2006; 38:581-6.
17. Poehlman ET, Toth MJ, Ades PA, Rosen CJ. Menopause-associated changes in plasma lipids, insulin-like growth factor I and blood pressure: a longitudinal study. *Eur J Clin Invest* 1997; 27:322-6.
18. Wing RR, Matthews KA, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga PL. Weight gain at the time of menopause. *Arch Intern Med* 1991; 151:97-102.
19. Cho GJ, Lee JH, Park HT, Shin JH, Hong SC, Kim T, Hur JY, Lee KW, Park YK, Kim SH. Postmenopausal status according to years since menopause as an independent risk factor for the metabolic syndrome. *Menopause* 2008; 15:524-9.
20. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, Reid IR. The effect of the anti-estrogen tamoxifen on cardiovascular risk factors in normal postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3191-3195.
21. Decensi A, Bonanni B, Guerrieri-Gonzaga A, et al. Biologic activity of tamoxifen at low doses in healthy women. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1461-1467.
22. Vrbancic D, Reiner Z, Belev B, Plestina S. Changes in serum lipid and lipoprotein levels in postmenopausal patients with node-positive breast cancer treated with tamoxifen. *Tumori* 1998; 84:687-690.
23. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 336:683-690.
24. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998; 279:1445-1551.
25. DeLeo V, LaMarca A, Morgante G, Lanzetta D, Setacci C, Petraglia F. Randomized control study of the effects of raloxifene on serum lipids and homocysteine in older women. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:350-353.
26. Mijatovic V, Van der Mooren MJ, Kenemans P, de Valk-de Roo GW, Netelenbos C. Raloxifene lowers serum lipoprotein(a) in healthy postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison with conjugated equine estrogens. *Menopause* 1999; 6:134-137.
27. Herrington DM, Pusser BE, Riley WA, et al. Cardiovascular effects of droloxifene, a new selective estrogen receptor modulator, in healthy postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1606-1612.
28. Miller ME, Thorpe SL, Dore GM. Influence of hormones on platelet intracellular calcium. *Thromb Res* 1995; 77:515-530.
29. Cushman M, Costantino JP, Tracy RP, et al. Tamoxifen and cardiac risk factors in healthy women. Suggestion of an anti-inflammatory effect. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:255-261.
30. Mannucci PM, Bettiga D, Chantarangkul V, Tripodi A, Sacchini V, Veronesi U. Effect of tamoxifen on measurements of hemostasis in healthy women. *Arch Intern Med* 1996; 156:1806-1810.
31. Chang J, Powles TJ, Ashley SE, et al. The effect of tamoxifen and hormone replacement therapy on serum cholesterol, bone mineral density and coagulation factors in healthy postmenopausal women participating in a randomised, controlled tamoxifen prevention study. *Ann Oncol* 1996; 7:671-675.
32. Decensi A, Bonanni B, Guerrieri-Gonzaga A, et al. Biologic activity of tamoxifen at low doses in healthy women. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1461-1467.
33. Caleffi M, Fentiman IS, Clark GM, et al. Effect of tamoxifen on oestrogen binding, lipid and lipoprotein concentrations and blood clotting parameters in premenopausal women with breast pain. *J Endocrinol* 1988; 119:335-339.
34. Shand B, Gilchrist N, Blackwell T, March R. The hemorheological effects of raloxifene in postmenopausal women with osteoporosis. Results of a 3-year placebo-controlled clinical trial. *Clin Hemorheol Microcirc* 2002; 26:249-255.
35. Mijatovic V, Netelenbos C, Van der Mooren MJ, de Valk-de Roo GW, Jakobs C, Kenemans P. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of raloxifene and conjugated equine estrogen on plasma homocysteine levels in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril* 1998; 70:1085-1089.
36. Walsh BW, Paul S, Wild RA, et al. The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:214-218.
37. Walsh BW, Cox DA, Sashegyi A, Dean RA, Tracy RP, Anderson PW. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in the effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2001; 88:825-828.
38. Setacci C, la Marca A, Agricola E, et al. Effects of the selective estrogen receptor modulator, raloxifene, on carotid artery pulsatility index in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:832-835.
39. Ganz P. Vasomotor and vascular effects of hormone replacement therapy. *Am J Cardiol* 2002; 90:11F-16F.
40. Ogita H, Node K, Asanuma H, et al. Amelioration of ischemia- and reperfusion-induced myocardial injury by the selective estrogen receptor modulator, raloxifene, in the canine heart. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:998-1005.
41. Saitta A, Altavilla D, Cucinotta D, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study on effects of raloxifene and hormone replacement therapy on plasma NO concentrations, endothelin-1 levels, and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:1512-1519.
42. Vogelvang TE, Mijatovic V, Kamp O, et al. Neither long-term treatment with raloxifene nor hormone replacement therapy modulate cardiac function in healthy postmenopausal women: two randomized, placebo-controlled, 2-year studies. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:729-736.
43. McDonald CC, Alexander FE, Whyte BW, et al. Cardiac and vascular morbidity in women receiving adjuvant tamoxifen for breast cancer in a randomised trial. The Scottish Cancer Trials Breast Group. *BMJ* 1995; 311:977-980.
44. Costantino JP, Kuller LH, Ives DG, et al. Coronary heart disease mortality and adjuvant tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:776-782.
45. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National

- Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 1998; 90:1371-1388.
46. Reis SE, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Cardiovascular effects of tamoxifen in women with and without heart disease: breast cancer prevention trial. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Breast Cancer Prevention Trial Investigators. J Natl Cancer Inst 2001; 93:16-21.
47. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. JAMA 2002; 287:847-857.
48. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, McNabb MA, Wenger NK; Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 2006; 355(2):125-37.



# Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών

5<sup>η</sup> Έκδοση

Γεώργιος Π. Λυρίτης



Η πέμπτη έκδοση των «Μεταβολικών Νοσημάτων των Οστών» περιλαμβάνει **αναθεωρημένη ύλη και πολλές προσθήκες** στην προηγούμενη έκδοση. Η νέα αυτή έκδοση των **736 σελίδων** συμπληρώνεται με εκτεταμένη περιγραφή των βασικών γνώσεων για το μυοσκελετικό σύστημα, λεπτομερέστερη αναφορά στις κλινικές εφαρμογές και πρόσφατες βιβλιογραφικές αναφορές που διευκολύνουν την κατανόηση του κειμένου.

Με τον τρόπο αυτό δίνεται ένα επαρκές κατά τη γνώμη μας βοήθημα στους μεταπτυχιακούς φοιτητές και στους κλινικούς ιατρούς. Ένας μεγάλος αριθμός νέων συγγραφέων έχει προστεθεί σε αυτούς της τέταρτης έκδοσης με αποτέλεσμα να υπάρχει η απαραίτητη επιστημονική πολυφωνία στην ανάλυση των γνωστικών αντικειμένων.

## ✓ ΒΑΣΙΚΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

1. Οσσεοβλάστης.
2. Η οσσεοκλάστη.
3. Τα οσσεοκύτταρα.
4. Κολлагόνιο και μη-κολλαγόνικες πρωτεΐνες.
5. Η φυσιολογική αγγείωση των οστών και η νεοαγγείωση των καταγμάτων.
6. Εμβιομηχανική του οστίτη ιστού, των οστών και των καταγμάτων σε πύρωση.
7. Πειραματικά πρότυπα οστεοπόρωσης.
8. Οσπική ανακατασκευή.
9. Πύρωση των καταγμάτων.
10. Σκελετική ανάπτυξη και κορυφαία οσπική μάζα.
11. Μεταβολικά νοσήματα των οστών στην κύηση και γαλουχία.
12. Κλιμακτήριος - Εμμηνόπαυση.
13. Ηλικιοεξαρτώμενη οσπική απώλεια.
14. Ομοιοστασία του ασβεστίου και του μαγνησίου.
15. Μεταβολισμός του φωσφόρου.
16. PTHrP (Parathyroid Hormone-related Peptide).
17. Βιταμίνη D.

## ✓ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΓΙΑ ΤΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

18. Μέθοδος απορροφαιομετρίας διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων Χ.
19. Μέθοδος ποσοτικής υπερηχοτομογραφίας.
20. Μέθοδος ογκομετρικής ποσοπικής υπολογιστικής τομογραφίας.
21. Μέθοδος περιφερικής ποσοπικής υπολογιστικής τομογραφίας.
22. Εφαρμογές του μαγνητικού συντονισμού στην οστεοπόρωση.
23. Δείκτες οσπικού μεταβολισμού.
24. Οσπική ιστομορφομετρία.

## ✓ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

25. Ορισμός και κλινική εικόνα της οστεοπόρωσης.
26. Παθοφυσιολογία της οστεοπόρωσης.
27. Επιδημιολογία της οστεοπόρωσης.
28. Η γενετική της οστεοπόρωσης.
29. Φαρμακευτική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης.
30. Γενικές αρχές της φαρμακευτικής θεραπείας της οστεοπόρωσης.
31. Αντικαταβολική θεραπεία της οστεοπόρωσης.
32. Οστεοαναβολική θεραπεία της οστεοπόρωσης.
33. Αντιοστεοπορωτικά φάρμακα με διπλή δράση.
34. Νεότερες θεραπείες της οστεοπόρωσης.
35. Ασβεστίο και βιταμίνη D για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης.
36. Αρχές χειρουργικής θεραπείας οστεοπορωτικών καταγμάτων.
37. Κυφοπλαστική - Σπονδυλοπλαστική.
38. Προσέλιψη ασθενών στην αντιοστεοπορωτική αγωγή.
39. Οστεοπόρωση στην παιδική ηλικία.
40. Οστεοπόρωση από κορτικοστεροειδή.
41. Οστεοπόρωση σε μεταμοσχευμένους ασθενείς.
42. β-Μεσογειακή αναιμία και οστά.
43. Ανδρική οστεοπόρωση.
44. Δευτεροπαθής οστεοπόρωση.
45. Προεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση.
46. Διατροφή και οσπικός μεταβολισμός.
47. Άσκηση στην οστεοπόρωση και στην πρόληψη των πτώσεων-καταγμάτων.
48. Η σημασία των ορθώσεων στην αντιμετώπιση της οστεοπορωτικής σπονδυλικής στήλης.
49. Γενετικές και αναπτυξιακές παθήσεις του σκελετού.
50. Διαταραχές της ομοιοστασίας του ασβεστίου.
51. Υπερπαραθυρεοειδισμός.
52. Υποοσβεσπαιμία.
53. Ραχίτισμός - Οστεομαλακία.
54. Ηλικιοεξαρτώμενες λειτουργικές επιπτώσεις της έλλειψης της βιταμίνης D.
55. Οσπική νόσος Paget.
56. Χρόνια νεφρική νόσος - Διαταραχές οστών και μετάλλων.
57. Βιολογία της οσπικής μεταστατικής νόσου.
58. Αιματολογικά νοσήματα και οστεοπόρωση.
59. Οσπικός πόνος.
60. Ινώδης δυσπλασία.

## ✓ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

61. Οστεονέκρωση.
62. Διπθητικές παθήσεις των οστών.
63. Αρθριοσκήληρυνση και οσπικός μεταβολισμός.
64. Έκτοπη οστεοποίηση.
65. Νεφρολίθιαση.
66. Διαταραχές της οδοντογένεσης στα μεταβολικά νοσήματα των οστών.
67. Διφωσφορικά και οστεοενοσωμάτωση των οδοντιατρικών εμφυτευμάτων.
68. Φυσιολογία και παθολογία των αρθρώσεων.
69. Μικτές μορφές οστεοπόρωσης και οστεοαρθρίτιδας.
70. Γενετική και οστεοαρθρίτιδα.
71. Σαρκοπενία.
72. Αλγοδυστροφία και περιοχική (παροδική) οστεοπόρωση.

Για περισσότερες πληροφορίες και παραγγελίες παρακαλούμε επικοινωνήστε με:



Υλονόμην



210 2846530



210 2846531



metnos5e@gmail.com

