

Εισαγωγή

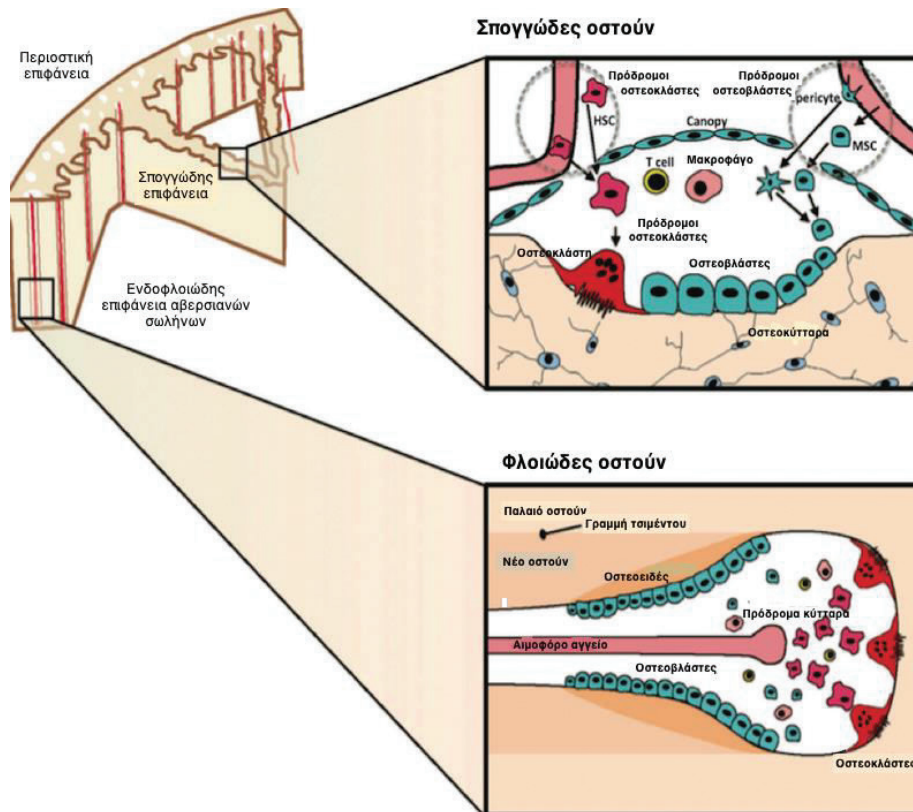
Ο οστίτης ιστός αποτελεί έναν κατεξοχήν δυναμικό ιστό, ο οποίος βρίσκεται σε μια διαρκή διαδικασία αλληλεπίδρασης και αλληλοδιαδοχής μεταξύ δυο φυσιολογικών διεργασιών, της οστικής απορρόφησης και της οστικής παραγωγής. Η συζευγμένη αυτή διαδικασία ονομάζεται οστική ανακατασκευή και η διαταραχή της (αποσύνδεση) προς όφελος της οστικής απορρόφησης αποτελεί το κύριο χαρακτηριστικό των μεταβολικών νοσημάτων των οστών, όπως η οστεοπόρωση. Στόχος των αντιοστεοπορωτικών φαρμάκων είναι η τροποποίηση του ρυθμού της οστικής ανακατασκευής προς την κατεύθυνση της διατήρησης και αύξησης αφενός της οστικής μάζας και αφετέρου της οστικής αντοχής με σκοπό την προφύλαξη από κατάγματα ευθραυστότητας, είτε μέσω της ελάττωσης του ρυθμού οστικής απορρόφησης (αντιοστεοκλαστικά φάρμακα), είτε μέσω της αύξησης του ρυθμού οστικής παραγωγής (οστεοαναβολικά φάρμακα) ή ακόμη και με συνδυασμό των παραπάνω δράσεων (φάρμακα με διπλή δράση). Όπως είναι όμως γνωστό, ο ανθρώπινος σκελετός χαρακτηρίζεται από τη δομική συνύπαρξη δυο ειδών οστίτη ιστού, του σπογγώδους και του φλοιώδους, σε διαφορετικά ποσοστά ανάλογα με το κάθε οστόν. Έτσι υπάρχουν περιοχές του σκελετού με κατεξοχήν σπογγώδη σύσταση, όπως τα σπονδυλικά σώματα ή οι επιφύσεις των μακρών οστών και άλλες με κατεξοχήν φλοιώδη σύσταση, όπως οι διαφύσεις των μακρών οστών. Οι περιοχές αυτές παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές, τόσο ως προς τα δομικά χαρακτηριστικά και τη μικροαρχιτεκτονική τους, αλλά και ως προς τη φυσιολογική διαδικασία της οστικής ανακατασκευής εντός των βασικών πολυκυτταρικών μονάδων τους, τον τρόπο που αυτή επηρεάζεται κατά την εξέλιξη της οστεοπόρωσης, καθώς και τον μηχανισμό επίδρασης σε αυτή των διαφόρων αντιοστεοπορωτικών θεραπειών. Στην παρούσα εργασία παρουσιάζεται η δράση των αντιοστεοπορωτικών φαρμάκων στην ενδοφλοιώδη ανακατασκευή μέσα από την καταγραφή τόσο σε κλινικές, όσο και σε πειραματικές μελέτες των μεταβολών που προκαλούνται σε απεικονιστικές και ιστομορφομετρικές παραμέτρους του φλοιώδους οστού, όπως η οστική μάζα, η πορωτικότητα και το πάχος φλοιού παράλληλα με τη συσχέτισή τους, όπου είναι εφικτό, με αντίστοιχες μεταβολές στις εμβιομηχανικές ιδιότητες των οστών με σκοπό την τεκμηρίωση της επίτευξης του κύριου στόχου της κάθε αντιοστεοπορωτικής αγωγής, δηλαδή της αντικαταγματικής αποτελεσματικότητας.

Επιβλέπων: Γ. Λυρίτης

1. Οστική ανακατασκευή**1.1 Γενικά περί οστικής ανακατασκευής**

Ο ενήλικος ανθρώπινος σκελετός αποτελείται από συνολικά 213 οστά, εξαιρουμένων των σησαμοειδών, εξυπηρετώντας ορισμένες πολύ σημαντικές λειτουργίες, όπως η στήριξη και η κίνηση του σώματος, η προστασία ζωτικών οργάνων, η ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας και της ομοιοστασίας μετάλλων, καθώς και η αιμοποίηση. Σε μακροσκοπικό επίπεδο τα οστά αποτελούνται από φλοιώδες και σπογγώδες τμήμα. Η συνολική αναλογία φλοιώδους/σπογγώδους οστού στο σκελετό είναι 80% : 20%, ενώ στα διάφορα οστά παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις. Ενδεικτικά στους σπονδύλους η αναλογία φλοιώδους προς σπογγώδες είναι 25:75, στην κεφαλή του μηριαίου είναι 50:50 και στη διάφυση της κερκίδας 95:5 [1,2]. Η δομική αυτή συνύπαρξη σε διάφορες αναλογίες των δύο τύπων οστίτη ιστού εξασφαλίζει τη μέγιστη δυνατή εμβιομηχανική αντοχή των οστών σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό από αυτή που θα παρουσίαζαν αν ήταν αμιγώς φλοιώδη ή σπογγώδη, επιτυγχάνοντας το βέλτιστο συνδυασμό σκληρότητας και ελαστικότητας [1]. Σε μικροσκοπικό επίπεδο τόσο το φλοιώδες όσο και το σπογγώδες οστόν αποτελούνται από στοιχειώδεις ανατομικές μονάδες οι οποίες αντιπροσωπεύουν ενιαία από δομικής και λειτουργικής πλευράς σύνολα οστεοβλαστών, οστεοκλαστών και οστεοκυττάρων και ονομάζονται Βασικές Πολυκυτταρικές Μονάδες (Basic Multicellular Units - BMUs). Η Βασικές Πολυκυτταρικές Μονάδες του φλοιώδους οστού ταυτίζονται με τους οστεώνες ή Αβέρσια συστήματα που σχηματίζονται από την ομόκεντρη διάταξη πεταλίων αποτιτανωμένης θεμέλιας ουσίας γύρω από ένα κεντρικό σωλήνα (σωλήνας του Havers), ενώ στο σπογγώδες οστόν συμπίπτουν με τις δοκίδες αυτών.

Οι Βασικές Πολυκυτταρικές Μονάδες αποτελούν το θέατρο στο οποίο διαδραματίζεται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής μια θεμελιώδης βιολογική λειτουργία του οστίτη ιστού, η οστική ανακατασκευή, μια συζευγμένη διαδικασία οστικής απορρόφησης και παραγωγής, χάρη στην οποία γηρασμένος οστίτης ιστός αντικαθίσταται από νέο, οι μικρορρωγμές που εμφανίζονται ως συνέπεια των καθημερινών φορτίσεων που δέχεται ο σκελετός επισκευάζονται, το σχήμα και οι εμβιομηχανικές ιδιότητες του οστού μεταβάλλονται ως ανταπόκριση στα εφαρμοζόμενα εξωτερικά φορτία, ενώ επίσης ρυθμίζονται τα επίπεδα του ασβεστίου στο αίμα. Μέσω επίσης της οστικής ανακατασκευής ο οστίτης ιστός εμφανίζει τη μοναδική ιδιότητα της πλήρους αποκατάστασης λειτουργικά και δομικά λύσεων της συνέχειάς του (κα-



Εικ. 1. Σχηματική απεικόνιση της οστικής ανακατασκευής στο σπογγώδες και στο φλοιώδες οστόν. (Τροποποιημένη από Sims N. & Martin J., (2014) [3]).

ταγμάτων) χωρίς την παραμονή ουλώδους ιστού [1]. Η οστική ανακατασκευή αποτελείται από ένα κύκλο 5 σταδίων: **1.** Τη φάση ενεργοποίησης, **2.** Τη φάση της οστικής απορρόφησης (διάρκειας 2-4 εβδομάδων), **3.** Τη φάση αναστροφής, **4.** Τη φάση της οστικής παραγωγής (διάρκειας περίπου 4-6 εβδομάδων), **5.** Φάση ηρεμίας. Κεντρικό – ρυθμιστικό ρόλο της όλης διαδικασίας οστικής ανακατασκευής διαδραματίζουν τα οστεοκύτταρα, αντιλαμβανόμενα αφενός μεταβολές στο μηχανικό περιβάλλον μέσω των πυκνών δενδριτικών συνδέσεων τους και του πολύπλοκου δικτύου μικροσωληνίσκων (canaliculi) και αφετέρου συντονίζοντας την ισορροπία μεταξύ οστεοκλαστικής και οστεοβλαστικής δραστηριότητας κυρίως μέσω της παραγωγής RANKL και οστεοπροτεγερίνης.

Πολλά μεταβολικά νοσήματα των οστών, όπως η μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, χαρακτηρίζονται από αυξημένο ρυθμό οστικής εναλλαγής τόσο στο σπογγώδες, όσο και στο φλοιώδες οστόν, με συνέπεια τη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ οστεοβλαστικής και οστεοκλαστικής δραστηριότητας προς όφελος της οστικής απορρόφησης, την ελάττωση της οστικής μάζας και τη διαταραχή της αρχιτεκτονικής δομής και της αντοχής των οστών με αποτέλεσμα συχνά κατάγματα χαμηλής βίας. Για το

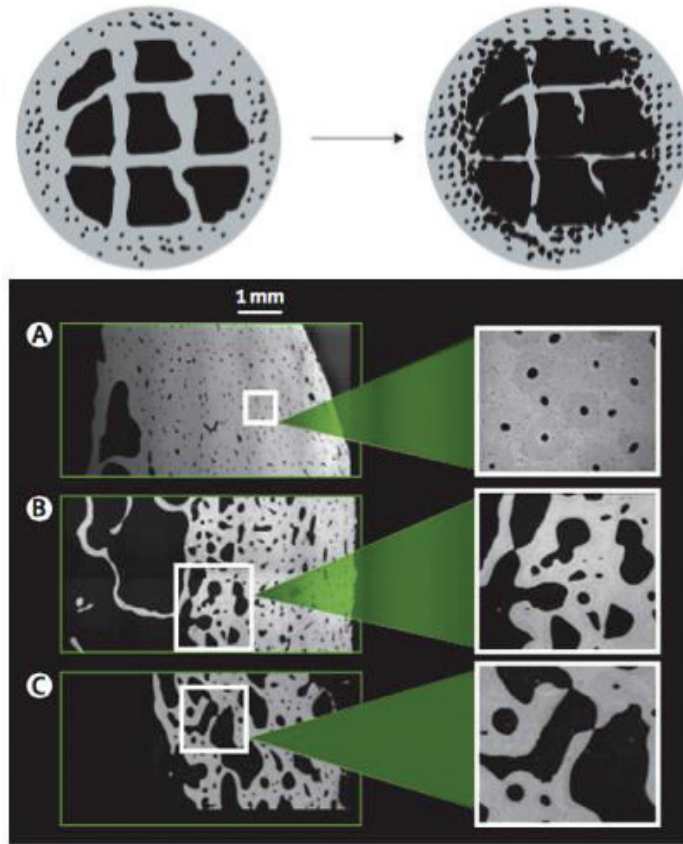
λόγο αυτό βασικός στόχος μιας αντιοστεοπορωτικής αγωγής είναι η βελτίωση της μηχανικής αντοχής των οστών είτε μέσω της ελάττωσης της οστικής απορρόφησης (αντιοστεοκλαστική αγωγή), είτε μέσω της αύξησης της οστικής παραγωγής (οστεοαναβολική αγωγή).

1.2 Οστική ανακατασκευή στο φλοιώδες

Λόγω του σημαντικά μικρότερου λόγου επιφάνειας προς μάζα που χαρακτηρίζει το φλοιώδες οστόν σε σχέση με το σπογγώδες, οι δύο αυτοί τύποι οστού διαφέρουν σημαντικά ως προς το ρυθμό οστικής ανακατασκευής, αλλά και στην αποτελεσματικότητα των χορηγούμενων αντιοστεοπορωτικών φαρμάκων. Έτσι, ο ετήσιος ρυθμός οστικής ανακατασκευής στο φλοιώδες είναι μόλις 2-3%, έναντι 25% στο σπογγώδες, ενώ πολλά αντιοστεοπορωτικά φάρμακα παρουσιάζουν μικρότερη ή καμία αντικαταγματική αποτελεσματικότητα σε περιοχές του σκελετού με κατεχοχόν φλοιώδη σύσταση [2].

1.3 Μεταβολές στην αρχιτεκτονική του φλοιώδους οστού με την ηλικία και κατά τη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση.

Η ενδοφλοιώδης οστική ανακατασκευή, όπως περιγράφηκε ανωτέρω, λαμβάνει χώρα εντός των σω-



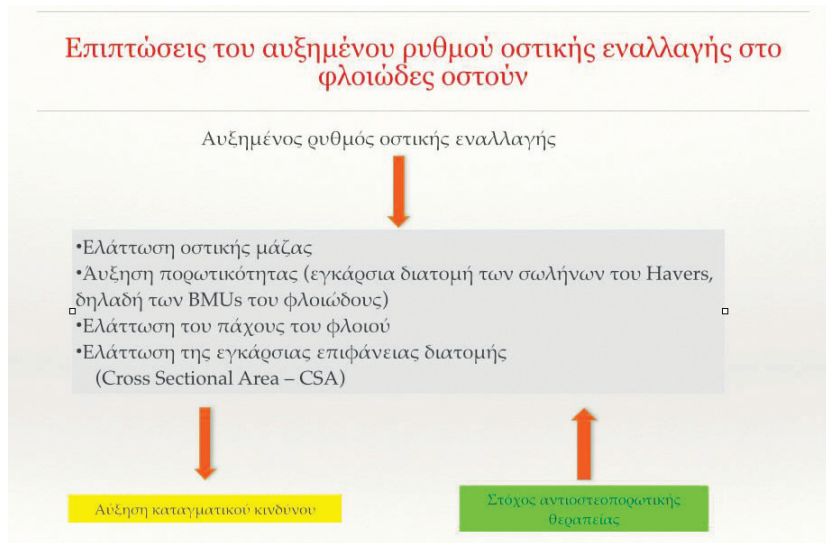
Εικ. 2. Αύξηση της πορωτικότητας της διάφησης του μηριαίου με ταυτόχρονη σπογγιοποίηση του φλοιού με την πάροδο της ηλικίας A: Γυναίκα 29 ετών, B: 67 ετών, C: 90 ετών. Στο άνω τμήμα της εικόνας απεικονίζεται η σταδιακή διεύρυνση του αυλού των μακρών οστών με την ηλικία. (Τροποποιημένη από Zebaze et al., (2010) [5]).

λήνων του Havers, με τη δημιουργία ενός κόπτοντος κώνου (cutting cone) από οστεοκλάστες που προωθούνται εντός του οστού ακολουθούμενες από διαφοροποιούμενους οστεοβλάστες, οι οποίοι εναποθέτουν νέο οστίτη ιστό [3] (Εικόνα 1). Η εγκάρσια διατομή των σωλήνων αυτών δίνει στο φλοιώδες οστό την εικόνα ενός πορώδους ιστού. Η διάμετρος των πόρων (που κυμαίνεται από λίγα έως μερικές εκατοντάδες μικρόμετρα) και ο αριθμός τους καθορίζουν την έννοια της **πορωτικότητας**, η οποία επηρεάζει σε πολύ μεγάλο βαθμό τις εμβιομηχανικές ιδιότητες του φλοιώδους οστού. Έτσι, καταστάσεις όπως η μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση που σχετίζονται με αυξημένο ρυθμό οστικής ανακατασκευής, δηλαδή αύξηση του ρυθμού και της δραστηριότητας των ενεργοποιημένων Βασικών Πολυκυτταρικών Μονάδων που στο φλοιώδες συμπίπτουν με τους σωλήνες του Havers, προκαλούν αύξηση της πορωτικότητας [4].

Πέρα από τη διαδικασία της οστικής ανακατασκευής σε επίπεδο Αβερσιανών συστημάτων στο εσωτερικό του φλοιώδους οστού (intracortical compartment), σημαντικές αλλαγές με την πρόοδο της ηλικίας και κατά την εμμηνόπαυση πραγματοποιούνται και στα υπόλοιπα δύο διαμερίσματα του φλοιώδους οστού, το περιοστικό (periosteal compartment),

όπου πραγματοποιείται οστική παραγωγή και εναπόθεση με αποτέλεσμα την τάση αύξησης της εξωτερικής διαμέτρου του οστού και το ενδοστικό διαμέρισμα (endocortical compartment), όπου κυριαρχεί η οστική απορρόφηση με συνέπεια τη σταδιακή διεύρυνση της μυελικής κοιλότητας (Εικόνα 2).

Η διακύμανση της ισορροπίας μεταξύ περιοστικής εναπόθεσης και ενδοστικής απορρόφησης καθορίζει σε μεγάλο βαθμό τις μεταβολές της οστικής μάζας, του εξωτερικού σχήματος και των εμβιομηχανικών ιδιοτήτων του οστού με την πάροδο της ηλικίας και κυρίως με την εμμηνόπαυση, όπως απεικονίζεται σχηματικά στην παρακάτω εικόνα: Κατά τη διάρκεια της σκελετικής ανάπτυξης και στην πρώιμη ενήλικη ζωή η ενδοστική απορρόφηση αντισταθμίζεται από την περιοστική εναπόθεση με αποτέλεσμα τη διατήρηση της οστικής μάζας και την αύξηση της διαμέτρου του οστού. Στη συνέχεια όμως, με την εμμηνόπαυση, ο ρυθμός της περιοστικής εναπόθεσης δεν μπορεί να αναπληρώσει τις απώλειες από το ενδοστικό διαμέρισμα, με αποτέλεσμα ταχεία ελάττωση της οστικής μάζας και λέπυνση του φλοιού. Παράλληλα, λόγω της συνεχούς αύξησης της πορωτικότητας, παρατηρείται το φαινόμενο της συνέλιξης των διευρυνόμενων πόρων με συνέπεια τη “σπογγιοποίηση” του ενδοστικού τμήματος του φλοιού.



Εικ. 3. Οι επιπτώσεις του αυξημένου ρυθμού οστικής ανακατασκευής στις εμβιομηχανικές ιδιότητες του οστού με τελικό αποτέλεσμα τον αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων χαμηλής βίας.

ού [5]. Στην Εικόνα 3 απεικονίζονται σχηματικά οι επιπτώσεις του αυξημένου ρυθμού οστικής ανακατασκευής στις εμβιομηχανικές ιδιότητες του οστού

Οι παραπάνω μεταβολές της μικροαρχιτεκτονικής του φλοιώδους οστού στην οστεοπόρωση οδηγούν σταδιακά στην εμβιομηχανική υποβάθμισή του και το καθιστούν επιρρεπές σε κατάγματα χαμηλής βίας και για το λόγο αυτό η πρόληψη ή η αναστροφή τους αποτελεί το στόχο της εφαρμοζόμενης αντιοστεοπορωτικής φαρμακευτικής αγωγής.

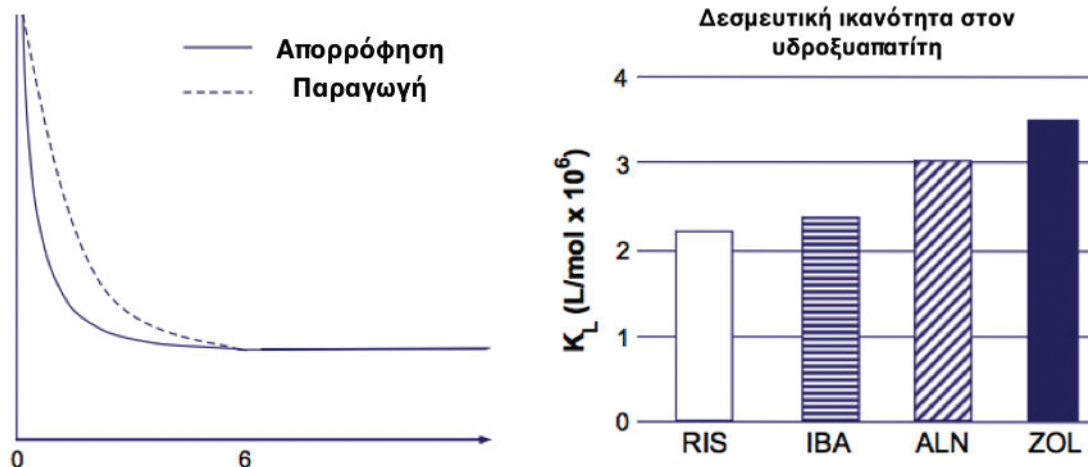
2. Αντιοστεοκλαστικά φάρμακα που επιδρούν στην οστική ανακατασκευή του φλοιώδους

Η αντιοστεοκλαστική ή αντικαταβολική θεραπεία της οστεοπόρωσης στοχεύει στην ελάττωση του ρυθμού ενεργοποίησης νέων βασικών πολυκυτταρικών μονάδων τόσο του φλοιώδους όσο και του σπογγώδους οστού μέσω της αναστολής, με διαφορετικούς μηχανισμούς ανάλογα με την κατηγορία του φαρμάκου, της οστεοκλαστικής δραστηριότητας. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αύξηση της οστικής μάζας λόγω της συνέχισης της οστεοβλαστικής δραστηριότητας στις βασικές πολυκυτταρικές μονάδες που είχαν ήδη εισέλθει στη φάση της οστικής παραγωγής, καθώς και λόγω της βελτίωσης της πρωτογενούς και δευτερογενούς επιμετάλλωσης. Ταυτόχρονα, παρατηρούνται μεταβολές στη μικροαρχιτεκτονική του οστού που ειδικά στο φλοιώδες συνίστανται κυρίως στην ελάττωση της πορωτικότητας, αλλά, όπως θα αναλυθεί και παρακάτω στα επιμέρους φάρμακα, και σε αλλαγές σε επίπεδο περιοστικού και ενδοστικού διαμερίσματος, με αποτέλεσμα βελτίωση της εμβιομηχανικής αντοχής του οστού και ελάττωση του καταγματικού κινδύνου.

2.1 Διφωσφονικά

Τα διφωσφονικά είναι συνθετικές φαρμακευτικές ουσίες με ισχυρή δεσμευτική συγγένεια με τους κρυστάλλους υδροξυαπατίτη, η οποία είναι διαφορετική μεταξύ των διαφόρων φαρμάκων [6] (Εικόνα 4). Μετά την είσοδό τους στην κυκλοφορία ένα ποσοστό 50% απορροφάται από το σκελετό σε περιοχές με αυξημένο ρυθμό οστικής εναλλαγής και συνεπώς αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα την οποία καταστέλλουν μέσω αναστολής της ATPάσης και της πρενυλίωσης των πρωτεϊνών οδηγώντας σε δομικές διαταραχές του κυτταροσκελετού και τελικά στην απόπτωση των οστεοκλαστών. Ακολούθως, καθώς η οστική ανακατασκευή αποτελεί μια συζευγμένη διαδικασία, η καταστολή της οστεοκλαστικής δραστηριότητας οδηγεί μετά από ένα διάστημα 3 - 6 μηνών σε αντίστοιχη ελάττωση και της οστεοβλαστικής δραστηριότητας, ελαττώνοντας έτσι το ρυθμό της οστικής εναλλαγής σε “προεμμηνοπαυσιακά” επίπεδα, όπου παραμένει καθ’ όλη την υπόλοιπη διάρκεια της θεραπείας [7]. Καθοριστικός παράγοντας για τη δραστηριότητα και την αποτελεσματικότητα του καθενός από τα διφωσφονικά είναι η προσφερόμενη από το οστόν επιφάνεια μέσω της οποίας το φάρμακο θα συνδεθεί με τους κρυστάλλους του υδροξυαπατίτη, γεγονός που διαφοροποιεί την αντιοστεοπορωτική τους δράση τόσο σε επίπεδο μικροαρχιτεκτονικής, όσο και οστικής μάζας, καθώς και την αντικαταγματική αποτελεσματικότητά τους στο φλοιώδες σε σχέση με το σπογγώδες οστόν.

Διάφορες μελέτες, τόσο πειραματικές, όσο και κλινικές με οστικές βιοψίες ή απεικονιστικές μεθόδους έχουν αναδείξει κατά καιρούς ποικίλες επιδράσεις των διαφόρων διφωσφονικών στην οστική ανακατασκευή του φλοιώδους συσχετίζοντας τις



Εικ. 4. Σχηματική απεικόνιση των μεταβολών στους ρυθμούς οστικής απορρόφησης και οστικής παραγωγής που προκαλούνται από τα διφωσφονικά (αριστερά) και των διαφορών της δεσμευτικής ικανότητας των διαφόρων διφωσφονικών με τους κρυστάλλους υδροξυαπατίτη (δεξιά). (Τροποποιημένη από Paparoulos S., (2008)[6]).

πολλές φορές με αντίστοιχες μεταβολές των εμβιομηχανικών ιδιοτήτων του.

2.1.1 Αλενδρονάτη

Η αλενδρονάτη σε από του στόματος χορήγηση 10mg ημερησίως ή συχνότερα πλέον 70 mg εβδομαδιαίως παρουσιάζει αποδεδειγμένη σημαντική αντικαταγματική δράση σε όλα τα σημεία του σκελετού (σπονδυλικά, μη σπονδυλικά, κατάγματα ισχίου). Η επίδρασή της στην οστική ανακατασκευή και τη μικροαρχιτεκτονική του φλοιώδους οστού έχει διερευνηθεί σε μια πληθώρα μελετών συγκριτικά με εικονικό φάρμακο ή και άλλες κατηγορίες φαρμάκων όπως η δενοσουμάμπη και η τεριπαρατίδη.

Σε μια διπλή τυφλή μελέτη οι Burghardt et al. [8] συνέκριναν την επίδραση της αλενδρονάτης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο σε παραμέτρους της μικροαρχιτεκτονικής του φλοιώδους οστού σε δύο σκελετικές θέσεις (άπω κερκίδα και περιφερική κνήμη) οστεοπενικών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών ($-1 < T\text{-score} > 2.5$) ηλικίας μεταξύ 45 και 65 ετών, οι οποίες κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 24 μηνών υποβλήθηκαν σε ετήσιους ελέγχους με περιφερική Υπολογιστική Τομογραφία Υψηλής Ευκρίνειας (HR-pQCT), μετρήσεις οστικής πυκνότητας με DXA και παρακολούθηση βιοχημικών δεικτών οστικής εναλλαγής (οστική ALP και uNTx). Με τη βοήθεια της HR-pQCT εξετάστηκε η μεταβολή παραμέτρων της μικροαρχιτεκτονικής του φλοιώδους οστού όπως η πορωτικότητα (αριθμός και μέγεθος των πόρων σε σχέση με την οστική επιφάνεια) και το πάχος του φλοιού, ενώ με ανάλυση πεπερασμένων στοιχείων προσδιορίστηκαν εμβιομηχανικοί δείκτες ως προς την αντοχή στη συμπίεση. Στα σημαντικότερα ευρήματα της μελέτης αυτής περιλαμβάνεται η παρατηρούμενη ελάττωση της πορωτικότητας καθώς και η αύξηση του πάχους φλοιού κατά 3-4% σε συνδυασμό

με ελάττωση της διαμέτρου της μυελικής κοιλότητας στην περιφερική κνήμη, σε αντίθεση με την περιφερική κερκίδα, όπου δε διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Ταυτόχρονα παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση των μορφολογικών αυτών παραμέτρων του φλοιώδους οστού με αντίστοιχες μεταβολές στους βιοχημικούς δείκτες οστικής απορρόφησης, καθώς και στην εκτιμώμενη μεταβολή της εμβιομηχανικής αντοχής, κυρίως όσον αφορά τη σκληρότητα (stiffness). Σε επίπεδο οστικής ανακατασκευής η ελάττωση της πορωτικότητας θα μπορούσε να αποδοθεί στην αναστολή της διεύρυνσης των σωλήνων του Havers σε συνδυασμό με τη συνέχιση της επαναπλήρωσης όσων εξ αυτών είχαν ήδη εισέλθει σε φάση οστικής παραγωγής, ενώ η αύξηση του πάχους του φλοιού στην αναστολή της ενδοοστικής απορρόφησης σε συνδυασμό με τη συνέχιση της περιοστικής παραγωγής. Ωστόσο, η μετρούμενη ελάττωση της διαμέτρου της μυελικής κοιλότητας στην περιφερική κνήμη οδηγεί στην υπόθεση ότι ένα ποσοστό της αύξησης του πάχους φλοιού αποδίδεται και στην επαναπλήρωση κοιλοτήτων απορρόφησης στην ενδοοστική επιφάνεια (αναστροφή της σπογγοποίησης του φλοιού. Η απουσία από την άλλη πλευρά στατιστικά σημαντικών μεταβολών στις μορφολογικές και εμβιομηχανικές παραμέτρους της περιφερικής κερκίδας είναι ενδεικτική της σημαντικής επίδρασης των μηχανικών ερεθισμάτων της βαρύτητας όχι μόνο στη φυσιολογική οστική ανακατασκευή, αλλά και στις μεταβολές της υπό την επίδραση ενός αντιοστεοκλαστικού παράγοντα.

Οι Roschger et al. [9] μελέτησαν την επίδραση της αλενδρονάτης στο βαθμό επιμετάλλωσης και την πορωτικότητα του φλοιώδους οστού, χρησιμοποιώντας οστικές βιοψίες από το λαγόνιο μετεμμηνοπαυσιακών οστεοπορωτικών γυναικών μετά από 2 και 3 έτη αγωγής με αλενδρονάτη 10 mg ημερησίως, όπου

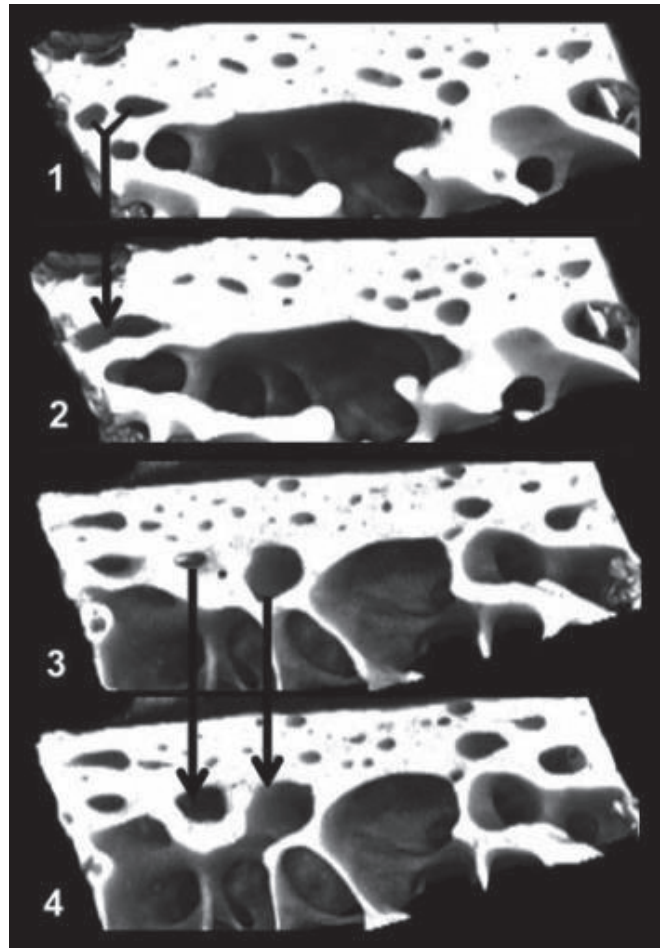
διαπιστώθηκε σημαντική ελάττωση της πορωτικότητας κατά 46% στην ομάδα της αλενδρονάτης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

2.1.2 Ρισεδρονάτη

Η επίδραση της ρισεδρονάτης στην ενδοφλοιώδη οστική εναλλαγή και συγκεκριμένα στην πορωτικότητα του φλοιώδους έχει διερευνηθεί σε μια πληθώρα μελετών, τόσο κλινικών, όσο και πειραματικών.

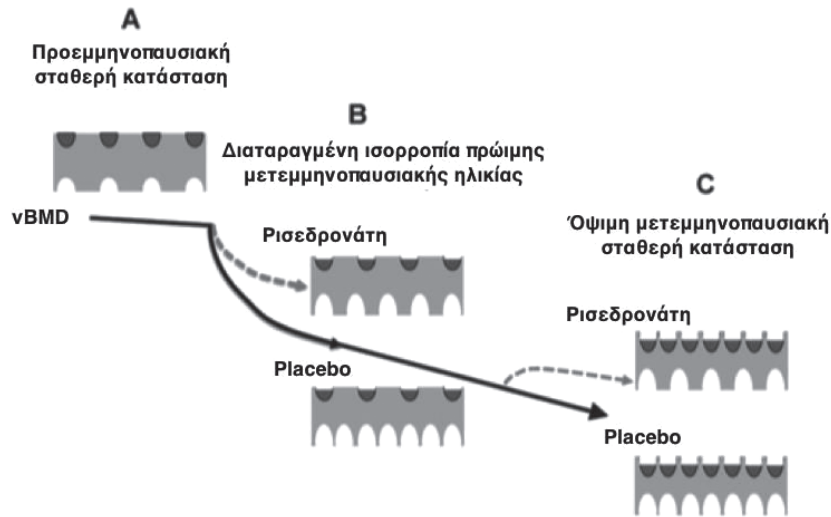
Οι Borah et al. [10] χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της 3D μ CT ποσοτικοποίησαν την επίδραση 5 ετών αγωγής με Ρισεδρονάτη στην πορωτικότητα του φλοιώδους οστού σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, μελετώντας οστικές βιοψίες λαγονίου από ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη VERT NA. Όπως έχει ήδη περιγραφεί, η πορωτικότητα ορίζεται ως η εγκάρσια διατομή των Αβερσιανών σωλήνων που διατρέχουν το φλοιό, όπως απεικονίζονται σε δισδιάστατες τομές ιστομορφομετρικών μελετών. Είναι προφανές επομένως ότι η ακρίβεια των μετρήσεων που προκύπτουν από αυτές τις δισδιάστατες μεθόδους περιορίζεται από παραμέτρους όπως η υψηλή μεταβλητότητα των ληφθέντων δειγμάτων, τα διαφορετικά επίπεδα διατομής σε σχέση με τον επιμήκη άξονα των σωλήνων του Havers, η ετερογένεια ως προς το μέγεθος και τον αριθμό των πόρων, καθώς και ο υποκειμενικός προσδιορισμός του ορίου μετάπτωσης από το φλοιώδες στο σπογγώδες οστό. Πολλοί από τους παραπάνω περιορισμούς που απεικονίζονται στην Εικόνα 5 αντιμετωπίζονται με τη χρήση της τρισδιάστατης απεικόνισης με 3D μ CT. Μετά την ομαδοποίηση των πόρων με βάση την επιφάνειά τους, καταγράφηκαν οι εκατοστιαίες μεταβολές της επιφάνειας και του αριθμού τους μετά από 5 έτη αγωγής με ρισεδρονάτη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Διαπιστώθηκε μείωση κατά 18% έως 25% της επιφάνειας των μικρότερων πόρων (έως 500 μ m) στην ομάδα της ρισεδρονάτης σε αντίθεση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου όπου δε διαπιστώθηκε οποιαδήποτε μεταβολή, ενώ ως προς τον αριθμό των πόρων, παρατηρήθηκε ελάττωση από 8% έως 17% στην ομάδα της ρισεδρονάτης σε αντίθεση με αύξηση στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ειδικότερα μάλιστα στο εύρος πόρων από 25 έως 100 μ m και συνολικά εντός της πενταετίας καταγράφηκαν 17% λιγότερες κοιλότητες απορρόφησης στην ομάδα της ρισεδρονάτης σε σχέση με το placebo, γεγονός ενδεικτικό της καταστολής του ρυθμού της ενδοφλοιώδους οστικής ανακατασκευής.

Η επίδραση όμως αυτή της Ρισεδρονάτης στην οστική ανακατασκευή του φλοιώδους φαίνεται να επηρεάζεται και από την ηλικία των ασθενών και συγκεκριμένα από το χρονικό διάστημα που έχει παρέλθει από την εμμηνόπαυση. Η υπόθεση αυτή έχει διερευνηθεί από τους Bala et al. [11], οι οποίοι κατέγραψαν τις μεταβολές στην πορωτικότητα της περιφερικής κερκίδας και της περιφερικής κνήμης με τη μέθοδο της υψηλής ευκρίνειας Περιφερικής



Εικ. 5. Απεικόνιση της μεταβλητότητας στην εκτίμηση της πορωτικότητας μεταξύ 4 διαδοχικών διατομών της ίδιας βιοψίας που απέχουν 300 - 400 μ m, όπου δύο γειτονικές κοιλότητες στο δείγμα 1 μεταπίπτουν σε μία ενιαία διευρυμένη κοιλότητα στο δείγμα 2, ενώ μία κοιλότητα στην ενδοοστική επιφάνεια του φλοιώδους στο δείγμα 3 δείχνει να αποτελεί τμήμα του σπογγώδους στο δείγμα 4. (Τροποποιημένη από Borah et al., (2010) [10]).

Υπολογιστικής Τομογραφίας (HR-pQCT) σε μια τυχαίοποιημένη διπλά τυφλή έναντι εικονικού φαρμάκου μελέτη διάρκειας 12 μηνών. Στη μελέτη συμμετείχαν οστεοπενικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (-1.0 >T-score >-2.5 στην ΟΜΣΣ και στο ισχίο) οι οποίες κατατάχθηκαν σε δύο ηλικιακές ομάδες (44-55 και 55-76 ετών). Οι ασθενείς και των 2 ομάδων, αφού έλαβαν μετά από τυχαίοποίηση ρισεδρονάτη 35mg/εβδομάδα ή εικονικό φάρμακο υποβλήθηκαν σε HR pQCT και μέτρηση βιοχημικών δεικτών οστικής ανακατασκευής (CTX-1 & P1NP) στην έναρξη της μελέτης και μετά από 12 μήνες. Από την ανάλυση των ευρημάτων διαπιστώθηκε ελάττωση κατά περίπου 50% του ρυθμού οστικής ανακατασκευής σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και στις δύο ηλικιακές ομάδες με διαφορετική όμως επίδραση στην πορωτικότητα του φλοιώδους οστού. Συγκεκριμένα στις ασθενείς της πρώιμης μετεμμηνοπαυ-



Εικ. 6. Μεταβολές στην πορωτικότητα του φλοιώδους οστού υπό την επίδραση της ρισεδρονάτης πριν και μετά την εμμηνόπαυση. (Τροποποιημένη από Bala et al., (2014) [11]).

σιακής ηλικίας (44-55) η πορωτικότητα εξακολούθησε να αυξάνεται με μικρότερο όμως ρυθμό σε σχέση με το εικονικό φάρμακο κατά περίπου 60%, αντίθετα στην ηλικιακή ομάδα 55-76 παρατηρήθηκε ήπια ελάττωση της πορωτικότητας στις ασθενείς που έλαβαν ρισεδρονάτη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, η εξήγηση της επίδρασης της ηλικίας στην ανταπόκριση του φλοιώδους στο φάρμακο πρέπει να αναζητηθεί στη φυσιολογία της οστικής ανακατασκευής σε επίπεδο Βασικής Πολυκυτταρικής Μονάδας (BMU) και στο πώς αυτή διαταράσσεται άμεσα μετεμμηνοπαυσιακά. Όπως έχει ήδη περιγραφεί, η οστική ανακατασκευή αποτελεί μια ασύγχρονη διαδικασία που λαμβάνει χώρα σε όλη την έκταση του σκελετού και κατά τη διάρκειά της ορισμένες BMU βρίσκονται σε φάση οστικής απορρόφησης, ενώ κάποιες άλλες σε φάση οστικής παραγωγής. Είναι επίσης γνωστό ότι κάθε BMU χρειάζεται περίπου 3 εβδομάδες για να δημιουργήσει μια κοιλότητα απορρόφησης, αλλά περίπου 3 μήνες για την επαναπλήρωσή της με νέο οστόν. Παρά το γεγονός όμως ότι η διαδικασία της οστικής παραγωγής φαίνεται να υπολείπεται έναντι της αντίστοιχης της οστικής απορρόφησης σε επίπεδο BMU, εντούτοις, κατά την προεμμηνοπαυσιακή ηλικία υπάρχει μια κατάσταση ισορροπίας κατά την οποία ο αριθμός των νέων BMU που εισέρχονται σε φάση απορρόφησης αντισταθμίζεται από τον αριθμό των BMU που έχουν ολοκληρώσει τη φάση αυτή και έχουν εισέλθει στη διαδικασία παραγωγής. Αντίθετα, κατά την πρώιμη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο η ισορροπία αυτή διαταράσσεται με την αύξηση του ρυθμού ενεργοποίησης νέων βασικών πολυκυτταρικών μονάδων η οστεοκλαστική δραστηριότητα των οποίων δεν μπορεί να αντισταθμισθεί από την οστεοβλαστική δραστηριότητα των αντίστοιχων

μονάδων που βρίσκονται σε φάση παραγωγής, καθώς πρόκειται για περιοχές που είχαν ενεργοποιηθεί πριν την εμμηνόπαυση, κατά την προηγούμενη δηλαδή σταθερή κατάσταση ισορροπίας. Στη συνέχεια, όμως, με την πάροδο της ηλικίας αναπόφευκτα και οι μετεμμηνοπαυσιακά ενεργοποιηθείσες βασικές πολυκυτταρικές μονάδες θα εισέλθουν σε φάση οστικής παραγωγής αποκαθιστώντας την ισορροπία της οστικής ανακατασκευής σε ένα υψηλότερο, σταθερό ρυθμό. Συνεπώς, όπως φαίνεται στην Εικόνα 6, η χορήγηση ενός διφωσφονικού, όπως η ρισεδρονάτη στην προκειμένη περίπτωση, κατά τη διάρκεια της πρώιμης μετεμμηνοπαυσιακής περιόδου αναμένεται να ελαττώσει το ρυθμό ενεργοποίησης νέων BMU σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, χωρίς όμως να τον επαναφέρει σε προεμμηνοπαυσιακά επίπεδα. Έτσι, η ισορροπία εξακολουθεί να εκτρέπεται υπέρ της οστικής απορρόφησης, πράγμα το οποίο μεταφράζεται σε, μικρότερη μεν σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, αλλά πραγματική αύξηση της πορωτικότητας του φλοιώδους οστού. Αντίθετα, κατά την όψιμη μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία, οπότε έχει αποκατασταθεί μια νέα ισορροπία μεταξύ οστικής απορρόφησης και οστικής παραγωγής σε ένα υψηλότερο επίπεδο ρυθμού ανακατασκευής, η χορήγηση του αντιοστεοκλαστικού παράγοντα αναμένεται να προκαλέσει καταστολή του ρυθμού οστικής απορρόφησης χωρίς να επηρεασθεί ο ήδη πλέον αυξημένος ρυθμός οστικής παραγωγής των προγενέστερα ενεργοποιημένων BMU με αποτέλεσμα την αναστροφή της ισορροπίας υπέρ της οστεοβλαστικής δραστηριότητας, τη σταδιακή επαναπλήρωση των Αβέρσιων συστημάτων και την επακόλουθη ελάττωση της πορωτικότητας του φλοιώδους οστού έως την επίτευξη νέας ισορροπίας σε χαμηλότερο ρυθμό οστικής ανακατασκευής.

2.1.3 Ζολενδρονικό οξύ

Το Ζολενδρονικό οξύ είναι ένα ενδοφλεβίως χορηγούμενο διφωσφονικό με ισχυρή αντιοστεοκλαστική δράση χορηγούμενο σε δόση των 5mg ετησίως. Η αντικαταγματική δράση του τόσο στα σπονδυλικά, όσο και στα μη σπονδυλικά και κατάγματα ισχίου έχει αποδειχθεί σε 2 μεγάλες κλινικές μελέτες. Στη μελέτη HORIZON μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα 3ετούς χορήγησης ζολενδρονικού οξέος σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε συνολικά 7500 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες όπου διαπιστώθηκε ελάττωση των σπονδυλικών καταγμάτων κατά 70% και των καταγμάτων ισχίου κατά 40%. Επίσης σε άλλη κλινική μελέτη που αφορούσε 2100 άνδρες και γυναίκες με πρόσφατο κάταγμα ισχίου παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση ζολενδρονικού οξέος οδήγησε σε ελάττωση των σπονδυλικών καταγμάτων κατά 46% και των νέων καταγμάτων ισχίου κατά 27%, ενώ η χορήγησή του άμεσα μετά από ένα κάταγμα ισχίου έχει διαπιστωθεί ότι προκαλεί ελάττωση της θνησιμότητας. Η ισχυρή εξάλλου αντιοστεοκλαστική δράση του ζολενδρονικού είναι τέτοια, ώστε μετά από μία μόνο ενδοφλέβια χορήγησή του παρατηρείται σημαντική ελάττωση των βιοχημικών δεικτών οστικής ανακατασκευής για την επόμενη 5ετία, όπως διαπιστώθηκε στη μελέτη των Grey et al. Επίσης, σε υπομελέτη της μελέτης HORIZON-PFT με τη χρήση ποσοτικής ιστομορφομετρίας διαπιστώθηκε μείωση του ρυθμού οστικής εναλλαγής μετά από τριετή ενδοφλέβια χορήγηση Ζολενδρονικού οξέος κατά 63%, με αποτέλεσμα σημαντική ελάττωση των επιφανειών που υφίστανται ανακατασκευή και συνεπώς μεγαλύτερη διατήρηση της οστικής αρχιτεκτονικής [12].

2.1.3.1 Η επίδραση του Ζολενδρονικού οξέος στην οστική ανακατασκευή του φλοιώδους

Η μελέτη HORIZON Pivotal Fracture Trial (PFT) έχει αποτελέσει τη βάση για τη διενέργεια υπομελετών για τη διερεύνηση της επίδρασης του Ζολενδρονικού οξέος στα επι μέρους διαμερίσματα του οστού, σπογγώδες και φλοιώδες με τη χρήση μεθόδων όπως η Ποσοτική Υπολογιστική Τομογραφία (QCT). Η QCT διαθέτει ένα σημαντικό πλεονέκτημα έναντι της μέτρησης της οστικής πυκνότητας με DXA, αυτό της δυνατότητας ξεχωριστής ανάλυσης του φλοιώδους και του σπογγώδους οστού, της μέτρησης του όγκου του φλοιώδους, καθώς και του υπολογισμού εμβιομηχανικών δεικτών αντοχής στην κάμψη/στρέψη και στη συμπίεση, παρέχοντας έτσι πληροφορίες για την επίδραση του φαρμάκου τόσο στη μικροαρχιτεκτονική, όσο και στις εμβιομηχανικές ιδιότητες του οστού.

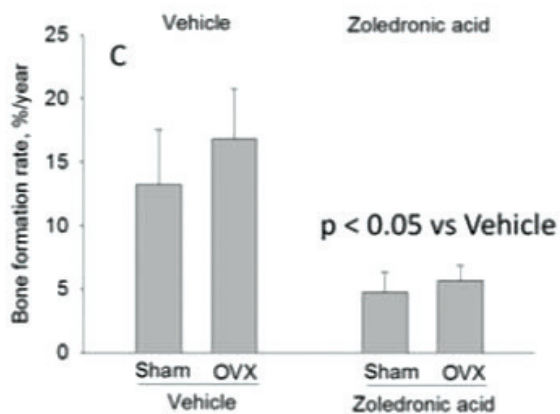
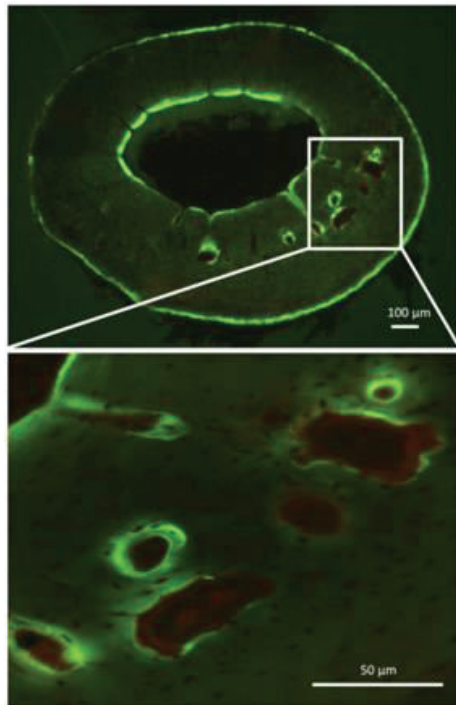
Στη μελέτη των Eastell et al. [13], 233 γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη HORIZON-PFT (Ζολενδρονικό οξύ ενδοφλεβίως σε ετήσιες δόσεις των 5 mg για 3 έτη), μέσης ηλικίας 74 ετών, υποβλήθηκαν σε ποσοτική υπολογιστική τομογραφία κατά την έναρξη και το πέρας της αγωγής. Από την ανάλυση

των ευρημάτων διαπιστώθηκε ότι, ενώ η οστική πυκνότητα του φλοιώδους δε μεταβλήθηκε σημαντικά στην ομάδα του ενεργού φαρμάκου σε σύγκριση με το placebo, ο όγκος του φλοιώδους οστού στο ισχίο αυξήθηκε κατά 7% στην ομάδα του ζολενδρονικού οξέος με ανάλογη αύξηση και του λόγου του φλοιώδους προς το ολικό οστόν του ισχίου κατά 4,8%. Τα ευρήματα αυτά σε επίπεδο μικροαρχιτεκτονικής μπορούν να αποδοθούν σε τρεις μεταβολές που σχετίζονται με την επίδραση του φαρμάκου στην οστική ανακατασκευή.

- Στο ενδοφλοιώδες διαμέρισμα (intracortical compartment) η χορήγηση του ζολενδρονικού οξέος, όπως περιγράφηκε και προηγουμένως στα υπόλοιπα διφωσφονικά, προκαλεί ελάττωση της πορωτικότητας με την επαναπλήρωση των σωλήνων του Havers. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα περιοχές που λόγω αυξημένης διαμέτρου των πόρων καταγράφονταν ως σπογγώδες οστόν στις αρχικές μετρήσεις, ανέκτησαν χαρακτηριστικά φλοιώδους με βάση τα κριτήρια της QCT κατά το πέρας της θεραπείας.
- Στο ενδοοστικό διαμέρισμα (endocortical compartment) η καταστολή της οστικής απορρόφησης στο όριο μεταξύ φλοιώδους και σπογγώδους αναστέλλει την περαιτέρω μείωση του πάχους του φλοιού.
- Αντίστοιχα η αύξηση της οστικής πυκνότητας του σπογγώδους οστού στην ίδια περιοχή δρα "παράπλανητικά" προς το λογισμικό επεξεργασίας της εικόνας της QCT οδηγώντας σε εσφαλμένη υπερεκτίμηση του πάχους του φλοιώδους.

Ανεξάρτητα όμως από τις ατέλειες της απεικονιστικής μεθόδου που αφορούν κυρίως την αδυναμία ακριβούς οριοθέτησης της περιοχής μετάπτωσης του φλοιώδους σε σπογγώδες οστόν, στη συγκεκριμένη μελέτη επιβεβαιώνονται θετικές επιπτώσεις του ζολενδρονικού οξέος στην οστική ανακατασκευή και τη μικροαρχιτεκτονική του φλοιώδους σε συνδυασμό με αντίστοιχη βελτίωση εμβιομηχανικών παραμέτρων, όπως ο δείκτης αντοχής στη συμπίεση (CSI).

Αντίστοιχα, σε πειραματική μελέτη σε ωθοεκτομηθέντες μυς [14] διερευνήθηκε η επίδραση της χορήγησης ζολενδρονικού οξέος στους ιστομορφομετρικούς δείκτες ενδοφλοιώδους οστικής εναλλαγής της κάτω γνάθου και της διάφυσης του μηριαίου. Για την εκτίμηση της ενδοφλοιώδους ανακατασκευής καταγράφηκαν δείκτες όπως η συνολική οστική επιφάνεια (total bone area - B.Ar), ο αριθμός των σημασμένων οστεόνων μονής ή διπλής σήμανσης (L.On.#), ο ρυθμός επιμετάλλωσης (mineral apposition rate - MAR), ο ρυθμός οστικής παραγωγής (bone formation rate - BFR) και η απόσταση μεταξύ των ζωνών σήμανσης (mean inter-label distance - Ir.L.Wi). Από τη σύγκριση των μεταβολών των παραπάνω δεικτών μεταξύ των πειραματόζωνων που έλαβαν το ενεργό σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου διαπιστώθηκε σημαντική ελάττωση του ρυθμού επιμετάλλωσης - MAR κατά 27%, του αριθμού των σημασμένων οστεόνων κατά 37%



Εικ. 7. Ιστολογική εικόνα της διάφυσης του μηριαίου (Α) με χαρακτηριστική εμφάνιση των οστεών στη μεγέθυνση (Β). Στον πίνακα (C) απεικονίζεται η σημαντική καταστολή της ενδοφλοιώδους οστικής ανακατασκευής στα ζώα που έλαβαν Ζολενδρονικό οξύ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. (Τροποποιημένη από Kubek et al., (2010) [14]).

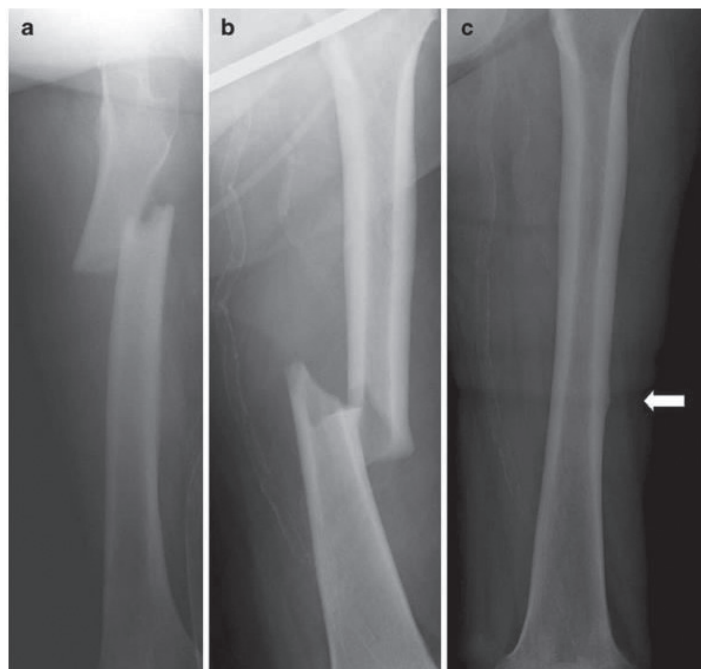
και του ρυθμού οστικής παραγωγής - BFR κατά 65%, τεκμηριώνοντας τη σημαντικού βαθμού καταστολή του ρυθμού της ενδοφλοιώδους (intracortical) οστικής ανακατασκευής που προκαλείται από το ζολενδρονικό οξύ.

2.2 Η επίδραση της μακροχρόνιας χορήγησης διφωσφονικών στην καταστολή της οστικής ανακατασκευής του φλοιώδους - πιθανή συσχέτιση με την εμφάνιση άτυπων καταγμάτων του μηριαίου

Η μακροχρόνια χορήγηση διφωσφονικών έχει προσφάτως συσχετισθεί με την εμφάνιση χαμηλής βίας υποτροχαντηρίων καταγμάτων και σπανιότερα καταγμάτων της διάφυσης του μηριαίου. Η επιδημιολογική αυτή συσχέτιση βασίζεται κυρίως στη δημοσίευση αρκετών αναφορών μεμονωμένων περιστατικών (case reports) οστεοπορωτικών ασθενών που λάμβαναν αγωγή με διφωσφονικά, κατά κύριο λόγο αλενδρονάτη για χρονικό διάστημα άνω της τριετίας και κατά τη διάρκεια απλών καθημερινών δραστηριοτήτων, χωρίς την άσκηση βίας υφίσταντο πλήρη κατάγματα της υποτροχαντήριας περιοχής ή της διάφυσης του μηριαίου, σε περιοχές δηλαδή με καθ' υπερβολή φλοιώδη σύσταση (Εικόνα 8). Η διαπίστωση αυτών των περιστατικών έδωσε το έναυσμα για την αναζήτηση πιθανής αιτιολογικής συσχέτισης με συγκεκριμένο παθοφυσιολογικό μηχανισμό μεταξύ της μακροχρόνιας καταστολής της οστικής

ανακατασκευής του φλοιώδους οστού και του επηρεασμού των εμβιομηχανικών ιδιοτήτων του με τρόπο που θα οδηγούσαν στην εμφάνιση καταγμάτων χαμηλής βίας, τα οποία θα διέφεραν από τα συνήθη οστεοπορωτικά κατάγματα της περιοχής. Η βασική υπόθεση είναι ότι η παρατεταμένη καταστολή του ρυθμού ανακατασκευής του φλοιώδους οστού οδηγεί σε υποβάθμιση των εμβιομηχανικών ιδιοτήτων του και της ικανότητάς του να ανταπεξέρχεται στις επαναλαμβανόμενες καθημερινές φορτίσεις που δέχεται κατά τη διάρκεια απλών δραστηριοτήτων όπως η βάδιση. Οι κύριοι μηχανισμοί που έχουν προταθεί είναι:

- Άύξηση επιμετάλλωσης η οποία οδηγεί σε αντίστοιχη αύξηση της ακαμψίας του οστίτη ιστού, με αποτέλεσμα ελάττωση της σκληρότητας, της ικανότητάς του δηλαδή να απορροφά ενέργεια πριν το σημείο θραύσης και κατά συνέπεια το οστό γίνεται περισσότερο ψαθυρό.
- Άύξηση της ομοιγένειας με αποτέλεσμα την ευκολότερη επέκταση μιας πιθανής μικρορρωγμής και τη μετατροπή της σε πλήρες κάταγμα.
- Ως γνωστόν η φυσιολογική οστική ανακατασκευή αποτελεί το μηχανισμό με τον οποίο οι μικροφθορές που υφίσταται ο οστίτης ιστός επιδιορθώνονται με την αντικατάσταση του παλαιού, φθαρμένου οστού με νέο. Έτσι η παρατεταμένη καταστολή της διαδικασίας αυτής λόγω της μακροχρόνιας λήψης των διφωσφονικών αυξάνει την πιθανότητα επέκτασης των μικρορρωγμών.



Εικ. 8. a,b: Κατάγματα διάφυσης μηριαίου μετά από μακροχρόνια λήψη αλενδρονάτης. c: Πάχυνση του έξω τμήματος του φλοιού ως πρώιμο στάδιο πριν την εμφάνιση του κατάγματος. (Από Edwards et al. (2010) [15]).

Πίν. 1. Αναθεωρημένα (2013) κριτήρια διάγνωσης των ατύπων καταγμάτων της διάφυσης του μηριαίου σύμφωνα με την Ομάδα Δράσης της ASBMR. (Τροποποιημένο από Shane et al., (2014) [16]).

Απαραίτητη προϋπόθεση για τον ορισμό ενός κατάγματος ως ατύπου είναι η εντόπισή του στη διάφυση του μηριαίου ανάμεσα στον ελάσσονα τροχαντήρα και στην υπερκονδύλιο χώρα.

Επιπλέον είναι απαραίτητη η παρουσία τουλάχιστον 4 από τα παρακάτω μείζονα κριτήρια, ενώ τα ελάσσονα κριτήρια δεν θεωρούνται απαραίτητα για τη διάγνωση.

Μείζονα κριτήρια:

1. Μικρός ή καθόλου τραυματισμός
2. Εγκάρσια φορά της καταγματικής γραμμής από τον έξω προς τον έσω φλοιό.
3. Τα στελή κατάγματα αφορούν μόνο τον έξω φλοιό.
4. Μικρή ή απύσασ συντριβή του κατάγματος.
5. Εντοπισμένη περισοτική ή υπενδοστική πάχυνση του φλοιού.

Ελάσσονα κριτήρια:

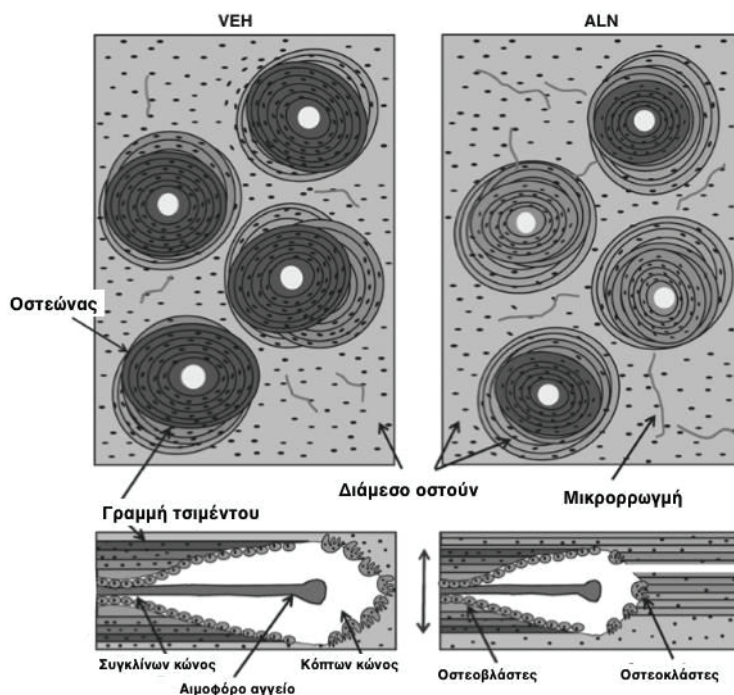
1. Γενικευμένη πάχυνση του φλοιού των διαφύσεων αμφοτέρων των μηριαίων
2. Προϋπάρχον βύθιο ή οξύ άλγος μηρού ή βουβωνικής χώρας.
3. Αμφοτερόπλευρη παρουσία καταγμάτων (πλήρων ή στελών).
4. Καθυστερημένη πώρωση των καταγμάτων.

• Η συσσώρευση επίσης προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης που χαρακτηρίζει το γηρασμένο οστίτη ιστό πιθανώς ενοχοποιείται για την επιδείνωση των μηχανικών ιδιοτήτων του.

Για τη διάγνωση των άτυπων καταγμάτων του μηριαίου χρησιμοποιείται ο συνδυασμός μείζονων και ελασσόνων κριτηρίων που έχουν ορισθεί από ειδική ομάδα δράσης της ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) (Πίνακας 1) [16].

Σε πειραματική μελέτη με σκύλους οι Bajaj et al.

[17] διερεύνησαν την επίδραση της μακροχρόνιας χορήγησης διφωσφονικού στην αντοχή του φλοιώδους οστού σε κυκλικές φορτίσεις. Για το λόγο αυτό χορηγήθηκε στα πειραματόζωα αλενδρονάτη ή εικονικό φάρμακο επί 3 έτη και στη συνέχεια, αφού απομονώθηκαν αμιγώς φλοιώδη τμήματα της 10^{ης} και της 11^{ης} πλευράς, υποβλήθηκαν σε κυκλικές φορτίσεις κάμψης 4 σημείων και στη συνέχεια σε ιστομορφομετρική και απεικονιστική (με μCT) εξέταση. Από την ανάλυση των ευρημάτων διαπιστώθηκε μεί-



Εικ. 9. Η επίδραση της μακροχρόνιας χορήγησης αλενδρονάτης (ALN) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (VEH) στο ρυθμό οστικής ανακατασκευής εντός των οστεόνων και στην δυνατότητα επέκτασης των μικρορρωγμών εντός του ενδιάμεσου οστίτη ιστού. (Τροποποιημένη από Bajaj et al., (2014) [17]).

ωση του μέτρου ελαστικότητας των εξετασθέντων τεμαχίων κατά 21%, καθώς και ελάττωση του αριθμού των κυκλικών φορτίων που απαιτούνται έως την επέλευση της κόπωσης του υλικού κατά 3 φορές στην ομάδα της αλενδρονάτης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Επίσης διαπιστώθηκε ελάττωση του μεγέθους των οστεόνων (παρά τη διατήρηση του αριθμού τους), της πυκνότητας των βοθρίων των οστεοκυττάρων και της διαμέτρου της γραμμής τσιμέντου, με αποτέλεσμα αντίστοιχη ελάττωση των εμποδίων στην επέκταση των μικρορρωγμών (crack propagation). Όπως φαίνεται στη σχηματική απεικόνιση της (Εικόνα 9), η μακροχρόνια επίδραση της αλενδρονάτης στο φλοιώδες οστόν προκαλεί ελάττωση του εύρους των κοιλοτήτων απορρόφησης που εκσκάπτονται από τις οστεοκλάστες εντός της βασικής πολυκυτταρικής μονάδας με συνέπεια τη μείωση της συνολικής επιφάνειας των οστεόνων και της περιμέτρου της γραμμής τσιμέντου (όπου ο οστεόνας έρχεται σε επαφή με την ενδιάμεση θεμέλια ουσία).

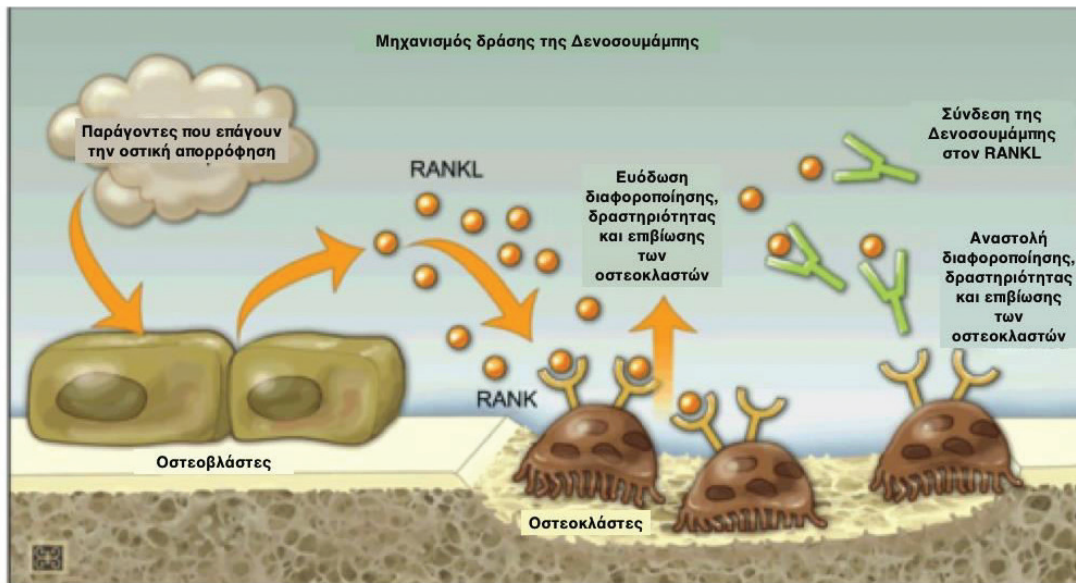
2.3 Δενοσουμάμπη

Η δενοσουμάμπη (Denosumab) είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό IgG2 αντίσωμα το οποίο συνδέεται αποκλειστικά με τον παράγοντα RANKL, εμποδίζοντας τη σύνδεσή του με τον υποδοχέα RANK των οστεοκλαστών. Η σύνδεση του RANKL ο οποίος παράγεται από τους οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα με τον RANK δίνει το έναυσμα για

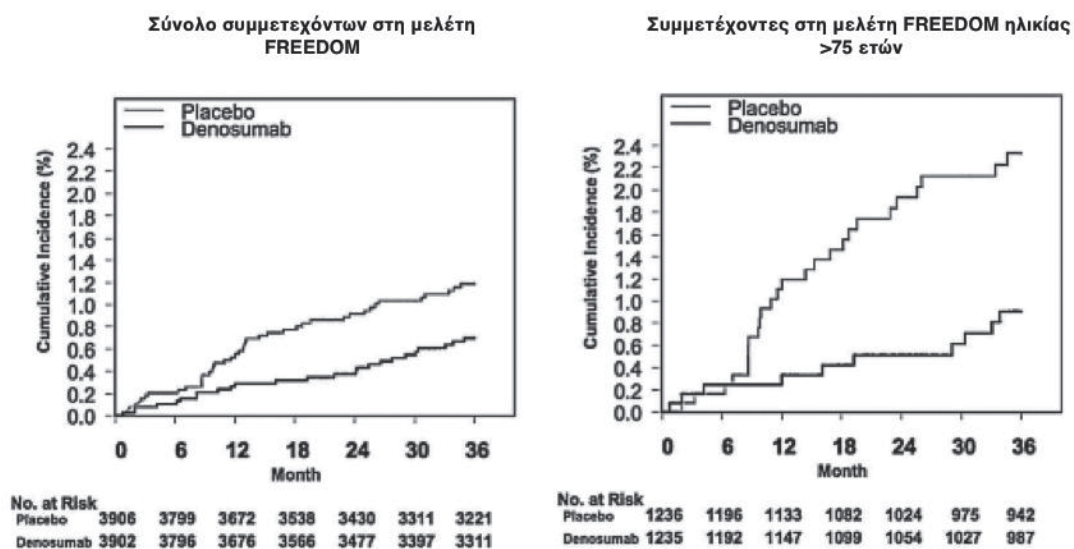
την ωρίμαση των προοστεοκλαστών, ενώ παράλληλα ενισχύει τη δραστηριότητα των ώριμων οστεοκλαστών και αναστέλλει την απόπτωσή τους, ευοδώνοντας την οστική απορρόφηση. Η ειδικότητα και η διάρκεια της σύνδεσης της δενοσουμάμπης στον RANKL είναι μεγαλύτερη εκείνης της φυσικής οστεοπροτεγερίνης (OPG) με το RANKL με αποτέλεσμα μετά από μια και μόνη υποδόρια χορήγηση του φαρμάκου να επιτυγχάνεται ισχυρή καταστολή του ρυθμού οστικής εναλλαγής επί τουλάχιστον 6 μήνες. Μάλιστα οι βιοχημικοί δείκτες οστικής απορρόφησης εμφανίζουν μέγιστη ελάττωση κατά 70-90% και της οστικής παραγωγής κατά 55-75% στους 3 μήνες από τη χορήγηση [18,19].

Ός προς την αντικαταγματική δράση της, αυτή αφορά τόσο στα σπονδυλικά, όσο και στα μη σπονδυλικά κατάγματα και τα κατάγματα του ισχίου και έχει τεκμηριωθεί με πληθώρα κλινικών μελετών, από τις οποίες στη μελέτη FREEDOM, τη βασική κλινική μελέτη του φαρμάκου σε 7868 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση (T-score: από -2.5 έως -4.0) παρατηρήθηκε μείωση της επίπτωσης των σπονδυλικών καταγμάτων κατά 68%, των μη σπονδυλικών καταγμάτων κατά 20% και των καταγμάτων του ισχίου κατά 40% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο μετά από 36 μήνες θεραπείας.

Η δοσολογία χορήγησής της είναι 60 mg υποδόριας κάθε 6 μήνες, ενώ μεταβολίζεται στο ΔΕΣ χωρίς να αποβάλλεται από το ήπαρ ή τους νεφρούς.



Εικ. 10. Σχηματική αναπαράσταση του μηχανισμού δράσης της δενοσουμάμπης. (Τροποποιημένη από Paller et al., (2012) [19]).

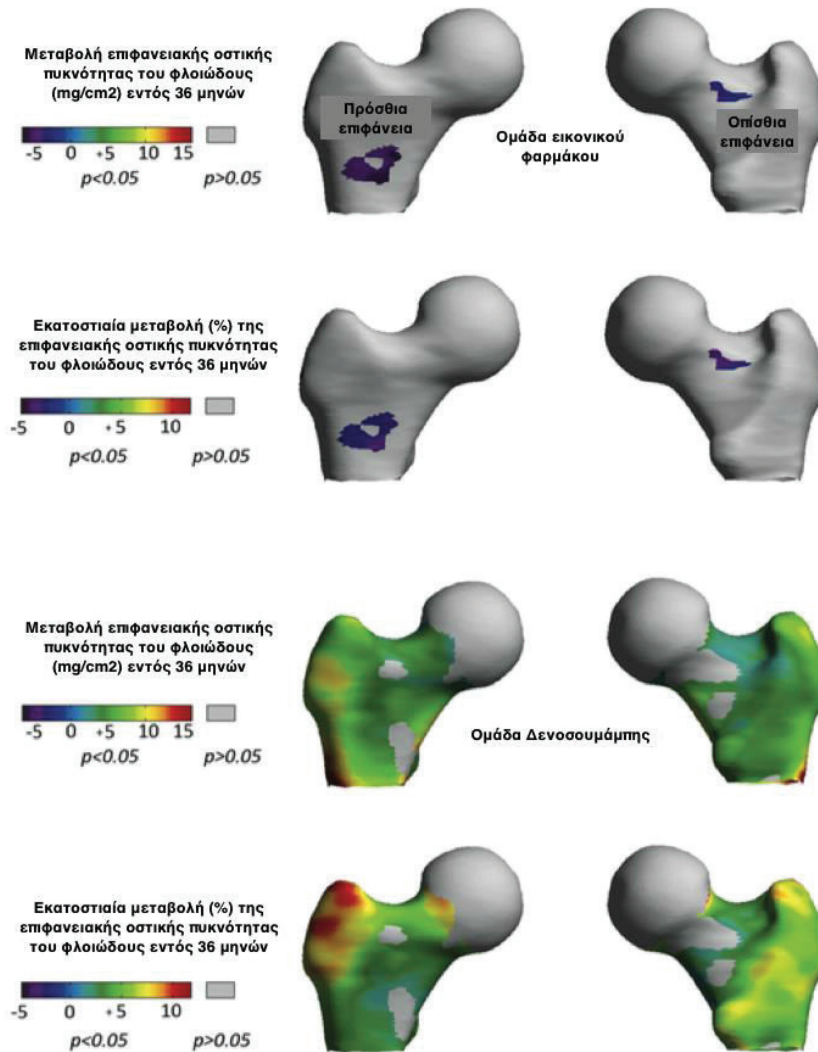


Εικ. 11. Η επίπτωση των νέων καταγμάτων ισχίου στις ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη FREEDOM. Η μειωμένη εμφάνιση νέων καταγμάτων στην ομάδα της δενοσουμάμπης είναι ιδιαίτερα εμφανής στις ηλικίες άνω των 75 ετών. (Τροποποιημένη από Poole et al., (2015) [20]).

2.3.1 Η επίδραση της δενοσουμάμπης στην οστική ανακατασκευή του φλοιώδους

Για να μελετήσουν το μηχανισμό μείωσης των καταγμάτων ισχίου από τη δενοσουμάμπη και να το συσχετίσουν με μεταβολές στην ενδοφλοιώδη ανακατασκευή, οι Poole et al. [20] χρησιμοποίησαν μια μέθοδο τρισδιάστατης χαρτογράφησης του φλοιώδους οστού του άνω πέρατος του μηριαίου με τη βοήθεια υπολογιστικής τομογραφίας, στην οποία υποβλήθηκαν μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση που συμμετείχαν στη βασική μελέτη FREEDOM της δενοσουμάμπης. Από παλαιότερη μελέτη τους [21] οι ίδιοι συγγραφείς είχαν

ήδη εντοπίσει περιοχές εντοπισμένης λέπτυνσης του φλοιώδους οστού στις περιοχές του αυχένα του μηριαίου και της περιοχής των τροχαντήρων σε ασθενείς με υποκεφαλικά και διατροχαντήρια κατάγματα αντίστοιχα. Με την τρισδιάστατη χαρτογράφηση των μεταβολών στο πάχος φλοιού και στην επιφανειακή οστική πυκνότητα μετά από 3ετή χορήγηση δενοσουμάμπης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση τόσο στο πάχος φλοιού, όσο και στη επιφανειακή οστική πυκνότητα συνολικά στο άνω πέρας του μηριαίου, αλλά και σε επιμέρους περιοχές του, όπως φαίνεται στην Εικόνα 11.



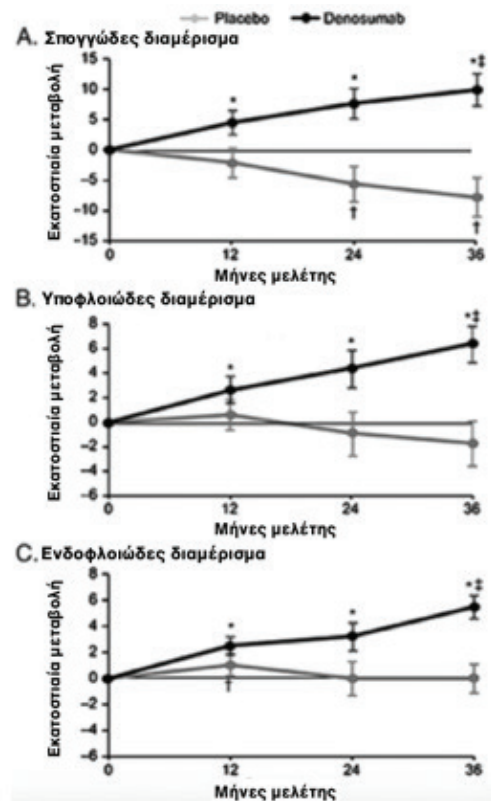
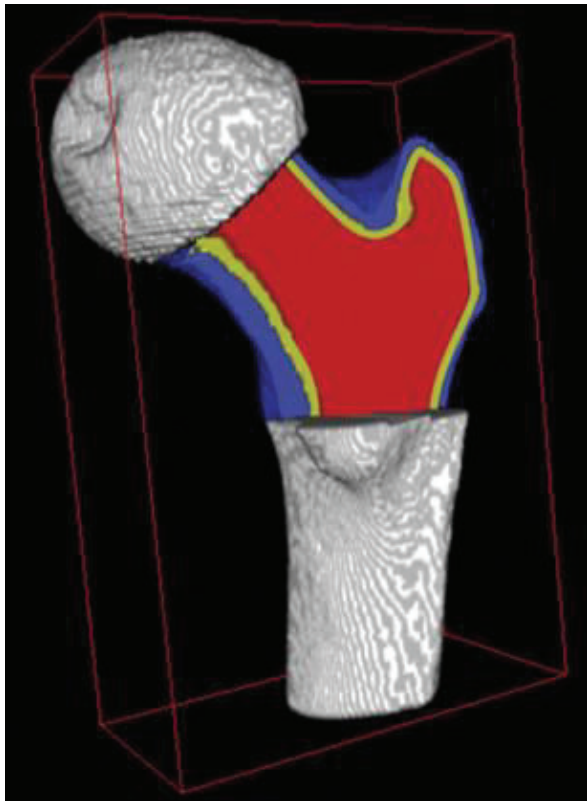
Εικ. 12. Χαρτογράφηση των μεταβολών της επιφανειακής οστικής πυκνότητας του φλοιώδους σε διάφορες περιοχές του εγγύς μηριαίου μετά τη χορήγηση Δενοσουμάμπης (κάτω) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (πάνω). (Τροποποιημένη από Poole et al., (2015) [20]).

Σε άλλη επίσης υπομελέτη της FREEDOM [22] χρησιμοποιήθηκε η ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (QCT), ώστε να καταγραφούν οι μεταβολές της ογκομετρικής οστικής πυκνότητας (vBMD) και της οστικής μάζας (BMC) που προκαλούνται μετά τη χορήγηση δενοσουμάμπης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στο σπογγώδες και στο φλοιώδες τμήμα του άνω πέρατος του μηριαίου. Για την ακριβέστερη μάλιστα εκτίμηση των μεταβολών στο φλοιό, το φλοιώδες τμήμα που μελετήθηκε διαχωρίστηκε με τη βοήθεια ειδικού λογισμικού σε δύο στιβάδες: μία εξωτερική, η οποία καταλαμβάνει τα 2/3 και μία εσωτερική, που καταλαμβάνει το 1/3 του συνολικού πάχους του φλοιού. Η ξεχωριστή αυτή παρατήρηση του εσωτερικού υποφλοιώδους τμήματος είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς, λόγω της γεινιάσής της με το σπογγώδες οστό, υφίσταται την επίδραση έντονης οστεοκλαστικής δραστηριότητας με την πάροδο της ηλικίας, γεγονός που σε συνδυασμό με τη σταδιακή διεύρυνση και συνένωση των γειτονι-

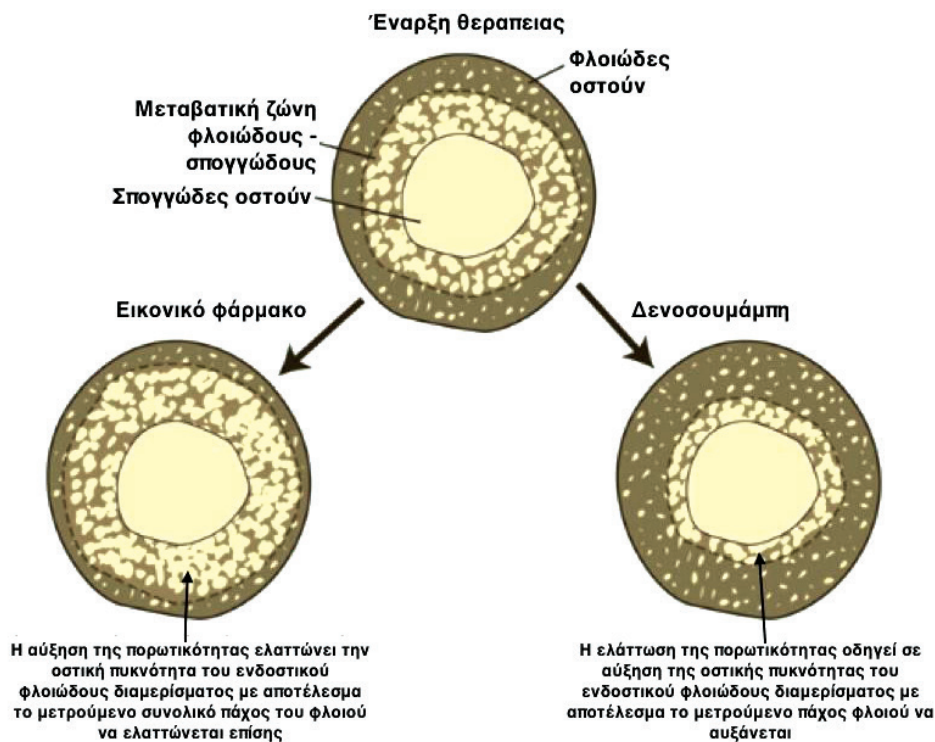
κών πόρων, οδηγεί στη σπογγοποίηση του φλοιώδους οστού, η οποία, πως έχει ήδη περιγραφεί προηγουμένως, είναι σε μεγάλο βαθμό υπεύθυνη (σε συνδυασμό με την αναστολή της περιοστικής οστικής εναπόθεσης) για την παρατηρούμενη λέπτυνση του φλοιού κατά την εξέλιξη της οστεοπόρωσης.

Όπως φαίνεται στην Εικόνα 12, κατά τη διάρκεια των 3 ετών χορήγησής της, η δενοσουμάμπη προκαλεί σημαντικά αύξηση της ογκομετρικής οστικής πυκνότητας τόσο στο εξωτερικό, όσο και στο εσωτερικό (υποφλοιώδες) τμήμα του φλοιώδους οστού. Με τον τρόπο αυτό η αναστολή της οστικής απορρόφησης και η μείωση της πορωτικότητας του “σπογγοποιημένου” αυτού τμήματος του φλοιώδους οστού μπορεί σε μεγάλο βαθμό να εξηγήσει την αύξηση του πάχους του φλοιού που παρατηρείται με τη χορήγηση ενός αντιοστεοκλαστικού φαρμάκου, όπως η δενοσουμάμπη.

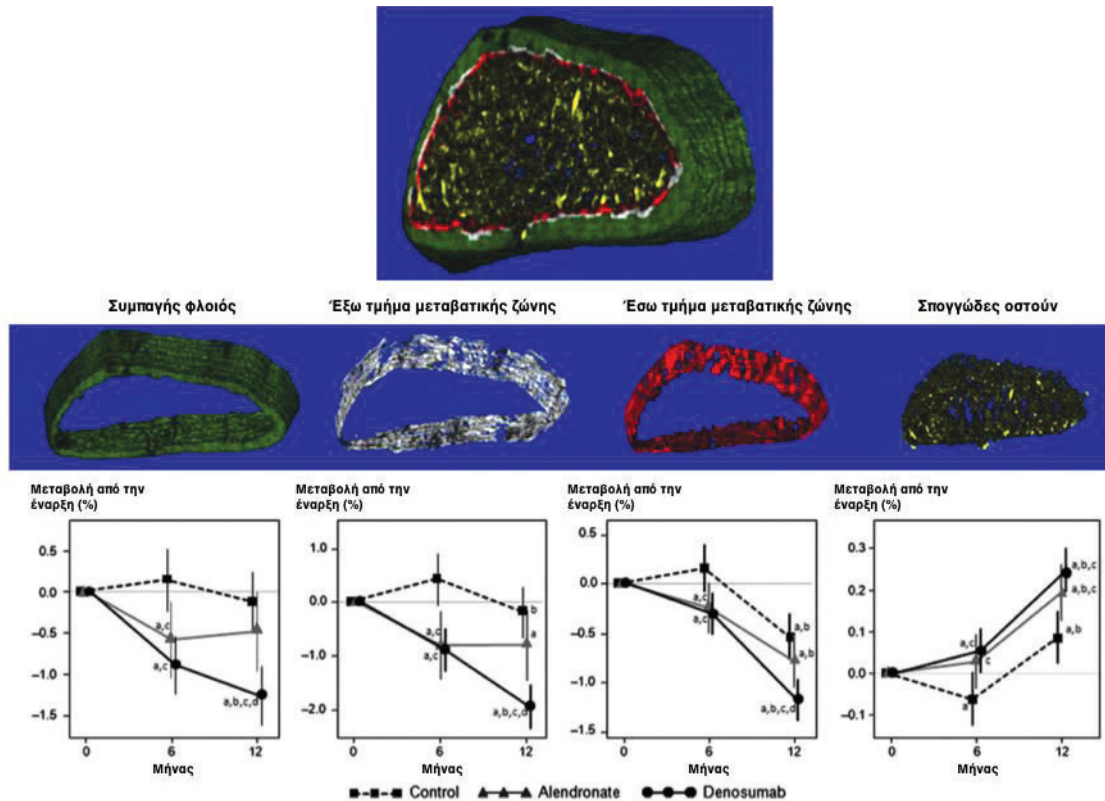
Οι Zebaze et al. [24] μελέτησαν την επίδραση της χορήγησης της δενοσουμάμπης σε σύγκριση με την



Εικ. 13. Απεικόνιση των εκατοστιαίων μεταβολών της ογκομετρικής οστικής πυκνότητας στο σπογγώδες, το υποφλοιώδες και το φλοιώδες διαμέρισμα του εγγύς μηριαίου υπό την επίδραση της Δενοσουμάμπης. (Τροποποιημένη από Genant et al., (2013) [22]).



Εικ. 14. Σχηματική απεικόνιση των μεταβολών στο φλοιώδες και στο σπογγώδες οστού μετά τη θεραπεία με δενοσουμάμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Στην ομάδα του ενεργού φαρμάκου (δεξιά) η έντονη καταστολή του ρυθμού οστικής ανακατασκευής προκαλεί ελάττωση της πορωτικότητας του φλοιώδους οστού με αποτέλεσμα την αναστροφή της “σπογγοποίησης” της ενδοστικής περιοχής, η οποία ανακτά χαρακτηριστικά φλοιώδους οστού στην QCT, εξηγώντας την παρατηρούμενη αύξηση του πάχους του φλοιού και το συνοδό περιορισμό της διαμέτρου του σπογγώδους. (Τροποποιημένη από McClung et al., (2013) [23]).

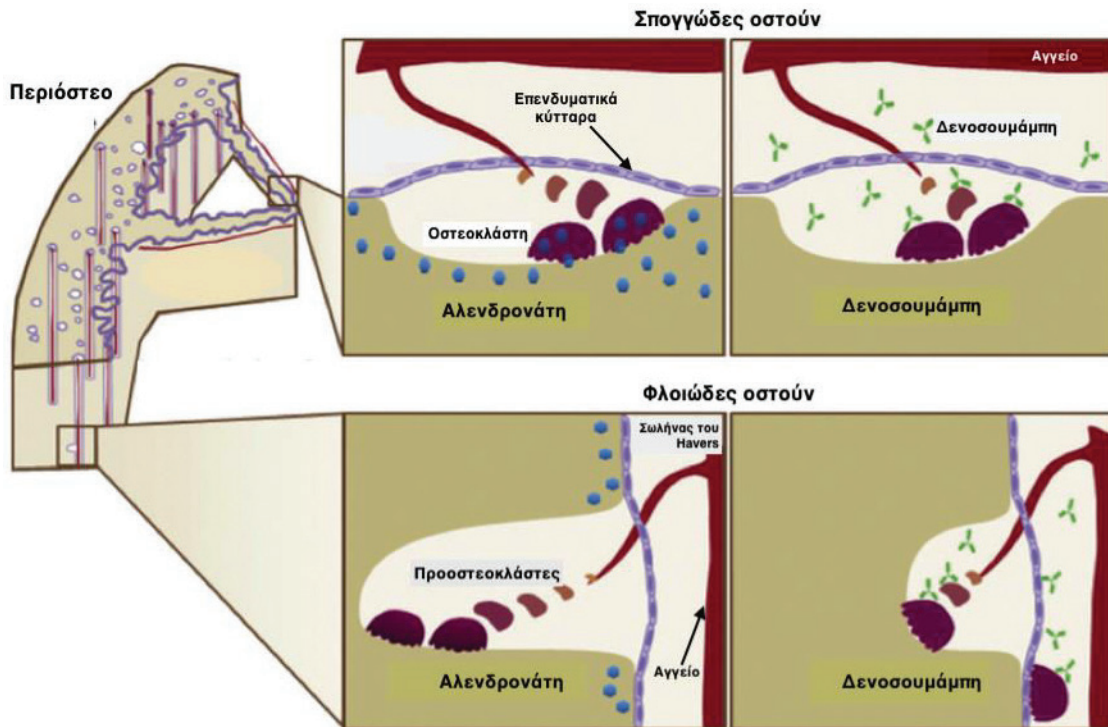


Εικ. 15. Τρισδιάστατη ανασύσταση της περιφερικής κερκίδας με τον συμπαγή φλοιό, τη μεταβατική ζώνη και το σπογγώδες οστόν με τις αντίστοιχες μεταβολές της πορωτικότητας (στα τμήματα με φλοιώδη σύσταση) μετά από 6 και 12 μήνες αγωγής με Δενοσοουμάμπη ή Αλενδρονάτη. (Τροποποιημένη από Zebaze et al., (2014) [24]).

αλενδρονάτη και το εικονικό φάρμακο στην πορωτικότητα του φλοιώδους οστού του άπω πέρατος της κερκίδας σε μια διπλή τυφλή μελέτη με τη βοήθεια υψηλής ευκρίνειας περιφερικής υπολογιστικής τομογραφίας (HR-pQCT). Στη μελέτη αυτή, διάρκειας 12 μηνών συμμετείχαν μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μέσης ηλικίας 61 ετών με T-score στην ΟΜΣΣ μεταξύ -2.0 και 3.0 και με τη βοήθεια ειδικού λογισμικού το φλοιώδες οστόν που εξετάσθηκε διαχωρίσθηκε σε 3 τμήματα (στοιβάδες): το εσωτερικό ενδοστικό τμήμα (inner transitional zone) το οποίο γειτνιάζει με το σπογγώδες οστόν, το εξωτερικό, υποπεριοστικό τμήμα (outer transitional zone) και, ανάμεσά τους, το τμήμα του συμπαγούς φλοιού (compact cortex). Όπως περιγράφεται στην Εικόνα 14, η επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής στη μεταβολή της πορωτικότητας του φλοιώδους οστού μετά από 6 και 12 μήνες χορήγησης διαφέρει σημαντικά μεταξύ των 3 στιβάδων (ζωνών) που περιγράφηκαν προηγουμένως, με τα δύο φάρμακα να προκαλούν παρόμοια ελάττωση της πορωτικότητας στους 6 μήνες και στις 3 περιοχές του φλοιώδους, όχι όμως και στους 12 μήνες, οπότε παρατηρείται ότι η δενοσοουμάμπη προκάλεσε περαιτέρω μείωση της πορωτικότητας και στις 3 περιοχές, σε αντίθεση με την αλενδρονάτη, η οποία φαίνεται να έχει παρόμοια αποτελέσματα με το εικονικό φάρμακο σε ό,τι αφορά στο αμιγώς φλοιώδες

τμήμα και την υποπεριοστική περιοχή.

Η εξήγηση αυτής της διαφορετικής επίδρασης των δύο φαρμάκων στην πορωτικότητα του φλοιώδους οστού θα πρέπει να αναζητηθεί στους διαφορετικούς μηχανισμούς μέσω των οποίων επιδρούν στην οστεοκλαστική δραστηριότητα. Όπως είναι γνωστό τα διφωσφονικά, όπως η αλενδρονάτη, δεσμεύονται εντός της επιμεταλλωμένης θεμέλιας ουσίας, όπου παραμένουν έως ότου απορροφηθούν από ώριμες οστεοκλάστες των οποίων την απόπτωση επάγουν στη συνέχεια. Έτσι είναι προφανές ότι το εύρος της αντιοστεοκλαστικής αποτελεσματικότητας ενός διφωσφονικού εξαρτάται από δύο κυρίως παραμέτρους: **α)** τη συγκέντρωσή του εντός της επιμεταλλωμένης θεμέλιας ουσίας η οποία επηρεάζεται από τη σχέση επιφάνειας/όγκου του οστού και την εγγύτητα σε αιμοφόρα αγγεία, με συνέπεια να είναι σημαντικά μεγαλύτερη στο σπογγώδες οστόν και στην ενδοστική περιοχή του φλοιώδους. Αντίθετα στο συμπαγές τμήμα του φλοιώδους και στη υποπεριοστική περιοχή η “προσβασιμότητα” των διφωσφονικών είναι περιορισμένη και έτσι η πιθανότητα μια ώριμη οστεοκλάστη που πραγματοποιεί οστική απορρόφηση εντός μιας ενεργοποιημένης BMU να απορροφήσει δεσμευμένο διφωσφονικό είναι ελαττωμένη. **β)** την ύπαρξη εν εξελίξει οστεοκλαστικής δραστηριότητας στην περιοχή δέσμευ-



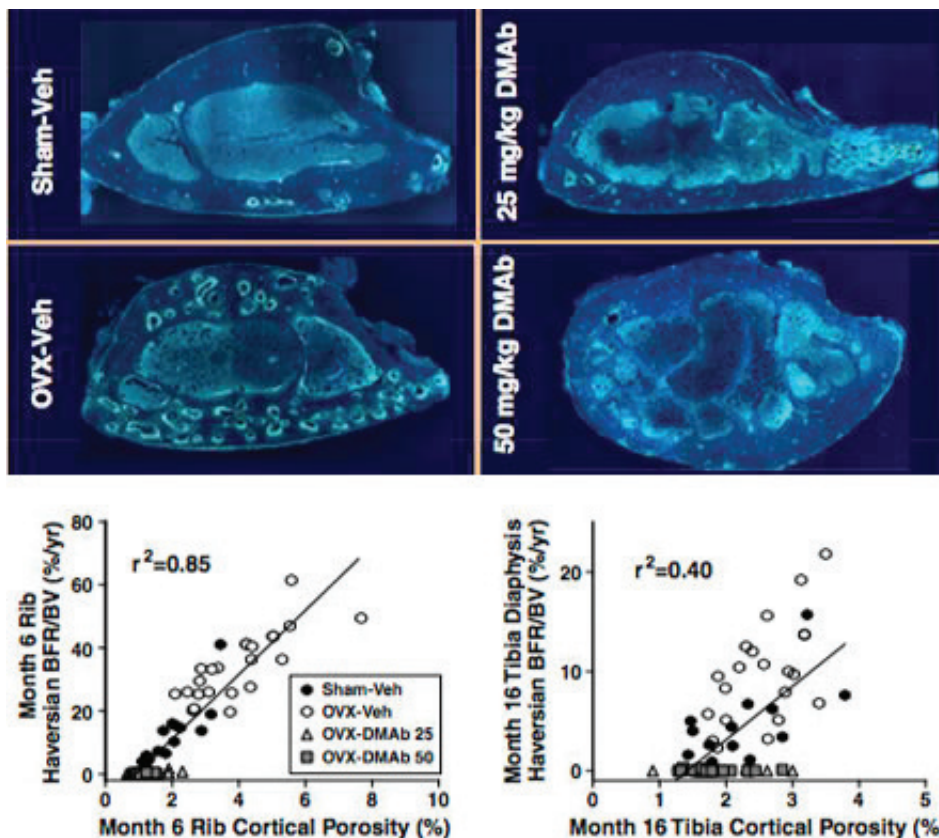
Εικ. 16. Διαφορές στον τρόπο δράσης της Δενοσουμάμπης και της Αλενδρονάτης στις βασικές πολυκυτταρικές μονάδες του σπογγώδους και του φλοιώδους. Στο φλοιώδες διαμέρισμα του οστού η πιθανότητα οι οστεοκλάστες να συναντήσουν θεμέλια ουσία με δεσμευμένη Αλενδρονάτη πέριξ των σωλήνων του Havers είναι σημαντικά μικρότερη σε σχέση με το σπογγώδες. Αντίθετα, η πρόσβαση της Δενοσουμάμπης είναι παρόμοια στις BMU τόσο του σπογγώδους, όσο και του φλοιώδους οστού. (Τροποποιημένη από Zebaze et al., (2014) [24]).

σης του διφωσφονικού. Αυτό σημαίνει ότι κάποιος βαθμός οστικής απορρόφησης και διεύρυνσης της διαμέτρου μιας Βασικής Πολυκυτταρικής Μονάδας πρέπει να έχει ήδη πραγματοποιηθεί πριν την αναστολή της από το διφωσφονικό, γεγονός το οποίο περιορίζει το ποσοστό μείωσης της πορωτικότητας που μπορεί τελικά να επιτευχθεί με τη συγκεκριμένη θεραπεία. Από την άλλη πλευρά, η δενοσουμάμπη ως μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύεται στον παράγοντα RANKL και εμποδίζει τη σύνδεσή του με τον υποδοχέα RANK των οστεοκλαστών και των προοστεοκλαστών αναστέλλει την ωρίμανση, τη δραστηριότητα και την επιβίωση των ώριμων οστεοκλαστών μέσω της ευρείας διάχυσής της δια της κυκλοφορίας σε ολόκληρο το σκελετό, χωρίς να απαιτείται η προηγούμενη δέσμευση και παρουσία της εντός της επιμεταλλωμένης θεμέλιας ουσίας. Έτσι η καταστολή του ρυθμού ανακατασκευής ακόμα και στο ενδοφλοιώδες οστικό διαμέρισμα είναι ταχύτερη και μεγαλύτερης κλίμακας σε σχέση με τα διφωσφονικά με αποτέλεσμα ταχύτερη και μεγαλύτερη μείωση της πορωτικότητας του φλοιώδους οστού. Στο αποτέλεσμα αυτό συμβάλλει και το γεγονός ότι σε αντίθεση με τα διφωσφονικά, η αντικαταβολική δράση της δενοσουμάμπης εκδηλώνεται με την είσοδο μιας BMU στη φάση απορρόφησης, πριν προλάβει δηλαδή να διευρυνθεί η πορωτικότητα από προωθούμενες οστεοκλάστες, με συνέπεια κατά τη φάση της οστικής παραγωγής λιγότερες και πιο “ρη-

χές” κοιλότητες απορρόφησης επαναπληρώνονται πιο γρήγορα και αποτελεσματικά σε σύγκριση με την αλενδρονάτη [25].

2.3.2 Πειραματικά ιστομορφομετρικά και εμβιομηχανικά δεδομένα

Η επίδραση της δενοσουμάμπης στην οστική ανακατασκευή του φλοιώδους έχει μελετηθεί και πειραματικά με συσχέτιση μάλιστα δεδομένων οστικής πυκνομετρίας και ιστομορφομετρίας, καθώς και εμβιομηχανικών δεδομένων οστικής αντοχής. Οι Kostenuik et al. [26] υπέβαλαν 3 ομάδες ωθηκεκτομηθέντων πηθήκων σε αγωγή διάρκειας 16 μηνών με εικονικό φάρμακο ή υψηλές δόσεις δενοσουμάμπης (25 mg/kg και 50 mg/kg ανά 28 ημέρες), ενώ μια τέταρτη ομάδα υποβλήθηκε σε εικονική επέμβαση και στη συνέχεια έλαβε placebo για το ίδιο χρονικό διάστημα. Από τα παραπάνω ζώα ελήφθησαν οστικές βιοψίες για ιστομορφομετρική ανάλυση λαγονίου, πλευρών, διάφυσης κνήμης, εγγύς μηριαίου και Ο2 σπονδύλου, ενώ η οστική αντοχή εκτιμήθηκε με εμβιομηχανικές δοκιμασίες φόρτισης 3 σημείων στη διάφυση και στον αυχένα του μηριαίου, καθώς και στο σπογγώδες τμήμα του Ο5 σπονδύλου. Σε ότι αφορά στο φλοιώδες οστού, τα ιστομορφομετρικά δεδομένα από τις πλευρές κατέδειξαν σημαντική αύξηση της πορωτικότητας στην ομάδα των ωθηκεκτομηθέντων ζώων που έλαβαν το εικονικό φάρμακο σε σύγκριση με την ομάδα αναφοράς των μη



Εικ. 17. Ιστομορφομετρικά δεδομένα των μεταβολών που επάγονται στο φλοιώδες μετά την ωθηκετομή χωρίς αντιοστεοπορωπτική αγωγή (OVX-Veh) και μετά από 2 διαφορετικά δοσολογικά σχήματα Δενοσουμάμπης (25 mg/kg DMab & 50 mg/kg DMab). Στα διαγράμματα απεικονίζεται η συσχέτιση της επαγόμενης από τη Δενοσουμάμπη καταστολής του ρυθμού οστικής ανακατασκευής με την ελάττωση της πορωτικότητας του φλοιώδους οστού. (Τροποποιημένη από Kostenuik et al., (2011) [26]).

ωθηκετομηθέντων ζώων (διπλασιασμός στους 6 μήνες και 30% αύξηση στους 12 μήνες) σε αντίθεση με τις ομάδες που έλαβαν δενοσουμάμπη, όπου διαπιστώθηκε σημαντική ελάττωση της πορωτικότητας καθ' όλη τη διάρκεια της αγωγής (Εικόνα 16).

Με τη μέθοδο της ανάλυσης παλινδρόμησης (regression analysis) διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στις μεταβολές της πορωτικότητας των πλευρών και της κνήμης και στην ογκομετρική οστική πυκνότητα (vBMD) της διάφυσης της κνήμης, όπως αυτή μετρήθηκε με περιφερική ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (pQCT) (Εικόνα) Από την άλλη πλευρά η ανάλυση των εμβιομηχανικών δεδομένων τόσο από τον αυχένα, όσο και από τη διάφυση του μηριαίου και η συσχέτισή τους με τις μεταβολές της πορωτικότητας στις διαφορετικές ομάδες κατέδειξε επίσης αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην πορωτικότητα και στην οστική αντοχή. Με βάση τα παραπάνω ευρήματα τεκμηριώνεται και πειραματικά ότι η δενοσουμάμπη, ως ισχυρό αντιοστεοκλαστικό φάρμακο καταστέλλει το ρυθμό ανακατασκευής του φλοιώδους οστού, με σημαντική επίδραση στα μορφολογικά χαρακτηριστικά του κυρίως με την ελάττωση της πορωτικότητας, πράγμα το οποίο έχει θετική επίδραση στις εμβιομηχανικές παραμέτρους της οστικής αντοχής. Λαμβάνοντας μάλιστα υπόψιν το γεγονός

ότι οι ληφθείσες δόσεις δενοσουμάμπης και στις 2 ομάδες των ζώων που μελετήθηκαν ξεπερνούν κατά πολύ (25 με 50 φορές) την κλινικά χρησιμοποιούμενη δοσολογία του φαρμάκου στη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, μπορούν να εξαχθούν χρήσιμα συμπεράσματα και ως προς την επίδραση σε επίπεδο οστικής αντοχής της ισχυρής καταστολής του ρυθμού οστικής εναλλαγής που προκαλείται από τη συγκεκριμένη αγωγή και κατ' επέκταση την ασφάλεια μακροχρόνιας χορήγησής της.

3. Αναβολικά φάρμακα

3.1 Γενικά

Όπως έχει ήδη περιγραφεί, η φυσιολογική οστική ανακατασκευή αποτελεί μια συζευγμένη διαδικασία οστικής απορρόφησης και παραγωγής με σκοπό μεταξύ άλλων την αποκατάσταση καθημερινών μικροφθορών των οστών, την εξασφάλιση φυσιολογικών ποσοτικών και ποιοτικών χαρακτηριστικών του οστίτη ιστού (οστική μάζα και αρχιτεκτονική) και τη διατήρηση των επιπέδων ασβεστίου στο αίμα. Στην οστεοπόρωση η διαδικασία αυτή αποσυζεύγνυται προς την κατεύθυνση της οστικής απορρόφησης με αποτέλεσμα την ελάττωση της οστικής μάζας, την εμβι-

ομηχανική υποβάθμιση του σκελετού και τελικά την εμφάνιση καταγμάτων χαμηλής βίας. Έτσι ο στόχος κάθε αντιοστεοπορωτικού φαρμάκου είναι η αύξηση της οστικής μάζας και η βελτίωση της μικροαρχιτεκτονικής των οστών είτε μέσω της καταστολής της οστικής απορρόφησης, όπως περιγράφηκε προηγουμένως με τα αντιοστεοκλαστικά φάρμακα, είτε με την ενίσχυση της οστεοβλαστικής δραστηριότητας.

Ο συντονισμός αυτής της διαδικασίας επιτυγχάνεται με την αλληλεπίδραση πολύπλοκων μηχανισμών, μηχανικών, βιοχημικών, ορμονικών, όπου σημαντικό ρόλο διαδραματίζει το μόριο της παραθορμόνης. Όπως είναι γνωστό, η παραθορμόνη είναι ένα πολυπεπτίδιο 84 αμινοξέων που εκκρίνεται από τα κύτταρα των παραθυρεοειδών αδένων με σκοπό τη διατήρηση σταθερών επιπέδων του ασβεστίου στο αίμα. Έναυσμα για την έκκριση της παραθορμόνης είναι η ανίχνευση χαμηλών επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου από τους υποδοχείς - αισθητήρες ασβεστίου (Calcium - Sensing Receptors, CaSR) που εντοπίζονται στην επιφάνεια των παραθυρεοειδικών κυττάρων. Στη συνέχεια, μέσω του υποδοχέα της (RTHR1), η παραθορμόνη επιδρά στα οστά, όπου αυξάνει το ρυθμό οστικής εναλλαγής προς όφελος της οστικής απορρόφησης και στους νεφρούς, όπου ευοδώνει τη σωληναριακή επαναρρόφιση του ασβεστίου, καθώς και την υδροξυλίωση στη θέση 1 της 25(OH) βιταμίνης D μέσω της αύξησης της δράσης της 1α υδροξυλάσης. Ειδικότερα στο επίπεδο του οστικού μεταβολισμού η παραθορμόνη διεγείρει αφενός τη διαφοροποίηση των αρχέγονων μεσεγχυματικών κυττάρων προς ώριμους οστεοβλάστες, αφετέρου αναστέλλει την απόπτωση των οστεοβλαστών αυτών, οδηγώντας έτσι στην αύξηση της οστικής παραγωγής και στη συνέχεια (μέσω της απάντησης των οστεοκλαστών στην οστεοβλαστική διέγερση), στην τελική αύξηση του ρυθμού οστικής ανακατασκευής. Επομένως, η αλληλουχία των γεγονότων σε κυτταρικό επίπεδο που οδηγεί τελικά στην αύξηση του ρυθμού οστικής ανακατασκευής και στην ελάττωση της οστικής μάζας που παρατηρείται στους ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό, περιλαμβάνει την αρχική ενεργοποίηση των οστεοβλαστών και την υπέρμετρη απάντηση των οστεοκλαστών σε αυτή με αποτέλεσμα την αθρόα ενεργοποίηση των βασικών πολυκυτταρικών μονάδων. Η διαπίστωση αυτή οδήγησε στην υπόθεση ότι η διακεκομμένη έκθεση των οστών στη δράση της παραθορμόνης αντί για το συνεχές “μαστίγωμα” τους όπως συμβαίνει στο υπερπαραθυρεοειδισμό θα μπορούσε να ενισχύσει το οστεοπαραγωγικό σκέλος της δράσης της και να χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης [27].

3.2 Τεριπαρατίδη

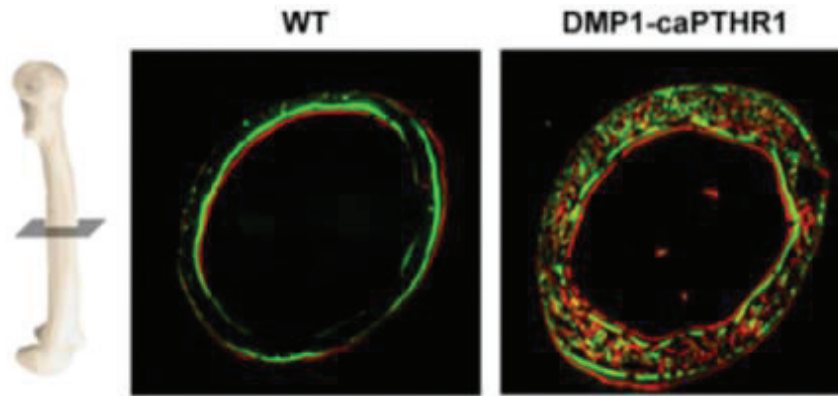
3.2.1 Χορήγηση - αντικαταγματική αποτελεσματικότητα

Η τεριπαρατίδη αποτελεί το δραστικό αμινοτελικό τμήμα 34 αμινοξέων του πολυπεπτιδίου της πα-

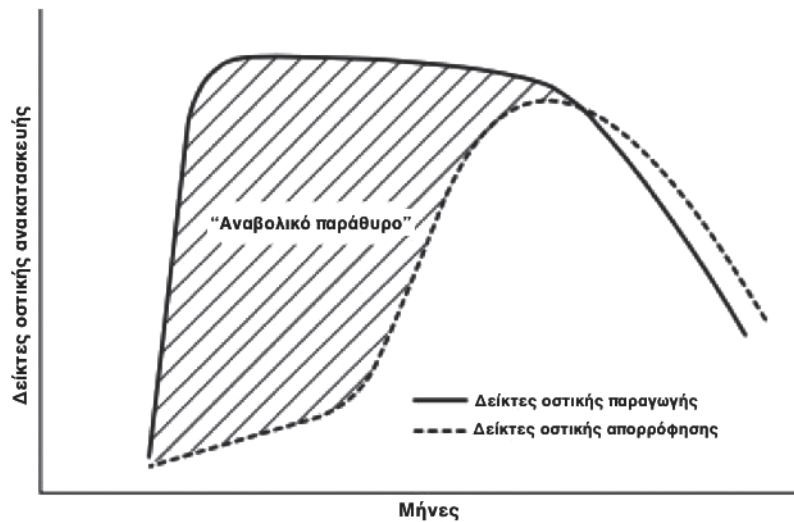
ραθορμόνης (PTH 1-34). Χορηγείται υποδορίως σε δόσεις των 20mg/ημέρα με μέγιστη διάρκεια αγωγής τους 24 μήνες, παρουσιάζοντας κλινικά αποδεδειγμένα αποτελεσματικότητα στην πρόληψη σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων (δεν υπάρχει επίσημη ένδειξη για την πρόληψη καταγμάτων του ισχίου). Σύμφωνα με την κύρια μελέτη της, την Fracture Prevention Trial (FPT), μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη, η τεριπαρατίδη οδήγησε σε μείωση κατά 65% του σχετικού κινδύνου για νέο σπονδυλικό κάταγμα και μείωση κατά 53% του σχετικού κινδύνου για νέο μη σπονδυλικό κάταγμα. Ως προς την επίδρασή της στις μεταβολές της οστικής πυκνότητας, διαπιστώθηκε (συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο) αύξηση της οστικής πυκνότητας κατά 9,7% στη σπονδυλική στήλη, κατά 2,8% στον αυχένα του μηριαίου και κατά 2,6% στο ολικό ισχίο, ενώ παρατηρήθηκε μείωση της οστικής πυκνότητας στην κερκίδα κατά 0,1%. Η αποτελεσματικότητα της τεριπαρατίδης στην πρόληψη των σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων επιβεβαιώθηκε και με νεότερες μελέτες και μετα-αναλύσεις.

3.2.2 Η συμμετοχή των υποδοχέων παραθορμόνης των οστεοκυττάρων στη ρύθμιση της ενδοφλοιώδους οστικής ανακατασκευής

Όπως έχει ήδη περιγραφεί, τα οστεοκύτταρα διαδραματίζουν κεντρικό ρυθμιστικό ρόλο στην διαδικασία της οστικής ανακατασκευής μέσω διαφόρων μηχανισμών όπως ο συντονισμός του μονοπατιού RANK - RANKL - OPG, η ρύθμιση του μονοπατιού Wnt, η έκκριση σκληροστίνης υπό την επίδραση τόσο μηχανικών ερεθισμάτων τα οποία μεταδίδονται μέσω του πολύπλοκου δικτύου μικροσωληνίσκων, όσο και της αποπτωτικής διαδικασίας των ίδιων των οστεοκυττάρων ως απάντηση σε μικρορρωγμές. Πειραματικές μελέτες σε διαγονιδιακά ποντίκια έχουν αποδείξει την ύπαρξη υποδοχέων παραθορμόνης (PTH1R) στα οστεοκύτταρα η ενεργοποίηση των οποίων οδηγεί σε αναστολή της έκκρισης σκληροστίνης (αναστολέας της οστεοβλαστικής δραστηριότητας), καθώς και αύξηση της σηματοδότησης του μονοπατιού Wnt, με αποτέλεσμα την ευόδωση της οστικής παραγωγής [28]. Σε άλλη πειραματική μελέτη επίσης με διαγονιδιακά ποντίκια που εξέφραζαν αποκλειστικά στην επιφάνεια των οστεοκυττάρων τους μια συνεχώς ενεργοποιημένη μορφή υποδοχέα PTHR1, οι Rhee et al. [29] διαπίστωσαν αυξημένη οστική εναπόθεση τόσο στην περιοστική όσο και στην ενδοστική επιφάνεια του φλοιώδους οστού με ταυτόχρονη επιτάχυνση του ρυθμού ενδοφλοιώδους οστικής εναλλαγής με αντίστοιχη αύξηση της πορωτικότητας (Εικόνα 17). Σύμφωνα με τους συγγραφείς, η αυξημένη περιοστική εναπόθεση οφείλεται στην αναστολή έκκρισης της σκληροστίνης, ενώ ο υψηλός ρυθμός ενδοφλοιώδους οστικής ανακατασκευής και η συνεπαγόμενη αύξηση της πορωτικότητας θα πρέπει



Εικ. 18. Ιστολογική εικόνα από τη διάφυση του μηριαίου ποντικών όπου φαίνεται η αυξημένη εναπόθεση νέου οστού περισοικά και ενδοσοικά στα ζώα με τον ενεργοποιημένο υποδοχέα PTHR1 στην επιφάνεια των οστεοκυττάρων. (Τροποποιημένη από *Rhee et al., (2011) [29]*).



Εικ. 19. Το αναβολικό παράθυρο της δράσης της Τεριπαρατίδης στην οστική ανακατασκευή. (Τροποποιημένη από *Gallacher S. & Dixon T. (2010) [30]*).

να αποδοθεί σε εξαρτώμενη από τα οστεοκύτταρα παραγωγή οστεοκλαστογενετικών κυτοκινών.

3.2.3 Επίδραση της Τεριπαρατίδης στην οστική ανακατασκευή

Σε μια υπομελέτη της FPT μελετήθηκαν βιοψίες λαγονίου από 36 ασθενείς που έλαβαν τεριπαρατίδη και από 21 ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με έλεγχο των μεταβολών των βιοχημικών δεικτών οστικής παραγωγής (καρβοξυτελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου 1 - P1CP και οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης) και οστικής απορρόφησης (Ntx και δεοξυπυριδολίνη) κατά τη διάρκεια της αγωγής. Από την καταγραφή των μεταβολών των παραπάνω δεικτών διαπιστώθηκε ότι η αύξηση των δεικτών οστικής απορρόφησης έπεται χρονικά της αύξησης των δεικτών οστικής παραγωγής, η οποία λαμβάνει χώρα νωρίς μετά την έναρξη της θεραπείας. Μάλιστα βρέθηκε ότι οι μεταβολές

των δεικτών οστικής παραγωγής ακόμα και από τον πρώτο μήνα λήψης του φαρμάκου αποτελούν σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, σχετιζόμενες με βελτίωση της αρχιτεκτονικής του οστού μετά από 22 μήνες. Τα παραπάνω ευρήματα οδήγησαν στη διατύπωση της θεωρίας του αναβολικού παραθύρου εντός του οποίου η δράση της Παραθορμόνης είναι κατεξοχήν αναβολική [30].

Επίσης, με τη βοήθεια των οστικών βιοψιών από το λαγόνιο διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση της παραθορμόνης προκαλεί αύξηση της οστικής παραγωγής όχι μόνο μέσω της αύξησης της ανακατασκευής (remodeling) με το σχηματισμό νέου οστού εντός κοιλότητας στην οποία έχει προηγηθεί οστική απορρόφηση, αλλά και με τη διαδικασία της οστικής κατασκευής (modeling), κατά την οποία νέος οστίτης ιστός σχηματίζεται από τους οστεοβλάστες σε περιοχές, όπου δεν έχει προηγηθεί οστική απορρόφηση



Εικ. 20. Σχηματισμός οστού μέσω: α) οστικής κατασκευής (modeling), β) οστικής ανακατασκευής (remodeling), γ) συνδυασμού. (Τροποποιημένη από Gallacher S. & Dixon T. (2010) [30]).

από τις οστεοκλάστες. Η χρονική συσχέτιση των ευρημάτων των βιοψιών με τις μεταβολές των βιοχημικών δεικτών οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η οστική κατασκευή (modeling) λαμβάνει χώρα πρώιμα μετά την έναρξη της θεραπείας, ακολουθούμενη από αύξηση της οστικής ανακατασκευής (remodeling) στη συνέχεια.

3.2.4 Επίδραση της Τεριπαρατίδης στην οστική ανακατασκευή του φλοιώδους

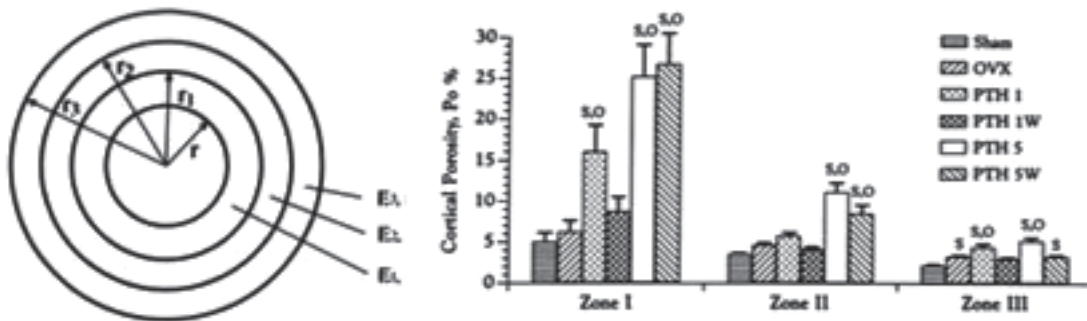
Η επίδραση της Τεριπαρατίδης στην ενδοφλοιώδη οστική ανακατασκευή σε ασθενείς με οστεοπόρωση έχει μελετηθεί τόσο σε κλινικές, όσο και σε πειραματικές μελέτες. Μάλιστα σε πρώιμες κλινικές μελέτες όπου καταγράφηκαν οι μεταβολές της οστικής πυκνότητας μετά από αγωγή με τεριπαρατίδη διάρκειας 18 μηνών διαπιστώθηκαν μικρές διακυμάνσεις ή και μείωση της οστικής πυκνότητας της περιφερικής κερκίδας και του αυχένα του μηριαίου, γεγονός που δημιούργησε αμφιβολίες ως προς την αντικαταγματική αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε περιοχές του σκελετού με φλοιώδη σύσταση. Παρά ταύτα, σε μελέτη καταγμάτων διάρκειας 2 ετών διαπιστώθηκε ότι πέραν της αποτελεσματικότητας έναντι των σπονδυλικών καταγμάτων η χορήγηση τεριπαρατίδης ελάττωσε την εμφάνιση μη σπονδυλικών καταγμάτων κατά 53-54% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, πράγμα που επέβαλε την αναζήτηση ευεργετικών μεταβολών σε χαρακτηρισικά που σχετίζονται με τη γεωμετρία και τη μικροαρχιτεκτονική του φλοιώδους οστού υπό την επίδραση του φαρμάκου [31].

Οι παράμετροι που μελετώνται αφορούν κυρίως στις μεταβολές της **πορωτικότητας** (αριθμός και διάμετρος των σωλήνων του Havers σε κάθετη διατομή), της **μικροπορωτικότητας** - microporosity (κοιλότητες - lacunae και μικροσωληνίσκοι - canaliculi των οστεοκυττάρων), αλλά και μεγέθη όπως το **πάχος φλοιού** και η **διάμετρος του αυλού** που βοηθούν στην εξαγωγή συμπερασμάτων ως προς την οστική παραγωγή ή απορρόφηση στο υποπεριοστικό

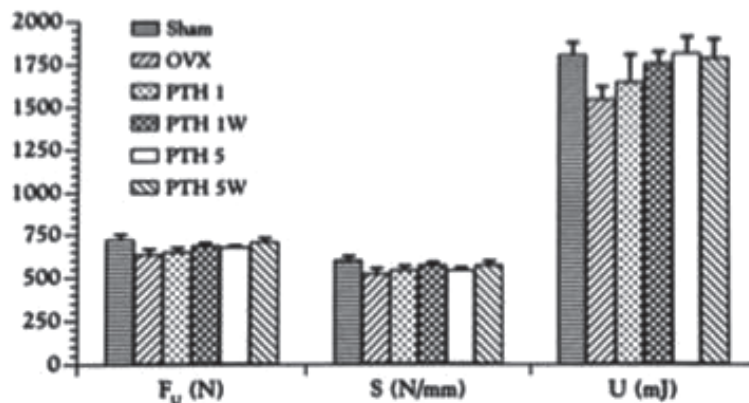
(periosteal) και υπενδοστικό (subendosteal) οστικό διαμέρισμα. Οι παραπάνω παράμετροι έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τις εμβιομηχανικές ιδιότητες των μακρών οστών όπως η ροπή αδρανείας ανεξάρτητα από τις μετρούμενες μεταβολές της οστικής πυκνότητας.

3.2.4.1 Πειραματικές μελέτες

Σε πειραματική μελέτη των Burr et al. [32] σε ωθηκετομηθέντες θηλυκούς μακάκους πιθήκους, ένα πειραματικό ζωικό μοντέλο αβερσιανής ανακατασκευής, διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση της πορωτικότητας στη διάφυση του βραχιονίου οστού μετά τη διαλείπουσα χορήγηση τεριπαρατίδης (PTH 1-34), η οποία όμως δεν επηρέασε τις εμβιομηχανικές ιδιότητες του οστού. Συγκεκριμένα, 2 ομάδες πιθήκων έλαβαν για χρονικό διάστημα 12 μηνών ημερήσιες δόσεις 1 μg και 5 μg PTH 1-34 αντίστοιχα και στη συνέχεια ο μισός αριθμός από τα ζώα αυτά συνέχισαν την αγωγή για επιπλέον 6 μήνες, ενώ παράλληλα υπήρχαν 2 ομάδες ελέγχου μη ωθηκετομηθέντων ζώων και ωθηκετομηθέντων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η εκτίμηση της επίδρασης του φαρμάκου στην οστική ανακατασκευή του φλοιώδους περιλάμβανε στατικές και δυναμικές ιστομορφομετρικές αναλύσεις της διάφυσης του βραχιονίου και στη συνέχεια εμβιομηχανική μελέτη με δοκιμασία κάμψης 3 σημείων. Μάλιστα, θέλοντας να εκτιμήσουν την τοπογραφική κατανομή των μεταβολών της πορωτικότητας εντός του φλοιού, οι συγγραφείς διαχώρισαν την εγκάρσια διατομή της διάφυσης του μελετώμενου οστού σε 3 ζώνες, όπως φαίνεται στην Εικόνα 20, ανάλογα με την απόσταση από το κέντρο της μυελικής κοιλότητας: Η Ζώνη I αφορούσε το εσωτερικό (endocortical) 1/3 του φλοιού, η Ζώνη II το ενδιάμεσο (intracortical) και η Ζώνη III το εξωτερικό (periosteal) 1/3 του φλοιού του βραχιονίου. Στη συνέχεια καταγράφηκαν οι μεταβολές της πορωτικότητας κάθε ζώνης υπό την επίδραση της Τεριπαρατίδης και εκτιμήθηκε η επίδρασή τους στις εμβιομηχανικές ιδιότητες του οστού με τον υπολο-



Εικ. 21. Η κατανομή της αύξησης της πορωτικότητας του φλοιώδους υπό την επίδραση της Τεριπαρατίδης. Η μεγαλύτερη αύξηση λαμβάνει χώρα στο εσωτερικό 1/3 του φλοιού (Ζώνη I) όπου η επιβάρυνση της μάζας αδρανείας είναι μικρότερη. (Τροποποιημένη από Burr et al., (2001) [32]).



Πίν. 2. Παρά τις μεταβολές στην πορωτικότητα, οι εμβιομηχανικές ιδιότητες του φλοιώδους οστού στις διάφορες ομάδες δεν μεταβλήθηκαν. F_u: Μέγιστη δύναμη (ultimate force), S: σκληρότητα (stiffness), U: απορροφώμενη ενέργεια (work to fracture) (Τροποποιημένη από Burr et al., (2001) [32]).

γισμό του μέτρου ελαστικότητας του Young για κάθε ζώνη, καθώς και οι μεταβολές της ροπής αδρανείας (moment of inertia).

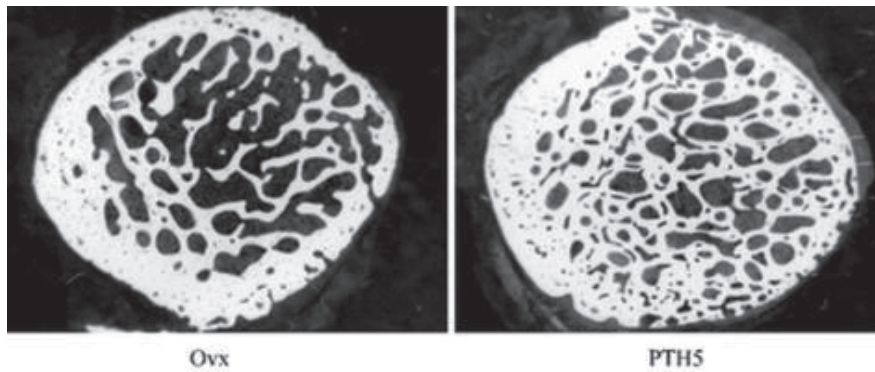
Όπως φαίνεται στα παραπάνω διαγράμματα, η χορήγηση της τεριπαρατίδης προκάλεσε σημαντική αύξηση της πορωτικότητας του φλοιώδους οστού, κυρίως όμως στην εσωτερική (ενδοστική) ζώνη αυτού, με αποτέλεσμα η μικρή έστω επίδραση της αυξημένης αυτής πορωτικότητας στη ροπή αδρανείας του οστού να αντισταθμίζεται από την αύξηση της εγκάρσιας επιφάνειας διατομής λόγω της διαπιστωθείσας εναπόθεσης νέου οστού στην ενδοστική επιφάνεια. Έτσι, όπως φαίνεται στον Πίνακα 2, βασικές εμβιομηχανικές παράμετροι του οστού δεν μεταβλήθηκαν με τη χορήγηση του φαρμάκου. Παρόμοια ευρήματα ως προς τις μεταβολές και την κατανομή της πορωτικότητας και τις εμβιομηχανικές ιδιότητες του φλοιώδους οστού είχαν οι ίδιοι συγγραφείς σε πειραματική μελέτη σε μη ωθηκεκτομηθέντες κονίκλους, όπου επίσης διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση της εγκάρσιας επιφάνειας διατομής του φλοιώδους λόγω εναπόθεσης τόσο στην ενδοστική επιφάνεια, όσο και περισοτικά με αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση της εμβιομηχανικής αντοχής παρά

την αύξηση της πορωτικότητας [33].

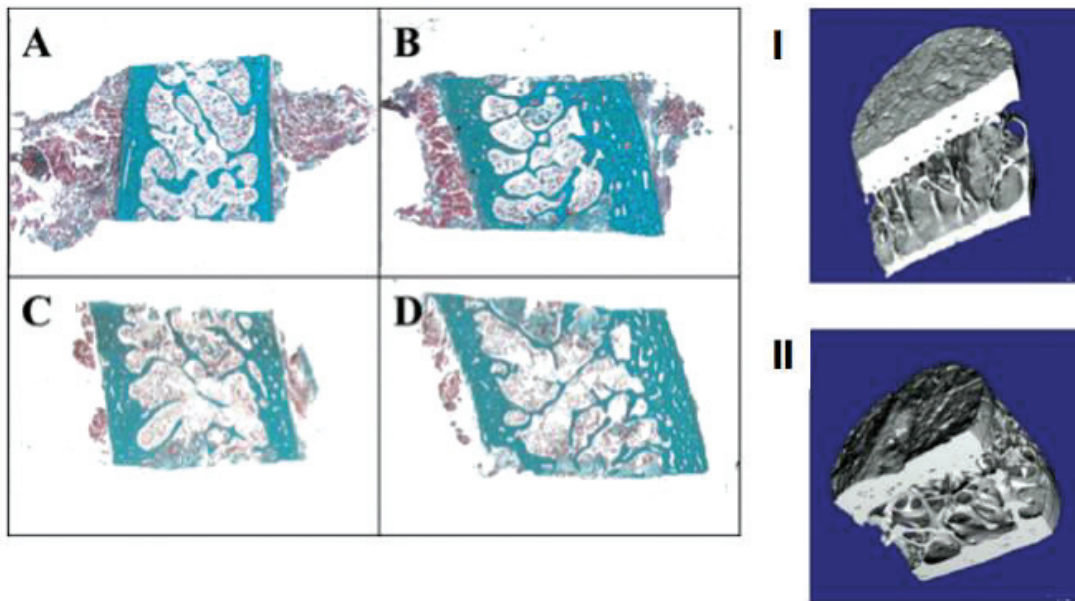
Σε άλλη μάλιστα πειραματική μελέτη επίσης σε ωθηκεκτομηθέντες μακάκους διαπιστώθηκε ότι η τεριπαρατίδη έχει παρόμοια επίδραση και στο ισχίο με αύξηση της πορωτικότητας του αυχένα του μηριαίου κατά 27% με 33% ανάλογα με τη χορηγούμενη δοσολογία του φαρμάκου μετά από 18 μήνες αγωγής. Και σε αυτή τη μελέτη όμως η παρατηρηθείσα αύξηση της πορωτικότητας δεν επηρέασε τις εμβιομηχανικές παραμέτρους οστικής αντοχής, αλλά αντίθετα προκάλεσε βελτίωση της αντοχής του οστού μέσω της αύξησης της επιφάνειας και του πάχους του φλοιού [34].

3.2.4.2 Κλινικές μελέτες

Σε κλινική μελέτη εγκάρσιας διατομής στην οποία συμμετείχαν 1637 οστεοπορωτικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προϋπάρχον σπονδυλικό κάταγμα οι Zanchetta et al. [35] εκτίμησαν με τη βοήθεια περιφερικής ποσοτικής υπολογιστικής τομογραφίας (ρQCT) τις μεταβολές ποιοτικών παραμέτρων του φλοιώδους οστού του αντιβραχίου υπό την επίδραση της τεριπαρατίδης (σε δόσεις των 20 mg και 40 mg ημερησίως) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.



Εικ. 22. Εικόνες από μCT μετά από 18 μήνες αγωγή με τεριπαρατίνη (PTH5) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Ovx). Παρατηρείται αύξηση της πορωτικότητας, της επιφάνειας, αλλά και του πάχους του φλοιώδους οστού στην ομάδα της τεριπαρατίνης. Αν και αποτελεί μόλις το 12% της συνολικής σύστασης του εγγύς μηριαίου, εμβιομηχανικές μελέτες έχουν δείξει ότι το φλοιώδες οστόν συμβάλλει σε δυσανάλογα μεγάλο ποσοστό στην οστική αντοχή του ισχίου σε σχέση με το σπογγώδες. (Τροποποιημένη από Sato et al., (2004) [34]).



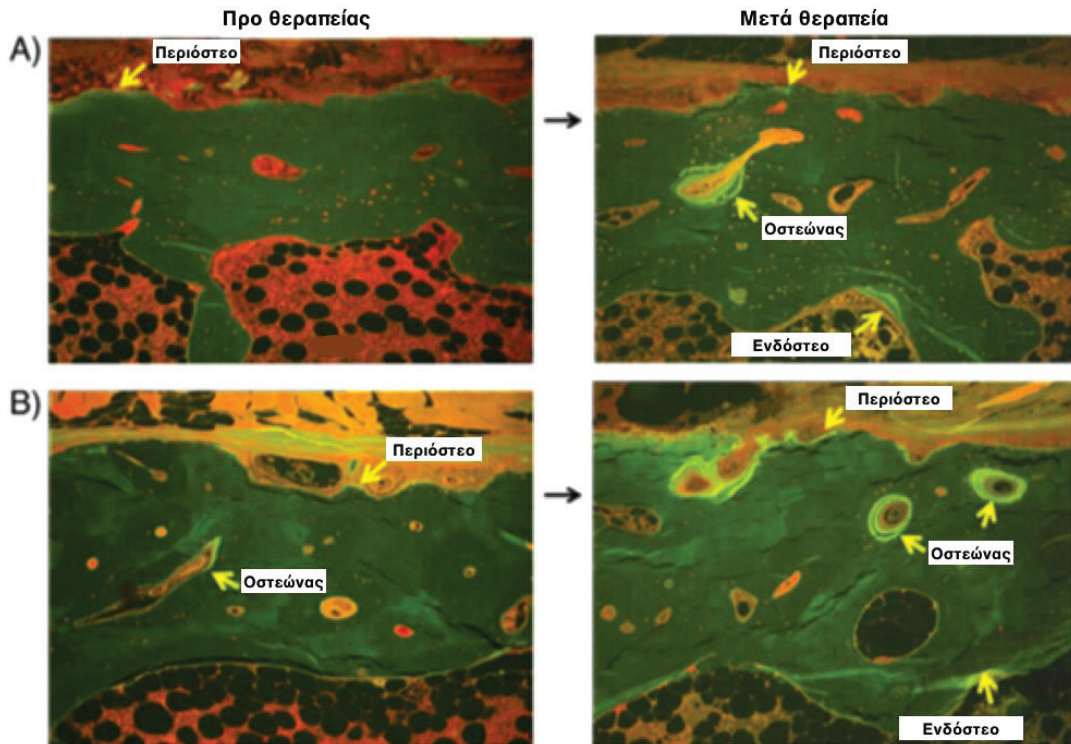
Εικ. 23. Αριστερά: Εικόνες από βιοψίες λαγονίου κατά την έναρξη (A & C) και μετά την ολοκλήρωση (B & D) της θεραπείας με Τεριπαρατίνη, όπου είναι εμφανής η σημαντική αύξηση της συνεκτικότητας των οστεοδοκίδων του σπογγώδους, καθώς και η αύξηση του πάχους του φλοιού που επάγεται από τη λήψη του φαρμάκου. Δεξιά στην εικόνα: Τρισδιάστατη απεικόνιση των βιοψιών με 3D μCT πριν (I) και μετά (II) τη θεραπεία. (Τροποποιημένη από Jiang et al., (2003) [36]).

Σε αμφοτερες τις ομάδες του ενεργού φαρμάκου (20 και 40 mg) διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική σε σύγκριση με το placebo αύξηση της διαμέτρου τόσο της περιφερικής (κατά 5%) όσο και της ενδοστικής (κατά 9%) επιφάνειας του φλοιού, γεγονός που υποδεικνύει ότι η χορήγηση της τεριπαρατίνης επάγει την εναπόθεση νέου οστού περιστικά και ταυτόχρονα την οστική απορρόφηση στη ενδοστική επιφάνεια. Από εμβιομηχανικής πλευράς αυτό οδηγεί με βάση και τα ευρήματα της pQCT σε σημαντική αύξηση τόσο της αξονικής, όσο και της στροφικής ροπής αδρανείας των μελετώμενων οστών με αποτέλεσμα τη βελτίωση της αντοχής τους σε καμπι-

κές και στροφικές δυνάμεις αντίστοιχα.

Σε υπομελέτη της Fracture Prevention Trial (FPT) στην οποία συμμετείχαν 102 μετεμμηνοπαυσιακές οστεοπορωτικές γυναίκες οι Jiang et al. [36] μελέτησαν την επίδραση της τεριπαρατίνης στο σπογγώδες και το φλοιώδες οστόν με οστικές βιοψίες λαγονίου πριν και μετά την αγωγή σε συνδυασμό με τρισδιάστατη απεικονιστική εκτίμηση με τη χρήση ποσοτικής αξονικής τομογραφίας (qCT).

Όπως φαίνεται στην Εικόνα 22, η χορήγηση τεριπαρατίνης προκαλεί πέρα από τη βελτίωση της συνεκτικότητας των δοκίδων του σπογγώδους, αύξηση του πάχους του φλοιού κατά 22%, γεγονός που

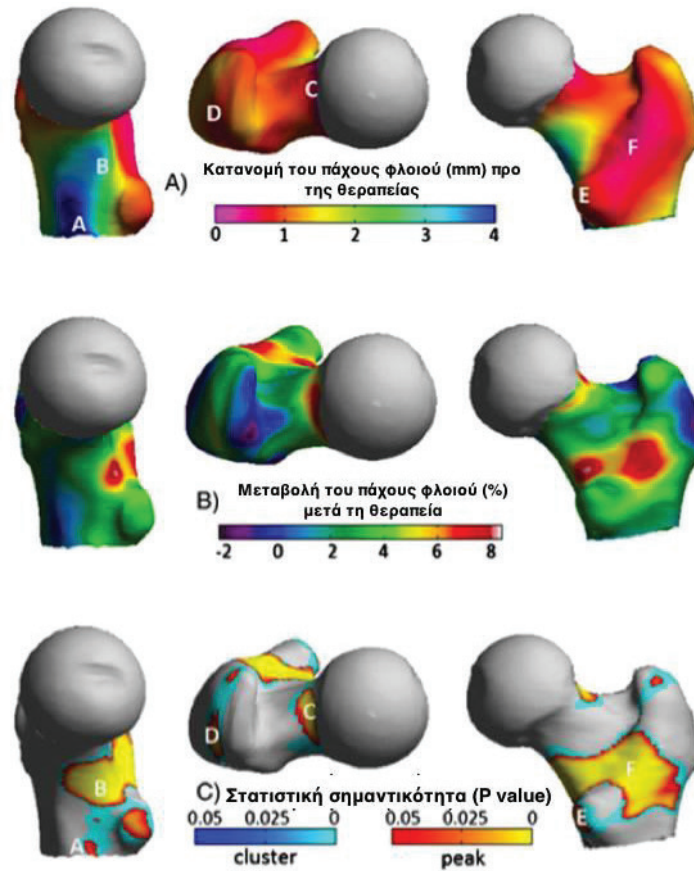


Εικ. 24. Εικόνες από οστικές βιοψίες λαγονίου προ και μετά θεραπεία με Τεριπαρατίδη σε ασθενή με προηγηθείσα λήψη Αλενδρονάτης (Α) και σε ασθενή χωρίς προηγούμενη αντιοστεοπορωτική θεραπεία (Β). Διαπιστώνεται αυξημένη οστική παραγωγή, καθώς και επιπάκυνση του ρυθμού ενδοφλοιώδους ανακατασκευής με αφήση της πορωτικότητας, η οποία συνοδεύεται και από περιοστική και ενδοοστική εναπόθεση με αποτέλεσμα αύξηση του πάχους του φλοιού. (Τροποποιημένη από Eriksen et al., (2014) [38]).

πρέπει σύμφωνα με τους συγγραφείς να αποδοθεί σε αυξημένη εναπόθεση νέου οστίτη ιστού τόσο περιοστικά, όσο και ενδοοστικά.

Για την εκτίμηση των μεταβολών των ιστομορφομετρικών παραμέτρων του φλοιώδους οστού υπό την επίδραση της τεριπαρατίδης με ή χωρίς προηγηθείσα αγωγή με αλενδρονάτη οι Ma et al. [37] πραγματοποίησαν ιστομορφομετρική ανάλυση σε οστικές βιοψίες λαγονίου μετεμμηνοπαυσιακών οστεοπορωτικών γυναικών πριν την έναρξη και κατά το πέρας της 24μηνιαίας διάρκειας θεραπείας με τεριπαρατίδη (Εικόνα 23). Σε ότι αφορά στο ενδοφλοιώδες (intracortical) διαμέρισμα, η προηγηθείσα αντιοστεοκλαστική αγωγή με αλενδρονάτη προκαλεί, όπως έχει ήδη περιγραφεί, μεγάλη καταστολή του ρυθμού οστικής ανακατασκευής με συνέπεια κατά την έναρξη της χορήγησης τεριπαρατίδης το ποσοστό των ενεργών οστεόνων να είναι σημαντικά μικρότερο και το ποσοστό των αδρανών οστεόνων σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα της αλεδρονάτης σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών που δεν είχαν λάβει αντιοστεοκλαστική αγωγή. Μετά το πέρας της αγωγής με τεριπαρατίδη τα ποσοστά των ανενεργών οστεόνων και εκείνων που βρίσκονται σε φάση απορρόφησης ήταν παρόμοια μεταξύ των 2 ομάδων, ενώ το ποσοστό των οστεόνων σε φάση οστικής παραγωγής ήταν υψηλότερο στην ομάδα χωρίς προηγούμενη λήψη αλενδρονάτης. Η τεριπα-

ρατίδη βρέθηκε επίσης να αυξάνει την πορωτικότητα και το πάχος φλοιού σε αμφότερες τις ομάδες με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα όμως να επιτυγχάνονται μόνο στις ασθενείς που είχαν λάβει αλενδρονάτη. Εκτός του ενδοφλοιώδους διαμερίσματος, η μελέτη των ιστομορφομετρικών δεικτών οστικής παραγωγής στην περιοστική (periosteal) και στην ενδοοστική (endocortical) επιφάνεια του φλοιού κατέδειξε, όπως αναμενόταν, σημαντικά χαμηλότερο ρυθμό οστικής παραγωγής στις ασθενείς που είχαν λάβει αλενδρονάτη. Παρ' όλα αυτά, όμως, η χορήγηση τεριπαρατίδης προκάλεσε αύξηση των δυναμικών ιστομορφομετρικών δεικτών οστικής παραγωγής και επιμετάλλωσης σε αμφότερες τις ομάδες με μεγαλύτερα ποσοστά όμως να καταγράφονται στις ασθενείς με προηγηθείσα λήψη αλενδρονάτης, ακόμα και μετά από 24 μήνες αναβολικής θεραπείας, γεγονός που θα πρέπει να αποδοθεί στην υψηλή δεσμευτική συνάφεια της αλενδρονάτης με τον υδροξυαπατίτη με αποτέλεσμα την παράταση της κατασταλτικής δράσης της στην οστική ανακατασκευή και μετά τη διακοπή της χορήγησης της. Επίσης, οι τιμές των παραπάνω δεικτών ήταν υψηλότερες στην ενδοοστική επιφάνεια του φλοιώδους τόσο κατά την έναρξη, όσο και με τη λήξη της αγωγής με τεριπαρατίδη, γεγονός που υποδηλώνει τον εξαρχής υψηλότερο ρυθμό ανακατασκευής στην εσωτερική επιφάνεια του φλοιού. Τα παραπάνω ευρήματα



Εικ. 25. Χαρτογράφηση του πάχους φλοιού σε διαφορετικές περιοχές του εγγύς μηριαίου (α): Εικόνα ασθενούς με οστεοπόρωση όπου παρατηρείται με ερυθρή απόχρωση γενοκευμένη λέπτυνση του φλοιού ιδίως σε περιοχές κρίσιμες για την εμφάνιση κατάγματος όπως το ανώτερο τμήμα της υποκεφαλικής περιοχής του αυχένος. Με μπλε και πράσινο χρώμα απεικονίζονται περιοχές που εξαιτίας αυξημένων εφαρμοζόμενων καθημερινών φορτίων διατηρούν ικανοποιητικό πάχος φλοιού. (β): Επί τοις εκατό ποσοστιαία μεταβολή του πάχους του φλοιού μετά από αγωγή με Τεριπαρατίδη, (γ): Στατιστική σημαντικότητα των μεταβολών. Τα ευρήματα είναι δηλωτικά οστικής παραγωγής στο φλοιώδες στις περιοχές Α, Β, C, D, E και F. (Τροποποιημένη από Poole et al., (2011)[41]).

σε σχέση με την επίδραση της τεριπαρατίδης στην ενδοφλοιώδη ανακατασκευή μετά από προηγηθείσα λήψη αλενδρονάτης αποκτά ιδιαίτερη κλινική σημασία με δεδομένο ότι στην καθ' ημέρα κλινική πράξη η χορήγηση αναβολικής θεραπείας με τεριπαρατίδη ακολουθεί μια προηγηθείσα, πολλές φορές μακροχρόνια αντιοστεοκλαστική αγωγή με διφωσφονικά.

Παρόμοια αποτελέσματα ως προς την αύξηση της πορωτικότητας του φλοιώδους οστού μετά τη χορήγηση τεριπαρατίδης σε σύγκριση με την αλενδρονάτη είχε και παλαιότερη κλινική μελέτη με βιοψίες 6 και 18 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής με ενδιαφέρον εύρημα την μείωση της πορωτικότητας κατά 1/3 στους 18 μήνες σε σύγκριση με το πρώτο εξάμηνο της θεραπείας [39].

3.2.5 Τοπογραφική κατανομή των μεταβολών του φλοιώδους υπό την επίδραση της Τεριπαρατίδης

Όπως είναι γνωστό από την εμβιομηχανική, το οστόν είναι ένα ανομοιογενές και ανισότροπο υλικό του οποίου η αντοχή εξαρτάται από το μέγεθος,

το σχήμα, την πυκνότητα και τη μάζα του. Επίσης η κατανομή και η ποσότητα του οστίτη ιστού εντός ενός οστού καθορίζεται από την κατανομή των φορτίσεων που υφίσταται κατά τη διάρκεια των φυσιολογικών δραστηριοτήτων του ατόμου με βάση το Νόμο του Wolf και τη θεωρία του μηχανοστάτη του Frost. Η προσαρμοστική αυτή κατανομή της οστικής μάζας εντός ενός υγιούς οστού όπως το μηριαίο, η οποία σε ό,τι αφορά το φλοιώδες τμήμα του εκφράζεται με τη μορφή του πάχους του φλοιού, στην περίπτωση της οστεοπόρωσης διαταράσσεται με αποτέλεσμα την εμβιομηχανική υποβάθμιση καίριων για την αντοχή του οστού περιοχών και την εμφάνιση συγκεκριμένων τύπων οστεοπορωτικών καταγμάτων του εγγύς μηριαίου. Μάλιστα σε post mortem μελέτες της κατανομής των μεταβολών του πάχους φλοιού του αυχένα του μηριαίου με την ηλικία και της συσχέτισης αυτών των μεταβολών με την ελάττωση της αντοχής του οστού διαπιστώθηκε η σταδιακή λέπτυνση του άνω-έξω τμήματος του φλοιού του αυχένα, η οποία υπονομεύει την αντίσταση του εγγύς μηριαίου σε υποκεφαλικό κάταγμα μετά από

μια ενδεχόμενη πτώση επί του πλαιγίου, αναδεικνύοντας έτσι την εξόχως σημαντική συνεισφορά του φλοιώδους οστού στην ανατομική ακεραιότητα της περιοχής του ισχίου [40].

Με βάση τα παραπάνω, οι Poole et al. [41] με τη βοήθεια ποσοτικής αξονικής τομογραφίας σε συνδυασμό με ειδική τεχνική επεξεργασίας της εικόνας πραγματοποίησαν χαρτογράφηση της κατανομής του πάχους φλοιού του εγγύς μηριαίου σε 69 οστεοπορωτικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη EUROFORS και των μεταβολών του πάχους αυτού μετά από 24 μήνες αγωγής με Τεριπαρατίδη. Όπως φαίνεται στην (Εικόνα 24), κατά την προχωρημένη οστεοπόρωση το φλοιώδες τμήμα του εγγύς μηριαίου υφίσταται ανομοιόμορφη λέπτυνση, η οποία είναι περισσότερο έκδηλη στο πρόσθιο άνω τμήμα του αυχένα με διατήρηση ικανοποιητικού πάχους στο κατώτερο τμήματός του (calcar femorale) ως απάντηση στις καθημερινές μηχανικές φορτίσεις. Υπό την επίδραση της Τεριπαρατίδης παρατηρείται αύξηση του πάχους του φλοιού σε όλες σχεδόν τις περιοχές του εγγύς μηριαίου, η οποία όμως είναι επίσης ανομοιόμορφη με μεγαλύτερη εναπόθεση νέου οστού να πραγματοποιείται σε περιοχές υψηλότερων μηχανικών φορτίσεων (και συνεπώς με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης κατάγματος ανεπαρκείας). Χαρακτηριστική είναι επίσης η αύξηση της οστικής παραγωγής στις προσφύσεις ισχυρών μυών της περιοχής όπως του μέσου γλουτιαίου και του λαγονοφυΐτη στον μείζονα και τον ελάσσονα τροχαντήρα αντίστοιχα, καθώς και του του τετράγωνου μηριαίου στη διατροχαντήριο περιοχή.

Τα παραπάνω ευρήματα της “στοχευμένης” αναβολικής δράσης της Τεριπαρατίδης στο φλοιό του εγγύς μηριαίου και της συνεργικής δράσης του φαρμάκου με τα μηχανικά ερεθίσματα είναι ενδεικτικά της σημαντικής λειτουργίας συντονισμού της οστικής ανακατασκευής του φλοιώδους από τα οστεοκύτταρα, αλλά και ταυτόχρονα του επηρεασμού της λειτουργίας αυτής από το ενεργό μόριο της παραθορμόνης μέσω αντίστοιχων υποδοχέων και βιοχημικών μονοπατιών.

3.2.6 Η επίδραση της Τεριπαρατίδης στην μικροπορωτικότητα του φλοιώδους οστού (microporosity)

Πέρα από την συμμετοχή των οστεοκυττάρων στην ανακατασκευή του φλοιώδους μέσω της οστικής εναπόθεσης υποπεριοστικά και ενδοστικά και της ρύθμισης της οστεοκλαστικής και οστεοβλαστικής δραστηριότητας σε επίπεδο βασικής πολυκυτταρικής μονάδας (Αβέρσια ανακατασκευή) τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερη προσοχή έχει αποδοθεί στην ικανότητα των οστεοκυττάρων να ελέγχουν απευθείας την ομοιοστασία του περιβάλλοντός τους με αποτέλεσμα τις μεταβολές στο εύρος των βοθρίων (lacunae) και των μικροσωληνίσκων (canaliculi). Η διαδικασία αυτή που είναι γνωστή ως οστεοκυτταρική οστεόλυση θεωρείται υπεύθυνη για τη διεύρυνση

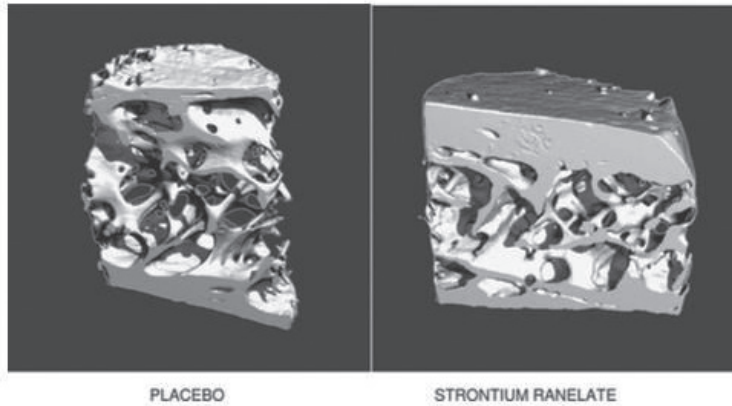
των κοιλοτήτων εξαιτίας της οστεοπόρωσης και αποτελεί πεδίο μελέτης της επίδρασης των αντιοστεοπορωτικών φαρμάκων. Η δράση αυτή έχει μελετηθεί σε πειραματικά μοντέλα τρωκτικών στα οποία λόγω της μηδαμινής ή μικρής ανακατασκευής σε επίπεδο οστέων, η ανακατασκευή πέριξ των οστεοκυττάρων είναι ο κύριος μηχανισμός ρύθμισης της ομοιοστασίας εντός του φλοιώδους οστού. Σε μια τέτοια μελέτη οι Tommasini et al. [42] συνέκριναν τις επιδράσεις της Τεριπαρατίδης και της Αλενδρονάτης έναντι του εικονικού φαρμάκου στην μικροπορωτικότητα της διάφυσης του μηριαίου ωσθηκετομηθέντων αρουραίων. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της μCT για την απεικόνιση των μεταβολών της μορφολογίας, της οστικής πυκνότητας και της μικροπορωτικότητας των εξεταζόμενων οστών μετά την ωσθηκετομή και την εκτίμηση των επιδράσεων της φαρμακευτικής αγωγής στα παραπάνω μεγέθη. Από την ανάλυση των ευρημάτων διαπιστώθηκε αφενός αύξηση του πάχους φλοιού υπό την επίδραση της τεριπαρατίδης, αλλά παράλληλα και αύξηση του αριθμού και διεύρυνση των βοθρίων (lacunae) των οστεοκυττάρων, δηλαδή της μικροπορωτικότητας, κυρίως στο ενδοστικό διαμέρισμα του φλοιού. Αντίθετα η αλενδρονάτη προκάλεσε ελάττωση της μικροπορωτικότητας στο ενδοστικό και το ενδοφλοιώδες διαμέρισμα, τόσο από πλευράς αριθμού, όσο και μεγέθους των βοθρίων των οστεοκυττάρων.

4. Φάρμακα με διπλή δράση. Ρανελικό στρόντιο

4.1 Χορήγηση - αντικαταγματική αποτελεσματικότητα

Το ρανελικό στρόντιο είναι ένα από του στόματος χορηγούμενο αντιοστεοπορωτικό φάρμακο το οποίο από χημικής άποψης αποτελείται από δύο άτομα στρόντιου και ένα μόριο οργανικού οξέος, το ρανελικό οξύ. Η επίδρασή του στη οστική ανακατασκευή είναι διπλή, ευοδώνοντας την οστεοβλαστική και καταστέλλοντας την οστεοκλαστική δραστηριότητα. Από την μία πλευρά, δρώντας ως αγωνιστής των υποδοχέων αίσθησης ασβεστίου CaSR, αλλά και άλλων υποδοχέων, αυξάνει τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών, ενώ αντιθέτως παρεμβαίνοντας στο σύστημα RANK - RANKL - OPG προς την κατεύθυνση της αύξησης της OPG αναστέλλει τη διαφοροποίηση και τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών.

Ως προς την αντικαταγματική αποτελεσματικότητά του ρανελικού στρόντιου, αυτή έχει τεκμηριωθεί σε δύο πολυκεντρικές προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες, την SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention study) και την TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis study). Ειδικά σε ότι αφορά τα μη σπονδυλικά κατάγματα στα οποία συμμετέχει κατεξοχήν το φλοιώδες οστό, τα δεδομένα της μελέτης TROPOS κατέδειξαν αποτελεσματικότητα του ρανελικού στρόντιου στη μείωση του κινδύνου μη σπονδυλικών καταγμάτων και καταγμάτων



Εικ. 26. Τρισδιάστατη απεικόνιση με μCT βιοψιών λαγονίου από μετεμμηνοπαυσιακές οστεοπορωτικές γυναίκες μετά από αγωγή με Ρανελικό Στρώντιο ή εικονικό φάρμακο διάρκειας 3 ετών. (Τροποποιημένη από Arlot et al., (2008) [43]).

του ισχίου σε ηλικιωμένες γυναίκες με οστεοπόρωση και τουλάχιστον ένα παράγοντα κινδύνου για οστεοπορωτικό κάταγμα. Παρά την αποδεδειγμένη όμως αντικαταγματική δράση του συγκεκριμένου φαρμάκου, η καταγραφή σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών κυρίως από το καρδιαγγειακό σύστημα έχει περιορίσει τις ενδείξεις χορήγησής του μόνο σε περιπτώσεις σοβαρής οστεοπόρωσης με εξαιρετικά υψηλό κίνδυνο κατάγματος και απουσία αντενδείξεων σχετιζομένων με καρδιαγγειακό κίνδυνο.

4.2 Επίδραση του Ρανελικού Στρωντίου στην οστική ανακατασκευή του φλοιώδους

Σε κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 141 μετεμμηνοπαυσιακές οστεοπορωτικές γυναίκες οι Arlot et al. [43] κατέγραψαν την επίδραση της χορήγησης 2 gr/ημέρα ρανελικού στροντίου σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο για χρονικό διάστημα 1-5 έτη με πραγματοποίηση ιστομορφομετρικής ανάλυσης οστικών βιοψιών λαγονίου και τρισδιάστατη απεικόνιση με μCT. Από την ιστομορφομετρική ανάλυση διαπιστώθηκε παραγωγή φυσιολογικού πεταλιώδους οστού υπό την επίδραση του ρανελικού στροντίου με φυσιολογική πρωτογενή επιμετάλλωση, ενώ ως προς το φλοιώδες οστό η τρισδιάστατη απεικόνιση των οστικών τμημάτων με τη βοήθεια της μCT κατέδειξε σημαντική αύξηση του πάχους φλοιού, χωρίς στατιστικά σημαντική μεταβολή της πορωτικότητας (Εικόνα 25).

5. Συμπεράσματα

Η οστική κατασκευή και ανακατασκευή αποτελούν τις εκφράσεις της αλληλεπίδρασης ενός πολύπλοκου συνόλου γενετικών, μηχανικών και βιοχημικών μηχανισμών που τελούν σε μεγάλο βαθμό υπό τον συντονισμό του ευρύτατου δικτύου οστεοκυττάρων και των μεταξύ τους δενδριτικών συνδέσεων κατά τις οποίες επιτυγχάνεται η αύξηση της οστικής μάζας και αντοχής κατά τη διάρκεια της σκελετικής

ανάπτυξης, η διατήρησή τους κατά την ενήλικη ζωή, η επιδιόρθωση των καθημερινών μικροφθορών των οστών και η πύρωση των καταγμάτων. Από ανατομικής πλευράς η παραπάνω διαδικασία εξελίσσεται εντός ενιαίων λειτουργικά συνόλων οστεοβλαστών, οστεοκλαστών και οστεοκυττάρων που ονομάζονται βασικές πολυκυτταρικές μονάδες (BMUs) και οι οποίες συμπίπτουν με τις δοκίδες του σπογγώδους και τους Αβέρσιους σωλήνες του φλοιώδους οστού. Με την πάροδο της ηλικίας και κυρίως μετά την εμμηνόπαυση στις γυναίκες, αλλά και με την πρόοδο του γήρατος σε αμφότερα τα φύλα η ισορροπία μεταξύ οστικής παραγωγής και οστικής απορρόφησης διαταράσσεται προς όφελος της απορρόφησης με αποτέλεσμα την εμφάνιση άλλοτε άλλης βαρύτητας οστικής απώλειας. Εκτός όμως από την καθαρή απώλεια οστικής μάζας κατά την οστεοπόρωση, μια πληθώρα κλινικών και πειραματικών μελετών έχει καταδείξει με τη χρήση τόσο ιστολογικών, όσο και μη επεμβατικών απεικονιστικών μεθόδων την εμφάνιση δομικών αλλαγών στη μικροαρχιτεκτονική των οστών στους οστεοπορωτικούς ασθενείς. Οι αλλαγές αυτές συνίστανται στη λέπτυνση και την ελάττωση του αριθμού των οστεοδοκίδων του σπογγώδους οστού, καθώς και στην ελάττωση της μεταξύ τους συνεκτικότητας, ενώ στο φλοιώδες οστό προκαλείται αύξηση της πορωτικότητας (αύξηση του αριθμού και του χώρου που καταλαμβάνουν οι σωλήνες του Havers) και της μικροπορωτικότητας (διεύρυνση των βοθρίων των οστεοκυττάρων), λέπτυνση του φλοιού που σε μεγάλο βαθμό οφείλεται στην πολύ μεγάλη διεύρυνση των πόρων στην ενδοοστική του επιφάνεια (σπογγοποίηση του φλοιού) και αύξηση της εξωτερικής διαμέτρου των μακρών οστών με ταυτόχρονη διεύρυνση του αυλού τους. Οι μεταβολές αυτές της μικροαρχιτεκτονικής έχει αποδειχθεί με εμβιομηχανικές μελέτες ότι οδηγούν σε σοβαρή ελάττωση της οστικής αντοχής και στην αντίστοιχη αύξηση της επιρρέπειας των οστών σε κατάγματα χαμηλής βίας που, άλλωστε αποτελούν

και τη βασική κλινική εκδήλωση της οστεοπόρωσης.

Σε αυτή την αλυσίδα αλληλεπιδράσεων που, με αφετηρία την αποσύζευξη της οστικής ανακατασκευής προς όφελος της οστικής απορρόφησης και τελικό αποτέλεσμα την αυξημένη ευθραυστότητα των οστών, οδηγεί στην αυξημένη επίπτωση των οστεοπορωτικών καταγμάτων ο ρόλος του φλοιώδους οστού είναι θεμελιώδους σημασίας, καθώς το φλοιώδες αποτελεί περίπου το 80% της συνολικής μάζας του σκελετού, ενώ παράλληλα το 80% των οστεοπορωτικών καταγμάτων αφορούν περιοχές του σκελετού με κατεξοχήν φλοιώδη σύσταση και εκδηλώνονται σε ηλικίες άνω των 60 ετών, όταν ο ρυθμός απώλειας του σπογγώδους οστού επιβραδύνεται. Για το λόγο αυτό αποδίδεται ιδιαίτερη σημασία στην αποσαφήνιση των μηχανισμών μέσω των οποίων τα διαθέσιμα αντιοστεοπορωτικά φάρμακα παρεμβαίνουν στη διαδικασία της οστικής ανακατασκευής του φλοιώδους και στη διερεύνηση του τρόπου με τον οποίο η επίδραση αυτή μπορεί να οδηγήσει στην αύξηση της αντοχής του και κατά συνέπεια στην προστασία από μη σπονδυλικά κατάγματα, αλλά και κατάγματα του ισχίου.

Όπως είναι γνωστό, αντιοστεοπορωτικά φάρμακα, ανάλογα με το σκέλος της οστικής ανακατασκευής στο οποίο επιδρούν (οστική παραγωγή ή οστική απορρόφηση) διακρίνονται σε αντιοστεοκλαστικά και οστεοπαραγωγικά. Από τα αντιοστεοκλαστικά φάρμακα, τόσο τα ευρύτερα χρησιμοποιούμενα διφωσφονικά (αλενδρονάτη, ρισεδρονάτη, ζολενδρονικό οξύ), όσο και η δενοσουμάμπη έχουν τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα έναντι των μη σπονδυλικών καταγμάτων και των καταγμάτων ισχίου και κατά συνέπεια επιδρούν στην ενδοφλοιώδη ανακατασκευή με εμβιομηχανικά ωφέλιμο τρόπο. Η επίδραση των διφωσφονικών στην οστική ανακατασκευή του φλοιώδους έχει διερευνηθεί κυρίως σε μελέτες που αφορούν την αλενδρονάτη, αλλά σε γενικές γραμμές ο μηχανισμός είναι κοινός και για τα υπόλοιπα φάρμακα της κατηγορίας. Όπως περιγράφηκε ανωτέρω, τα διφωσφονικά, λόγω της υψηλής συγγένειας τους με τους κρυστάλλους υδροξυαπατίτη, δεσμεύονται και αποθηκεύονται στο σκελετό έως ότου έλθουν σε επαφή με ενεργούς οστεοκλάστες που εκτελούν οστική απορρόφηση κατά την αντίστοιχη φάση της οστικής ανακατασκευής. Το αποτέλεσμα αυτής της “συνάντησης” είναι η απόπτωση των οστεοκλαστών μέσω της αναστολής σύνθεσης πρωτεϊνών που συμμετέχουν στο σχηματισμό του κυτταροσκελετού και τη διατήρηση της πτυχωτής επιφάνειας τους δια της οποίας πραγματοποιούν την οστική απορρόφηση. Λόγω της σύζευξης των δύο σκελών της οστικής ανακατασκευής, η οστεοβλαστική δραστηριότητα ακολουθεί μια αντίστοιχη επιβράδυνση μετά τη μεσολάβηση όμως ενός χρονικού διαστήματος περίπου 3 μηνών κατά τη διάρκεια του οποίου οι ήδη ενεργές βασικές πολυκυτταρικές μονάδες (οι αβέρσοι σωλήνες του φλοιώδους οστού) συνεχίζουν την προδιαγεγραμμένη οστική

παραγωγή και τα ήδη εκσκαφθέντα βοθρία απορρόφησης επαναπληρούνται με νεοσχηματιζόμενο οστόν, οδηγώντας σε μείωση της πορωτικότητας και αύξηση της μετρούμενης οστικής πυκνότητας. Η οστική πυκνότητα επίσης αυξάνεται και εξαιτίας της ομοιογενούς επιμετάλλωσης στην οποία οδηγεί η επιβράδυνση του ρυθμού οστικής ανακατασκευής και η συνεπαγόμενη επιβράδυνση ενεργοποίησης νέων βασικών πολυκυτταρικών μονάδων. Η ελάττωση της πορωτικότητας οδηγεί επίσης στην αναστροφή της περιγραφείσας σπογγοποίησης του ενδοοστικού τμήματος του φλοιού το οποίο ανακτά μορφολογικούς χαρακτήρες του φλοιώδους, γεγονός που εξηγεί την μετρούμενη από τις συνήθειες απεικονιστικές μεθόδους αύξηση του πάχους του φλοιού υπό την επίδραση αντιοστεοκλαστικών φαρμάκων. Οι παραπάνω μεταβολές οδηγούν σε εμβιομηχανική ενδυνάμωση των μακρών οστών μέσω κυρίως της αύξησης της εγκάρσιας επιφάνειας διατομής και της ροπής αδρανείας (γραμμικής και στροφικής) με αποτέλεσμα την ελάττωση του καταγματικού κινδύνου.

Η δενοσουμάμπη αποτελεί επίσης αντιοστεοκλαστικό φάρμακο με εντελώς διαφορετικό μηχανισμό δράσης από τα διφωσφονικά. Εμποδίζοντας τη σύνδεση του συνδέτη RANKL με τον υποδοχέα RANK των οστεοκλαστών, αναστέλλει την οστεοκλαστική δραστηριότητα σε στάδια πρωιμότερα των ώριμων οστεοκλαστών και δεν εξαρτά τη δράση της από την πιθανότητα “συνάντησης” της με ενεργή οστεοκλάστη κατά τη φάση απορρόφησης της οστικής ανακατασκευής, πιθανότητα που στο φλοιώδες οστόν είναι μικρότερη σε σχέση με το σπογγώδες, όπως έχει ήδη περιγραφεί. Και στην περίπτωση της δενοσουμάμπης όμως η καταστολή της οστεοκλαστικής δραστηριότητας έχει αντίστοιχη κατεύθυνση αποτελέσματα με τα διφωσφονικά στην ελάττωση της πορωτικότητας, την αύξηση της οστικής μάζας, την αύξηση του πάχους φλοιού και την βελτίωση των εμβιομηχανικών ιδιοτήτων του φλοιώδους οστού, με πολλές, όμως, μελέτες να καταδεικνύουν σημαντικά μεγαλύτερη επιβράδυνση του ρυθμού οστικής εναλλαγής και μακρότερης διάρκειας αποτελέσματα ως προς την ελάττωση της πορωτικότητας σε ορισμένα μακρά οστά σε σχέση με την αλενδρονάτη.

Η περιπαράτιδη αποτελεί οστεοπαραγωγικό φάρμακο με τεκμηριωμένη επίδραση στην ανακατασκευή του φλοιώδους. Η διακεκομμένη καθημερινή χορήγησή της ευοδώνει την οστεοβλαστική δραστηριότητα η αύξηση της οποίας ακολουθείται μετά από βραχύ χρονικό διάστημα από αντίστοιχη αύξηση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας επαναπροσδιορίζοντας το ρυθμό οστικής εναλλαγής σε υψηλότερα επίπεδα. Ταυτόχρονα με την αύξηση της ανακατασκευής (remodeling) προκαλεί και αύξηση της οστικής κατασκευής (modeling) με παραγωγή νέου οστού χωρίς την προϋπόθεση προηγηθείσας απορρόφησης. Σε επίπεδο φλοιώδους οστού ο αυξημένος ρυθμός οστικής ανακατασκευής οδηγεί σε

αύξηση της πορωτικότητας εξαιτίας της συχνότερης και μαζικότερης ενεργοποίησης νέων βασικών πολυκυτταρικών μονάδων, γεγονός που αρχικώς αποτέλεσε πεδίο προβληματισμού σε σχέση με την πιθανή ελάττωση της οστικής αντοχής. Ιστολογικές και απεικονιστικές μελέτες όμως της κατανομής της αυξημένης αυτής πορωτικότητας εντός του φλοιού έδειξαν ότι αυτή αφορά το ενδοοστικό τμήμα του φλοιού με αποτέλεσμα η επίδρασή της στην ελάττωση της ροπής αδρανείας του οστού να είναι αφενός ελάχιστη και αφετέρου να αντισταθμίζεται από την αύξηση του πάχους του φλοιού που παρατηρείται χάρη στην αυξημένη εναπόθεση νέου οστού σε αμφότερες τις επιφάνειες του φλοιού, περισοτική και ενδοοστική. Επίσης σε μελέτες της κατανομής της παρατηρούμενης αύξησης του πάχους φλοιού στο εγγύς τμήμα του μηριαίου διαπιστώθηκε ότι η μεγαλύτερη ενίσχυση του φλοιώδους οστού πραγματοποιείται στις περιοχές που υφίστανται τη σημαντικότερη λέππυνση εξαιτίας της οστεοπόρωσης και οι οποίες εμπλέκονται στα συχνότερα ήδη οστεοπορωτικών καταγμάτων της περιοχής του ισχίου.

Τέλος, με συνεχώς αυξανόμενο βαθμό αναγνωρίζεται η σημασία των οστεοκυττάρων στη διαδρομή της οστεοπόρωσης, καθώς πέρα από το συντονιστικό ρόλο τους στην ισορροπία της οστεοβλαστικής και οστεοκλαστικής δραστηριότητας, έχει βρεθεί ότι επηρεάζουν απευθείας το περιβάλλον τους εντός των βοθρίων (lacunae) στα οποία βρίσκονται εγκυτωμένα. Το μέγεθος και η πυκνότητα των βοθρίων αυτών εντός του φλοιού καθορίζουν την μικροπορωτικότητα του φλοιώδους οστού και η διαπίστωση των μεταβολών της υπό την επίδραση αντιοστεοπορωτικών φαρμάκων όπως περιγράφηκε προηγουμένως έχει αναγάγει τα οστεοκύτταρα ως δυνητικούς στόχους της αντιοστεοπορωτικής θεραπείας.

6. Βιβλιογραφία

1. Λυρίτης Γ. Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών. 5th ed. Αθήνα: Hylonome Editions; 2013. p. 61-79.
2. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3 Suppl 3:S131-9.
3. Sims NA, Martin TJ. Coupling the activities of bone formation and resorption: a multitude of signals within the basic multicellular unit. Bonekey Rep 2014;3:481.
4. Augat P, Schorlemmer S. The role of cortical bone and its microstructure in bone strength. Age Ageing 2006;35 Suppl 2:ii27-ii31.
5. Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A, Bohte A, Iuliano-Burns S, Mirams M, Price RI, et al. Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. Lancet 2010;375(9727):1729-36.
6. Papapoulos SE. Bisphosphonates: how do they work? Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008;22(5):831-47.
7. Λυρίτης Γ. Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών. 5th ed. Αθήνα: Hylonome Editions; 2013. p. 291-8.
8. Burghardt AJ, Kazakia GJ, Sode M, de Papp AE, Link TM, Majumdar S. A longitudinal HR-pQCT study of alendronate treatment in postmenopausal women with low bone density: Relations among density, cortical and trabecular microarchitecture, biomechanics, and bone turnover. J Bone Miner Res 2010;25(12):2558-71.
9. Roschger P, Rinnerthaler S, Yates J, Rodan GA, Fratzi P, Klaushofer K. Alendronate increases degree and uniformity of mineralization in cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women. Bone 2001;29(2):185-91.
10. Borah B, Dufresne T, Nurre J, Phipps R, Chmielewski P, Wagner L, et al. Risedronate reduces intracortical porosity in women with osteoporosis. J Bone Miner Res 2010;25(1):41-7.
11. Bala Y, Chapurlat R, Cheung AM, Felsenberg D, LaRoche M, Morris E, et al. Risedronate slows or partly reverses cortical and trabecular microarchitectural deterioration in postmenopausal women. J Bone Miner Res 2014;29(2):380-8.
12. Recker RR, Delmas PD, Halse J, Reid IR, Boonen S, Garcia-Hernandez PA, et al. Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure. J Bone Miner Res 2008;23(1):6-16.
13. Eastell R, Lang T, Boonen S, Cummings S, Delmas PD, Cauley JA, et al. Effect of once-yearly zoledronic acid on the spine and hip as measured by quantitative computed tomography: results of the HORIZON Pivotal Fracture Trial. Osteoporos Int 2010;21(7):1277-85.
14. Kubek DJ, Burr DB, Allen MR. Ovariectomy stimulates and bisphosphonates inhibit intracortical remodeling in the mouse mandible. Orthod Craniofac Res 2010;13(4):214-22.
15. Edwards MH, McCrae FC, Young-Min SA. Alendronate-related femoral diaphysis fracture - what should be done to predict and prevent subsequent fracture of the contralateral side? Osteoporos Int 2010;21(4):701-3.
16. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res 2014;29(1):1-23.
17. Bajaj D, Geissler JR, Allen MR, Burr DB, Fritton JC. The resistance of cortical bone tissue to failure under cyclic loading is reduced with alendronate. Bone 2014;64:57-64.
18. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(4):972-80.
19. Paller CJ, Carducci MA, Philips GK. Management of bone metastases in refractory prostate cancer—role of denosumab. Clin Interv Aging 2012;7:363-72.
20. Poole KE, Treece GM, Gee AH, Brown JP, McClung MR, Wang A, et al. Denosumab rapidly increases cortical bone in key locations of the femur: a 3D bone mapping study in women with osteoporosis. J Bone Miner Res 2015;30(1):46-54.
21. Poole KE, Treece GM, Mayhew PM, Vaculik J, Dungal P, Horák M, et al. Cortical thickness mapping to identify focal osteoporosis in patients with hip fracture. PLoS One. 2012;7(6):e38466.
22. Genant HK, Libanati C, Engelke K, Zanchetta JR, Høiseth A, Yuen CK, et al. Improvements in hip trabecular, subcortical, and cortical density and mass in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab. Bone 2013;56(2):482-8.
23. McClung MR, Zanchetta JR, Høiseth A, Kendler DL, Yuen CK, Brown JP, et al. Denosumab densitometric changes assessed by quantitative computed tomography at the spine and hip in postmenopausal women with osteoporosis. J Clin Densitom 2013;16(2):250-6.
24. Zebaze RM, Libanati C, Austin M, Ghasem-Zadeh A, Hanley DA, Zanchetta JR, et al. Differing effects of denosumab and alendronate on cortical and trabecular bone. Bone 2014;59:173-9.
25. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, Sellmeyer D, Cheung AM, Shane E, et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. J Bone Miner Res 2010;25(8):1886-94.
26. Kostenuik PJ, Smith SY, Jollette J, Schroeder J, Pyrah I, Ominsky MS. Decreased bone remodeling and porosity are associated with improved bone strength in ovariectomized cynomolgus monkeys treated with denosumab, a fully human RANKL antibody. Bone 2011;49(2):151-61.
27. Λυρίτης Γ. Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών. 5th ed. Αθήνα: Hylonome Editions; 2013. p. 299 - 304.
28. O'Brien CA, Plotkin LI, Galli C, Goellner JJ, Gortazar AR, Allen MR, et al. Control of bone mass and remodeling by PTH receptor signaling in osteocytes. PLoS One 2008;3(8):e2942.
29. Rhee Y, Allen MR, Condon K, Lezcano V, Ronda AC, Galli C, et al. PTH receptor signaling in osteocytes governs periosteal bone formation and intracortical remodeling. J Bone Miner Res 2011;26(5):1035-46.
30. Gallacher SJ, Dixon T. Impact of treatments for postmenopausal osteoporosis (bisphosphonates, parathyroid hormone, strontium ranelate, and denosumab) on bone quality: a systematic review. Calcif Tissue Int 2010;87(6):469-84.
31. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, 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(19):1434-41.
32. Burr DB, Hirano T, Turner CH, Hotchkiss C, Brommage R, Hock JM. 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(1):157-65.
33. Hirano T, Burr DB, Cain RL, Hock JM. Changes in geometry and cortical porosity in

- adult, ovary-intact rabbits after 5 months treatment with LY333334 (hPTH 1-34). *Calcif Tissue Int* 2000;66(6):456-60.
34. Sato M, Westmore M, Ma YL, Schmidt A, Zeng QQ, Glass EV, et al. Teriparatide [PTH(1-34)] strengthens the proximal femur of ovariectomized nonhuman primates despite increasing porosity. *J Bone Miner Res* 2004;19(4):623-9.
 35. Zanchetta JR, Bogado CE, Ferretti JL, Wang O, Wilson MG, Sato M, et al. Effects of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003;18(3):539-43.
 36. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen EF. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003;18(11):1932-41.
 37. Ma YL, Zeng QQ, Chiang AY, Burr D, Li J, Dobnig H, et al. Effects of teriparatide on cortical histomorphometric variables in postmenopausal women with or without prior alendronate treatment. *Bone* 2014;59:139-47.
 38. Eriksen EF, Keaveny TM, Gallagher ER, Kregge JH. Literature review: The effects of teriparatide therapy at the hip in patients with osteoporosis. *Bone* 2014;67:246-56.
 39. Arlot M, Meunier PJ, Boivin G, Haddock L, Tamayo J, Correa-Rotter R, et al. Differential effects of teriparatide and alendronate on bone remodeling in postmenopausal women assessed by histomorphometric parameters. *J Bone Miner Res* 2005;20(7):1244-53.
 40. Mayhew PM, Thomas CD, Clement JG, Loveridge N, Beck TJ, Bonfield W, et al. Relation between age, femoral neck cortical stability, and hip fracture risk. *Lancet* 2005;366(9480):129-35.
 41. Poole KE, Treece GM, Ridgway GR, Mayhew PM, Borggreffe J, Gee AH. Targeted regeneration of bone in the osteoporotic human femur. *PLoS One* 2011;6(1):e16190.
 42. Tommasini SM, Trinward A, Acerbo AS, De Carlo F, Miller LM, Judex S. Changes in intracortical microporosities induced by pharmaceutical treatment of osteoporosis as detected by high resolution micro-CT. *Bone* 2012;50(3):596-604.
 43. Arlot ME, Jiang Y, Genant HK, Zhao J, Burt-Pichat B, Roux JP, et al. Histomorphometric and microCT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate. *J Bone Miner Res* 2008;23(2):215-22.

