

# ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΝΩΣΕΩΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ  
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»  
ΕΤΟΣ ΙΔΡΥΣΕΩΣ: 1945

ΑΠΡΙΛΙΟΣ-ΙΟΥΝΙΟΣ 2004  
ΤΟΜΟΣ 66 ΤΕΥΧΟΣ 2

ΕΠΑΙΝΟΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

APRIL-JUNE 2004  
VOLUME 66 NUMBER 2



**NOSOKOMIAKA CHRONIKA**  
Official publication of the Scientific Society  
of Evangelismos Hospital

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ - ΕΚΔΟΤΗΣ  
ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ ΘΕΡΑΠΕΥΤΗΡΙΟΥ  
«Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ», Υψηλάντου 45, 106 76 Αθήνα

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΩΣΕΩΣ ΕΠΙΣΤ/ΚΟΥ  
ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ Κωνσταντίνος

ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΥ Σταυρούλα

ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ

ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

ΤΑΜΙΑΣ

ΚΟΤΣΩΡΗ Αικατερίνη

ΜΕΛΗ

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

ΠΑΡΑΡΑ Μυρσίνη

ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ Δημήτρα

ΣΑΜΑΡΚΟΣ Μιχάλης

ΣΤΑΣΙΝΟΠΟΥΛΟΥ Παναγιώτα

ISSN 0369-5700

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ Κωνσταντίνος

ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΜΑΝΩΛΗΣ Αντώνης

ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

ΒΛΑΧΟΓΙΑΝΝΑΚΟΣ Ιωάννης

ΓΙΑΛΟΥΡΗΣ Αθανάσιος

ΔΙΠΛΑΣ Διονύσιος

ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΥ Σταυρούλα

ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ Δημήτριος

ΚΟΤΣΩΡΗ Αικατερίνη

ΜΑΥΡΟΜΑΤΗΣ Θεόδωρος

ΠΑΡΑΡΑ Μυρσίνη

ΠΕΠΠΑΣ Χρήστος

ΠΕΤΡΑΚΗ Κωνσταντίνα

ΠΛΑΤΣΟΥΚΑ Ευαγγελία

ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ Δημήτρα

ΣΑΜΑΡΚΟΣ Μιχάλης

ΣΤΑΜΑΤΗΣ Δημήτρης

ΣΤΑΣΙΝΟΠΟΥΛΟΥ Παναγιώτα

ΦΙΛΑΔΙΤΑΚΗ Βασιλική

ΧΑΤΖΗΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ Βαλαμάκης

ΕΚΤΥΠΩΣΗ

ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ

Μ. Αυγήρη 12, 153 43 Αγία Παρασκευή, Αθήνα

Τηλ.: 210.6000.643 - Fax: 210.600.22.95

e-mail: techn@hol.gr

Ετήσια συνδρομή εσωτερικού 20 €

Εταιρείες - Οργανισμοί 30 €

Συνδρομές εξωτερικού 35 €

Φοιτητές 10 €

Διεύθυνση υπεύθυνου σύμφωνα με το νόμο:

Κ.Γ. Αλεξόπουλος, Θεραπευτήριο "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

# ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ



ΤΟΜΟΣ 66 ΤΕΥΧΟΣ **2**  
ΑΠΡΙΛΙΟΣ-ΙΟΥΝΙΟΣ 2004

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΜΙΑ ΓΡΗΓΟΡΗ ΜΑΤΙΑ ΣΤΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ	91
ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ	
<b>TCRγδ+ T Λεμφοκύτταρα στις επαναλαμβανόμενες αυτόματες αποβολές αγνώστου αιτιολογίας</b> Αικ. Ψαρρά, Β. Καφιμάλη, Κ. Ταράση, Σ. Δενδρινός, Χ. Αναγνωστάκου, Θ. Αθανασιάδης, Δ. Μπότσης, Γ. Κρεάτσας, Χ. Παπαστεριάδη	92
ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ	
<b>Οστεοπόρωση</b> Γ. Ιωαννίδης, Δ. Βασιλειάδη, Π. Μπομπότη, Ε. Σουβατζόγλου, Ν. Θαλασσινός	98
ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΣΕ ΣΥΝΕΧΕΙΕΣ	
<b>Screening για το καρκίνωμα του προστάτη</b> Κ.Γ. Αλεξόπουλος	124
<b>Η θέση της ριζικής προστατεκτομής στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη</b> Χ. Σύρμος, Π. Παπαδανιήλ	134
ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ	
<b>Αυτοάνοσες εκδηλώσεις σε νεαρό ασθενή με οξεία λοίμωξη από ιό Epstein-Barr</b> Ε. Ανδρεάδης, Μ. Φωτιά, Γ. Βέργος, Δ. Ροντογιάννη, Ε.Ι. Διαμαντόπουλος	144
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ	149
ΛΥΣΕΙΣ	151
THE LANCET	153

## Οδηγίες για τους συγγραφείς

Στις οδηγίες που ακολουθούν ελήφθησαν υπόψη οι τελευταίες υποδείξεις (1997) της Διεθνούς Επιτροπής των Εκδοτών Ιατρικών Περιοδικών (International Committee of Medical Journal Editors - ICM - JE): Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals.

**1.ΕΙΔΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ.** Στα "Νοσοκομειακά Χρονικά" δημοσιεύονται εργασίες πάνω σε θέματα της Ιατρικής και των συναφών κλάδων καθώς και γενικότερα θέματα με ιατρικό ενδιαφέρον. Ειδικότερα:

**Ανασκοπήσεις,** από δύο το πολύ συγγραφείς. Περιέχουν μέχρι 20 δακτυλογραφημένες σελίδες και μέχρι 100 παραπομπές το πολύ.

**Πρωτότυπες εργασίες,** βασικής ή κλινικής έρευνας. Περιέχουν πρωτοδημοσιευόμενα στοιχεία. Απαραίτητη η στατιστική ανάλυση.

**Κλινικές μελέτες,** για την παρουσίαση κλινικής εμπειρίας, μέχρι 15 σελίδες το πολύ και ανάλογη βιβλιογραφία. Στατιστική ανάλυση επιθυμητή.

**Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις,** για σύντομη (6-8 σελίδες) παρουσίαση σπάνιας νόσου ή εκδήλωσης ή ασυνήθους κλινικής πορείας. Η συζήτηση περιορίζεται στην υποστήριξη της παρουσίας και δεν πλατειάζει σε βιβλιογραφική ανασκόπηση.

**Εργαστηριακά διαγνωστικά θέματα,** για παρουσίαση ειδικών τεχνικών ή μεθόδων (μέχρι 15 σελίδες).

**Άρθρα σύνταξης,** για σύντομο σχολιασμό επίκαιρων θεμάτων ή δημοσιευόμενων εργασιών, μετά από επιλογή του συγγραφέα από τη Συντακτική Επιτροπή. Αν εκφράζουν συλλογικά τη Σύνταξη του περιοδικού είναι ανυπόγραφα.

**Επίκαιρα θέματα,** για σύντομη (μέχρι 4-5 σελίδες) αναφορά τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένο θέμα, με πολύ περιορισμένη βιβλιογραφία.

**Γραπτά σεμινάρια, γραπτά συμπόσια, στρογγυλά τραπέζια, κλινικοπαθολογοανατομικές συζητήσεις,** κατά την κρίση της Σύνταξης.

**Ειδικά θέματα,** που αφορούν τις επιστήμες υγείας και δεν κατατάσσονται σε άλλη κατηγορία εργασιών, καθώς και γενικότερου ενδιαφέροντος που άπτονται της ιατρικής, έκτασης μέχρι 15-20 σελίδες.

**Γράμματα αναγνωστών,** πάντοτε ενυπόγραφα και έκτασης 1-2 σελίδων, με κρίσεις για δημοσιευόμενη εργασία ή γενικότερες γνώμες, σύντομες παρατηρήσεις, πρόδρομα αποτελέσματα σε συντομία κ.λπ. Αν αφορούν κρίσεις δημοσιευμένης εργασίας, τίθενται υπόψη του συγγραφέα, που μπορεί να απαντήσει.

## 2. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

- Η γλώσσα των εργασιών αφήνεται στο συγγραφέα, αρκεί να είναι ορθή και ομοιογενής. Πάντως συνιστούμε τη χρήση σωστής δημοτικής.
- Συνίσταται η αποφυγή αναγραφής μεγάλου αριθμού συγγραφέων, ιδιαίτερα στις "Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις", στις οποίες οι συγγραφείς δεν πρέπει να υπερβαίνουν τους πέντε. Όλοι οι εμφανιζόμενοι συγγρα-

φείς μιας εργασίας, ιδίως πρωτότυπης, οφείλουν να έχουν συμβάλει ουσιωδώς στην εκπόνησή της και συγκεκριμένα α) στη σύλληψη, το σχεδιασμό και την εκτέλεσή της, τη συλλογή και επεξεργασία αποτελεσμάτων, και β) στη συγγραφή ή/και επιμέλεια κειμένου. Εξυπακούεται ότι πρέπει να έχουν λάβει γνώση της τελικής μορφής του κειμένου και να έχουν εγκρίνει την υποβολή του προς δημοσίευση. Άλλη συμμετοχή, όπως αυτή της χρηματοδότησης, της συλλογής υλικού ή της γενικής εποπτείας της ερευνητικής ομάδας δεν δικαιολογεί την εμφάνιση ονόματος στη συγγραφική ομάδα. Γ' αυτές τις περιπτώσεις προβλέπεται η δυνατότητα γραπτής αναγνώρισης της όποιου συμβολής, η οποία βεβαίως δημοσιεύεται μαζί με το κείμενο. Η σειρά δημοσίευσης των ονομάτων των συγγραφέων συναποφασίζεται από τους ίδιους.

- Όλες οι εργασίες αποστέλλονται για κρίση σε δύο ανεξάρτητους κριτές και επί διαφωνίας σε τρίτον. Τα ονόματα των κριτών και των συγγραφέων είναι απόρρητα. Η τελική απόφαση για δημοσίευση και ο χρόνος της ανήκει στη Συντακτική Επιτροπή.
- Εάν η εργασία έχει ανακοινωθεί προφορικά ή δημοσιευθεί σε περίληψη (π.χ. πρακτικά συνεδρίων) ή έχει δημοσιευθεί αλλού, αλλά παρουσιάζεται με πρόσθετα ή νεότερα στοιχεία, αυτό υποσημειώνεται στη σελίδα του τίτλου. Θεωρούμε ηθική δέσμευση των συγγραφέων να μην υποβάλλουν εργασία αυτούσια δημοσιευμένη αλλού. Η τελευταία δεν γίνεται δεκτή προς δημοσίευση, εκτός από εξαιρετικές περιπτώσεις κατά την κρίση της Συντακτικής Επιτροπής και με σχετική σημείωση. Η δημοσίευση μιας εργασίας σε ξενόγλωσσο περιοδικό δεν αποκλείει τη δημοσίευσή της στην ελληνική γλώσσα στο παρόν περιοδικό, στο σύνολό της ή μέρος αυτής, φυσικά μετά από τη σχετική διαδικασία κρίσης.
- Πειραματικές κλινικές εργασίες (φάση 1, 2, 3) σε ανθρώπους πρέπει να συνοδεύονται από έγγραφη δήλωση ότι η έρευνα έγινε σύμφωνα με τους διεθνείς δεοντολογικούς κανόνες και τη νομοθεσία (συγκατάθεση ασθενών, έγκριση από επιτροπή δεοντολογίας ή φαρμάκων, έγκριση φαρμάκου από τον ΕΟΦ κ.λπ.).
- Οι εργασίες υποβάλλονται δακτυλογραφημένες σε διπλό διάστημα σε τρία αντίτυπα. Η Σύνταξη του περιοδικού θεωρεί δεδομένο ότι η εργασία είναι σε γνώση και έχει την έγκριση όλων των συγγραφέων και του διευθυντή του τμήματος από το οποίο προέρχεται. Το τυχόν αντίθετο αφορά στις σχέσεις των ενδιαφερομένων και η Συντακτική Επιτροπή (η οποία κρίνει εργασίες και όχι διαπρωσοπικές σχέσεις) δεν έχει καμιά ανάμειξη.
- Οι αναφερόμενες ουσίες πρέπει να αναγράφονται με την κοινόχρηστη ονομασία ή το χημικό όνομα. Για τις μονάδες, ενθαρρύνουμε τη χρήση του διεθνούς *Système International* (SI) - βλ. ΙΑΤΡΙΚΗ 1980, 37:139.

**OWNER - PUBLISHER**  
EVANGELISMOS HOSPITAL SCIENTIFIC SOCIETY  
45, Ipsilantou str., 106 76 Athens

**BOARD OF THE SCIENTIFIC SOCIETY**

**PRESIDENT**  
ALEXOPOULOS Constantine  
**VICE PRESIDENT**  
THEODOROPOULOU Stavroula  
**SECRETARY**  
VASLAMATZIS Michael  
**TREASURER**  
KOTSORI Aekaterini  
**MEMBERS**  
APOSTOLOU Theofanis  
PARARA Myrsini  
RONTOGIANNI Dimitra  
SAMARKOS Michael  
STASINOPOULOU Panayiota

**ISSN 0369-5700**

**EDITOR IN CHIEF**  
ALEXOPOULOS Constantine

**VICE EDITOR IN CHIEF**  
MANOLIS Antonis

**ASSOCIATE EDITOR**  
VASLAMATZIS Michael

**EDITORIAL BOARD**  
APOSTOLOU Theofanis  
DIPLAS Dionysios  
FILADITAKI Vassiliki  
GIALOURIS Athanasios  
CHATZIKONSTANTINOY Valsamakis  
KARAKASIS Dimitrios  
KOTSORI Aekaterini  
MAVROMATIS Theodore  
PARARA Myrsini  
PEPPAS Christos  
PETRAKI Konstantina  
PLATSOUKA Evangelia  
RONTOGIANNI Dimitra  
SAMARKOS Michael  
STAMATIS Dimitrios  
STASINOPOULOU Panayiota  
THEODOROPOULOU Stavroula  
VLACHOGIANNAKOS Ioannis

**PRODUCTION**  
TECHNOGRAMMA  
12, Markou Avgeri str.  
GR-153 43 Ag. Paraskevi  
Tel.: +30 210.6000.643 - Fax: +30 210.600.22.95  
e-mail: techn@hol.gr

Annual subscription in Greece 20 €  
Societies - Organisations 30 €  
Annual subscription for other countries 35 €  
Students 10 €

# NOSOKOMIAKA CHRONIKA



VOLUME 66, NUMBER **2**  
APRIL-JUNE 2004

## CONTENTS

A QUICK LOOK AT NOSOKOMIAKA CHRONIKA	91
CLINICAL-LABORATORY STUDY	
<b>TCR<math>\gamma</math><math>\delta</math>+ T lymphocytes in unexplained recurrent spontaneous abortions</b>	
A. Psarra, V. Kapsimali, K. Tarassi, S. Dendrinis, C. Anagnostakou, Th. Athanassiades, D. Botsis, G. Kreatsas, C. Papasteriadi	92
SYMPOSIA	
<b>Osteoporosis</b>	
G. Ioannides, D. Vassiliades, P. Boboti, E. Souvatzoglou, N. Thalassinis	98
SEMINARS	
<b>Screening for prostate cancer</b>	
C.G. Alexopoulos	124
<b>The role of radical prostatectomy in the treatment of prostate cancer</b>	
C. Syrmos, P. Papadaniel	134
CASE REPORT	
<b>Autoimmune reactions in a young patient with Epstein-Barr infection</b>	
E. Andreadis, M. Fotia, G. Vergos, D. Rontogianni, E.J. Diamantopoulos	144
CONTINUING MEDICAL EDUCATION	149
THE LANCET	153

## Οδηγίες για τους συγγραφείς

---

**ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:** Το χειρόγραφο πρέπει να έχει:

1. Σελίδα τίτλου, με τον τίτλο της εργασίας (μέχρι 15 λέξεις), τα ονόματα των συγγραφέων και σε υποσημείωση το τμήμα από το οποίο προέρχεται, τη θέση ή τον ανώτερο ακαδημαϊκό τίτλο κάθε συγγραφέα και τυχόν υποσημείωση για το εάν η εργασία έχει ανακοινωθεί ή δημοσιευθεί σε περίληψη αλλού (βλ. παραπάνω). Να σημειώνεται ο υπεύθυνος της αλληλογραφίας και τα τηλέφωνα του.
2. Σελίδα περίληψης στα ελληνικά με τις λέξεις ευρετηρίου (key words).
3. Το κείμενο της εργασίας με κατάλληλο χωρισμό σε διάφορα «κεφάλαια».
4. Σελίδα με την αγγλική περίληψη, με τον τίτλο της εργασίας και τα ονόματα των συγγραφέων στα αγγλικά, με τη μορφή abstract (μέχρι 300 λέξεις), δομημένου με συγκεκριμένο τρόπο: background, material and methods, results, conclusions.
5. Βιβλιογραφία με το σύστημα Vancouver: Ο κατάλογος δεν είναι αλφαβητικός αλλά με τη σειρά που οι παραπομπές ευρίσκονται στο κείμενο. Στο κείμενο αναφέρονται με τον αριθμό του καταλόγου και όχι με όνομα συγγραφέα. Για άρθρα περιοδικών, τα επώνυμα των συγγραφέων γράφονται μέχρι τρία – τα παραπάνω γράφονται et al ή κ.ά. (με τα αρχικά χωρίς τελείες) – ο τίτλος του άρθρου, το περιοδικό γραμμένο με τη διεθνή μορφή σύντμησης όπως στο Index Medicus, η χρονολογία, ο αριθμός τόμου και η πρώτη και τελευταία σελίδα του άρθρου (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. JAMA 1988, 215: 101-103). Για μονογραφία, το όνομα, ο τίτλος, ο εκδότης, ο τόπος και το έτος έκδοσης (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. Saunders Co, London, 1988). Για κεφάλαιο βιβλίου, τα ονόματα, ο τίτλος του κεφαλαίου, ο τίτλος του βιβλίου, ο επιμελητής σύνταξης (editor), ο εκδότης, ο τόπος και το έτος έκδοσης (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. In: Practice of Surgery, H. Kim, ed, Saunders Co, London 1988). Οι βιβλιογραφικές παραπομπές θα πρέπει να μπορούν να ελεγχθούν από τον κριτή και - κυρίως - από τον αναγνώστη. Έτσι, εάν η βιβλιογραφική αναφορά ευρίσκεται σε άρθρο, βιβλίο κ.λπ. που δεν συμβουλευθήκε άμεσα ο συγγραφέας αλλά αναφέρεται αλλού, ιδιαίτερα

για παλιά ή δυσεύρετα στοιχεία, τότε δεν αναγράφεται σαν ξεχωριστή αναφορά διογκώνοντας άσκοπα και τεχνητά το βιβλιογραφικό πίνακα, αλλά αποδίδεται στο στοιχείο που άμεσα μελέτησε ο συγγραφέας (π.χ. “ο Crohn το 1932 ανέφερε<sup>10</sup>” - όπου 10 είναι το άρθρο του Smith που πράγματι συμβουλεύτηκε ο συγγραφέας). Ιδιαίτερη σύσταση γίνεται για τη χρησιμοποίηση και της ελληνικής βιβλιογραφίας που είναι ήδη αρκετά πλούσια.

6. Πίνακες και σχήματα σε ξεχωριστή σελίδα το καθένα, σε τρία αντίτυπα, με διαδοχική αρίθμηση και σύντομη επεξήγηση. Πίνακες δακτυλογραφημένοι σε διπλό διάστημα χωρίς διαχωριστικές γραμμές, σχήματα με σινική μελάνη.
7. Φωτογραφίες καλής ποιότητας σε στιλπνό χαρτί. Πίσω από τη φωτογραφία σημειώνεται με μαλακό μολύβι βέλος που δείχνει το πάνω μέρος και ο αύξων αριθμός και σε αυτοκόλλητο τα ονόματα των συγγραφέων της εργασίας. Σε ξεχωριστή σελίδα γράφονται οι υπότιτλοι των φωτογραφιών κατά σειρά. Συνιστούμε τη χρησιμοποίηση των τελείως απαραίτητων για κάθε περίπτωση φωτογραφιών, το μέγεθος των οποίων στην τελική εκτύπωση ανήκει στην κρίση του υπεύθυνου έκδοσης. Σημειώνεται ότι κατά τη δημοσίευση φωτογραφίας ασθενούς θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε να μην αποκάλυπτεται η ταυτότητα του ατόμου. Το ονοματεπώνυμο σε καμιά περίπτωση δεν πρέπει να αναγράφεται (π.χ. σε ακτινογραφίες, κ.λπ.), ενώ στις δημοσιευόμενες φωτογραφίες η απλή επικάλυψη των οφθαλμών δεν αποτελεί επαρκή διαφύλαξη της ανωνυμίας του εικονιζόμενου προσώπου.

### ΔΙΟΡΘΩΣΕΙΣ-ΑΝΑΤΥΠΑ

Ο υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας κάνει την τελευταία διόρθωση του δοκιμίου κατά την οποία αποκλείονται μεταβολές ή προσθήκες στην εργασία. Η διόρθωση αυτή πρέπει να γίνεται σε 2-3 ημέρες και να επιστρέφεται με την τυχόν αίτηση ανατύπων, τα έξοδα των οποίων βαρύνουν τους συγγραφείς και καθορίζονται από τον εκδότη, χωρίς ανάμειξη της Σύνταξης.

## **ΜΙΑ ΓΡΗΓΟΡΗ ΜΑΤΙΑ ΣΤΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ**

Στο σημερινό τεύχος των Ν.Χ. -το 2ο για το 2004- μπορείτε μεταξύ άλλων να διαβάσετε:

- Ένα εκτενές γραπτό Συμπόσιο που προσεγγίζει ένα θέμα για το οποίο πολλοί μιλούν αλλά όλοι -οι μη ειδικοί- αισθανόμαστε ότι θα εξακολουθούμε να έχουμε ερωτήματα: την οστεοπόρωση. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην αξιολόγηση των ευρημάτων της μέτρησης οστική πυκνότητας καθώς και στους τρόπους θεραπευτικής προσέγγισης.

- Πώς η λοίμωξη από ιό Epstein-Barr σε ένα νέο άτομο συνοδεύτηκε από ασυνήθιστες αυτοάνοσες εκδηλώσεις.

- Κατά πόσον μπορεί να ενέχονται ανοσολογικοί μηχανισμοί στις επαναλαμβανόμενες αυτόματες αποβολές αγνώστου αιτιολογίας.

- Και τέλος η συνέχεια του "σήριαλ" -ή ακριβέστερα σεμιναρίου σε συνέχειες- που αφορά τον καρκίνο του προστάτη. Σε τούτο το τεύχος μπορείτε να πληροφορηθείτε τις σύγχρονες απόψεις πάνω στην αξία της εργαστηριακής διερεύνησης ασυμπτωματικών ατόμων καθώς και τη θέση της ριζικής προστατεκτομής στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη. Και τα δύο θέματα έχουν κάποια αμφιλεγόμενα σημεία και επομένως είναι πολύ χρήσιμη κάθε εμπεριστατωμένη παρουσίασή τους.

Αυτά για τώρα. Ραντεβού στο επόμενο τεύχος των Ν.Χ.

**A. Γ. Γ.**

## TCR $\gamma\delta$ + T Λεμφοκύτταρα στις επαναλαμβανόμενες αυτόματες αποβολές αγνώστου αιτιολογίας

Αικ Ψαρρά<sup>1</sup>, Β Καφιμάλη<sup>1</sup>, Κ Τaráση<sup>1</sup>, Σ Δενδρινός<sup>2</sup>, Χ Αναγνωστάκου<sup>1</sup>,  
Θ Αθανασιάδης<sup>1</sup>, Δ Μπότσης<sup>2</sup>, Γ Κρεάτσας<sup>2</sup>, Χ Παπαστεριάδη<sup>1</sup>

### SUMMARY

**PSARA AIK, KAPSIMALI V, TARASSI K, DENDRINOS S, ANAGNOSTAKOU C, ATHANASIADES T, BOTSIS D, KREATSAS J, PAPASTERIADI X. TCR $\gamma\delta$ + T lymphocytes in unexplained recurrent spontaneous abortions.** It is generally accepted that the immune system and cellular immunity in particular are involved in the mechanisms affecting the outcome of gestation. In order to evaluate a putative role of lymphocytes in the immunological mechanisms of unexplained recurrent spontaneous abortions (URSA), peripheral blood lymphocyte subpopulations in 244 women with URSA and 44 controls were studied. Direct immunofluorescence in whole blood with the appropriate combinations of monoclonal antibodies and flow cytometry was used. The study showed: a) a statistically significant increase of the mean CD4/CD8 ratio ( $2.12\pm 0.84$  vs  $1.85\pm 0.63$ ,  $p=0,039$ ); b) a statistically significant decrease of the mean value of the percentage of CD5+CD19+ lymphocytes ( $0.4\pm 0.6$  vs  $1.4\pm 0.78$ ,  $p<0.0001$ ); and c) a statistically significant increase of the percentage of T lymphocytes expressing TCR $\gamma\delta$  ( $4.68\pm 3.19$  vs  $2.61\pm 1,19$ ,  $p<0,0001$ ). It should be noted that a statistically significant high number of women with URSA (72/195, 36.9%) showed an increased percentage of TCR $\gamma\delta$  ( $> 5\%$ , where 5 equals the mean value + 2 standard deviations (SD) of the mean value of controls), whereas such a high percentage was not found in any control subject. It seems that women who experienced URSA comprise a heterogeneous population, as far as immunological parameters are concerned. At least in a subgroup of them, TCR $\gamma\delta$  T cells could be considered to play a role in the immune pathogenesis of fetal loss. *Nosokomiaka Chronika*, **66**, 92-97, 2004.

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Είναι γενικά αποδεκτό ότι το ανοσιακό σύστημα και η κυτταρική ανοσία ειδικότερα συμμετέχουν στους μηχανισμούς, που επηρεάζουν την έκβαση της κύησης. Μελετήθηκαν οι υποπληθυσμοί των λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος σε 244 γυναίκες με επαναλαμβανόμενες αποβολές αγνώστου αιτιολογίας (ΕΑΑΑ) και 44 φυσιολογικά άτομα, με σκοπό την διερεύνηση του δυναμικού ρόλου των λεμφοκυττάρων στους ανοσιακούς μηχανισμούς των ΕΑΑΑ. Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος του άμεσου ανοσοφθορισμού σε πλήρες αίμα με τους κατάλληλους συνδυασμούς μονοκλωνικών αντισωμάτων και μέτρηση σε κυτταρομετρητή ροής. Η μελέτη έδειξε: α) στατιστικά σημαντική αύξηση του λόγου C04/CD8 ( $2,12\pm 0,84$  vs  $1,85\pm 0,63$ ,  $p=0,039$ ), β) στατιστικά σημαντική ελάττωση της μέσης τιμής του ποσοστού των CD5+CD19+ λεμφοκυττάρων ( $0,4\pm 0,6$  vs  $1,4\pm 0,78$ ,  $p<0.0001$ ), γ) στατιστικά σημαντική αύξηση του ποσο-

<sup>1</sup>Τμήμα Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας, Γ.Ν.Α. "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ",

<sup>2</sup>Β' Γυναικολογική και Μαιευτική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

στού των Τ λεμφοκυττάρων, που εκφράζουν TCRγδ ( $4,68 \pm 3,19$  vs  $2,61 \pm 1,19$ ,  $p < 0,0001$ ). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στατιστικά σημαντικός υψηλός αριθμός γυναικών με ΕΑΑΑ (72/195, 36,9%), παρουσίασε αυξημένο ποσοστό TCRγδ Τ κύτταρων (5%, όπου 5 ισούται με τη μέση τιμή + 2 τυπικές αποκλίσεις της μέσης τιμής των φυσιολογικών μαρτύρων), ενώ ένα τόσο υψηλό ποσοστό δεν παρατηρήθηκε σε κανένα φυσιολογικό μάρτυρα. Φαίνεται ότι οι γυναίκες με ΕΑΑΑ αποτελούν μια ετερογενή ομάδα, όσον αφορά τις ανοσολογικές παραμέτρους. Τουλάχιστον σε μια υποομάδα από αυτές, τα TCRγδ Τ κύτταρα πιθανόν να παίζουν κάποιο ρόλο στην ανοσοπαθογένεια της απώλειας του εμβρύου. **Νοσοκ. Χρονικά, 66, 92-97, 2004.**

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γενικά αποδεκτό ότι το ανοσιακό σύστημα και ιδιαίτερα το κυτταρικό σκέλος της ανοσιακής απάντησης, εμπλέκεται στους μηχανισμούς που επηρεάζουν την πορεία της κύησης. Για να είναι επιτυχής η εγκυμοσύνη θεωρείται απαραίτητο ο μητρικός οργανισμός να αναγνωρίζει εμβρυϊκά αντιγόνα πατρικής προέλευσης και να αντιδρά έναντι αυτών αποτελεσματικά. Σύμφωνα με νεότερα δεδομένα το ανοσιακό σύστημα της μητέρας αναγνωρίζει το κύημα ως "ημι-αλλομόσχευμα" και προκαλεί ειδική μη βλαπτική όμως για το έμβρυο και τον πλακούντα ανοσιακή απάντηση. Αρχικά εμφανίζεται μια αντίδραση απόρριψης κατά του κήματος τύπου TH1 κατά την οποία εκκρίνονται IL-2, IFN-γ και TNFα, κυτταροκίνες που είναι χρήσιμες για την εγκατάσταση του κήματος. Πολύ σύντομα όμως η αντίδραση αυτή μεταστρέφεται σε TH2 απάντηση ή "αντίδραση διευκόλυνσης", κατά την οποία παράγονται IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, TGF-β κυτταροκίνες και άλλοι αυξητικοί παράγοντες. Η αντίδραση αυτή βοηθάει την αύξηση του πλακούντα, προστατεύει το έμβρυο και ευοδώνει την πορεία της κύησης (1-3).

Οι επαναλαμβανόμενες αυτόματες αποβολές αγνώστου αιτιολογίας (ΕΑΑΑΑ) αποτελούν συχνή επιπλοκή της εγκυμοσύνης και σε 30-50% των περιπτώσεων τα αίτια παραμένουν αδιευκρίνιστα. Ανοσολογικοί μηχανισμοί έχουν ενοχοποιηθεί σε μεγάλο ποσοστό αυτών των περιπτώσεων (4). Διάφορα μοντέλα έχουν προταθεί για την ερμηνεία των ΕΑΑΑΑ, στα οποία εμπλέκονται και οι λεμφοκυτταρικοί υποπληθυσμοί, όχι μόνο στους εμβρυομητρικούς ιστούς (τροφωβλάστη, φθαρτός) αλλά και την κυκλοφορία του αίματος (5).

Ένας τέτοιος πληθυσμός είναι τα Τ λεμφοκύτταρα, που εκφράζουν τον γδ υποδοχέα (TCRγδ). Τα κύτταρα αυτά αποτελούν ελάχισονα πληθυσμό στα λεμφικά όργανα και στο περιφερικό αίμα. Εντοπίζονται κυρίως σε επιθηλιακούς ιστούς (π.χ. δέρμα, έντερο, πνεύμονες, μήτρα), όπου κατά κύριο λόγο συμμετέχουν σε μηχανισμούς ανοσολογικής επιτήρησης

και στην πρωτογενή ανοσιακή απάντηση. Η λειτουργία τους, παρόλο που δεν έχει απολύτως διευκρινιστεί, φαίνεται ότι μοιάζει με αυτή των κυττάρων της φυσικής ανοσίας (π.χ. μακροφάγα, NK κύτταρα). Αναγνωρίζουν δομές, που προέρχονται από μικροοργανισμούς και καταπονημένα (stressed) κύτταρα και όχι από φυσιολογικά κύτταρα, αλλά ο τρόπος με τον οποίο αναγνωρίζουν το "ξένο" διαφέρει από τον κλασικό τρόπο, που χρησιμοποιούν τα αβ+ Τ λεμφοκύτταρα. Βιβλιογραφικά δεδομένα αναφέρουν ότι τα γδ+ Τ κύτταρα μπορεί να συμμετέχουν στην ειδική ανοσιακή απάντηση οργάνων, ενώ πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι διαθέτουν ενδογενή κυτταρολυτική δραστηριότητα. Επίσης συσχετίζονται με αυτοάνοσα νοσήματα και χρόνιες λοιμώξεις, όπου είτε προκαλούν ιστική καταστροφή και συμμετέχουν στην ανοσοπαθογένεια της νόσου, είτε παίζουν προστατευτικό ρόλο (6).

Ένας άλλος πληθυσμός κυττάρων είναι τα CD5+ Β λεμφοκύτταρα, τα οποία αποτελούν ευδιάκριτη κυτταρική σειρά, προερχόμενη (οντογενετικά) από ξεχωριστή οδό ανάπτυξης και διαφοροποίησης. Εμφανίζονται πρώιμα στην οντογένεση, εκκρίνουν φυσικά αυτοαντισώματα και συσχετίζονται με γενετική προδιάθεση για αυτοάνοση και ογκογένεση (7).

Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί ο δυνητικός ρόλος των κυττάρων του ανοσιακού συστήματος στις ΕΑΑΑΑ, με έμφαση κυρίως στα γδ+Τ λεμφοκύτταρα και στα CD5+ Β λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος. Τα γδ+ Τ και τα CD5+ Β κύτταρα θεωρούνται κύτταρα της φυσικής ανοσιακής απάντησης.

## ΑΤΟΜΑ ΠΟΥ ΜΕΛΕΤΗΘΗΚΑΝ-ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν οι ακόλουθες ομάδες γυναικών:

- 1) 244 γυναίκες με ΕΑΑΑΑ (ηλικίας 26-39 ετών), που αναφέρουν στο ιστορικό τους τουλάχιστον 2 αυτόματες αποβολές πριν από την 20η εβδομάδα κύησης. Από την ομάδα αυτή αποκλείστηκαν οι γυναίκες με τις γνωστές αιτίες αυτόματων αποβολών δηλαδή γενετικοί, ανατομικοί, λοιμώδεις, εν-



δοκρινικοί, μεταβολικοί παράγοντες. Δείγματα αίματος ελήφθησαν 1-12 μήνες μετά την απώλεια του εμβρύου.

2) 44 γυναίκες ηλικίας 23-42 ετών ως φυσιολογικοί μάρτυρες.

Καμία από τις γυναίκες που μελετήθηκαν δεν ήταν έγκυος κατά την αιμοληψία.

Η ανάλυση των λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών έγινε σε κυτταρομετρητή ροής EPICS XL (Coulter Beckman). Σε όλα τα δείγματα προσδιορίστηκαν τα ποσοστά:

α) των CD3+ T και των υποομάδων CD3+CD4+ T βοηθητικών/επαγωγικών και CD3+CD8+ T κατασταλικών/κυτταρολυτικών λεμφοκυττάρων

β) των CD3+γδ+T λεμφοκυττάρων

γ) των CD19+ B, CD5+CD19+ λεμφοκυττάρων και δ) των NK (CD3-CD16/CD56+) φυσικών κυτταροκτόνων κυττάρων.

Για την προετοιμασία των δειγμάτων χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος του διπλού ανοσοφθορισμού σε πλήρες αίμα. Χρησιμοποιήθηκαν επίσης μονοκλωνικά αντισώματα συνδεδεμένα με FITC και φυκοερυθρίνη, εμπορικά παρεχόμενα από τις εταιρίες Beckman Coulter και Becton Dickinson.

### Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (SD). Η υπόθεση της κανονικότητας ελέγχθηκε με χρήση διαγραμμάτων κανονικότητας και τη στατιστική δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov με επίπεδο σημαντικότητας Lilliefors. Η στατιστική σημασία εκτιμήθηκε με το Mann-Whitney U-test. Για την ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε η

δοκιμασία  $\chi^2$ . Τιμές πιθανοτήτων  $<0,05$  θεωρήθηκαν ως στατιστικά σημαντικές.

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

α) Το ποσοστό των ολικών T λεμφοκυττάρων (CD2+, CD3+) και των NK κυττάρων (CD3-CD16/CD56+) δεν παρουσίασε μεταβολή στις γυναίκες με ΕΑΑΑΑ. Μια μικρή αύξηση του ποσοστού των CD3+CD4+ T και μια μικρή ελάττωση του ποσοστού των CD3+CD8+ T λεμφοκυττάρων σημειώθηκε στην ομάδα των γυναικών με ΕΑΑΑΑ σε σύγκριση με τους μάρτυρες, μεταβολές που δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές. Παρατηρήθηκε όμως στατιστικώς σημαντική αύξηση του λόγου CD4/CD8 στις γυναίκες με ΕΑΑΑΑ σε σύγκριση με τους μάρτυρες ( $2,12 \pm 0,84$  vs  $1,85 \pm 0,62$ ,  $p=0,029$ ) (Πίνακας I, Εικόνα 1).

β) Το ποσοστό των ολικών B λεμφοκυττάρων (CD19+) δεν μεταβλήθηκε στις γυναίκες με ΕΑΑΑΑ, ενώ το ποσοστό των CD5+ B λεμφοκυττάρων (CD5+CD19+) παρουσίασε στατιστικώς σημαντική ελάττωση σε σύγκριση με τους μάρτυρες ( $0,4 \pm 0,6$  vs  $1,4 \pm 0,8$ ,  $p<0,0001$ ). Όμως σε κάποια μεμονωμένα περιστατικά (4/197) παρατηρήθηκε υψηλό ποσοστό CD5+CD19+ B λεμφοκυττάρων (3%, όπου 3 ισούται με τη μέση τιμή +2SD της μέσης τιμής των ΦΜ) (Πίνακας II, Εικόνα 2).

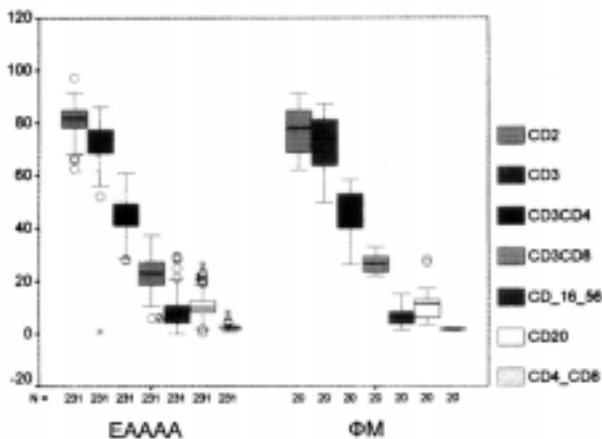
γ) Όσον αφορά τα γδ+ T λεμφοκύτταρα (μέση τιμή), παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στις γυναίκες με ΕΑΑΑΑ σε σύγκριση με τους μάρτυρες ( $4,7 \pm 3,2$  vs  $2,6 \pm 1,1$ ,  $p=0,0001$ ) (Πίνακας III και IV, Εικόνα 3). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι σημαντικός αριθμός γυναικών (72/195, ποσοστό 36,9%) παρουσίασε υψηλό ποσοστό γδ+ T λεμφοκυττάρων (5%, όπου

**ΠΙΝΑΚΑΣ I.** Υποπληθυσμοί T λεμφοκυττάρων σε γυναίκες με ΕΑΑΑΑ και σε φυσιολογικούς μάρτυρες

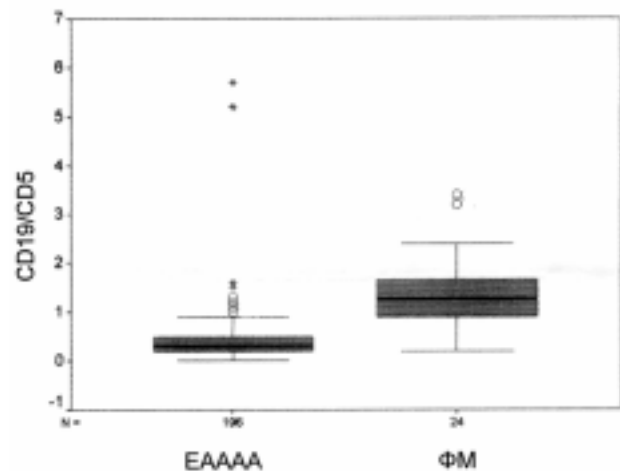
Υποπληθυσμοί Λεμφοκυττάρων	Γυναίκες με ΕΑΑΑΑ % (μέση τιμή ±SD)	Φυσιολογικοί μάρτυρες % (μέση τιμή ±SD)	Στατιστική Σημαντικότητα (P)
CD2+	81,4±5,1	79,3±9,2	NS
CD3+	72,7±7,7	73,5±8,4	NS
CD3+CD4+	45,3±6,6	44,9±8,2	NS
CD3+CD8+	23,3±5,8	24,8±6,1	NS
CD3-CD16/56+	8,4±5,3	7,5±4,4	NS
CD4/CD8	2,12±0,84	1,85±0,62	0,029

**ΠΙΝΑΚΑΣ II.** Υποπληθυσμοί B λεμφοκυττάρων σε γυναίκες με ΕΑΑΑΑ και σε φυσιολογικούς μάρτυρες

Υποπληθυσμοί Λεμφοκυττάρων	Γυναίκες με ΕΑΑΑΑ % (μέση τιμή ±SD)	Φυσιολογικοί μάρτυρες % (μέση τιμή ±SD)	Στατιστική Σημαντικότητα (P)
CD19+	10,6±3,8	11,4±6,0	NS
CD5+CD19+	0,4±0,6	1,4±0,8	<0,0001



**Εικόνα 1.** Απεικόνιση boxplot των λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών σε γυναίκες με ΕΑΑΑΑ και σε φυσιολογικούς μάρτυρες.



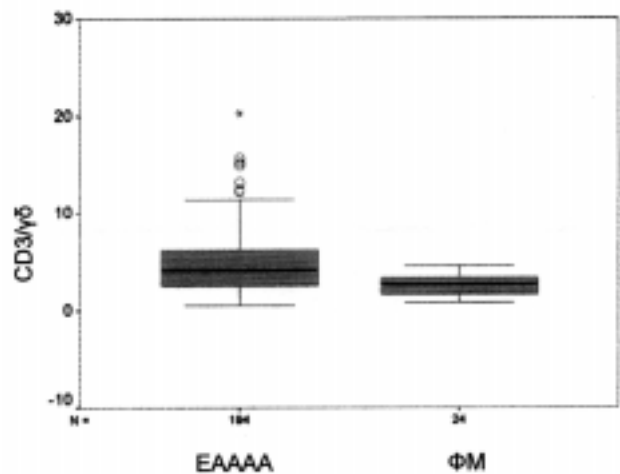
**Εικόνα 2.** Απεικόνιση boxplot των CD5+ B λεμφοκυττάρων σε γυναίκες με ΕΑΑΑΑ και σε φυσιολογικούς μάρτυρες.

**ΠΙΝΑΚΑΣ III.** TCRγδ+ T λεμφοκύτταρα σε γυναίκες με ΕΑΑΑΑ και σε φυσιολογικούς μάρτυρες

Ομάδα	TCRγδ+ T λεμφοκύτταρα % (μέση τιμή ±SD)
Γυναίκες με ΕΑΑΑΑ	4,7±3,2
Φυσιολογικοί μάρτυρες	2,6±1,1
Στατιστική σημαντικότητα (p)	0,001

**ΠΙΝΑΚΑΣ IV.** TCRγδ+ T λεμφοκύτταρα σε γυναίκες με ΕΑΑΑΑ και σε φυσιολογικούς μάρτυρες

Ομάδα	TCRγδ+ T λεμφοκύτταρα % (διάμεση τιμή)
Γυναίκες με ΕΑΑΑΑ	4,5
Φυσιολογικοί μάρτυρες	2,65
Στατιστική σημαντικότητα (p)	0,001



**Εικόνα 3.** Απεικόνιση boxplot των TCRγδ+ T λεμφοκυττάρων σε γυναίκες με ΕΑΑΑΑ και σε φυσιολογικούς μάρτυρες.

ισούται με τη μέση τιμή +2SD της μέσης τιμής των ΦΜ), ενώ στις μάρτυρες δεν βρέθηκε τέτοια τιμή ( $\chi^2$ ,  $p=0.00028$ ).

**ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

Τα τελευταία χρόνια η σχέση μεταξύ ανοσιακού συστήματος και εγκυμοσύνης έχει αποτελέσει αντικείμενο έντονου ενδιαφέροντος. Οι περισσότερες μελέτες βασίζονται στο μοντέλο του εμβρυϊκού αλλομοσχεύματος και αφορούν κυρίως τον έλεγχο των μεταβολών της ειδικής ανοσιακής απάντησης της εγκύου. Αντιθέτως, βιβλιογραφικά δεδομένα, τα οποία αναφέρονται στη σχέση της φυσικής ανοσίας με τις

εμβρυομητρικές αλληλεπιδράσεις και την εξέλιξη της εγκυμοσύνης, είναι περιορισμένα.

Στο γενικότερο πλαίσιο της διερεύνησης των ανοσιολογικών παραμέτρων στις γυναίκες με ΕΑΑΑΑ, μελετήθηκαν οι λεμφοκυτταρικοί υποπληθυσμοί με έμφαση στα CD5+ B και στα γδ+ T λεμφοκύτταρα. Σε μια προηγούμενη μελέτη οι Roberts et al. (8) αναφέρουν αυξημένο ολικό αριθμό CD5+CD20+ B λεμφοκυττάρων στις γυναίκες με ΕΑΑΑΑ σε σύγκριση με φυσιολογικούς μάρτυρες καθώς και με εγκυμονούσες γυναίκες. Στη μελέτη αυτή που αφορά μικρό αριθμό

περιστατικών [11] δεν δίνονται στοιχεία για τα ποσοστά των CD5+CD20+ B λεμφοκυττάρων. Η παρούσα μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντική ελάττωση του ποσοστού των CD5+CD19+ στις γυναίκες με ΕΑΑΑΑ σε σύγκριση με τους μάρτυρες (Σημειώτεον ότι ο ίδιος λεμφοκυτταρικός υποπληθυσμός ορίζεται ως CD5+CD20+ ή CD5+CD19+). Μόνο σε 2 γυναίκες βρέθηκε υψηλό ποσοστό CD5+CD19+ κυττάρων.

Η αύξηση του αριθμού ή του ποσοστού των CD5+CD20+ κυττάρων μπορεί να αποδοθεί σε αυτοάνοσο μηχανισμό που οδηγεί σε απώλεια του εμβρύου, καθώς είναι γνωστό ότι τα CD5+CD20+ κύτταρα μπορεί να εμπλέκονται στην ανάπτυξη αυτοάνοσου νοσήματος. Όμως στην πλειονότητα των γυναικών με ΕΑΑΑΑ, στην παρούσα μελέτη, βρέθηκε ελαττωμένο ποσοστό CD5+CD19+ B κυττάρων, αποδιδόμενο στην αποτυχία της εγκυμοσύνης.

Τα γδ+ T λεμφοκύτταρα αποτελούν ελάχισονα υποπληθυσμό των T κυκλοφορούντων κυττάρων και τόσο η λειτουργία τους όσο και η ειδικότητά τους δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως. Φαίνεται όμως ότι αποτελούν κύτταρα κυρίως της φυσικής ανοσίας και συμμετέχουν και σε μη ανοσολογικούς μηχανισμούς για τη διατήρηση της ιστικής ακεραιότητας.

Είναι γνωστό ότι κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης διεγείρεται η μητρική φυσική (μη ειδική) ανοσιακή απάντηση. Διάφορες μελέτες που έχουν γίνει αφορούν μακροφάγα, κοκκιοκύτταρα και NK κύτταρα (9-12) αλλά δεν αναφέρονται ιδιαίτερα στα γδ+ T κύτταρα αν και αυτά ανήκουν στους κύριους κυτταρικούς πληθυσμούς που διηθούν το φθαρτό.

Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι στις γυναίκες με ΕΑΑΑΑ παρατηρείται υψηλό ποσοστό γδ+ T λεμφοκυττάρων και όπως προκύπτει από τη βιβλιογραφία η παράμετρος αυτή δεν έχει εκτιμηθεί σε αντίστοιχα περιστατικά. Αυξημένα γδ+ T κύτταρα έχουν βρεθεί στο αρθρικό υγρό των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα στη χρόνια φάση, υποδεικνύοντας το ρόλο των κυττάρων αυτών στην παθογένεια της νόσου (13). Σε μια άλλη μελέτη (14) πολύ αυξημένα γδ+ T κύτταρα παρατηρήθηκαν τόσο στο ενδομήτριο όσο και στο έκτοπο ενδομήτριο ασθενών με ενδομητρίωση και αδενομύωση. Είναι γενικά δύσκολο να εξηγηθεί ο ρόλος των γδ+ T κυττάρων στις ΕΑΑΑΑ. Πιθανώς τα κύτταρα αυτά, μέσω αναγνώρισης αντιγόνων (π.χ. υπεραντιγόνα) ή μέσω έκφρασης κυτταροκινών, να προκαλούν υπερδραστικότητα της φυσικής ανοσιακής απάντησης επιφέροντας έτσι καταστροφή του εμβρύου σε πρώιμο στάδιο της εγκυμοσύνης. Όμως χρειάζονται και άλλες μελέτες για να προσδιοριστεί επακριβώς ο ρόλος των κυττάρων αυτών τόσο στη φυσιολογική κύηση όσο και στις αποβολές.

Βέβαια οι ΕΑΑΑΑ συνιστούν μια ετερογενή ομάδα επιπλοκών της κύησης, όπου εμπλέκονται διάφοροι παθογενετικοί μηχανισμοί, μεταξύ των οποίων κάποιος πιθανός μεσολαβητής από τα γδ+ T λεμφοκύτταρα.

Είναι προφανές ότι ποικίλοι ανοσολογικοί μηχανισμοί εμπλέκονται στις ΕΑΑΑΑ και ότι χρειάζονται περαιτέρω μελέτες τόσο στο περιφερικό αίμα όσο και στους εμβρυομητρικούς ιστούς για τη διερεύνηση της παθογένειας αλλά και την πιθανή καθιέρωση νέων διαγνωστικών και θεραπευτικών προσεγγίσεων.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Clark DA, Coulam CB, Salim D, Chaouat G. Unexplained sporadic and recurrent miscarriage in the new millennium: a critical analysis of immune mechanisms and treatments. *Human Reproduction Update* 2001, 7:501-511.
2. Laird SM, Tuckerman EM, Cork BA, Linjawi S, Blakemore AIF, Li TC. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. *Human Reproduction Update* 2003, 9:163-174.
3. Raghupathy R. Pregnancy: success and failure within the Th1/Th2/Th3 paradigm. *Immunology* 2001, 13:219-227.
4. Coulam CB. Immunological tests in the evaluation of reproductive disorders: A critical review. *Am J Obstet Gynecol* 1992, 167:1844-1851.
5. Sacks G, Sargent I, Redman C. An innate view of human pregnancy. *Immunol Today* 1999, 20:114.
6. Boismenu R, Havran WL. An innate view of γδ T cells. *Curr Opin Immunol* 1997, 9:57-63.
7. Hardy RR. Variable gene usage, physiology and development of Ly-1+ (CD5) B cells. *Curr Opin Immunol* 1992; 4:181-185.
8. Roberts J, Jenkins C, Wilson R, Pearson C, Franklin IA, MacLean MA, McKillop JH, Walker JJ. Recurrent miscarriage is associated with increased numbers of CD5/20 positive lymphocytes and an increased incidence of thyroid antibodies. *Eur J Endocrinol* 1996, 134:84-86.
9. Coulam CB, Beaman KD. Reciprocal alteration in circulating Tj6+CD19+ and Tj6+CD56+ leukocytes in early pregnancy predicts success or miscarriage. *AJRI* 1995, 34:219-224.
10. King A, Loke YW, Chaouat G. NK cells and reproduction. *Immunol Today* 1997, 18:64-66.
11. Coulam CB, Goodman C, Roussev RG, Thomason EJ, Beaman KD. Systemic CD56+ cells can predict pregnancy outcome. *AJRI* 1997, 33:40-46.
12. Chao KH, Yang YS, Ho HN, Chen SU, Chen HF, Dai HJ, Huang SC, Gill III TJ. Decidual natural killer cytotoxicity decreased in normal pregnancy but not in anembryonic pregnancy and recurrent spontaneous abortion. *AJRI* 1995, 34:274-280.
13. Reme T, Portier M, Frayssinoux F, Combe B, Miossec P,

Favier F. T cell receptor expression and activation of synovial lymphocyte subsets in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990, 33:485-492.

14. Ota H, Igarashi S, Tanaka T. Expression of  $\gamma\delta$  T cells

and adhesion molecules in endometriotic tissue in patients with endometriosis and adenomyosis. *AJRI* 1996, 35:477-482.



Χαλκιδική

## Οστεοπόρωση

Γ Ιωαννίδης<sup>1</sup>, Δ Βασιλειάδη<sup>2</sup>, Π Μπομπότη<sup>2</sup>, Ε Σουβατζόγλου<sup>2</sup>, Ν Θαλασσινός<sup>3</sup>

### ΟΡΙΣΜΟΣ

Οστεοπόρωση ονομάζεται η ελάττωση της οστικής πυκνότητας σε σημαντικό βαθμό ώστε να μειώνεται η μηχανική αντοχή του οστού με συνέπεια την ευκολότερη πρόκληση καταγμάτων. Κατά την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (World Health Organization, WHO) φυσιολογική οστική πυκνότητα ορίζεται η τιμή εκείνη που βρίσκεται εντός μίας σταθεράς απόκλισης από τις μέσες τιμές νέων του ίδιου φύλου και της ίδιας φυλής ενώ οστεοπενία χαρακτηρίζεται όταν η τιμή οστικής πυκνότητας βρίσκεται μεταξύ 1 και 2,5 σταθερές αποκλίσεις κάτω από τη μέση τιμή. Η **οστεοπόρωση** ορίζεται όταν η μετρηθείσα οστική πυκνότητα βρίσκεται χαμηλότερα από 2,5 σταθερές αποκλίσεις κάτω από τη μέση τιμή νέων του ίδιου φύλου και της ίδιας φυλής. Οι τιμές αυτές εκφράζονται ως T scores. (1)

### ΤΥΠΟΙ-ΑΙΤΙΑ

Η οστεοπόρωση διακρίνεται (Πίνακας 1) σε ιδιοπαθή που αφορά στον κύριο όγκο των οστεοπορωτικών ασθενών και σε δευτεροπαθή. Η ιδιοπαθής περιλαμβάνει κυρίως τη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση στις γυναίκες και την οστεοπόρωση που εμφανίζεται στη μεγάλη ηλικία τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες. Επίσης περιλαμβάνει σπάνιες περιπτώσεις οστεοπόρωσης σε νέα άτομα όπου δεν αναγνωρίζεται συγκεκριμένο αίτιο και αποδίδεται κυρίως σε μη επίτευξη μεγίστης οστικής πυκνότητας. Η δευτεροπαθής αφορά την απώλεια οστικής πυκνότητας που οφείλεται σε συγκεκριμένες κλινικές οντότητες, χωρίς πάντοτε να είναι γνωστός ο μηχανισμός που οδηγεί στην οστική νόσο.

### ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η οστεοπόρωση σήμερα αποτελεί πέραν του ια-

τρικού, κοινωνικό και οικονομικό πρόβλημα. Η συνεχώς αυξανόμενη συχνότητά της στις ανεπτυγμένες οικονομικά κοινωνίες αποδίδεται κυρίως στην αύξηση του ορίου ηλικίας ιδίως στις γυναίκες οι οποίες διανύουν πλέον το 1/3 της ζωής τους χωρίς την προστατευτική δράση των οιστρογόνων, αλλά και στον τρόπο ζωής (μειωμένη σωματική δραστηριότητα). Ως συνέπεια ένα σημαντικό τμήμα του πληθυσμού, ιδίως των γυναικών της 3ης ηλικίας, εμφανίζει κατάγματα με δυσβάστακτο κόστος οικονομικό και κοινωνικό για την πολιτεία και την οικογένεια πέραν των προβλημάτων στην ποιότητα ζωής της ασθενούς. Στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι περίπου 1,3 εκατομμύρια οστεοπορωτικά κατάγματα συμβαίνουν ανά έτος εκ των οποίων τα μισά κατάγματα αφορούν σπονδύλους ΣΣ και 24% κατάγματα ισχίου. Από τα άτομα που θα επιβιώσουν ως την ηλικία των 90 ετών 33% των γυναικών και 17% των ανδρών θα υπο-

### ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Τύποι και αίτια οστεοπόρωσης

#### Ιδιοπαθής

- Μετεμμηνοπαυσιακή (τύπος I)
- Γεροντική (τύπος II)
- Νέων ατόμων (σπάνια)

#### Δευτεροπαθής

- Ενδοκρινικές ανωμαλίες
  - Υπερκορτιζολαιμία
  - Θυρεοτοξίκωση
  - Υπογοναδισμός
  - Υπερπρολακτιναιμία
  - Σακχαρώδης διαβήτης
  - Υπερπαραθυρεοειδισμός
- Κακοήθειες
  - Πολλαπλούν μυέλωμα, λευχαιμία, λέμφωμα
- Γαστρεντερικές παθήσεις
  - Πρωτοπαθής χολική κίρρωση, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, κοιλιοκάκη
- Φάρμακα
  - Ηπαρίνη, αιθανόλη, αντιεπιληπτικά, λίθιο
- Ακίνητοποίηση
- Γενετικές ανωμαλίες
  - Ατελής οστεογένεση, ομοκυστεϊνουρία

<sup>1</sup>Επιμελητής Α', <sup>2</sup>Ειδικευόμενος, <sup>3</sup>Διευθυντής, Τμήμα Ενδοκρινολογίας Διαβήτη και Μεταβολισμού, Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"

στούν κάταγμα ισχίου. Σημειώνεται ότι το κάταγμα ισχίου είναι το σοβαρότερο οστεοπορωτικό κάταγμα λόγω της υψηλής θνητότητας (5-25%) και της σχετικά συχνής αναπηρίας που προκαλεί. Μετά από 10 έτη από την εμμηνόπαυση 50% των γυναικών θα έχει οστεοπενία ή οστεοπόρωση.

Στο Ηνωμένο Βασίλειο έχει υπολογισθεί ότι περίπου οι μισές από τις λευκές γυναίκες άνω των 50 ετών θα υποστούν κάταγμα στο υπόλοιπο της ζωής τους (και το 10-15% των ανδρών). Επίσης 1 στις 4 γυναίκες άνω των 60 ετών θα υποστεί κάταγμα του ισχίου του οποίου η θνησιμότητα είναι αυξημένη ιδιαίτερα στις μεγάλες ηλικίες (~30%) ενώ από τις υπόλοιπες ένα μεγάλο μέρος παρουσιάζει εξάρτηση και έχει ανάγκη διά βίου βοήθειας από την οικογένεια και/ή την πολιτεία. Όπως είναι αντιληπτό εκτός από την υποβάθμιση της ποιότητας ζωής τόσο της ασθενούς όσο και του οικογενειακού περιβάλλοντος ιδιαίτερα σημαντικό είναι και το οικονομικό κόστος για την οικογένεια αλλά και την πολιτεία ανερχόμενο στις ΗΠΑ σε 14 δισεκατομμύρια δολάρια το 1995. Στην Ελλάδα τα κατάγματα ισχίου υπολογίζονται περίπου στις 10.000 ετησίως (για το έτος 1995) με κόστος τότε περί τα 10 δισ. δραχμές (30.000.000 ευρώ).

Θα πρέπει να τονισθεί ότι το γυναικείο φύλο αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για οστεοπόρωση. Μετά την ηλικία των πενήντα ετών το θήλυ φύλο είναι συνδεδεμένο με τρεις φορές αυξημένη πιθανότητα για κάταγμα ισχίου ή σπονδύλου. Χαμηλότερη κορυφαία οστική μάζα (Κ.Ο.Μ.) και αυξημένη απώλεια οστικής μάζας μετά την εμμηνόπαυση αποτελούν βασικά αιτιολογικά στοιχεία για αυτήν τη διαφορά. Υπάρχει και γεωγραφική- φυλετική διαφορά σε ότι αφορά στην οστική μάζα και τη συχνότητα καταγμάτων η οποία δείχνει την ευνοικότερη θέση που κατέχει η μαύρη φυλή έναντι των υπολοίπων.

Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για οστεοπορωτικά κατάγματα είναι η ύπαρξη προηγούμενου κα-

τάγματος μετά από ήπιο τραύμα σε ηλικία ενήλικου και η χαμηλή οστική μάζα. Άλλοι παράγοντες κινδύνου: απώλεια βάρους, χαμηλό BMI, κάπνισμα τσιγάρων, υψηλό ανάστημα, προδιάθεση για συχνές πτώσεις, κ.ά. (3,4,7,9,11).

## ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ

Το οστόν αποτελείται αφ' ενός από εξωκυττάριο ουσία η οποία απαρτίζεται από οργανική (1/3) και από ανόργανη (2/3) φάση και αφ' ετέρου από κύτταρα. Τα κύτταρα αναλογούν σε ελάχιστο ποσοστό του συνολικού όγκου των οστών αλλά επιτελούν τη διπλή λειτουργία του σκελετού: (α) ρυθμίζουν την κατανομή και περιεχόμενο των ανοργάνων στοιχείων (ομοιοστασία ασβεστίου και φωσφόρου), (β) ρυθμίζουν την αποδόμηση (resorption) και σχηματισμό (formation) της εξωκυτταρίου ουσίας επιτρέποντας στο σκελετικό σύστημα να αντιδρά σε μηχανικά ερεθίσματα (σκελετική ομοιοστασία).

Οι τρεις κύριοι τύποι των κυττάρων είναι οι οστεοβλάστες, οι οστεοκλάστες και τα οστεοκύτταρα.

Οι οστεοβλάστες είναι μικρά κυβοειδή κύτταρα προερχόμενα από αρχέγονα κύτταρα του μυελού των οστών (stem cells) που αφού διέλθουν από την φάση του προοστεοβλάστου, βρίσκονται στην επιφάνεια σχηματισμού οστού και παράγουν το οστεοειδές, δηλαδή τα οργανικά στοιχεία της εξωκυτταρίου ουσίας, το οποίο στη συνέχεια ασβεστοποιείται. Το όριο μεταξύ ασβεστοποιημένου οστού και μη ασβεστοποιημένου οστεοειδούς καλείται μέτωπο ασβεστοποίησης. Μεγάλης εκτάσεως οστεοειδές χωρίς μέτωπο ασβεστοποίησης είναι χαρακτηριστικό της οστεομαλακύνσεως. Οι οστεοβλάστες που τελικά περιβάλλονται από ασβεστοποιημένο οστόν μετονομάζονται σε οστεοκύτταρα. Είναι κύτταρα πολυγωνικά με μακρές αποφυάδες, οι οποίες μέσω σωληνίσκων φέρνουν σε επικοινωνία μεταξύ τους γειτονικά οστεοκύτταρα δημιουργώντας έτσι ένα συγκύτιο. Οι οστεοκλάστες είναι πολυγωνικά μεγαλύτερα κύτταρα, πολυπύρρηνα τα οποία κινούνται στην επιφάνεια του οστού, απορροφώντας οστόν και αφήνοντας πίσω μία κοιλότητα. Ένας ώριμος οστεοκλάστης δημιουργείται από την σύντηξη περισσοτέρων του ενός προοστεοκλάστου (μονοπύρρηνα) οι οποίοι προέρχονται από μονοπύρρηνα κύτταρα του μυελού των οστών. Οι οστεοκλάστες εκκρίνουν ένζυμα τα οποία διαλύουν την εξωκυττάρια ουσία απελευθερώνοντας ασβέστιο και φωσφόρο που τελικά εισέρχονται στην κυκλοφορία.

Ο οστίτης ιστός διακρίνεται σε συμπαγή ή φλοιώδη και δοκιδωτό ή σπογγώδη.

### **ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης οστεοπορωτικού κατάγματος. (14)

- Θήλυ φύλο
- Πρώιμη εμμηνόπαυση
- Λευκή φυλή
- Ιστορικό κατάγματος ως ενήλικας
- Κάπνισμα
- Χαμηλό σωματικό βάρος
- Ηλικία
- Χρόνια χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου
- Αλκοολισμός
- Μειωμένη φυσική δραστηριότητα

Ο φλοιώδης ιστός που αποτελεί το 80% του συνόλου οστίτη ιστού, ευρίσκεται κυρίως στα μακρά οστά και είναι άθροισμα μονάδων που αποτελούνται από ομόκεντρους ινώδεις κυλίνδρους. Κάθε τέτοια μονάδα καλείται οστεών (σύστημα Havers). Στο κέντρο κάθε οστεώνος υπάρχει κυλινδρικός σωλήνας (Haversian canal) μέσα στον οποίο φέρονται τα αιμοφόρα αγγεία & νεύρα. Γύρω-γύρω είναι διατεταγμένα πεταλιόδια οστίτου ιστού χωρίς κενά μεταξύ τους σε διάταξη όπως αυτή του κρεμμυδιού. Ο ώριμος αυτός ιστός καλείται συμπαγής οστίτης ιστός (lamellar bone) σε αντίθεση με τον οστίτη ιστό που παράγεται γρήγορα (κάταγμα) και παρουσιάζεται άμορφος (woven bone - υφαντός) και είναι μηχανικά ασθενέστερος.

Ο σπογγώδης ιστός αποτελείται από τα ίδια υλικά, όπως και ο συμπαγής τα οποία όμως διατάσσονται σε δοκίδες (trabeculae) μεταξύ των οποίων ευρίσκεται μυελός. Κάθε μία από τις δοκίδες περιβάλλεται από κυτταρική ενδοοστική μεμβράνη, η οποία παρουσιάζει σημαντικές αλλαγές κατά τις περιόδους αναπτύξεως ή καταστροφής του οστού. Ο σπογγώδης ιστός καταλαμβάνει μεγάλη έκταση και γι' αυτό αποτελεί από μεταβολική άποψη το πιο σημαντικό τμήμα, αν και από άποψη βάρους αποτελεί μόνον το 1/5 του συνολικού σκελετού.

### Ανακατασκευή του οστού

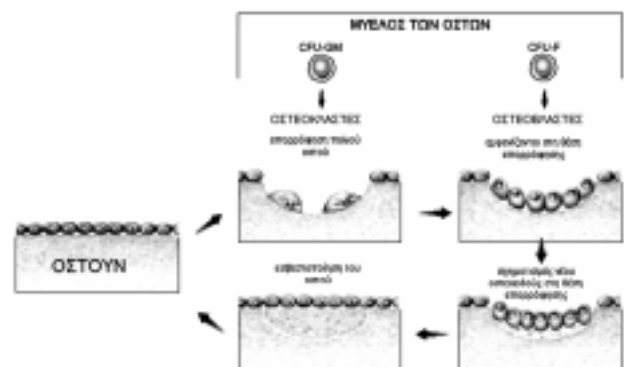
Το οστόν είναι ζωντανός ιστός ο οποίος καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής ευρίσκεται σε συνεχή ανανέωση. Στην εμβρυϊκή και παιδική ηλικία, που αναπτύσσεται ο σκελετός, σχηματίζεται νέο οστόν σε περιοχές που δεν υπήρχε προηγουμένως (κατασκευή, διάπλαση). Αφού δημιουργηθεί το νέον οστόν αρχίζει η διαδικασία της ανακατασκευής του (bone remodelling) που συνίσταται στην συνεχή αντικατάσταση (απομάκρυνση) παλιού οστού από νέο χωρίς όμως να αλλάζει το σχήμα του οστού. Η ανακατασκευή αυτή συντελείται από ανατομικές μονάδες που αποκαλούνται μονάδες οστικής ανακατασκευής (bone remodelling units).

Η ανακατασκευή αυτή του οστού (ανανέωση) συνίσταται στην αποδόμηση του (παλιού) οστίτου ιστού (bone resorption) από τους οστεοκλάστες και αντικατάστασή του από νέο ιστό που δημιουργείται από τους οστεοβλάστες (bone formation). Στον ενήλικο οι δύο αυτές λειτουργίες (αποδόμηση-σχηματισμός) ευρίσκονται σε ισορροπία (coupling). Στην παιδική και εφηβική ηλικία ο σχηματισμός υπερέρχει με συνέπεια την αύξηση της οστικής μάζας, η οποία φθάνει την ύψιστη τιμή της περί την ηλικία των 20-

30 ετών (κορυφαία οστική μάζα- peak bone mass) και διατηρείται σταθερή για αρκετά χρόνια μέχρις ότου αρχίσει η βαθμιαία μείωση (υπεροχή της αποδόμησης) η οποία είναι πρωιμότερη και εντονότερη στις γυναίκες εμφανιζόμενη περί τον κλιμακτήρα και επιδεινούμενη τα πρώτα χρόνια της εμμηνόπαυσης. Η οστική ανακατασκευή είναι ιδιαίτερα έντονη στο σπογγώδες οστόν το οποίο αν και αντιπροσωπεύει το 20% του σκελετού είναι υπεύθυνο για το 80% του οστικού μεταβολισμού. Αποτέλεσμα της υπεροχής της αποδόμησης είναι η μείωση της οστικής μάζας, δηλαδή της οστεοπόρωσης.

Όπως αναφέρθηκε στην ανακατασκευή του οστού προηγείται η αποδόμηση (resorption) η οποία εκτελείται από τους οστεοκλάστες οι οποίοι προέρχονται από τον αιμοποιητικό ιστό. Σημειώνεται ότι η λειτουργία του οστεοκλάστου γίνεται σε "συνεργασία" με τους οστεοβλάστες οι οποίοι συμβάλλουν και στην αποδόμηση, ενώ και αυτοί ενεργοποιούνται ή απενεργοποιούνται από ουσίες παραγόμενες στους οστεοκλάστες. Στην αρχή μέσω ενζύμων γίνεται απομάκρυνση του (μη ασβεστοποιημένου) οστεοειδούς ώστε να διευκολυνθεί η πρόσβαση των οστεοκλάστων στο ασβεστοποιημένο οστόν όπου προσκολλώνται και το απορροφούν (ιόντα H<sup>+</sup>, ένζυμα). Η φάση αυτή διαρκεί περίπου 1 εβδομάδα και οι οστεοκλάστες καταστρέφονται μέσω του μηχανισμού απόπτωσης. Οι μηχανισμοί που ενεργοποιούν και απενεργοποιούν τους οστεοκλάστες δεν είναι με βεβαιότητα γνωστοί, οπωσδήποτε όμως συμβάλλουν

- α) Ορμόνες (παραθορμόνη, βιτ. D, αυξητική, θυροξίνη, κορτικοστεροειδή, οιστρογόνα, καλσιτονίνη, τεστοστερόνη)
- β) Παρακρινικοί παράγοντες (κυτοκίνες, ιντερλευκίνη, αυξητικοί παράγοντες)



**Εικόνα 1.** Σχηματική απεικόνιση της ανακατασκευής του οστού.

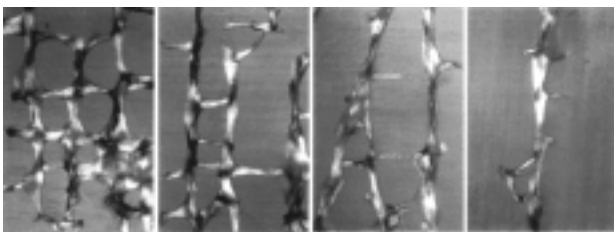
γ) Μηχανικοί παράγοντες (πιέσεις, τάσεις, πιεζοηλεκτρικό φαινόμενο).

Μετά τον προγραμματισμένο θάνατο των οστεοκλαστών και τη διακοπή της αποδόμησης ακολουθεί η φάση της αναστροφής (reversal phase) που και αυτή διαρκεί περίπου 1 εβδομάδα με χαρακτηριστικό την εμφάνιση κυττάρων που πιθανόν εκλύουν ουσίες που αναστέλλουν τους οστεοκλάστες και/ή διεγείρουν τους οστεοβλάστες για να ακολουθήσει η φάση του οστικού σχηματισμού (bone formation). Όπως αναφέρθηκε από τα αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα προέρχονται οι πρόδρομοι οστεοβλάστες που καταλήγουν σε ώριμους οστεοβλάστες. Οι οστεοβλάστες συγκεντρώνονται στον πυθμένα της κοιλότητας που άνοιξαν οι οστεοκλάστες, και αρχίζουν την παραγωγή και ασβεστοποίηση του οστεοειδούς μέχρις ότου καλυφθεί πλήρως η κοιλότητα. Η φάση αυτή διαρκεί περί τις 150 ημέρες και ακολουθείται από φάση ηρεμίας (resting phase) (1,12).

### ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ - ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Η οστεοπόρωση είναι νόσος των οστών που χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική πυκνότητα και διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής του οστίτου ιστού με συνέπεια την αύξηση της ευθραυστότητας των οστών και του κινδύνου παθολογικών καταγμάτων. Παθολογικό κάταγμα ορίζεται αυτό που προκύπτει από ελάχιστη δύναμη, ισοδύναμη ή μικρότερη από πτώση από την όρθια θέση.

Είτε με την πάροδο της ηλικίας ή λόγω άλλων παραγόντων, όπως η έλλειψη οιστρογόνων, εμφανίζεται διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής δομής και απώλεια οστικής μάζας. Υπάρχουν λιγότερες οστικές δοκίδες που είναι λεπτότερες και επιπλέον διακόπτεται η συνέχειά τους με αποτέλεσμα να προσφέρουν μικρότερη δομική στήριξη (Εικόνα 2). Σε αντίθεση με την οστεομαλάκυνση, το οστόν που υπάρχει είναι κανονικά ασβεστοποιημένο.



**Εικόνα 2.** Προοδευτική μείωση δοκίδων και ιδιαίτερα οριζοντίων σε 4 διαφορετικές βιοψίες οστού σε άτομα ηλικίας 50, 58, 76 και 87 ετών.

Μείωση της οστικής μάζας μπορεί να εμφανιστεί αν ΚΟΜ είναι μειωμένη, η απορρόφηση οστού υπερέχει της αναδόμησης ή εάν η δημιουργία οστού είναι μειωμένη. Όλοι οι προαναφερθέντες παράγοντες μπορεί να συμμετέχουν σε διαφορετικό βαθμό στην εμφάνιση οστεοπόρωσης

Η οστική μάζα αυξάνεται κατά την παιδική, εφηβική και αρχική ενήλικη ζωή ώστε η μέγιστη της τιμή-ΚΟΜ να παρατηρείται κατά την 3η δεκαετία της ζωής (ηλικία 20-30 ετών). Η ΚΟΜ είναι μεγαλύτερη στους άνδρες απ' ότι στις γυναίκες, παρουσιάζει όμως σημαντικές ατομικές φυλετικές και γεωγραφικές διαφορές. Εξαρτάται κυρίως (κατά 60-80%) από γενετικούς παράγοντες που εν πολλοίς παραμένουν αδιευκρίνιστοι αν και ικανός αριθμός υποψηφίων γονιδίων έχει διερευνηθεί (πολυμορφισμός του γονιδίου του υποδοχέα της βιταμίνης D, του IGF-1, του TGF-β, του κολλαγόνου τύπου 1, του υποδοχέα της οιστραδιόλης). Άλλοι παράγοντες που πιθανώς επηρεάζουν την ΚΟΜ είναι η διατροφή (Ca, βιταμίνη D), η άσκηση (π.χ. η άσκηση με βάρη στην παιδική και εφηβική ηλικία συσχετίζεται με υψηλότερη τιμή ΚΟΜ) και οι ορμόνες του φύλου. Σε καταστάσεις (Πίνακας 3) όπου η ΚΟΜ δεν επιτυγχάνεται παρουσιάζεται οστεοπενία από μη επίτευξη της οστικής πυκνότητας (acquired osteopenia).

Μετά την επίτευξη της Κ.Ο.Μ. αυτή παραμένει σταθερή μέχρι την ηλικία περίπου των 40 ετών. Η διατήρηση της οστικής πυκνότητας μέχρι αυτή την ηλικία απαιτεί τους ίδιους παράγοντες που επηρεάζουν και την απόκτηση της Κ.Ο.Μ., δηλαδή διατροφή, φυσική δραστηριότητα και φυσιολογική γοναδική λειτουργία. Είναι δε αναγκαίοι και οι τρεις παράγοντες καθώς ανεπάρκεια ενός δεν αναπληρούται από τους υπόλοιπους, π.χ. αθλήτριες με αμηνόρροια έχουν απώλεια οστικής μάζας παρά την επαρκή άσκηση και διατροφή. Επίσης άλλοι παράγοντες, όπως το κάπνισμα, η κατάχρηση αλκοόλ, η ακινησία, συστηματικά νοσήματα και αρκετά φάρμακα επηρεάζουν

### ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Καταστάσεις που επηρεάζουν την επίτευξη της κορυφαίας οστικής μάζας

- Anorexia nervosa
- Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα
- Ακινητοποίηση παιδιών
- Κυστική ίνωση
- Καθυστερήση ενήθωσης
- Αμηνόρροια από υπερβολική άσκηση
- Γαλακτοζαιμία
- Νεφρική νόσος ή νοσήματα του γαστρεντερικού
- Σύνδρομο Marfan
- Ατελής οστεογένεση



αρνητικά την οστική πυκνότητα και θεωρούνται ως παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση οστεοπορώσεως. Από την ηλικία των 40 και μετά αρχίζει η σταδιακή απώλεια οστού, η οποία είναι μικρότερη στους άνδρες ενώ στις γυναίκες είναι ταχύτερη και παρουσιάζει απότομη μείωση περιεμμηνοπασιακά (σύμφωνα με τις υπάρχουσες ενδείξεις η απώλεια αρχίζει προεμμηνοπασιακά ακόμη), διατηρείται με αυξημένους ρυθμούς για μερικά χρόνια μετά την τελευταία έμμηνορύση και επανέρχεται σε ομαλότερη μείωση στη συνέχεια. Η μικρότερη KOM και η ταχύτερη απώλεια οστού περιεμμηνοπασιακά είναι οι κύριες αιτίες της μεγαλύτερης επίπτωσης καταγμάτων στις γυναίκες.

Σε φυσιολογικά άτομα αύξηση της δραστηριότητας των μηχανισμών οστικής αποδόμησης ακολουθείται από ενίσχυση του οστικού σχηματισμού (bone formation) που αποκαθιστά την οστική μάζα. Διαταραχή του μηχανισμού αυτού οδηγεί σε οστεοπενία και οστεοπόρωση. Παθοφυσιολογικά διακρίνονται δύο τύποι οστεοπόρωσης: η υψηλής δραστηριότητας "high turnover", όπου υπερέχει η οστική αποδόμηση, και χαμηλής δραστηριότητας "low turnover" όπου υπάρχει διαταραχή της οστικής αναδόμησης.

Από μελέτες των τελευταίων χρόνων είναι πλέον γνωστό ότι τα οιστρογόνα ελαττώνουν την οστική αποδόμηση με πολλούς τρόπους. Δρουν στους οστεοβλάστες, που έχουν υποδοχείς οιστρογόνων, και διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό τους άμεσα ή έμμεσα, μέσω τοπικών αυξητικών παραγόντων (π.χ. IGF-I, Insulin-Growth Factor I ή EGF, Epidermal Growth Factor). Επίσης αναστέλλουν την παραγωγή κυτταροκινών, κυρίως της ιντερλευκίνης-6 (interleukin-6), που επιδρούν στη διαφοροποίηση και ωρίμανση των οστεοκλαστών. Σε πρόσφατη μελέτη πιθανολογείται η επαγωγή απόπτωσης οστεοκλαστών μέσω οιστρογόνων. Με την οιστρογονική ανεπάρκεια που παρατηρείται στην εμμηνόπαυση η απώλεια της οστικής μάζας, στα σπογγώδη οστά, είναι έκδηλη ήδη από τον πρώτο χρόνο, με αυξημένο ρυθμό απώλειας στα πρώτα 3-5 χρόνια. Η ιστολογική εμφάνιση του δοκιδωτού ιστού όπου παρατηρείται κυρίως η απώλεια χαρακτηρίζεται από λέπτυνση αρχικά των οστικών δοκίδων που μπορεί να οδηγήσει σε διακοπή της συνέχειας και τελικά σε πλήρη εξαφάνιση δοκίδων. Ο αυξημένος μεταβολισμός του οστού υποχωρεί βαθμιαία και συνήθως έχει κατασιγάσει μετά την πρώτη μετεμμηνοπασιακή δεκαετία.

Στους άνδρες η αναβολική δράση των ανδρογόνων στο οστό συσχετίζεται με τη μετατροπή τους σε οιστρογόνα μέσω του ενζύμου της αρωματάσης και πιο συγκεκριμένα φαίνεται πως ο ρόλος των οιστρογόνων εστιάζεται κυρίως στη ρύθμιση της οστι-

κής αποδόμησης, ενώ οιστρογόνα και τεστοστερόνη ρυθμίζουν την οστική αναδόμηση.

Οι διαταραχές των ορμονών που σχετίζονται με την ομοιοστασία του ασβεστίου οδηγούν σε δευτεροπαθή οστεοπόρωση λόγω υπερπαραθυρεοειδισμού και σε οστεομαλακία επί ανεπάρκειας βιταμίνης D. Όμως μειωμένη πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D, καθώς και μειωμένη έκθεση στον ήλιο μπορούν να οδηγήσουν σε δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό ο οποίος συμμετέχει στην οστεοπόρωση της προχωρημένης ηλικίας. Σημειώνεται ότι σε αυτές τις περιπτώσεις η απώλεια οστικής μάζας είναι μεγαλύτερη στο φλοιώδες οστόν λόγω της συμμετοχής της παραθυρομόνης.

Η μυϊκή δραστηριότητα θεωρείται ως ένα από τα σημαντικότερα τροφικά ερεθίσματα για την ανάπτυξη και διατήρηση της οστικής μάζας. Συνεπώς μειωμένη μυϊκή δραστηριότητα καθώς και η ελάττωση της μυϊκής μάζας σε μεγάλη ηλικία συμβάλλει στην απώλεια οστού.

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός με τον οποίο τα γλυκοκορτικοειδή προκαλούν οστεοπόρωση συνίσταται καρίως στην αναστολή της οστικής αναδόμησης μέσω διαφόρων μηχανισμών που επηρεάζουν τη βιολογική δραστηριότητα των οστεοβλαστών. Επίσης επηρεάζουν την απορρόφηση ασβεστίου και μπορούν να ευθύνονται για μειωμένη παραγωγή ανδρογόνων και οιστρογόνων.

Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί ότι ικανός αριθμός τοπικά παραγόμενων ουσιών, (κυτοκίνες προσταγλαδίνες και αυξητικοί παράγοντες) που συμμετέχουν στον μεταβολισμό του οστού. Μεταξύ αυτών είναι οι ιντερλευκίνες 4, 6, 7 και 1, ο TNFα καθώς και οι ομάδες αυξητικών παραγόντων IGF και TGF. Ειδικότερα η ιντερλευκίνη 6 παράγεται από οστεοβλάστες και επάγει τη δράση των οστεοκλαστών μέσω μηχανισμού στον οποίο μετέχουν προσταγλανδίνες. Ο σαφής καθορισμός του ρόλου των ιντερλευκινών και των αυξητικών παραγόντων στην παθοφυσιολογία της οστεοπόρωσης είναι αντικείμενο εντατικής έρευνας.

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ – ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η οστεοπόρωση αποτελεί ένα κλινικά σιωπηλό νόσημα, δεν προσφέρει δηλαδή συνήθως κλινική συμπτωματολογία, ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της νόσου. Το γεγονός αυτό οδηγεί συχνά σε καθυστερημένη διάγνωση και τονίζει την ανάγκη προσεκτικής μελέτης ατόμων που εμφανίζουν παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση ή ανήκουν στις ομάδες εκείνες που εμφανίζουν αυξημένη επίπτωση οστεοπόρωσης.

Συμπτώματα ή κλινικά σημεία που μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση είναι:

- Οξεία εγκατάσταση πόνου στη σπονδυλική στήλη που ακολουθείται από χρόνιο άλγος (η συχνότερη κλινική εκδήλωση της οστεοπόρωσης είναι το κάταγμα σπονδύλου)
- μείωση ύψους, εμφάνιση κύφωσης
- ακτινογραφικές αλλοιώσεις (εμφανίζονται όταν έχει χαθεί τουλάχιστον το 30% της οστικής μάζας).

Υπαρξη χαμηλής οστικής μάζας και αποκλεισμός άλλης νόσου των οστών (υπερπαραθυρεοειδισμός, v. Paget, οστεομαλακία, μυέλωμα) πρακτικά θέτουν τη διάγνωση της ιδιοπαθούς οστεοπόρωσης σε ασθενείς με κατάγματα που δεν συνδέονται με σοβαρό τραύμα. Η διάγνωση του τύπου της οστεοπόρωσης γίνεται μετά από προσεκτική λήψη του ιστορικού και με την κλινική και εργαστηριακή εξέταση (δες Τύποι -Αίτια) (1,2,9,10).

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, et al. Mineral Metabolism, in Williams Textbook of Endocrinology, 9th ed. 1998
2. Melton LJ III, Eddy DM, Johnston CC Jr. Screening for osteoporosis. *Ann Intern Med* 1990, 112:516-528.
3. Langlois JA, Harris T, Looker AC. Weight change between age 50 years and old age is associated with risk of hip fracture in white women aged 67 years and older. *Arch Intern Med* 1996, 156:989-994.
4. Roberts SE, Goldacre MJ. Time trends and demography of mortality after fractured neck of femur in an English population, 1968-98: database study. *BMJ* 2003, 327(7418):771-5.
5. Ray NF, Chan JK, Thamer M, et al. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997, 12:24.
6. Consensus Development Conference: Diagnosis, Prophylaxis, and Treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993, 94:646-650.
7. Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, et al. Mortality following fractures in older women. The study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 1996, 156:1521-1525.
8. Chandler JM, Zimmerman SI, Girman, et al. Low bone mineral density and risk of fracture in white female nursing home residents. *JAMA* 2000, 284:972-977.
9. Melton, LJ III, Khosla, S, Atkinson EJ, et al. Relationship of bone turnover to bone density and fractures. *J Bone Miner Res* 1997, 12:1083-1091.
10. Slemenda C, Longcope C, Peacock M, et al. Sex steroids, bone mass, and bone loss. *J Clin Invest* 1996, 97:14-21.
11. Melton LJ III. Magnitude and impact of osteoporosis and fractures. In Marcus R, Osteoporosis, vol 1, 2<sup>nd</sup> edition San Diego: Academic Press, 2001.
12. Ducy P, Schinke T, Karsenty G. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. *Science* 2000, 289:1501-1504.
13. Neuner JM, Zimmer JK, Hamel MB. Diagnosis and Treatment of Osteoporosis in Patients with Vertebral Compression Fractures. *J Am Geriatr Soc* 2003, 51(4):483-491.
14. Fulton JP. New guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation. *Med Health R I* 1999, 82(3):110-111.

## ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ

Ο προσδιορισμός της οστικής πυκνότητας (BMD- Bone Mineral Density) αποτελεί την πιο σημαντική εξέταση για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης γιατί είναι η μόνη μέθοδος που άμεσα και ποσοτικά αξιολογεί το βασικό χαρακτηριστικό της οστεοπόρωσης, δηλαδή την ελάττωση της οστικής μάζας (1).

Η κλινική εφαρμογή του προσδιορισμού της BMD αποσκοπεί:

1. στη διάγνωση της οστεοπόρωσης.
2. στην πρόβλεψη του κινδύνου κατάγματος
3. στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης στην αντιοστεοπορωτική θεραπεία (ή της φυσικής πορείας νοσημάτων που επηρεάζουν την BMD).  
Τα τελευταία 28 χρόνια έχουν εφαρμοσθεί διάφο-

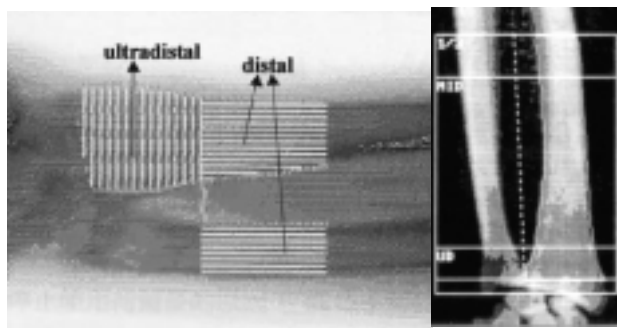
ρες μέθοδοι υπολογισμού της BMD.

Η απορροφησιμετρία διπλής ενέργειας ακτίνων X (**Dual Energy X-Ray absorptiometry - DXA**), αποτελεί προς το παρόν την πλέον χρησιμοποιούμενη μέθοδο καθώς είναι φθηνή, απλή, συνδυάζει υψηλή ακρίβεια, δυνατότητα μέτρησης σε διάφορα σημεία και χαμηλή έκθεση σε ακτινοβολία. Η επαναληψιμότητά της είναι πολύ μεγάλη, η ακρίβειά της όμως περιορίζεται από παράγοντες όπως η διαφορετική πυκνότητα των μαλακών ιστών που περιβάλλουν το οστό ή η παρουσία οστεοφύτων, με συνέπεια να ποικίλλει από 4-10%.

Η μέτρηση στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης αποτελεί την πιο διαδεδομένη θέση μέτρησης της BMD, εντούτοις είναι χρήσιμη κυρίως στην αρχή της εμμηνόπαυσης καθώς η με την πρόοδο της

ηλικίας ανάπτυξη εκφυλιστικών αλλοιώσεων στην περιοχή μπορεί να δώσει ψευδώς ψηλότερες τιμές BMD. Αντίθετα, η μέτρηση στο ισχίο είναι πιο αξιόπιστη και από πολλούς θεωρείται η πιο σημαντική μόνη διαγνωστική προσέγγιση για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης και την αξιολόγηση του κινδύνου κατάγματος (2).

Η μέτρηση της BMD σε περιφερικές θέσεις του σκελετού (αντιβράχιο, πτέρνα, φάλαγγες των δακτύλων του άνω άκρου) θεωρήθηκε από νωρίς ότι ίσως αποτελεί μία καλή εναλλακτική προσέγγιση καθώς παρουσιάζει αρκετά πλεονεκτήματα: οι συσκευές είναι φθηνότερες, μικρότερες, ευκολότερες στη μεταφορά και το χειρισμό τους και ως εκ τούτου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον προληπτικό έλεγχο μεγάλου αριθμού ατόμων (3). Επίσης έχουν εφαρμογή σε περιπτώσεις που δεν είναι δυνατή η μέτρηση σε κεντρικές θέσεις (αδυναμία του ατόμου να παραμείνει αρκετή ώρα ξαπλωμένος, παρουσία σπονδυλικών καταγμάτων ή ισχίου). Η δόση της ακτινοβολίας είναι σημαντικά μικρότερη και ιδίως στις γονάδες. Επιπλέον, λόγω του ότι σε αυτές τις θέσεις είναι μικρή η ποσότητα των γύρω μαλακών ιστών, έχουν μικρότερο σφάλμα ακρίβειας, π.χ. το σφάλμα ακρίβειας της μέτρησης στο αντιβράχιο είναι 4%, ενώ αυτό των κεντρικών μετρήσεων ανέρχεται στο 6-8%. Ειδικά για το αντιβράχιο η ανατομία του επιτρέπει την αξιολόγηση τόσο του σπογγώδους όσο και του φλοιώδους οστού, ανάλογα με τη θέση μέτρησης. Έτσι στη θέση distal η αναλογία φλοιώδους/σπογγώδους είναι 87/13 ενώ στη θέση ultradistal 45/55. Έχουν μετρηθεί και άλλες θέσεις όπως οι mid-distal και proximal (1/3) (Εικόνα 1). Γενικά, οι μετρήσεις σε περιφερικές θέσεις προβλέπουν με μεγάλη ακρίβεια τον κίνδυνο για οστεοπορωτικό κάταγμα (4) έχουν όμως μικρότερη αξιοπιστία στη διάγνωση της οστεοπόρωσης (5) ενώ υπάρχουν περιορισμοί στη χρήση τους για παρακολούθηση του θεραπευτικού αποτε-



Εικόνα 1. Θέσεις μέτρησης στο αντιβράχιο.

λέσματος.

Άλλες μέθοδοι μέτρησης της BMD (6):

**Ποσοτική αξονική τομογραφία (quantitative computed tomography-QCT):** εκτιμά ειδικά το σπογγώδες οστό των σπονδυλικών σωμάτων των κατώτερων θωρακικών και οσφυϊκών σπονδύλων οπότε και θεωρείται η πιο ευαίσθητη μέθοδος αξιολόγησης των αλλαγών που συμβαίνουν πρώιμα στην εμμηνοπαυση. Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για μετρήσεις στο ισχίο.

Η μέθοδος πλεονεκτεί σε περιπτώσεις που ενδιαφέρει ιδιαίτερα το σπογγώδες οστό, σε περιπτώσεις που οι γύρω ιστοί δυσχεραίνουν την εκτίμηση της BMD ή όταν υπάρχουν μεγάλες διαφορές στο μέγεθος των οστών όπως σε παιδιά, αν και η χρήση της σε παιδιατρικούς ασθενείς περιορίζεται λόγω της κάπως μεγαλύτερης ακτινοβολίας συγκριτικά με την DXA. Πάντως η δόση της ακτινοβολίας είναι κατά 40-50 φορές μικρότερη από τις ακτινογραφίες σπονδυλικής στήλης.

**Περιφερική QCT:** μετρήσεις στην κερκίδα ή την κνήμη. Και εδώ γίνεται εκλεκτική αξιολόγηση του σπογγώδους οστού αλλά δεν υπάρχουν αρκετά βιβλιογραφικά δεδομένα ως προς την εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος. Ίσως βρει θέση στην αξιολόγηση της θεραπείας με διφωσφονικά (όπου η αξιολόγηση με DXA κερκίδας είναι φτωχή). Επειδή παρέχει πληροφορίες για την τρισδιάστατη δομή του οστού ίσως να προσφέρει καλύτερη εκτίμηση της οστικής ισχύος από τις μεθόδους DXA.

**Quantitative ultrasound:** χρησιμοποιείται η μέτρηση της εξασθένησης δέσμης υπερήχων που διέρχεται από το οστό. Οι συσκευές που χρησιμοποιούνται προσδιορίζουν κυρίως την: SOS (speed of sound) και BUA (broadband ultrasound attenuation). Κυρίως χρησιμοποιείται το οστό της πτέρνης το οποίο είναι σπογγώδες οστό, δέχεται βάρος και έχει παρόμοια εικόνα διαταραχής στην οστεοπόρωση όπως και η σπονδυλική στήλη. Άλλες θέσεις μέτρησης είναι οι φάλαγγες, η κερκίδα και η κνήμη. Επηρεάζονται και αυτές από τους ιστούς που περιβάλλουν το οστό. Όσον αφορά στην εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος είναι αρκετά αξιόπιστη μέθοδος (η δεύτερη πιο αξιόπιστη μέθοδος μετά την DXA), αλλά όσον αφορά τη διάγνωση της οστεοπόρωσης και την παρακολούθηση της θεραπείας χρειάζονται περισσότερα στοιχεία.

**Digital X-Ray Radiogrammetry:** πρόκειται για σχετικά νέα μέθοδο. Βασίζεται σε απλές ακτινογραφίες άκρας χείρας που περιλαμβάνουν την κερκίδα και τα μετακάρπια και εκτιμά το εύρος του φλοιώδους οστού αλλά και στοιχεία που σχετίζονται με τη δομή

αυτού (porosity, endosteal trabecularization). Η χρησιμότητά της στην κλινική πράξη παραμένει να διευκρινιστεί.

Νεότερες μέθοδοι είναι η υψηλής ανάλυσης αξονική τομογραφία (HRCT), και η υψηλής ανάλυσης μαγνητική τομογραφία (HRMRI), με περιορισμένη για την ώρα χρήση στην κλινική πράξη.

**ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ & ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗΣ**

Με τη χρήση της οστικής πυκνότητας έχει καταστεί δυνατή η ανίχνευση των ατόμων που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση καταγμάτων.

Τα κριτήρια ταξινόμησης της BMD θεσπίστηκαν το 1994 από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) έχοντας ως σκοπό την εκτίμηση της επίπτωσης της χαμηλής BMD στον πληθυσμό και τη συσχέτιση αυτής της BMD με τον διά βίου αναμενόμενο κίνδυνο κατάγματος (7). Για τον προσδιορισμό της BMD χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος DXA στην οσφύ, το ισχίο και το αντιβράχιο.

Θεωρήθηκε προτιμότερη η χρήση των T-scores, που εκφράζουν σταθερές αποκλίσεις (SD) από το μέσο όρο των τιμών BMD ενός φυσιολογικού νέου ενήλικα αντίστοιχου φύλου, παρά η χρήση της απόλυτης τιμής της BMD, ώστε να εξομαλυνθούν διαφορές που προκύπτουν από τη χρήση διαφορετικών μηχανημάτων μέτρησης. Έτσι το Tscore υπολογίζεται:

$$Tscore = \frac{BMD \text{ (ασθενούς)} - \text{μέση BMD (πληθυσμού αναφοράς νεαρής ηλικίας)}}{SD \text{ (πληθυσμού αναφοράς νεαρής ηλικίας)}}$$

Η οστική πυκνότητα με βάση τις μεθόδους μετρήσεως DEXA διαβαθμίζεται σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) σε κατηγορίες (Πίνακας 1), πάντοτε σε σύγκριση με τη μέση τιμή φυσιολογικών νέων ατόμων αντίστοιχου φύλου (T-score).

Για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης επιλέχθηκε το όριο των -2,5SD ως το σημείο όπου η επίπτωση της οστεοπόρωσης συμπίπτει με τον διά βίου κίνδυνο για οστεοπορωτικό κάταγμα. Έτσι, το ποσοστό του

πληθυσμού που είχε οστεοπόρωση τουλάχιστον σε μία από τις τρεις θέσεις μέτρησης ήταν 30%, ποσοστό που συμπίπτει με τον διά βίου κίνδυνο για κάταγμα σε οποιαδήποτε θέση του σκελετού. Ειδικότερα για το ισχίο, 16% των γυναικών ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών είχαν Tscore στον αυχένα του μηριαίου <-2,5 και σ' αυτόν τον πληθυσμό ο κίνδυνος για οστεοπορωτικό κάταγμα ισχίου στη διάρκεια του βίου τους είναι 16%. Εντούτοις χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία από παλαιότερες επιδημιολογικές μελέτες και δεν παρακολούθηθηκαν προοπτικά αυτές οι γυναίκες, ώστε να αξιολογηθεί ο κίνδυνος κατάγματος βάσει των ορίων που θεσπίστηκαν. Ακολούθησαν όμως άλλες προοπτικές μελέτες που επιβεβαίωσαν τον ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο κατάγματος σε γυναίκες με Tscore<-2,5 και έδειξαν τη συσχέτιση μεταξύ της χαμηλής BMD και του κινδύνου κατάγματος, η οποία θα πρέπει να σημειωθεί ότι είναι εκθετική (Εικόνα 2) και δεν υπάρχει σαφές όριο.

Το T score εκφράζει σταθερές αποκλίσεις (SD) από το μέσο όρο των τιμών BMD ενός ενήλικα αντίστοιχης ηλικίας και φύλου. Δεν έχει θέση στη διάγνωση της οστεοπόρωσης, εκτός ίσως για ηλικίες >70 ετών, καθώς δεν δείχνει την αυξημένη επίπτωση της οστεοπόρωσης με την ηλικία. Η ανεύρεση όμως ενός πολύ χαμηλού T score επιβάλλει τον έλεγχο του ατόμου για δευτεροπαθή αίτια οστεοπόρωσης.

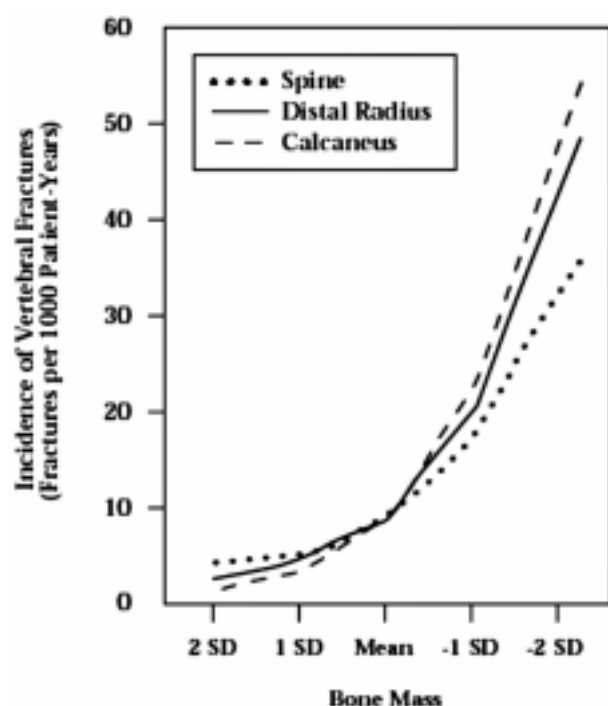
Αν και χρήσιμη αυτή η κατηγοριοποίηση έχει κάποιους περιορισμούς (8). Υπάρχει προβληματισμός ως προς την καταλληλότερη θέση μέτρησης της BMD καθώς στο ίδιο άτομο μπορεί να μην υπάρχει αντιστοιχία μεταξύ των τιμών BMD σε διαφορετικά σημεία του σκελετού. Συγκεκριμένα ένα ποσοστό 3-10% μπορεί να έχουν φυσιολογική BMD σε μία θέση και οστεοπόρωση (βάσει των κριτηρίων της WHO) σε άλλη θέση. Αυτή η διαφορά εν μέρει οφείλεται στο ότι η απώλεια οστού δεν είναι γενικευμένη σε όλο το σκελετό και εξαρτάται από παράγοντες όπως η ηλικία, η υποκείμενη νόσος, η εκλεκτική απώλεια σπογγώδους ή φλοιώδους οστού.

Η συσχέτιση των περιφερικών με κεντρικές μετρήσεις, αν και στατιστικά σημαντική, είναι μέτρια (r:

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Διαγνωστικά κριτήρια της WHO.

Διάγνωση	BMD	T score*
<b>Φυσιολογική:</b>	τιμή μέσα σε 1 σταθερή απόκλιση (SD)	>-1
<b>Οστεοπενία:</b>	τιμή κατώτερη κατά 1-2,5 SD	-1 έως -2,5
<b>Οστεοπόρωση:</b>	τιμή κατώτερη των 2,5 SD	<-2,5
<b>Σοβαρή οστεοπόρωση:</b>	τιμή κατώτερη των 2,5SD και παθολογικό κάταγμα	<-2,5

\*T score: εκφράζει την BMD σε σταθερές αποκλίσεις πάνω ή κάτω από τον μέσο όρο BMD για ένα φυσιολογικό νέο ενήλικα αντίστοιχου φύλου.



**Εικόνα 2.** Συσχέτιση BMD με κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος.

0,5-0,7) (9). Ειδικότερα οι περιφερικές μετρήσεις φαίνεται ότι υποεκτιμούν την επίπτωση της οστεοπόρωσης ιδιαίτερα τα πρώτα χρόνια μετά την εμμηνόπαυση, όπου η απώλεια αφορά κυρίως το σπογγώδες οστό της σπονδυλικής στήλης, δίνουν σχετικά ψηλότερα T score. Έτσι η ανεύρεση φυσιολογικής BMD στο αντιβράχιο δεν αποκλείει την πιθανότητα οστεοπόρωσης στη σπονδυλική στήλη ή το ισχίο (συμβαίνει περίπου σε ποσοστό 5-9%) ενώ αντίθετα η ανεύρεση χαμηλής BMD θέτει τη διάγνωση της οστεοπόρωσης. Έχει δε προταθεί σαν όριο για θεραπευτική παρέμβαση η ανεύρεση T score <-1 σε γυναίκες μεγαλύτερες των 60 ετών (8). Η ευαισθησία των περιφερικών μετρήσεων στη διάγνωση της οστεοπόρωσης φαίνεται πως αυξάνεται με την ηλικία (>65 έτη) καθώς η απώλεια οστού είναι γενικευμένη σε όλο το σκελετό.

Όπως αναφέρθηκε το T score εξαρτάται από τη μέση BMD και την SD του πληθυσμού αναφοράς, έτσι ένα άλλο πρόβλημα είναι οι διαφορετικοί πληθυσμοί αναφοράς που χρησιμοποιούν οι διάφοροι κατασκευαστές, έτσι ώστε διαφορετικά μηχανήματα να δίνουν διαφορετικά αποτελέσματα στην ίδια θέση μέτρησης στο ίδιο άτομο. Επίσης, καθώς τα όρια της

WHO τέθηκαν λαμβάνοντας ως πληθυσμό αναφοράς τις γυναίκες της μελέτης NHANES III, υπάρχει προβληματισμός σχετικά με το κατά πόσο μπορούν να εφαρμοστούν σε άντρες ή σε πληθυσμούς μη καυκάσιους.

Έτσι, τα όρια της WHO για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης ισχύουν για τη μέτρηση της ΟΜΣΣ και του ισχίου με μέθοδο DXA σε γυναίκες, ενώ παραμένει αμφισβητήσιμο κατά πόσο μπορούν να εφαρμοσθούν με μεγάλη αξιοπιστία σε άλλες θέσεις του σκελετού ή σε άλλες μεθόδους μέτρησης (π.χ. το 70% των ατόμων με Tscore πέραν με BUA <-1,0 έχουν Tscore στο ισχίο με DXA <-2,5) (8).

Λόγω αυτών των διαφορών που δυσχεραίνουν την κλινική πράξη και με το δεδομένο ότι ο κύριος σκοπός της εκτίμησης της BMD είναι η αξιολόγηση του κινδύνου κατάγματος, γίνεται προσπάθεια να καθοριστούν Tscore για κάθε μέθοδο που να είναι ισοδύναμα μεταξύ τους ως προς τον προβλεπόμενο κίνδυνο κατάγματος ("the Tscore equivalence" project) (10).

Εξάλλου, η οστεοπόρωση δεν μπορεί να χαρακτηριστεί εξ ολοκλήρου βάσει της μέτρησης της BMD καθώς υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που καθορίζουν την ισχύ του οστού (μέγεθος και γεωμετρία του οστού, ποιοτικές διαταραχές της εξωκυττάριας ουσίας, και την εφάλατωση του οστεοπορωτικού οστού). Εντούτοις, μελέτες έδειξαν ότι η BMD αποτελεί ιδιαίτερα ισχυρό παράγοντα πρόβλεψης του κινδύνου κατάγματος.

Έχει προταθεί ο περιορισμός των διαγνωστικών κριτηρίων στις κεντρικές μετρήσεις και ακόμα περισσότερο σε μετρήσεις του ισχίου αφενός γιατί η μέτρηση δεν επηρεάζεται από εκφυλιστικές αλλοιώσεις όπως αυτή στη σπονδυλική στήλη και αφετέρου γιατί το κάταγμα του ισχίου είναι αυτό με τις πιο σοβαρές συνέπειες. Βέβαια, καθώς η απώλεια οστικής μάζας πρώιμα στην εμμηνόπαυση αφορά κυρίως το σπογγώδες οστό (σπονδυλική στήλη) μια τέτοια προσέγγιση θα μειώσει την ευαισθησία έγκαιρης ανίχνευσης της οστεοπόρωσης και θα αποτρέψει από μία προληπτική θεραπεία.

Σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες, προτείνεται η μέτρηση της BMD σε μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες χωρίς οστεοπορωτικό κάταγμα, ηλικίας μικρότερης των 65 εφόσον υπάρχει τουλάχιστον ένας παράγοντας κινδύνου για οστεοπόρωση και σε όλες τις γυναίκες μεγαλύτερες των 65 ετών. Η παρουσία οστεοπορωτικού κατάγματος (σπονδύλων, ισχίου, Colles κ.λπ.) θέτει τη διάγνωση της οστεοπόρωσης και απαιτείται θεραπευτική παρέμβαση.

**ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ & ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ**

Όπως έχουν δείξει διάφορες μελέτες η BMD απο-τελεί ιδιαίτερα ισχυρό παράγοντα πρόβλεψης του κινδύνου κατάγματος. Συγκεκριμένα, ο σχετικός κίν-δυνος περιφερικού κατάγματος αυξάνεται κατά 1,2 με 1,5 για κάθε μείωση της BMD κατά μία σταθερή απόκλιση από τη μέση τιμή (11).

Όσον αφορά την εκτίμηση του κινδύνου ενός συ-γκεκριμένου κατάγματος η καλύτερη προσέγγιση εί-ναι η μέτρηση στη συγκεκριμένη θέση του σκελετού. Έτσι, ο σχετικός κίνδυνος κατάγματος του ισχίου αυξάνεται κατά 2,4 για κάθε μείωση της BMD κατά μία SD με μέθοδο DXA στον αυχένα του μηριαίου (11).

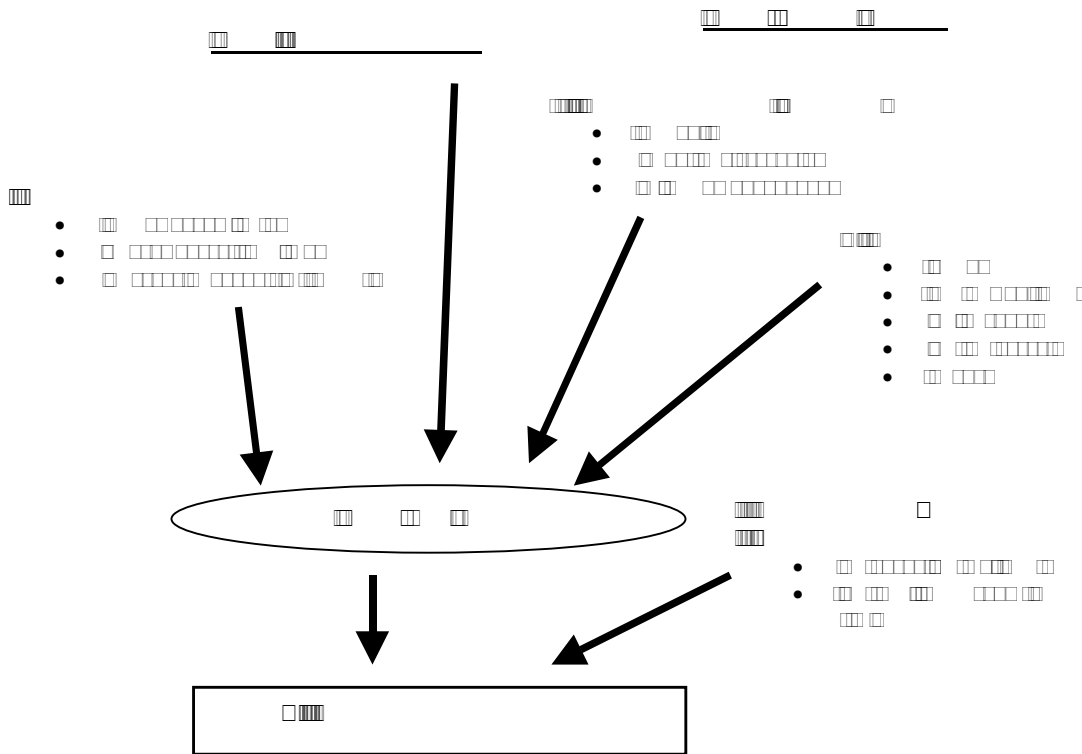
Θα πρέπει να σημειωθεί ότι όσον αφορά την πρό-βλεψη κατάγματος ο ρόλος των περιφερικών μετρή-σεων είναι αρκετά σημαντικός καθώς έχουν αντίστοι-χη αξιοπιστία με αυτή των κεντρικών μετρήσεων. Στη μελέτη NORA (4), που αφορούσε 200160 γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης από 50 έτη χωρίς γνωστή οστεο-πόρωση βρέθηκε ότι γυναίκες με Tscore<-2,5 σε κά-ποια περιφερική θέση μέτρησης (αντιβράχιο με DXA, φάλαγγες δακτύλων με DXA, πτέρνα με US ή SXA) είχαν διπλάσιο κίνδυνο για εμφάνιση κατάγματος στο

επόμενο έτος παρακολούθησης.

Όσον αφορά στα σπονδυλικά κατάγματα, όπως αναφέρθηκε υπάρχουν προβλήματα στη μέτρηση της σπονδυλικής στήλης με DXA εφόσον υπάρχουν εκ-φυλιστικές αλλοιώσεις. Σε αυτές τις περιπτώσεις η μέτρηση της BMD στη σπονδυλική στήλη με QCT φαίνεται πως υπερέχει (12), αυτό όμως μένει να απο-δειχθεί από προοπτικές μελέτες. Για τα κατάγματα Colles βέβαια, είναι πολύ αξιόπιστες οι μετρήσεις στο αντιβράχιο.

Σε περιπτώσεις πιθανολογούμενου λάθους προτι-μητέα είναι μία άλλη θέση για μέτρηση της BMD, π.χ. εφόσον υπάρχουν εκφυλιστικές αλλοιώσεις στην σπονδυλική στήλη που θα επηρεάσουν το αποτέλε-σμα της μέτρησης είναι αναγκαίο η εκτίμηση να γίνει σε άλλη θέση όπως στο ισχίο ή σε περιφερικές θέ-σεις. Γενικά η μέτρηση της BMD δίνει μία πολύ καλή εκτίμηση του κινδύνου να υποστεί το άτομο οστεο-πορωτικό κάταγμα στο μέλλον, υπάρχει εντούτοις αλληλοεπικάλυψη στις τιμές της BMD στις διάφορες μελέτες μεταξύ αυτών που έχουν και αυτών που δεν έχουν κάταγμα. Βέβαια όσο πιο χαμηλή είναι η BMD τόσο μικρότερη είναι και η επικάλυψη.

Θα πρέπει να έχει κανείς υπόψη ότι η οστική ισχύς δεν εξαρτάται μόνο από την BMD αλλά και από άλλους παράγοντες (βλ. Σχήμα 3) που είναι όμως



Σχήμα 3. Παράγοντες που καθορίζουν την οστική ισχύ.

δύσκολο να εκτιμηθούν με τις υπάρχουσες μεθόδους. Το γεγονός αυτό εντούτοις δεν αποδυναμώνει την αξία της μέτρησης της BMD καθώς έχει δείξει ότι στην οστεοπόρωση η δομή και η BMD μεταβάλλονται παράλληλα και έτσι η μέτρηση της BMD μπορεί να αξιολογήσει με σχετική ακρίβεια την οστική ισχύ (6). Αυτό δεν ισχύει σε περιπτώσεις όπου η οστική δομή μεταβάλλεται ανεξάρτητα της BMD όπως για παράδειγμα σε περιπτώσεις που τα άτομα βρίσκονται σε αντιοστεοπορωτική θεραπεία.

Η μέτρηση της BMD για την εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος είναι ανάλογη με αυτή της μέτρησης της χοληστερόλης ή της αρτηριακής πίεσης για την εκτίμηση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων, αναγνωρίζει δηλαδή αυτούς που θα ωφεληθούν από μία προληπτική αγωγή. Η διαγνωστική προσέγγιση πρέπει βεβαίως να συνοδεύεται από λεπτομερή φυσική εξέταση, αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου, του ιστορικού και της σοβαρότητας καταγμάτων, έλεγχο για πιθανή αίτια δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης. Επιπλέον, η μέτρηση της BMD λαμβάνεται υπόψη για την επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας.

#### ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Ο στόχος της θεραπείας της οστεοπόρωσης είναι η μείωση του κινδύνου κατάγματος. Στην κλινική πράξη βέβαια αυτό δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί άμεσα οπότε και χρησιμοποιούνται κυρίως δύο δείκτες παρακολούθησης: η μέτρηση της BMD και η μέτρηση των δεικτών οστικού μεταβολισμού.

Η αύξηση όμως της BMD δεν συνεπάγεται οπωσδήποτε και μείωση του κινδύνου κατάγματος, όπως φάνηκε από τη χορήγηση παλαιότερα του φθορίου που προκαλούσε μιν αύξηση της BMD χωρίς όμως καμιά επίδραση στη μείωση της συχνότητας καταγμάτων. Επιπλέον, η αύξηση της BMD δεν είναι ανάλογη της μείωσης του κινδύνου κατάγματος, έτσι ενώ η μείωση κινδύνου κατάγματος μπορεί να ανέρχεται μέχρι και 50%, η αύξηση της BMD δεν υπερβαίνει το 4% (13,14), αντανακλώντας το γεγονός ότι η θεραπεία βελτιώνει και άλλους παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση καταγμάτων όπως η μικροαρχιτεκτονική του οστού. Εξάλλου ακόμα και άτομα με ελάχιστη ή και καθόλου αύξηση της BMD έχουν ανταπόκριση στη βελτίωση του κινδύνου κατάγματος.

Έτσι φαίνεται ότι η συσχέτιση της μεταβολής της BMD με τη θεραπεία με τον κίνδυνο για κάταγμα είναι αρκετά ασθενής, εξακολουθεί όμως να υφίσταται, γεγονός που καθιστά χρήσιμη τη μέτρηση της BMD, ανά έτος όταν χορηγείται οποιαδήποτε φαρ-

μακευτική αγωγή (15).

#### ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ

Κατά τη συνεχή διαδικασία της ανακατασκευής του οστού (αποδόμηση/σχηματισμός) απελευθερώνονται ένζυμα ή συστατικά της θεμελίου ουσίας τα οποία περνούν στη συστηματική κυκλοφορία όπου ανιχνεύονται και προσδιορίζονται. Διακρίνονται σε δείκτες αποδόμησης που αντανακλούν την οστεοκλαστική δραστηριότητα και δείκτες σχηματισμού που αντανακλούν την οστεοβλαστική δραστηριότητα (16).

#### α) Δείκτες οστεοκλαστικής λειτουργίας (αποδόμησης)

**Ασβέστιο ούρων.** Χρησιμοποιείται από παλιά αλλά αντανακλά μόνον σημαντικές αυξήσεις της οστικής αποδόμησης. Η συνήθως χρησιμοποιούμενη μέθοδος προσδιορισμού ασβεστίου ούρων 24ώρου ελάχιστα αντιπροσωπεύει την αποδόμηση γιατί εκπροσωπεί κυρίως την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου. Η σωστή μέτρηση πρέπει να γίνεται σε πρωινά ούρα 2ώρου μετά από ολονύκτιο νηστεία με ταυτόχρονο προσδιορισμό στα ίδια ούρα της κρεατινίνης και να εκφράζεται το αποτέλεσμα ως ο λόγος ασβεστίου/κρεατινίνης.

**Παράγωγα πυριδινίου ούρων και ορού** Pyridinium Crosslinks, ή Pyrilinks (Πυριδινολίνη και Δεοξυπυριδινολίνη): Προέρχονται από τα ενδιάμεσα μόρια που συνδέουν τις ίνες κολλαγόνου μεταξύ τους και απελευθερώνονται από τον οστίτη ιστό κατά τη διαδικασία αποδόμησης του. Η δεοξυπυριδινολίνη είναι αυτή που κυρίως βρίσκεται στον οστίτη ιστό. Η πυριδινολίνη επίσης προέρχεται από το χονδρίτη ιστό, τους τένοντες και τα αγγεία. Θεωρείται αρκετά αξιόπιστη μέθοδος με καλή συσχέτιση με ιστομορφομετρικές παραμέτρους της οστικής απορρόφησης σε ασθενείς με οστεοπόρωση, ενώ δεν επηρεάζεται ιδιαίτερα από διαιτητικούς παράγοντες.

**Τελοπεπτίδια ούρων και ορού** [N-τελοπεπτίδιο, (NTX) & C-τελοπεπτίδιο (CTX)]: Προέρχονται και αυτά κυρίως από τα οστά (συνδετικά μόρια του κολλαγόνου), αποτελούν άριστους δείκτες οστεοκλαστικής δραστηριότητας με καλή ευαισθησία (~70%) και άριστη ειδικότητα (~100%). Τα επίπεδα του CTx επηρεάζονται από την πρόσληψη, τροφής και θα πρέπει οι μετρήσεις να γίνονται σε κατάσταση νηστείας.

**Γλυκοσείδια υδροξυλυσίνης ούρων.** τόσο η Galactosyl hydroxylysine (GHL) όσο και η glucosyl-galactosyl-hydroxylysine (GGHL) συντίθενται κατά τη διαδικασία παραγωγής του προκολλαγόνου. Η GHL βρί-

σκεται κυρίως στο οστικό κολλαγόνο και έχει καλή συσχέτιση με άλλους δείκτες οστικής απορρόφησης, η έλλειψη όμως άμεσης μεθόδου ανοσομέτρησής της έχει περιορίσει τη χρήση της.

**Tartrate-resistant acid phosphatase (TRACP):** πρόκειται για ένζυμο που συντίθεται και εκκρίνεται από τους οστεοβλάστες κατά τη διαδικασία της οστικής απορρόφησης. Τα επίπεδά του δεν επηρεάζονται από διαιτητικούς παράγοντες.

Πρόσφατα έχει εισαχθεί ο προσδιορισμός της πυριδινολίνης και δεοξυπυριδινολίνης και των τελοπεπτιδίων του κολλαγόνου τύπου 1 (οστικού) στον ορό αντί των ούρων. Οι μέθοδοι αυτές λόγω της ευκολίας -αποφυγή συλλογής ούρων- θα συμβάλλουν σημαντικά στην αξιοπιστία των δεικτών οστεοκλαστικής δραστηριότητας.

**Οστική σιαλοπρωτεΐνη (BSP):** συντίθεται από τους οστεοβλάστες και κάποιες κυτταρικές σειρές οστεοκλαστών και έχει σημαντικό ρόλο στην εναπόθεση αλάτων στο οστεοειδές, καθώς και στην επικοινωνία κυττάρων-θεμέλιας ουσίας. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι τα επίπεδά της στον ορό αντιπροσωπεύουν το ρυθμό οστικής απορρόφησης. Δεν επηρεάζεται από πρόσληψη τροφής.

## β) Δείκτες οστεοβλαστικής λειτουργίας (σχηματισμού)

**Αλκαλική φωσφατάση ορού:** ο συνθέστερα χρησιμοποιούμενος δείκτης οστεοβλαστικής λειτουργίας, με πολύ μικρή όμως ευαισθησία η οποία βελτιώνεται με τον προσδιορισμό του οστικού κλάσματος μόνον.

**Οστεοκαλσίνη ορού:** πρόκειται για μικρή πρωτεΐνη που συντίθεται από τους ώριμους οστεοβλάστες, οδοντοβλάστες και τα υπερτροφικά χονδροκύτταρα. Αποτελεί λίαν ευαίσθητο και ειδικό δείκτη της οστεοβλαστικής δραστηριότητας. Τα επίπεδα της ακολουθούν κερκάρδιο ρυθμό και είναι ψηλότερα το πρωί, δεν επηρεάζονται όμως από τη διατροφή. Ο χρόνος ημισείας ζωής της στο πλάσμα είναι περίπου 20 λεπτά.

**Καρβοξυτελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου I (PICP) & αμινοτελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου I (PINP) ορού:** προέρχονται από τη δράση ειδικών εξωκυττάρων ενδοπεπτιδασών σε νεοσχηματισμένο κολλαγόνο τύπου I. Τα επίπεδά τους είναι ψηλότερα νωρίς το πρωί και δεν επηρεάζονται από διαιτητικούς παράγοντες.

Για τη σωστή κλινική αξιολόγηση των δεικτών οστικού μεταβολισμού θα πρέπει κανείς να γνωρίζει ότι παρουσιάζουν μεγάλη διακύμανση μεταξύ των ατόμων και επηρεάζονται από αρκετούς παράγοντες

όπως η ηλικία, το φύλο, η εφηβεία, η ανάπτυξη, η εμμηνόπαυση, η εθνικότητα, η εγκυμοσύνη, φάρμακα (HRT, αντισυλληπτικά, διφωσφονικά, SERMs, γλυκοκορτικοειδή, αντιεπιληπτικά, αντιπηκτικά), νοσήματα των οστών, θυρεοειδοπάθειες, σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική ανεπάρκεια, ηπατοπάθεια, οστεοαρθρίτιδα, ακινητοποίηση, δίαιτα, άσκηση (16). Η παρουσία κατάγματος επίσης μεταβάλλει τους δείκτες οστικού μεταβολισμού μέσα στην πρώτη εβδομάδα από το κάταγμα και αυτή η μεταβολή διαρκεί περίπου ένα έτος. Ένα άλλο χαρακτηριστικό είναι ότι οι περισσότεροι από τους δείκτες οστικού μεταβολισμού παρουσιάζουν ημερήσια διακύμανση με ψηλότερες τιμές νωρίς το πρωί αλλά και εποχική διακύμανση (17). Τέλος αρκετοί από τους δείκτες επηρεάζονται από τις συνθήκες συλλογής των ούρων ή τις συνθήκες αιμοληψίας.

Οι δείκτες οστικού μεταβολισμού δεν έχουν ρόλο στη διάγνωση της οστεοπόρωσης καθώς υπάρχει μεγάλη αλληλοεπικάλυψη των τιμών μεταξύ ασθενών με οστεοπόρωση και αντίστοιχης ηλικίας και φύλου άτομα χωρίς οστεοπόρωση. Επιπλέον υπάρχει ασθενής συσχέτιση της BMD με τα επίπεδα των δεικτών, αν και αυτή η συσχέτιση είναι κάπως ισχυρότερη στις μεγάλες ηλικίες.

Η χρησιμότητά του προσδιορισμού των δεικτών οστικού μεταβολισμού είναι κυρίως για:

- 1) τον προσδιορισμό του ρυθμού οστικής απώλειας
- 2) την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας του θεραπευτικού σχήματος
- 3) την πρόβλεψη κινδύνου κατάγματος.

### 1. Προσδιορισμός του ρυθμού οστικής απώλειας:

Επειδή όπως ήδη αναφέρθηκε υπάρχει μια διαρκής σύζευξη (coupling) των ρυθμών αποδόμησης/σχηματισμού, δηλαδή αυξημένη αποδόμηση ακολουθείται από αυξημένο (σχετικά) σχηματισμό και αντίστροφα, η ανεύρεση αυξημένων τιμών ενός δείκτη δεν προδικάζει την υπεροχή της φάσης την οποία αυτός αντιπροσωπεύει. Έτσι στα πρώτα αμέσως μετά την εμμηνόπαυση χρόνια ανευρίσκονται ως αναμένεται αυξημένοι οι δείκτες οστεοκλαστικής, αλλά και οι δείκτες οστεοβλαστικής λειτουργίας. Δηλαδή έχουμε αύξηση του ρυθμού του οστικού μεταβολισμού με υπεροχή όμως της αποδόμησης όπως φαίνεται από την ελάττωση της οστικής μάζας. Γενικά φαίνεται ότι η χρησιμοποίηση συνδυασμού δεικτών οστεοκλαστικής και οστεοβλαστικής δραστηριότητας προβλέπει τη μελλοντική οστική απώλεια. Ως εκ τούτου στην κλινική πράξη είναι σκόπιμος ο προσδιορισμός τους ώστε να αναγνωριστούν οι γυναίκες με ταχεία οστική απώλεια (fast bone losers) που αποτελούν την



υπ' αριθμόν ένα ομάδα όπου επιβάλλεται η θεραπευτική παρέμβαση (16).

### 2. Παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας του θεραπευτικού σχήματος:

Ο συνδυασμός δεικτών είναι ικανός μετά 3-6 μήνες να δείξει την αποτελεσματικότητα του εφαρμοζόμενου θεραπευτικού σχήματος, πριν ακόμα να είναι εμφανής η μεταβολή στην BMD. Λόγω της ευρείας διακύμανσης των τιμών των δεικτών απαιτείται μείωση των δεικτών απορρόφησης κατά 65% ή/και αύξηση των δεικτών σχηματισμού κατά 25%.

### 3. Συμβολή στην πρόβλεψη κινδύνου κατάγματος:

Η διαπίστωση αυξημένου ρυθμού οστικού μεταβολισμού με τον προσδιορισμό δεικτών έχει άμεση συσχέτιση με την εμφάνιση οστεοπορωτικών καταγμάτων (σπονδυλικής στήλης ή/και ισχίου) και μάλιστα ανεξάρτητα της BMD. Στη μελέτη Rotterdam (18) η αύξηση των επιπέδων της δεοξυπυριδινολίνης ούρων κατά μία σταθερή απόκλιση από το μέσο όρο συσχετίστηκε με σχετικό κίνδυνο εμφάνισης κατάγματος ισχίου 1,9. Μετά από 5 έτη παρακολούθησης του πληθυσμού αυτής της μελέτης (19) φάνηκε ότι αύξηση της δεοξυπυριδινολίνης ούρων σε επίπεδα ψηλότερα από το μέσο όρο προεμμηνοπαυσιακών γυναικών σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος. Επιπλέον, ο συνδυασμός των αποτελεσμάτων με μετρήσεις της BMD αυξάνει την ειδικότητα στην πρόβλεψη εμφάνισης κατάγματος.

Έτσι στη μελέτη EPIDOS (20) σε ηλικιωμένες γυναίκες με αύξηση του CTX ούρων (>2SD από το μέσο όρο προεμμηνοπαυσιακών γυναικών) και χαμηλή BMD (Tscore<-2,5) διαπιστώθηκε σχετικός κίνδυνος για κάταγμα ισχίου 4,8, συγκριτικά με 2,7 γι' αυτούς που είχαν μόνο χαμηλή BMD και 2,2 γι' αυτούς με μόνο ψηλά επίπεδα CTX ούρων. Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα με τη μέτρηση των επιπέδων της under-carboxylated osteocalcin (ucOC), αλλά όχι της ολικής οστεοκαλσίνης. Τα άτομα με BMD στο χαμηλότερο τεταρτημόριο και επίπεδα ucOC στο ψηλότερο τεταρτημόριο είχαν σχετικό κίνδυνο για κάταγμα ισχίου 5,5 (confidence interval: 2,7-11,2) (21).

Ο προσδιορισμός των δεικτών οστικού μεταβολισμού (π.χ. οστεοκαλσίνης ορού και ενός τελοπεπτιδίου ούρων) έχει επικουρικό ρόλο στη διαγνωστική προσέγγιση της οστεοπόρωσης. Είναι χρήσιμος στην επιλογή των ατόμων που περισσότερο θα ωφεληθούν από χορήγηση αναστολέων της οστεοκλαστικής δραστηριότητας, καθώς και στην παρακολούθηση του θεραπευτικού αποτελέσματος (22). Διαπίστωση μειωμένης οστικής μάζας παρουσία αυξημένου ρυθμού ανακατασκευής επιβάλλει την άμεση έναρξη θεραπευτικής αγωγής και παρακολούθηση του αποτελέσματος ανά 3μηνο αρχικά και μετά ανά 6μηνο με προσδιορισμό των δεικτών και της BMD μετά από 1 έτος το νωρίτερο.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Miller PD, Bonnick SL. Clinical application of bone densitometry. In Favus MJ, editor. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 152-159.
2. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporos Int* 1998, 8(Suppl 4):S1-S88.
3. Miller PD, Bonnick SL, Johnston CC, et al. The challenges of peripheral bone density testing: Which patients need additional central density skeletal measurements? *J Clin Densitom* 1998, 1:211-217.
4. Miller D, Siris E, Barrett-Connor E, et al. Prediction of Fracture Risk in Postmenopausal White Women With Peripheral Bone Densitometry: Evidence From the National Osteoporosis Risk Assessment. *J Bone Miner Res* 2002, 17:2222-2230.
5. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. *Bone* 2000, 27:585-590.
6. Gluer C. The use of bone densitometry in clinical practice. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000, 14:195-211.
7. World Health Organization (WHO). Assessment of fracture risk and application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series, Geneva, Switzerland, 1994, 1-129.
8. Miller P. Bone mineral density—clinical use and application. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003, 32:159-179.
9. Grampp S, Genant HK, Mathur A, et al. Comparisons of noninvasive bone mineral measurements in assessing age-related loss, fracture discrimination, and diagnosis classification. *J Bone Miner Res* 1997, 12:697-711.
10. Black D, Johnston Jr CC, Palermo L, et al. A proposal to establish comparable diagnostic categories for bone densitometry based on hip fracture risk among white women over age 65 years. *J Bone Miner Res* 2001, 16:S342.
11. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures on bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *British Medical Journal* 1996, 312:1254-1259.

12. Yu W, Gluer CC, Grampp S, et al. Spinal bone mineral assessment in postmenopausal women: a comparison between dual X-ray absorptiometry and quantitative computed tomography. *Osteoporosis International* 1995, 5:433-439.
13. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis [see comments]. *New England Journal of Medicine* 1998, 338:736-746.
14. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996, 348:1535-1541.
15. Miller PD, Zapaolowki C, Kulak CAM, et al. Bone Densitometry: The best way to detect osteoporosis and to monitor therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:1867-1871.
16. Seibel MJ. Biochemical markers of bone remodeling. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003, 32:83-113.
17. Greenspan SL, Dresner-Pollak R, Parker RA, et al. Diurnal variation of bone mineral turnover in elderly men and women. *Calcif Tissue Int* 1997, 60:419-423.
18. Van Daele PL, Seibel MJ, Burger H, et al. Case control analysis of bone resorption markers, disability and hip fracture risk: the Rotterdam study. *BMJ* 1996, 312:482-483.
19. Weel A, Seibel MJ, Pols HAP, et al. Bone resorption and risk of non-vertebral fractures – a population-based study: the Rotterdam study, 2002.
20. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res* 1996, 11:1531-1538.
21. Vergnaud P, Garnero P, Meunier P, et al. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women. The EPIDOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82:719-724.
22. Rosen HN. Biochemical markers of bone turnover: clinical utility. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes* 2003, 10:387-393.

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗΣ

Η αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης είναι μια μακροχρόνια διαδικασία που καλύπτει όλες τις φάσεις της ζωής ενός ατόμου και κυρίως της γυναίκας και έχει βασικό στόχο την προστασία από τα οστεοπορωτικά κατάγματα. Αποσκοπεί ουσιαστικά στην πρόληψη γιατί μετά την εμφάνιση της μειωμένης οστικής μάζας και την εγκατάσταση των αρχιτεκτονικών αλλοιώσεων των οστικών δοκίδων με αποτέλεσμα την έναρξη των αυτομάτων καταγμάτων η αντιμετώπισή τους είναι εξαιρετικά δύσκολη.

Η αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης διακρίνεται σε μη φαρμακευτική, η οποία περιλαμβάνει την επαρκή διατροφή σε γαλακτοκομικά και αυξημένη φυσική δραστηριότητα, και σε φαρμακευτική. Ανάλογα δε του χρόνου που εκδηλώνεται η προληπτική ή θεραπευτική παρέμβαση διακρίνεται σε πρωτογενή πρόληψη, δευτερογενή πρόληψη και τριτογενή θεραπεία.

**Η πρωτογενής πρόληψη** αφορά τα νεαρά άτομα κατά τη διάρκεια της επίτευξης της Κορυφαίας Οστικής Μάζας (Κ.Ο.Μ) και συνίσταται σε αυξημένη φυσική δραστηριότητα και αυξημένη πρόσληψη γαλακτοκομικών, ώστε να επιτευχθεί η μεγίστη δυνατή Μ.Ο.Μ.

**Η δευτερογενής πρόληψη** κατέχει τη βασικότερη θέση στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης απευθύνεται σε γυναίκες από την άμεσα μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία μέχρι σχεδόν της ηλικίας των 70 ετών και αποσκοπεί κυρίως στην πρόληψη, αλλά και τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης. Στη δευτερογενή πρόληψη κυρίως έχουν ένδειξη τα διάφορα φαρμακευτικά σχήματα (Πίνακας 1) που συνι-

## ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Φαρμακευτικές ουσίες που χορηγούνται για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης

### Φάρμακα που αναστέλλουν την οστεοκλαστική δραστηριότητα

- Ορμονική υποκατάσταση
- Ραλοξιφαίνη (Εκλεκτικός Τροποποιητής των Υποδοχέων οιστρογόνων)
- Καλσιτονίνη
- Διφωσφονικά

### Φάρμακα που διεγείρουν την οστεοβλαστική δραστηριότητα

- Παραθορμόνη (Τεριπαρατίδη), Στρόντιο

### Φάρμακα που συμβάλλουν στο θετικό ισοζύγιο ασβεστίου

- Ασβέστιο
- Βιταμίνη -D (μεταβολίτες - ανάλογα)

στώνται για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης.

**Η τριτογενής θεραπεία** αφορά τα ηλικιωμένα άτομα και συνίσταται αφενός στη λήψη όλων των αναγκαίων μέτρων που αποσκοπούν στην αποφυγή πτώσεων και γενικά όλων εκείνων των καταστάσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε κατάγματα και αφετέρου στη χορήγηση βιταμίνης D και ασβεστίου όταν αυτή είναι αναγκαία, τη χορήγηση αναλγητικών επί πόνου και προσπάθεια βελτίωσης της φυσικής ικανότητας (1).

Η απόφαση έναρξης φαρμακευτικής αγωγής καθώς και το φαρμακευτικό σχήμα που θα χορηγηθεί βασίζεται στη μέτρηση της οστικής πυκνότητας (BMD) σε κάποια από τις θέσεις μέτρησης (ΟΜΣΣ, αυχένα κεφαλής μηριαίου, αντιβράχιο), στα επίπεδα των δεικτών οστικού μεταβολισμού, στην παρουσία παραγόντων κινδύνου και στην ηλικία (2).

**ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ**

Το ασβέστιο είναι ο κύριος παράγων επιμετάλλωσης και είναι απαραίτητο για τη φυσιολογική ανάπτυξη του οστού.

Σε όλες τις ηλικίες, αλλά ειδικά στους ηλικιωμένους, πολύ σημαντική είναι η επαρκής πρόσληψη Ca, που συμβάλλει τόσο στην προληπτική όσο και στη θεραπευτική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης. Κατά την παιδική και εφηβική ηλικία για την επίτευξη της μεγαλύτερης δυνατής Κ.Ο.Μ. εκτός της κληρονομικότητας που έχει καθοριστικό ρόλο, συμβάλλει και η λήψη επαρκούς ποσότητας ασβεστίου.

Κατά την προ- και μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου συμβάλλει στη διατήρηση της οστικής πυκνότητας, ενώ πολύ σημαντική είναι η συμβολή της χορήγησης συμπληρώματος ασβεστίου στον περιορισμό της οστικής απώλειας στις ηλικιωμένες γυναίκες και ιδίως σε αυτές με χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου.

Η συνιστώμενη πρόσληψη ασβεστίου πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 1000-1500 mg/ημ. (Πίνακας 2).

Η κυριότερη πηγή ασβεστίου είναι τα γαλακτοκομικά προϊόντα, η περιεκτικότητα των οποίων σε ασβέ-

στιο παρουσιάζεται στον πίνακα 3.

Από τα σκευάσματα ασβεστίου το ανθρακικό ασβέστιο είναι η φθηνότερη από τις διαθέσιμες μορφές και λόγω της καλύτερης απορρόφησης σε όξινο pH συνιστάται όπως χορηγείται μεταγευματικά. Χορήγηση πάνω από 500 mg ασβεστίου πρέπει να δίδεται σε διαιρεμένες δόσεις για επίτευξη καλύτερης απορρόφησης.

Η χορήγηση μόνο ασβεστίου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες όπως διαπιστώθηκε από μια σχετική πρόσφατη μεταανάλυση 15 εργασιών έχει μικρή θετική επίδραση μόνο στην οστική πυκνότητα και όχι στα κατάγματα. Για το λόγο αυτόν η χορήγηση Ca συνήθως συνοδεύεται από ταυτόχρονη χορήγηση βιταμίνης-D. Προσθήκη βιταμίνης D έχει ένδειξη όταν υπάρχει ανεπάρκεια βιταμίνης D ή ελαττωμένη απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο. Η προσθήκη βιταμίνης D σε άτομα με επάρκεια ασβεστίου δεν προσφέρει ουσιαστικά επιπλέον βοήθεια, ούτε μόνο η χορήγηση βιταμίνης D αρκεί για αντιστάθμιση τυχόν ανεπαρκούς πρόσληψης ασβεστίου (3,4).

Η κατά ηλικία συνιστώμενη ημερησία πρόσληψη βιταμίνης D παρουσιάζεται στον πίνακα 4.

Τα κυκλοφορούντα σκευάσματα μεταβολιτών βιταμίνης D είναι το One-Alpha (0,25, 1,0 μg) και Alpha D<sub>3</sub> (0,25, 1,0 μg) ενώ πρόσφατα έχουν κυκλοφορήσει συνδυασμοί Ca και βιταμίνης D όπως το calcioral D (500 mg Ca +400Iud), το Ideos (500 mg Ca +200IuD) και το Decal (1000 mg Ca +400IuD). Η δόση συνήθως ρυθμίζεται βάσει του ασβεστίου ούρων 24ωρου που επαναλαμβάνεται ανά τρίμηνο.

Η συμβολή της άσκησης στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης αποσκοπεί στη διατήρηση μυϊκής δύναμης, ισορροπίας και συντονισμού των κινήσεων καθώς και στη μείωση του κινδύνου πτώσεων. Έναρξη άσκησης στην παιδική ηλικία φαίνεται ότι έχει ευεργετικό ρόλο στην ανάπτυξη του σκελετού προκαλώντας αύξηση της οστικής μάζας όχι μόνο στα οστά που ασκούνται, αλλά σε ολόκληρο τον σκελετό (5). Σε νεαρές ηλικίες θα πρέπει να δοθεί έμφαση στην άσκηση ώστε να επιτευχθεί η αύξηση της οστικής μάζας στο μέγιστο της τιμής της που είναι γενετικά προκαθορισμένη, ιδιαίτερα στην εφηβεία. Η άσκηση σε ενήλικα άτομα φαίνεται ότι έχει πενιχρά αποτε-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Άριστη ημερησία πρόσληψη Ca.

	Ηλικία	Ca (mg)
Βρέφη	0-6 μην	400
	6-12 μην	600
Παιδιά	1-5 έτη	800
	6-10 έτη	800-1200
Έφηβοι/νεαροί ενήλικες	11-24	1200-1500
	Άνδρες	25-65
Γυναίκες	>65	1500
	25-50	1000
	>50 μετ	1000
Κύηση	>70 μετ	1500
		1200-1500

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.** Περιεκτικότητα σε ασβέστιο γαλακτοκομικών τροφίμων.

Τρόφιμα	Ασβέστιο (mg)
• γάλα πλήρες (190 ml)	290
• γάλα αποουτυρωμένο (190 ml)	230
• γιαούρτι πλήρες (100 gr)	240
• γιαούρτι με λίγα λιπαρά (100 gr)	225
• κίτρινο τυρί (100 gr)	620
• σκληρό τυρί (100 gr)	800
• σκληρή φέτα (100 gr)	500
• μαλακή φέτα (100 gr)	300
• παρμεζάνα (100 gr)	1200

**ΠΙΝΑΚΑΣ 4.** Κατά ηλικία συνιστώμενη πρόσληψη βιταμίνης D.

Ηλικία (έτη)	δόση (IU)
<50	200
50 - 70	400
>70	600 - 800

λέσματα στην οστική μάζα. Μετανάλυση 18 μελετών επίδρασης άσκησης στην επιβράδυνση της απώλειας οστικής μάζας σε γυναίκες >50 ετών, έδειξε μικρή στατιστική συσχέτιση του επιπέδου άσκησης με την οστική μάζα ΟΜΣΣ, ενώ δεν υπήρχε συσχέτιση με την οστική πυκνότητα στο αντιβράχιο ή στο ισχίο. Η άσκηση όμως έχει ευεργετικό αποτέλεσμα στο μυϊκό σύστημα αυξάνοντας τη μυϊκή ισχύ και βελτιώνοντας την ισορροπία ακόμη και στα ηλικιωμένα άτομα, με συνέπεια τη μείωση των καταγμάτων λόγω πτώσεων (6).

Συμπερασματικά η αυξημένη φυσική δραστηριότητα και ειδικά οι ασκήσεις μετατόπισης βάρους συμβάλλουν στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης μειώνοντας την απώλεια οστικής μάζας, ενώ συμβάλλει εμμέσως στη μείωση των καταγμάτων.

## ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

### Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (Θ.Ο.Υ.)

Η χορήγηση Θ.Ο.Υ. μετεμμηνοπαυσιακά αναστέλλει την απώλεια της οστικής μάζας που ακολουθεί την εμμηνόπαυση και έχει αποδοθεί στην απουσία των οιστρογόνων, μειώνοντας το σχετικό κίνδυνο εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων. Μελέτες παρακολούθησης έχουν δείξει ότι η χορήγηση Θ.Ο.Υ. μειώνει τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων κατά 50% και τον κίνδυνο καταγμάτων ισχίου κατά 25-30% (7).

Η χορήγηση Θ.Ο.Υ. αναστέλλει άμεσα την απώλεια οστικής μάζας και η δράση της συνεχίζεται για όσο διάστημα χορηγείται η αγωγή, αλλά μετά τη διακοπή επανέρχεται ο αρχικός ρυθμός οστικής απώλειας.

Από μελέτες παρατήρησης είναι γνωστό ότι γυναίκες που έλαβαν Θ.Ο.Υ. συνεχώς από την άμεσα μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο, παρουσίαζαν στην ηλικία των 75-85 ετών, μείωση του κινδύνου κατάγματος ισχίου κατά 75%, ενώ αν η έναρξη της Θ.Ο.Υ. γίνει στην ηλικία των 65 ετών η μείωση του κινδύνου έφθανε το 57-69%. Στην περίπτωση που η Θ.Ο.Υ. άρχισε μετεμμηνοπαυσιακά αλλά σταμάτησε στην ηλικία των 65 ετών, η μείωση δεν ξεπερνά το 23%. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαίωσαν και προοπτικές μελέτες όπως η μεγάλη προοπτική μελέτη πενταετούς διάρκειας των Mosekilde και συν. (8) που έδειξε ότι η ομάδα που έλαβε Θ.Ο.Υ. παρουσίασε έναντι της ομάδας εικονικού φαρμάκου, μείωση των καταγμάτων αντιβραχίου κατά 76%. Η προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη των Lufkin και συν. (9) έδειξε μείωση

των καταγμάτων σπονδυλικής στήλης κατά 14% μετά από ένα χρόνο χορήγησης Θ.Ο.Υ. έναντι της ομάδας εικονικού φαρμάκου. Η μεγάλη προοπτική μελέτη WHI (Women's Health Initiative), (10) στις ΗΠΑ που αφορούσε 16.608 γυναίκες ηλικίας 50 - 79 ετών οι οποίες έλαβαν 0,625 mg συζευγμένων οιστρογόνων και 2,5 mg προγεστερόνης έδειξε σημαντική μείωση κατά 33% τόσο των καταγμάτων σπονδυλικής στήλης όσο και των καταγμάτων ισχίου σε διάστημα μεγαλύτερο της πενταετίας. Παρά όμως τα θετικά αυτά αποτελέσματα η μελέτη αυτή σταμάτησε λόγω της αυξημένης επίπτωσης της καρδιαγγειακής νόσου που παρουσίασε η ομάδα που έλαβε Θ.Ο.Υ. Η ελάχιστη αποτελεσματική δόση των σκευασμάτων ορμονικής υποκατάστασης είναι για από τού στόματος χορήγηση 0,625 mg/ημ. συζευγμένων οιστρογόνων, ή 2 mg/ημ. 17β οιστραδιόλης, ενώ για τη διαδερμική χορήγηση 50 μg οιστραδιόλης δις εβδομαδιαίως, για διάστημα τριών εβδομάδων και με διακοπή την τέταρτη εβδομάδα. Προσθήκη προγεσταγόνου (μεδρόξυπρογεστερόνη 5-10 mg/ημ., μικροκρυσταλλική προγεστερόνη 200 mg/ημ., οξεϊκή-νορεθιστερόνη 1mg/ημ.) είναι απαραίτητη τις τελευταίες 10-12 ημέρες για την προστασία του ενδομητρίου. Η Θ.Ο.Υ. σήμερα μπορεί να χορηγηθεί σε συνεχές ή διακοπτόμενο σχήμα (Πίνακας 5). Επί υστερεκτομής η προσθήκη προγεσταγόνου δεν χρειάζεται.

### ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ Θ.Ο.Υ.

#### 1. Καρδιαγγειακός κίνδυνος

Η μελέτη HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study), (10) που ήταν η πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη εκτίμησης της επίδρασης Θ.Ο.Υ. στην εμφάνιση νέων καρδιακών επεισοδίων σε γυναίκες με γνωστή στεφανιαία νόσο (δευτεροπαθής πρόληψη), έδειξε ότι σε γυναίκες με γνωστή στεφανιαία νόσο δεν υπήρχε διαφορά ως προς την εμφάνιση νέων θανατηφόρων ή μη θανατηφόρων εμφραγμάτων μυο-

#### **ΠΙΝΑΚΑΣ 5.** Συχνότερα χρησιμοποιούμενα σκευάσματα ορμονικής υποκατάστασης.

- Premelle cycle 10.0/5.0, Premelle 5.0/2.5 (premarin 0.625 + MPA 10.0/5.0/2.5)
- Trisequens Forte, Trisequens, Kliogest (17β-estradiol 4/2 mg + Norethisterone Acetate 1 mg)
- Activelle (17β-estradiol 1 mg + Norethisterone Acetate 0.5 mg)
- Estraderm 50 (patch εξωτερικό)
- Aerodiol (spray ρινικό)

καρδίου, μεταξύ αυτών που έλαβαν Θ.Ο.Υ. και εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Μάλιστα τον πρώτο χρόνο η ομάδα που έλαβε Θ.Ο.Υ. σε σχέση με αυτή που έλαβε εικονικό φάρμακο παρουσίασε αύξηση των νέων στεφανιαίων επεισοδίων που έφθασαν το 50% και ακολούθησε προοδευτική μείωση. Η μελέτη Estrogen Replacement and Atherosclerosis Trial (12) έδειξε ότι η Θ.Ο.Υ. δεν επιβράδυνε τη στεφανιογραφικά ελεγχόμενη εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης των στεφανιαίων.

Η μελέτη Women's Health Initiative(10) έδειξε ότι η συχνότητα των γυναικών που ανέπτυξαν στεφανιαία νόσο ήταν κατά 29% αυξημένη σε αυτές που ελάμβαναν οιστρογόνα και προγεστερόνη σε σχέση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (37 vs 30/10000/έτος). Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ήταν επίσης συχνότερα σε γυναίκες που χορηγήθηκαν οιστρογόνα και προγεστερόνη κατά 41% (29 vs 21/10000/έτος). Έτσι με βάση δεδομένα από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες η χορήγηση Θ.Ο.Υ. φαίνεται ότι δεν μειώνει τον κίνδυνο νέων καρδιαγγειακών επεισοδίων σε γυναίκες με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο. Μόνο στην υποομάδα με αυξημένα επίπεδα Lp(α), η Θ.Ο.Υ. επηρεάζει ευνοϊκά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

## 2. Καρκίνος ενδομητρίου

Πάνω από 30 μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος καρκίνου του ενδομητρίου αυξάνει κατά 8–10 φορές, όταν χορηγούνται μόνο οιστρογόνα επί υπάρξεως μήτρας. Με τα παραπάνω δεδομένα συμφωνούν και αυτά της τυχαιοποιημένης μελέτης Estrogen/Progestin Intervention Trial (13) στην οποία άτυπη υπερπλασία ενδομητρίου μια προκαρκινωματώδης κατάσταση αναπτύχθηκε σε ποσοστό 24% στις γυναίκες που έλαβαν οιστρογόνα για τρία χρόνια έναντι 1% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Η συνδυασμένη όμως χορήγηση οιστρογόνου προγεστερόνης όχι μόνο μηδενίζει τον κίνδυνο αλλά πιθανόν προσφέρει προστατευτική επίδραση έναντι του καρκίνου του ενδομητρίου.

## 3. Καρκίνος μαστού

Τα δεδομένα που υπάρχουν ως προς την επίπτωση που έχει η χορήγηση Θ.Ο.Υ. στον καρκίνο του μαστού είναι αντικρουόμενα. Σε μετα-ανάλυση 16 εργασιών το 1991 οι Steinberg και συν. (14) διαπίστωσαν απουσία αυξημένου κινδύνου σε χορήγηση Θ.Ο.Υ. <5 ετών. Μετά 15ετή συνεχή χορήγηση αυξήθηκε ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού κατά 30% (R.R.: 1,3) Ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος επί μη συγχορήγησης

προγεσταγόνου (R.R.: 2,2) και ακόμη μεγαλύτερος (R.R.: 3,4) όταν υπήρχε οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού.

Σε άλλη πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση, 51 τυχαιοποιημένων μελετών και πλήθους μελετών παρατήρησης, (15) που περιελάμβανε πάνω από 150000 γυναίκες από όλο τον κόσμο (1084411 χωρίς ιστορικό Ca μαστού και 52705 με ιστορικό Ca μαστού), δεν διαπιστώθηκε αξιολογητή αύξηση του κινδύνου καρκίνου του μαστού σε βραχυχρόνια χορήγηση Ο.Υ. (<5 χρόνια). Αντίθετα ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού αυξάνει μέχρι 35% (R.R.: 1,35) όταν η χορήγηση Ο.Υ. υπερβαίνει την πενταετία (μέσος όρος 11 έτη). Ενώ η επίπτωση καρκίνου του μαστού για γυναίκες ηλικίας 50–70 ετών που δεν είχαν κάνει χρήση Θ.Ο.Υ. ήταν 45/1000 γυναίκες η αύξηση που παρατηρήθηκε σε γυναίκες που μετά την ηλικία των 50 ετών έλαβαν Θ.Ο.Υ. για 5, 10 και 15 χρόνια ήταν αντίστοιχα 2 (47/1000 γυναίκες), 6 (51/1000 γυναίκες) και 12 (57/1000 γυναίκες). Η μελέτη WHI (10) έδειξε ότι η συχνότητα των γυναικών που ανέπτυξαν καρκίνο μαστού ήταν κατά 26% αυξημένη σε αυτές που ελάμβαναν οιστρογόνα και προγεστερόνη σε σχέση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (38 vs 30/10000/έτος).

## 4. Θρομβοφλεβίτιδα

Μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι μετεμνηνοπαισική χορήγηση Θ.Ο.Υ. αυξάνει κατά 2–3,5 φορές τον κίνδυνο εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδας. Στη μελέτη HERS, (11) ο κίνδυνος εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδας ήταν κατά 2,7 φορές αυξημένος στις γυναίκες που πήραν Θ.Ο.Υ. Επειδή όμως η εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδα δεν είναι συνήθης μετά την ηλικία των 50 ετών ο απόλυτος κίνδυνος στις μετεμνηνοπαισικές γυναίκες είναι ελάχιστος.

## 5. Χολολιθίαση

Μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι μετεμνηνοπαισική χορήγηση Θ.Ο.Υ. αυξάνει κατά 2–3 φορές τον κίνδυνο χολολιθίασης και χολοκυστεκτομής. Στη μελέτη HERS, (11) ο κίνδυνος χολολιθίασης ήταν κατά 38% υψηλότερος στις γυναίκες που πήραν Θ.Ο.Υ. έναντι της ομάδας εικονικού φαρμάκου.

Λαμβανομένων υπόψη των μακροχρονίων κινδύνων και οφελών της Θ.Ο.Υ. η Ευρωπαϊκή Επιτροπή Αξιολόγησης Φαρμακευτικών Προϊόντων κατέληξε στις παρακάτω οδηγίες:

- Η σχέση οφέλους-κινδύνου της Θ.Ο.Υ. είναι ευνοϊκή για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της

μετεμνηνοπαυσιακής περιόδου. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση για όσο το δυνατόν μικρότερη διάρκεια.

- Η σχέση οφέλους-κινδύνου της Θ.Ο.Υ. για την πρόληψη της οστεοπόρωσης ως φάρμακο πρώτης γραμμής είναι μη ευνοϊκή.
- Σε υγιείς γυναίκες χωρίς συμπτώματα η σχέση οφέλους-κινδύνου της Θ.Ο.Υ. είναι γενικά μη ευνοϊκή.

Επομένως ως συμπέρασμα ισχύει η σύσταση της χορήγησης Θ.Ο.Υ. σε άμεσα μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση και μετρίου ως εντόνου βαθμού μετεμνηνοπαυσιακά συμπτώματα.

### Ραλοξιφαίνη

Είναι μια συνθετική μη στεροειδής ουσία η οποία συμπεριφέρεται ως ένας εκλεκτικός τροποποιητής των οιστρογονικών υποδοχέων (SERM) με δράση συναγωνιστική των οιστρογόνων σε ορισμένους ιστούς και ανταγωνιστική σε άλλους. Παρουσιάζει συναγωνιστική δράση στα οστά και στα λιπίδια και είναι ο μοναδικός εκ των SERMs που έχει εγκριθεί τόσο για την πρόληψη όσο και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Στη χώρα μας κυκλοφορεί με το εμπορικό όνομα Evista χορηγούμενη σε δόση 60 mg ημερησίως ανεξάρτητα από τη λήψη γευμάτων. Η μεγάλη διπλή καλυμμένη τυχαιοποιημένη μελέτη MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation), (16) περιέλαβε 7705 γυναίκες με οστεοπόρωση, έδειξε ότι η χορήγηση ραλοξιφαίνης μείωσε σημαντικά την εμφάνιση σπονδυλικών καταγμάτων τόσο σε γυναίκες χωρίς προϋπάρχοντα σπονδυλικά κατάγματα (περί το 50%), όσο και σε γυναίκες με προϋπάρχοντα σπονδυλικά κατάγματα (περί το 30%), ενώ δεν υπήρξε μείωση σε στατιστικά σημαντικό βαθμό των μη σπονδυλικών καταγμάτων. Η οστική πυκνότητα στην ίδια μελέτη αυξήθηκε έναντι της ομάδας ελέγχου κατά 2,7% στην ΟΜΣΣ και κατά 2,7% στο ισχίο και η οστική εναλλαγή μειώθηκε σε προεμνηνοπαυσιακά επίπεδα. Περαιτέρω ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι η ραλοξιφαίνη εμφανίζει ταχεία έναρξη δράσης με μείωση του κινδύνου νέων καταγμάτων κατά 68% τον πρώτο χρόνο θεραπείας με διατήρηση της αποτελεσματικότητας και τον τέταρτο χρόνο (50% και 38% σε ασθενείς χωρίς ή με προϋπάρχον σπονδυλικό κάταγμα αντίστοιχα). Επιπλέον σε μια υποομάδα γυναικών με σοβαρού βαθμού σπονδυλικά κατάγματα η ραλοξιφαίνη μείωσε σημαντικά κατά 47% τον κίνδυνο μη σπονδυλικών καταγμάτων. Επίσης σε ομάδα ασθενών με οστεοπενία η ραλοξιφαίνη χορηγούμενη σε δόση 60 mg ημερησίως μείωσε μετά τέσσερα χρόνια χορήγησης τον κίνδυνο νέων σπονδυλικών καταγμάτων κατά 47%. Εκτός από

τις σκελετικές επιδράσεις διαπιστώθηκε ότι η ραλοξιφαίνη βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ μειώνοντας την ολική χοληστερόλη περί το 7% και την LDL-χοληστερόλη περί τα 11%, ενώ δεν παρουσιάζει ουδεμία επίδραση στην HDL-χοληστερόλη. Εάν η χορήγηση ραλοξιφαίνης μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο αναμένεται να δειχθεί από άλλες πολυκεντρικές μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη. Η μελέτη MORE (16,17) έδειξε επίσης ότι η χορήγηση ραλοξιφαίνης έχει ευεργετική επίδραση στον καρκίνο μαστού, μειώνοντας έναντι του εικονικού φαρμάκου την εμφάνισή του κατά 76% ενώ η μείωση φθάνει στο 90% στα καρκινώματα μαστού με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς. Και στο θέμα αυτό αναμένονται νεότερες και μεγαλύτερες μελέτες, που θα τεκμηριώσουν ή όχι την ευεργετική αυτή επίδραση.

Η ραλοξιφαίνη είναι ένα γενικά καλά ανεκτό, ένα ασφαλές φάρμακο. Από τις παρενέργειες οι πιο σημαντικές είναι η αυξημένη επίπτωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων, η επίταση των μετεμνηνοπαυσιακών συμπτωμάτων ενώ σπάνια εμφανίζονται κράμπες στις γάμπες και περιφερικό οίδημα.

Συμπερασματικά, η ραλοξιφαίνη παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα αποτελεσματικότητας στα οστά, ώστε να αποτελεί μια πολύ καλή επιλογή για την πρόληψη των οστεοπορωτικών σπονδυλικών κυρίως καταγμάτων σε μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπενία ή οστεοπόρωση με ή χωρίς κατάγματα.

### Διφωσφονικά

Έχουν εγκριθεί για την πρόληψη και θεραπεία της μετεμνηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, καθώς και για την οστεοπόρωση που προκαλείται από περίσσεια γλυκοκορτικοειδών σε άνδρες και γυναίκες, καθώς μειώνουν τον κίνδυνο νέων καταγμάτων, σπονδυλικών και μη.

Τα διφωσφονικά είναι συνθετικά ανάλογα του πυροφωσφορικού με ισχυρή δράση στον οστικό μεταβολισμό. Το 50% της απορροφηθείσας δόσης προσλαμβάνεται γρήγορα από το σκελετό. Το υπόλοιπο αποβάλλεται από τους νεφρούς χωρίς να μεταβολιστεί. Τα διφωσφονικά έχουν μακρό υπολειμματικό χρόνο ημίσειας ζωής (μήνες έως χρόνια) στο σκελετικό ιστό. Το φάρμακο που συγκρατείται από το σκελετό έχει σχετικά μικρή επίδραση, γιατί απομονώνεται αποτελεσματικά από τους οστεοκλάστες, όταν ενταφιάζεται από το νεοσχηματισθέν οστό.

Οι βιοχημικοί δείκτες οστικής αποδόμησης καταστέλλονται πολύ γρήγορα, με μια μείωση περίπου 50% τον πρώτο μήνα, που παραμένει σταθερή στο 50-70% στους 3 μήνες. Οι δείκτες οστικού σχηματισμού μειώνονται πιο αργά, φθάνοντας ένα σταθερό

επίπεδο στους 6-12 μήνες θεραπείας. Όλοι οι δείκτες παραμένουν σταθεροί με τη συνέχιση της θεραπείας, ενώ μετά τη διακοπή της παραμένουν ανεσταλμένοι για αρκετό χρόνο. Η οστική πυκνότητα (BMD) αυξάνεται ήπια, πιο γρήγορα κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου. Τα επίπεδα BMD του μηριαίου αυχένα σταθεροποιούνται μετά από 2 έτη θεραπείας, ενώ της σπονδυλικής στήλης (ΣΣ) συνεχίζουν να αυξάνονται ολοένα και λιγότερο για αρκετά χρόνια (17,18). Η μη ανεύρεση της αύξησης αυτής, όπως και η απουσία μείωσης των οστικών δεικτών δεν υποδηλώνουν υποχρεωτικά ανεπάρκεια της θεραπείας. Σε ασθενείς που φαίνεται να μειώνεται η οστική πυκνότητα ή που οι δείκτες δε μειώνονται σαφώς, θα πρέπει να επανεξετάζεται ο τρόπος χορήγησης του φαρμάκου και να ερευνείται η τυχόν παρουσία φαρμακευτικών ή μεταβολικών παραγόντων που επηρεάζουν δυνητικά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Τα διφωσφονικά αποδείχθηκε ότι μειώνουν την επίπτωση των σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για κατάγματα (19). Δεν παρατηρήθηκε, όμως, μείωση του αριθμού των καταγμάτων σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου. Η αποτελεσματικότητα των διφωσφονικών δεν επηρεάζεται από την ηλικία του ασθενούς και τις τιμές των δεικτών οστικού μεταβολισμού ή της οστικής πυκνότητας προ της έναρξης της θεραπείας. Διαπιστώθηκε, όμως, μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μεταβολής στους δείκτες, που προκαλείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της μείωσης των καταγμάτων.

Η **ετιδρονάτη** ήταν το πρώτο διφωσφονικό που χρησιμοποιήθηκε. Η χορήγησή της είναι διαλείπουσα - κυκλική: 400mg για 14 μέρες και τους υπόλοιπους 2,5 μήνες χορηγείται μόνο ασβέστιο, γιατί η συνεχής χορήγησή της συσχετίσθηκε με διαταραχή της επιμετάλλωσης του νέου οστού. Μία μετα-ανάλυση έδειξε ότι η θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με ετιδρονάτη επέφερε αύξηση της BMD κατά 4,1% στη ΣΣ και 2,3% στον αυχένα του μηριαίου και μείωσε τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων κατά 37% (20). Επαρκείς μελέτες που να δείχνουν την ευεργετική δράση της ετιδρονάτης στα μη σπονδυλικά κατάγματα δεν υπάρχουν. Τέλος προστατεύει την οστική απώλεια σε νεαρές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, καθώς και σε άνδρες και γυναίκες που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή.

Η **αλενδρονάτη** είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο διφωσφονικό με μια εμπειρία χορήγησης περισσότερο από 7 χρόνια. Χορηγείται σε δόση 10mg την ημέρα ή 70mg μία φορά την εβδομάδα (με την ίδια

αποτελεσματικότητα) για τη θεραπεία εγκατεστημένης μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης ή οστεοπόρωσης συνεπεία γλυκοκορτικοειδών. Η μισή αντίστοιχη δόση (ημερήσια ή εβδομαδιαία) χορηγείται σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου για κατάγματα, όπως προληπτικά σε πρόσφατα εμμηνοπαυσιακές γυναίκες και θεραπευτικά σε οστεοπόρωση συνεπεία λήψης γλυκοκορτικοειδών σε άνδρες και γυναίκες με επάρκεια οιστρογόνων. Παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη αφενός αύξηση της BMD και αφετέρου μείωση του ρυθμού οστικού μεταβολισμού. Μία μεταανάλυση έδειξε ότι χορήγηση 10mg ημερησίως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες για 3 έτη αύξησε την BMD στη ΣΣ κατά 7,5%, στο ισχίο κατά 5,6%, στο αντιβράχιο κατά 2,08% και σε όλο το σώμα κατά 2,73% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (21), ενώ σε άλλη μελέτη με γυναίκες με προϋπάρχοντα κατάγματα ο κίνδυνος νέων σπονδυλικών και μη καταγμάτων μειώθηκε κατά 50% περίπου (22). Σε γυναίκες χωρίς προηγούμενα σπονδυλικά κατάγματα, αλλά με χαμηλή BMD η επίπτωση των σπονδυλικών καταγμάτων μειώθηκε κατά 44% σε 4 έτη θεραπείας (23). Η προστασία από τα κατάγματα του ισχίου είναι εμφανής μετά από 18 μήνες θεραπείας, ενώ τα αποτελέσματα στην BMD και στο ρυθμό οστικού μεταβολισμού παρέμειναν σταθερά με τη θεραπεία μέχρι και για 7 έτη (18). Τέλος θεραπεία για 2 έτη με 10mg αλενδρονάτης την ημέρα σε άνδρες με χαμηλή BMD (T score < -2) αύξησε την οστική πυκνότητα της ΣΣ και του ισχίου και μείωσε τα σπονδυλικά κατάγματα, ανεξάρτητα από την επάρκεια ή όχι ανδρογόνων.

Η **ρισενδρονάτη** χορηγείται σε δόση 5mg την ημέρα ή 35mg άπαξ την εβδομάδα. Η θεραπευτική της δράση έχει εδραιωθεί για περίοδο μεγαλύτερη των 3 ετών. Έχει τις ίδιες ενδείξεις με την αλενδρονάτη. Μια μετανάλυση έδειξε ότι η χορήγηση 5mg ρισενδρονάτης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες για 1,5-3 έτη αύξησε την BMD στη ΣΣ κατά 4,54% και στο μηριαίο αυχένα κατά 2,75% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Ο κίνδυνος νέων σπονδυλικών καταγμάτων μειώθηκε κατά 36% και νέων μη σπονδυλικών καταγμάτων κατά 27% (24). Άλλες μελέτες δείχνουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα (μείωση 41-49% και 33-39% αντίστοιχα) (25,26).

Τόσο η αλενδρονάτη, όσο και η ρισενδρονάτη πρέπει να λαμβάνονται με άδειο στομάχι με ένα ποτήρι νερό, ενώ άλλα ροφήματα, φαγητό ή φάρμακα πρέπει να αποφεύγονται τουλάχιστον για μισή ώρα. Για την ελαχιστοποίηση τυχόν γαστρεντερικών συμπτωμάτων πρέπει μετά τη λήψη τους ο ασθενής να παραμένει καθιστός ή όρθιος για μισή ώρα και όχι ξαπλωμένος.

Τα διφωσφονικά είναι φάρμακα που όταν λαμβάνονται σύμφωνα με τις οδηγίες είναι πολύ καλά ανεκτά. Τα γαστρεντερικά συμπτώματα είναι οι πιο συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες. Ναυτία και διάρροια είναι ασυνήθιστες και ήπιες παρενέργειες σε ασθενείς που λαμβάνουν ετιδρονάτη και επομένως αυτό το φάρμακο μπορεί να χορηγείται στους ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα ανώτερου γαστρεντερικού με την αλενδρονάτη ή τη ρισενδρονάτη.

Η θεραπεία με ρισενδρονάτη για 5 έτη και με αλενδρονάτη για 7 έτη δεν έχει συσχετισθεί με κλινική ένδειξη σκελετικής διαταραχής. Τα διφωσφονικά επιφέρουν μείωση του ασβεστίου ορού, που μεγιστοποιείται τον πρώτο μήνα της θεραπείας και συνοδεύεται από ανάλογη αύξηση της παραθορμόνης ορού. Τόσο το ασβέστιο, όσο και η παραθορμόνη επανέρχονται σχεδόν στα προ της θεραπείας επίπεδα με τη συνέχιση της χορήγησης του φαρμάκου. Οι αλλαγές αυτές δε συνοδεύονται από συμπτώματα, αλλά σε όλες τις μελέτες στους ασθενείς χορηγήτο ασβέστιο και βιταμίνη D. Γι' αυτό τα διφωσφονικά δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με υποασβεστιαμία ή σε αυτούς με ένδεια ασβεστίου ή βιταμίνης D, παρά μόνο μετά τη διόρθωση αυτών των διαταραχών.

Οι υπόλοιπες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήσσονος σημασίας. Σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης της αλενδρονάτης, εφόσον η κάθαρση κρεατινίνης είναι 35-60ml/min. Σε σοβαρότερη νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να δίνεται με προσοχή (27).

Σε περιπτώσεις μεταμόσχευσης οργάνων παρατηρείται ταχεία οστική απώλεια και σπονδυλικά κατάγματα εξαιτίας των σκελετικών επιδράσεων των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Η θεραπεία με διφωσφονικά καθυστερεί αυτή την οστική απώλεια και σήμερα έχει γίνει θεραπεία ρουτίνας σε πολλά κέντρα μεταμόσχευσης (28,29).

Η συνδυασμένη χορήγηση των διφωσφονικών με άλλα αντιοστεοκλαστικά φάρμακα δε συνιστάται. Το όφελος του συνδυασμού τους, ταυτόχρονα ή διαδοχικά, με αντιοστεοπορωτικά φάρμακα με αναβολική δράση δεν έχει εδραιωθεί.

### Καλσιτονίνη

Η καλσιτονίνη είναι μια πολυπεπτιδική ορμόνη 32 αμινοξέων που παράγεται από τα παραθυλακίδια (C-cells) κύτταρα του θυρεοειδούς. Η έκκρισή της διεγείρεται από τις υψηλές συγκεντρώσεις του ασβεστίου στο πλάσμα. Σε φυσιολογικά άτομα δεν παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του ασβεστίου. Η ικανότητα της καλσιτονίνης να μειώνει τις συγκεντρώ-

σεις του ασβεστίου στο αίμα σχετίζεται με μείωση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας, καθώς συνδέεται με υποδοχείς των οστεοκλαστών και επιφέρει μορφολογικές αλλαγές και απώλεια της κινητικότητάς τους. Στα ψάρια, αμφίβια και ερπετά παράγεται από το 5<sup>ο</sup> βραγχιακό τόξο. Οι πιο δραστικές μορφές είναι η καλσιτονίνη του σολομού (αλλά και του χελιού), που είναι 40-50 φορές δραστικότερη της ανθρώπινης.

Το 1984 εγκρίθηκε από τον FDA η ενέσιμη (ενδομυϊκώς ή υποδορίως) χορήγηση της καλσιτονίνης σε δόση 50-100IU καθημερινά ή μέρα παρά μέρα για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης και διαπιστώθηκε αύξηση της οστικής μάζας στη σπονδυλική στήλη όψιμων μετεμνηνοπαυσιακών γυναικών σε 3 μικρές μελέτες. Αποτελέσματα στην οστική μάζα του ισχίου δεν είναι γνωστά, ενώ ανεπαρκείς είναι οι μελέτες σχετικά με μείωση του αριθμού των καταγμάτων. Η χρήση της περιορίστηκε, αφενός γιατί ένα ποσοστό 20% των ασθενών ενεφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ναυτία, ερεθισμό στο σημείο της ένεσης, "flushing" στο πρόσωπο και χέρια και αφετέρου λόγω της δυσανεξίας στις συχνές ενέσεις. Το 1995 εγκρίθηκε η κυκλοφορία της καλσιτονίνης υπό μορφή ρινικών ψεκασμών, που είναι 4-5 φορές λιγότερο βιοδραστική από την ενέσιμη μορφή (30). Η προτεινόμενη δοσολογία είναι 200IU την ημέρα. Μία μετα-ανάλυση έδειξε ότι οι μελέτες με χορήγηση ρινικής μορφής καλσιτονίνης είχαν σημαντικά μικρότερη αποτελεσματικότητα στην οστική πυκνότητα της ΣΣ σε σχέση με τις εργασίες με παρεντερική χορήγηση αυτής, αλλά δεν υπήρχαν διαφορές στην BMD του μηριαίου αυχένα (31).

Έχουν δημοσιευθεί λίγες μικρές μελέτες σχετικά με την επίδραση της ρινικής μορφής καλσιτονίνης στην BMD. Εξ αυτών χορήγηση 200IU ημερησίως σε όψιμα μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες προκάλεσε στατιστικά σημαντική αύξηση της BMD της ΣΣ κατά 3-3,2%. Ακόμα λιγότερες εργασίες έχουν δημοσιευθεί αναφορικά με τη μείωση των καταγμάτων, μερικές εκ των οποίων δείχνουν μια μείωση μέχρι και 75% των σπονδυλικών καταγμάτων. Ωστόσο η σημαντικότερη μελέτη, που καθόρισε και το θεραπευτικό πλαίσιο της καλσιτονίνης είναι η PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fracture), που είναι μεγάλη, διάρκειας 5 ετών, πολυκεντρική, διπλά καλυμμένη, τυχαιοποιημένη μελέτη της αποτελεσματικότητας της ρινικής μορφής καλσιτονίνης σε όψιμα μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες (μέσος όρος ηλικίας 68 έτη) με 1-5 προηγηθέντα σπονδυλικά κατάγματα και χαμηλή BMD στη ΣΣ (T-score <-2,0) (32). Όλες οι ασθενείς ελάμβαναν υποκατάσταση με ασβέστιο και βιταμίνη D, ενώ δο-



κιμάστηκαν 3 δοσολογικά σχήματα (100, 200 και 400IU) καλσιτονίνης. Η μελέτη έδειξε μια στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου νέων σπονδυλικών καταγμάτων κατά 36% στην ομάδα των 200IU. Η μείωση αυτή φάνηκε τον 3<sup>ο</sup> χρόνο και διατηρήθηκε μέχρι τον 5<sup>ο</sup> χρόνο. Η BMD της ΣΣ αυξήθηκε το πρώτο έτος κατά 1,2% στην ομάδα των 200IU, αύξηση στατιστικά σημαντική σε σχέση με τους μάρτυρες μόνο για τον πρώτο χρόνο, ενώ δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω αύξηση στη συνέχεια. (Σύμφωνα με μία μετα-ανάλυση η BMD αυξήθηκε όχι μόνο στη ΣΣ, αλλά και στο αντιβράχιο (31)). Τα επίπεδα του CTX ορού (C-τελοπεπτιδίου κολλαγόνου: δείκτης οστεοκλαστικής δραστηριότητας) μειώθηκαν κατά 25% τον πρώτο χρόνο και τα επόμενα έτη μέχρι τη λήξη της μελέτης η μείωση αυτή διατηρήθηκε στο 20%. Μετά διακοπή της θεραπείας οι δείκτες οστικού μεταβολισμού επανήλθαν στα προ της θεραπείας επίπεδα μέσα σε 3 μήνες. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική μείωση των καταγμάτων στο ισχίο ή στην κερκίδα. Η μείωση των σπονδυλικών καταγμάτων ήταν ανεξάρτητη από παράγοντες κατά την έναρξη, όπως ηλικία, έτη από την εμμηνόπαυση, αριθμός προηγηθέντων καταγμάτων, δείκτες μεταβολισμού και BMD της ΣΣ και επιπλέον δεν παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη σχέση.

Η καλσιτονίνη του σολομού φαίνεται να συμβάλει στη μείωση του άλγους σε οξέα σπονδυλικά κατάγματα, της περιόδου ακινητοποίησης του ασθενούς, καθώς και της ανάγκης λήψης αναλγητικών. Ο μηχανισμός μείωσης του άλγους δεν είναι γνωστός, αλλά φαίνεται να είναι αποτέλεσμα κεντρικής δράσης (π.χ. αύξηση των β-ενδορφινών, αναστολή της σύνθεσης προσταγλανδινών, συμμετοχή του χολινεργικού και σεροτονινεργικού συστήματος, απευθείας δράση σε υποδοχείς του ΚΝΣ).

Η χορήγηση της ρινικής μορφής καλσιτονίνης δε σχετίζεται με ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Στη μελέτη PROOF υπήρξε μια στατιστικά σημαντική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ρινίτιδος και παράλληλα μείωση της κεφαλαλγίας. Οι ρινικοί ψεκασμοί μπορούν να γίνονται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, ανεξάρτητα από τη λήψη γευμάτων. Οι ασθενείς σκόπιμο είναι να λαμβάνουν ημερησίως επαρκή υποκατάσταση με ασβέστιο (1000-1500mg) και βιταμίνη D (400-800IU). Η καλσιτονίνη φυλάσσεται στο ψυγείο μέχρι να ανοιχθεί η συσκευασία και μετά φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου κεκαλυμμένη προς αποφυγή εξάτμισης και συμπίκνωσης στη γυάλινη επιφάνεια του δοχείου.

Δεδομένου ότι η καλσιτονίνη είναι βιολογικά δραστική ουσία, η εμφάνιση κλινικής αντίστασης στη

δράση της, μέσω ανάπτυξης αντισωμάτων ή μείωσης της δράσης ή του αριθμού των υποδοχέων της, αποτέλεσε αντικείμενο προβληματισμού. Στην PROOF 20% των ασθενών παρουσίασαν τίτλο αντισωμάτων μεγαλύτερο από 1:1000. Φαίνεται, όμως, ότι η ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι της καλσιτονίνης δεν επηρεάζει την αποτελεσματικότητά της στη μείωση των καταγμάτων. Όσον αφορά την προς τα κάτω ρύθμιση των υποδοχέων, διακεκομμένη χορήγηση της καλσιτονίνης (διάλειμμα 6-8 μηνών) συνοδεύεται από επαναφορά του αριθμού των υποδοχέων και φυσικά από μείωση του κόστους θεραπείας. Ωστόσο σε μία μετα-ανάλυση δε διαπιστώθηκε διαφορά στην BMD στη ΣΣ μεταξύ καθημερινής και διαλείπουσας θεραπείας, που σημαίνει ότι η προς τα κάτω ρύθμιση των υποδοχέων ενδέχεται να μην έχει κλινική σημασία (31). Η διάρκεια αποδεδειγμένα ωφέλιμης χορήγησης της καλσιτονίνης δεν είναι γνωστή. Συνήθως χορηγείται για 2-4 έτη.

Υπάρχουν λίγες πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα της συν- χορήγησης καλσιτονίνης με άλλα αντιοστεοπορωτικά φάρμακα. Ο συνδυασμός καλσιτονίνης χελίου και HRT έδειξε σημαντική αύξηση κατά 10% της οστικής μάζας της ΣΣ σε 1 χρόνο (33), ενώ η χορήγηση PTH μετά από καλσιτονίνη δεν υπερέιχε της κυκλικής χορήγησης μόνο PTH στην αύξηση της BMD (34).

Η καλσιτονίνη έχει εγκριθεί για τη θεραπεία, αλλά όχι για την πρόληψη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Η μείωση κατά 36% των σπονδυλικών καταγμάτων σε ασθενείς με προηγούμενα κατάγματα είναι παρόμοια με αυτή που προκαλείται από τα SERM's, όπως η ραλοξιφαίνη (30%). Η ρινική χορήγηση της καλσιτονίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία όψιμα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, που δεν παρουσιάζουν θεραπευτικά αποτελέσματα ή δεν ανέχονται τα διφωσφονικά ή τη ραλοξιφαίνη. Για παράδειγμα σε ασθενείς με ιστορικό ενεργού γαστρεντερικής νόσου (γαστρίτις, 12/δακτυλίτις, έλκος ή προβλήματα κινητικότητας οισοφάγου), ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου, σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας ή αδυναμίας διατήρησης σε καθιστή ή όρθια θέση για τουλάχιστον 30 λεπτά. Ακόμη έχει ένδειξη σε συμπτωματικούς ασθενείς με οστεοπορωτικά κατάγματα (οξέα, αλλά και χρόνια κυρίως σε ηλικιωμένες γυναίκες) σπονδυλικής στήλης λόγω της αναλγητικής δράσης της.

Όσον αφορά τη ρινική χορήγηση καλσιτονίνης σε άνδρες με ιδιοπαθή οστεοπόρωση, μια μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση της BMD στη ΣΣ 7,1% σε σχέση με 2,4% στους μάρτυρες, ενώ δεν υπήρχε σημαντική αύξηση στην οστική μάζα του αυχένα του

μηριαίου (35). Επομένως η ρινική χορήγηση καλσιτονίνης (σολομού) μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική θεραπεία σε άνδρες με ιδιοπαθή οστεοπόρωση, που εμφανίζουν δυσανεξία ή αναποτελεσματικότητα στα διφωσφονικά.

Μερικές μικρές μελέτες έδειξαν ότι η ρινική χορήγηση της καλσιτονίνης μπορεί να διατηρήσει ή να αυξήσει τη BMD της ΣΣ σε ασθενείς με οστεοπόρωση λόγω λήψεως γλυκοκορτικοειδών. Δεν υπήρξαν πληροφορίες σχετικά με την BMD στο ισχίο ή τη μείωση καταγμάτων. Επομένως η καλσιτονίνη δεν είναι φάρμακο επιλογής για την οστεοπόρωση αυτής της αιτιολογίας.

### Παραθορμόνη

Η μορφή της παραθορμόνης που πρόσφατα εγκρίθηκε για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης είναι η rh PTH (1-34)-(εμπορικό όνομα: Forsteo). Η παραθορμόνη διεγείρει τόσο τον οστικό σχηματισμό, όσο και την αποδόμηση του οστού και μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει την οστική μάζα, ανάλογα με τον τρόπο χορηγήσεως. Συνεχής έγχυση παραθορμόνης με συνένπεια σταθερά υψηλά επίπεδα PTH στον ορό (όπως συμβαίνει στον υπερπαραθυρεοειδισμό) οδηγεί σε μεγαλύτερη οστική αποδόμηση από ότι η διακεκομμένη χορήγηση αυτής σε χαμηλές δόσεις, που προκαλεί παροδική άνοδο των επιπέδων στον ορό με τελικό αποτέλεσμα την υπερίσχυση του οστικού σχηματισμού. Η εικόνα αυτή είναι πιο έκδηλη στο σπογγώδες οστό, του οποίου βελτιώνει όχι μόνο την πυκνότητα, αλλά και τη μικροαρχιτεκτονική, αυξάνοντας την αντοχή του οστού ανεξάρτητα από τις τυχόν αλλαγές στην BMD (36). Περισσότερο πολύπλοκη είναι η δράση στο φλοιώδες οστό. Η διακεκομμένη-καθημερινή χορήγηση παραθορμόνης αυξάνει την περιεπιθήση και επομένως το πάχος του φλοιώδους οστού (37). Η BMD του φλοιώδους μπορεί να μην αυξηθεί ή ακόμα και να μειωθεί, λόγω της παρατηρούμενης παράλληλης αύξησης της πόρωσης αυτού. Ωστόσο η αύξηση αυτή δε φαίνεται να βλάπτει τη μηχανική αντοχή του φλοιώδους οστού, δεδομένου ότι η αυξημένη πόρωση συγκεντρώνεται στην εσωτερική επιφάνειά του, όπου η επίδραση στη μηχανική του είναι μικρή (38).

Πιθανοί μηχανισμοί δράσης της παραθορμόνης είναι η διέγερση αυξητικών παραγόντων, ιδιαίτερα του IGF-1, καθώς και γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες συμβάλλουσες στον οστικό σχηματισμό. Επιπλέον η διαλείπουσα χορήγηση PTH εμποδίζει την απόπτωση των οστεοβλαστών και την αύξηση του RANKL, που είναι μία κυτταροκίνη που ενεργοποιεί τους οστεοκλάστες.

Η μεγαλύτερη μελέτη με διακεκομμένη χορήγηση rh PTH (1-34), που οδήγησε και στην καθιέρωσή της στη θεραπεία της οστεοπόρωσης ήταν αυτή των Neer και συνεργατών (39). Σε 1.637 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σοβαρή οστεοπόρωση (χαμηλή BMD και κατάγματα) χορήγησαν καθημερινά υποδορίως 20 ή 40μg rh PTH ή εικονικό φάρμακο για 21 μήνες. Η BMD στη ΣΣ αυξήθηκε κατά 9 και 13% στην ομάδα των 20 και 40μg αντίστοιχα. Στον αυχένα του μηριαίου αυξήθηκε 3 και 6% αντίστοιχα, ενώ σημαντική ήταν η αύξηση της BMD όλου του σώματος. Στις ομάδες των 20 και 40μg ο κίνδυνος για ένα ή περισσότερα νέα σπονδυλικά κατάγματα μειώθηκε κατά 65 και 69% αντίστοιχα, ενώ τα νέα μη σπονδυλικά κατάγματα μειώθηκαν κατά 35 και 40% αντίστοιχα. Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες στις ομάδες της παραθορμόνης, παρατηρήθηκαν ναυτία, ορθοστατική υπόταση και κεφαλαλγία σε χαμηλό ποσοστό με μία δοσοεξαρτώμενη σχέση και συνήθως υποχωρούσαν μετά από μερικές δόσεις, ενώ σπανίως οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας. Παροδική, ασυμπτωματική, ήπια υπερασβεστιαμία παρατηρήθηκε συχνά, αλλά σταθερή αύξηση του ασβεστίου ορού πάνω από τα φυσιολογικά όρια συνέβη στο 3 και 11% των ομάδων με 20 και 40μg αντίστοιχα. Δε διαπιστώθηκε αύξηση της επίπτωσης της υπερασβεστιουρίας ή νεφρολιθίασης. Οι συγκεντρώσεις της καλσιτριόλης (1,25(OH)<sub>2</sub> βιταμίνη D<sub>3</sub>) ορού αυξήθηκαν σημαντικά στις ομάδες της παραθορμόνης.

Δύο άλλες μελέτες χορήγησης rh PTH (1-34) έγιναν σε άνδρες με ιδιοπαθή οστεοπόρωση (40) ή ιδιοπαθή και δευτεροπαθή συνεπεία υπογοναδισμού (41). Η δεύτερη μεγαλύτερη μελέτη συμπεριέλαβε 436 οστεοπορωτικούς άνδρες στους οποίους χορήγησαν 20 ή 40μg rh PTH (1-34) για 11 μήνες. Στους 12 μήνες η BMD στη ΣΣ είχε αυξηθεί σημαντικά κατά 6 και 9% αντίστοιχα ανεξάρτητα από το γοναδικό προφίλ, ενώ παρατηρήθηκε μείωση κατά 50% των σπονδυλικών καταγμάτων σε μια περίοδο 18 μηνών μετά τη διακοπή της θεραπείας με παραθορμόνη.

Με αυτές τις εργασίες εγκρίθηκε η χορήγηση της rh PTH (1-34) για τη θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών και ανδρών με ιδιοπαθή ή δευτεροπαθή, εξαιτίας υπογοναδισμού, οστεοπόρωση, οι οποίοι έχουν αυξημένο κίνδυνο για κατάγματα. Επίσης μπορεί να χορηγηθεί σε αυτούς σε περίπτωση αποτυχίας των άλλων αντι-οστεοπορωτικών φαρμάκων ή εμφάνισης δυσανεξίας σε αυτά. Η εγκεκριμένη καθημερινή υποδόρια δόση είναι 20μg (τα 40μg είχαν περισσότερες παρενέργειες, χωρίς ιδιαίτερα μεγαλύτερο όφελος) και κυκλοφορεί σε συσκευασία "στυλό" που αποδίδει 28 δόσεις. Η εγκεκριμένη διάρκεια χο-

ρήγησής της είναι μέχρι 18 μήνες, επειδή δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής δεδομένα για θεραπεία μεγαλύτερης διάρκειας.

Έχουν γίνει μερικές μελέτες για την αποτελεσματικότητα της συγχρήγησης της rh PTH (1-34) με άλλα αντιοστεοπορωτικά-αντιοστεοκλαστικά φάρμακα (όπως οιστρογόνα, αλενδρονάτη), οι οποίες όμως, δεν απέδειξαν κάποιο όφελος ή έδειξαν μια αύξηση της BMD στη ΣΣ, χωρίς όμως αντίστοιχη τεκμηρίωση στη μείωση νέων καταγμάτων, σπονδυλικών ή μη. Τέλος αν και δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή στοιχεία για την τεκμηρίωση της χορήγησης rhPTH (1-34) στην οστεοπόρωση που προκαλείται από περίσσεια γλυκοκορτικοειδών (ενδογενή ή ιατρογενή), φαίνεται ότι η χορήγησή της έχει ευεργετικά αποτελέσματα και στην περίπτωση αυτή.

Η χορήγηση υψηλών δόσεων rh PTH (1-34) σε αρουραίους οδήγησε σε αυξημένη επίπτωση οστεοσαρκώματος. Μολονότι δε φαίνεται να ισχύει αυτό σε άλλα πειραματόζωα, ούτε και σε εργασίες στον άνθρωπο (εξάλλου ο υπερπαραθυρεοειδισμός οποιασδήποτε αιτιολογίας ή ο καρκίνος των παραθυρεοειδών αδένων δεν έχει συσχετισθεί έως τώρα με αυξημένη επίπτωση οστεοσαρκώματος), η χορήγηση rh PTH (1-34) αντενδείκνυται σε ασθενείς με νόσο Paget, ανοικτές επιφύσεις, ιστορικό ακτινοβολίας του σκελετού ή με αδιευκρίνιστης αιτιολογίας αυξημένο οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης. Επιπλέον προ της έναρξης της θεραπείας όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο των επιπέδων παραθορμόνης ορού, 25(OH)βιταμίνης D, κρεατινίνης, ασβεστίου και φωσφόρου ορού. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να ελέγχονται για τυχόν υπερασβεστιαμία ή υπερασβεστιουρία.

### Στρώντιο

Ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά σε ορυχεία κοντά στο Στρώντιαν της Σκωτίας στο τέλος του 18<sup>ου</sup> αιώνα. Το στοιχείο αυτό βρίσκεται στο νερό και στο φαγητό και σε ίχνη σε όλο το σκελετό. Μολονότι η απορρόφηση είναι πτωχή, όταν λαμβάνεται από του στόματος, οι ασθενοποιημένοι ιστοί και περιοχές με ενεργό οστεογένεση προσλαμβάνουν 50-80% της απορροφηθείσας δόσης. Η απέκκριση είναι κυρίως νεφρική. Το στρόντιο είναι δισθενές κατιόν, με χημική συγγένεια προς το ασβέστιο και φαίνεται να συμμετέχει στην επιμετάλλωση των οστών, χωρίς να επηρεάζει την οστική δομή (42).

Τις προηγούμενες δεκαετίες εγκαταλείφθηκε η χρησιμοποίησή του στη θεραπεία της οστεοπόρωσης, γιατί παρατηρήθηκαν ελαττωματική επιμετάλλωση και διαταραχή στη σύνθεση της καλσιτριόλης. Αυτές οι

ανεπιθύμητες ενέργειες θεωρήθηκαν αποτέλεσμα υπερδοσολογίας με στρόντιο και διατροφικής ένδειας ασβεστίου. Έτσι τα τελευταία χρόνια υπάρχει ανανέωση του ενδιαφέροντος στην ανάπτυξη αυτού του στοιχείου υπό τη μορφή του ρανελικού στρόντιου.

Το στρόντιο αυξάνει τον οστικό σχηματισμό και προκαλεί αποσύζευξη αυτού από την οστική αποδόμηση. Ο μηχανισμός δράσης φαίνεται να είναι μέσω ρύθμισης της διαφοροποίησης των οστικών κυττάρων, με αποτέλεσμα ενεργοποίηση των οστεοβλαστών και αναστολή της δημιουργίας οστεοκλαστών. Εναλλακτικός μηχανισμός είναι η ενεργοποίηση ενός ικανού υποδοχέα ανίχνευσης κατιόντος, που φαίνεται να εκφράζεται ειδικά σε οστικά κύτταρα και που πιστεύεται ότι, ίσως, είναι διαφορετικός από το γνωστό μεμβρανικό υποδοχέα ασβεστίου.

Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι υψηλές δόσεις στρόντιου προκαλούν ανώμαλη οστική επιμετάλλωση, ενώ αντίθετα χαμηλότερες δόσεις (έως 1800mg/kg/ημέρα) δε διαταράσσουν την επιμετάλλωση, αλλά έχουν ευεργετικό αποτέλεσμα στο φλοιώδες οστό.

Οι μελέτες αυτές οδήγησαν σε αρκετές κλινικές μελέτες που υποστηρίζουν τη χρήση του ρανελικού στρόντιου στη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Δύο από αυτές συμπεριέλαβαν συνολικά περίπου 500 γυναίκες για 2 έτη, στις οποίες έδωσαν διάφορες δόσεις ρανελικού στρόντιου. Η BMD (προσαρμοσμένη για το ατομικό βάρος του στρόντιου, που είναι μεγαλύτερο από αυτό του ασβεστίου, ώστε να μην υπερεκτιμηθεί η οστική πυκνότητα μετρούμενη με DEXA) αυξήθηκε στη ΣΣ με μία δοσοεξαρτώμενη σχέση, έτσι ώστε η μεγαλύτερη χρησιμοποιούμενη δόση επέφερε αύξηση της τάξης του 2,4-3% (43,44). Στη μία μελέτη (44) η αύξηση της οστικής πυκνότητας διατηρήθηκε και το δεύτερο χρόνο, ενώ τα νέα σπονδυλικά κατάγματα μειώθηκαν σημαντικά (44%). Στην ομάδα που έλαβε 2γρ. στρόντιου/ημέρα αυξήθηκε το οστικό κλάσμα της αλκαλικής φωσφατάσης και μειώθηκε η συγκέντρωση του NTX των ούρων. Οι ασθενείς ανέχθηκαν το ρανελικό στρόντιο σε όλες τις δόσεις. Τα αποτελέσματα αυτών των 2 μελετών οδήγησαν τους Meunier και συνεργάτες σε μία πρόσφατη μελέτη, διπλά καλυμμένη και με εικονικό φάρμακο ελεγχόμενη (45). Ελέγχθηκαν 1.649 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με τουλάχιστον ένα σπονδυλικό κάταγμα, οι οποίες ελάμβαναν υποκατάσταση με ασβέστιο και βιταμίνη D για 2-24 μήνες και εν συνεχεία έλαβαν 2γρ. ρανελικού στρόντιου για 3 έτη. Η BMD στη ΣΣ –προσαρμοσμένη για το στρόντιο-αυξήθηκε στα 3 χρόνια κατά 14,4% και στον αυχένα του μηριαίου κατά 8,3%,

ενώ παρατηρήθηκε μείωση 49 και 41% στην εμφάνιση νέων σπονδυλικών καταγμάτων σε σχέση με τους μάρτυρες στο ένα και στα τρία χρόνια αντίστοιχα. Δεν υπήρξε επίδραση στα περιφερικά κατάγματα. Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, η επίπτωση διαρροϊκών κενώσεων στην ομάδα του ρανελικού στροντίου ήταν 6%, αύξηση στατιστικά σημαντική σε σχέση με τους μάρτυρες. Επίσης παρατηρήθηκε μία μικρή και παροδική αύξηση της CPK άνευ κλινικής σημασίας, ενώ δε μεταβλήθηκαν οι μεταβολίτες της βιταμίνης D. Τέλος η παραθορμόνη ορού

μειώθηκε λίγο, παράλληλα με μία μείωση του ασβεστίου ορού και αύξηση του φωσφόρου ορού. Η καλσιτονίνη δεν επηρεάστηκε.

Η αποτελεσματικότητα του ρανελικού στροντίου στη μείωση του κινδύνου μη σπονδυλικών καταγμάτων σε δόση 2γρ./ημέρα αποτελεί αντικείμενο μιας μελέτης με περισσότερες από 5000 γυναίκες μεγάλης ηλικίας. Προκαταρκτικές αναλύσεις δείχνουν 16% μείωση των περιφερικών καταγμάτων και 41% μείωση των καταγμάτων του ισχίου σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. McClung M. Therapy for fracture Prevention. *JAMA* 1999;282-288.
2. Peel N, Eastell R. Osteoporosis. *BMJ* 1995, 310:989-992.
3. Wilkin T. Changing perception in osteoporosis. *BMJ* 1999, 318:862-864.
4. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporosis fracture. *BMJ* 1999, 318:1254-1257.
5. Doube A. Managing osteoporosis in older people with fractures. *BMJ* 1999, 318:477-478.
6. Kannus P. Preventing osteoporosis, falls and fracture among elderly people. *BMJ* 1999, 318:205-206.
7. Levinson W, Altkorn D. Primary Prevention of Postmenopausal Osteoporosis *JAMA* 1998, 280:1821-1822.
8. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sorensen OH, et al. Hormone replacement therapy reduces the risk of forearm fracture in postmenopausal women. Results of the Danish Osteoporosis Prevention Study *Ugeskr. Laeger* 2001, 163:7064-7069.
9. Lufkin EG, Davies KM, Dowd RM, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis b with transdermal estrogen. *Ann Intern Mwd* 1992, 117:1-9.
10. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002, 288:321-333.
11. Schrott H, Bittner V, Vittighoff E, Herrington D, Hulley S. The Heart and Estrogen Progestin Replacement Study (HERS). *JAMA* 1997, 277:1281-1286.
12. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B. Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. *JAMA* 1998, 280:605-613.
13. The Writing Group for the PEPI Trial. Effert of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI), Trial. *JAMA* 1995, 273:199-208.
14. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991, 26:1985-1990.
15. Manson J, Martin K. Postmenopausal Hormone – Replacement Therapy. *NEJM* 2001, 345:34-40.
16. Ettinger B, Black DM, Mitlak NH, et al. (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation – MORE-) Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifen results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999, 282:637-645.
17. Miller PD, Watts NB, Licata AA, et al. Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: Efficacy and safety after 7 years of treatment. *Am J Med* 1997, 103:468-476.
18. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:3109-3115.
19. Hodsman AB, Hanley DA, Josse R. Do bisphosphonates reduce the risk of osteoporotic fractures? An evaluation of the evidence to date. *CMAJ* 2002, 166:1426-1430.
20. Cranney A, Welch V, Adachi JD, et al. Etidronate for treating and preventing post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001, 4:CD003376.
21. Cranney A, et al. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocrine Rev* 2002, 23(4):508-516.
22. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996, 348(9041):1535-1541.
23. Cummings SR, Black DM, Thompson D, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998, 280:2077-2082.
24. Cranney A, et al. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine*

- Rev 2002, 23(4):517-523.
25. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999, 282:1344-1352.
  26. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000, 11:83-91.
  27. Anderson R, Bergman D, Bloomgarden Z, et al. AACE Osteoporosis Guidelines. *Endocr Pract* 2003, 9(6):557.
  28. Giannini S, Dangel A, Carraro G, et al. Alendronate prevents further bone loss in renal transplant recipients. *J Bone Miner Res* 2001, 16:2111-2117.
  29. Grotz W, Nagel C, Poeschel D, et al. Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation. *J AM Soc Nephrol* 2001, 12:1530-1537.
  30. Overgaard K, Agnusdei D, Hansen MA, et al. Dose response bioactivity and bioavailability of salmon calcitonin in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, 72:344-349.
  31. Cranney A, et al. VI. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Rev* 2002, 23(4):540-551.
  32. Chesnut CH, Silverman SL, Andriano K, et al, for the Proof Study Group. Prospective, randomized trial of nasal spray calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the PROOF study. *AM J Med* 2000, 109:267-276.
  33. Meschia M, Brincat M, Barabini P, et al. A clinical trial on the effects of a combination of elcatonin (carbocalcitonin) and conjugated estrogens on vertebral bone mass in early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1993, 53:17-20.
  34. Hodsman AB, Steer BM, Fraher LJ, et al. Bone densitometric and histomorphometric responses to sequential human parathyroid hormone (1-38) and salmon calcitonin in osteoporotic patients. *Bone Miner* 1991, 14:67-83.
  35. Trovas GP, Lyritis GP, Galanos A, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in men with idiopathic osteoporosis: effects on bone mineral density and bone markers. *J Bone Miner Res* 2002, 17:521-527.
  36. Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, et al. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 2001, 16:1846-1853.
  37. Parfitt AM. Parathyroid hormone and periosteal bone expansion. *J Bone Miner Res B* 2002, 17:1741-1743.
  38. Burr DB, Hirano T, Turner CH, et al. Intermittently administered human parathyroid hormone (1-34) treatment increases intracortical bone turnover and porosity without reducing bone strength in the humerus of ovariectomized cynomolgus monkeys. *J Bone Miner Res* 2001, 16:157-165.
  39. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001, 344:1434-1441.
  40. Kurland ES, Cosman F, McMahon D, et al. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:3069-3076.
  41. Orwoll E, Scheele WH, Paul S, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003, 18(1):9-17.
  42. Boivin G, Deloffre P, Perrat B, et al. Strontium distribution and interactions with bone mineral in monkey iliac bone after strontium salt (S 12911) administration. *J Bone Miner Res* 1996, 9:1302-1311.
  43. Reginster JY, Deroisy R, Tsouderos Y, et al. Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: a randomized two-year double-blind placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2001, 16(Suppl):F400.
  44. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis: a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:2060-2066.
  45. Meunier PJ, Christian R, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004, 350:459-468.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η οστεοπόρωση **χαρακτηρίζεται** από σημαντική ελάττωση της οστικής πυκνότητας και διαταραχή της αρχιτεκτονικής του οστού με συνέπεια την αυξημένη συχνότητα καταγμάτων. Ο πλέον συχνός τύπος αυτής είναι η ιδιοπαθής, ενώ η δευτεροπαθής ακολουθεί συγκεκριμένες παθολογικές καταστάσεις. Η συνεχής αύξηση της επιπτώσεως της οστεοπορώσεως, διεθνώς, ιδίως στις γυναίκες οφειλόμενη στη συνεχή αύξηση του μέσου όρου ζωής αφ' ενός, και αφ' ετέ-

ρου η ύπαρξη αποτελεσματικών θεραπευτικών παρεμβάσεων επιβάλλει την έγκαιρη διάγνωση της νόσου.

Στη **διάγνωση** της οστεοπορώσεως καθοριστικής σημασίας είναι ο προσδιορισμός της οστικής πυκνότητας με τις εν χρήσει μεθόδους (σήμερα κυρίως χρησιμοποιείται η μέθοδος της απορροφησιμετρίας διπλής δέσμης ακτίνων Χ-DEXA στις περιοχές της ΟΜΣΣ, του ισχίου και του αντιβραχίου). Ο ακτινολογικός έλεγχος επιβάλλεται επί υπάρξεως κατάγματος ή προς αποκλεισμό αιτιών που οδηγούν σε δευ-

τεροπαθή οστεοπόρωση. Ως οστεοπόρωση χαρακτηρίζεται η ανεύρεση οστικής πυκνότητας χαμηλότερης της μέσης τιμής πληθυσμού αναφοράς νεαρής ηλικίας κατά 2,5 ή περισσότερες σταθερές αποκλίσεις (δηλαδή T-score <-2,5 SD) ενώ οστική πυκνότητα μεταξύ -1,0 και -2,5 σταθερές αποκλίσεις κατατάσσεται ως οστεοπενία. Η χρήση των δεικτών οστικού μεταβολισμού είναι αναγκαία για τη διαπίστωση της δραστηριότητας της νόσου (high turnover osteoporosis), την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της εφαρμοζόμενης θεραπευτικής αγωγής και συμβάλλει στην πρόβλεψη κινδύνου κατάγματος.

Η **διερεύνηση** για την παρουσία οστεοπόρωσης επιβάλλεται **(α)** στα άτομα που πιθανόν να παρουσιάσουν δευτεροπαθή οστεοπόρωση (Πίνακας 1), **(β)** στα άτομα μεγάλης ηλικίας (π.χ. >75 ετών) και **(γ)** στις γυναίκες περιεμμηνοπαυσιακής ηλικίας ιδίως αυτές με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου. Η επιλογή των γυναικών της τελευταίας κατηγορίας έχει αποτελέσει το αντικείμενο πολλαπλών συζητήσεων, αλλά τελικά φαίνεται ότι μάλλον όλες οι γυναίκες αυτής της ηλικίας θα πρέπει να υποβληθούν τουλάχιστον μία φορά σε έλεγχο με προσδιορισμό της οστικής πυκνότητας. Εάν διαπιστωθεί οστεοπενία ή οστεοπόρωση επιβάλλεται ο προσδιορισμός δεικτών οστικού μεταβολισμού (ενός δείκτη οστεοβλαστικής και ενός οστεοκλαστικής δραστηριότητας). Επί οστεοπορώσεως ή οστεοπενίας με δείκτες υψηλής οστικής δραστηριότητας επιβάλλεται η έναρξη αγωγής (δευτερογενής πρόληψη). Η πρωτογενής πρόληψη αφορά στα νεαρά άτομα και συνίσταται στην προσπάθεια επίτευξης όσον το δυνατόν καλύτερης Κ.Ο.Μ. (σωματική δραστηριότητα, αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου, αποφυγή καταστάσεων που οδηγούν σε μειωμένη οστική πυκνότητα).

Οι δυνατότητες **φαρμακευτικής** παρεμβάσεως σήμερα είναι πολλαπλές και περιλαμβάνουν φάρμακα που αναστέλλουν την οστεοκλαστική δραστηριότητα (θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης-Θ.Ο.Υ., ραλοξιφαίνη, καλσιτονίνη, διφωσφονικά) και φάρμακα που διεγείρουν την οστεοβλαστική δραστηριότητα (παραθορμόνη, στρόντιο). Η επιλογή του φαρμάκου θα γίνει αφού συνεκτιμηθούν ατομικοί παράγοντες του ασθενούς (φύλο, ηλικία, ατομικό αναμνηστικό, βαρύτης της οστεοπορώσεως, κ.α.). Έτσι η Θ.Ο.Υ. μετά τις πρόσφατες δημοσιεύσεις συνιστάται μόνο όπου υπάρχει κλιμακηριακή συμπτωματολογία, ενώ η ραλοξιφαίνη συνιστάται να αποφεύγεται επί θρομβοεμβολικής νόσου. Τα διφωσφονικά δε συνιστώνται σε άτομα με ευαισθησία στο γαστρεντερικό ενώ η καλσιτονίνη αναγράφεται όπου υπάρχουν αντενδείξεις για όλα τα άλλα. Επί βαριάς οστεοπορώσεως σήμερα συνιστάται η αγωγή με φάρμακα που διεγείρουν την οστεοβλαστική δραστηριότητα όπως η παραθορμόνη (το στρόντιο δεν κυκλοφορεί ακόμα στην Ελλάδα) για διάστημα ενάμιση έτους και στη συνέχεια φάρμακα που αναστέλλουν την οστεοκλαστική δραστηριότητα.

Στα ηλικιωμένα άτομα ανεξάρτητα από τη χορήγηση άλλων αντιοστεοπορωτικών φαρμάκων συνιστάται η χορήγηση ασβεστίου και μικρών δόσεων βιταμίνης D (400-800 I.U./ημέρα) ή βιταμίνης D<sub>3</sub> (0,25-0,50μg/ημέρα) για αντιμετώπιση του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού με προσοχή όμως στην εμφάνιση υπερασβεστιουρίας.

Σε όλες τις ηλικίες η άσκηση (ανάλογη βέβαια με την ηλικία) συμβάλλει στη διατήρηση καλής φυσικής καταστάσεως του μυϊκού συστήματος με συνέπεια, ιδιαίτερα στα ηλικιωμένα άτομα, και την αποφυγή των πτώσεων που συνήθως οδηγούν σε κατάγμα.



ετήσιος αριθμός θανάτων στις ΗΠΑ είναι περί τις 41.000 (5) και στο Ηνωμένο Βασίλειο πάνω από 8.500 (6). Τέλος, σε νεκροτομικό υλικό, καρκίνωμα του προστάτου ανευρίσκεται στο 1/3 των ατόμων κάτω της ηλικίας των 80 χρόνων και στα 2/3 των ατόμων >80 χρόνων. Επομένως, το καρκίνωμα του προστάτου συνιστά μείζον πρόβλημα υγείας.

**2. Μεθοδοι screening:** Οι δύο συχνότερα χρησιμοποιούμενες δοκιμασίες screening για το καρκίνωμα του προστάτου είναι η δακτυλική, διά του ορθού εξέταση (ΔΕ) και ο προσδιορισμός του PSA ορού. Και οι δύο είναι απλές, ασφαλείς, έχουν επαρκώς αξιολογηθεί και είναι αποδεκτές στον υπό μελέτη πληθυσμό, ιδίως το PSA. Σε ό,τι αφορά στην ακρίβεια της μεθόδου, η ΔΕ ως εξαρτώμενη από την υποκειμενική εκτίμηση του εξετάζοντος, είναι συνάρτηση της εμπειρίας του ουρολόγου ενώ στην περίπτωση του PSA η ακρίβεια της μεθόδου είναι υψηλή. Δύο ακόμα, χρήσιμες και συχνά χρησιμοποιούμενες, μέθοδοι είναι το διορθικό υπερηχογράφημα (transrectal ultrasonography, TRUS) και η διορθική (ΔΒ) ή περινεϊκή βιοψία (ΠΒ) προστάτου. Και οι δύο, εντούτοις, χρησιμοποιούνται συνήθως εφόσον η ΔΕ ή το PSA είναι παθολογικά.

Πριν από τη λεπτομερή αναφορά των πλεονεκτημάτων και μειονεκτημάτων των δύο screening μεθόδων στο καρκίνωμα του προστάτου, κρίνεται σκόπιμη η διευκρίνιση ορισμένων όρων και εννοιών, σχετιζόμενων με τις δοκιμασίες screening γενικότερα:

**Ευαισθησία (Sensitivity)** μιας δοκιμασίας είναι οι πιθανότητες ένα άτομο με καρκίνο να έχει θετική δοκιμασία.

**Ειδικότητα (Specificity)** μιας μεθόδου είναι οι πιθανότητες ένα άτομο χωρίς καρκίνο να έχει αρνητική δοκιμασία.

**Θετική προβλεπτική ικανότητα (Positive predictive value)** μιας μεθόδου είναι οι πιθανότητες ένα άτομο με θετική δοκιμασία να έχει καρκίνο.

**Αρνητική προβλεπτική ικανότητα (Negative predictive value)** μιας μεθόδου είναι οι πιθανότητες ένα άτομο με αρνητική δοκιμασία να μην έχει καρκίνο.

Υπενθυμίζεται ότι η θετική και σε μικρότερο βαθμό η αρνητική προβλεπτική ικανότητα επηρεάζονται από τον επιπολασμό του συγκεκριμένου νεοπλασματος στον εξεταζόμενο πληθυσμό, έτσι ώστε, για δεδομένη ευαισθησία και ειδικότητα, όσο μεγαλύτερος ο επιπολασμός τόσο μεγαλύτερη η θετική προβλεπτική ικανότητα της δοκιμασίας.

Η ευαισθησία και η ειδικότητα των μεθόδων screening, στο καρκίνωμα του προστάτου, παρουσιάζουν μεγάλο εύρος διακυμάνσεων που προέρχεται, εν μέρει τουλάχιστον, από την αδυναμία αναγνώρισης των

ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων μια και βιοψία του προστάτου δεν γίνεται, κατά κανόνα, όταν η ΔΕ και το PSA είναι "φυσιολογικά". Τούτο έχει ιδιαίτερη επίπτωση στην περίπτωση του PSA και οδηγεί σε *υπερεκτίμηση της ευαισθησίας και υποβάθμιση της ειδικότητάς του* ως screening δοκιμασίας. Στο καρκίνωμα του προστάτου, η θετική προβλεπτική ικανότητα αποτελεί καλύτερο τρόπο αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας των screening δοκιμασιών μολονότι και σ' αυτήν υπάρχουν διακυμάνσεις.

**2.1. Δακτυλική εξέταση (ΔΕ):** Πριν από τη δεκαετία του 1990, η ΔΕ ήταν η καθιερωμένη μέθοδος screening για το καρκίνωμα του προστάτου. Η ΔΕ δεν αναδεικνύει το 25%-35% των όγκων που δεν εντοπίζονται στα οπισθοπλάγια τμήματα του αδένου καθώς και τα T1 καρκινώματα, που εξ ορισμού δεν είναι ψηλαφητά. Η εφαρμογή της ως screening δοκιμασίας διπλασιάζει τις πιθανότητες ανάδειξης ενδοκαψικού καρκινώματος, ενώ αυξάνει στο τριπλάσιο έως εννεαπλάσιο τις πιθανότητες ανεύρεσης καρκινώματος με εξωκαψική επέκταση (κατά τεκμήριο ανεγχείρητου). Η θετική προβλεπτική ικανότητα της ΔΕ κυμαίνεται από 5%-30% (7-10) και φαίνεται να σχετίζεται μερικώς με την τιμή του PSA ορού. Έτσι, βρέθηκε 4,7%-4,8% για τιμές PSA από 1-2,5ng/ml, 14,2% για PSA 2,6ng/ml και 30,2% για PSA 4ng/ml (10). Η αρνητική προβλεπτική ικανότητα της ΔΕ είναι μικρότερη.

Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που να δείχνουν μείωση της νοσηρότητας ή θνησιμότητας από καρκίνωμα του προστάτου ως αποτέλεσμα της εφαρμογής ΔΕ ως μεθόδου screening, σε οποιαδήποτε ηλικία (11).

Συμπερασματικά, η αξία της ΔΕ ως screening δοκιμασίας είναι πολύ μικρή (12) και φαίνεται ότι η μόνη της χρησιμότητα είναι σε συνδυασμό με τον προσδιορισμό του PSA ορού.

**2.2. PSA ορού:** Πρόκειται για γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται από τα καρκινικά όσο και τα φυσιολογικά προστατικά κύτταρα αν και τα καρκινικά παράγουν περισσότερο PSA ανά γραμμάριο ιστού απ'ό,τι ο φυσιολογικός ή υπερπλαστικός προστατικός ιστός. Η τιμή του PSA ορού εξαρτάται από το μέγεθος του προστάτου, την ηλικία του ατόμου και φυσικά την ύπαρξη καρκινώματος. Αξίζει να σημειωθεί, στο σημείο αυτό, ότι η τιμή του PSA παρουσιάζει αυτόματες διακυμάνσεις έτσι ώστε >40% των ατόμων που έχουν τιμή >4ng/ml έχουν φυσιολογικές τιμές σε μία ή περισσότερες μεταγενέστερες μετρήσεις. Η γνώση αυτή επιβάλλει την επιβεβαίωση του αυξημένου PSA σε δεύτερη μέτρηση πριν αποφασισθεί η εκτέλεση βιοψίας (13).



Ποια τιμή PSA πρέπει να θεωρείται παθολογική είναι αντικείμενο συζητήσεων. Φαίνεται να υπάρχει αξιολογή σύγκλιση απόψεων ως προς την αποδοχή της τιμής των 4ng/ml ως σημείου τομής μεταξύ φυσιολογικού και παθολογικού, με θετική προβλεπτική ικανότητα της τάξης του 26% (14). Εντούτοις, με σημείο τομής την τιμή των 4ng/ml, διαφεύγει η διάγνωση των περισσότερων καρκινωμάτων, σχεδόν των 2/3, κατά μία μελέτη (15). Αξίζει να σημειωθεί ότι τα διαφεύγοντα καρκινώματα δεν είναι υποχρεωτικά χωρίς κλινική σημασία, αφού σε πρόσφατη σκανδιναβική μελέτη, το 50% των καρκινωμάτων που αντιμετώπισθηκαν με ριζική προστατεκτομή είχε Gleason score >7, ακόμα και με PSA <4ng/ml (16). Στη μελέτη European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) έχει υιοθετηθεί η τακτική της εκτέλεσης βιοψίας σε όλες τις περιπτώσεις με PSA= 3ng/ml (17).

Προφανώς δεν υπάρχει απόλυτη τιμή PSA που μπορεί να διακρίνει με ακρίβεια μεταξύ καλοήθειας και καρκινώματος. Προσπάθειες βελτίωσης της διαφορικής διαγνωστικής ικανότητας του PSA περιλαμβάνουν: τιμές αναφοράς βάσει ηλικίας, την πυκνότητα του PSA (density), το ρυθμό αύξησης (velocity) και τη σχέση ελεύθερου κλάσματος προς το ολικό PSA. Δεν υπάρχουν αποδείξεις για την υπεροχή των τροποποιημένων αυτών δοκιμασιών, στην κλινική πράξη. Ενδείξεις ότι η προσθήκη του προσδιορισμού hK2 (human glandular kallikrein-2) μπορεί να αυξήσει την ειδικότητα του PSA (18,19) μένει να επιβεβαιωθούν.

Η θετική προβλεπτική ικανότητα του PSA κυμαίνεται από 17-64% (20,21) και εξαρτάται κυρίως από την τιμή του στον ορό. Μεταξύ 4ng/ml και 10ng/ml η θετική προβλεπτική ικανότητα είναι 21-22% και άνω 10ng/ml ανέρχεται σε 42-64% (22).

Παρά την έλλειψη συγκριτικών μελετών οι υπάρχουσες ενδείξεις είναι ότι το PSA έχει μεγαλύτερη ευαισθησία αλλά μικρότερη ειδικότητα από τη ΔΕ (8).

**2.3. Διορθικό υπερηχογράφημα (ΔΥ):** Παρά το ότι το ΔΥ είναι εξέταση εύκολα εκτελούμενη στο ιατρείο και γίνεται καλά ανεκτή από τον άρρωστο, έχει χαμηλή ευαισθησία και θετική προβλεπτική ικανότητα. Υπολογίζεται ότι εάν βιοψία προστάτου περιορίζεται μόνο στις περιπτώσεις με ύποπτα ευρήματα στο ΔΥ, θα είχε διαφύγει το 40% των καρκινωμάτων (9). Κατόπιν αυτού, το ΔΥ δεν συνιστά πρωταρχική μέθοδο screening.

**2.4. Βιοψία προστάτου:** Η βιοψία προστάτου δεν συνιστά δοκιμασία screening και έχει ένδειξη μόνον επί υπόπτου/θετικής ΔΕ ή PSA= 4ng/ml ή συνδυα-

σμού των δύο.

**2.5. Συνδυασμός ΔΕ και PSA:** Υπάρχουν ενδείξεις, προερχόμενες κυρίως από μη συγκριτικές μελέτες, ότι η συνδυασμένη εφαρμογή των δύο μεθόδων υπερτερεί της μεμονωμένης χρήσης καθεμιάς των δύο. Σε μελέτη που περιλάμβανε 6600 άνδρες 50 χρόνων, τα ποσοστά ανεύρεσης καρκινώματος ήταν 3,2% για τη ΔΕ, 4,6% για το PSA και 5,8% για τον συνδυασμό των δύο (9). Εντούτοις, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η εφαρμογή του συνδυασμού ΔΕ και PSA ελαττώνει τη νοσηρότητα ή θνησιμότητα από το καρκίνωμα του προστάτου.

**3. Δυνατότητες Θεραπείας:** Καρκινώματα του προστάτου που εμφανίζουν εξωπροστατική επέκταση ή, κατά μείζονα λόγο, περιοχικές λεμφαδενικές μεταστάσεις είναι ανίατα με τα σημερινά θεραπευτικά δεδομένα. Τα μόνα δυνητικά ιάσιμα καρκινώματα είναι τα ενδοπροστατικά καρκινώματα. Το θεμελιώδες, εντούτοις, και αναπάντητο, μέχρι σήμερα, ερώτημα είναι ποιο ποσοστό των διαγιγνωσκομένων, μέσω screening, καρκινωμάτων του προστάτου θα εξελιχθούν σε θανατηφόρα καρκινώματα. Η μακρά επιβίωση μετά ριζική θεραπεία μικρών ενδοπροστατικών καρκινωμάτων μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι τα εν λόγω νεοπλάσματα, δεν θα είχαν επιπτώσεις στο μήκος και την ποιότητα ζωής των αρρώστων. Αξίζει να αναφερθεί ότι, στις ΗΠΑ, πάνω από 25% των ριζικών προστατεκτομών αφορούν σε καρκινώματα <0,5cm, ενώ 72% εξ αυτών περιορίζονται στον προστατικό αδένα (23).

Οι δύο εναλλακτικές θεραπείες με στόχο την ίση είναι η ριζική προστατεκτομή και η ριζική ακτινοθεραπεία. Τα αποτελέσματα σε ό,τι αφορά στην επιβίωση φαίνεται να είναι ισοδύναμα μεταξύ των δύο και η επιλογή της μιας ή της άλλης θεραπευτικής μεθόδου, στην κλινική πράξη, δεν βασίζεται στα δημοσιευμένα δεδομένα αλλά υπαγορεύεται από την προτίμηση του θεράποντος γιατρού. Κατά κανόνα, οι ουρολόγοι συνιστούν ριζική προστατεκτομή και οι παθολόγοι-ογκολόγοι και ακτινοθεραπευτές ριζική ακτινοθεραπεία (24-26). Και οι δύο μέθοδοι συνοδεύονται από αξιολογες παρενέργειες και η υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν παρέχει στοιχεία για την υπεροχή της μιας ή της άλλης σε αρρώστους των οποίων το καρκίνωμα έχει διαγνωσθεί στα πλαίσια screening. Το αναπάντητο ερώτημα είναι κατά πόσον είναι αποδεκτή η εφαρμογή θεραπειών με αβέβαια αποτελεσματικότητα και δεδομένη τοξικότητα σε αρρώστους, των οποίων τα καρκινώματα μπορεί ποτέ να μην δημιουργούσαν προβλήματα.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ SCREENING ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ

Η συζήτηση και η αξιολόγηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, αναφορικά με την αποτελεσματικότητα του screening προγράμματος για το καρκίνωμα του προστάτου, εστιάζεται σε τρία ερωτήματα:

**Ερώτημα 1<sup>ο</sup>: Η εφαρμογή του screening οδηγεί στη διάγνωση του νεοπλασματος νωρίτερα από την εμφάνιση συμπτωμάτων;** Η απάντηση στο ερώτημα αυτό είναι καταφατική.

Σε αναδρομική ανάλυση των δεδομένων της Physician Health Study, η ανεύρεση υψηλών επιπέδων PSA ορού οδήγησε στη διάγνωση επιθετικών καρκινωμάτων του προστάτου κατά μέσον όρο 5,4 χρόνια νωρίτερα (27).

Σε προοπτική μελέτη άνω των 10.000 ανδρών, ηλικίας >50, όσοι διαγνώθηκαν με βάση πρόγραμμα screening (δοκιμασία PSA) βρέθηκαν να έχουν συχνότερα καρκίνωμα εντοπισμένο στον προστατικό αδένα από ότι άτομα, στα οποία η διάγνωση έγινε με άλλη δοκιμασία π.χ. ΔΕ. Το ποσοστό των κλινικά και παθολογοανατομικά προχωρημένων καρκινωμάτων ήταν 37% με τη βοήθεια του προσδιορισμού του PSA έναντι 57% εκείνων που δεν διαγνώθηκαν με τη βοήθεια της PSA δοκιμασίας (28).

Με την ευρεία χρήση της PSA δοκιμασίας σε ασυμπτωματικά άτομα, στα τέλη της δεκαετίας του 1980, το ποσοστό των διαγιγνώσκόμενων ενδοπροστατικών καρκινωμάτων έχει αυξηθεί ενώ παράλληλα παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού των μεταστατικών καρκινωμάτων κατά την πρωτοδιάγνωση (20,29).

Στο Τυρόλο της Αυστρίας, ο προσδιορισμός του PSA ήταν προσιτός από το 1993 σε όλα τα άτομα ηλικίας 45 έως 75 χρόνων. Μεταξύ 65.123 ασυμπτωματικών ανδρών αυτής της ηλικιακής κατανομής, μέτρηση του PSA ορού έγινε, στον πρώτο χρόνο, στο 32%. Το ποσοστό των ενδοπροστατικών καρκινωμάτων, κατά την πρωτοδιάγνωση, ανήλθε από 29% το 1993 σε 66% το 1997 (10).

**Ερώτημα 2<sup>ο</sup>: Αν η θεραπεία εφαρμοσθεί νωρίτερα ως αποτέλεσμα του screening, συνοδεύεται από βελτίωση των αποτελεσμάτων;** Η απάντηση στο ερώτημα, μάλλον καταφατική, δεν μπορεί να θεωρηθεί κατηγορηματική.

Είναι γνωστόν ότι όταν το καρκίνωμα του προστάτου εκτείνεται πέραν της προστατικής κάψας είναι ανίατο με τις υπάρχουσες θεραπείες (ακτινοθεραπεία, ορμονοθεραπεία ή χημειοθεραπεία). Το γεγονός ότι το screening διαγιγνώσκει πιο συχνά ενδοπροστατικά καρκινώματα οδηγεί λογικά στο συμπέρασμα ότι μεγαλύτερο ποσοστό αρρώστων είναι

υποψήφιο για ριζικές θεραπείες με στόχο την ίαση. Πράγματι, η ευρεία χρήση του προσδιορισμού του PSA, σε ασυμπτωματικούς αρρώστους, που άρχισε τα τελευταία 15 χρόνια, είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του αριθμού των αρρώστων που αντιμετωπίζονται με ριζική προστατεκτομή ή ριζική ακτινοθεραπεία με στόχο την ίαση και μείωση των περιπτώσεων χορήγησης ορμονοθεραπείας ως παρηγορικής θεραπείας (20,29).

Σε άλλες μελέτες αναφέρεται μείωση της θνητότητας από το καρκίνωμα του προστάτου, σε όλα τα κλινικά στάδια (10,30).

Σε πρόσφατη σημαντική σκανδιναβική μελέτη, που δημοσιεύθηκε στο New England Journal of Medicine, 695 άρρωστοι με αρχικά στάδια καρκινώματος του προστάτου αντιμετωπίστηκαν, μετά τυχαία προοπτική κατανομή, με ριζική προστατεκτομή ή απλή τακτική παρακολούθηση (watchful waiting). Με διάμεση παρακολούθηση 6,2 χρόνων, η ριζική προστατεκτομή μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο θανάτου από καρκίνωμα του προστάτου, την εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων και τη συχνότητα τοπικοπεριοχικής υποτροπής (16).

Υπάρχουν, επομένως, βιβλιογραφικά δεδομένα που στηρίζουν την καταφατική απάντηση στο ερώτημα της χρησιμότητας της έγκαιρης διάγνωσης στη βελτίωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων. Οι επιφυλάξεις, εντούτοις, που διατυπώνονται είναι αξιοσημείωτες. Η θεμελιακή επιφύλαξη συνοψίζεται στο αναπάντητο, μέχρι σήμερα, ερώτημα τι ποσοστό των διαγιγνώσκόμενων με το screening καρκινωμάτων θα εξελίσσοντο σε απειλητικά, για τη ζωή του αρρώστου, καρκινώματα.

Σειρές αρρώστων με εντοπισμένα καρκινώματα προστάτου, που αντιμετωπίστηκαν με συντηρητικές προσεγγίσεις, έδειξαν ότι μόνο 9% των αρρώστων με ενδοπροστατικό καρκίνωμα είναι πιθανόν να πεθάνουν από το καρκίνωμα στα επόμενα 15 χρόνια (31).

Η μακρά επιβίωση, επομένως, μετά από ριζικές θεραπείες για μικρά ενδοπροστατικά καρκινώματα μπορεί να οφείλεται στο γεγονός και μόνο ότι οι βλάβες αυτές δεν θα είχαν ούτως ή άλλως αρνητικές επιπτώσεις στη διάρκεια και την ποιότητα της ζωής των εν λόγω αρρώστων.

Είναι σαφές ότι κεντρικός στόχος του screening του προστάτου δεν είναι η έγκαιρη διαπίστωση της ύπαρξης καρκινώματος, αυτής καθ'εαυτήν αλλά η εντόπιση ασυμπτωματικών αρρώστων που θα πέθαιναν ή θα νοσούσαν σοβαρά από το αδιάγνωστο καρκίνωμά τους, τα επόμενα 10-15 χρόνια.

**Ερώτημα 3<sup>ο</sup>: η εφαρμογή του screening συνοδεύε-**

### **ται από μείωση της εκ του νεοπλάσματος θνησιμότητας;**

Η απάντηση στο ερώτημα αυτό είναι αμφιλεγόμενη. Στις ΗΠΑ, η συχνότητα και θνησιμότητα από το καρκίνωμα του προστάτου αρχικά αυξήθηκαν και μετά παρουσίασαν πτώση και τα επιδημιολογικά αυτά στοιχεία παραλληλίσθησαν με την αύξηση της συχνότητας εφαρμογής του screening κατά την ίδια χρονική περίοδο (32-34). Μεταξύ 1994 και 2000, η θνησιμότητα από καρκίνωμα προστάτου παρουσίασε 4% μείωση ανά έτος (9,10) και η μείωση αυτή αποδόθηκε, εν μέρει τουλάχιστον, στην εφαρμογή screening προγραμμάτων από τη δεκαετία του 1980 (11,13,35).

Στην Αυστρία, η θνησιμότητα μειώθηκε κατά 42% μεταξύ 1994 και 1998, ενώ είχε παραμείνει σταθερή μεταξύ 1970 και 1993 (10).

Στο Quebec του Καναδά, υπολογίστηκε ότι εφαρμογή screening προγράμματος με ΔΕ και προσδιορισμό του PSA συνετέλεσε σε μείωση των θανάτων από καρκίνωμα του προστάτου κατά 67%. Μεταξύ των 38.056 ανδρών, που δεν υποβλήθηκαν σε screening, παρατηρήθηκαν 137 θάνατοι έναντι 5 μόνον θανάτων μεταξύ 8.137 ανδρών που υποβλήθηκαν σε screening (36).

Πριν το 1980, η θνησιμότητα από καρκίνωμα του προστάτου, ακολουθούσε αυξανόμενη καμπύλη στις περισσότερες αναπτυγμένες χώρες (37). Ακολούθως άρχισε να πέφτει σε όσες χώρες εφαρμόστηκαν εντατικά προγράμματα screening (38).

Τα παραπάνω στοιχεία μολονότι συνηγορητικά της υπόθεσης ότι η εφαρμογή προγραμμάτων screening συνοδεύεται από μείωση της θνησιμότητας από το καρκίνωμα του προστάτου, εμφανίζουν προβλήματα στην αξιολόγησή τους. Έτσι, η εφαρμογή εντατικού screening με PSA ορού, στις ΗΠΑ, συνοδεύτηκε από μείωση της θνησιμότητας από καρκίνωμα του προστάτου πλην παρόμοια μείωση της θνησιμότητας παρατηρήθηκε, κατά την ίδια χρονική περίοδο, και στο Ηνωμένο Βασίλειο και στην Ολλανδία, όπου δεν υπήρξαν τόσο εντατικά προγράμματα screening με PSA (17,39). Εξάλλου, η εφαρμογή εντατικού screening στην Αυστραλία δεν συνοδεύτηκε από μείωση της, εκ του νεοπλάσματος, θνησιμότητας (40,41). Παρόμοια έλλειψη συσχέτισης μεταξύ εντατικού screening με PSA και θνησιμότητας από καρκίνωμα του προστάτου παρατηρήθηκε σε μελέτη βασισμένη στα δεδομένα του Αρχείου Νεοπλασμάτων από την British Columbia (42). Σε ό,τι αφορά στα αναφερθέντα αποτελέσματα της μελέτης από το Quebec του Καναδά, η μελέτη εμφανίζει σοβαρά μεθοδολογικά προβλήματα που καθιστούν την αξιολόγηση των ευρη-

μάτων της επισφαλής. Έτσι, μεταξύ των >46.000 ατόμων που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής, 31.000 προσκλήθηκαν να συμμετάσχουν και εξ αυτών μόνο 7100 υποβλήθηκαν σε screening (ΔΕ και PSA). Από την ομάδα των ατόμων που αρχικά κατανεμήθηκαν σε screening μόνο το 23% υποβλήθηκε σε screening και η ανάλυση των αποτελεσμάτων αναγόμενη στο σύνολο των αρχικώς κατανεμηθέντων σε screening δείχνει μείωση της θνησιμότητας κατά 6% ενώ δεν αναφέρεται η συνολική θνησιμότητα (36). Έλλειψη συσχέτισης μεταξύ screening και θνησιμότητας παρατηρήθηκε και σε αναδρομική σύγκριση των αποτελεσμάτων εκ της εφαρμογής εντατικού προγράμματος screening και θεραπείας, κατά τη χρονική περίοδο 1988-1993, σε δύο διαφορετικές περιοχές των ΗΠΑ, το Seattle-Puget Sound και το Connecticut. Παρά το εντατικότερο screening στο Seattle, όπου η συχνότητα προσδιορισμού του PSA ήταν 5,39 φορές μεγαλύτερη και η συχνότητα προστατικών βιοψιών 2,2 φορές μεγαλύτερη απ' ό,τι στο Connecticut, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά θνησιμότητας από καρκίνωμα του προστάτου στις δύο περιοχές μετά παρακολούθηση 11 χρόνων (43).

Τα αναφερθέντα αντικρουόμενα βιβλιογραφικά δεδομένα, σε συνδυασμό με τον επιβαλλόμενο σκεπτικισμό στην αξιολόγηση περιγραφικών επιδημιολογικών πληροφοριών, οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ εφαρμογής προγραμμάτων screening για το καρκίνωμα του προστάτου και μείωσης της θνησιμότητας από το νεόπλασμα δεν μπορεί να θεωρηθεί αποδεδειγμένη. Η εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων δεν αναμένεται πριν από τη δημοσίευση των ευρημάτων δύο, ευρισκόμενων σε εξέλιξη, μελετών screening, της American Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial και της European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) (44,45). Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών δεν θα είναι γνωστά πριν την παρέλευση αρκετών ακόμα χρόνων.

### **ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΟΥ SCREENING**

Οι κυριότερες αρνητικές παράμετροι ενός προγράμματος screening για το καρκίνωμα του προστάτου σχετίζονται με:

**Τις μεθόδους screening:** ο προσδιορισμός του PSA και η ΔΕ είναι μέθοδοι απλές, πραγματοποιούμενες στο εξωτερικό ιατρείο κι είναι καλά ανεκτές από τον εξεταζόμενο. Το διορθικό υπερηχογράφημα δεν αποτελεί πρωταρχική μέθοδο screening, αλλά κι αυτό συνιστά εξέταση που γίνεται στο εξωτερικό ιατρείο και είναι, κατά κανόνα, καλά ανεκτή.

**Τη βιοψία προστάτου:** Η βιοψία του προστατικού αδένου είναι εξέταση παρεμβατική που επίσης μπορεί να πραγματοποιηθεί σε εξωτερική βάση. Όταν γίνεται lege artis σπανίως παρουσιάζει επιπλοκές που να απαιτήσουν νοσηλεία (<1%) μπορεί, εντούτοις, να συνοδεύεται από άγχος και βαθμό δυσανεξίας. Σε μια σχετική μελέτη, οι μισοί από τους υποβληθέντες σε βιοψία προστάτου ανέφεραν κάποιο βαθμό δυσανεξίας (46).

**Τη διαδικασία διερεύνησης μετά από ύποπτο screening:** Η απαιτούμενη διερεύνηση προκειμένου να επιβεβαιωθεί ή να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο κακοήθειας συνεπάγεται ψυχολογικό φόρτο διαφορετικής έντασης ανάλογα με την προσωπικότητα του κάθε ατόμου αλλά παρόντα στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Ακόμα και ο αρνητικός έλεγχος δεν εφησυχάζει όλα τα άτομα. Αναφέρεται ότι ορισμένα άτομα αναπτύσσουν χρόνια αγχώδη συνδρομή ακόμα και μετά αρνητική προστατική βιοψία προφανώς εξαιτίας του σχετικά υψηλού ποσοστού ψευδώς αρνητικών βιοψιών (46).

**Τον κίνδυνο υπερδιάγνωσης:** Ως υπερδιάγνωση εν προκειμένω ορίζεται η ανάδειξη, με το screening, καρκινωμάτων που δεν θα αποκτούσαν κλινική σημασία. Η υποβολή των ασυμπτωματικών αυτών αρρώστων σε θεραπείες με συγκεκριμένους κινδύνους και αμφίβολα αποτελέσματα θεωρείται από πολλούς μη αποδεκτή τακτική (47,48). Ο κίνδυνος υπερδιάγνωσης αποκτά ιδιαίτερη σημασία επειδή οδηγεί σε επιθετικές θεραπείες σε αρρώστους που δεν απειλείται η ζωή τους από το ανευρεθέν, με το screening, ενδοπροστατικό καρκίνωμα. Έτσι, ενώ ο διά βίου κίνδυνος ανάπτυξης καρκινώματος του προστάτου είναι σήμερα 16,6%, ο κίνδυνος θανάτου από τη νόσο είναι 3% (3).

Ο κίνδυνος υπερδιάγνωσης υπογραμμίζεται και από τα εξής στοιχεία:

- σε μελέτη που χρησιμοποίησε μαθηματικά πρότυπα PSA screening υπολογίστηκε ότι, με βάση τα επίσημα στατιστικά δεδομένα SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) του National Cancer Institute των ΗΠΑ, 29% των καρκινωμάτων που διαγνώστηκαν σε λευκούς και 44% σε έγχρωμους υπερδιαγνώστηκαν (49)
- σε άλλη μελέτη που εφάρμοσε την ίδια τεχνική στα αποτελέσματα της European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer, υπολογίστηκε ότι, ετήσιο screening σε άνδρες ηλικίας 55 έως 67, θα οδηγούσε σε 50% υπερδιάγνωση καρκινώματος του προστάτου (50).

**Τους κινδύνους εκ της θεραπείας:** Η θνητότητα της ριζικής προστατεκτομής δεν είναι μεγαλύτερη του

0,5% σε νεότερα άτομα και ανέρχεται στο 1% σε άτομα ηλικίας άνω των 75 χρόνων (51).

**Την ποιότητα ζωής:** Η ριζική προστατεκτομή συνοδεύεται από σοβαρή διαταραχή της στυτικής λειτουργίας σε ποσοστά που κυμαίνονται από 20-70% και 10-90% (52-54). Ακράτεια ούρων σοβαρού βαθμού αναφέρεται σε 2-5% (55) ενώ κάποιου βαθμού απώλειες ούρων περιγράφονται στο 15-50% (53). Η ριζική ακτινοθεραπεία συνοδεύεται ωσαύτως από διαταραχές της στυτικής λειτουργίας στο 20-45% των περιπτώσεων, ακράτεια ούρων ή κάποιου βαθμού απώλειες ούρων στο 2-16% και διαταραχές της λειτουργίας του εντέρου στο 6-25% (52,56).

Οι παραπάνω αρνητικές παράμετροι επηρεάζουν ουσιαστικά την ποιότητα ζωής των αρρώστων και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στη λήψη αποφάσεων, δεδομένης της έλλειψης ισχυρών δεδομένων ότι η εφαρμογή screening προγραμμάτων βελτιώνει τη χωρίς νόσο επιβίωση.

#### ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ SCREENING ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ

Εφόσον προκριθεί η εφαρμογή προγράμματος screening για το καρκίνωμα του προστάτου, πρέπει να προσδιορισθεί η τακτική στα εξής πρακτικά ερωτήματα:

**Ηλικία έναρξης του screening:** Σύμφωνα με υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες επίσημων επιστημονικών οργανισμών και εμπειρογνομόνων, η συζήτηση για συμμετοχή σε πρόγραμμα screening πρέπει να αρχίζει από την ηλικία των 50 χρόνων. Συμμετοχή σε screening δεν πρέπει να ενθαρρύνεται σε άτομα που έχουν προσδόκιμο επιβίωσης, λόγω συμπαρομαρτούσας παθολογίας, μικρότερο των 10 χρόνων. Αντιθέτως, άτομα με οικογενειακό ιστορικό καρκινώματος του προστάτου πρέπει να προτρέπονται να αρχίσουν το screening από την ηλικία των 40-45 χρόνων (57,58).

**Μέθοδοι και συχνότητα του screening:** Οι συνιστώμενες πρωταρχικές μέθοδοι screening είναι η ΔΕ και ο προσδιορισμός του PSA (57,58).

Αναφορικά με τη συχνότητα, μολονότι η πρακτική του ετήσιου προσδιορισμού του PSA είναι ευρέως διαδεδομένη, υπάρχουν βιβλιογραφικά στοιχεία που δείχνουν ότι, μετά το αρχικό screening, οι πιθανότητες ανάδειξης καρκινώματος προστάτου και η θετική προβλεπτική ικανότητα του PSA μειώνονται δραστηρικά. Σε μελέτη screening, στην οποία συμμετείχαν 10.248 άτομα, η θετική προβλεπτική ικανότητα του PSA, για τιμές μεταξύ 4 και 9,9ng/ml, μειώθηκε από 22% σε 2% κατά τον 4<sup>ο</sup> προσδιορισμό ενώ για τιμές PSA= 10ng/ml μειώθηκε από 57% σε 4% (59). Εξάλ-

λου, στην ίδια μελέτη, η ανάδειξη καρκινώματος του προστάτου μειώθηκε από 3% σε λιγότερο από 1% με τις επανειλημμένες μετρήσεις.

Σύμφωνα με τα συμπεράσματα ειδικής προς τούτο μελέτης, η πλέον αποδοτική στρατηγική θεωρείται η έναρξη screening στις ηλικίες 40 και 45 και ακολούθως κάθε δύο χρόνια, από τα 50 έως τα 75 (60).

**Ενδείξεις για βιοψία προστάτου:** Όλα τα άτομα με παθολογικά ευρήματα κατά τη ΔΕ πρέπει να αποστέλλονται για κατευθυνόμενη βιοψία προστάτου. Η ένδειξη για βιοψία με βάση την τιμή του PSA, δεν είναι εξίσου σαφής. Πέραν των συζητήσεων για την τιμή τομής μεταξύ φυσιολογικού και παθολογικού, το θέμα περιπλέκεται περισσότερο από την αναφερθείσα ήδη βιολογική μεταβλητότητα των επιπέδων του PSA ορού (35,61). Σειρά άλλων παραγόντων μπορεί να ευθύνεται για παροδικές αυξήσεις των τιμών του PSA όπως εκσπερμάτιση, φλεγμονές προστάτου, τραυματισμοί περινέου κ.ά.

Η συνήθης πρακτική είναι, άτομα με τιμή PSA 4ng/ml, που επιβεβαιώνεται σε δεύτερη μέτρηση, να αποστέλλονται για βιοψία. Πέραν τούτου, βιοψία προστάτου ενδείκνυται και με τιμή <4ng/ml με βάση την πυκνότητα του PSA, τον ρυθμό αύξησης του PSA, τη σχέση ελεύθερο κλάσμα προς ολικό PSA ή την τιμή αναφοράς για την ηλικία. Οσαύτως, άτομα με τιμή PSA <4ng/ml που εμφανίζουν αύξηση της τιμής >0,75ng/ml ανά έτος, επιβεβαιωμένη σε τρεις μετρήσεις μέσα σε 12-24 μήνες, πρέπει να υποβάλλονται σε βιοψία προστάτου (62).

**Επανάληψη βιοψίας:** Αρνητικό αποτέλεσμα της βιοψίας δεν σημαίνει πάντοτε απουσία καρκινώματος του προστάτου εξ ου η AUA (American Urologic Association) συνιστά όλα τα άτομα με αρνητική βιοψία να συμμετέχουν εφεξής σε πρόγραμμα screening (58).

**Διακοπή του screening:** Μολονότι δεν φαίνεται να υπάρχει ομοφωνία σχετικά με το πότε πρέπει να διακόπτεται το screening για το καρκίνωμα του προστάτου, οι περισσότεροι συμφωνούν στη διακοπή του σε όσα άτομα αναπτύσσουν συμπαρομαρτούσες σοβαρές παθολογικές καταστάσεις. Δεν υπάρχει συμφωνία για τον καθορισμό ορίου ηλικίας, αλλά γίνεται δεκτό ότι το screening είναι απίθανο να ωφελήσει άτομα με προσδόκιμο επιβίωσης κάτω των 10 χρόνων και, κατά συνέπεια, οι υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες δεν συνιστούν εφαρμογή screening προγραμμάτων σε άτομα ηλικίας >75 χρόνων.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με τα σημερινά δεδομένα, δεν είναι βέβαιον ότι η

εφαρμογή screening προγραμμάτων στο καρκίνωμα του προστάτου μειώνει τη νοσηρότητα και θνησιμότητα από το νεόπλασμα. Εξάλλου, δεν είναι αποδεδειγμένο ότι τα οποιαδήποτε οφέλη από το screening υπερβαίνουν τις δυνητικές δυσμενείς επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής. Π.χ. από 1.000.000 άνδρες ηλικίας >50 χρόνων, 110.000 με αυξημένα επίπεδα PSA ορού θα υποστούν την ψυχική δοκιμασία της πιθανότητας να πάσχουν από καρκίνο, 90.000 θα υποβληθούν σε βιοψία προστάτου και 20.000 θα βρεθεί τελικώς να έχουν καρκίνωμα προστάτου (47). Αν 10.000 εκ των τελευταίων αυτών υποβληθούν σε ριζική προστατεκτομή, περίπου 10 θα πεθάνουν από την εγχείρηση, 300 θα παρουσιάσουν σοβαρού βαθμού ακράτεια ούρων και περίπου 4.000 θα εμφανίσουν σεξουαλική ανικανότητα, ακόμα και στα καλύτερα χειρουργικά κέντρα (47). Να σημειωθεί, επιπροσθέτως, ότι ο αριθμός των ατόμων στα οποία το καρκίνωμα του προστάτου θα είχε σοβαρές επιπτώσεις στη ζωή τους είναι άγνωστος.

Η εφαρμογή, κατόπιν τούτων, screening προγραμμάτων σε ορισμένες χώρες και η ενθουσιώδης προτροπή, από αρκετούς επαγγελματίες υγείας, για περιοδικό προσδιορισμό του PSA ορού, βασίζονται περισσότερο στην υποκειμενική αισιόδοξη εκτίμηση ότι ριζική χειρουργική θεραπεία μικρών ενδοπροστατικών καρκινωμάτων συνοδεύεται από καλύτερη πρόγνωση παρά στην ύπαρξη τεκμηριωμένης γνώσης περί τούτου.

Η αξιολόγηση του screening θα πρέπει να γίνει κυρίως σε συσχέτιση προς δύο ομάδες αρρώστων:

- εκείνους, στους οποίους το αναδειχθέν εγκαίρως καρκίνωμα του προστάτου δεν θα συνοδευόταν από αυξημένη θνητότητα ή νοσηρότητα, κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Οι "άρρωστοι" αυτοί εκτίθενται στους κινδύνους μιας μη αναγκαίας θεραπείας,
- εκείνους, στους οποίους χορηγείται αποτελεσματική θεραπεία, την οποία δεν θα ελάμβαναν αν δεν είχαν υποβληθεί στο screening. Η ομάδα αυτή αρρώστων πράγματι ωφελείται από το screening.

Με βάση τις υπάρχουσες δυνατότητες, δεν υπάρχει τρόπος διαπίστωσης των δύο παραπάνω ομάδων και τούτο αδυνατίζει σημαντικά την άποψη όσων υποστηρίζουν τη χρησιμότητα της εφαρμογής screening προγραμμάτων. Είναι, εντούτοις, πιθανόν η κατάσταση αυτή να ανατραπεί στο μέλλον. Μέχρι τότε, δεν υπάρχει επιστημονική βάση για την εφαρμογή τακτικού screening εκτός ερευνητικών προγραμμάτων. Τα ελλείποντα στοιχεία μελετών τυχαίας κατανομής αναμένεται να προκύψουν, μετά αρκετά χρόνια, με τη συμπλήρωση των δύο μεγάλων προο-

πτικών μελετών της American Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial και της European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) που βρίσκονται ήδη σε εξέλιξη (44,45). Προκαταρκτικά αποτελέσματα εκ της ERSPC δείχνουν ότι το screening έχει ευνοϊκά αποτελέσματα στη δυνατότητα ανεύρεσης του καρκινώματος σε αρχικά στάδια, αλλά οι επιπτώσεις του στη θνησιμότητα και νοσηρότητα δεν είναι ακόμα γνωστές (63,64).

## ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Η προηγηθείσα ανασκόπηση και αξιολόγηση των βιβλιογραφικών δεδομένων οδηγεί αναπόφευκτα στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν αδιαμφισβήτητα επιστημονικά στοιχεία για τη χρησιμότητα και αποτελεσματικότητα της εφαρμογής προγραμμάτων screening στο καρκίνωμα του προστάτου. Δεν εκπλήσσει, επομένως, το γεγονός ότι δεν υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των, ανά τον κόσμο, μεγάλων επιστημονικών οργανώσεων, φορέων και επιστημονικών εταιρειών σε ό,τι αφορά στις διατυπούμενες κατευθυντήριες οδηγίες για screening στο καρκίνωμα του προστάτου. Χάριν της πληρότητας και μόνον της παρούσας ανασκόπησης παρατίθενται οι απόψεις των κυριότερων, ειδικών περί το θέμα, οργανώσεων:

- Η United States Preventive Services Task Force δεν συνιστά την τακτική περιοδική εξέταση με προσδιορισμό του PSA ή ΔΕ
- Η Canadian Task Force on Preventive Health Care δεν συνιστά τακτική περιοδική εξέταση με PSA ή ΔΥ και βρίσκει ανεπαρκή τα στοιχεία για screening με ΔΕ.
- Η American Cancer Society (ACS) τονίζει τη σκοπιμότητα της υπεύθυνης πληροφόρησης των ανδρών σχετικά με τα πλεονεκτήματα και τους κινδύνους του screening. Τάσσεται υπέρ της παροχής δυνατότητας ΔΕ και προσδιορισμού PSA στους άνδρες 50 χρόνων με προσδόκιμο επιβίωσης 10 χρόνων, τουλάχιστον. Τονίζει τη σκοπιμότητα έναρξης του screening στην ηλικία των 45 χρόνων, σε άτομα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση καρκινώματος του προστάτου. Επίσης, συνιστά τακτικό προσδιορισμό PSA ορού στά άτομα που αφήνουν την απόφαση στο γιατρό τους.
- Η American Urological Association (AUA) συντάσσεται με τις οδηγίες της ACS.
- Το American College of Physicians (ACP) συνιστά, αντί της εφαρμογής screening προγράμματος σε όλους τους άνδρες 50 χρόνων, να ενημερώνονται τα εν λόγω άτομα για τα δυνητικά οφέλη και τις γνωστές δυσμενείς επιπτώσεις του screening,

της διάγνωσης και της θεραπείας και να εξατομικεύεται η απόφαση ανάλογα με τη θέση που υιοθετεί ο ενδιαφερόμενος.

- Σημαντικός αριθμός ευρωπαϊκών επιστημονικών οργανισμών και ομάδων τάσσονται αντίθετοι με την εφαρμογή screening για το καρκίνωμα του προστάτου εν αναμονή των αποτελεσμάτων των, σε εξέλιξη, προοπτικών κλινικών μελετών τυχαίας κατανομής.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. PDQ-NCI.
2. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000: the global picture. *Eur J Cancer* 2001, 37(Suppl):S4-66.
3. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004, 54(1):8-29.
4. Ries LA, Eisner MP, Cosary CL, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1999. eds. National Cancer Institute. Bethesda, MD 2002.
5. von Eschenbach A, Ho R, Murphy GP, et al. American Cancer Society guidelines for early detection of prostate cancer. *Cancer* 1997, 80:1805-1807.
6. Office for National Statistics. 1993 Cancer statistics: registrations. London: Stationary Office, 1999.
7. Pedersen KV, Carlsson P, Vanenhurst E, et al. Screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population. *BMJ* 1990, 300(6731):1041-1044.
8. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993, 42(4):365-374.
9. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6.630 men. *J Urol* 1994, 151(5):1283-1290.
10. Yamamoto T, Ito K, Ohi M, et al. Diagnostic significance of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in men with prostate-specific antigen levels of 4ng/ml or less. *Urology* 2001, 58(6):994-998.
11. Krahn MD, Mahoney JE, Eckman MH, et al. Screening for prostate cancer. A decision analytic view. *JAMA* 1994, 272(10):773-780.
12. Reissigl A, Pointer J, Horninger W, et al. PSA-based screening for prostate cancer in asymptomatic younger males: pilot study in blood donors. *Prostate* 1997, 30:20-25.
13. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year to year fluctuations. *JAMA* 2003, 289(20):2695-2700.
14. Maattanen L, Auvinen A, Stenman U-H, et al. European randomised study of prostate cancer screening: first year results of the Finnish trial. *Br J Cancer* 1999,

- 79:1210-1214.
15. Kranse R, Beemsterboer P, Rietbergen J, et al. Predictors for biopsy outcome in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (Rotterdam region). *Prostate* 1999, 39:316-322.
  16. Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F, et al. A randomised trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *New Engl J Med* 2002, 347:781-789.
  17. Schröder FH, Wildhagen MF. Screening for prostate cancer: evidence and perspectives. *BJU Int* 2001, 88:811-817.
  18. Partin AW, Catalona WJ, Finlay JA, et al. Use of human glandular kallikrein 2 for the detection of prostate cancer: preliminary analysis. *Urology* 1999, 54(5):839-845.
  19. Becker C, Piironen T, Pettersson K, et al. Testing in serum for human glandular kallikrein 2 and free and total prostate specific antigen in biannual screening for prostate cancer. *J Urol* 2003, 170(4):1169-1174.
  20. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, et al. Early detection of prostate cancer. Part I: Prior probability and effectiveness of tests. *Ann Intern Med* 1997, 126(5):394-306.
  21. Meigs JB, Barry MJ, Oesterling JE, et al. Interpreting results of prostate specific antigen testing for early detection of prostate cancer. *J Gen Intern Med* 1996, 11(9):505-512.
  22. Maattanen L, Auvinen A, Stenman UH, et al. Three-year results of the Finnish prostate cancer screening trial. *J Natl Cancer Inst* 2001, 93(7):552-553.
  23. Carter HB, Sauvageot, Walsh PC, et al. Prosective evaluation of men with T1c adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1997, 157:2206-2209.
  24. Fowler FJ, McNaughton-Collins M, Albertsen PC, et al. Comparison of recommendations by urologists and radiation oncologists for treatment of clinically localised prostate cancer. *JAMA* 2000, 283:3217-3222.
  25. Donovan JL, Frankel S, Gillatt D, et al. Dilemmas in treating early prostate cancer: the evidence and a questionnaire survey of consultant urologists in the UK. *BMJ* 1999, 318:299-300.
  26. Hanna CL, Mason MD, Donovan JL, et al. Clinical oncologists favour radical radiotherapy for localised prostate cancer: a questionnaire survey study. *Br J Urol Int* 2002, 90:558-560.
  27. Garnick MB, Fair WR. Prostate cancer: Emerging concepts. Part I. *Ann Int Med* 1996, 125(2):118-125.
  28. Punglia RS, D' Amico AV, Catalona WJ, et al. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. *N Engl J Med* 2003, 349(4):335-342.
  29. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostate biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol* 1994, 151(6):1571-1574.
  30. Chodac GW, Keller P, Schoenberg HW. Assessment of screening for prostate cancer using the digital rectal examination. *J Urol* 1989, 141(5):1136-1138.
  31. Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, et al. Long term survival among men with conservatively treated localised prostate cancer. *JAMA* 1995, 274: 626-631.
  32. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, et al. Cancer Surveillance series: interpreting trends in prostate cancer incidence, mortality and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91:1017-1024.
  33. Farkas A, Schneider D, Perrotti M, et al. National trends in the epidemiology of prostate cancer, to 1994: evidence for the effectiveness of PSA screening. *Urology* 1973, 52:444-448.
  34. Littrup PJ. Future benefits and cost-effectiveness of prostate carcinoma screening. *Cancer* 1997, 80:1864-70.
  35. Nixon RG, Wener MH, Smith KM, et al. Biological variation of prostate specific antigen levels in serum: an evaluation of day to day physiological fluctuations in a well-defined cohort of 24 patients. *J Urol* 1997, 157(6):2183-2190.
  36. Labrie F, Candas B, Dupont A, et al. Screening decreases prostate cancer death: First analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 1999, 38(2):83-91.
  37. Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer* 2000, 85:60-67.
  38. Mettling CJ, Murphy GP. Why is the prostate cancer death rate declining in the United States? *Cancer* 1998, 82:249-251.
  39. Oliver SE, Gunnell D, Donovan JL. Comparison of trends in prostate cancer mortality in England and Wales and the USA. *Lancet* 2000, 335:1788-1789.
  40. Slevin TJ, Donnelly N, Clarkson JP, et al. Prostate cancer testing: behaviour, motivation and attitudes among western Australian men. *Med J Aust* 1998, 171:185-188.
  41. Smith DP, Armstrong BK. Prostate-specific antigen testing in Australia and association with prostate cancer incidence in New South Wales. *Med J Aust* 1998, 169:17-20.
  42. Coldman AJ, Phillips N, Pickles TA. Trends in prostate cancer incidence and mortality: an analysis of mortality change by screening intensity. *CMAJ* 2003, 168(1):31-35.
  43. Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford JL, et al. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle and Connecticut. *BMJ* 2002, 325(7367):740.
  44. Cohagan Jk, Prorok PC, Hayes RB, et al. The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial of the National Cancer Institute: history, organization and status. *Control Clin Trials* 2000, 21(6 suppl):251S-272S.
  45. Schroder FH. The European Screening Study for Prostate Cancer. *Can J Oncol* 1994, 4(suppl 1):102-105.
  46. Klotz LH. PSA-dynia and other PSA-related syndromes: a new epidemic - a case history and taxonomy. *Urology* 1997, 50(6):831-832.

47. Frankel S, Smith GD, Donovan J, et al. Screening for prostate cancer. *Lancet* 2003, 361:1122-1128.
48. Smith DG, Egger M. Who benefits from medical interventions? *BMJ* 1994, 308:72-74.
49. Etzioni R, Penson DF, Legler JM, et al. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from US prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst* 2002, 94(13):981-990.
50. Draisma G, Boer R, Otto SJ, et al. Lead time and over-detection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003, 95(12):868-878.
51. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2002, 346(15):1138-1144.
52. Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Int Med* 2002, 137(11):917-929.
53. Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2000, 283:354-360.
54. Siegel T, Moul JW, Spevak M, et al. The development of erectile dysfunction in men treated for prostate cancer. *J Urol* 2001, 165:430-435.
55. Weldon VE, Tavel FR, Neuwirth H. Continence, potency and morbidity after radical perineal prostatectomy. *J Urol* 1997, 158:1470-1475.
56. Hamilton AS, Stanford JL, Gilliland FD, et al. Health outcomes after external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol* 2001, 19(9):2517-2526.
57. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal and endometrial cancers. Also: update 2001-testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin* 2001, 51(1):38-75.
58. Carroll P, Coley C, McLeod D, et al. Prostate-specific antigen best practice policy- part I: early detection and diagnosis of prostate cancer. *Urology* 2001, 57(2):217-224.
59. Smith DS, Catalona WJ, Herschman JD. Longitudinal screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *JAMA* 1996, 276(16):1309-1315.
60. Ross KS, Carter HB, Pearson JD, et al. Comparative efficiency of prostate-specific antigen screening strategies for prostate cancer detection. *JAMA* 2000, 284(11):1399-1405.
61. Prestigiacomo AF, Stamey TA. Physiological variation of serum prostate specific antigen in the 4.0 to 10.0ng/ml range in male volunteers. *J Urol* 1996, 155(6):1977-1980.
62. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines (2004). [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls).
63. Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, et al. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA* 1995, 273(7):548-552.
64. Hugosson J, Aus G, Lilja H, et al. Results of a randomised, population-based study of biennial screening using serum prostate-specific antigen measurement to detect prostate carcinoma. *Cancer* 2004, 100(7): 1397-1405.