1 Καρκίνος μαστού και οστική νόσος

Λουίζα-Όλγα Μπούμη

Εισαγωγή

Η εργασία αυτή έχει ως στόχο να αναδείξει τις συνέπειες του καρκίνου μαστού των γυναικών και των θεραπειών του στην υγεία των οστών. Αρχικά γίνεται μία σύντομη αναφορά σε γενικά στοιχεία που αφορούν τον καρκίνο μαστού, τη διάγνωση, τα χαρακτηριστικά του όγκου και την επιλογή κατάλληλης θεραπείας. Στη συνέχεια καταγράφεται συνοπτικά η γενικευμένη οστική απώλεια που προκαλεί ο πρωτοπαθής όγκος του μαστού, και η τοπική οστική καταστροφή των μεταστάσεων. Εκτενέστερα αναλύονται οι επιδράσεις στα οστά θεραπειών που εφαρμόζονται εδώ και πολλές δεκαετίες όπως η ακτινοθεραπεία. Μεγαλύτερη όμως έμφαση δίνεται στην πρόκληση οστικής απώλειας και αύξησης του καταγματικού κινδύνου που προκαλούν, κυρίως μέσω οιστρογονοπενίας, οι συστηματικές θεραπείες όπως η χημειοθεραπεία, οι ορμονοθεραπείες με ιδιαίτερη αναφορά στις νεότερες εξ αυτών, τους αναστολείς αρωματάσης. Οι αναστολείς αρωματάσης καθότι νεότερες και όλο και πιο ευρέως χορηγούμενες, συγκεντρώνουν πλήθος μελετών που είτε ολοκληρώθηκαν είτε αναμένεται να ολοκληρωθούν και οι οποίες αναδεικνύουν τις καταστροφικές οστικές επιπτώσεις αυτών. Για το λόγο αυτό έχουν ήδη αναπτυχθεί αλγόριθμοι αντιμετώπισης της οστικής απώλειας συνεπεία των θεραπειών αυτών και οι οποίοι καταγράφονται επίσης. Σύντομη περιγραφή γίνεται για τις νεότερες στοχευμένες αντικαρκινικές θεραπείες.

1. Καρκίνος μαστού

1.1 Επίπτωση και επιδημιολογία

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο συχνότερος καρκίνος στις γυναίκες παγκοσμίως. Το 2012 η εκτιμώμενη, προσαρμοσμένη με την ηλικία, επίπτωση καρκίνου του μαστού σε 40 ΕυρωπαΪκές χώρες ήταν 94.2/100 000 και η θνησιμότητα 23.1/100 000. Το ένα τέταρτο των περιπτώσεων παρατηρούνται σε γυναίκες πριν τα 50 έτη, και λιγότερο από 5% σε γυναίκες κάτω των 35 ετών. Περίπου 5-10% των περιπτώσεων καρκίνου είναι ήδη μεταστατικοί στην πρωτοδιάγνωση. Η επίπτωση αυξήθηκε με την εισαγωγή της μαστογραφίας στις διαγνωστικές μεθόδους και αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας. Από το 1990, η συχνότητα εμφάνισης αυξάνεται κατά 1,5% ετησίως. Εξαιτίας όμως της εξέλιξης των μεθόδων έγκαιρης διάγνωσης, αλλά και της συστηματικής θεραπείας, τα ποσοστά θνητότητας μειώνονται σταθερά στις περισσότερες Δυτικές χώρες. Παρόλα αυτά παραμένει η συχνότερη αιτία θανάτου νεοπλασματικής αιτιολογίας στις γυναίκες των Ευρωπαϊκών χωρών.

Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου είναι: η γενετική προδιάθεση, η έκθεση σε οιστρογόνα (ενδογενή και εξωγενή), η ιονίζουσα ακτινοβολία, ο χαμηλός αριθμός γεννήσεων και το ιστορικό άτυπης υπερπλασίας. Ο δυτικός τρόπος ζωής, η παχυσαρκία και η κατανάλωση αλκοόλ επίσης συμβάλουν στην εμφάνιση καρκίνου [1].

1.2 Διάγνωση και μοριακή βιολογία

Η διάγνωση του καρκίνου του μαστού στηρίζεται στην κλινική εξέταση σε συνδυασμό με τις απεικονιστικές μεθόδους όπως η μαστογραφία και ο υπέρηχος. Η επιλογή της θεραπείας γίνεται κατόπιν σταδιοποίησης για ύπαρξη λεμφαδενικής διασποράς ή και απομακρυσμένων μεταστάσεων σύμφωνα με το σύστημα TNM, και κατόπιν βιοψίας η όποια θα επιβεβαιώσει την κακοήθεια και θα αποκαλύψει την ιστολογία του όγκου. Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του όγκου που είναι χρήσιμα για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας είναι ο ιστολογικός τύπος, το στάδιο, η ανοσοϊστοχημεία που θα αποκαλύψει την ύπαρξη ή όχι οιστρογονοϋποδοχέων, η ανεύρεση γονιδιακής έκφρασης για τον υποδοχέα προγεστερόνης και για τον HER2 (human epidermal growth factor 2 receptor) παράγοντα, καθώς και τον δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki67 [1].

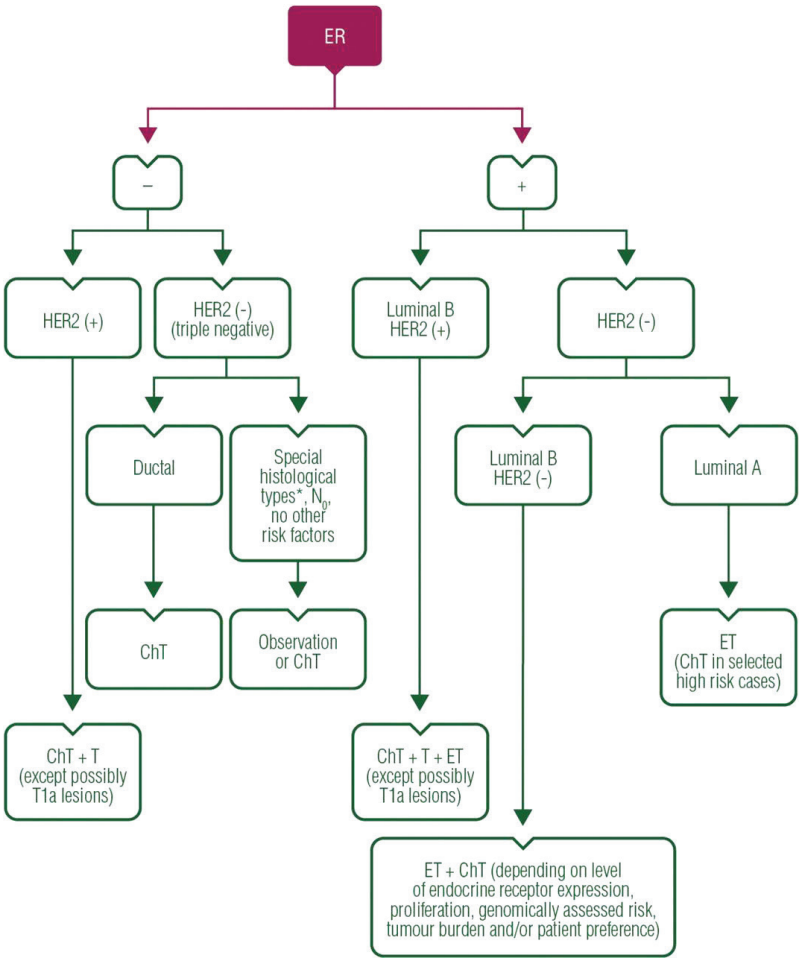
1.2.1 Ιστολογικοί τύποι

Οι πιο συχνοί ιστολογικοί τύποι του καρκίνου μαστού [1], είναι:
- Μη διηθητικό πορογενές καρκίνωμα (DCIS - Ductal Carcinoma In Situ).
- Μη διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα (LCIS - Lobular Carcinoma In Situ).
- Διηθητικό πορογενές καρκίνωμα (IDC - Invasive Ductal Carcinoma): ο πιο συχνός και επιθετικός τύπος.
- Διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα (ILC - Invasive Lobular Carcinoma).

Οι λιγότερο συχνοί καρκίνοι του μαστού ειναι [1]:
- Μυελοειδές καρκίνωμα.
- Σωληνώδες καρκίνωμα.
- Κολλοειδές ή βλεννώδες καρκίνωμα.
- Θηλώδες καρκίνωμα.
- Φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού.

Εδώ και αρκετά χρόνια, η αναγνώριση κάποιων μοριακών δεικτών ανταπόκρισης του όγκου σε θεραπείες έφερε μία σημαντική αλλαγή στη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών αυτών. Η ανίχνευση με τη μέθοδο της ανοσοϊστοχημείας των υποδοχέων οιστρογόνων (ER) και προγεστερόνης (PR), του ογκο-

Επιβλέπουσα: Ε. Κασσή



Εικ. 1. Αλγόριθμος συστηματικής θεραπείας σύμφωνα με την έκφραση των βιοδεικτών και του φαινοτύπου του όγκου. ER: οιστρογονικός υποδοχέας, HER2: υποδοχέας του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (human epidermal growth factor 2 receptor), ChT: χημειοθεραπεία, ET: ορμονοθεραπεία, T: trastuzumab [1].

γονιδίου HER2 (c-erbB2) και του Ki67 (MIB1) είναι αναπόσπαστα στοιχεία της διαγνωστικής προσέγγισης.

Παράλληλα, η μοριακή ταξινόμηση του καρκίνου του μαστού, η οποία προκύπτει από τους συνδυασμούς των βιοδεικτών ER, PR και HER2, χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πρακτική. Αναγνωρίζονται τέσσερις υπότυποι: αυλικού (luminal) τύπου Α (ER+/PR+/HER2-), αυλικού τύπου Β (ER+/PR+/HER2+), τριπλά αρνητικοί όγκοι που συχνά είναι και βασικού τύπου (ER-/PR-/HER2-) και όγκοι που εκφράζουν HER2 υποδοχείς (ER-/PR-/HER2+). Ο Ki-67 (δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού) είναι σημαντικός δείκτης στην ταξινόμηση, κυρίως στο διαχωρισμό των αυλικού τύπου Α και αυλικού τύπου Β με HER2 αρνητικούς όγκους. Αυτοί οι υπότυποι έχουν επιδημιολογικές διαφορές, διαφορές στην πρόγνωση, επιβίωση, στην πιθανότητα για μετάσταση, αλλά και στην ανταπόκριση σε θεραπείες. Τα αυλικού τύπου καρκινώματα έχουν καλύτερη πρόγνωση, ενώ τα HER2 θετικά, τα βασικού τύπου και τα τριπλά αρνητικά καρκινώματα έχουν επιθετική συμπεριφορά [1].

1.3 Θεραπεία τοπικής νόσου

1.3.1 Χειρουργείο

Η αφαίρεση του όγκου μπορεί να γίνει πριν την εφαρμογή συστηματικής θεραπείας είτε με ολική μαστεκτομή, είτε με διατήρηση του υγιούς μαστού. Επίσης το χειρουργείο μπορεί να γίνει μετά την μείωση του μεγέθους του όγκου με την εφαρμογή συστηματικής θεραπείας.

1.3.2 Ακτινοθεραπεία

Συνίσταται κυρίως μετά την χειρουργική αφαίρεση με μερική μαστεκτομή, καθώς και μετά από ολική μαστεκτομή με θετικούς λεμφαδένες.

1.3.3 Συστηματική θεραπεία

Η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας πρέπει να βασίζεται στην ευαισθησία του όγκου σε αυτήν, στο όφελος από την χορήγησή της, στον κίνδυνο υποτροπής, στην ηλικία της ασθενούς, και στην συνολική κατάσταση της υγείας της. Η συστηματική θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται μέσα σε 2-6 εβδομάδες μετά το χειρουργείο [1] (Εικόνα 1).

1.3.4 Ορμονοθεραπεία

Η ορμονοθεραπεία συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με θετικούς οιστρογονοϋποδοχείς (ER) ανεξάρτητα από την χορήγηση χημειοθεραπείας ή/και στοχευμένης θεραπείας. Η επιλογή του θεραπευτικού παράγοντα εξαρτάται από την εμμηνορρυσιακή κατάσταση της ασθενούς.

- Στις προεμμηνοπαυσιακές χορηγείται ταμοξιφαίνη 20 mg/ημέρα για 5-10 έτη. Στις γυναίκες που γίνονται εμμηνοπαυσιακές μέσα στα πρώτα 5 έτη της χορήγησης ταμοξιφαίνης, η έναρξη ενός αναστολέα αρωματάσης όπως λετροζόλη προσφέρει ιδιαίτερο όφελος. Η προσθήκη ενός GnRH αναλόγου με στόχο την περαιτέρω καταστολή της ωοθηκικής λειτουργίας είναι αμφιλεγόμενη λόγω της πιθανής παράλληλης χορήγησης χημειοθεραπείας που προκαλεί γοναδοκαταστολή. Για τις ασθενείς στις οποίες αντενδείκνυται η ταμοξιφαίνη, μπορεί να χορηγηθεί ένα GnRH ανάλογο σε συνδυασμό με έναν ανστολέα αρωματάσης, ενώ όταν αντενδείκνυνται και οι αναστολείς αρωματάσης, μπορεί να χορηγηθεί μόνο GnRH ανάλογο.
- Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ενδείκνυται τόσο η ταμοξιφαίνη όσο και οι αναστολείς αρωματάσης (AI), οι οποίοι μπορούν να χορηγηθούν εξ αρχής, είτε μετά απο 2-3 έτη λήψης ταμοξιφαίνης, είτε σαν συμπληρωματική θεραπεία μετά απο 5 έτη ταμοξιφαίνης. Δεν υπάρχει αποδεδειγμένο όφελος για χορήγηση AIs για πάνω από 5 έτη [1].

1.3.5 Χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία συστήνεται στις περισσότερες περιπτώσεις τριπλά αρνητικών όγκων, όγκων θετικών για HER2 και σε υψηλού κινδύνου αυλικού τύπου HER2 αρνητικών όγκων. Το μεγαλύτερο όφελος της χημειοθεραπείας αναδεικνύεται στους ER αρνητικούς όγκους. Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο σχήμα είναι αυτό που περιέχει ανθρακυκλίνες και/ή ταξάνες, ενώ σε κάποιες ασθενείς χρησιμοποιείται και το σχήμα CMF (κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη, φλουορακίλη). Τέσσερις κύκλοι δοξορουβικίνης και κυκλοφωσφαμίδης θεωρούνται ίσης θεραπευτικής αποτελεσματικότητας με έξι κύκλους CMF. Η χορήγηση ανθρακυκλινών και στη συνέχεια ταξανών ή το αντίθετο έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από την ταυτόχρονη χορήγησή τους. Η διάρκεια χορήγησης της χημειοθεραπείας είναι από 12-24 εβδομάδες (4-8 κύκλοι) [1].

1.3.6 HER2 Στοχευμένη θεραπεία

Η χορήγηση trastuzumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε όγκους με υπερέκφραση HER2 υποδοχέων μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής. Η διάρκεια χορήγησής του είναι ένα έτος, και συνιστάται να αποφεύγεται η ταυτόχρονη λήψη ανθρακυκλίνης λόγω αύξησης του κινδύνου καρδιοτοξικότητας [1].

1.3.7 Διφωσφονικά

Η προφυλακτική έναντι των μεταστάσεων χορήγηση διφωσφονικών δεν έχει επισήμως εγκριθεί, αλλά μπορεί ενδεχομένως να οφελήσει γυναίκες με χαμηλά οιστρογόνα (που λαμβάνουν θεραπεία ωοθηκικής καταστολής ή είναι μετεμμηνοπαυσιακές) όπου υπάρχουν ενδείξεις ότι αυξάνει το ελεύθερο νόσου διάστημα επιβίωσης καθώς και την συνολική επιβίωση των ασθενών με νόσο. Ασφαλώς χορηγούνται με επίσημη ένδειξη για την αντιμετώπιση της προκαλούμενης από τις θεραπείες οστικής απώλειας στις γυναίκες αυτές [1].

1.4 Θεραπεία τοπικής υποτροπής ή μεταστατικής νόσου

Η επιλογή του κατάλληλου σχήματος θα πρέπει να περιλαμβάνει όπως και για την πρωτοπαθή νόσο, τη βιολογία του όγκου, τις προηγούμενες θεραπείες, συννοσηρότητες, την αναμενόμενη ανταπόκριση στη θεραπεία, τη γνώμη της ασθενούς. Η ορμονοθεραπεία είναι η θεραπεία εκλογής στους θετικούς για ορμονοϋποδοχείς όγκους, εκτός αν υπάρχει υποψία για αντοχή του όγκου στη θεραπεία αυτή. Οι στοχευμένες θεραπείες χορηγούνται στους θετικούς για HER2 μεταστατικούς όγκους σε συνδυασμό με χημειο- ή ορμονοθεραπεία [2].

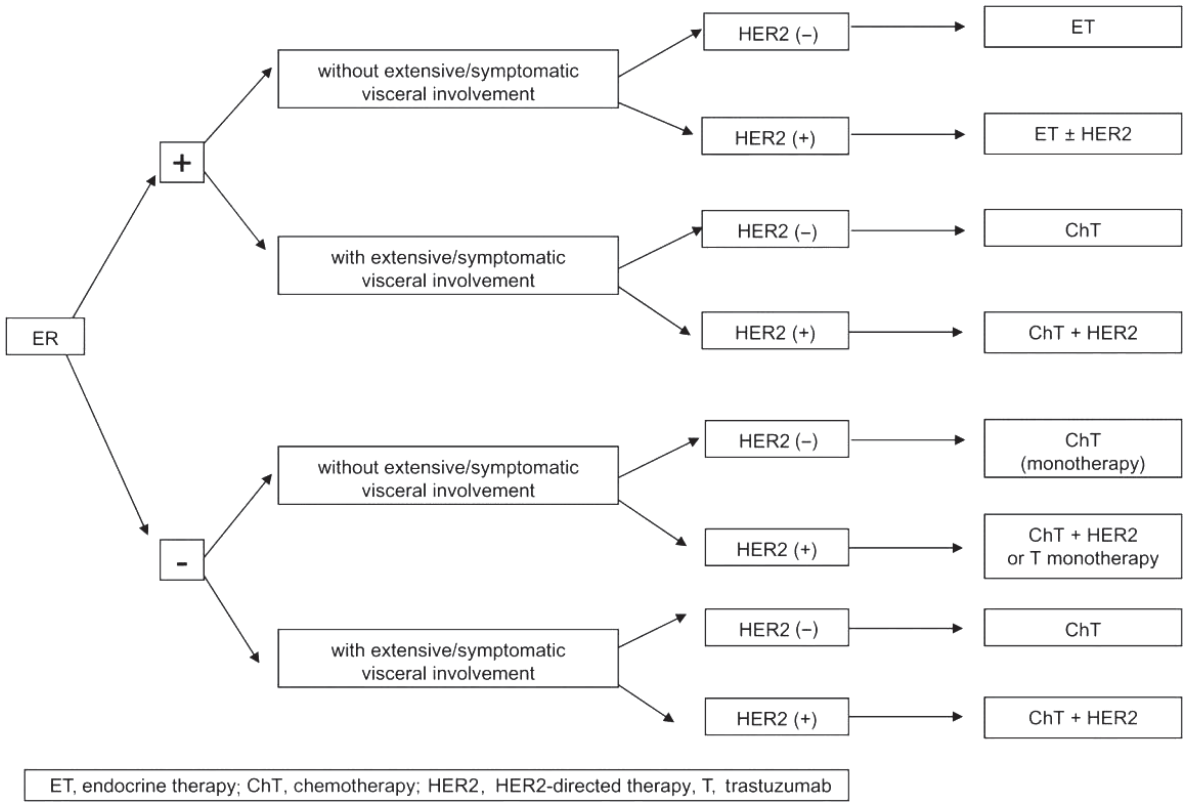
Η χορήγηση χημειοθεραπείας σαν μονοθεραπεία προτιμάται σε μεταστατικούς όγκους που δεν έχουν σαφή κλινική πρόοδο, σε απειλητικές για τη ζωή σπλαγχνικές μεταστάσεις ή όταν υπάρχει ανάγκη για άμεση συμπτωματική ανακούφιση του ασθενούς [2] (Εικόνα 2).

Η παραπάνω περιγραφή των χορηγούμενων αντικαρκινικών θεραπειών και των ενδείξεών τους έγινε προκειμένου να αναλυθεί στα επόμενα κεφάλαια η επίδραση αυτών στην οστική μάζα και στον καταγματικό κίνδυνο των γυναικών που τις λαμβάνουν.

2. Πρωτοπαθής όγκος και οστική νόσος

2.1 PTHrP

Η οστική απώλεια που προκαλείται σε ασθενείς με καρκίνο μαστού δεν οφείλεται μόνο στις χορηγούμενες θεραπείες ή στις οστικές μεταστάσεις, αλλά και σε ουσίες που παράγονται από τον ίδιο τον πρωτοπαθή όγκο, και προκαλούν γενικευμένη οστεοπενία. Οι ουσίες αυτές είναι είτε ορμόνες είτε κυτοκίνες, και περιλαμβάνουν την PTHrP (parathyroid hormone-related protein), παράγοντες που εκκρίνονται από τις οστεοβλάστες μετά από διέγερσή τους από τα κύτταρα του όγκου, όπως ο παράγοντας RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), και οι ιντερλευκίνες IL-6, IL-3 [3]. Ο ρόλος της PTHrP όσον αφορά στις σκελετικές επιπλοκές του καρκίνου του μαστού είναι αντικείμενο πολλών ερευνών και ειδικά η ανάδειξη της PTHrP ως πιθανή αιτία υπερασβεστιαιμίας στις ασθενείς αυτές. Ο όρος χυμική υπερασβεστιαιμία της κακοήθειας περιγράφει ακριβώς την υπερασβεστιαιμία που έχουν οι ασθενείς σε απουσία μεταστάσεων. Η αφαίρεση του όγκου όταν δεν υπάρχουν δευτεροπαθείς βλάβες αποκαθιστά



Εικ. 2. Αλγόριθμος θεραπευτικής αντιμετώπισης τοπικής υποτροπής ή μεταστατικής νόσου σύμφωνα με την ESMO.

τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό. Τα κύτταρα του όγκου εκτός από την PTHrP παράγουν και άλλους παράγοντες που δρουν στον σκελετό και αυξάνουν την οστική απορρόφηση, και στους νεφρούς όπου μειώνουν την αποβολή του ασβεστίου και αυξάνουν την αποβολή του φωσφόρου. Η κατάσταση αυτή της χυμικής υπερασβεστιαιμίας της κακοήθειας είναι παρόμοια με τον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Η απομόνωση της PTHrP έγινε από κακοήθη κύτταρα πνεύμονος και μαστού, και αποδείχθηκε ότι πρόκειται για μία πρωτεΐνη με 141 αμινοξέα, εκ των οποίων τα 8 από τα πρώτα 13 ήταν ίδια με αυτά της PTH. Οι ομοιότητες που αναδείχθηκαν μεταξύ των δύο ορμονών εξηγούν την κοινή τους δράση μέσω των ίδιων υποδοχέων. Η PTHrP διεγείρει την οστική απορρόφηση και, όπως η PTH, δρα αρχικά στις οστεοβλάστες με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών, αυξάνει την απέκκριση του φωσφόρου και μειώνει την απέκκριση του ασβεστίου. Επίσης προκαλεί αγγειοδιαστολή και χαλάρωση των λείων μυικών ινών.

Σε μία μελέτη των Taube και συν. (1994), όπου ελήφθησαν οστικές βιοψίες από σημεία του σκελετού που ήταν μακριά από τις μεταστατικές περιοχές, φάνηκε αυξημένος ρυθμός οστικού μεταβολισμού με αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα. Το γεγονός αυτό αποδόθηκε στην παραγωγή PTHrP από τα κύτταρα του όγκου [4]. Η PTHrP έχει τόσο παρακρινικές όσο και ενδοκρινικές ιδιότητες. Μία μελέτη σε πρωτοπαθείς και μεταστατικούς (στα οστά) καρκίνους μαστού, έδειξε ότι το 85% των μεταστατικών καρκίνων εξέφραζαν PTHrP. Έτσι διεξήχθη το συμπέρασμα ότι η παραγωγή PTHrP σαν οστεοαπορροφητικός παράγοντας ευνοεί την επέκταση του όγκου στα οστά [5,6].

3. Οστικές μεταστάσεις καρκίνου μαστού και οστική νόσος

3.1 Εισαγωγή

Ο σκελετός είναι από τα πιο κοινά όργανα που προσβάλλονται από τον μεταστατικό καρκίνο με τον καρκίνο του μαστού να είναι μία από τις πιο συχνές πρωτοπαθείς εστίες αφού έχει ιδιαίτερα την τάση να εξαπλώνεται στα οστά. Σε αυτούς τους ασθενείς, η μείωση της ποιότητας ζωής και τελικά ο θάνατος οφείλεται σχεδόν εξ ολοκλήρου στις σκελετικές επιπλοκές [7]. Στο στάδιο των οστικών μεταστάσεων, οι ασθενείς είναι πλέον μή θεραπεύσιμοι και μόνο το 20% αυτών θα επιβιώσει μετά από 5 χρόνια [8].

3.2 Εντόπιση οστικών μεταστάσεων

Οι οστικές μεταστάσεις πιο συχνά ανευρίσκονται στον αξονικό σκελετό. Ο αξονικός σκελετός είναι η κύρια αποθήκη του ερυθρού μυελού στον ενήλικα.

Υπάρχουν δεδομένα που αποδεικνύουν ότι η αιματική ροή κάποιων οργάνων μπορεί να διοχετεύεται απ ευθείας στον αξονικό σκελετό. Οι Batson και συν. (1942) έδειξαν ότι σε πτωματικά δείγματα ζώων και ανθρώπων το φλεβικό αίμα από τους μαστούς δεν παροχετεύεται μόνο στο σύστημα της άνω κοίλης φλέβας αλλά επίσης και σε ένα σπονδυλικό φλεβικό δίκτυο. Το γεγονός αυτό εν μέρει εξηγεί την τάση κάποιων όγκων, όπως του μαστού, και του προστάτη να μεθίστανται στον αξονικό σκελετό. Μοριακοί μηχανισμοί και βιολογικά χαρακτηριστικά των κυττάρων του όγκου επίσης συμβάλουν στην εξήγηση του φαινομένου αυτού [7].

3.3 Κλινικά χαρακτηριστικά οστικών μεταστάσεων

Η μεταστατική νόσος των οστών είναι αιτία σημαντικής νοσηρότητας σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο. Κατά μέσο όρο, ένας ασθενής με μεταστατική νόσο θα βιώσει μια επιπλοκή από τον σκελετό με συχνότητα κάθε 3 έως 6 μήνες. Οι επιπλοκές αυτές αναλύονται παρακάτω.

3.3.1 Άλγος

Οι οστικές μεταστάσεις είναι η πιο κοινή αιτία στα πλαίσια της καρκινικής νόσου που σχετίζεται με τον πόνο. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί του πόνου είναι ελάχιστα κατανοητοί αλλά πιθανώς περιλαμβάνουν την προκαλούμενη από τον όγκο οστεόλυση, την παραγωγή αυξητικών παραγόντων και κυτοκινών, την άμεση διήθηση των νεύρων, τη διέγερση των ιοντικών διαύλων, και την τοπική ιστική παραγωγή ενδοθηλινών. Παρά το γεγονός ότι ~80% των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του μαστού αναπτύσσουν οστεολυτικές οστικές μεταστάσεις, περίπου τα δύο τρίτα αυτών τη βιώνουν ανώδυνα. Οι διαφορετικές θέσεις των οστικών μεταστάσεων σχετίζονται με διαφορετικά κλινικά σύνδρομα [7].

- Παθοφυσιολογία μεταστατικού πόνου:

Ο πόνος μπορεί να προέρχεται απευθείας από το οστό και να οφείλεται σε μικροκατάγματα, αυξημένη πίεση στο ενδοστικό τμήμα, παραμόρφωση του περιοστέου. Μπορεί να προέρχεται επίσης από την πίεση νευρικών ριζών (ειδικά σε συνδυασμό με την καθίζηση σπονδύλων), ή από τον συνοδό μυϊκό σπασμό στην μεταστατική περιοχή. Αντίθετα από το περιόστεο και τα αιμοφόρα αγγεία, ο φλοιός και ο μυελός δεν έχουν νευρικές απολήξεις, οπότε ο πόνος προκύπτει από τον ερεθισμό της περιοστικής και ενδοστικής περιοχής. Η παραμόρφωση του περιοστέου μπορεί να προκύψει από την αύξηση του μεγέθους της καρκινικής μάζας, ή από την ανάπτυξη φλεγμονώδους οιδήματος γύρω από την βλάβη. Βέβαια, μία προκληθείσα μείωση στην μάζα του καρκίνου κατόπιν θεραπευτικής παρέμβασης δεν οδηγεί πάντα σε κλινική υποχώρηση του άλγους, και αντίστοιχα η παραμόρφωση του περιόστεου μπορεί να είναι ασυμπτωματική (π.χ. σε περίπτωση ανευρυσματικής οστικής κύστης όπου υπάρχει βραδεία και σταδιακή αύξηση του μεγέθους αυτής). Ένας άλλος σημαντικός μηχανισμός στην πρόκληση οστικού άλγους είναι η απελευθέρωση διαμεσολαβητών που διεγείρουν τη μεταφορά των αλγαισθητικών ερεθισμάτων από τις περιφερικές απολήξεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα, αλλά προκαλούν επίσης οίδημα και διάταση. Οι μεσολαβητές αυτοί είναι αμίνες, πεπτίδια, προσταγλανδίνες, λιπαρά οξέα, και το κάλιο [9].

3.3.2 Υπερασβεστιαιμία

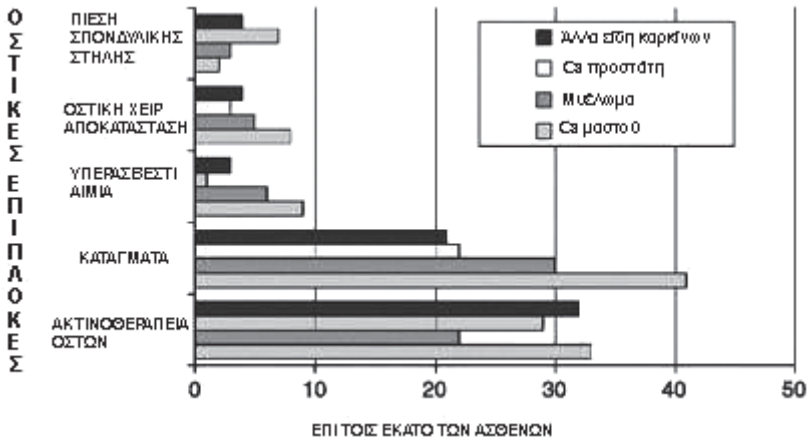
Η υπερασβεστιαιμία είναι αποτέλεσμα της καταστροφής των οστών λόγω οστεολυτικών εστιών. Η έκκριση χυμικών και παρακρινικών παραγόντων από τα καρκινικά κύτταρα διεγείρει την οστεοκλαστική δραστηριότητα και τον πολλαπλασιασμό, και υπάρχει σημαντική αύξηση στους δείκτες οστικού μεταβολισμού. Εκσεσημασμένη υπερασβεστιαιμία χρήζει άμεσης αντιμετώπισης λόγω επιπλοκών από άλλα συστήματα.

3.3.3 Υπερασβεστιαιμία

Οι οστικές μεταστάσεις μειώνουν την αντοχή του οστού. Αρχικά προκαλούνται μικρορωγμές, που προκαλούν πόνο και στη συνέχεια κατάγματα που είναι πιο συχνά στις πλευρές και τους σπονδύλους. Τα κατάγματα είναι συχνά στις λυτικές εστίες σε οστά που υφίστανται μεγάλες καταπονήσεις και η συχνότητά τους αυξάνεται όταν υπάρχει βλάβη ταυτόχρονα στο φλοιώδες και σπογγώδες οστό. Το κάταγμα ενός μακρού οστού ή η επισκληρίδιος επέκταση του όγκου στη σπονδυλική στήλη προκαλούν την μεγαλύτερη αναπηρία. Δεδομένου ότι το κάταγμα μακρών οστών έχει καταστροφικές συνέπειες για την ποιότητα της ζωής του ασθενούς, έχουν γίνει προσπάθειες για την προληπτική χειρουργική επέμβαση μιας ύποπτης θέσης κατάγματος. Κάποια ακτινολογικά χαρακτηριστικά μπορεί να προβλέψουν το επικείμενο κάταγμα, όπως όταν οι βλάβες είναι μεγάλες, κατά κύριο λόγο λυτικές, και διαβρώνουν τον φλοιό [7].

3.3.4 Συμπίεση του νωτιαίου μυελού ή της ιππουρίδας

Η συμπίεση του νωτιαίου μυελού είναι μία επείγουσα κατάσταση που χρειάζεται άμεση παρέμβαση και αντιμετώπιση. Ο πόνος, με τον οποίο εμφανίζεται, είναι εντοπισμένος στην υπερκείμενη περιοχή του όγκου, και συχνά επιδεινώνεται με τις κινήσεις που αυξάνουν την ενδοκοιλιακή πίεση (βήχας, φτένισμα, κ.λπ.). Ο πόνος είναι χειρότερος τη νύχτα, κάτι που τον διαχωρίζει από τον πόνο της κακοήθειας, και μπορεί να έχει χαρακτηριστικά πίεσης των νευρικών ριζών, δηλ να επεκτείνεται σε ένα άκρο, ή κατά μήκος των θωρακικών νεύρων, ή της άνω κοιλίας. Η αδυναμία και η παράλυση μπορεί να συνοδεύουν τον πόνο και εμφανίζονται στους περισσότερους ασθενείς. Οι απώτερες εκδηλώσεις μπορεί να περιλαμβάνουν αιμωδίες και απώλεια αισθητικότητας μακριά από το σημείο της βλάβης. Η κατακράτηση



Εικ. 3. Στον πίνακα φαίνεται ότι από διάφορα είδη καρκίνων, ο καρκίνος του μαστού ευθύνεται για τα μεγαλύτερα ποσοστά των σκελετικών επιπλοκών που αναφέρθηκαν παραπάνω [11].

των ούρων, ή η ακράτεια καθώς και η σεξουαλική δυσλειτουργία είναι καθυστερημένες εκδηλώσεις. Βλάβες στο επίπεδο της ιππουρίδας, μπορεί να εκδηλωθούν με δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού, της ουροδόχου κύστης, του ορθού, και των γεννητικών οργάνων. Σε μία αναδρομική ανάλυση 70 ασθενών με συμπίεση νωτιαίου μυελού στα πλαίσια μεταστατικού καρκίνου μαστού, το πιο συχνό σύμπτωμα ήταν η κινητική αδυναμία (96%), ακολουθούμενη από τον πόνο (94%), διαταραχές αισθητικότητας (79%), και διαταραχές της λειτουργίας του σφιγκτήρα (61%). Στην ίδια μελέτη, το 96% των ασθενών που ήταν περιπατητικοί πριν την θεραπεία που έλαβαν, διατήρησαν την κινητική τους ικανότητα, ενω το 45% αυτών που δεν μπορούσαν να περπατήσουν ανέκτησαν την ικανότητα αυτή μετά την θεραπευτική παρέμβαση, δηλ. την ακτινοθεραπεία ή το χειρουργείο. Ο μέσος χρόνος επιβίωσης ήταν 4 μήνες και ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας ήταν η κινητική ικανότητα μετά τη θεραπεία. Τα δεδομένα αυτά οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η έγκαιρη διάγνωση και παρέμβαση συμβάλουν στην ποιότητα και τη διάρκεια ζωής [7].

3.3.5 Αστάθεια σπονδυλικής στήλης

Ο πόνος της ραχιαίας περιοχής είναι συχνό σύμπτωμα σε προχωρημένη νόσο, και στο 10% των περιπτώσεων οφείλεται στην αστάθεια της ΣΣ. Ο πόνος είναι μηχανικής προέλευσης και βελτιώνεται στην ακινησία. Η χειρουργική αποκατάσταση της σταθερότητας της ΣΣ συνιστάται για την ανακούφιση του άλγους αλλά χρειάζεται κατάλληλη επιλογή των ασθενών λόγω της μεγάλης θνητότητας του χειρουργείου [7].

3.3.6 Μυοπάθεια

Μία σημαντική συννοσηρότητα των οστικών μεταστάσεων είναι η μυική αδυναμία και το αίσθημα κόπωσης που συνδέονται με την καχεξία του καρκίνου. Η καχεξία είναι ένα συχνό παρανεοπλασματικό σύνδρομο που συνδέεται με σοβαρό υπερκαταβολισμό εξαιτίας της απώλειας τόσο λίπους όσο και άλιπης μάζας σώματος. Παρόλο που παράγοντες όπως η ηλικία καθώς και οι χορηγούμενες χημειοθεραπείες σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο, δεν επιτρέπουν την εκτίμηση της επίπτωσης της μυικής αδυναμίας της κακοήθειας, έχει παρατηρηθεί σαφώς ότι πρόκειται για ένα πολύ συχνό κλινικό σύμπτωμα [10].

3.4 Είδη οστικών μεταστάσων

Υπάρχουν δύο ειδών οστικές μεταστάσεις, οι οστεολυτικές όπου η καταστροφή του οστού είναι η κυρίαρχη διαταραχή, και οι οστεοβλαστικές όπου κυριαρχεί η οστική παραγωγή. Στο 80% των ασθενών με καρκίνο του μαστού και οστικές μεταστάσεις, αυτές είναι οστεολυτικές [12].

3.4.1 Οστεολυτικές μεταστάσεις

Η καταστροφή του οστού από τον όγκο προκαλείται από την αύξηση του αριθμού των οστεοκλαστών που προκαλούν τα καρκινικά κύτταρα κι όχι από τα ίδια τα κύτταρα του όγκου. Τα καρκινικά κύτταρα παράγουν ουσίες που είτε απευθείας αυξάνουν τον αριθμό των οστεοκλαστών στην περιοχή γύρω από τον όγκο είτε αυξάνουν την έκφραση του παράγοντα RANKL. Στις περισσότερες οστεολυτικές μεταστάσεις, υπάρχει μία περιοχή αύξησης της οστικής παραγωγής, έτσι ώστε να δημιουργείται μία κυκλική περιοχή σαν δαχτυλίδι που περιβάλλει την οστεολυτική εστία. Η διαδικασία δημιουργίας οστεολυτικών μεταστάσεων αποτελεί έναν φαύλο κύκλο καθώς πολλές ουσίες παράγονται από τα κύτταρα του όγκου που προκαλούν καταστροφή του οστού, και αντίστροφα η αυξημένη οστική απορρόφηση οδηγεί στην απελευθέρωση παραγόντων που με τη σειρά τους ευνοούν την ανάπτυξη των κυττάρων

του όγκου. Ένας άλλος μηχανισμός οστικής καταστροφής όσον αφορά στον καρκίνο του μαστού, είναι η παραγωγή της PTHrp που παράγεται από τα καρκινικά κύτταρα του μαστού, όπως περιγράφηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, και αυξάνει τον αριθμό και τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών, οδηγώντας σε αυξημένη οστική απορρόφηση [12].

3.4.2 Οστεοβλαστικές μεταστάσεις

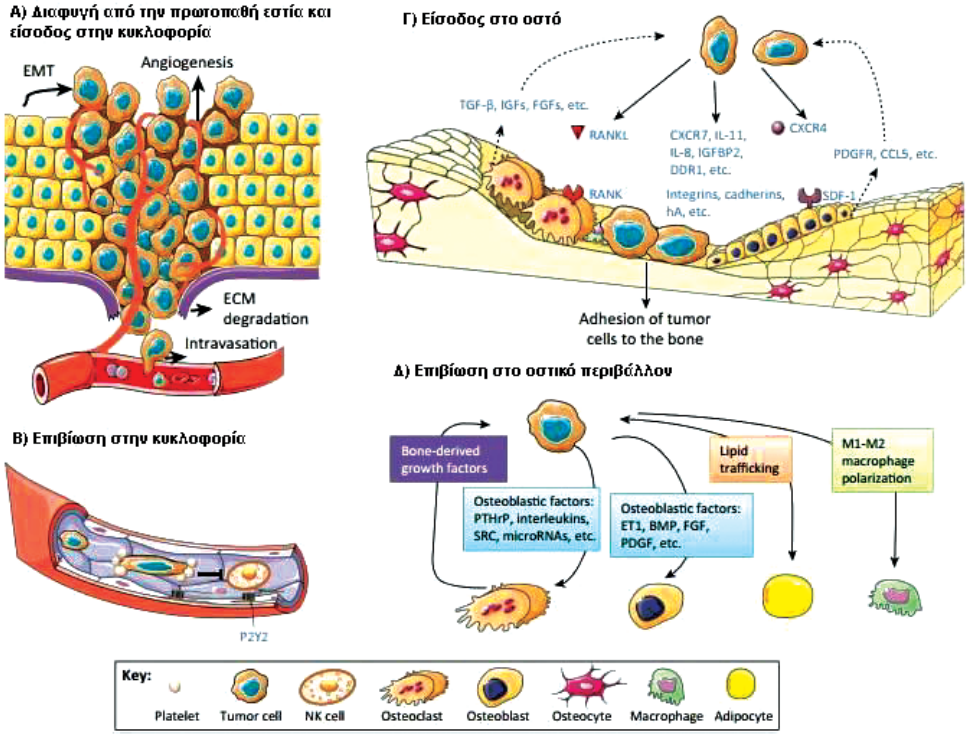
Οι μηχανισμοί πρόκλησης αυξημένης οστικής παραγωγής στις οστεοβλαστικές μεταστάσεις δεν έχουν ακόμα πλήρως περιγραφεί. Ο παράγοντας που εμπλέκεται στις οστεοβλαστικές μεταστάσεις στον καρκίνο του μαστού είναι η ενδοθηλίνη-1 που έχει δειχθεί ότι προάγει την ανάπτυξη των οστεοβλαστών. Τα επίπεδα της ενδοθηλίνης-1 στον ορό είναι αυξημένα σε ασθενείς με οστεοβλαστικές μεταστάσεις σε έδαφος καρκίνου προστάτη. Είναι ακόμα άγνωστο το αν προηγείται μια διαδικασία οστεόλυσης πριν από την ανάπτυξη οστεοβλαστικών εστιών [12,13].

3.5 Μοριακοί μηχανισμοί οστικών μεταστάσεων

Η εξέλιξη της διαδικασίας της μετάστασης περιλαμβάνει πολλά και πολύπλοκα μονοπάτια. Τα καρκινικά κύτταρα αποσπώνται από τον πρωτοπαθή όγκο και εισέρχονται στην συστηματική κυκλοφορία, διαλάθουν του ανοσοποιητικού συστήματος, και προσκολλώνται στα τριχοειδή αγγεία του μυελού των οστών προκαλλώντας την εξαγγείωσή τους εντός του μυελού. Τα καρκινικά κύτταρα στο οστό αρχικά δημιουργούν μικρομεταστάσεις που μπορούν είτε να εξελιχθούν σε μεταστατικές μάζες είτε να παραμείνουν αδρανείς για μεγάλο διάστημα πρωτού να ενεργοποιηθούν στο οστικό περιβάλλον. Και στις δύο περιπτώσεις τα καρκινικά κύτταρα ευοδώνουν στα στρωματικά κύτταρα του οστού την ανάπτυξη μίας προμεταστατικής περιοχής μέσω έκκρισης διάφορων παραγόντων, στην οποία θα αναπτυχθούν και θα πολλαπλασιαστούν περαιτέρω τα κύτταρα του όγκου. Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν την οστεοποντίνη (OPN) που προάγει την μετανάστευση των κυττάρων του μυελού στο οστό καθώς και τον πολλαπλασιαμό των καρκινικών κυττάρων, την ηπαρινάση (HPSE), που δρα στο εξωκυττάριο μειώνοντας το μήκος της αλυσίδας της θειϊκής ηπαρίνης οδηγώντας σε αυξημένη οστική απορρόφηση, και την PTHrP, που επίσης προάγει την οστική απορρόφηση. Πρόσφατα έχει δειχθεί ότι το συμπαθητικό νευρικό σύστημα μπορεί να διεγείρει τα στρωματικά κύτταρα και έτσι να ενισχύσει τη διαδικασία της μετάστασης του όγκου. Τα καρκινικά κύτταρα επίσης εκφράζουν παράγοντες που συμβάλουν στην περαιτέρω διείσδυση στο οστικό περιβάλλον. Για παράδειγμα η avb3 ιντεγκρίνη προάγει την πρόσφυση των καρκινικών κυττάρων στο οστό και συνεπικουρεί με την οστική σιαλοπρωτεΐνη και την μεταλλοπρωτεϊνάση (MMP)-2 για την προώθηση του αποικισμού των κυττάρων του όγκου στο οστό. Παρόμοια δράση έχει και ο παράγοντας chemokine CXC ligand 12 (CXCL12, γνωστός και ως stromal cell-derived factor 1 (SDF-1)) που προσελκύει τα αιμοποιητικά στρωματικά κύτταρα και εκφράζεται στις οστεοβλάστες και τα στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών. Η έκφραση του υποδοχέα του CXC receptor 4 (CXCR4) στα καρκινικά κύτταρα παίζει σημαντικό ρόλο στην μετάσταση αυτών στο οστό. Επιπλέον οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των CXCL12 και CXCR4 στο οστικό περιβάλλον οδηγούν σε αυξημένη έκφραση της avb3 ιντεγκρίνης, συμβάλλοντας σε περαιτέρω ενίσχυση της διαδικασίας της μετάστασης. Ο παράγοντας CXCR4 απομονώθηκε in vivo σε υψηλή συγκέντρωση σε αυτά τα καρκινικά κύτταρα του μαστού που είχαν μεγάλη πιθανότητα μετάστασης στα οστά. Οι Kang και συν. (2003) ανακάλυψαν επίσης ότι οι παράγοντες MMP-1, ιντερλευκίνη-11, και ο αυξητικός παράγοντας του συνδετικού ιστού (CTGF) εκφράζονται σε καρκινικά κύτταρα in vivo που εμφανίζουν μεγάλη πιθανότητα εξάπλωσης στα οστά. Οι IL-11 και MMP-1 διεγείρουν την οστική απορρόφηση αυξάνοντας την παραγωγή του RANK από τις οστεοβλάστες. Η αυξημένη έκφραση της MMP-1 καταστέλλει την έκφραση της οστεοπροτεγερίνης στις οστεοβλάστες, με αποτέλεσμα τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών. Ο παράγοντας RANK μεσολαβεί στην προκαλούμενη απο τις οστεοκλάστες οστική απορρόφηση και συμβάλει επίσης στη μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων στο οστό [13].

Η PTHrP που εκκρίνεται από τα καρκινικά κύτταρα του μαστού ήταν ο πρώτος παράγοντας που περιγράφηκε και συμβάλλει στη διαδικασία της οστικής καταστροφής. Επίσης ο παράγοντας TGF-b στο οστικό περιβάλλον βρέθηκε ότι προάγει την έκφραση της PTHrP από τα μεταστατικά κύτταρα του μαστού. Τα καρκινικά κύτταρα στο οστό εκφράζουν και COX-2 που ευνοεί την ανάπτυξη οστικών μεταστάσεων, όπως και τους οστεολυτικούς παράγοντες IL-8 και IL-11. Τα καρκινικά κύτταρα εκφράζουν επίσης μεταγραφικούς παράγοντες που ευνοούν την ανάπτυξή τους στα οστά, όπως οι GLI2, RUNX2 (runt-related transcription factor 2), HIF- 1a (hypoxia-inducible growth factor-1a), και προάγουν την οστεόλυση. Ο παράγοντας Jagged1 ενεργοποιεί το μονοπάτι Notch που διεγείρει την διαφοροποίηση των οστεοκλαστών και εκφράζεται επίσης στα καρκινικά κύτταρα [13].

Εν κατακλείδι, η δράση των καρκινικών κυττάρων στο οστό διαταράσει την ισορροπία της οστικής ανακατασκευής, προκαλλώντας την υπερίσχυση είτε της οστικής απορρόφησης είτε της οστικής παραγωγής. Στους περισσότερους μεταστατικούς καρκίνους μαστού προάγεται η παραγωγή των οστεοκλαστών. Αντίστροφα, μέσω της οστικής απορρόφησης απελευθερώνονται παράγοντες που με τη σειρά τους διεγείρουν την ανάπτυξη του όγκου και άρα την περαιτέρω οστεόλυση. Προκλινικά δεδομένα αποδεικνύουν ότι περιορίζοντας την οστική απορρόφηση προλαμβάνεται η επέκταση του όγκου στα οστά. Οι ανταγωνιστές των οστεοκλαστών απο-



Εικ. 4. Διαδικασία μετάστασης καρκινικών κυττάρων στα οστά, που περιλαμβάνει την είσοδο και την επιβίωση αυτών στην κυκλοφορία, την εξαγγείωση, την εγκατάσταση και τον πολλαπλασιασμό τους μέσα στο οστό. (Α) Στην πρωτοπαθή εστία, συμβαίνει η μετατροπή των καρκινικών κυττάρων από επιθηλιακά σε μεσεγχυματικά, η αγγειογένεση και η διάσπαση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, διαδικασίες οι οποίες επιτρέπουν την είσοδο των καρκινικών κυττάρων στην αιματογενή και λεμφογενή κυκλοφορία. (Β) Μετά την ενδαγγείωση, κάποια καρκινικά κύτταρα ξεφεύγουν των ΝΚ. (Γ) Κατά την αλληλεπίδραση μεταξύ παραγόμενων από τον όγκο παραγόντων και του μικροπεριβάλλοντος του οστού, τα καρκινικά κύτταρα εξαγγειώνονται και εγκαθίστανται στη θέση του οστού και του μυελού. (Δ) Στη συνέχεια τα καρκινικά κύτταρα αλληλεπιδρούν με τα κύτταρα του οστού, δηλ. τις οστεοκλάστες, οστεοβλάστες, λιποκύτταρα, μακροφάγα, και έτσι δημιουργούν αρχικά τις μικρομεταστάσεις [13].

τρέπουν την οστική απώλεια, και οι αντιοστεοπορωτικοί παράγοντες, οι OPG και RANKL ανταγωνιστές περιορίζουν την ανάπτυξη οστικών μεταστάσεων. Επίσης η ανάπτυξη ανταγωνιστών έναντι του TGF-b είναι ένας επιπλέον χρήσιμος μηχανισμός έναντι των οστικών μεταστάσεων πολλά υποσχόμενος [13] (Εικόνα 4).

3.6 Χρήση των δεικτών οστικού μεταβολισμού στην πρόβλεψη των σκελετικών επιπλοκών και των κλινικών συμπτωμάτων

Όπως περιγράφηκε παραπάνω, η μεταστατική οστική νόσος προκύπτει από την αλληλεπίδραση των καρκινικών κυττάρων με τα φυσιολογικά κύτταρα του οστού, και τη διέγερση της οστικής απορρόφησης από τις οστεοκλάστες. Οι επιπτώσεις των μεταστάσεων στην οστική λειτουργία μπορούν να αξιολογηθούν με τη βοήθεια των βιοχημικών δεικτών που προέρχονται από την αποδόμηση του κολλαγόνου τύπου 1, της κύριας δηλ. πρωτεΐνης του οστού. Η προκαλούμενη από τον όγκο οστεόλυση και η απώλεια της δομικής ακεραιότητας του οστού, και όχι η παραγωγή νέου οστού, προκαλούν οστικό πόνο, κατάγματα, και άλλες σκελετικές επιπλοκές.

Πρόσφατα δεδομένα αναδεικνύουν ότι ο κίνδυνος σκελετικών επιπλοκών στον καρκίνο μαστού είναι στενά συνδεδεμένος με τον ρυθμό οστικής απορρόφησης. Οι επιπλοκές αυτές δεν είναι συχνές όταν ο ρυθμός οστικής απορρόφησης είναι φυσιολογικός. Από τους ColemanR. και συν. (2006) μελετήθηκε το κατά πόσο η παρακολούθηση του δείκτη NTX των ούρων είναι χρήσιμη για την αναγνώριση ασθενών με υψηλό κίνδυνο οστικών επιπλοκών και αποδείχθηκε πράγματι αυτή η σχέση. Το όριο των 100 nmol/mmol του NTX ήταν κρίσιμο, καθώς πολύ περισσότερες επιπλοκές συνέβησαν σε ασθενείς με NTX ούρων >100 σε σχέση με αυτούς που είχαν NTX<100. Παρόμοια αποτελέσματα είχαν και μελέτες φάσης 3 όπου μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα του ζολενδρονικου οξέως σε μεταστατικούς ασθενείς. Αποδείχθηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα NTX είχαν ισχυρή προγνωστική αξία για τις σκελετικές επιπλοκές, την ανάπτυξη του όγκου στα οστά καθώς και τη θνητότητα των ασθενών αυτών, τόσο σε χορήγηση όσο και μη χορήγηση διφωσφονικών. Ανάλογη σχέση αποδείχθηκε και με την οστική αλκαλική φωσφατάση, δείκτης οστικής παραγωγής, αν και ο NTX είχε ισχυρότερη προγνωστική αξία [7].

Πίν. 1. Οι πρόσφατες κατευθηντήριες οδηγίες για την χρήση διφωσφονικών στον καρκίνο μαστού με οστικές μεταστάσεις. CT: αξονική τομογραφία, MR: μαγνητική τομογραφία, ZOL: ζολενδρονικό οξύ, IBA: ιμπανδρονάτη, PAM: παμινδρονάτη, CLO: κλοδρονάτη, DMB: denosumab [14].

	Πότε ξεκινάμε;	**Με ποιό διφωσφονικό;**	**Πότε σταματάμε;**
ASCO Κατευθυντήριες οδηγίες 2011	Καρκίνος μαστού + ακτινολογική εικόνα οστικής επέκτασης: • Οστεόλυση στην ακτινογραφία • ΠαθολογικήCT/MR ενδεικτική οστικής καταστροφής	• IV Παμιδρονάτη 90 mg κάθε 3-4 εβδομάδες ή • IV Ζολενδρονικό 4 mg κάθε 3-4 εβδομάδες ή • SC Ντενοσουμάμπη 120 mg κάθε 4 εβδομάδες	Μέχρι να υπάρξει σημαντική επιδείνωση στην συνολική κατάσταση του ασθενούς
Κατευθυντήριες οδηγίες International Expert Panel 2008	Καρκίνος μαστού και ακτινολογική εικόνα οστικής μετάστασης ακόμα και επί απουσίας συμπτωμάτων	Νιτρώδη διφωσφονικά • Προτιμάται η IV οδός (Ζολενδρονικό, Ιμπαδρονάτη, Παμιδρονάτη) • PO για όσους δεν έχουν πρόσβαση στο νοσοκομείο (Κλοδρονάτη, ιμπαδρονάτη)	Διάρκεια θεραπείας για πάνω από δύο χρόνια εξατομικεύοντας, δεν θα πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία σε εμφάνιση σκελετικών επιπλοκών

3.7 Θεραπεία και πρόληψη οστικών επιπλοκών των μεταστάσεων

3.7.1 Διφωσφονικά

Τα διφωσφονικά είναι τα φάρμακα εκλογής για τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης σκελετικών επιπλοκών, για την αντιμετώπιση του οστικού άλγους και για την υπερασβεστιαιμία της κακοήθειας. Η συμβολή των διφωσφονικών έναντι των σκελετικών επιπλοκών του μεταστατικού καρκίνου μαστού έχει μελετηθεί εκτενώς και έχει αποδειχθεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Δεδομένα από 19 μελέτες (συστηματική ανασκόπηση-Cochrane 2012) και 6646 ασθενείς αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα τόσο των ενδοφλεβίων (ζολενδρονικό οξύ 4 mg, παμινδρονάτη 90 mg, ιμπανδρονάτη 6 mg) όσο και των από του στόματος διφωσφονικών (ιμπανδρονάτη, κλοδρονάτη) έναντι των μεταστατικών σκελετικών επιπλοκών [14]. Σε μία μεγάλη πολυκεντρική διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη από τους Rosen και συν. (2001) αποδείχθηκε ότι το ζολενδρονικό οξύ σε δοσολογία 4 mg/3-4 εβδομάδες ενδοφλεβίως έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με την παμιδρονάτη (90 mgIV/3-4 εβδομάδες) για δύο χρόνια, ενώ το ζολενδρονικό σε δοσολογία 8 mg έχει περισσότερες παρενέργειες ως προς την νεφρική λειτουργία. Σε οστεολυτικές μεταστάσεις ασθενών με καρκίνο μαστού το ζολενδρονικό προκάλεσε σημαντική αύξηση της επιβίωσης, καθώς και μείωση της συχνότητας εμφάνισης της πρώτης σκελετικής επιπλοκής σε σχέση με την παμινδρονάτη. Σε μία πρόσφατη μελέτη φάσης III (ZICE), το ζολενδρονικό φάνηκε ότι ήταν πιο αποτελεσματικό έναντι της ιμπανδρονάτης στη μείωση της συχνότητας των σκελετικών συμβαμάτων [14].

3.7.1.1 Πότε πρέπει να γίνεται η έναρξη της θεραπείας

Οι Rosen και συν. (2001) έδειξαν ότι οι ασθενείς που είχαν ήδη υποστεί μια σκελετική επιπλοκή, είχαν αυξημένο κίνδυνο επανεμφάνισης του συμβάντος, οπότε η έναρξη θεραπείας έγκαιρα πριν την εμφάνιση επιπλοκής είναι απαραίτητη. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ASCO (American Society of Clinical Oncology), της NBOCC (Cancer Australian National Breast and Ovarian Cancer Center), και του IEP (International Expert Panel), συστήνεται έναρξη διφωσφονικών όταν εμφανίζεται η πρώτη ακτινολογική εικόνα οστικής μετάστασης. Η ενδεδειγμένη δοσολογία για το ζολενδρονικό είναι 4 mg κάθε 3-4 εβδομάδες. Τα διφωσφονικά αποδείχθηκαν αποτελεσματικά και για την αντιμετώπιση του οστικού άλγους στους ασθενείς αυτούς, και ειδικά το ζολενδρονικό.

Αν και τα διφωσφονικά αποδείχθηκε ότι μειώνουν την επίπτωση και τη συχνότητα εμφάνισης των σκελετικών επιπλοκών δεν επηρεάζουν την επιβίωση των ασθενών με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις [14] (Πίνακας 1).

3.7.2 Denosumab

Το denosumab έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί ισχυρότερη καταστολή της διαδικασίας της οστικής ανακατασκευής από το ζολενδρονικό σε ομάδες καρκινοπαθών ασθενών όπως σε ασθενείς με καρκίνο μαστού. Οι Stopeck και συν. (2010) απέδειξαν ότι η χορήγηση 120 mg denosumab κάθε 4 εβδομάδες συνέβαλε σημαντικά στην καθυστέρηση εμφάνισης σκελετικών συμβαμάτων σε σύγκριση με το ζολενδρονικό. Παρόμοια αποτελέσματα είχαν και άλλες μελέτες (Cochrane μετα-ανάλυση 2012) όπου το denosumab φάνηκε πιο αποτελεσματικό από το ζο-

λενδρονικό. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την μεγαλύτερη ευκολία χορήγησης του denosumab καθώς και την μικρότερη νεφροτοξικότητα σε σχέση με το ζολενδρονικό, έχουν συμβάλει στην διαμόρφωση των οδηγιών από την ASCO έτσι ώστε να προτείνεται το denosumab σαν θεραπεία πρώτης γραμμής για τον μεταστατικό καρκίνο μαστού.

Όσον αφορά στην αντιμετώπιση του οστικού άλγους, στη μελέτη των Stopeck και συν. (2010) ενώ το denosumab καθυστέρησε την εμφάνιση του άλγους συγκριτικά με το ζολενδρονικό, ο μέσος χρόνος που χρειάστηκε για την υποχώρηση του πόνου ήταν παρόμοιος μεταξύ των δύο θεραπειών [14].

Συμπερασματικά για τον καρκίνο μαστού με οστικές μεταστάσεις ανεξαρτήτως αν είναι ή όχι συμπτωματικές συνιστώνται το ζολενδρονικό οξύ ή το denosumab.

3.7.3 Νεότεροι παράγοντες και μελλοντικές προοπτικές

Υπάρχει μία σειρά παραγόντων σε πειραματικά στάδια που μπορεί να αναστέλλουν τη διαδικασία του οστεολυτικού φαύλου κύκλου και άρα τη διαδικασία εξέλιξης των οστικών μεταστάσεων. Τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του TGF-β ή οι αποκλειστές της τυροσινικής κινάσης (TKI) αναστέλλουν την επέκταση καρκινικών μαστικών κυττάρων στα οστά σε ζωικά μοντέλα (ποντίκια).

Ο παράγοντας Scr (non-receptor tyrosine kinase) έχει συσχετιστεί με την πρόκληση οστικών μεταστάσεων σε καρκίνο μαστού. Το Dasatinib είναι ένας αποκλειστής του Scr και έχει αποδειχθεί in vivo ότι αναστέλει τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών, και μειώνει ραγδαία τα επίπεδα του ασβεστίου. Μελέτες φάσης I και II βρίσκονται σε εξέλιξη προκειμένου να αποδείξουν την αποτελεσματικότητά του σε συνδυασμό με το ζολενδρονικό έναντι των οστικών μεταστάσεων. Το Saracatinib μελετάται επίσης για παρόμοιο τρόπο δράσης.

Το Wnt μονοπάτι παίζει σημαντικό ρόλο στην οστεοβλαστογένεση, και η παραγωγή μιας πρωτεϊνης της Dkk1, μέσω αυτού του μονοπατιού, βρέθηκε ότι σχετίζεται με τις οστεολυτικές μεταστάσεις, και γι αυτό το λόγο μελετάται ένα αντίσωμα έναντι της Dkk1, το BHQ880. Άλλοι παράγοντες που βρίσκονται υπό μελέτη είναι οι αναστολείς της καθεψίνης Κ και οι ανταγωνιστές του CXCR4.

Οι μελέτες αυτές θα δώσουν τη δυνατότητα στην ανάπτυξη καινούριων θεραπειών αλλά και συνδυασμού νέων με παλαιότερων με στόχο την εξατομίκευση της θεραπείας [14].

3.8 Πρόληψη οστικών μεταστάσεων σε προχωρημένο καρκίνο μαστού χωρίς οστική συμμετοχή

Όσον αφορά στο αν θα πρέπει να χορηγούνται διφωσφονικά προκειμένου να προλαμβάνονται οι οστικές μεταστάσεις σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο μαστού χωρίς οστική συμμετοχή, δεν υπάρχουν μελέτες που να υποστηρίζουν με αξιοπιστία την χορηγησή τους στους ασθενείς αυτούς, άρα προς το παρόν δεν ενδείκνυνται [14].

4. Καρκίνος μαστού-ακτινοθεραπεία και οστική νόσος

4.1 Εισαγωγή

Η χρήση της ιονίζουσας ακτινοβολίας τα τελευταία χρόνια έχει συμβάλει αποτελεσματικά στη μείωση της θνητότητας σε ασθενείς με καρκίνο. Παράλληλα με αυτήν την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης των καρκινοπαθών ασθενών λαμβάνει όλο και μεγαλύτερο έδαφος η μελέτη των ανεπιθύμητων επιδράσεων της ακτινοβολίας στον υγιή ιστό που ακτινοβολείται μαζί με το νεοπλασματικό [15]. Η εφαρμογή ακτινοβολίας στους ιστούς μπορεί να έχει τις παρακάτω παρενέργειες: 1) άμεσο ή απώτερο κυτταρικό θάνατο, 2) κυτταρική βλάβη με επακόλουθη επιδιόρθωση αυτής, 3) παθολογική επιδιόρθωση με ανάπτυξη νεοπλασματικού ιστού [16].

4.2 Κατάγματα οστών σε ακτινοβοληθείσες περιοχές

Οι σκελετικές επιδράσεις, ιδιαιτέρως τα κατάγματα ισχίου αντιπροσωπεύουν σοβαρές μακροπρόθεσμες παρενέργειες της ακτινοβολίας. Η εκ παραδρομής ακτινοβόληση του υγιούς οστίτη ιστού δεν είναι αμελητέα εφόσον η δόση της ακτινοβολίας που απορροφάται από τον ιστό που βρίσκεται κοντά στον όγκο είναι σημαντική. Η πρόοδος που έχει σημειωθεί με τις πρόσφατες χειρουργικές μεθόδους, τη χορήγηση χημειοθεραπείας, και η σύγχρονη βελτιωμένη χρήση της ακτινοβολίας έχουν συμβάλει στον περιορισμό της δόσης που απορροφάται από τα γειτονικά υγιή οστά. Παρόλα αυτά τα κατάγματα που συμβαίνουν σε ακτινοβοληθείσες περιοχές, όπως το ισχίο και η ΣΣ, παραμένουν σημαντική αιτία νοσηρότητας. Τα αυξημένα ποσοστά καταγμάτων συνεπεία ακτινοβολίας έχουν καταγραφεί εδώ και πολλά χρόνια στη βιβλιογραφία αλλά τελευταία γίνεται προσπάθεια να καταγραφούν οι μηχανισμοί αυτών. Η πρώιμη οστική απώλεια που προκαλείται από την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών κατά την ακτινοβόληση οδηγεί στη μείωση της αγγείωσης και της οστικής παραγωγής. Η προκαλούμενη από την ακτινοβολία οστεοπόρωση, και η αύξηση του καταγματικού κινδύνου, προκαλούνται από μία γρήγορη αλλά παροδική περίοδο οστικής απορρόφησης, που ακολουθείται από μακροπρόθεσμη καταστολή της οστικής ανακατασκευής που τελικά εμποδίζει την ανάκτηση της χαμένης οστικής μάζας.

Το αυξημένο ποσοστό παθολογικών καταγμάτων σχετίζεται σημαντικά με την απορροφούμενη δόση ακτινοβολίας στην περιοχή του κατάγματος ή κοντά σε αυτή. Οι ασθενείς με καρκίνο μαστού που λαμβάνουν ακτινοθεραπεία εμφανίζουν κατάγματα πλευ-

ρών σε ποσοστά που ποικίλουν από 1,8% μέχρι 19%. Η συστηματική ή μη στοχευμένη ακτινοβολία μπορεί επίσης να έχει επιδράσεις στην υγεία των οστών [16] (Εικόνα 5).

4.2.1 Επιδράσεις στο θωρακικό κλωβό και τις πλευρές

Στην περίπτωση ακτινοθεραπείας για καρκίνο μαστού, οι συνήθεις σκελετικές περιοχές που βλάπτονται είναι ο θώρακας και συγκεκριμένα οι πλευρές, οι κλείδες και τα οστά της ωμοπλάτης. Τα κατάγματα των πλευρών αναδεικνύονται τυχαία κατά την παρακολούθηση των ασθενών και συνήθως είναι πολλαπλά, στις ανώτερες πλευρές, τόσο στο πρόσθιο όσο και στο οπίσθιο τμήμα τους.

Συχνά, η πρώτη ένδειξη είναι η αιφνίδια αλλαγή στο περίγραμμα του οστού χωρίς εμφανή γραμμή κατάγματος. Τα άκρα των οστών μπορεί να παρουσιάζουν εμφανείς εστίες οστικής απορρόφησης, και συγχρόνως μπορεί να υπάρχουν εστίες αυξημένης οστικής πυκνότητας λόγω της προσπάθειας επιδιόρθωσης. Τα κατάγματα της κλείδας συχνά συσχετίζονται με τα κατάγματα των πλευρών και της ωμοπλάτης, και είναι συνήθως ασυμπτωματικά εκτός αν συνοδεύονται από εξέλκωση των υπερκείμενων μαλακών μορίων ή από λοίμωξη. Στον ώμο, η ακτινολογική εικόνα της επίδρασης της ακτινοβολίας εμφανίζεται αργά, συνήθως 7-10 χρόνια μετά. Οστεοπόρωση, οστική απορρόφηση και ίσχαιμος νέκρωση μπορεί να παρατηρηθούν, με τα παθολογικά κατάγματα συχνά να επιπλέκονται από ανεπαρκή επιδιόρθωση και οστική απορρόφηση στην καταγματική περιοχή [15,16].

4.3 Επιδράσεις της ακτινοβολίας στα κύτταρα του οστού

4.3.1 Επιδράσεις στις οστεοβλάστες

Η καταστροφή των οστεοβλαστών είναι ο κύριος μηχανισμός της μείωσης της οστικής μάζας που προκαλεί η ακτινοβολία. Η συνολική μείωση στον αριθμό και τη δράση των οστεοβλαστών σε συνδυασμό με τη μειωμένη παραγωγή οστεοειδούς φαίνεται να παίζει κυρίαρχο ρόλο. Δεδομένα από in vivo και in vitro μελέτες αποδεικνύουν τη διαταραχή της οστικής παραγωγής, που οφείλεται στη μείωση του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των οστεοβλαστών, στην αυξημένη απόπτωση αυτών και τη μείωση της παραγωγής κολλαγόνου. Έχουν επίσης παρατηρηθεί μειωμένα επίπεδα του παράγοντα RUNX2 (runt-related transcription factor 2) σε καλλιέργειες οστεοβλαστών που έχουν υποστεί διέγερση με την πρωτεΐνη BMP-2 (bone morphogenic protein-2), μετά από ακτινοβολία. Τα επίπεδα mRNA του παράγοντα RANKL στους οστεοβλάστες τείνουν να αυξηθούν μετά από ακτινοβολία με πρωτόνια, και τα προγονικά κύτταρα των οστεοβλαστών εμφανίζονται κατεστραμμένα. Η ικανότητα σχηματισμού αποικιών των μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων μειώνεται όπως και ο ολικός αριθμός τους, και αυτό ενδεχομένως να αποδίδεται στο οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την ακτινοβολία. Βέβαια είναι σημαντικό να τονιστεί ότι κάποιοι μελετητές έχουν δείξει ότι τα κύτταρα αυτά δεν μειώνονται στο ακτινοβοληθέν οστό, αλλά θεωρούν ότι η βλάβη συμβαίνει μεταγενέστερα, όταν καταστέλλεται πλήρως η διαφοροποίηση των οστεοβλαστών. Η δόση της ακτινοβολίας που απαιτείται για το θάνατο των οστεοβλαστών είτε άμεσα είτε καθυστερημένα είτε για την βλάβη του πολλαπλασιασμού τους είναι 3,000 cGy, ενώ με δόση 5,000 cGy συμβαίνει άμεσος κυτταρικός θάνατος [16].



Εικ. 5. Ακτινογραφία κατ΄ώμου άρθρωσης μετά από 22 χρόνια εφαρμογής ακτινοβολίας για καρκίνο μαστού. Φαίνεται να έχουν επηρεαστεί όλα τα οστά του ώμου, και υπάρχει έντονη οστική απορρόφηση γύρω από την περιοχή κατάγματος του βραχιονίου [15].

4.3.2 Επιδράσεις στα οστεοκύτταρα

Παρόλο που οι επιδράσεις της ακτινοβολίας στα οστεοκύτταρα παραμένουν ασαφείς, τα δεδομένα που υπάρχουν δείχνουν ότι τα κύτταρα αυτά δεν είναι τόσο ακτινοευαίσθητα όπως οι οστεοβλάστες. Πειράματα σε ποντίκια και αρουραίους δείχνουν ότι τα οστεοκύτταρα διατηρούν τη βιωσιμότητά τους για πολλούς μήνες μετά από έκθεση. Παρόλα αυτά άλλες μελέτες έχουν αποκαλύψει μείωση των οστεοκυττάρων στο ακτινοβοληθέν οστό.

«Θάνατος» οστεοκυττάρων έχει διαπιστωθεί στο φλοιώδες πεταλοειδές και αβερσιανό οστό των γνάθων πιθήκων όταν ακτινοβολήθηκαν με 45 Gy. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι ο αριθμός των οστεοκυττάρων εντός του δοκιδωτού οστού δεν επηρεάστηκε [16].

4.3.3 Επιδράσεις στις οστεοκλάστες

Οι έρευνες της τελευταίας δεκαετίας έχουν αποκαλύψει το σημαντικό ρόλο που παίζουν οι οστεοκλάστες στην πρόκληση της οστεοπόρωσης από ακτινοβολία, η οποία οδηγεί σε αύξηση του αριθμού και της δραστηριότητας των οστεοκλαστών μέσα στις πρώτες ημέρες μετά την έκθεση. Ο αριθμός

των οστεοκλαστών όπως και η δραστηριότητά τους αυξάνονται σε πειραματόζωα μέσα στις 3 πρώτες μέρες μετά την έκθεση. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε σημαντική απορρόφηση και απώλεια οστού μέσα στην πρώτη εβδομάδα της θεραπείας. Η αρχική αύξηση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας μπορεί να ακολουθείται από μία παρατεταμένη μείωση. Η μείωση τόσο της οστικής παραγωγής όσο και της απορρόφησης καταστέλλουν την οστική ανακατασκευή και έτσι οδηγούν σε βλάβη των ιδιοτήτων του οστίτη ιστού, όπως έχει περιγραφεί στα πειραματόζωα. Σαν μακροπρόθεσμη παρενέργεια, ο συνδυασμός μιας πρώιμης αλλά οξείας αύξησης της οστεοκλαστικής δραστηριότητας που ακολουθείται από παρατεταμένη μείωση της οστικής παραγωγής θέτουν σε κίνδυνο τη δομική ακεραιότητα του οστού, με συνέπεια την αύξηση του καταγματικού κινδύνου [16].

4.4 Επιδράσεις της ακτινοβολίας στο αγγειακό δίκτυο

Η βλάβη που προκαλεί η ακτινοβολία στο οστό είχε συσχετιστεί από παλιές μελέτες με βλάβες του αγγειακού δικτύου. Αργότερα, το γεγονός αυτό αποδόθηκε στην μείωση της αγγείωσης του οστού. Αυτή η αγγειακή καταστροφή χαρακτηρίζεται από τη διόγκωση και το σχηματισμό κενοτοπίων στα ενδοθηλιακά κύτταρα του οστού. Επιπλέον, συνδετικός ιστός εναποτίθεται στον μυελό των οστών. Ο έσω χιτώνας υφίσταται ίνωση, παράλληλα με την αντικατάσταση των λείων μυικών ινών των αγγείων από ένα υλικό που ομοιάζει με υαλοειδές. Αυτές οι αλλαγές οδηγούν σε περιορισμό του αυλού των αγγείων, μείωση της ροής αίματος και άρα σε τοπική υποξία.

Τα οστά του κρανίου και της γνάθου θεωρούνται ιδιαίτερα επιρρεπή στην αγγειακή βλάβη, λόγω της επιφανειακής θέσης τους και της σχετικής μειωμένης αγγείωσης [16].

4.5 Επιδράσεις της ακτινοβολίας στην οστική πυκνότητα

Τα κατάγματα είναι μια παρενέργεια που εμφανίζεται καθυστερημένα, μετά από άμεση ακτινοβολία και οφείλεται σε διαταραχή τόσο της οστικής πυκνότητας, όσο και της οστικής ποιότητας. Το γεγονός αυτό εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως η συνολική απορροφούμενη δόση, η ενέργεια της ακτινοβολίας, το ποσοστό της δόσης ανά περιοχή που απορροφάται, καθώς και το στάδιο της νόσου του ασθενούς [16].

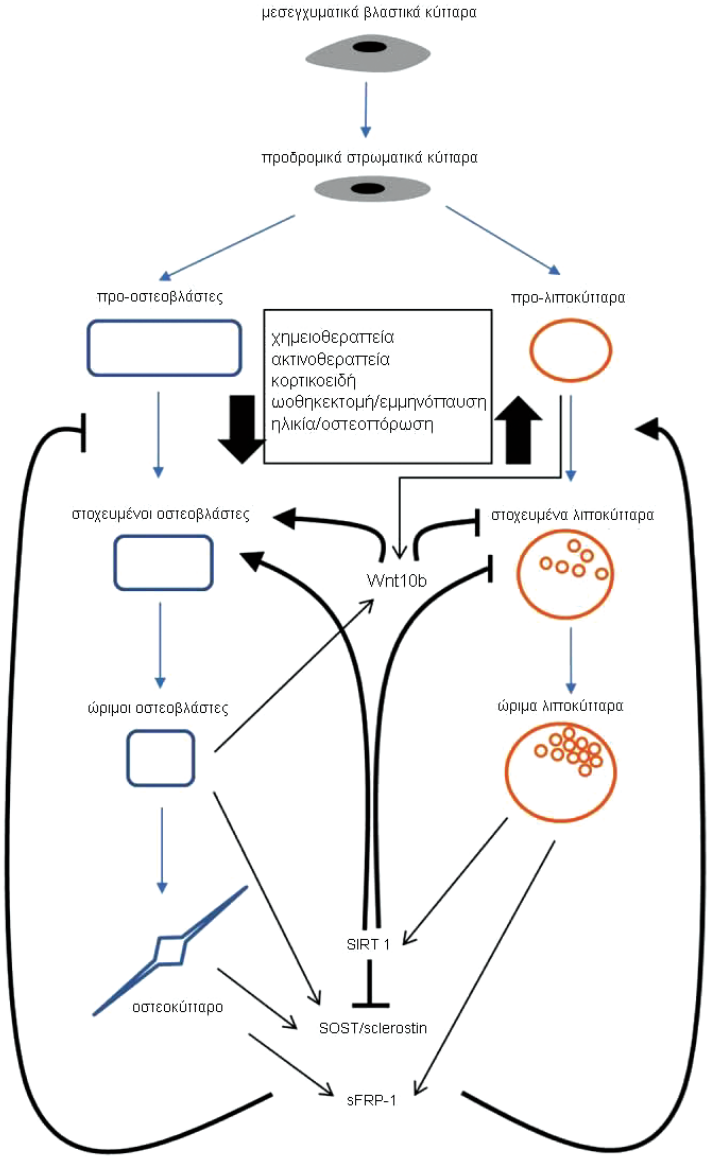
Οι επιδράσεις της ακτινοβολίας στο σκελετό ποικίλουν, από ήπια οστεοπενία έως οστεονέκρωση. Οστεοπενία συνήθως παρατηρείται έναν χρόνο μετά τη χορήγηση ακτινοθεραπείας, και οι βλάβες του οστού αφορούν τη διαδικασία της επιμετάλλωσης, την αραίωση, τη σκλήρυνση και την απώλεια δοκιδώδους οστού. Η μεγάλη αυτή περίοδος που μεσολαβεί αποδίδεται στον αργό ρυθμό οστικού μεταβολισμού του σκελετού του ενήλικα. Μετά την περίοδο αυτή της οστεοπενίας, ακολουθεί η αποκάτασταση των βλαβών με την εναπόθεση οστού στη δοκιδώδη περιοχή, έτσι ώστε μετά από 2-3 χρόνια στις ακτινογραφίες να απεικονίζονται σποραδικές περιοχές με οστεοπενία, άλλες με έντονη δοκίδωση, και άλλες με αυξημένη οστική πυκνότητα. Η οστεονέκρωση συνεπεία ακτινοβολίας είναι οστική βλάβη που προκύπτει από τον κυτταρικό θάνατο και απεικονιστικά έχει πιο σοβαρή εικόνα. Γενικά η απεικόνιση του οστού μοιάζει με αυτήν της νόσου Paget των οστών. Η σημαντική δομική βλάβη του ακτινοβοληθέντος οστού το κάνει επιρρεπές σε κάταγμα χαμηλής βίας [16].

4.6 Πρόκληση κακοήθων όγκων

Τα σαρκώματα που έχουν παρατηρηθεί μετά από χορήγηση ακτινοβολίας δεν έχουν απόλυτα τεκμηριωθεί ότι σχετίζονται αιτιολογικά με την εφαρμογή ακτινοθεραπείας. Φαίνεται ότι παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη αυτών είναι και η χημειοθεραπεία. Το 90% των σαρκωμάτων που εμφανίζονται είναι είτε οστεοσαρκώματα, είτε ινοσαρκώματα, και κακοήθη ινώδη ιστιοκυττώματα. Τα διαγνωστικά τους κριτήρια είναι: 1) κακοήθεια που εμφανίζεται στην ακτινοβοληθείσα περιοχή, 2) ιστολογική τεκμηρίωση του σαρκώματος ξεχωριστή από την αρχική βλάβη, 3) και το να έχει προηγηθεί μία μακρά περίοδος τουλάχιστον 4 ετών μετά την ακτινοβολία. Η περίοδος αυτή ποικίλει σημαντικά και είναι από 4 έως 55 έτη, με μέσο όρο 11-14 έτη και μάλιστα είναι αντιστρόφως ανάλογη με τη δόση της χορηγηθείσας ακτινοβολίας, έτσι ώστε να μειώνεται σε υψηλές δόσεις. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει πόνο, οίδημα ή ψηλαφητή μάζα μαλακών μορίων και η απεικόνιση αποκαλύπτει μία επιθετικά οστεολυτική περιοχή συχνά με επέκταση στα μαλακά μόρια [16].

4.7 Πρόκληση βλάβης μυελού και εναπόθεση λιποκυττάρων

Είναι γνωστό ότι η ακτινοβολία προκαλεί καταστολή του μυελού και καταστροφή πλυθησμού κυττάρων του μυελού των οστών όπως των αιμοποιητικών και των στρωματικών κυττάρων, παρόμοια με αυτήν που προκαλεί και η χημειοθεραπεία. Και μάλιστα επειδή οι ασθενείς λαμβάνουν συνήθως συνδυασμό των παραπάνω θεραπειών αναπτύσσουν σημαντική απώλεια κυττάρων του μυελού, οστική απώλεια άρα αυξημένο καταγματικό κίνδυνο καθώς και αυξημένη εναπόθεση κυττάρων λιπώδους ιστού στον μυελό. Τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών αποδεικνύουν την ανάγκη να θεωρείται ο μυελός και το οστικό περιβάλλον σαν μία ενιαία μονάδα καθώς οι επιδράσεις της ακτινοβολίας ακολουθούν πολλά κοινα μονοπάτια στους ιστούς αυτούς. Η ακτινοβολία κυρίως επιδρά στα μεσεγχυματικά κύτταρα και μάλιστα ακόμα και σε πολύ χαμηλές δόσεις. Σε μελέτες in vitro έχει δειχθεί ότι η ακτινοβολία έβλαψε τον πολλαπλασιασμό και την οστεογετική/λιπογενετική ικανότητα των μεσεγχυματικών κυττάρων. Φάνηκε



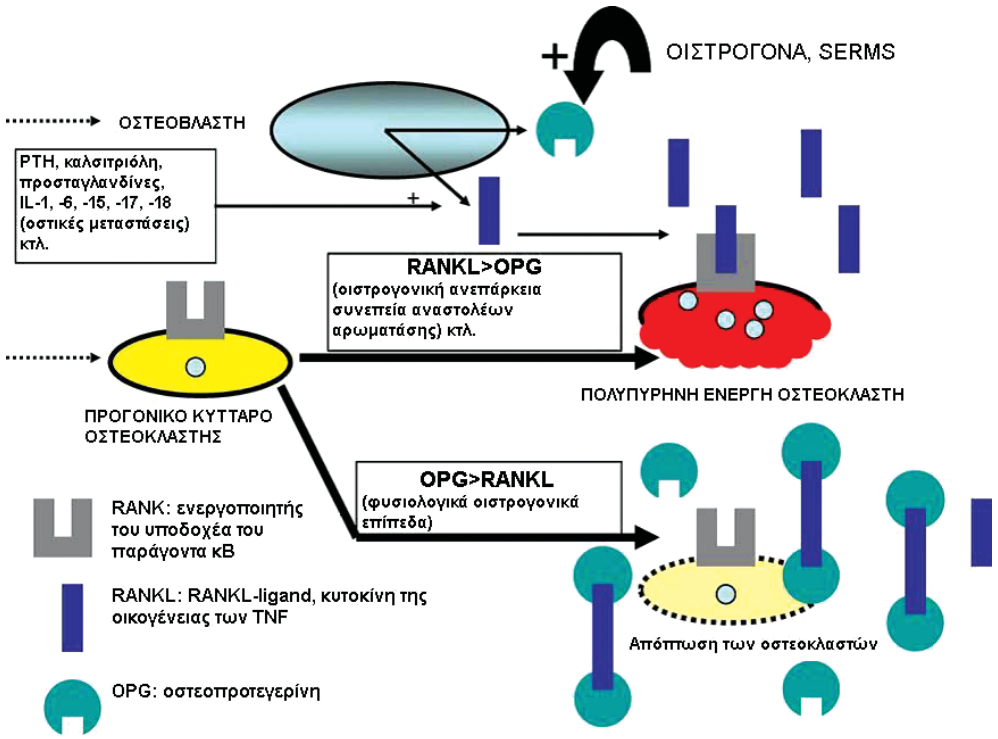
Εικ. 6. Διαφοροποίηση των προγονικών στρωματικών κυττάρων σε οστεοβλάστες και οστεοκύτταρα, και οι θεραπευτικές παρεμβάσεις όπως η χημειοθεραπεία και η ακτινοβολία που εκτρέπουν την ισορροπία αυτή σε όφελος της λιπογένεσης [17].

ότι η οστεογενετική ικανότητα ήταν λιγότερο ανθεκτική στην ακτινοβολία από τη λιπογενετική. Μέσα από ανάλογες μελέτες σε ποντίκια αναδείχθηκε και η επιρροή των ωοθηκικών ορμονών στις επιδράσεις της ακτινοβολίας στα κύτταρα του μυελού. Σε ποντίκια με φυσιολογικές τιμές ορμονών φάνηκε η μερική αποκατάσταση της λειτουργίας του μυελού, 30 ημέρες μετά την τοπική ακτινοβολία. Αντίθετα σε ωοθηκεκτομηθέντα ποντίκια, παρατηρήθηκε μεγαλύτερο ποσοστό εναπόθεσης λίπους στον μυελό, γεγονός που αποδεικνύει ότι οι αλλαγές στον αιμοποιητικό, λιπώδη και οστίτη ιστό μετά από ακτινοβολία εξαρτώνται από την επάρκεια σε ωοθηκικές ορμόνες τουλάχιστον σε επίπεδο πειραματοζώων [17].

Οι μοριακοί μηχανισμοί μέσω των οποίων η ακτινοβολία επηρεάζει τα στρωματικά κύτταρα δεν έχουν πλήρως εξακριβωθεί αλλά έχει προταθεί η συμμετοχή του TNF-a παράγοντα, και του Wnt/β-catenin signaling μονοπατιού. Η έκφραση του TNF-α mRNA φάνηκε να αυξάνεται σε ποντίκια που χορηγήθηκε ακτινοβολία, παράλληλα με την αυξημένη απόπτωση των προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων. Σε TNF-α knock-out ποντίκια η μακροχρόνια χορήγηση ακτινοβολίας δεν φάνηκε να επηρεάζει την λειτουργία του μυελού. Επιπλέον, το μονοπάτι Wnt/β-catenin signaling αποδείχθηκε ότι παίζει ρόλο στη ρύθμιση της προκληθείσας από την ακτινοβολία απόπτωσης και γήρανσης των προγονικών μεσεγχυματικών κυττάρων [17] (Εικόνα 6).

4.8 Θεραπευτικοί στόχοι

Η μελέτη και ανάδειξη των παραπάνω μηχανισμών είναι σημαντική διότι μέσω αυτών μπορούν



Εικ. 7. Η οστική ανακατασκευή ρυθμίζεται κυρίως από τρεις παράγοντες, την OPG (οστεοπροτεγερίνη), τον RANK και RANKL [19].

να αναπτυχθούν θεραπευτικές μέθοδοι έναντι της βλάβης που προκαλεί η ακτινοβολία. Για παράδειγμα το μονοπάτι Wnt/β-catenin signaling μπορεί να αποτελέσει έναν μελλοντικό θεραπευτικό στόχο έναντι της οστικής απώλειας. Ήδη μελετώνται οι ανταγωνιστές του μονοπατιού αυτού όπως οι παράγοντες Dkk-1, sclerostin, SFRP-1 οι οποίοι στα ποντίκια εκφράζονται από τις οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα, και έτσι δεν επηρεάζουν τη χρήσιμη λειτουργία του μονοπατιού Wnt/β-catenin signaling σε άλλα όργανα.

Η κλασική θεραπεία έναντι της οστεοπόρωσης δηλ. τα διφωσφονικά, έχει προταθεί ότι μπορεί να επιδρά και στα στρωματικά κύτταρα αυξάνοντας την οστεογένεση και περιορίζοντας τη λιπογένεση των στρωματικών κυττάρων του μυελού όταν μελετήθηκε σε ωοθηκεκτομηθέντα ποντίκια υπό ακτινοβολία [18].

5. Βασικές αρχές οστικού μεταβολισμού - Επίδραση ορμονών φύλου στον σκελετό

5.1 Εισαγωγή

Στο κεφάλαιο αυτό δίνεται μία σύντομη περιγραφή για την επίδραση κυρίως των οιστρογόνων και των συνεπειών της έλλειψης αυτών στον σκελετό προκειμένου να γίνουν κατανοητοί οι μηχανισμοί πρόκλησης οστικής απώλειας που προκαλούν οι συστηματικές αντικαρκινικές θεραπείες οι οποίες ακριβώς μειώνουν τα κυκλοφορούντα οιστρογόνα στον οργανισμό.

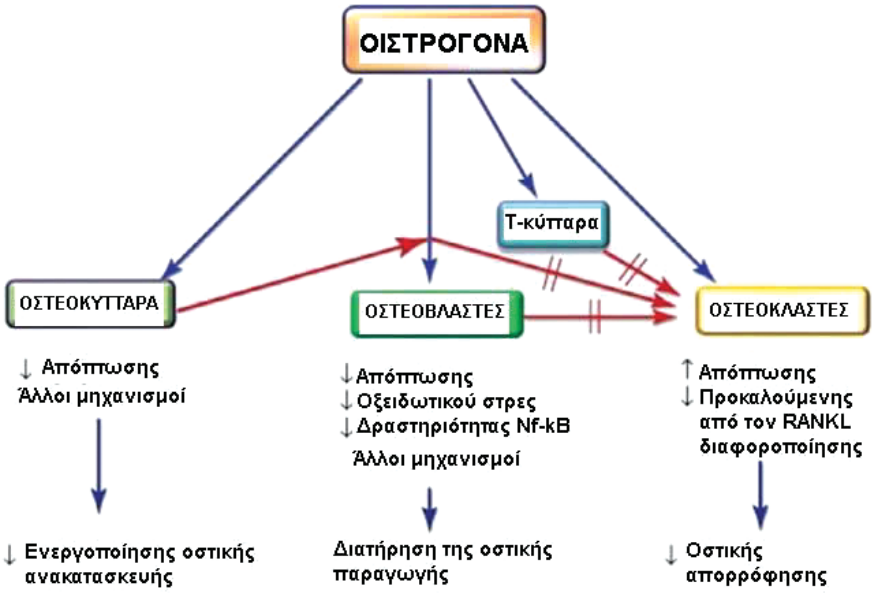
5.2 Βασικές αρχές του οστικού μεταβολισμού

Τα οστά έχουν τη δυνατότητα να αναπλάθονται δια βίου, με καλά οργανωμένους κύκλους οστικής απορρόφησης και οστικής παραγωγής, διαδικασία που ονομάζεται οστική ανακατασκευή. Οι μεσολαβητές αυτής της διαδικασίας είναι οι οστεοκλάστες και οι οστεοβλάστες, και κάποιοι από τους πιο σημαντικούς ρυθμιστές αυτής, είναι η παραθορμόνη, η 1,25-δυιδροξυβιταμίνη D, κ.ά. Το γεγονός ότι οι οστεοκλάστες δεν έχουν υποδοχείς για τους πιο σημαντικούς ρυθμιστές της οστικής απορρόφησης οδήγησε στην πρόσφατη ανακάλυψη του παράγοντα RANKL, μέλος της οικογένειας των TNF-κυτοκινών, που παράγεται από τις οστεοβλάστες, και του υποδοχέα του, RANK, που βρίσκεται στην επιφάνεια των οστεοκλαστών, η διέγερση του οποίου από τον RANKL ευνοεί την οστική απορρόφηση. Επιπλέον ένας ανταγωνιστικός υποδοχέας του παράγοντα RANKL βρίσκεται στην επιφάνεια των οστεοβλαστών και ονομάζεται οστεοπροτεγερίνη (OPG), αποδείχτηκε ότι μειώνει τη δράση του RANKL στην οστεοκλαστογένεση, και άρα την οστική απορρόφηση [19] (Εικόνα 7).

5.3 Επίδραση των ορμονών του φύλου στο σκελετό

5.3.1 Οιστρογόνα

Μέσα στην τελευταία δεκαετία και ειδικά την τελευταία τριετία έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος στην ανακάλυψη των μοριακών μηχανισμών μέσω



Εικ. 8. Μηχανισμοί μέσω των οποίων τα οιστρογόνα επιδρούν στον οστικό μεταβολισμό [20].

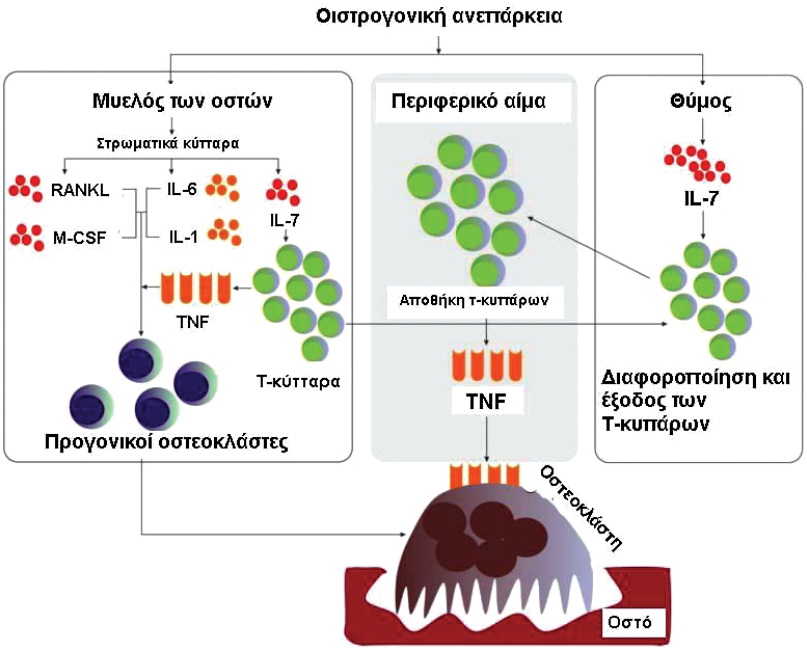
των οποίων οι στεροειδείς ορμόνες του φύλου και ειδικά τα οιστρογόνα δρουν στα οστά. Πρόσφατες έρευνες αποδεικνύουν ότι η ανεπάρκεια οιστρογόνων προκαλεί την παραγωγή προφλεγμονωδών παραγόντων στο οστό όπως οι κυτοκίνες IL-1, IL-6, TNFa, ο παράγοντας M-CSF, και η προσταγλανδίνη E2. Αυτοί οι παράγοντες αυξάνουν την οστική απορρόφηση κυρίως αυξάνοντας τη δραστηριότητα των προοστεοκλαστών. Η οιστραδιόλη επίσης συμβάλει στην αύξηση του TGF-B, έναν αναστολέα της οστικής απορρόφησης που δρα απευθείας στις οστεοκλάστες μειώνοντας τη δράση τους. Με την ανακάλυψη των παραγόντων RANKL, του υποδοχέα του, RANK, και της OPG η δράση της οιστραδιόλης (Ε) αναθεωρήθηκε. Αποδείχθηκε ότι η Ε αυξάνει τη δράση της OPG και μειώνει τη δράση των παραγόντων M-CSF και RANK. Αυτή η διαδικασία διαμεσολαβείται και από άλλους παράγοντες που ενεργοποιούνται από την Ε. Έτσι οι IL-1, TNFa αυξάνουν τους RANKL, OPG και M-CSF ενώ οι PGE2 αυξάνουν τον RANKL και μειώνουν την OPG. Η Ε δεν έχει αποδειχτεί ότι επιδρά άμεσα στον RANKL και RANK. Εμποδίζει τη δραστηριότητα της JunNH2-terminal κινάσης και άρα την παραγωγή των c-Jun και JunD στα στρωματικά κύτταρα των οστεοκλαστών. Άρα η Ε εμποδίζει την οστική απορρόφηση προκαλώντας μικρές αλλά συσσωρευτικές αλλαγές σε πολλαπλά Ε-εξαρτώμενα μονοπάτια [20] (Εικόνα 8).

5.3.2 Ανδρογόνα

Λιγότερα δεδομένα υπάρχουν όσον αφορά στους μοριακούς μηχανισμούς μέσω των οποίων επιδρούν τα ανδρογόνα στα οστεοκύτταρα. Τα ανδρογόνα ενεργοποιούν τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών και τη διαφοροποίησή τους. Ένας από τους παρακρινείς διαμεσολαβητές αυτών των αναβολικών επιδράσεων είναι ο IGF-1. Η 5a-διϋδροτεστοστερόνη (5a-DHT) αυξάνει το IGF-I mRNA σχεδόν 6 φορές στους οστεοβλάστες και η ενεργοποίηση του πολλαπλασιασμού των οστεοβλαστών από την 5a-DHT μπορεί να ανασταλεί κατόπιν συγχορήγησης ενός ανασταλτικού αντισώματος έναντι του IGF-I. Η 5a-DHT επίσης αυξάνει τον αριθμό των IGF-II υποδοχέων, ενισχύοντας έτσι τις αυξητικές επιδράσεις των IGF-II στους οστεοβλάστες. Τέλος τα ανδρογόνα αυξάνουν την παραγωγή και δραστηριότητα του TGF-β. Τα ανδρογόνα εμποδίζουν την οστική απορρόφηση και το γεγονός αυτό διαμεσολαβείται από τη μειωμένη παραγωγή της IL-6, διότι η 5a-DHT καταστέλλει την παραγωγή της IL-6 στα στρωματικά κύτταρα του μυελού οντικών καθώς και στους οστεοβλάστες του ανθρώπου, με παρόμοιο τρόπο όπως η Ε. Στους οστεοβλάστες in vitro όπως και στους ηλικιωμένους άντρες, τα ανδρογόνα μειώνουν, και τα οιστρογόνα αυξάνουν την παραγωγή της OPG, κάτι το οποίο εν μέρει μπορεί να εξηγήσει γιατί τα οιστρογόνα καταστέλλουν πιο ισχυρά την οστική απορρόφηση σε σχέση με την τεστοστερόνη.

5.3.3 Οιστρογονική ανεπάρκεια

Η οιστρογονική ανεπάρκεια της εμμηνόπαυσης έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη οστεοπόρωσης εδώ και δεκαετίες. Σε οιστρογονική ανεπάρκεια που μπορεί να δημιουργήσει π.χ. η θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης (AIs), η σύνθεση της OPG μειώνεται και ο RANKL προκαλεί ενεργοποίηση των οστεοκλαστών. Με αυτόν τον τρόπο αυξάνεται η οστική απορρόφηση και προκαλείται ανισορροπία μεταξύ οστικής παραγωγής και απορρόφησης. Αυτή η ανισορροπία προκαλεί οστική απώλεια όπως και δια-



Εικ. 9. Η οστική απώλεια συνεπεία οιστρογονικής ανεπάρκειας όπως φαίνεται στην εικόνα είναι ένα σύνθετο φαινόμενο, όπου προκαλείται μεγάλη αύξηση της παραγωγής IL-7 κυρίως στον θύμο αδένα, στον μυελό των οστών, και στη σπλήνα. Η αύξηση της IL-7 στον μυελό των οστών αυξάνει τον πληθυσμό και τη δραστηριότητα των Τ κυττάρων τα οποία αυξάνουν την παραγωγή TNF. Η οιστρογονική ανεπάρκεια επίσης αυξάνει την παραγωγή των IL-6, IL-1, RANKL και M-CSF που προάγουν τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των προγονικών οστεοκλαστών [21].

ταραχή της οστικής ποιότητας, ένας όρος ο οποίος περιλαμβάνει την μικροαρχιτεκτονική του οστού. Η οστική ποιότητα αντικατοπτρίζει την υγεία των οστών, και έχει δειχθεί ότι σημαντική επιδείνωση της οστικής αρχιτεκτονικής μπορεί να συμβεί πριν να επηρεαστεί η οστική πυκνότητα. Σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα δεδομένα αυτός ο μηχανισμός είναι ο κυριότερος που συνδέει την οιστρογονική ανεπάρκεια με την οστική απορρόφηση που συμβαίνει σε θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης [21] (Εικόνα 9).

Στα επόμενα κεφάλαια θα αναλυθούν οι οστικές επιπλοκές των ορμονοθεραπειών και της χημειοθεραπείας που οφείλονται κυρίως στην οιστρογική ανεπάρκεια.

6. SERMs και οστική νόσος

6.1 Εισαγωγή

Οι εκλεκτικοί ανταγωνιστές των οιστρογονικών υποδοχέων (SERMs) είναι εδώ και χρόνια ο ακρογωνιαίος λίθος των ορμονοθεραπειών έναντι του καρκίνου του μαστού. Συνδέονται με τους οιστρογονικούς υποδοχείς και εμφανίζουν είτε δράση αγωνιστών είτε ανταγωνιστών, ανάλογα με τον ιστό στόχο. Για παράδειγμα στον σκελετό ασκούν δράση οιστρογονικών αγωνιστών ενώ στα επιθηλιακά κύτταρα του μαστού δρουν σαν ορμονικοί ανταγωνιστές κάτι που έχει καταστήσει τα φάρμακα αυτά εξαιρετικά χρήσιμα στην αντιμετώπιση των καρκίνου του μαστού σε θετικούς για ορμονοϋποδοχείς όγκους. Ο κυριότερος SERM είναι η ταμοξιφαίνη, ενώ άλλοι που έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί είναι η ραλοξιφαίνη, η τορεμιφαίνη, η λασοφοξιφαίνη, και η μπαζεντοξιφαίνη [22].

Η ταμοξιφαίνη όπως και η ραλοξιφαίνη είναι εγκεκριμένες θεραπείες από τον FDA και για την πρόληψη του καρκίνου μαστού. Για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού είναι εγκεκριμένη μόνο η ταμοξιφαίνη, ενώ για την οστεοπόρωση μόνο η ραλοξιφαίνη [25].

6.2 Ταμοξιφαίνη

Η ταμοξιφαίνη είναι ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής του οιστρογονικού υποδοχέα, και έχει ευρέως χρησιμοποιηθεί τα τελευταία 25 χρόνια σαν ορμονική θεραπεία σε όλα τα στάδια καρκίνου του μαστού με θετικούς ορμονοϋποδοχείς, είτε για τα οιστρογόνα είτε για την προγεστερόνη [23,24].

6.2.1 Μηχανισμός δράσης ταμοξιφαίνης

Η ταμοξιφαίνη, σαν εκλεκτικός ανταγωνιστής του οιστρογονικού υποδοχέα, δρα όπως αναφέρθηκε τόσο σαν ανταγωνιστής όσο και σαν αγωνιστής των οιστρογόνων ανάλογα με τον ιστό στόχο. Για παράδειγμα στα καρκινικά κύτταρα του μαστού εμποδίζει τη δράση των οιστρογόνων, ενώ οι δράσεις της στο ενδομήτριο, στον μεταβολισμό των λιπιδίων, στο καρδιαγγειακό σύστημα, στον μηχανισμό πήξης του αίματος, και στον οστικό μεταβολισμό, είναι οιστρογονικές [26]. Οι δράσεις αυτές διαμεσολαβούνται από τους ενεργούς μεταβολίτες της που δρουν σαν ισχυροί οιστρογονικοί ανταγωνιστές,

εφόσον η ίδια η ταμοξιφαίνη έχει χαμηλή συγγένεια με τους υποδοχείς των οιστρογόνων [27]. Οι μεταβολίτες της είναι η 4-υδροξυταμοξιφαίνη (4OH-TAM) και η ενδοξιφαίνη που έχουν 100 φορές μεγαλύτερη συγγένεια με τους υποδοχείς των οιστρογόνων από ότι η ταμοξιφαίνη. Αυτή η μεταβολική μετατροπή της ταμοξιφαίνης πραγματοποιείται από πεπτίδια της οικογένειας του κυτοχρώματος P450 (CYP2D6 και CYP3A4/5) [24,28].

6.2.1.1 Καινούρια προτεινόμενα μοντέλα μηχανισμού δράσης της ταμοξιφαίνης

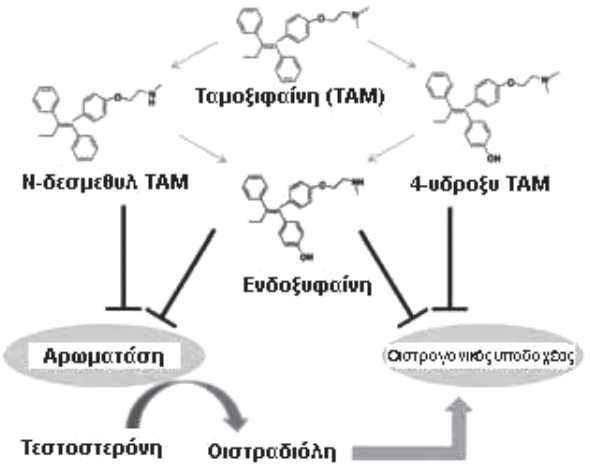
Το γεγονός ότι οι κλινικές επιπτώσεις της ταμοξιφαίνης μέσω των μεταβολιτών της δεν μπορούν να εξηγηθούν μόνο από τον ήδη προτεινόμενο μηχανισμό δράσης αυτών, έχει εγείρει το επιστημονικό ενδιαφέρον για περαιτέρω έρευνα. Οι αντι-οιστρογονικές επιπτώσεις φαίνεται ότι δεν οφείλονται μόνο στον οιστρογονικό αποκλεισμό αλλά και στην μειωμένη οιστρογονική σύνθεση. Έτσι εξετάστηκε από τους LuWJ και συν. (2012) η ικανότητα της ταμοξιφαίνης και των μεταβολιτών της να προκαλούν αποκλεισμό του ενζύμου της αρωματάσης in vitro. Αποδείχθηκε ότι ο μεταβολίτης ενδοξιφαίνη κυρίως, και η N-δεσμεθυλ-ταμοξιφαίνη σε μικρότερο βαθμό, είναι ισχυροί αποκλειστές της αρωματάσης [27].

Οι LuWJ, XuC και συν. (2012) σε μια προσπάθεια να αποκαλύψουν νέα μονοπάτια στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού διαμεσολαβούμενα από την αναστολή της αρωματάσης, μελέτησαν την πιθανότητα άλλοι δέκα μεταβολίτες της ταμοξιφαίνης εκτός από τους δύο ανωτέρω να ασκούν αναστολή της αρωματάσης. Αποδείχθηκε ότι οι περισσότεροι μεταβολίτες συνεπικουρούν στη δράση του πιο ισχυρού εξ αυτών δηλ. της νορενδοξιφαίνης στον αποκλεισμό του ενζύμου της αρωματάσης [29]. Οι προτεινόμενοι αυτοί μηχανισμοί εγείρουν το επιστημονικό ενδιαφέρον για περαιτέρω έρευνα (Εικόνα 10).

6.2.2 Επίδραση της ταμοξιφαίνης στον οστικό μεταβολισμό

Οι μηχανισμοί δράσης της ταμοξιφαίνης που περιγράφηκαν παραπάνω, έχουν ιδιαίτερη σημασία προκειμένου να εξηγηθούν οι επιδράσεις της στα οστά. Ο κύριος μηχανισμός στον οστίτη ιστό είναι η διέγερση των οιστρογονικών υποδοχέων, αλλά και ο υπό μελέτη προτεινόμενος μηχανισμός ως αναστολέας της αρωματάσης ίσως έχει μερίδιο στο φάσμα των δράσεων αυτών. Και μάλιστα η ισορροπία μεταξύ των επιδράσεων από τη μία ως ρυθμιστής του οιστρογονικού υποδοχέα και από την άλλη ως αναστολέας της αρωματάσης μπορεί να ποικίλει από ασθενή σε ασθενή. Το γεγονός αυτό μπορεί να εξηγεί εν μέρει και τις διαφορές στην οστική πυκνότητα ανάμεσα σε ασθενείς υπό την ίδια θεραπεία με ταμοξιφαίνη [27].

Οι επιπτώσεις της ταμοξιφαίνης αποδίδονται στην επίδραση αυτής στους υποδοχείς των οιστρογόνων ERα και ERβ. Οι γενετικοί πολυμορφισμοί των υποδοχέων αυτών επίσης συμβάλουν στις διαφορετικές και ποικίλες κλινικές επιπτώσεις της ταμοξιφαίνης. Έτσι λοιπόν οι επιπτώσεις στην οστική μάζα ίσως να οφείλονται και σε αυτούς τους πολυμορφισμούς [30]. Στον οστίτη ιστό η ταμοξιφαίνη έχει τόσο θετικές όσο και αρνητικές επιδράσεις αναλόγως το εμμηνορρυσιακό στάδιο της ασθενούς. Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες προκαλεί οστική απώλεια, ενώ στις μετεμμηνοπαυσιακές αύξηση της οστικής μάζας [31].



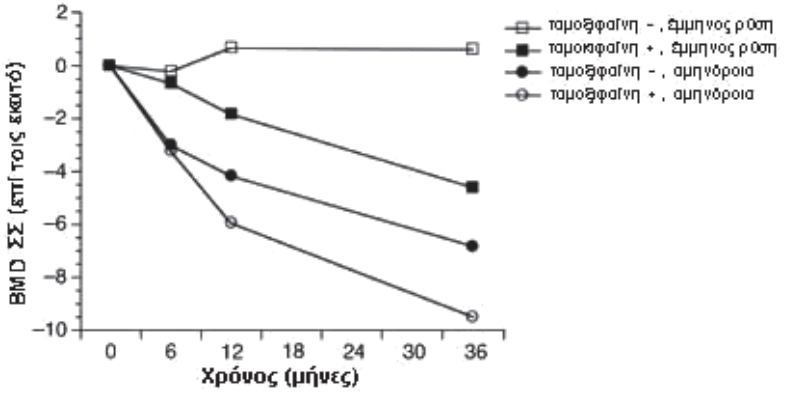
Εικ. 10. Πιθανοί μηχανισμοί που εξηγούν τις αντιοιστρογονικές επιδράσεις της ταμοξιφαίνης και των μεταβολιτών της, από in vitro δεδομένα. Η NDMT μπορεί να δράσει σαν αναστολέας αρωματάσης, η 4HT έχει ισχυρή ανταγωνιστική δράση έναντι του οιστρογονικού υποδοχέα, ενώ η ενδοξιφαίνη έχει διπό ρόλο [27].

6.2.2.1 Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, όπως είναι γνωστό, υφίστανται μείωση της οστικής τους μάζας και αύξηση του καταγματικού κινδύνου με την πάροδο των ετών συνεπεία της έλλειψης οιστρογόνων. Η χορήγηση λοιπόν ενός φαρμάκου για τη θεραπεία του καρκίνου μαστού που έχει θετική οιστρογονική επίδραση στον οστικό μεταβολισμό θα δράσει προστατευτικά στην οστική μάζα των γυναικών αυτών [31].

6.2.2.1.1 Επίδραση στην BMD

Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η μακροχρόνια χορήγηση ταμοξιφαίνης προκαλεί ήπια αύξηση της οστικής πυκνότητας στον αξονικό σκελετό και διατηρεί την οστική πυκνότητα του σκελετού των άκρων [35]. Την αύξηση της BMD που προκαλεί η ταμοξιφαίνη αποδεικνύουν σειρά μελετών της τελευταίας 20ετίας. Σε μία διπλή τυφλή μελέτη 140 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με πρώιμο καρκίνο μαστού, όπου συγκρίθηκε μία ομάδα υπό ταμοξιφαίνη με μία ομάδα υπό placebo οι Love και συν. (1992) έδειξαν ότι στην ομάδα της ταμοξιφαίνης παρατηρή-



Εικ. 11. Επί τοις εκατό αλλαγές στην BMD ΣΣ σε χορήγηση ταμοξιφαίνης και χημειοθεραπείας ανάλογα με το εμμηνορυσιακό στάδιο της ασθενούς. Άσπρο κουτί: μόνο χημειοθεραπεία, παρουσία εμμήνου ρύσεως, Μαύρο κουτί: χημειοθεραπεία και ταμοξιφαίνη, παρουσία εμμήνου ρύσεως, Μαύρος κύκλος: χημειοθεραπεία και ταμοξιφαίνη, αμηνόρροια, Άσπρος κύκλος: χημειοθεραπεία μόνο, αμηνόρροια [26].

θηκε 0,61% αύξηση της BMD στην ΣΣ, ενώ στην ομάδα του placebo 1% μείωση της BMD στην ίδια περιοχή (P<0.001). Σε μία παρόμοια μελέτη των Kristensen και συν. (1994) καταγράφηκε περίπου 2% αύξηση της BMD λόγω ταμοξιφαίνης, έναντι 5% μείωση της BMD στην ομάδα του placebo (P=0.00074)[31].

6.2.2.1.2 Επίδραση στον καταγματικό κίνδυνο

Στη μελέτη των FisherBet. και συν.(1998) (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study) δείχθηκε μία μείωση κατά 21% στον καταγματικό κίνδυνο σε ασθενείς >50 ετών υπό ταμοξιφαίνη έναντι ομάδας placebo αλλά αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική [32]. Στη μελέτη IBIS-I των CuzickJ. και συν. (2002) (International Breast Cancer Intervention Study 1) που μελετήθηκαν τόσο μετεμμηνοπαυσιακές όσο και προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, δεν καταγράφηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τον καταγματικό κίνδυνο στην ομάδα της ταμοξιφαίνης σε σχέση με αυτής του placebo [33]. Άρα παρόλο που αποδεδειγμένα η ταμοξιφαίνη αυξάνει την οστική πυκνότητα, δεν μειώνει αναλόγως τον καταγματικό κίνδυνο στις γυναίκες αυτές.

6.2.2.2 Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η ταμοξιφαίνη σχετίζεται με οστική απώλεια, μείωση της BMD και συνεπώς με αύξηση του καταγματικού κινδύνου, παρόλο που δρα σαν οιστρογονικός αγωνιστής [34]. Το σχετικά αντιφατικό αυτό γεγονός μπορεί να οφείλεται στο ότι η ταμοξιφαίνη ανταγωνίζεται τη δράση των ενδογενών οιστρογόνων που έχουν πιο ισχυρή ορμονική δράση από αυτήν, αφού συνδέεται με τους ίδιους οιστρογονικούς υποδοχείς [35]. Μπορεί επίσης να οφείλεται στο ότι η ταμοξιφαίνη έχει οιστρογονικές δράσεις και στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση μειώνοντας τα επίπεδα της FSH. Στις γυναίκες αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την καταστολή της ωοθηκικής στεροειδογένεσης, και μείωση των οιστρογόνων [26]. Μπορεί επίσης να οφείλεται και στην μερική δράση της ταμοξιφαίνης ως αναστολέας της αρωματάσης. Σε μία μελέτη των PowlesTJ.(1996) όπου χορηγήθηκε ταμοξιφαίνη σαν χημειοπροφύλαξη για 3 χρόνια σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, παρατηρήθηκε μείωση της BMD κατά 3,26% στην ΣΣ, συγκριτικά με την ομάδα όπου χορηγήθηκε placebo. Αντίθετα, στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες της μελέτης παρατηρήθηκε αύξηση κατά 1,2% της BMD στην ΣΣ [34].

6.2.2.2.1 Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε συνδυασμό με άλλες αντικαρκινικές θεραπείες

Σε μία έρευνα των Leena Vehmanen και συν. (2006) μελετήθηκε η επίδραση της ταμοξιφαίνης στην BMD γυναικών που είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία για καρκίνο μαστού. Αποδείχθηκε ότι η επίδραση της ταμοξιφαίνης εξαρτάται από το εμμηνορρυσιακό στάδιο των γυναικών αυτών μετά την χημειοθεραπεία, η οποία μπορεί να προκαλέσει αμηνόρροια. Στη μελέτη αυτή, ενώ στις ασθενείς που διατήρησαν την έμμηνο ρύση μετά τη χημειοθεραπεία δεν καταγράφηκε οστική απώλεια, στις ασθενείς με έμμηνο ρύση που χορηγήθηκε ταμοξιφαίνη μετά τη χημειοθεραπεία, σημειώθηκε σημαντική οστική απώλεια. Τα δεδομένα αυτά συμβαδίζουν με τα αποτελέσματα της παρόμοιας μελέτης ZIPP (Rutqvist LE, 1999). Η οστική απώλεια που καταγράφηκε ήταν πιο εμφανής στην ΣΣ (-4.6% σε 3 χρόνια), σε σχέση με τον αυχένα του μηριαίου. Το γεγονός αυτό εξηγείται από το ότι η ΣΣ περιέχει σπογγώδες οστό όπου ο ρυθμός του οστικού μεταβολισμού είναι μεγαλύτερος από το φλοιώδες που υπερισχύει στο μηριαίο οστό, οπότε το σπογγώδες καθίσταται πιο επιρρεπές σε παράγοντες που επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό. Στις ασθενείς με προκληθείσα από τη χημειοθεραπεία αμηνόρροια, η ταμοξιφαίνη μείωσε την οστική απώλεια στη ΣΣ κατά 28% μετά από 3 έτη παρακολούθησης, αλλά δεν την απέτρεψε πλήρως. Είναι γνωστό ότι η οστική απώλεια στις γυναίκες αυτές είναι ταχεία

και συγκρίσιμη με αυτήν που παρατηρείται μετά από χειρουργική ωοθηκεκτομή. Παρόλο λοιπόν που, όπως έχει αποδειχθεί, η ταμοξιφαίνη διατηρεί την οστική μάζα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, δεν μπορεί να αντιρροπήσει αυτή την ταχεία οστική απώλεια που συμβαίνει στην μεταβατική περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο κατά την χημειοθεραπεία [26] (Εικόνα 11).

Σε μία μελέτη των Á. Sverrisdóttir και συν. (2004) συγκρίθηκαν οι αλλαγές στην BMD προεμμηνοπαυσιακών γυναικών με καρκίνο μαστού που έλαβαν είτε LHRH ανάλογα (goserelin), είτε συνδυασμό αυτών με ταμοξιφαίνη, είτε μόνο ταμοξιφαίνη, είτε placebo. Η ενδεδειγμένη θεραπεία για τον καρκίνο μαστού στις γυναίκες που διατηρούν την έμμηνο ρύση είναι ο συνδυασμός LHRH αναλόγων με ταμοξιφαίνη. Όσον αφορά στην επίδραση αυτών στα οστά, διαπιστώθηκε η αναμενόμενη από τα LHRH ανάλογα αρνητική επίδραση στην BMD μέσω μηχανισμού πρόκλησης αμηνόρροιας, αλλά επίσης και μία μικρότερη αλλά στατιστικά σημαντική μείωση της BMD στην ομάδα που έλαβε μόνο ταμοξιφαίνη. Ενδιαφέρον είναι ότι στην ομάδα που έλαβε συνδυασμό των παραπάνω θεραπειών, η απώλεια της BMD ομοίαζε με αυτή της ομάδας της ταμοξιφαίνης. Το γεγονός αυτό είναι ενδεικτικό της αντιρροπιστικής δράσης της ταμοξιφαίνης στο φαινόμενο της ραγδαίας οστικής απώλειας στο έδαφος της πρώιμης εμμηνόπαυσης που προκαλούν τα LHRH ανάλογα και ομοιάζει με την ευεργετική επίδρασή της στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [36].

6.3 Άλλοι SERMs

Άλλοι εκλεκτικοί οιστρογονικοί υποδοχείς που έχουν χρησιμοποιηθεί στον καρκίνο του μαστού είναι η ραλοξιφαίνη, η τορεμιφαίνη, η λασοφοξιφαίνη, και η μπαζεντοξιφαίνη. Η τορεμιφαίνη είναι εγκεκριμένη από τον FDA για το μεταστατικό στάδιο του καρκίνου μαστού και όχι για τον πρωτοπαθή όγκο, και η ραλοξιφαίνη για την πρόληψη του καρκίνου μαστού σε υψηλού κινδύνου ασθενείς, καθώς και για την πρόληψη ή τη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Σε μία μεγάλη μελέτη των Delmas PD και συν. (2002)[38], παρατηρήθηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος για σπονδυλικό κάταγμα κατόπιν χορήγησης ραλοξιφαίνης σε δόση 60 mg/ημέρα μειώθηκε κατά 36% μετά από 4 χρόνια θεραπείας. Παρόλα αυτά δεν έχει αποδειχθεί αν η ραλοξιφαίνη μειώνει τον κίνδυνο των μη σπονδυλικών καταγμάτων. Η μπαζεντοξιφαίνη που είναι διαθέσιμη στην Ευρώπη έχει μελετηθεί για την πρόληψη καταγμάτων αλλά δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά της για την πρόληψη ή τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Η λασοφοξιφαίνη ένας νεοεμφανιζόμενος SERM, φάνηκε να μειώνει τα σπονδυλικά κατάγματα καθώς και τον κίνδυνο για καρκίνο μαστού θετικό για ορμονοϋποδοχείς σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [39].

6.4 Σύγκριση ταμοξιφαίνης και ραλοξιφαίνης

Η ραλοξιφαίνη όπως αναφέρθηκε, είναι εγκεκριμένη θεραπεία για την πρόληψη της οστεοπόρωσης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού στις γυναίκες αυτές. Στη μελέτη NSABP (Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial) αποδείχθηκε ότι η ραλοξιφαίνη έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα με την ταμοξιφαίνη ως προς τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου μαστού, και μία μη στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου μη διηθητικού καρκίνου μαστού. Όσον αφορά στην επίδραση των δύο φαρμάκων στην οστική μάζα, δεν καταγράφηκε διαφορά μεταξύ τους [37].

7. GnRH ανάλογα και οστική νόσος

7.1 Εισαγωγή

Τα GnRH ανάλογα με κύριο εκπρόσωπο την ουσία goserelin, χρησιμοποιούνται επίσης έναντι του καρκίνου μαστού με ενδείξεις που αναφέρθηκαν στο πρώτο κεφάλαιο. Σε συνεχή χορήγηση καταστέλλουν τον άξονα υπόφυση-ωοθήκες-γονάδες και μειώνουν τα επίπεδα των γοναδοτροφινών, της LH, και της FSH. Στις γυναίκες, αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την καταστολή της ωοθηκικής στεροειδογένεσης και μείωση των οιστρογόνων σε επίπεδα παρόμοια με αυτά μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών [40]. Εξαιτίας του τρόπου δράσης των GnRH αναλόγων έχουν συμπεριληφθεί στη θεραπευτική φαρέτρα έναντι του καρκίνου μαστού γυναικών σε όγκους θετικούς για ορμονοϋποδοχείς. Η αποτελεσματικότητά τους έχει αποδειχθεί σε μεταστατικό καρκίνο μαστού, αλλά και σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες όπου η προσθήκη ενός GnRH αναλόγου στη θεραπεία μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου, και βελτιώνει την επιβίωση. Ειδικά γυναίκες <40 ετών καθώς και όσες δεν αναπτύσσουν πλήρη αμηνόρροια μετα από χορήγηση χημειοθεραπείας ωφελούνται σημαντικά από την λήψη GnRH αναλόγων προκειμένου να επιτευχθεί πλήρης οιστρογονική καταστολή. Οι ασθενείς με όγκους μαστού αρνητικούς για ορμονοϋποδοχείς δεν οφελούνται από τα φάρμακα αυτά [41].

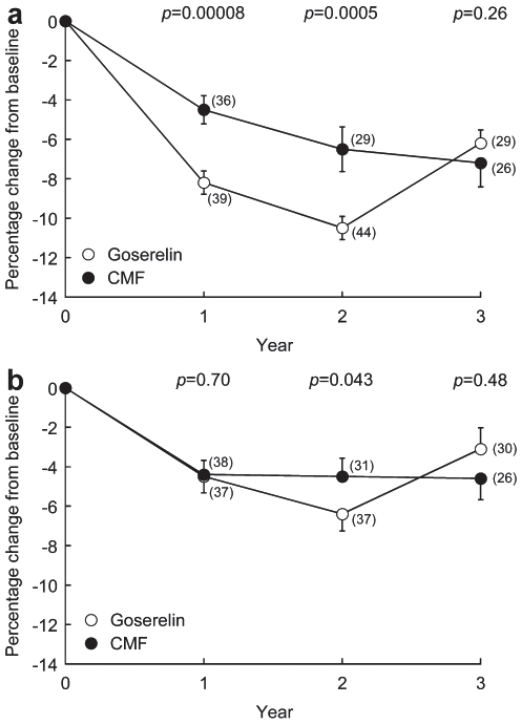
7.2 Επίδραση στην BMD

Η σημαντικότερη παρενέργεια της μακροπρόθεσμης θεραπείας με GnRH ανάλογα είναι οι επιπτώσεις στον οστικό μεταβολισμό.

Είναι γνωστό ότι στους άντρες με καρκίνο μαστού όπου η καταστολή των ανδρογόνων είναι απαραίτητη και τα φάρμακα αυτά είναι από τις κυριότερες θεραπείες, η μείωση της τεστοστερόνης και άρα της BMD είναι αποδεδειγμένα πολύ μεγάλη [42]. Η χορήγηση GnRH αναλόγων στις γυναίκες για 6 μήνες ή και περισσότερο προκαλεί σημαντική οστική απώλεια που εξαρτάται από τη δοσολογία, τη διάρκεια της θεραπείας και τον βαθμό έλλειψης οιστρογόνων. Οι αλλαγές της BMD παρουσιάζουν μεγάλη διακύμανση ανάμεσα στις γυναίκες ασθενείς αποδεικνύοντας τη διαφορετική απόκριση κάθε ασθενούς στις θεραπείες αυτές. Η οστική απώλεια συμβαίνει κυρίως στην ΣΣ, και είναι μεγαλύτερη από

αυτήν που παρατηρείται κατά την εμμηνόπαυση, με ρυθμό περίπου 1% ανά μήνα κατά τους πρώτους 6 μήνες θεραπείες. Το δοκιδώδες οστό είναι αυτό που βλάπτεται κυρίως [42]. Λίγα δεδομένα υπάρχουν και μάλιστα αντικρουόμενα για το κατά πόσο η BMD επανέρχεται έστω εν μέρει μετά το τέλος της θεραπείας. Κάποιοι μελετητές έχουν δείξει ότι η οστική απώλεια αντιστρέφεται βραδέως, ενώ άλλοι ότι η BMD δεν αυξάνεται στατιστικά σημαντικά ή ακόμα μπορεί και να μειώνεται. Οι Pierce και συν. (2000) έδειξαν ότι μετά απο μακροχρόνια θεραπεία με GnRH ανάλογα η BMD στην ΣΣ και το ισχίο δεν επανήλθε πλήρως μέσα σε 6 μήνες από το τέλος της θεραπείας [43,44]. Στη μελέτη ZEBRA συγκρίθηκε η απώλεια BMD τόσο στο ισχίο όσο και στην ΣΣ μεταξύ προεμμηνοπαυσιακών γυναικών με καρκίνο μαστού που έλαβαν είτε goserelin για 2 έτη είτε χημειοθεραπεία (CMF) για έξι μήνες. Παρατηρήθηκε ότι και στις δύο ομάδες η BMD εμφάνισε μείωση τόσο στην ΣΣ όσο και στο ισχίο, αλλά τα αποτελέσματα ήταν διαφορετικά όσο οι μετρήσεις απομακρύνονταν από την έναρξη των θεραπειών. Δηλαδή, στον ένα χρόνο από την έναρξη η μείωση της BMD στην ΣΣ ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα υπό goserelin σε σχέση με αυτήν υπό χημειοθεραπεία, ενώ η BMD ισχίου μειώθηκε σε παρόμοιο βαθμό στις δύο ομάδες. Στο τέλος των δύο ετών, όπου η θεραπεία με goserelin είχε ολοκληρωθεί, η μείωση της BMD και στις δύο θέσεις είχε μειωθεί στην ομάδα αυτή σημαντικά περισσότερο από την ομάδα της χημειοθεραπείας. Μετά από τρία χρόνια, δηλ. έναν χρόνο από το τέλος της θεραπείας με goserelin, παρατηρήθηκε μία μερική ανάκτηση της χαμένης BMD στην ομάδα αυτή, ενώ στην ομάδα της χημειοθεραπείας η απώλεια της BMD επέμεινε έτσι ώστε η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων τώρα να μην είναι στατιστικώς σημαντική. Οι εναλλαγές της BMD είναι άρρηκτα συνδεδεμένες με τις αλλαγές στην έμμηνο ρύση των γυναικών αυτών. Κατά τη διάρκεια της μελέτης το 100% των γυναικών υπό goserelin ανέπτυξαν αμηνόρροια, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στην ομάδα της χημειοθεραπείας ήταν 69,4% στα 2 έτη. Το 73% των γυναικών υπό goserelin ανέκτησε την έμμηνο ρύση μετά την διακοπή της θεραπείας, ενώ η αμηνόρροια ήταν μη αναστρέψιμη στις ασθενείς υπό CMF (76,5% αμμηνόροια σε 3 έτη). Στην ομάδα υπό CMF η απώλεια BMD ήταν μεγαλύτερη στις αμηνορροϊκές ασθενείς έναντι αυτών που διατήρησαν την έμμηνο ρύση [43] (Εικόνα 12).

Συνεπώς οι ασθενείς που έλαβαν CMF δεν ανέκτησαν την BMD, κάτι που παρατηρήθηκε μετά από ένα έτος από το τέλος της θεραπείας στις ασθενείς που έλαβαν goserelin και αυτό συσχετίστηκε με την ανάκτηση της εμμήνου ρύσεως.Τα δεδομένα αυτά σε συνδυασμό με αποτελέσματα της ίδιας μελέτης που αποδεικνύουν ότι το goserelin έχει παρόμοια με το σχήμα CMF επίδραση στην συνολική επιβίωση των ασθενών αυτών, θέτουν το goserelin ως μία σημαντική θεραπευτική εναλλακτική που μπορεί να



Εικ. 12. Οι επί τοις εκατό αλλαγές στην BMD κατά τη διάρκεια αλλά και μετά τη θεραπεία είτε με goserelin είτε με CMF. (α) ΣΣ, (β) αυχένας μηριαίου[43].

προκαλεί και λιγότερες παρενέργειες άρα να προσφέρει καλύτερη ποιότητα ζωής από την χημειοθεραπεία. Βέβαια χρειάζονται περισσότερα δεδομένα και μακροχρόνια παρακολούθηση για να εκτιμηθεί η επίδραση του goserelin στην επιβίωση των ασθενών αλλά και στον καταγματικό κίνδυνο [45].

8. Αντιοιστρογόνα και οστική νόσος

8.1 Φουλβεστράντη

Η φουλβεστράντη είναι ο κύριος εκπρόσωπος της κατηγορίας των φαρμάκων αυτών, είναι στεροειδικός ανταγωνιστής των οιστρογονικών υποδοχέων. Ενδείκνυται σαν δεύτερης γραμμής θεραπεία σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προχωρημένο-μεταστατικό καρκίνο μαστού θετικών ορμονοϋποδοχέων που έχει εξελιχθεί προοδευτικά κατά τη διάρκεια προηγούμενης χορήγησης ορμονοθεραπείας. Σε μεγαλύτερη δοσολογία (500 mg/μήνα) μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σαν πρώτης γραμμής θεραπεία.

Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες της φουλβεστράντης, δεν συνδέεται στατιστικώς σημαντικά με πάχυνση του ενδομητρίου, με επιπτώσεις χαμηλών επιπέδων ορμονών καθώς και οστική βλάβη όπως θα αναλυθεί παρακάτω [46].

8.2 Επιδράσεις στα οστά

Οι έως τώρα μελέτες κυρίως σε πειραματόζωα αν και είναι λίγες, έχουν αναδείξει μικρή επίδρα-

ση της φουλβεστράντης στα οστά. Σε μία μελέτη με θυληκούς αρουραίους δείχθηκε μικρή μείωση της πυκνότητας του σπογγώδους και όχι του φλοιώδους οστού μέσω ανταγωνιστικής οιστρογονικής δράσης στα οστά, η οποία και σε άλλες μελέτες έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί τον κύριο μηχανισμό του φαρμάκου αυτού. Αντίθετα σε μία άλλη μελέτη βρέθηκε ότι η φουλβεστράντη αύξησε τον ρυθμό οστικής παραγωγής στο περιόστεο μακρών οστών σε θυληκούς ενήλικες αρουραίους, και δεν είχε επιδράσεις στη διαμήκη ανάπτυξη των οστών σε αναπτυσσόμενους αρουραίους. Επίσης το φάρμακο αύξησε τους δείκτες οστικού μεταβολισμού στο σπογγώδες οστό σε ζώα με φυσιολογική ωοθηκική λειτουργία ενώ είχε το αντίθετο αποτέλεσμα σε ωοθηκεκτομηθέντα ζώα. Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι το φάρμακο αυτό μπορεί να δρα μερικώς σαν ασθενής οιστρογονικός αγωνιστής στον μεταβολισμό του σπογγώδους οστού ειδικά όταν χορηγείται σε μεγάλες δόσεις, και αυτό έρχεται σε συμφωνία με τα δεδομένα που ανακοίνωσαν οι Sibonga και συν. (1998) που έδειξαν ότι η αγωνιστική δράση της φουλβεστράντης σχετίζεται με τα αυξημένα επίπεδα των κυκλοφορούντων οιστρογόνων που παρατηρήθηκαν κατά τη χορήγηση του φαρμάκου. Σε μία κλινική μελέτη που περιελάμβανε 307 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ινομυώματα μήτρας όπου απαιτούνταν υστερεκτομή, η χορήγηση φουλβεστράντης δεν προκάλεσε αλλαγές στους δείκτες οστικού μεταβολισμού, αναδεικνύοντας έτσι την απουσία σκελετικών επιπλοκών. Βέβαια τα επίπεδα των ενδογενών οιστρογόνων στις γυναίκες αυτές μπορεί να προστατεύουν την οστική μάζα από τις επιπτώσεις του φαρμάκου οπότε χρειάζονται περισσότερα δεδομένα [47]. Όσον αφορά στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μεταστατικό ή τοπικώς προχωρημένο καρκίνο οι κλινικές μελέτες για την επίδραση της φουλβεστράντης στα οστά έχουν μεγάλες δυσκολίες, λόγω του ότι οι γυναίκες αυτές ήδη αντιμετωπίζουν τις σκελετικές επιπλοκές των μεταστάσεων, αλλά και των άλλων ορμονοθεραπειών έναντι του καρκίνου αφού η φουλβεστράντη ενδείκνυται σαν δεύτερης γραμμής ορμονοθεραπεία. Σε μία τέτοια κλινική μελέτη των A. Agrawal και συν. (2009) για τους παραπάνω λόγους, μελετήθηκαν γυναίκες μόνο με τοπικώς προχωρημένο καρκίνο μαστού στις οποίες χορηγήθηκε φουλβεστράντη σαν πρώτης γραμμής ορμονοθεραπεία έτσι ώστε να απομονωθούν οι επιπτώσεις του φαρμάκου στα οστά. Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκαν οι δείκτες οστικού μεταβολισμού sBAP, PINP, CTX για την εκτίμηση των οστικών επιπτώσεων, και δείχθηκε ότι οι δείκτες αυτοί παρέμειναν σταθεροί καθόλη τη διάρκεια της 18μηνης θεραπείας των γυναικών αυτών. Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα αυτά με τη μελέτη ATAC, που θα περιγραφεί παρακάτω, όπου η αναστροζόλη αύξησε τους δείκτες οστικού μεταβολισμού, φαίνεται η διαφορά στις σκελετικές επιπτώσεις των δύο αυτών φαρμάκων [48].

Συνεπώς αποτελέσματα απο προκλινικές και κλινικές μελέτες αναδεικνύουν ότι η φουλβεστράντη δεν έχει τις καταστροφικές συνέπειες στα οστά που έχουν άλλες ορμονοθεραπείες. Βέβαια χρειάζονται περισσότερες και μεγαλύτερες μελέτες που να περιλαμβάνουν μετρήσεις της BMD προκειμένου να αποδειχθεί αλλά και να εξηγηθεί το φαινόμενο αυτό.

9. Αναστολείς αρωματάσης και οστική νόσος

9.1 Εισαγωγή

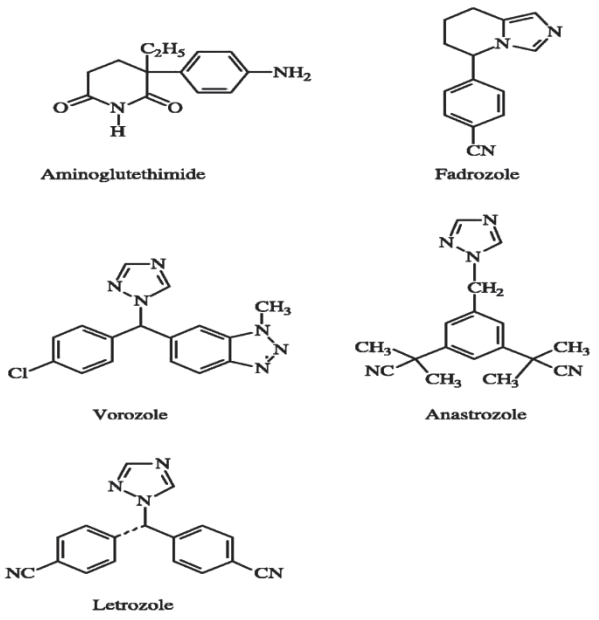
Η εξέλιξη της ορμονοθεραπείας οδήγησε στην πρόσφατη προσθήκη των αναστολέων αρωματάσης (αναστροζόλη, λετροζόλη, εξεμεστάνη) στη φαρέτρα των θεραπειών έναντι του καρκίνου μαστού, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών αυτών σε σχέση με την χρήση μόνο της ταμοξιφαίνης όπως έχει αποδειχθεί σε πολλές μελέτες [50]. Στη μεγάλη μελέτη ATAC, αποδείχθηκε ότι η 5 ετής θεραπεία με αναστροζόλη σαν αρχική ορμονοθεραπεία ήταν πιο αποτελεσματική από την ταμοξιφαίνη. Άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι μετά την αρχική λήψη ταμοξιφαίνης πρέπει να χορηγείται ένας αναστολέας αρωματάσης. Για παράδειγμα στη μελέτη IES η χορήγηση εξεμεστάνης μετά την ταμοξιφαίνη οδήγησε σε 32% μείωση του κινδύνου επανεμφάνισης καρκίνου μαστού, και σε 56% μείωση του κινδύνου εμφάνισης ετερόπλευρου καρκίνου μαστού. Η μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα των αναστολέων αρωματάσης σε σχέση με την ταμοξιφαίνη οφείλεται στο γεγονός ότι μειώνουν τα περιφερικώς παραγόμενα οιστρογόνα σε εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα με μηχανισμό που θα αναλυθεί παρακάτω, και δεν έχουν την εκλεκτική οιστρογονική δράση της ταμοξιφαίνης [51]. Η δράση τους αυτή ευθύνεται και για τις αρνητικές επιπτώσεις που έχουν στην υγεία των οστών, οι οποίες αποτελούν και τις κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων [52]. Εφόσον τα ποσοστά μακρόχρονης επιβίωσης των ασθενών με πρώιμο Ca μαστού που λαμβάνουν AIs είναι υψηλά, και η θεραπεία με αυτούς τους παράγοντες μπορεί να διαρκέσει για μεγάλο χρονικό διάστημα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών [50].

9.2 Αναστολείς αρωματάσης

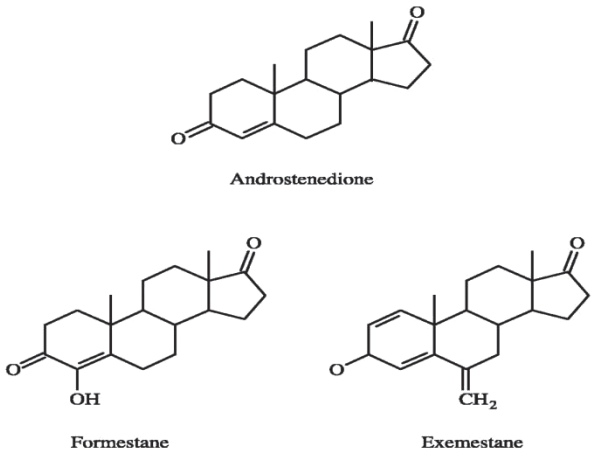
9.2.1 Είδη αναστολέων αρωματάσης

Οι αναστολείς αρωματάσης χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες. Είναι οι πρώτης γενιάς, οι δεύτερης, και αυτοί που χρησιμοποιούνται σήμερα, οι τρίτης γενιάς.

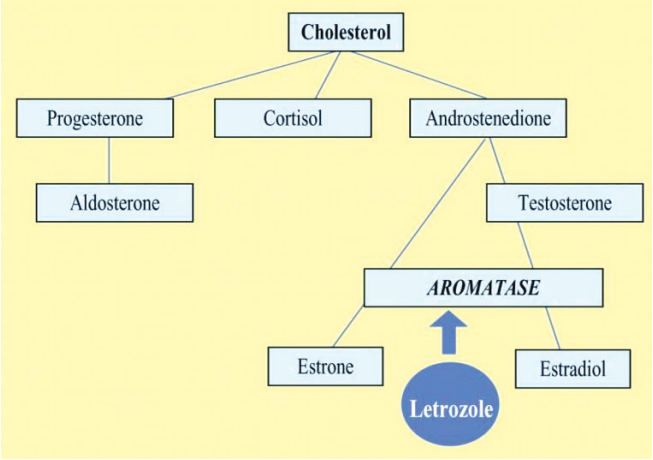
Ενώ οι πρώτης και δεύτερης γενιάς παράγοντες προκαλούν αναστολή της διαδικασίας της αρωματοποίησης σε ποσοστό <90%, οι τρίτης γενιάς προκαλούν αναστολή σε ποσοστό ≥98% [53]. Συνεπώς η αποτελεσματικότητα των αναστολέων τρίτης γενιάς ως προς την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού, υπερισχύει σαφώς.



Εικ. 13. Χημική δομή αναστολέων αρωματάσης [53].



Εικ. 14. Χημική δομή ανδροστενδιόνης και στεροειδών αναστολέων αρωματάσης [53].



Εικ. 15. Βασικά μονοπάτια στεροειδογένεσης [56].

9.2.2 Αναστολείς αρωματάσης τρίτης γενιάς

Οι αναστολείς αρωματάσης τρίτης γενιάς χωρίζονται περαιτέρω σε δύο κατηγορίες, στους μη στεροειδείς, (αναστροζόλη, λετροζόλη), και τα στεροειδή παράγωγα (εξεμεστάνη). Ο διαχωρισμός αυτός καθορίζει τον διαφορετικό τρόπο δράσης τους. Οι μη στεροειδείς ενώσεις, είναι είτε παράγωγα της φαινοβαρβιτόνης (όπως η αμινογλουτεθιμίδη) είτε ανήκουν στις ιμιδαζόλες/τριαζόλες. Οι στεροειδείς ενώσεις είναι παράγωγα της ανδροστενεδιόνης. Τα μη στεροειδή παράγωγα συνδέονται αντιστρεπτά με το P450 τμήμα του ενζύμου της αρωματάσης. Αντίθετα, τα στεροειδή παράγωγα συνδέονται μη αντιστρεπτά μέσω ομοιοπολικών δεσμών με το ένζυμο προκαλώντας την αδρανοποίησή του. Σε αυτόν τον μηχανισμό στηρίζεται η παρατήρηση ότι τα στεροειδή παράγωγα έχουν ήπια ανδρογονική δράση [53,54] (Εικόνες 13,14).

Η αναστροζόλη μειώνει τα επίπεδα της οιστραδιόλης με δοσοεξαρτώμενο τρόπο προκαλώντας 97% αναστολή της σύνθεσης οιστρογόνων όταν χορηγείται σε δόση 1 mg/d. Η λετροζόλη προκαλεί ακόμα μεγαλύτερο ποσοστό μείωσης της οιστρογονικής παραγωγής, περίπου 99% όταν χορηγείται σε δόση 2.5 mg/d. Για την εξεμεστάνη βρέθηκε ότι μία άπαξ δόση 25 mg από του στόματος προκάλεσε παρατεταμένη μείωση των επιπέδων των οιστρογόνων, με το μέγιστο της δράσης της να παρατηρείται μετά από 2-3 ημέρες μετά την αρχική δόση, και να διαρκεί για 4-5 ημέρες. Η μεγάλη αυτή διάρκεια δράσης της οφείλεται στην μη αντιστρεπτή σύνδεση της εξεμεστάνης με το ένζυμο της αρωματάσης. Ο αναστολέας αυτός προκαλεί καταστολή της δράσης του ενζύμου σε ποσοστό 97-98% [49,55].

9.2.2.1 Μηχανισμός δράσης αναστολέων τρίτης γενιάς

Τα δύο οιστρογόνα της κυκλοφορίας είναι η οιστρόνη και η οιστραδιόλη [56]. Η οιστραδιόλη είναι το πιο ισχυρό ενδογενές οιστρογόνο. Συντίθεται από τα ανδρογόνα μέσω ενός σύμπλοκου ενζύμου του κυτοχρώματος P450 που ονομάζεται «αρωματάση». Το ένζυμο της αρωματάσης παρουσιάζει την μεγαλύτερη δράση του στις ωοθήκες προεμμηνοπαυσιακών γυναικών, στον πλακούντα εγκύων γυναικών, και στον περιφερικό λιπώδη ιστό μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών και αντρών. Δραστηριότητα αρωματάσης έχει επίσης καταγραφεί σε μαστικό αδένα in vitro, και ακόμα ισχυρότερη δράση εντός ή κοντά σε καρκινικές περιοχές μαστικού αδένα [49]. Αναστέλλοντας τα ένζυμα που εμπλέκονται στα πρώιμα στάδια στο μονοπάτι της στεροειδογένεσης θα υπήρχε μία μη επιθυμητή καταστολή και άλλων χρήσιμων ορμονών όπως η αλδοστερόνη και η κορτιζόλη. Εφόσον η αρωματάση καταλύει το τελευταίο στάδιο της παραγωγής οιστρογόνων, το γεγονός αυτό την καθιστά ιδανικό στόχο για την ανάπτυξη εκλεκτικών αναστολέων (Εικόνα 15).

9.2.2.2 Αρωματάση

Η αρωματάση είναι ένζυμο που ανήκει στο σύστημα του κυτοχρώματος P450 και εκφράζεται στο γονίδιο CYP19 το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 15q21.1 [49]. Καταλύει τρεις διαδοχικές αντιδράσεις υδροξυλίωσης που μετατρέπουν τα C19 ανδρογόνα σε αρωματικά C18 οιστρογόνα. Συγκεκριμένα μετατρέπει την ανδροστενδιόνη και την τεστοστερόνη σε οιστρόνη και οιστραδιόλη αντίστοιχα [54]. Έτσι, ενώ η ταμοξιφαίνη δρα εμποδίζοντας τα οιστρογόνα να συνδεθούν με τον υποδοχέα τους, οι AIs αναστέλλουν τη δράση της αρωματάσης, δηλ. την σύνθεση των οιστρογόνων [49]. Οι πρώτης και δεύτερης γενιάς (aromatase inhibitors) είναι μη ειδικοί και μειώνουν επίσης την αλδοστερόνη, την προγεστερόνη και κορτιζόλη. Οι τρίτης γενιάς όμως είναι ειδικοί αναστολείς, γι αυτό και παίζουν σημαντικό ρόλο στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού [55].

9.2.2.3 Αλληλεπίδραση με το ένζυμο της αρωματάσης

Οι μη στεροειδείς AIs, όπως η αναστροζόλη και η λετροζόλη όπως ήδη αναφέρθηκε συνδέονται μη ομοιοπολικά με το τμήμα της αίμης του ενζύμου της αρωματάσης, καταλαμβάνοντας έτσι τη θέση δέσμευσης του υποστρώματος. Με αυτόν τον τρόπο εμποδίζουν τη σύνδεση των ανδρογόνων στο ένζυμο. Η διαδικασία αυτή είναι αντιστρεπτή καθώς στη θέση σύνδεσης οι AIs μπορούν να αντικατασταθούν από το ενδογενές υπόστρωμα. Αντίθετα, ο στεροειδής αναστολέας εξεμεστάνη είναι ανάλογο του ενδογενούς υποστρώματος της αρωματάσης που είναι η ανδροστενδιόνη. Η εξεμεστάνη αναγνωρίζεται από το ενεργό τμήμα της αρωματάσης σαν εναλλακτικό υπόστρωμα. Συνδέεται με ομοιοπολικούς δεσμούς με το ένζυμο και το αδρανοποιεί μόνιμα.

Οι μη στεροειδείς αναστολείς δεν έχουν την ικανότητα να μειώνουν τα επίπεδα οιστρογόνων σε σύντομο χρονικό διάστημα, και όταν χορηγούνται σε καθημερινές δόσεις, χρειάζονται 3 μήνες για να τα καταστείλουν συστηματικά. Ωστόσο, είναι δυνατόν η παρατεταμένη θεραπεία να μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων της αρωματάσης όπως και της σύνθεσης των οιστρογόνων, κάτι το οποίο μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη αντίστασης των καρκινικών κυττάρων στη θεραπεία. Παρόλο που η δράση της αρωματάσης ρυθμίζεται από πολλούς παράγοντες, υπάρχει μόνο ένα γονίδιο υπεύθυνο για την μοναδική πρωτεΐνη μεταφραστή της αρωματάσης. Τα καρκινικά κύτταρα όμως μπορεί να παράγουν μεταλλάξεις που να επηρεάζουν τη δομή της αρωματάσης και την ευαισθησία της στους αναστολείς. Έχει βρεθεί μάλιστα ότι κάποιες δομές της αρωματάσης μπορεί να είναι περισσότερο ανθεκτικές στους στεροειδείς αναστολείς και λιγότερο στους μη στεροειδείς. Συνεπώς το ένζυμο της αρωματάσης σε καρκινικά κύτταρα διαφορετικών όγκων μαστού μπορεί να είναι επιρρεπές περισσότερο σε μια κατηγορία αναστολέων σε σχέση με μια άλλη [57].

9.2.2.4 Ανδρογονικές δράσεις στεροειδών αναστολέων αρωματάσης

Η ανδρογονική δομή των στεροειδών AIs μπορεί να προκαλεί ορμονικές δράσεις, ξεχωριστά από την μείωση της παραγωγής των οιστρογόνων και το γεγονός αυτό τα διαφοροποιεί από τα μη στεροειδή ανάλογα. Η εξεμεστάνη σχετίζεται δομικά με την ανδροστενδιόνη. Ο αρχικός μεταβολίτης της εξεμεστάνης, η 17-υδροξυεξεμεστάνη, συνδέεται με μεγάλη συγγένεια με τον ανδρογονικό υποδοχέα (AR). Όταν η εξεμεστάνη χορηγείται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στην ενδεδειγμένη δόση των 25 mg ημερησίως, τα επίπεδα της 17- υδροξυεξεμεστάνης είναι περίπου το 15% της εξεμεστάνης. Αυτές οι ανδρογονικές ιδιότητες των στεροειδών AIs έχουν επιπτώσεις σε υγιείς ιστούς του οργανισμού. Έχει προταθεί ότι ενδεχομένως η εξεμεστάνη να προκαλεί λιγότερες παρενέργειες όσον αφορά την οστική απώλεια συγκριτικά με τους μη στεροειδείς AIs εξαιτίας της ανδρογονικής δράσης. Το γεγονός αυτό θα αναλυθεί περαιτέρω παρακάτω, καθώς υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα [57].

9.2.2.5 Πότε και που χορηγούνται

Επειδή δεν εμποδίζουν την σύνθεση οιστρογόνων σε λειτουργικές ωοθήκες, οι AIs δεν ενδείκνυνται σε προεμμηνοπαυσιακές ή περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρώιμο καρκίνο μαστού, παρά μόνο όταν σε αυτές τις γυναίκες αντενδείκνυνται οι πρώτης γραμμής ορμονοθεραπείες [58].

Οι ενδείξεις χορήγησής τους αναφέρθηκαν στο πρώτο κεφάλαιο.

9.3 Αναστολείς αρωματάσης και οστική νόσος

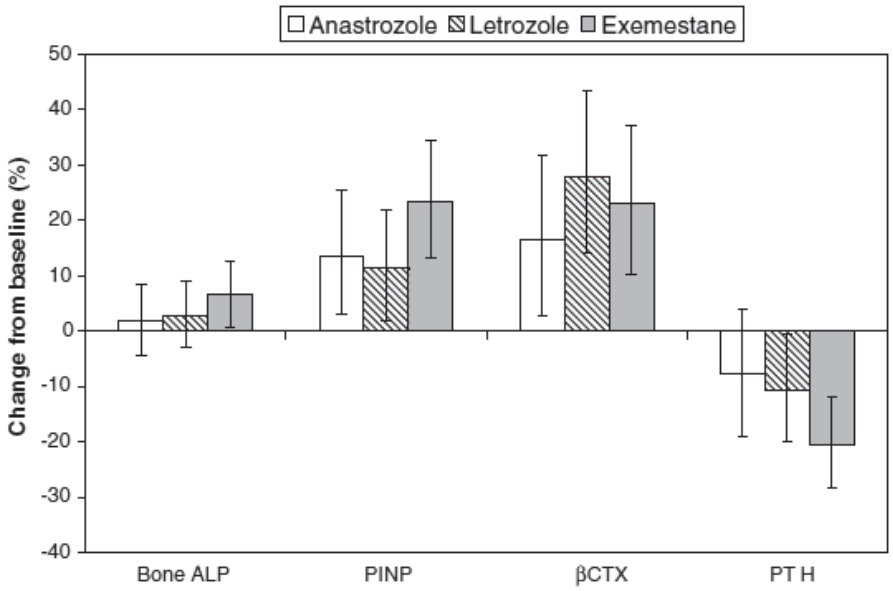
9.3.1 Οιστρογονικός αποκλεισμός των AIs

Στην μετεμμηνοπαυσιακή κατάσταση, η παραγωγή των οιστρογόνων δεν γίνεται πλέον στις ωοθήκες αλλά σε άλλους ιστούς όπως ο λιπώδης ιστός, τα επινεφρίδια, οι λείες μυικές ίνες, και τα οστά. Τα ανδρογόνα που προέρχονται από τα επινεφρίδια, ανευρίσκονται στους περιφερικούς ιστούς όπου και μετατρέπονται σε οιστρογόνα από τη δράση του ενζύμου αρωματάση. Αυτά τα εναπομείναντα μετεμμηνοπαυσιακά οιστρογόνα, αν και είναι σημαντικά μειωμένα, είναι απαραίτητα για την υγεία των οστών. Τα AIs όπως αναφέρθηκε αναστέλλουν την περιφερική μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα και έτσι μειώνουν τα επίπεδά τους [58].

9.3.2 Αναστολείς αρωματάσης και οστική απώλεια

9.3.2.1 Απευθείας επιδράσεις των AIs στα κύτταρα των οστών

Σε κυτταρικό επίπεδο η επίδραση των οιστρογόνων στη λειτουργία των οστών είναι αυτή που περιγράφηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο. Κύτταρα που ομοιάζουν στους ανθρώπινους οστεοβλάστες έχει δειχθεί ότι εκφράζουν το γονίδιο της αρωματάσης. Μόνο σε μία μελέτη έχει περιγραφεί ότι η εξεμεστά-



Εικ. 16. Αλλαγές των βιοχημικών δεικτών του οστικού μεταβολισμού και της PTH προ και μετά από 24 μήνες θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές στατιστικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων [61].

νη ενεργοποιεί την δραστηριότητα των οστεοβλαστών. Δεν υπάρχουν μελέτες μέχρι στιγμής που να αποδεικνύουν πιθανή άμεση επίδραση των AIs στα οστεοκύτταρα ή στους οστεοκλάστες [55].

9.3.2.2 Αναστολείς αρωματάσης και δείκτες οστικού μεταβολισμού

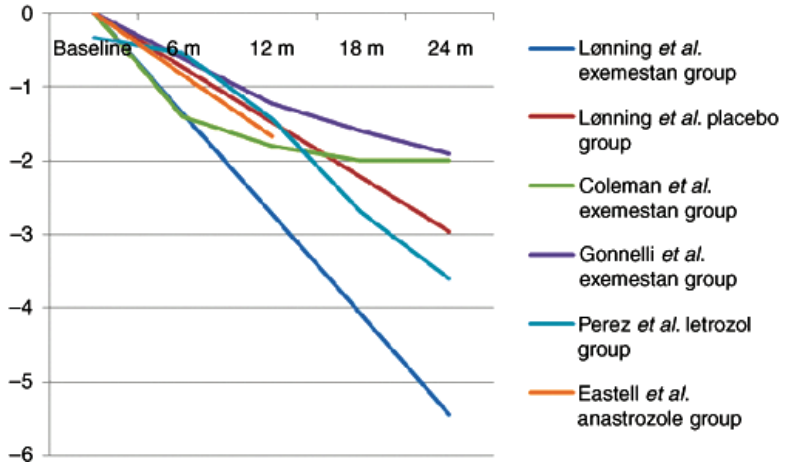
Η οιστρογονική ανεπάρκεια που προκαλούν οι AIs συνδέεται με αυξημένη έκφραση των δεικτών της οστικής απορρόφησης και παραγωγής [50]. Οι δείκτες αυτοί είναι βιοχημικά προϊόντα των οστεοβλαστών και οστεοκλαστών που αντικαταπτρίζουν τον μεταβολισμό των οστών σε όλο τον σκελετό. Η αύξηση των δεικτών αυτών συνδέεται με αυξημένο οστικό μεταβολισμό. Οι κλινικά χρήσιμοι δείκτες που προέρχονται από τις οστεοβλάστες περιλαμβάνουν τους: BALP, τα C και N τελικά προπεπτίδια του τύπου 1 κολλαγόνου (PINP, PICP) και την οστεοκαλσίνη. Δείκτες που προέρχονται από τους οστεοκλάστες είναι: τα C και N τελοπεπτίδια (CTX, NTX), η πυριδινολίνη (PYD), DPP και TRACP. Αύξηση των δεικτών αυτών που προσεγγίζει το 100% μπορεί να προκύψει από την έλλειψη οιστρογόνων στην εμμηνόπαυση. Παρομοίως, μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με Ca μαστού υπό θεραπεία με AIs έχουν σημαντικά αυξημένα επίπεδα αυτών των δεικτών. Παρόλο που τα δεδομένα αυτά στο μέλλον μπορεί να αξιοποιηθούν για την πρόγνωση ασθενών με αυξημένο καταγματικό κίνδυνο, προς το παρόν δεν χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση και παρακολούθηση αυτών των ασθενών [58].

Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 1 των Eugene V., McCloskey και συν. (2007) [61] μελετήθηκαν 90 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με φυσιολογική BMD, που έλαβαν αναστροζόλη μία φορά την ημέρα (1 mg, n=29), λετροζόλη (2,5 mg, n=29) ή εξεμεστάνη (25 mg, n=32) για 24 εβδομάδες με μία περίοδο 12 εβδομάδων που ακολούθησε, χωρίς θεραπεία. Και οι τρεις AIs προκάλεσαν αύξηση στους δείκτες οστικής απορρόφησης αλλά δεν παρατηρήθηκαν ιδιαίτερες διαφορές μεταξύ των τριών αναστολέων όσον αφορά την επίδρασή τους στους δείκτες αυτούς. Οι επιπτώσεις των τριών AIs στην PTH δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων αν και φάνηκε ότι η εξεμεστάνη μείωσε τα επίπεδα της PTH περισσότερο από την αναστροζόλη. Οι αλλαγές στους βιοχημικούς δείκτες, εκτός από την PTH παρέμειναν ακόμα και μετά από 12 εβδομάδες από τη διακοπή της θεραπείας. Η έκκριση της PTH εξαρτάται από τα επίπεδα του Ca του ορού και μειώνεται σαν αποτέλεσμα της οστικής απορρόφησης. Η παρατήρηση ότι παρόμοια ή λίγο μεγαλύτερη μείωση της PTH προκαλείται από την εξεμεστάνη σε σχέση με τους άλλους AIs δείχνει ότι η αυξημένη απελευθέρωση Ca από τα οστά είναι τουλάχιστον η ίδια σε σχέση με τους άλλους AIs. Το γεγονός αυτό δεν στηρίζει την άποψη ότι η εξεμεστάνη μπορεί να είναι λιγότερο βλαπτική για τα οστά λόγω ανδρογονικής δράσης [61] (Εικόνα 16).

9.3.2.3 Η επίδραση των AIs στην BMD και τον καταγματικό κίνδυνο

Η BMD είναι προγνωστικός δείκτης του καταγματικού κινδύνου ο οποίος αυξάνει στην εμμηνόπαυση παράλληλα με τη μείωση της BMD. Μία μείωση της BMD κατά 10% αυξάνει τον καταγματικό κίνδυνο κατά 1.5-2.8 ανάλογα με τη θέση μέτρησης. Στις περισσότερες μελέτες που αφορούν την επίδραση των AIs στην BMD και τον καταγματικό κίνδυνο γίνεται σύγκριση αυτών με την ταμοξιφαίνη.

Στη μελέτη ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or



Εικ. 17. Οι επιδράσεις των αναστολέων αρωματάσης στην οστική πυκνότητα (BMD) όπως συνοψίζεται από πολλές μελέτες. Η μείωση της BMD είναι επί τις εκατό ανάλογη με την πάροδο του χρόνου που διήρκησε η μελέτη [55].

in Combination) όπου συγκρίθηκε ο καταγματικός κίνδυνος μεταξύ δύο ομάδων που έλαβαν είτε ταμοξιφαίνη είτε αναστροζόλη, ο κίνδυνος για οποιοδήποτε κάταγμα ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα της αναστροζόλης σε σχέση με της ταμοξιφαίνης. Σε μία υποομάδα της μελέτης ATAC οι Eastell και Adams παρατήρησαν ότι η ομάδα της αναστροζόλης είχε μείωση της BMD στην ΣΣ κατά 2,6% και στο ισχίο κατά 1,7%. Στην ομάδα που δεν έλαβε θεραπεία παρατηρήθηκε μείωση κατά 0,4% και 0,1% αντίστοιχα. Στην ομάδα της ταμοξιφαίνης παρατηρήθηκε αύξηση της BMD κατά 1,0% και 0.5% αντίστοιχα. Στην ομάδα που χορηγήθηκε συνδυασμός αναστροζόλης και ταμοξιφαίνης η αύξηση της BMD δεν ήταν σημαντική (0,2% στην ΣΣ και 0,8% στο ισχίο). Παρόμοια αποτελέσματα με τη μελέτη ATAC είχε και ο συνδυασμός των μελετών ABCSG trial 8 και ARNO 95.

Σε μία τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη των Lonning και συν. (2005) φάνηκε ότι η εξεμεστάνη προκάλεσε μείωση της BMD στον αυχένα μηριαίου στους ασθενείς που χορηγήθηκε σε σχέση με την ομάδα του placebo, ενώ δεν παρατηρήθηκε ιδιαίτερη αλλαγή στην ΣΣ. Παρά τη μείωση της BMD βέβαια που απέδειξαν στις ασθενείς υπό εξεμεστάνη, δεν βρήκαν σημαντική αύξηση του καταγματικού κινδύνου σε αυτές τις γυναίκες σε σύγκριση με την ομάδα του placebo. Στη μελέτη IES, οι Coombes και συν. (2004) έδειξαν ότι συνέβησαν περισσότερα κατάγματα στην ομάδα της εξεμεστάνης σε σχέση με την ταμοξιφαίνη. Σε μία υποομάδα της ίδιας μελέτης φάνηκε ότι η ομάδα της εξεμεστάνης είχε σημαντικά περισσότερα κατάγματα. Οι Coleman και συν. (2007) έδειξαν ότι η αλλαγή της θεραπείας από ταμοξιφαίνη σε εξεμεστάνη οδήγησε μέσα σε 6 μήνες σε σημαντική μείωση της BMD τόσο στην ΣΣ, όσο και στον αυχένα του μηριαίου. Παρομοίως οι Gonnelli και συν. (2007) απέδειξαν μείωση στην ΣΣ κατά 2,99% και στον αυχένα μηριαίου κατά 1,92%, 2 έτη μετά την αλλαγή από ταμοξιφαίνη σε εξεμεστάνη. Μελέτες των Heshmeti και συν. (2002), των Perez και συν. (2006), για την επίδραση της λετροζόλης στην BMD απέδειξαν ότι η λετροζόλη μειώνει την BMD μετά από 6 μήνες θεραπείας ή μετά από αλλαγή της αρχικής θεραπείας με ταμοξιφαίνη. Στην MA.17 μελέτη, οι Goss και συν. (2003) απέδειξαν ότι η ομάδα που άλλαξε σε λετροζόλη μετά από 5 χρόνια ταμοξιφαίνης σε σχέση με αυτή που άλλαξε σε placebo μετά από 5 χρόνια ταμοξιφαίνης είχε περισσότερα κατάγματα. Στη μελέτη BIG 1-98 το ποσοστό των καταγμάτων ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα της λετροζόλης σε σχέση με της ταμοξιφαίνης. Σε μία μεγάλη μελέτη των Vestergaard και συν. (2008), υπήρχε μια σημαντική αύξηση στον καταγματικό κίνδυνο στην ομάδα υπό AIs σε σχέση με τους μάρτυρες [55] (Εικόνα 17).

9.3.2.4 Παράγοντες αυξημένου καταγματικού κινδύνου

Σε τμήμα της μελέτης BIG1-98, περιγράφηκαν αρκετοί παράγοντες αυξημένου καταγματικού κινδύνου σε γυναίκες υπό θεραπεία με AIs, που περιλαμβάνουν την αυξημένη ηλικία, προηγούμενα κατάγματα, οστεοπόρωση προ της θεραπείας, και προηγούμενη ορμονοθεραπεία. Παρομοίως μια άλλη μελέτη ανέδειξε οκτώ παράγοντες κινδύνου σε γυναίκες με καρκίνο μαστού: θεραπεία με AIs, T-score<-1,5, ηλικία >65, χαμηλό BMI (<20 kg/m^2), οικογενειακό ιστορικό κατάγματος ισχίου, ατομικό ιστορικό κατάγματος χαμηλής βίας μετά την ηλικία των 50 ετών, από του στόματος κορτικοθεραπεία για >6 μήνες και το κάπνισμα. Επίσης η απώλεια οστικής μάζας ήταν μεγαλύτερη σε γυναίκες που λάμβαναν λετροζόλη στα πρώτα 4 μετεμμηνοπαυσιακά χρόνια σε σχέση με αυτές που είχαν ήδη διανύσει 4 έτη μετεμμηνοπαυσιακής περιόδου. Αυτοί οι παράγοντες μπορεί να συμβάλλουν στη λήψη της απόφασης για την επιλογή της κατάλληλης ορμονοθεραπείας με τις λιγότερες παρενέργειες [50,62].

9.3.2.5 Ανεπάρκεια βιταμίνης D

Είναι γνωστό ότι ένα σημαντικό ποσοστό γυναικών με πρώιμο καρκίνο του μαστού κατά την έναρξη θεραπείας με AI έχουν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D [63]. Είναι γνωστή η σχέση μεταξύ καρκίνου του μαστού και χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D, και μάλιστα, τόσο τα χαμηλά επίπεδα έχουν ενοχοποιηθεί (χωρίς να έχει πλήρως τεκμηριωθεί) ότι συμβάλλουν στην πρωτοεμφάνιση, στην επανεμφάνιση αλλά και στην θνητότητα του καρκίνου του μαστού, όσο και αντίστροφα, ο καρκίνος του μαστού και ειδικά η χημειοθεραπεία και οι AIs προκαλούν έλλειψη βιταμίνης D [64,65]. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι ανεξάρτητος παράγοντας που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων ισχίου και πτώσεων [64]. Οι ClaireF, Friedman και συν. (2012) μελέτησαν 391 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο μαστού σταδίου I-III υπό θεραπεία με AIs. Η μέση τιμή της βιταμίνης D ήταν 35 ng/mL (εύρος: 6.78-93.15), και 35% των γυναικών είχε ανεπάρκεια βιτD (<30 ng/mL) [64]. Σε μία μελέτη των Nancy L, Waltman και συν. (2009) για τα επίπεδα της 25-υδροξυβιταμίνης D σε 29 γυναίκες με καρκίνο μαστού υπό θεραπεία με AIs, αποδείχτηκε ότι το 86% των γυναικών αυτών είχε χαμηλά επίπεδα, κάτω από 30 ng/mL [66]. Στην ίδια μελέτη αναφέρεται ότι μία πιθανή εξήγηση του φαινομένου αυτού είναι ότι οι γυναίκες με καρκίνο μαστού υπό AIs, ίσως έχουν αυξημένες ανάγκες σε βιταμίνη D, διότι η βιταμίνη αυτή είναι απαραίτητη για να προαχθεί η έκφραση των γονιδίων CYP3A4 στο ήπαρ. Τόσο η λετροζόλη, όσο και η εξεμεστάνη μεταβολίζονται στο ήπαρ από το σύστημα CYP3A4. Άρα οι AIs χρησιμοποιούν το σύστημα CYP3A4 για τον μεταβολισμό τους, και οποιαδήποτε μεταβολική χρήση του συστήματος αυτού αυξάνει της ανάγκες του οργανισμού σε βιταμίνη D [63,66].

9.3.3 Επίδραση του κάθε αναστολέα αρωματάσης ξεχωριστά σε σχέση με την ταμοξιφαίνη στον οστικό μεταβολισμό

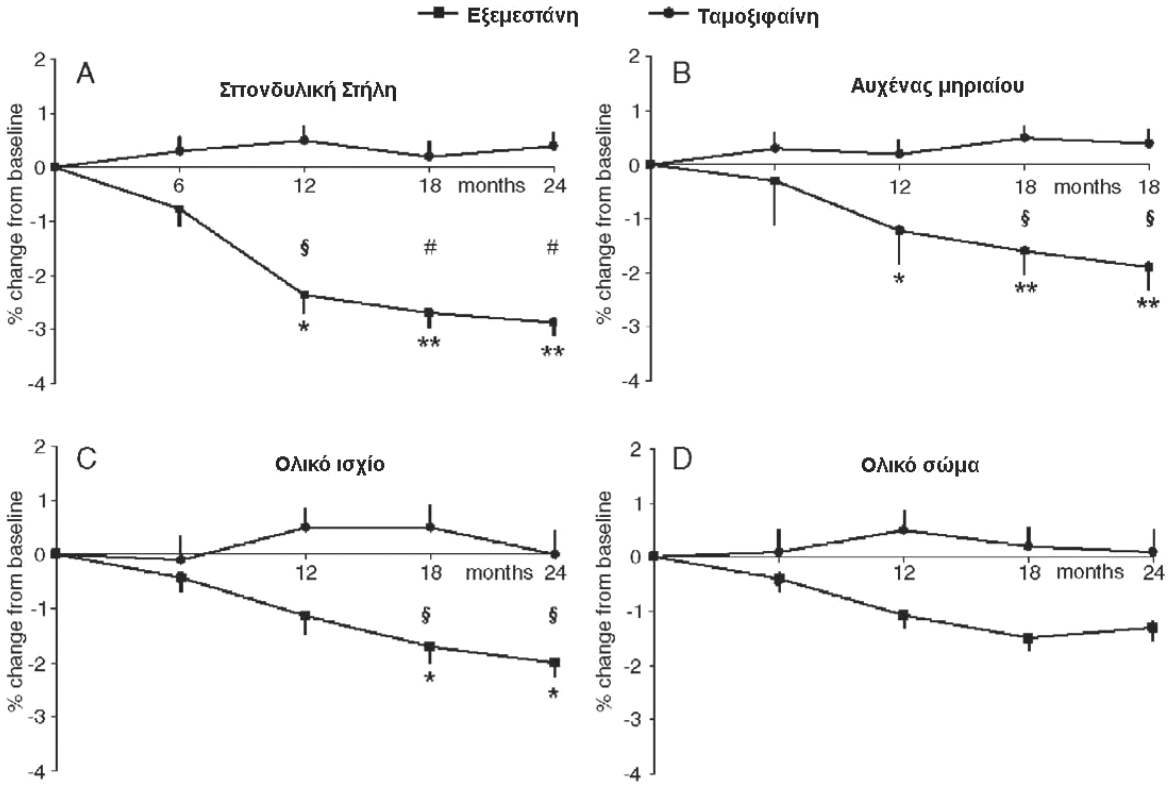
Τα παρακάτω δεδομένα αφορούν αποτελέσματα μελετών σε γυναίκες με πρώιμο καρκίνο μαστού, καθώς στα μεταστατικά στάδια δεν είναι εύκολο να μελετηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες των AIs στα οστά λόγω των καταστροφικών επιπτώσεων των οστικών μεταστάσεων.

- Αναστροζόλη

Από τη μελέτη ATAC δημοσιεύτηκαν από τους Eastell και συν. (2008) τα εξής δεδομένα: οι ασθενείς που έλαβαν αναστροζόλη κατά μέσο όρο εμφάνισαν μείωση της BMD κατά 6,08% στην ΣΣ και κατά 7,24% στο ισχίο μέσα σε 5 έτη θεραπείας, ενώ οι ασθενείς στην ομάδα της ταμοξιφαίνης εμφάνισαν αύξηση της BMD στην ΣΣ κατά 2,77% και στο ισχίο κατά 0,74%. Σε γενικές γραμμές ο ρυθμός της οστικής απώλειας ήταν μεγαλύτερος στα 2 πρώτα χρόνια της αναστροζόλης, ενώ μειώθηκε στα επόμενα 3 χρόνια. Η αρνητική επίδραση της αναστροζόλης ήταν πιο εμφανής στην ομάδα των ασθενών που είχαν πρόσφατη εμμηνόπαυση (στα πρώτα 4 μετεμμηνοπαυσιακά έτη). Οι ασθενείς που είχαν φυσιολογική BMD αρχικά (T-score> -1.0) και έλαβαν μονοθεραπεία με αναστροζόλη ή ταμοξιφαίνη δεν εμφάνισαν οστεοπόρωση μέσα στα 5 χρόνια της θεραπείας αλλά περισσότεροι ασθενείς υπό αναστροζόλη εμφάνισαν οστεοπενία σε σχέση με την ομάδα της ταμοξιφαίνης. Οι δείκτες οστικής απορρόφησης, όπως και οι δείκτες οστικής παραγωγής εμφάνισαν άνοδο στην ομάδα της αναστροζόλης όπως και η συχνότητα των καταγμάτων (P<0.0001). Παρόμοια αποτελέσματα είχε και η μελέτη ARNO/ABCSG8-trial όπου η συχνότητα των καταγμάτων ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν 2 χρόνια ταμοξιφαίνη και συνέχισαν με αναστροζόλη σε σχέση με αυτούς που έλαβαν ταμοξιφαίνη για 5 έτη (αναστροζόλη 2%, ταμοξιφαίνη 1%) [59].

Οι Diane E, Powell και συν. (2010) μελέτησαν την διαφορετική επίδραση της αναστροζόλης στο οστό, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο μαστού ανάλογα με την ηλικία των ασθενών. Μελετήθηκαν 99 γυναίκες υπό αναστροζόλη για καρκίνο μαστού, 88 με νεοεμφανιζόμενο καρκίνο, και 137 υγιείς μάρτυρες. Οι δείκτες που μετρήθηκαν ήταν το NTx των ούρων, και η BMD ΣΣ και ισχίου. Στις ασθενείς <70 ετών, η αναστροζόλη προκάλεσε σημαντική αύξηση στο uNTx σε σχέση με τις αντίστοιχης ηλικίας μάρτυρες. Στις ασθενείς >70 ετών η αύξηση του uNTx δεν ήταν στατιστικά σημαντική σε σχέση με της αντίστοιχης ηλικίας μάρτυρες. Η μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με αναστροζόλη αυξάνει περισσότερο τον οστικό μεταβολισμό στις νεότερες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο μαστού από ότι στις μεγαλύτερες. Μία πιθανή ερμηνεία του γεγονότος αυτού είναι ότι όσο αυξάνει η ηλικία μετά την εμμηνόπαυση τα επίπεδα των ολικών οιστρογόνων υφίστανται μία ήπια μείωση, ενώ τα επίπεδα της δεσμευτικής πρωτεΐνης των ορμονών του φύλου αυξάνονται σημαντικά με αποτέλεσμα τα επίπεδα των κυκλοφορούντων οιστρογόνων να μειώνονται. Έτσι, η επίδραση των AIs στο να μειώνουν τα επίπεδα των ελεύθερων οιστρογόνων θα έχει μικρότερη συνέπεια στις μεγαλύτερες σε σχέση με τις μικρότερες γυναίκες [67].

Οι MarkopoulosC και συν. (2012) στηριζόμενοι σε δεδομένα της μελέτης ARBI, ανέδειξαν το κατά πόσο η ηλικία έναρξης αναστροζόλης της μετεμμηνοπαυσιακής γυναίκας με καρκίνο μαστού επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και την απώλεια της BMD. Η μελέτη έδειξε ότι οι νεότερες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με φυσιολογική BMD ή ήπια οστεοπενία που λαμβάνουν αναστροζόλη αντιμετωπίζουν σημαντική απώλεια της οστικής μάζας μόνο στην ΣΣ. Μεταξύ των ασθενών με οστεοπενία ή οστεοπόρωση, οι αλλαγές στην BMD ισχίου και ΣΣ μετά από 12 μήνες θεραπείας ήταν ανεξάρτητες της ηλικίας [68].



Εικ. 18. Οι κατά μέσο όρο επί τοις εκατό αλλαγές της BMD στην ΣΣ (A), στον αυχένα του μηριαίου (B), στο ισχίο (C), και συνολικά στο σώμα (D) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο μαστού που είτε τους χορηγήθηκε εξεμεστάνη μετά από θεραπεία με ταμοξιφαίνη, είτε συνέχισαν με ταμοξιφαίνη.

- Λετροζόλη

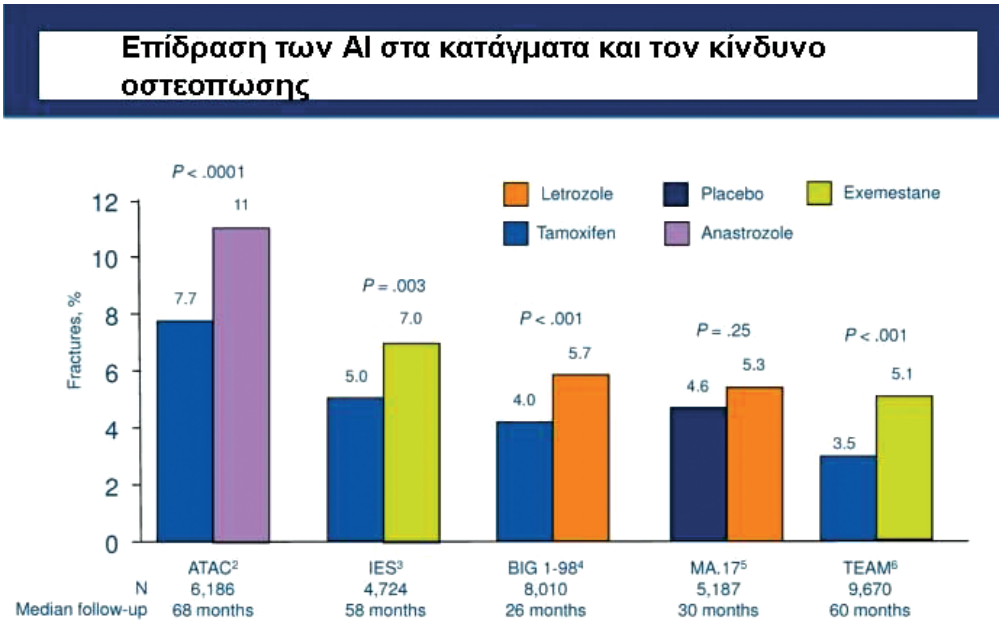
Στη μελέτη BIG 1-98 όπου συγκρίθηκε η συχνότητα των καταγμάτων που εμφάνισαν ασθενείς υπό λετροζόλη σε σχέση με ασθενείς υπό ταμοξιφαίνη αναδείχθηκε μία μικρή αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση στην συχνότητα αυτών στην ομάδα της λετροζόλης (5,7% έναντι 4% στην ταμοξιφαίνη). Σε 51 μήνες οι Coates και συν. (2007) δημοσίευσαν τα εξής αποτελέσματα από την ίδια μελέτη: 211 κατάγματα προκαλούμενα από την λετροζόλη έναντι 141 από την ταμοξιφαίνη (8.6% vs. 5.8%, P<0.001). Παρόμοια αποτελέσματα είχε και η μελέτη NCICCTGMA.17 το 2006 όπου συγκρίθηκαν οι οστικές επιπτώσεις στην ομάδα που λάμβανε λετροζόλη έναντι ομάδας υπό placebo, και οι 2 ομάδες ακολουθώντας 5 έτη θεραπείας με ταμοξιφαίνη. Στην ομάδα της λετροζόλης εμφανίστηκε μείωση της BMD τόσο στην ΣΣ όσο και στο ισχίο μετά από 24 μήνες θεραπείας καθώς και αύξηση των δεικτών οστικού μεταβολισμού σε σχέση με την ομάδα του placebo [59].

Στη μελέτη MA-17 (2005) μετά από 30 μήνες παρακολούθησης, η ομάδα της λετροζόλης εμφάνισε περισσότερα κατάγματα σε σχέση με την ομάδα του placebo αλλά όχι με στατιστικά σημαντική διαφορά, και αυτό ενδεχομένως μπορεί να αποδοθεί στην προηγούμενη θεραπεία με ταμοξιφαίνη, και στην παράλληλη χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D [59].

- Εξεμεστάνη

Στη μελέτη OEXE-027 συγκρίθηκαν 2 ομάδες ασθενών με πρώιμο καρκίνο μαστού, η μία τέθηκε σε εξεμεστάνη για 2 χρόνια και η άλλη σε placebo. Η μέση ετήσια απώλεια οστικής μάζας που προκλήθηκε από την εξεμεστάνη ήταν 2,17% έναντι του placebo που ήταν 1,84% στην ΣΣ (P=0.568), και 2,72% εναντι 1,48% αντίστοιχα στον αυχένα του μηριαίου (P=0.024). Η εξεμεστάνη αύξησε του δείκτες οστικού μεταβολισμού. Σε μόλις ένα έτος μετά το τέλος της θεραπείας με εξεμεστάνη, η BMD βελτιώθηκε στην ΣΣ, και τα επίπεδα των δεικτών οστικού μεταβολισμού ομαλοποίηθηκαν.

Στη μελέτη IES (Intergroup Exemestane Study) συγκρίθηκε μία ομάδα ασθενών που έλαβαν 2-3 έτη ταμοξιφαίνη, με μία ομάδα στην οποία έγινε αλλαγή της θεραπείας σε εξεμεστάνη μετά από 2-3 έτη ταμοξιφαίνης. Μέσα σε 6 μήνες από την αλλαγή της θεραπείας σε εξεμεστάνη, η BMD μειώθηκε κατά 2,7% στην ΣΣ και κατά 1,4% στο ισχίο σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα της BMD(P<0.0001). Αυτήν την αρχική γρήγορη μείωση της BMD, στην οποία συνέβαλε και η λήξη της θεραπείας με ταμοξιφαίνη, διαδέχτηκε μία μείωση του ρυθμού απώλειας οστικής μάζας. Έτσι τον δεύτερο χρόνο θεραπείας παρατηρήθηκε μία μείωση της BMD μόνο κατά 1% και 0,8% στην ΣΣ και στο ισχίο αντίστοιχα. Σε κανέναν ασθενή με



Εικ. 19. Επίδραση των αναστολέων αρωματάσης στον καταγματικό κίνδυνο [73].

φυσιολογική BMD δεν παρουσιάστηκε οστεοπόρωση κατά τη διάρκεια της μελέτης. Οι δείκτες οστικού μεταβολισμού ήταν σημαντικά αυξημένοι σε όλη τη διάρκεια θεραπείας με εξεμεστάνη (P<0.001). Στο 7% των ασθενών υπό εξεμεστάνη παρατηρήθηκαν κατάγματα και στο 5% υπό ταμοξιφαίνη μέσα σε 58 μήνες (P=0.003).

Ο κύριος μεταβολίτης της εξεμεστάνης είναι η 17-υδρο-εξεμεστάνη που έχει ανδρογονική δράση τόσο in vivo όσο και in vitro. Για το λόγο αυτό είναι υπό συζήτηση το κατά πόσο μπορεί η εξεμεστάνη να έχει ηπιότερες επιπτώσεις στον σκελετό σε σχέση με τους υπόλοιπους αναστολείς αρωματάσης, αν και στη μελέτη LEAP όπως θα αναλυθεί παρακάτω δεν αποδείχτηκε κάτι τέτοιο [59] (Εικόνα 18).

Οι S. Gonnelli και συν. (2007) μελέτησαν τις επιπτώσεις στην οστική μάζα και τους δείκτες οστικού μεταβολισμού σε γυναίκες με καρκίνο μαστού που έλαβαν 2-3 χρόνια ταμοξιφαίνη και μετά είτε συνέχισαν με ταμοξιφαίνη είτε με εξεμεστάνη. Σημείωσαν λοιπόν ότι η αλλαγή της αγωγής από ταμοξιφαίνη σε εξεμεστάνη προκάλεσε μία σημαντική μείωση της BMD, καθώς και αύξηση των δεικτών οστικού μεταβολισμού. Το γεγονός αυτό αποδόθηκε τόσο στην άμεση επίδραση της εξεμεστάνης στα οστά όσο και στην απώλεια της προστατευτικής δράσης της ταμοξιφαίνης. Επίσης παρατηρήθηκε μία μεγαλύτερη μείωση στην BMD της ΣΣ σε σχέση με τον αυχένα του μηριαίου και αυτό αποδίδεται στο ότι η οιστρογονική καταστολή της εξεμεστάνης ευθύνεται για την μείωση της BMD σε περιοχές του σκελετού όπου επικρατεί το δοκιδώδες οστό. Σε αυτό συνηγορεί και το γεγονός ότι το φλοιώδες οστό δεν εμφάνισε αξιοσημείωτες διαφορές [69-71].

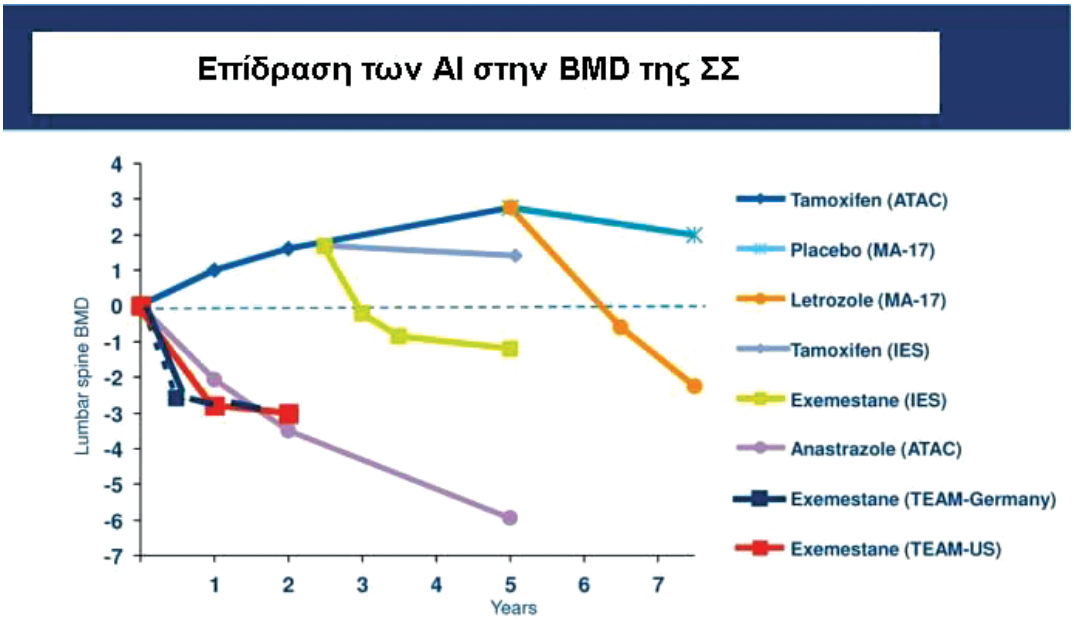
9.3.4 Σύγκριση των αναστολέων αρωματάσης μεταξύ τους ως προς την επίδρασή τους στον οστικό μεταβολισμό

- Αναστροζόλη vs Λετροζόλη

Η μελέτη ALIQUOT (Anastrozolevs. Letrozole, an Investigation of Quality of Life and Tolerability), σχεδιάστηκε προκειμένου να δείξει την επίδραση της αναστροζόλης έναντι της λετροζόλης στον οστικό μεταβολισμό σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο μαστού θετικών οιστρογονικών υποδοχέων. Είναι δεδομένο ότι η λετροζόλη είναι πιο ισχυρός αναστολέας της αρωματάσης σε σχέση με την αναστροζόλη και προκαλεί μεγαλύτερη καταστολή των επιπέδων των οιστρογόνων. Στη μελέτη αυτή φάνηκε ότι η εξάμηνη θεραπεία με αυτούς τους παράγοντες προκάλεσε αύξηση του οστικού μεταβολισμού, κάτι το οποίο ήταν πιο έκδηλο όταν προηγήθηκε 5ετή θεραπεία με ταμοξιφαίνη. Όμως, παρόλη την ισχυρότερη καταστολή των οιστρογόνων που προκαλεί η λετροζόλη σε σχέση με την αναστροζόλη, η επίδρασή τους στον οστικό μεταβολισμό είναι παρόμοια στις κλινικά χορηγούμενες δοσολογίες. Η επίδραση αυτή αυξάνεται από τους 3 στους 6 μήνες θεραπείας αλλά παραμένει η ίδια μεταξύ των δύο φαρμάκων [72].

- Αναστροζόλη vs Λετροζόλη vs Εξεμεστάνη

Η μελέτη LEAP, σχεδιάστηκε προκειμένου να μελετηθεί εάν υπάρχει διαφορά μεταξύ των τριών AIs (αναστροζόλη, λετροζόλη, εξεμεστάνη) όσον αφορά τις σκελετικές και εξωσκελετικές τους επιδράσεις. Αποδείχτηκε ότι και οι τρεις παράγοντες έχουν παρόμοιες επιδράσεις στους δείκτες οστικού μεταβολισμού, και μάλιστα αυξάνουν τα bALP, PINP,



Εικ. 20. Επίδραση των αναστολέων αρωματάσης στην BMD ΣΣ [74].

boneCTX και μειώνουν την PTH. Η PTH μειώνεται ως αποτέλεσμα της αυξημένης οστικής απορρόφησης που προκαλούν οι AIs [73] (Εικόνες 19, 20).

9.3.5 Η απώλεια οστικής μάζας που προκαλούν οι AIs διαφέρει από την μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση

- Ιδιαίτερες πτυχές της σχετιζόμενης με AIs οστικής απώλειας

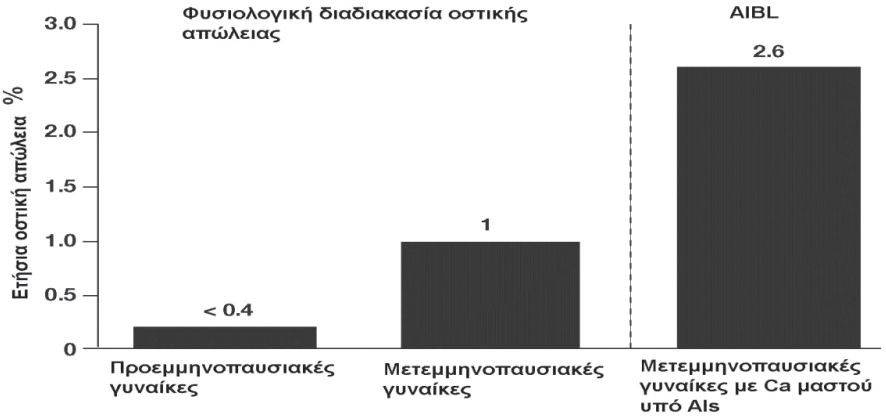
Η οστική απώλεια που προκαλείται από τις θεραπείες για τον καρκίνο του μαστού (ΧΜΘ, AIs) είναι διαφορετική από αυτήν που προέρχεται από τη φυσιολογική διαδικασία της εμμηνόπαυσης. Συγκεκριμένα η οστική απώλεια οφειλόμενη στους AIs, συμβαίνει με επιταχυνόμενο ρυθμό. Ο ρυθμός οστικής απώλειας κατά την εμμηνόπαυση είναι 2-3% ανά έτος τα πρώτα χρόνια και μετά 1% (για την επόμενη δεκαετία τουλάχιστον). Κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης η μείωση της ωοθηκικής παραγωγής οιστρογόνων ευθύνεται για αυτήν τη γρήγορη απώλεια οστικής μάζας κατά τα πρώτα 4-8 έτη, καθώς ο ρυθμός οστικής απορρόφησης ξεπερνάει τον ρυθμό οστικής παραγωγής. Στη συνέχεια ο ρυθμός της ετήσιας απώλειας μειώνεται καθώς την οιστρογονική παραγωγή αναλαμβάνουν πλέον άλλοι ιστοί και κυρίως ο λιπώδης ιστός. Αυτά τα υπολειπόμενα επίπεδα οιστρογόνων πιστεύεται ότι επιβραδύνουν την απώλεια οστικής μάζας, και έχει αποδειχθεί ότι οι γυναίκες με μη ανιχνεύσιμα επίπεδα οιστρογόνων έχουν μεγαλύτερο καταγματικό κίνδυνο σε σχέση με αυτές που έχουν πολύ χαμηλά επίπεδα.

Οι ασθενείς υπό AIs χάνουν το 2,6% της οστικής τους μάζας κάθε χρόνο. Οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υπό AIs σε συνδυασμό με GnRH ανάλογα, με στόχο την πλήρη αδρανοποίηση των ωοθηκών ή υπό ΧΜΘ χάνουν το 7% της οστικής τους μάζας κάθε χρόνο [58].

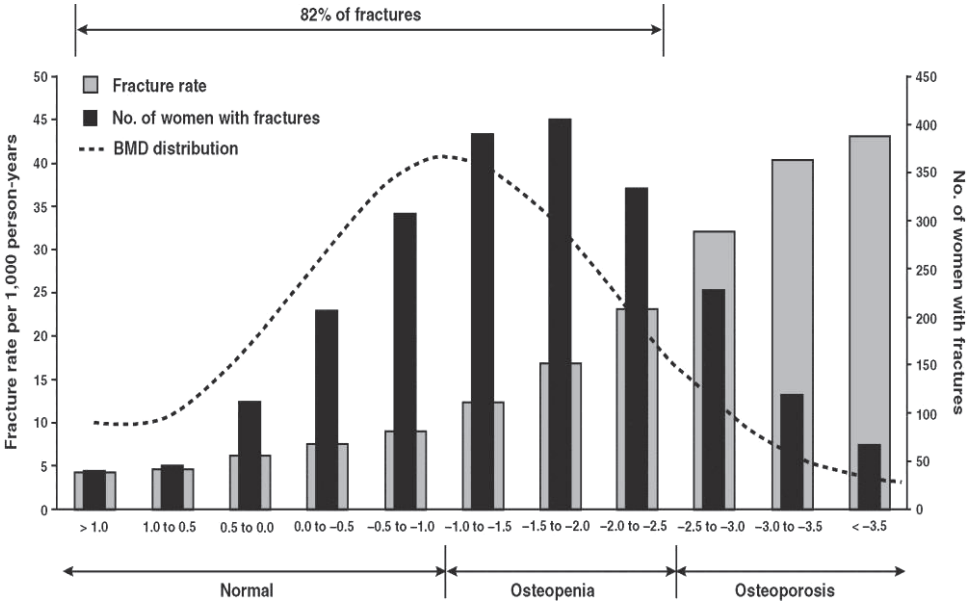
Μετά την έναρξη θεραπείας με AIs, παρατηρείται μια γρήγορη μείωση στα οιστρογόνα μέσα σε τρεις εβδομάδες, τα επίπεδα των οποίων σχεδόν δεν ανιχνεύονται (3 pmol/L). Αυτή η γρήγορη μείωση ξεπερνά κατά πολύ τη σταδιακή μείωση των οιστρογόνων που συμβαίνει στις υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και οδηγεί σε ταχεία και σημαντική οστική απώλεια. Η θεραπεία με AIs οδηγεί σε οστική απώλεια στην ΣΣ και στο ισχίο κατά 1,7% έως 5,8% κάθε χρόνο, πολύ μεγαλύτερα ποσοστά από το 1% της ετήσιας οστικής απώλειας που προκαλεί η εμμηνόπαυση [75] (Εικόνα 21).

Όλες οι γυναίκες με καρκίνο μαστού έχουν αυξημένο καταγματικό κίνδυνο σαν συνέπεια της ηλικίας, του ίδιου του καρκίνου καθώς και των αντικαρκινικών θεραπειών. Σε μία μελέτη φάνηκε ότι ο καταγματικός κίνδυνος στη ΣΣ σε νεοδιαγνωσθείσες περιπτώσεις καρκίνου μαστού ήταν 5 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με υγιείς γυναίκες, και 23 φορές μεγαλύτερος σε υποτροπή της νόσου. Μία προοπτική μελέτη με περισσότερες από 90.000 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που συμπεριλήφθηκαν στην WHI-OS μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με καρκίνο μαστού είχαν 31% αυξημένο καταγματικό κίνδυνο. Από αυτά συμπεραίνουμε ότι οι γυναίκες με καρκίνο μαστού που είναι να λάβουν AIs, πριν τη θεραπεία έχουν ήδη μειωμένη οστική μάζα [75].

Όσον αφορά το κατά πόσο στην περίοδο μετά τα 5 έτη θεραπείας με AIs ο ρυθμός απώλειας οστικής μάζας παραμένει μεγαλύτερος από αυτόν της εμμηνόπαυσης δεν είναι ακόμα πλήρως ξεκαθαρισμένο.



Εικ. 21. Η απώλεια BMD που προκαλούν οι αναστολείς αρωματάσης (AIBL) υπερβαίνει την κανονική απώλεια οστικής μάζας μετά την εμμηνόπαυση. Απεικονίζεται η ετήσια οστική απώλεια για τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, τις μετεμμηνοπαυσιακές, και τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο του μαστού που λαμβάνουν αναστολέα αρωματάσης.



Εικ. 22. Τα περισσότερα κατάγματα συμβαίνουν σε γυναίκες με φυσιολογική BMD ή οστεοπενία.

Αποτελέσματα από τη μελέτη ATAC μετά από 100 μήνες παρακολούθησης ασθενών που είχαν ήδη ολοκληρώσει 5 έτη υπό αναστροζόλη έδειξε ότι αυτές είχαν μεγαλύτερο καταγματικό κίνδυνο από αυτές που είχαν λάβει ταμοξιφαίνη. Παρόλα αυτά, η σημαντική διαφορά στην οστική απώλεια μετά τον ένα χρόνο θεραπείας, φάνηκε ότι δεν ήταν η ίδια με αυτή που καταγράφηκε μετά την ολοκλήρωση αυτής [75].

Ακόμα και αν ο ρυθμός της ετήσιας οστικής απώλειας επιστρέψει στον μετεμμηνοπαυσιακό ρυθμό μετά τη διακοπή της θεραπείας, οι γυναίκες που λαμβάνουν AIs θα έχουν ήδη υποστεί μια σημαντική απώλεια της BMD σε σχέση με τις υγιείς. Υπολογίζεται ότι η 5ετής πιθανότητα για κάταγμα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι 6,6%, και το ποσοστό αυτό διπλασιάζεται στις γυναίκες που λαμβάνουν AIs (11%). Το γεγονός αυτό οδηγεί στην ανάγκη να διαμορφωθεί θεραπευτικό πρωτόκολλο για την αντιμετώπιση της οστικής απώλειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AIs [75]. Σε αυτό συνηγορεί και το ότι παρόλο που οι γυναίκες με T-score<-2,5 έχουν αποδεδειγμένα μεγάλη μείωση της BMD, έχει παρατηρηθεί ότι το 82% των καταγμάτων στις γυναίκες, συμβαίνουν σε αυτές με T-score>-2,5. Άρα στην απόφαση για έναρξη αντιοστεοπορωτικής αγωγής στις γυναίκες υπό AIs όπως θα αναλυθεί παρακάτω δεν πρέπει να ληφθεί υπόψιν μόνο η τιμή του T-score [75] (Εικόνα 22).

9.4 Παρακολούθηση και θεραπεία (aromatase inhibitors bone loss)

9.4.1 Παράγοντες καταγματικού κινδύνου σε γυναίκες με καρκίνο μαστού

Τα σύγχρονα δεδομένα πλέον υποστηρίζουν ότι η μέτρηση της BMD δεν πρέπει να είναι το μοναδικό κριτήριο για την εκτίμηση του καταγματικού κινδύνου, για την οποία πρέπει να συνεκτιμώνται οι παράγοντες κινδύνου. Όταν συνδυάζονται διαφορετικοί παράγοντες που ο καθένας επιδρά στην οστική μάζα, όπως οι AIs, η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία, οι αθροιστικές επιπτώσεις αυτών στο οστό δεν μπορούν εύκολα να εκτιμηθούν [74].

9.4.2 Επιλέγοντας την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή για την AIBL

Σύμφωνα με δεδομένα κλινικών μελετών σε >4100 ασθενείς, τα ενδοφλέβια ή τα από του στόματος διφωσφονικά και το denosumab είναι αποτελεσματικά για την αντιμετώπιση της οστικής απώλειας από τους AIs [76].

- Ενδοφλέβια διφωσφονικά

Σε τέσσερις μελέτες που περιελάμβαναν συνολικά πάνω από 2700 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρώιμο καρκίνο μαστού αποδείχτηκε ότι τα ενδοφλέβια διφωσφονικά μπορούν αποτελεσματικά να αποτρέψουν την οστική απώλεια από AIs. Σε τρεις μεγάλες μελέτες (Z-FAST, N=602; ZO-FAST, N=1065; E-ZO-FAST,N=527) όπου συγχορηγήθηκε ζολενδρονικό οξύ και λετροζόλη συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα του ζολενδρονικού (4 mgi.v./6 μήνες) που είτε χορηγήθηκε παράλληλα με την έναρξη και του AI (immediate group) είτε μετά από μείωση της BMD με T-score<-2.0 ή μετά από κάταγμα χαμηλής βίας (delayed group). Τα τελευταία δεδομένα της μελέτης Z-FAST μετά από 61 μήνες θεραπείας έδειξαν ότι η καθυστέρηση έναρξης του ζολενδρονικού οδήγησε σε απώλεια οστικής μάζας στην ΣΣ και στο ισχίο, σε αντίθεση με τις ασθενείς που ξεκίνησαν εξ αρχής ζολενδρονικό, οι οποίες αύξησαν την οστική τους μάζα τόσο στην ΣΣ όσο και στο ισχίο. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν και η 36μηνη ανάλυση από τις μελέτες ZO-FAST και E-ZO-FAST, ότι δηλ. η εξαρχής χορήγηση ζολενδρονικού όχι μόνο προλαμβάνει την απώλεια οστικής μάζας αλλά οδηγεί σε αύξηση της οστικής μάζας σε αυτές τις γυναίκες κατά τη διάρκεια της 3χρονης θεραπείας. Και στις 4 αυτές μελέτες το ζολενδρονικό(4 mg/6μήνες) είχε καλή ανοχή από τις ασθενείς και οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αντιδράσεις στο σημείο έγχυσης του φαρμάκου, και συμπτώματα ήπιας γριπποδους συνδρομής. Σε ποσοστό 0.3% των ασθενών αυτών παρουσιάστηκε οστεονέκρωση κάτω γνάθου και σε ποσοστό 0.18% παρουσιάστηκαν νεφρικές επιπλοκές. Επίσης στην ομάδα που έλαβε εξ αρχής ζολενδρονικό, παρατητηρήθηκε αυξημένη επίπτωση μυοσκελετικών παρενεργειών όπως μυαλγίες, αρθραλγίες, οστικά άλγη, οσφυαλγία και πόνος στα άκρα [77].

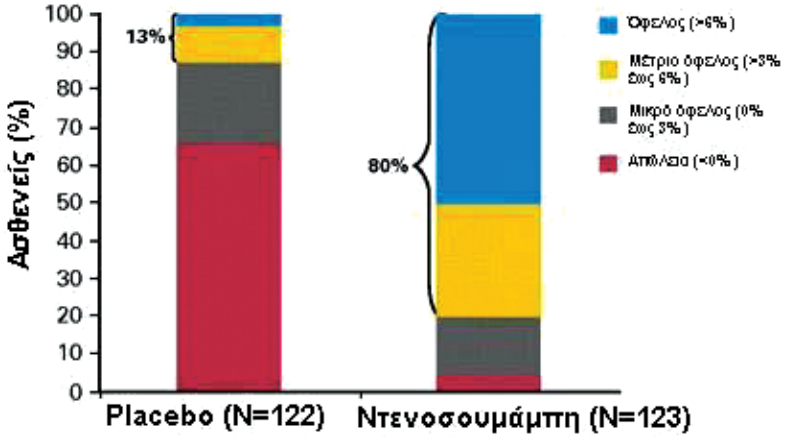
Παρόμοια αποτελέσματα είχε και μια μελέτη όπου χορηγήθηκε ζολενδρονικό σε γυναίκες που ετέθησαν σε λετροζόλη μετά από 6ετή θεραπεία με ταμοξιφαίνη (N03CC). Σε μία άλλη μελέτη ABCSG12 bone substudy (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial-12) συγκρίθηκε η οστική μάζα σε προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με καρκίνο μαστού που ελάμβαναν για 3 χρόνια είτε ταμοξιφαίνη με goserelin, χωρίς ή σε συνδυασμό με ζολενδρονικό, είτε αναστροζόλη με goserelin, χωρίς ή σε συνδυασμό με ζολενδρονικό επίσης. Στις ομάδες όπου χορηγήθηκε ζολενδρονικό από την αρχή παρατηρήθηκε διατήρηση της οστικής τους μάζας κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και βελτίωση αυτής μετά από 5 έτη παρακολούθησης [78]. Στη μελέτη αυτή βέβαια παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς των ομάδων που έλαβαν εξ αρχής ζολενδρονικό εμφάνισαν με σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως οστικά άλγη. Το γεγονός αυτό ίσως συμβάλει, χωρίς ασφάλεια, στο συμπέρασμα ότι στις ασθενείς με μικρό κίνδυνο οστεοπόρωσης δεν χρειάζεται εξ αρχής χορήγηση ζολενδρονικού εξαιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών [80]. Η ενδοφλέβιας χορήγησης ιμπανδρονάτη (3 mg κάθε 3 μήνες), θεωρείται επίσης κατάλληλη θεραπεία για την AIBL, και μάλιστα είναι η μόνη αντιοστεοπορωτική αγωγή που μπορεί να χορηγηθεί και σε από του στόματος μορφή [79].

- Από του στόματος διφωσφονικά

Οι κλινικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί για την αποτελεσματικότητα των p.o. διφωσφονικών για την θεραπεία της AIBL δεν έχουν την ίδια ισχύ με αυτές που αφορούν τα ενδοφλέβια, εξαιτίας εκτός των άλλων του μικρότερου αριθμού ασθενών. Στη μελέτη SABRE συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της ρισενδρονάτης (35 mg/εβδομάδα) όταν χορηγήθηκε έναντι placebo για 2 χρόνια σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρώιμο καρκίνο μαστού που ελάμβαναν αναστροζόλη και που είχαν μέτριας βαρύτητας καταγματικό κίνδυνο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ρισενδρονάτη συνέβαλε στην αύξηση της οστικής μάζας τόσο στη ΣΣ (2.2%) όσο και στο ισχίο (1.8%). Σε υποομάδα της μελέτης IBIS-II (International Breast Cancer Intervention Study) η ρισενδρονάτη είχε παρόμοια ευεργετικά αποτελέσματα. Θετική επίδραση στην BMD είχε και η ιμπανδρονάτη (150 mg/μήνα) στην 24μηνη ανάλυση της μελέτης ARIBON (Arimidex-Bondronat). Η εβδομαδιαία λήψη αλενδρονάτης (70 mg), ή ριζενδρονάτης (35 mg), όπως και η μηνιαία λήψη ιμπανδρονάτης (50 mg), θεωρούνται κατάλληλες θεραπείες έναντι της AIBL [80].

Στις μελέτες αυτές οι ασθενείς ανέχτηκαν γενικά καλά τα p.o. διφωσφονικά, αν και υπήρχαν δυσκολίες λόγω των περιορισμών στον τρόπο λήψης των δισκίων, δηλ. λόγω της υποχρεωτικής νηστείας πριν και μετά την λήψη αυτών, καθώς και της ανάγκης για παραμονή σε όρθια θέση μετά τη λήψη.

Μία άλλη σημαντική διαφορά των p.o. από τα i.v.



Εικ. 23. Ποσοστό των ασθενών που διατήρησε την BMD ΣΣ μετά από 24 μήνες θεραπείας με ντενοσουμάμπη [36].

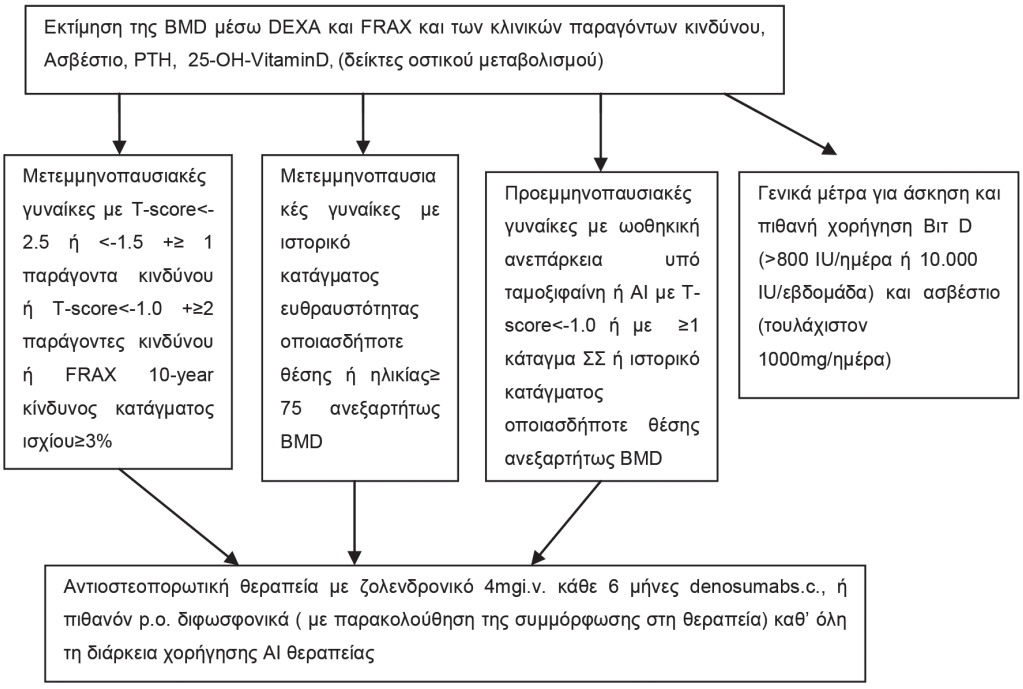
διφωσφονικά είναι ότι η συμμόρφωση των ασθενών στην τακτική και σωστή λήψη των δισκίων δεν είναι ικανοποιητική και αυτό παρατηρείται ακόμα και όταν πρόκειται για τα ίδια τα αντικαρκινικά φάρμακα [81,82]. Είναι επίσης γνωστό ότι η συμμόρφωση των οστεοπορωτικών ασθενών στην μακροχρόνια p.o. θεραπεία είναι μικρή, σε ποσοστά μάλιστα της τάξεως του 20% για την ετήσια συμμόρφωση στα καθημερινής λήψης διφωσφονικά και 57% στα εβδομαδιαίας ή μηνιαίας λήψης διφωσφονικά. Αν συνδυαστεί το γεγονός αυτό με την δυσκολία στη συμμόρφωση των χρονίως πασχόντων καρκινοπαθών ασθενών, προστίθεται ένα επιπλέον εμπόδιο στην χορήγηση των p.o. διφωσφονικών. Προκειμένου να ισχυροποιηθεί η τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων αυτών και στη θεραπεία της AIBL εκτός από τη θεραπεία της οστεοπόρωσης χρειάζονται περισσότερες μελέτες. Το γεγονός αυτό ενισχύεται αν λάβουμε υπόψιν και δεδομένα από μελέτες σε γυναίκες με πρώιμη εμμηνόπαυση οφειλόμενη στις θεραπείες έναντι του καρκίνου μαστού όπου τα p.o. διφωσφονικά δεν αποδείχτηκαν επαρκή για τη θεραπεία της AIBL στις προσφάτως εμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή σε αυτές που ελάμβαναν συγχρόνως θεραπεία κατασταλτική της ωοθηκικής λειτουργίας [76,83].

- Denosumab

Μέσω του denosumab εισάγεται ένας νέος μηχανισμός στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης καθότι είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται στον παράγοντα RANKL με υψηλή συγγένεια και ειδικότητα, χωρίς να συνδέεται σε άλλους TNF υποδοχείς. Αδρανοποιώντας τον παράγοντα RANKL, καταστέλλεται η δράση των οστεοκλαστών. Εξαιτίας της στοχευμένης δράσης του και της ανά εξάμηνο χορήγησής του προτείνεται και μελετάται σαν μια εναλλακτική θεραπεία αντί των διφωσφονικών για τη μακροχρόνια θεραπεία της οστικής απώλειας σε γυναίκες με καρκίνο μαστού[84]. Στη μελέτη HALT-BC (Hormone Ablation Bone Loss Trial in Breast Cancer, N=252) εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα του denosumab όταν χορηγήθηκε σε δοσολογία 60mg υποδορίως 2 φορές το χρόνο έναντι placebo σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υπό AIs. Καταγράφηκε λοιπόν αύξηση στην οστική μάζα μετά από 24 μήνες της τάξεως του 6,2% στην ΣΣ και 3,7% στην περιοχή του ισχίου. Περισσότερα δεδομένα χρειάζονται για αυτό το καινούριο αντιοστεοπορωτικό φάρμακο, και αναμένονται από τη μεγάλη μελέτη Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial-18 (NCT00556374) με 3460 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Είναι ενδιαφέρον ότι ενώ στης μικρής κλίμακας μελέτη HALT-BC δεν παρατηρήθηκαν περιστατικά με οστεονέκρωση κάτω γνάθου, σε μελέτες όπου χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις denosumab (120 mg/μήνα) για τη μεταστατική νόσο παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος οστεονέκρωσης κάτω γνάθου σε επίπεδα παρόμοια με αυτά των iv διφωσφονικών. Το γεγονός αυτό πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπ όψιν και είναι βέβαιο ότι χρειάζονται περισσότερα δεδομένα τόσο για την αποτελεσματικότητα όσο και για την ασφάλεια του φαρμάκου αυτού [76,84]. Το denosumab μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική θεραπεία αντί των διφωσφονικών σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, δεδομένου του ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες μεταξύ των δύο αυτών κατηγοριών φαρμάκων είναι παρόμοιες [80] (Εικόνα 23).

9.4.3 Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της AIBL

- Όλοι οι ασθενείς που ξεκινούν AI θα πρέπει να ενθαρρύνονται σε άσκηση και να λαμβάνουν ασβέστιο και βιταμίνη D. Η διεθνής εταιρία οστεοπόρωσης (International Osteoporosis Foundation) συνιστά ημερήσια πρόσληψη 1300 mg ασβεστίου και 600 IU βιταμίνης D.
- Σε ετήσια μείωση της BMD ≥10% ή 4-5% για τις ασθενείς που είναι οστεοπενικές στην αρχή της θεραπείας, θα πρέπει να διερευνώνται και πιθανές



Πίν. 2. Ο αλγόριθμος που περιγράφει την προτεινόμενη προσέγγιση των ασθενών με καρκίνο μαστού υπό AIs [85], κατόπιν επεξεργασίας της συγγραφέος.

δευτεροπαθείς αιτίες οστικής απώλειας όπως έλλειψη βιταμίνης D, και να ξεκινούν αντιοστεοπορωτική θεραπεία.

- Εφόσον η αντιοστεοπορωτική θεραπεία δίνεται έγκαιρα, η τυχόν ήδη υπάρχουσα οστεοπόρωση δεν θεωρείται μέχρι στιγμής αντένδειξη για έναρξη AI σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρώιμο καρκίνο μαστού.
- Η πλέον ενδεδειγμένη αντιοστεοπορωτική θεραπεία είναι το i.v. ζολενδρονικό (4 mg ανά 6 μήνες). Τα από του στόματος διφωσφονικά και το denosumab μπορούν να χορηγηθούν εναλλακτικά σε κάποιους ασθενείς.
- Σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος διφωσφονικά θα πρέπει να προσδιορίζεται η BMD κάθε 1-2 έτη.
- Η τακτική μέτρηση των δεικτών οστικής απορρόφησης μπορεί να συμβάλει στην εκτίμηση της συμμόρφωσης στη θεραπεία.
- Οι ασθενείς υπό AIs αντιμετωπίζουν αυξημένο καταγματικό κίνδυνο τουλάχιστον για όσο διάστημα διαρκεί η θεραπεία με AI, αν και δεν υπάρχουν δημοσιευμένα δεδομένα για το ποια ακριβώς πρέπει να είναι η διάρκεια της θεραπείας. Γενικά συνιστάται συνεχής αγωγή με διφωσφονικά για όσο γίνεται χορήγηση AI (μέχρι 5 έτη). Μέχρι τώρα, το ζολενδρονικό είναι ο μόνος παράγοντας με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια χορήγησης για τόσο μεγάλο χρονικό διάστημα.
- Η BMD, η ανταπόκριση στη θεραπεία και η συνεχής εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου θα πρέπει να λαμβάνονται υπ όψιν για τη διάρκεια της θεραπείας [76,80].
- Οι οδηγίες της ASCO είναι παλιές και οι πλέον αξιόπιστες και ευρέως χρησιμοποιούμενες είναι αυτές των ESCEO και NCCN [76,80].

9.4.4 Κατευθυντήριες οδηγίες της ESCEO (European Society for Clinical and Economical aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis)

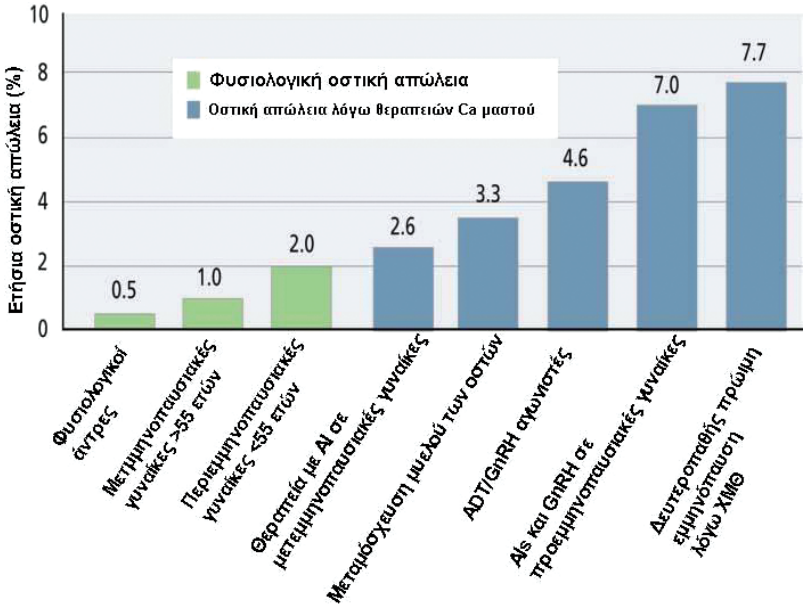
Το 2012 από την ESCEO προτάθηκε ένας ανανεωμένος και απλός αλγόριθμος.

Όλες οι γυναίκες που ξεκινούν θεραπεία με AIs θα πρέπει να εκτιμώνται ως προς τον καταγματικό κίνδυνο μέσω DXA, μέσω εκτίμησης των παραγόντων κινδύνου, και μέσω του FRAX. Στον έλεγχο αυτόν θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται τα επίπεδα ασβεστίου ορού, PTH και της βιταμίνης D.

Οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ωοθηκική καταστολή που λαμβάνουν ταμοξιφαίνη ή AIs, θα πρέπει να ξεκινούν αντιοστεοπορωτική αγωγή όταν έχουν T-score<-1,0 ή σε περίπτωση σπονδυλικού κατάγματος.

Αντιοστεοπορωτική αγωγή θα πρέπει να χορηγείται σε όλες τις οστεοπορωτικές γυναίκες καθώς και ανεξαρτήτως της BMD σε όλες τις γυναίκες >75 ετών, καθώς και σε παρουσία κατάγματος χαμηλής βίας.

Θεραπεία θα πρέπει επίσης να λαμβάνουν οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με T-score<-1.5 όταν έχουν τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου, καθώς επίσης και με -1.5<T-score<-1.0 όταν έχουν τουλάχιστον δύο παράγοντες κινδύνου.



Εικ. 24. Ποσοστά οστικής απώλειας με τις αντικαρκινικές θεραπείες, σύγκριση αυτών τόσο μεταξύ τους, όσο και με την οστική απώλεια της ηλικιακής εμμηνόπαυσης [87]. ADT: αντιανδρογονική θεραπεία, AI: αναστολείς αρωματάσης aKanis JA (1997), bEastellR (2002), cLee WY (2002), dMaillefert JF (1999), eGnantM (2004), fShapiro CL (2001).

Εναλλακτικά, θεραπεία να πρέπει να δίνεται στους ασθενείς με δεκαετή καταγματικό κίνδυνο ισχίου ≥3% υπολογισμένο μέσω FRAX ή με πιθανότητα 20% για μεγάλο κάταγμα [77] (Πίνακας 2).

10. Χημειοθεραπεία και οστική νόσος

10.1 Εισαγωγή

Η εξέλιξη των χημειοθεραπειών έναντι του καρκίνου του μαστού έχει οδηγήσει σε αύξηση των ποσοστών επιβίωσης, και πλέον το κλινικό ενδιαφέρον στους ασθενείς αυτούς δεν πρέπει να περιορίζεται στην αντιμετώπιση του καρκίνου αλλά πρέπει να στραφεί και στις μακροχρόνιες ανεπιθύμητες ενέργειες των ίδιων των χημειοθεραπειών [86]. Έτσι λοιπόν ένα από τα κύρια προβλήματα που προκαλούν αυτές οι θεραπείες είναι η πρόκληση είτε πρώιμης εμμηνόπαυσης, είτε υπογονιμότητας σε όσες γυναίκες διατηρούν την ωοθηκική λειτουργία μετά τη χημειοθεραπεία. Η πρώιμη εμμηνόπαυση μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της ποιότητας ζωής, καρδιαγγειακή νόσο, ψυχοκοινωνικά προβλήματα όπως κατάθλιψη, και οστεοπόρωση μέσω του γνωστού μηχανισμού μείωσης των οιστρογόνων [86].

10.2 Είδη χημειοθεραπείας

Όπως αναφέρθηκε και στο πρώτο κεφάλαιο το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο σχήμα είναι αυτό που περιέχει ανθρακυκλίνες και/ή ταξάνες, ενώ σε κάποιες ασθενείς χρησιμοποιείται και το σχήμα CMF (κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη, φλουοράκιλη).

10.3 Επιδράσεις στα οστά

Σχεδόν όλες οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο μαστού που λαμβάνουν συμπληρωματική χημειοθεραπεία αναπτύσσουν τουλάχιστον παροδική αμηνόρροια, και περίπου το 50-70% αυτών θα αναπτύξουν μόνιμη ωοθηκική ανεπάρκεια ή πρώιμη εμμηνόπαυση. Δεν υπάρχει στην βιβλιογραφία σαφής προσδιορισμός του όρου ωοθηκική δυσλειτουργία συνεπεία χημειοθεραπείας, αν και κάποιοι μελετητές την ορίζουν ως αμηνόρροια για τουλάχιστον 3-6 μήνες. Η διάκριση όμως της παροδικής αμηνόρροιας από την μη αναστρέψιμη ωοθηκική βλάβη έχει μεγάλη σημασία, γιατί η οστική απώλεια είναι σαφώς σημαντικότερη στις ασθενείς με μη αναστρέψιμη ωοθηκική ανεπάρκεια. Όπως φαίνεται στον παρακάτω συγκεντρωτικό πίνακα διαφόρων μεγάλων μελετών όπου συγκρίνεται η οστική απώλεια που προκαλούν οι διάφορες αντικαρκινικές θεραπείες, η χημειοθεραπεία ευθύνεται για την μεγαλύτερη οστική απώλεια σε σύγκριση με τις υπόλοιπες (Εικόνα 24).

Η προκληθείσα απο χημειοθεραπεία ωοθηκική ανεπάρκεια είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για οστική απώλεια η οποία συμβαίνει ήδη μέσα στους πρώτους 6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας και αυξάνεται ραγδαίως μέσα στον πρώτο χρόνο, και μάλιστα είναι πολύ μεγαλύτερη από την οστική απώλεια της εμμηνόπαυσης [87]. Η κύρια επίδραση των χημειοθεραπειών στα οστά οφείλεται στην μείωση της παραγωγής των οιστρογόνων στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Οι επιδράσεις στον σκελετό των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών είναι διαφορετικές από τις προεμμηνοπαυσιακές. Ένας

άλλος μηχανισμός είναι η άμεση τοξική δράση της χημειοθεραπείας στα κύτταρα του οστού, λιγότερο σημαντικοί μηχανισμοί η ανεπάρκεια βιταμίνης D, ασβεστίου και άλλων ουσιών, συνεπεία της ναυτίας και των επεισοδίων εμετού που προκαλούν αυτές οι θεραπείες. Οι περισσότερες μελέτες πάνω στις επιδράσεις στον οστικό μεταβολισμό αφορούν τον παράγοντα CMF, ενώ έχουν προταθεί πολλά νεότερα σχήματα, αλλά δεν έχει μελετηθεί εκτενώς η επίδρασή τους στα οστά, και έτσι προκειμένου να αναλυθούν οι σκελετικές επιδράσεις της χημειοθεραπείας χρησιμοποιείται το σχήμα CMF [88]. Στη μελέτη των Dawn L. Hershman και συν. (2008) φάνηκε ότι οι γυναίκες με καρκίνο μαστού υπό χημειοθεραπεία αντιμετωπίζουν σημαντική οστική απώλεια τον πρώτο χρόνο της θεραπείας, και μάλιστα με τον μεγαλύτερο ρυθμό οστικής απώλειας να συμβαίνει στην σπονδυλική στήλη (μείωση κατά 4,4% τον πρώτο χρόνο). Στατιστικά σημαντική αλλά μικρότερης έκτασης οστική απώλεια σημειώθηκε και στο ισχίο. Η μείωση της BMD συνοδεύτηκε και από αύξηση των δεικτών οστικού μεταβολισμού (BSAP, CTX) [89].

10.3.1 Άμεσες τοξικές επιδράσεις

Οι Wheeler και συν. (1995) έδειξαν ότι η μεθοτρεξάτη στα αρσενικά ποντίκια προκάλεσε μείωση του σπογγώδους οστού και μείωση της επιμετάλλωσης. Επιπλέον, παρατηρήθηκε λέπτυνση του φλοιού και μείωση της επιμετάλλωσης του περιόστεου. Οι Greep και συν. (2003) μελέτησαν τις επιπτώσεις της χημειοθεραπείας στην οστική μάζα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με πρώιμο καρκίνο μαστού. Ο μέσος όρος της BMD στις γυναίκες αυτές ήταν κατά 0,5 SD μικρότερος από τις μάρτυρες. Τα δεδομένα αυτά συνηγορούν στο ότι η χημειοθεραπεία έχει και άμεσες μή ορμονικές σκελετικές επιδράσεις, εφόσον επηρεάζουν την οστική μάζα ακόμα και στις γυναίκες που ούτως η άλλως έχουν χαμηλά οιστρογόνα λόγω εμμηνόπαυσης. Οι Cameron και συν. (2010) έδειξαν την μείωση της BMD τόσο στο ισχίο (2%) όσο και στην ΣΣ (4%) σε 41 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που προκλήθηκε από την χορήγηση χημειοθεραπείας (διάρκειας 6 μηνών) και ήταν ανεξάρτητη από την ωοθηκική λειτουργία όπως αποδείχθηκε από τα επίπεδα της οιστραδιόλης και την διατήρηση της εμμήνου ρύσεως στις γυναίκες αυτές. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρατηρήθηκε αύξηση των δεικτών οστικού μεταβολισμού, του s-CTX (κατά 60%) και της bone-ALP (κατά 33%) τόσο στην ομάδα που διατήρησε τα επίπεδα της οιστραδιόλης όσο και στην ομάδα με χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης, και τα αποτελέσματα αυτά συμβάδιζαν με την μείωση της BMD [90]. Ένας προτεινόμενος μηχανισμός από τους SunL. και συν. (2006) της τοξικής βλάβης της χημειοθεραπείας στα οστά είναι μέσω της FSH, που ενδεχομένως επιδρά στην οστική μάζα [91], αν και επειδή η FSH είναι έμμεσος δείκτης της ωοθηκικής λειτουργίας, δεν μπορεί το συμπέρασμα αυτό να διεξαχθή με ασφάλεια [90]. Μία πιο πιθανή εξήγηση είναι οι κυτταροτοξικές επιδράσεις των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων στα κύτταρα του οστού. Το γεγονός αυτό έχει κυρίως δειχθεί μέχρι τώρα στον αναπτυσσόμενο σκελετό, ενώ σε μελέτες με πειραματόζωα έχει φανεί ότι η μεθοτρεξάτη έχει άμεσες βλαπτικές επιδράσεις στο σπογγώδες οστό [90]. Σε μελέτη των Tetyana Shandala και συν. (2012) σε πειραματόζωα δείχθηκε ότι η μεθοτρεξάτη προάγει την απόπτωση των οστεοκυττάρων in vivo, την αύξηση του αριθμού των οστεοκλαστών, την απώλεια κυρίως σπογγώδους οστού, και την αύξηση των κυτοκινών IL-6 και IL-11 [92]. Τα συμπληρωματικά φάρμακα που χορηγούνται παράλληλα με τη χημειοθεραπεία επίσης ευθύνονται εν μέρει για την οστική βλάβη. Τα φάρμακα αυτά είναι τα αντιεμετικά, όπως οι HT3 ανταγωνιστές και τα στεροειδή (δεξαμεθαζόνη). Η μακροχρόνια χρήση των από του στόματος γλυκοκορτικοειδών είναι γνωστό ότι προκαλεί απώλεια οστικής μάζας, αλλά και η χορήγησή της για μικρό χρονικό διάστημα καταστέλει την οστική παραγωγή [90].

Η μεθοτρεξάτη είναι ένας χημειοθεραπευτικός παράγοντας που ενώ δεν χρησιμοποιείται πλέον συχνά σήμερα, είναι το φάρμακο που έχει μελετηθεί αρκετά ως προς τις επιπτώσεις της στα οστά. Οι Georgiou KR και συν. (2012) έδειξαν κατόπιν μελετών σε πειραματόζωα ότι η μεθοτρεξάτη, εκτός από τη μείωση της οστικής παραγωγής και της οστικής μάζας του σπογγώδους οστού, μπορεί επίσης να προκαλέσει και εκτροπή της διαδικασίας της οστεογένεσης σε λιπογένεση στον μυελό των οστών. Με αυτόν τον τρόπο δημιουργείται μείωση της ποσότητας σπογγώδους οστού αλλά και αύξηση της εναπόθεσης λιπώδους ιστού στα μακρά οστά. Το γεγονός αυτό έχει διάφορες ερμηνείες, όπως ότι η παρουσία λιπώδους ιστού στον μυελό, είναι αποτέλεσμα της καταστροφής που προκαλεί το στρες των θεραπειών αυτών. Αρχικά η παρουσία των λιποκυττάρων είναι παροδική καθώς αυτά αντικαθιστούν την θέση των αιμοποιητικών κυττάρων που έχουν καταστραφεί (Gimble και συν. 1996). Στη συνέχεια το τμήμα του μυελού που έχει υποστεί βλάβη, παράγει ουσίες που προάγουν την παραγωγή λιπώδους ιστού, εκτρέποντας έτσι την διαδικασία της αποκατάστασης των κατεστραμμένων αιμοποιητικών κυττάρων σε παραγωγή λιποκυττάρων. Τέλος, η μακροχρόνια επίδραση της χημειοθεραπείας, προκαλεί αντίσταση στην λεπτίνη και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο σχηματισμό λίπους με την πάροδο του χρόνου (Davies και συν. 2004) [93].

Και ενώ σε προηγούμενες μελέτες (Davies και συν. 2002) έχει δειχθεί ότι η μεθοτρεξάτη προκαλεί μείωση της BMD μέσω μείωσης της οστεοβλαστικής δραστηριότητας βλάπτοντας τα προγονικά κύτταρα των οστεοβλαστών, σε πιο πρόσφατες in vivo μελέτες (Xian και συν. 2007) φάνηκε ότι η μεθοτρεξάτη μείωσε τον ίδιο τον αριθμό των οστεοβλαστών και τον πολλαπλασιασμό τους στο σπογγώδες οστό σε αρουραίους. Ενώ οι αλλαγές στον πολλαπλασιασμό, το μέγεθος καθώς και την οστεογενετική ικανότητα

των προγονικών στρωματικών κυττάρων του μυελού είναι παροδικές και επανέρχεται η φυσιολογική τους λειτουργία μετά από υψηλή αλλά μικρής διάρκειας χορήγηση μεθοτρεξάτης, η μακράς διάρκειας θεραπεία με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες δεν φαίνεται να έχει τα ίδια αναστρέψιμα αποτελέσματα. Σε παλαιότερες μελέτες (Banfi και συν. 2001, Ben-Ishay και Barak 2001, Davies και συν. 2002, Ma και συν. 2007) είχε βρεθεί ότι η τοξικότητα έναντι των στρωματικών προγονικών κυττάρων που προκαλούν οι υψηλές δόσεις χορήγησης συνδυασμού χημειοθεραπευτικών παραγόντων (5-φλουορουρακίλη, επιδοξορουβικίνη καικυκλοφωσφαμίδη) είναι δοσοεξαρτώμενη, και πάνω από μία ουδό υπάρχει μή αναστρέψιμη εξάντληση των αποθεμάτων των κυττάρων αυτών [93].

10.3.2 Έμμεση βλάβη στα οστά

Η χημειοθεραπεία ευθύνεται κυρίως για έμμεσες βλάβες στα οστά, μέσω της προκληθείσας καταστολής της ωοθηκικής λειτουργίας και συνεπώς της πρώιμης εμμηνόπαυσης. Η επίπτωση της πρώιμης ωοθηκικής ανεπάρκειας στις ασθενείς με καρκίνο μαστού υπό χημειοθεραπεία ποικίλει από 20-90%, και είναι υπεύθυνη για τη μείωση της παραγωγής των οιστρογόνων. Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει την σχέση μεταξύ χημειοθεραπείας και μειωμένης BMD στις γυναίκες αυτές. Οι Bruning και συν. (1990) έδειξαν ότι η BMD στην ΣΣ παρουσιάζει μείωση στις γυναίκες με καρκίνο μαστού που έλαβαν χημειοθεραπεία μέσω μηχανισμού αμηνόρροιας. Οι Headley και συν. (1998) παρομοίως έδειξαν ότι οι γυναίκες που ανέπτυξαν παροδική αμηνόρροια μετά τη χημειοθεραπεία είχαν μία μείωση της BMD κατά 14% σε σχέση με αυτές που διατήρησαν την έμμηνο ρύση. Οι Shapiro και συν. (2001), κατέληξαν σε παρόμοια αποτελέσματα, δηλ. έδειξαν την προκληθείσα μείωση της BMD στην ΣΣ μετά από 6 και 12 μήνες χημειοθεραπείας, μέσω μετρήσεων με τη μέθοδο DEXA καθώς και μέσω των δεικτών οστικού μεταβολισμού [31]. Είναι ενδιαφέρουσα μία μελέτη των Fogelman και συν. (2003) που συγκρίνει τα αποτελέσματα στην έμμηνο ρύση και στην BMD ασθενών που έλαβαν είτε CMF είτε goserelin. Μετά απο δύο χρόνια θεραπειών σημειώθηκε μία σημαντική μείωση της BMD στην ΣΣ και στο ισχίο στην ομάδα του goserelin και του CMF. Παρόλα αυτά η οστική απώλεια από τον συνδυασμό CMF φάνηκε ότι ήταν μη αναστρέψιμη σε σχέση με το goserelin όπου παρατηρήθηκε μία σχετική αποκατάσταση της BMD μετά απο τρία χρόνια, πιθανόν λόγω της αποκατάστασης της εμμήνου ρύσεως. Οι Vehmanen και συν. (2001) σημείωσαν επίσης σημαντική μείωση της BMD στις γυναίκες υπό CMF που ανέπτυξαν αμηνόρροια, ενώ μικρότερη οστική απώλεια σημειώθηκε σε αυτές που διατήρησαν την έμμηνο ρύση.

Σε μία μελέτη που αφορούσε τον συνδυασμό CEF (κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, και φλουορουρακίλη) φάνηκε επίσης η μείωση της BMD και μάλιστα κατά 14% στις ασθενείς που ανέπτυξαν αμηνόρροια [97].

10.4 Παράγοντες από τους οποίους εξαρτάται η πρόκληση οστικής βλάβης

- Είδος χημειοθεραπευτικού παράγοντα

Ο κίνδυνος ανάπτυξης ωοθηκικής ανεπάρκειας συνεπεία χημειοθεραπείας εξαρτάται από διάφορους παράγοντες. Για παράδειγμα κάποιοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες θεωρούνται περισσότερο γοναδοτοξικοί και άρα βλαπτικοί για τα οστά σε σχέση με άλλους, όπως οι αλκυλιωτικοί παράγοντες (κυκλοφωσφαμίδη) που είναι ιδιαίτερα τοξικοί έναντι των ωοθηκών, ενώ οι πλατίνες και τα αλκαλοειδή παράγωγα είναι λιγότερο τοξικά. Σε παλαιότερες μελέτες βρέθηκε ότι το 60-80% των γυναικών στις οποίες χορηγήθηκαν κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη και 5-φλουορακίλη είναι υποψήφιες να αναπτύξουν πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια.

- Δόση χημειοθεραπείας

Η δόση της θεραπείας που χορηγείται είναι επίσης σημαντικός παράγοντας πρόκλησης πρώιμης εμμηνόπαυσης, όσο μεγαλύτερη η δοσολογία, τόσο μεγαλύτερη η ωοθηκική βλάβη.

- Ηλικία ασθενούς

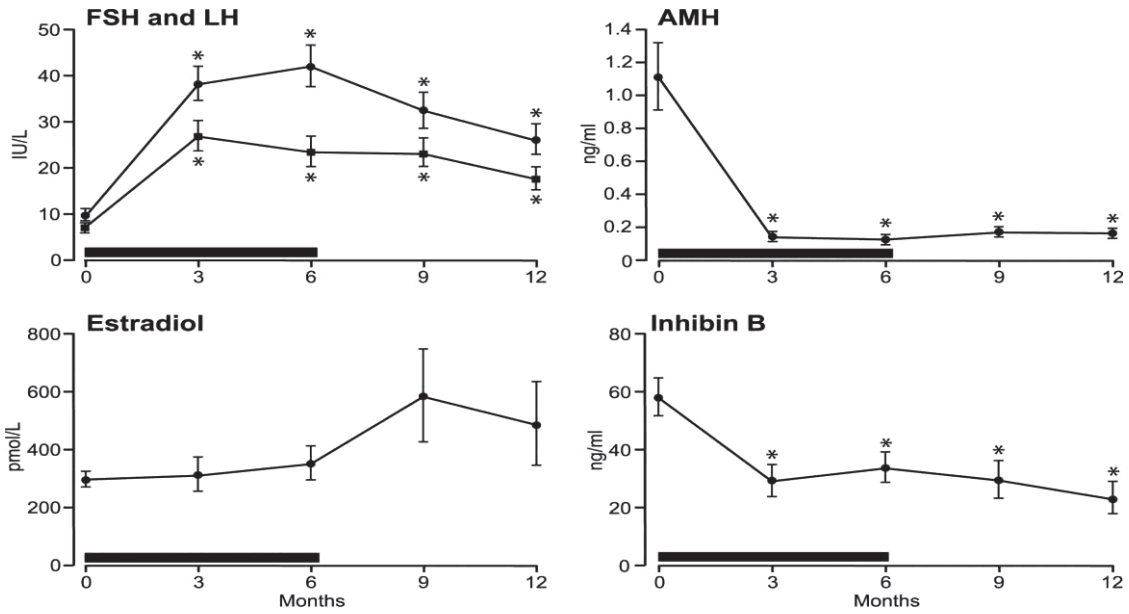
Η ηλικία της ασθενούς είναι από τους σημαντικότερους παράγοντες, καθώς οι μεγαλύτερες γυναίκες έχουν υψηλότερη επίπτωση πρόκλησης οξείας ωοθηκικής ανεπάρκειας που συμβαίνει κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία. Ενώ η χημειοθεραπεία προκαλεί καταστροφή στα ωοθηλάκια σε όλες τις ηλικίες, έχει παρατηρηθει ότι επειδή οι μεγαλύτερες γυναίκες έχουν μικρότερα αποθέματα ωοθηλακίων στην αρχή της θεραπείας, σε σχέση με τις νεότερες, η προκληθείσα απώλεια αυτών είναι πιο πιθανό να οδηγήσει σε ωοθηκική ανεπάρκεια στις γυναίκες αυτές, εφόσον οι νεότερες έχουν πιο πολλά αποθέματα [86].

- BMD προ θεραπείας

Η τιμή της BMD προ θεραπείας παίζει ρόλο στον βαθμό οστεοπενίας ή οστεοπόρωσης που θα αναπτύξουν οι γυναίκες μετά τη θεραπεία.

10.5 Μηχανισμός ωοθηκικής βλάβης των χημειοθεραπευτικών παραγόντων

Η χορήγηση χημειοθεραπείας μπορεί να έχει κλινικά δύο ειδών ξεχωριστές επιπτώσεις στην ωοθηκική λειτουργία, η πρώτη είναι άμεση, και η δεύτερη είναι μακροπρόθεσμη. Η άμεση επίδραση, συμβαίνει κατά τη διάρκεια της θεραπείας όπου προκαλείται αμηνόρροια λόγω απώλειας του πληθυσμού των αναπτυσσόμενων ωοθηλακίων. Σε αυτή την περίπτωση εφόσον υπάρχει επαρκής αριθμός ωοθηλακίων στις αποθήκες των ωοθηκών μέχρι το τέλος της θεραπείας, η έμμηνος ρύση θα επανέλθει. Αντίθετα, η μακροπρόθεσμη ωοθηκική ανεπάρκεια προκύπτει

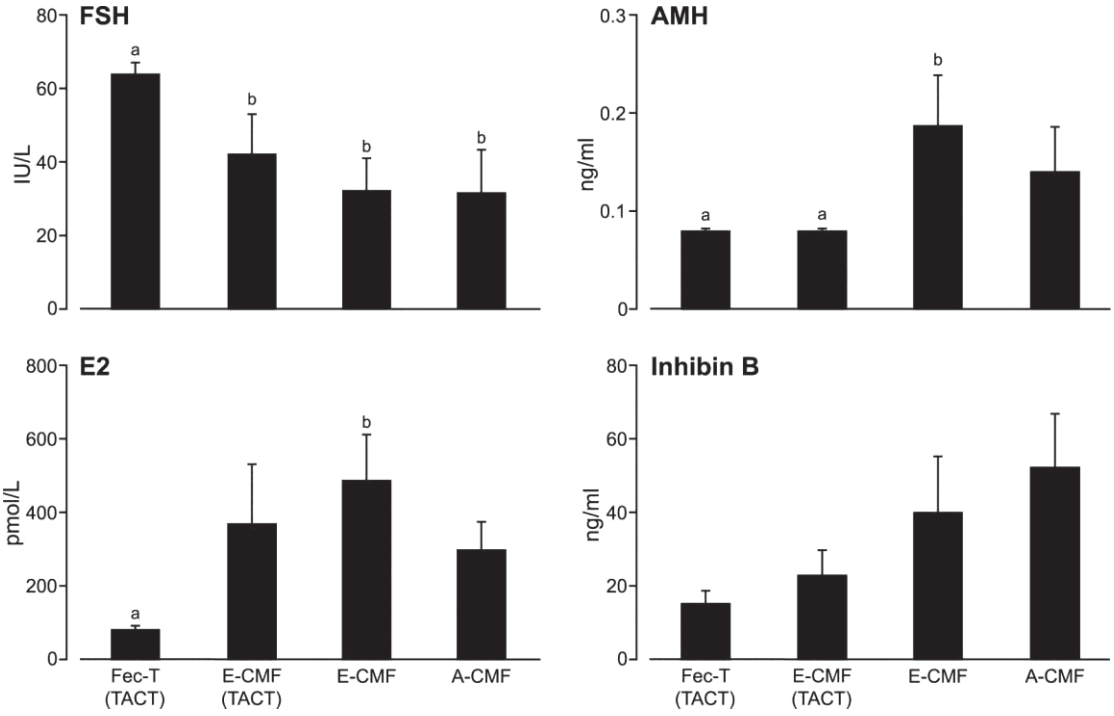


Εικ. 25. Συγκεντρώσεις ορού των LH (τετράγωνη σήμανση), FSH (κυκλική σήμανση), AMH, E2 και ινχιμπίνης κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας, η οποία στις περισσότερες γυναίκες διήρκησε 6 μήνες (τονισμένη μαύρη γραμμή). Ο αστερίσκος αναδεικνύει την ύπαρξη στατιστικώς σημαντικής διαφοράς σε σχέση με τα προ της θεραπείας επίπεδα.

λόγω καταστροφής της ίδιας της δεξαμενής των ωοθηλακίων. Στις περιπτώσεις όπου υπάρχει μερική απώλεια της αποθήκης των ωοθηλακίων, αυτή η μακροπρόθεσμη επίδραση θα αναδειχθεί δεκαετίες μετά τη θεραπεία, όπου θα έχει εξαντληθεί πρώιμα στη ζωή της γυναίκας η ωοθηκική εφεδρεία, και θα αναπτυχθεί πρώιμη εμμηνόπαυση. Αυτό το φαινόμενο ('two-hit' effect) έχει αναλυθεί στη μελέτη των Petreck και συν. (2006) οι οποίοι έδειξαν ότι το 84% των γυναικών που έλαβαν δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη ανέπτυξαν αμηνόρροια μέχρι το τέλος της θεραπείας, αλλά με μια σταθερή αποκατάσταση της εμμήνου ρύσεως μέσα στους 9 μήνες που ακολούθησαν στις μισές από τις ασθενείς αυτές. Βέβαια η αποκατάσταση αυτή μπορεί να είναι ένα παροδικό φαινόμενο πριν την εγκατάσταση μόνιμης αμηνόρροιας (Sklar, 2005). Οι Patridge και συν. (2007) έδειξαν ότι η παροδική αμηνόρροια κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι ένδειξη πρώιμης εμμηνόπαυσης [94].

Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα βλάπτουν τα κύτταρα της ωοθήκης με διαφορετικούς μηχανισμούς αλλά είναι περισσότερο τοξικά έναντι των ταχέως πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων. Βλάπτονται κυρίως τα αρχέγονα ωοθηλάκια με άμεση τοξική δράση, αλλά αυτός δεν είναι ο μοναδικός μηχανισμός. Η μείωση του αριθμού των αρχέγονων ωοθηλακίων μπορεί να συμβεί έμμεσα, μέσω της απώλειας των αναπτυσσόμενων ωοθηλακίων γεγονός που δεν συντελεί αυτό καθεαυτό σε καταστολή της αναπαραγωγικής δυνατότητας αλλά επειδή τα αναπτυσσόμενα ωοθηλάκια παράγουν ουσίες όπως η AMH (anti-Müllerian hormone), οι οποίες είναι υπεύθυνες για τον ρυθμό της ενεργοποίησης των ωοθηλακίων, η άμεση απώλεια των αναπτυσσόμενων ωοθηλακίων οδηγεί σε αυξημένη κινητοποίηση των αρχέγονων ωοθηλακίων. Άρα η χημειοθεραπεία μπορεί να βλάψει τα αρχέγονα ωοθηλάκια τόσο με άμεσο όσο και με έμμεσο τρόπο, αλλά έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να είναι εξίσου βλαπτική και σε ωοθηλάκια που βρίσκονται σε διαφορετικές φάσεις ωρίμανσης, όπως στη φάση πριν τον σχηματισμό του άντρου αλλά και στα πρώιμα στάδια σχηματισμού αυτού [57].

Ένας άλλος πρόσφατα προτεινόμενος μηχανισμός πρόκλησης ωοθηκικής βλάβης είναι μέσω αγγειακής βλάβης. Σε μία μελέτη που περιελάμβανε 20 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρώιμο καρκίνο μαστού που έλαβαν χημειοθεραπεία δείχθηκε ότι όλες οι γυναίκες είχαν αμηνόρροια μέχρι το τέλος της θεραπείας, και αυτό αποδόθηκε σε μείωση της αιματικής ροής των ωοθηκών που οδήγησε σε αλλαγές στο μέγεθος και την λειτουργία αυτών και άρα σε ορμονικές διαταραχές. Σε όλες τις γυναίκες παρατηρήθηκε μία σημαντική μείωση της ορμόνης AMH, η οποία παράγεται από τα πρώιμα αναπτυσσόμενα ωοθηλάκια σε όλα τα στάδια μέχρι την πρώιμη φάση σχηματισμού του άντρου, και έχει αναγνωριστεί ως δείκτης ωοθηκικής ανεπάρκειας και ειδικά της προκληθείσας από χημειοθεραπεία (Εικόνα 25). Η δραστική μείωση της ορμόνης αυτής μετά απο χημειοθεραπεία είναι ενδεικτική του αυξημένου αποπτωτικού ρυθμού των αναπτυσσόμενων ωοθηλακίων, καθώς και των κυττάρων της κοκκιώδους σειράς, που παράγουν AMH σε κάθε ωοθηλάκιο [94].



Εικ. 26. Συγεντρώσεις των FSH, AMH, E2, ινχιμπίνης B σε γυναίκες μετά απο 6 μήνες θεραπείας με διαφορετικούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες [86]. FEC-T (TACT): 5-fluorouracil + epirubicin + cyclophosphamide ακολουθούμενες από docetaxel, E-CMF (TACT): epirubicin ακολουθούμενη από CMF (CMF = cyclophosphamide + methotrexate + 5-fluorouracil), E-CMF: epirubicin ακολουθούμενη από CMF, A-CMF: adriamycin + cyclophosphamide.

10.6 Διαφορές των χημειοθεραπευτικών παραγόντων ως προς την επίδρασή τους στην ωοθηκική λειτουργία

Ο κίνδυνος ανάπτυξης πρώιμης ωοθηκικής ανεπάρκειας είναι διαφορετικός όπως αναφέρθηκε παραπάνω ανάλογα με το είδος του χημειοθεραπευτικού παράγοντα που χορηγείται. Όμως εξαιτίας του ότι οι σύγχρονες θεραπείες έναντι του καρκίνου του μαστού περιλαμβάνουν συνδυασμό των φαρμάκων αυτών, είναι δύσκολο να καθοριστεί με ακρίβεια η επίδραση του καθενός ξεχωριστά στην ωοθηκική λειτουργία και κατά συνέπεια έμμεσα στην οστική μάζα. Για το λόγο αυτό οι AndersonRA και συν. (2013) μέσω της μελέτης κάποιων ορμονών προσπάθησαν να δείξουν τις διαφορετικές επιπτώσεις των φαρμάκων αυτών. Βρήκαν ότι η συγκέντρωση της ορμόνης AMH στον ορό και μάλιστα η μείωση των επιπέδων της είναι ενδεικτική της γοναδοτοξικότητας κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας, σε σημαντικότερο βαθμό από ότι είναι τα επίπεδα της οιστραδιόλης (E2) και της ινχιμπίνης B, έτσι που να επιτρέπει την χρήση της AMH σαν δείκτη όχι μόνο της ωοθηκικής λειτουργίας αλλά και του διαφορετικού βαθμού ωοθηκικής βλάβης μεταξύ των φαρμάκων. Ιδιαίτερα βοηθητικός είναι και ο ρόλος της FSH τα υψηλά επίπεδα της οποίας επιβεβαιώνουν την ύπαρξη εμμηνόπαυσης. Τα δεδομένα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι ο συνδυασμός 5-φλουορουρακίλης, επιρουμπικίνης, κυκλοφωσφαμίδης, ακολουθούμενος από docetaxel (FEC-T (TACT)) ήταν ο περισσότερο γοναδοτοξικός προκαλώντας τα χαμηλότερα επίπεδα AMH και τα υψηλότερα επίπεδα FSH, ενώ ο συνδυασμός αδριαμυκίνης ακολουθούμενη από CMF και ο συνδυασμός επιρουμπικίνης ακολουθούμενη από CMF ήταν οι λιγότερο γοναδοτοξικοί. Ο συνδυασμός FEC-T (TACT) ήταν ο μοναδικός που περιλάμβανε ταξάνη με μικρότερη δόση κυκλοφωσφαμίδης, και τα δεδομένα αυτά αναδεικνύουν τις ταξάνες ως ιδιαίτερα γοναδοτοξικές, εκτός από την κυκλοφωσφαμίδη που θεωρείται γενικά ως ο πλέον γοναδοτοξικός παράγοντας [86] (Εικόνα 26).

10.7 Αγωγή έναντι της ωοθηκικής βλάβης - Μπορεί να «προστατεύσει» και τα οστα;

Δεδομένου του διαρκώς αυξανόμενου αριθμού γυναικών που έρχονται αντιμέτωπες με πρώιμη εμμηνόπαυση συνεπεία χημειοθεραπείας έχουν αναπτυχθεί θεραπείες διατήρησης της εμμήνου ρύσεως. Αυτό είναι απαραίτητο για τη διατήρηση της γονιμότητας στις γυναίκες. Όμως ειδικά σε γυναίκες με καρκίνο μαστού κάποιες από αυτές τις θεραπείες όχι μόνο δεν προφυλάσσουν την οστική μάζα αλλά σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί και να την βλάπτουν.

Για παράδειγμα η πλέον καθιερωμένη μέθοδος της απομόνωσης και ψύξης των ωαρίων, και του ωοθηκικού ιστού πριν τις γοναδοτοξικές θεραπείες είναι μέθοδος για διατήρηση καθαρά της γονιμότητας και

όχι της ωοθηκικής λειτουργίας, κάτι που θα έπρεπε να αποτελεί στόχο των θεραπειών. Η χρήση των GnRH αναλόγων από την άλλη έχει προταθεί σαν μέθοδος αποτροπής της ωοθηκικής ανεπάρκειας μέσω καταστολής του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες με αποτέλεσμα την αδρανοποίηση της λειτουργίας των ωοθηκών, έτσι ώστε να είναι λιγότερο ευάλωτες στην χημειοθεραπεία. Για τη μέθοδο αυτή υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα από διάφορες μελέτες. Τα GnRH ανάλογα είναι γνωστό ότι χορηγούνται σαν ορμονοθεραπεία για τον καρκίνο μαστού και είναι παράγοντας πρόκλησης οστικής απώλειας.

Ο ιδανικός τρόπος προσέγγισης ως προς την προστασία της ωοθήκης από την χημειοθεραπεία θα ήταν να αποτραπεί η απευθείας πρόκληση τοξικής βλάβης. Για παράδειγμα η χορήγηση ιματινίμπης σε συνδυασμό με σισπλατίνη σε ποντίκια οδήγησε σε περιορισμό της απώλειας αρχέγονων ωοθηλακίων σε σχέση με τη χορήγηση μόνο σισπλατίνης. Δεν είναι όμως μία μέθοδος που έχει μελετηθεί με επάρκεια και η ασφάλεια. Μία άλλη υπό μελέτη μέθοδος είναι μέσω του ceramide μονοπατιού, το οποίο είναι ένα σηματοδοτικό λιπιδικό μόριο που όταν παράγεται στα κύτταρα προκαλεί απόπτωση. Η ανάπτυξη ενός αντιαποπτωτικού μεταβολίτη του S1P, είναι πιθανό ότι μπορεί να προστατέψει από τον κυτταρικό θάνατο που προκαλεί η δοξορουβικίνη in vitro. Η ενδεχόμενη χρήση του στους ανθρώπους όμως αναμένεται ακόμα να μελετηθεί [86].

10.8 Θεραπεία οστικής νόσου συνεπεία χημειοθεραπείας

Τα διφωσφονικά έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά έναντι της οστικής νόσου που προκαλεί η χημειοθεραπεία. Οι Delmas και συν. (1997) έδειξαν τη θετική επίδραση στην οστική μάζα της ριζενδρονάτης σε αυτές τις ασθενείς. Οι Vehmanen και συν. έδειξαν ότι οι ασθενείς υπό κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη, και 5-φλουορουρακίλη, είχαν μικρότερη μείωση της BMD ΣΣ όταν έλαβαν κλοδρονάτη για 3 χρόνια. Οι Powles και συν. (1998) έδειξαν παρόμοια αποτελέσματα με την κλοδρονάτη [31]. Στη μελέτη των Dawn L. Hershman και συν (2008) η ενδοφλέβια χορήγηση 4 mg ζολενδρονικού οξέος κάθε 3 μήνες απέτρεψε την οστική απώλεια σε ασθενείς με καρκίνο μαστού υπό χημειοθεραπεία, όταν χορηγήθηκε τον πρώτο χρόνο της θεραπείας. Οι Greenspan και συν. (2015) χορήγησαν p.o. ριζενδρονάτη ανά εβδομάδα σε ασθενείς που είχαν ολοκληρώσει τη χημειοθεραπεία και φάνηκε ότι η BMD παρέμεινε σταθερή ή και αυξήθηκε στην ομάδα της ριζενδρονάτης. Οι Saarto και συν. (1997) έδειξαν την αποτελεσματικότητα της κλοδρονάτης, όπου οι ασθενείς που την έλαβαν παρουσίασαν μόνο 1% μειωση της BMD μετά από ένα έτος θεραπείας. Σε μία μελέτη που περιλάμβανε την παμιδρονάτη, ενώ αποδείχθηκε ότι προλαμβάνει τη μεγάλη απώλεια της BMD δεν απέτρεψε επαρκώς την αύξηση των δεικτών του οστικού μεταβολισμού όπως έχει αποδειχθεί με το ζολενδρονικό οξυ [95].

Στην μελέτη των Jeong Eun Kim και συν. (2011) βρέθηκε επίσης ότι η χορήγηση ζολενδρονικού σε δοσολογία 4 mg/6μήνες μείωσε σημαντικά τα ποσοστά απώλειας της BMD, και απέτρεψε την αύξηση των δεικτών οστικού μεταβολισμού σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έλαβαν χημειοθεραπεία, μέσα σε ένα έτος από την έναρξη της θεραπείας [95].

11. Στοχευμένες θεραπείες και οστική νόσος

11.1 Είδη στοχευμένων θεραπειών

Οι στοχευμένες θεραπείες έναντι του καρκίνου του μαστού δρουν σε ειδικούς μοριακούς στόχους, και σε σχέση με τις κλασικές αντινεοπλασματικές θεραπείες είναι πιο εκλεκτικές έναντι των καρκινικών κυττάρων σε σχέση με τα υγιή κύτταρα, συνεπώς βελτιώνουν τα ποσοστά επιβίωσης και ποιότητας ζωής και έχουν λιγότερες παρενέργειες από τις κλασικές θεραπείες. Τα φάρμακα αυτά προσφέρουν τη δυνατότητα εξατομίκευσης της θεραπείας που εξαρτάται από το μοριακό προφίλ του όγκου. Οι ουσίες που είναι εγκεκριμένες από τον FDA περιλαμβάνουν τις: trastuzumab, trastuzumab emtansine, pertuzumab, bevacizumab, lapatinib, και everolimus. Τα trastuzumab, pertuzumab, και bevacizumab είναι ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα. Το trastuzumab emtansine είναι μία σύζευξη αντισώματος-φαρμάκου που περιλαμβάνει το trastuzumab και τον κυτταροτοξικό παράγοντα DM1 (παράγωγο της μεϊτανσίνης), ενώ τα lapatinib και everolimus είναι μικρά μόρια που αναστέλλουν τα μονοπάτια που σηματοδοτούνται από την κινάση. Αποτελέσματα από 13 μελέτες αποδεικνύουν ότι η προσθήκη των trastuzumab, pertuzumab, bevacizumab, ή lapatinib στη χημειοθεραπεία βελτίωσε στατιστικώς σημαντικά την επιβίωση των ασθενών με όγκο θετικό για HER2 υποδοχείς [98].

11.1.1 Ενδείξεις χορήγησης trastuzumab

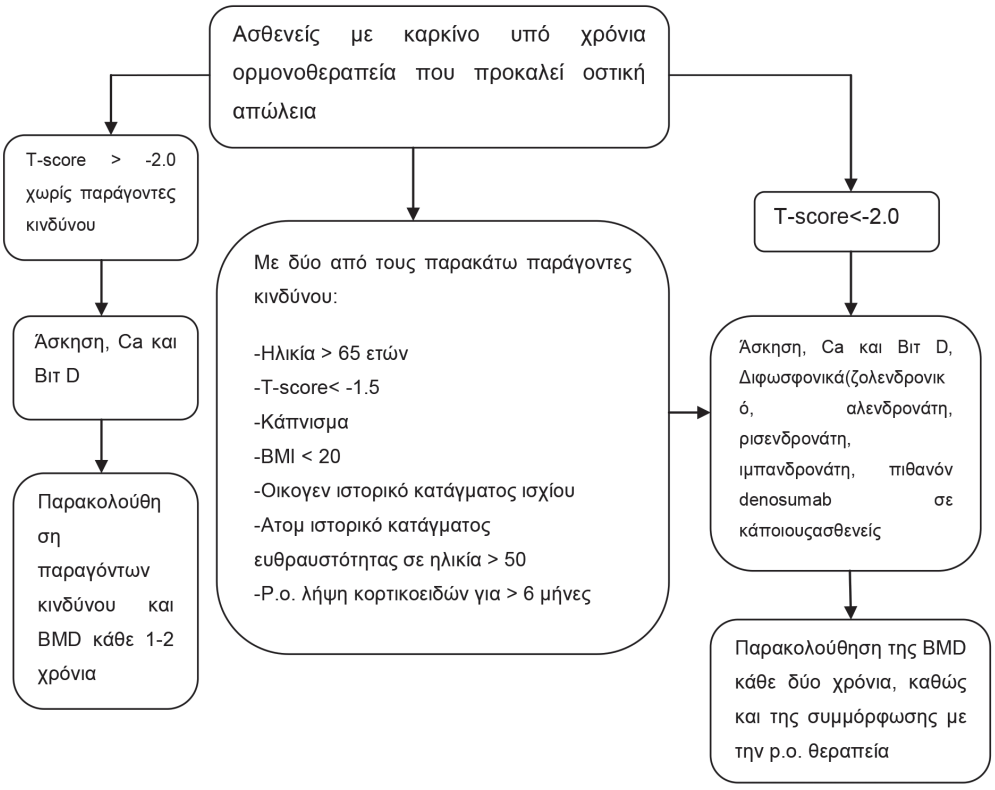
Ο κύριος εκπρόσωπος των στοχευμένων θεραπειών που χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη είναι το trastuzumab, οι ενδείξεις χορήγησης του οποίου είναι [98]:

A) Στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με plaxitacel

B) Στον πρωτοπαθή καρκίνο του μαστού σαν επικουρική (adjuvant) θεραπεία σε όγκους με υπερέκφραση HER2 υποδοχέων:
   - χορηγούμενο κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με paclitaxel, docetaxel, ή docetaxel/carboplatin,
   - χορηγούμενο σαν μονοθεραπεία μετά από τρεις εβδομάδες ολοκλήρωσης συνδυασμού χημειοθεραπευτικών παραγόντων με βάση την ανθρακυκλίνη.

11.1.2 Μηχανισμός δράσης

Οι ουσίες trastuzumab και pertuzumab συνδέονται σε διαφορετικές εξωκυττάριες περιοχές των HER2 υποδοχέων και έτσι αποτρέπουν την ενδο-



Πίν. 3. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την θεραπεία της οστικής απώλειας συνεπεία αντικαρκινικών θεραπειών σύμφωνα με την ESMO [101], κατόπιν επεξεργασίας της συγγραφέος.

κυττάρια ενεργοποίηση της τυροσινικής κινάσης. Με αυτόν τον τρόπο αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των HER2-εξαρτώμενων όγκων. Το trastuzumab emtansine συνδυάζει τις δράσεις του trastuzumab και του DM1, που είναι αναστολέας του πολυμερισμού των μικροσωληνίσκων. Το bevacizumab συνδέεται με τον VEGF (vascular endothelial growth factor) εμποδίζοντας έτσι τη δράση του και άρα την αγγειογένεση στα κύτταρα του όγκου. Το lepatinib είναι αναστολέας της τυροσινικής κινάσης που διακόπτει τα μονοπάτια της HER2 και EGFR έκφρασης. Το everolimus αναστέλει την mTOR (rapamycin) κινάση που εμπλέκεται σε διαδικασίες κυτταρικής ανάπτυξης, πολλαπλασιασμού και αγγειογένεσης.

Εξαιτίας των διαφορετικών βιολογικών στόχων των παραπάνω ουσιών, καθίσταται δυνατή η εξατομίκευση της θεραπείας ανάλογα με τη μοριακή έκφραση του όγκου [99].

11.1.3 Παρενέργειες

Οι κυριότερες παρενέργειες του trastuzumab που έχουν καταγραφεί είναι αντιδράσεις υπερευαισθησίας, γαστρεντερικές διαταραχές, συμπτωματική ή ασυμπτωματική καρδιακή δυσλειτουργία, και σε μικρά ποσοστά αναιμία και λευκοπενία. Δεν έχει περιγραφεί επίδραση μέχρι στιγμής στον οστικό μεταβολισμό και την οστική μάζα [100].

Οι κυριότερες παρενέργειες του everolimus είναι η στοματίτιδα, οι λοιμώξεις, δυσκοιλιότητα, αναιμία, γαστρεντερικές διαταραχές, πτώση των αιματολογικών σειρών, και γι αυτό το φάρμακο δεν έχουν ακόμα καταγραφεί επιδράσεις στα οστά [100].

Παρόμοια δεδομένα υπάρχουν και για το lepatinib [100].

12. Θεραπεία CTIBL/AIBL

Στο παρελθόν, οι πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της οστικής απώλειας που προκαλείται από τις αντικακρινικές θεραπείες (CTIBL) ήταν της ASCO (American Society of Clinical Oncology), σύμφωνα με τις οποίες θεραπεία χορηγούνταν μόνο σε γυναίκες με T-score<-2,5. Πρόσφατα οι οδηγίες αυτές έχουν αναθεωρηθεί, και συνιστάται μία πιο επιθετική θεραπευτική παρέμβαση και παρακολούθηση της BMD σε γυναίκες με καρκίνο μαστού υπό θεραπεία γοναδικής καταστολής. Εξαιτίας των πολλαπλών παραγόντων κινδύνου που μπορεί να επηρεάσουν την υγεία των οστών, η μέτρηση και μόνο της BMD δεν θεωρείται πλεόν ο αποκλειστικός δείκτης εκτίμησης του καταγματικού κινδύνου. Γι' αυτό τον λόγο χρησιμοποιείται ο αλγόριθμος FRAX (World Health Organization Fracture Risk Assessment tool), ο οποίος υπολογίζει τον δεκαετή καταγματικό κίνδυνο με ή χωρίς μέτρηση της BMD, αν και οι αντικαρκινικές

θεραπείες δεν περιλαμβάνονται σαν ξεχωριστός παράγοντας κινδύνου, και δεν παρέχει αξιόπιστη εκτίμηση του κινδύνου στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υπό θεραπεία για καρκίνο μαστού. Προκειμένου να διαπιστωθούν τυχόν δευτεροπαθείς αιτίες οστεοπόρωσης είναι απαραίτητο ο εργαστηριακός έλεγχος των επιπέδων του ασβεστίου, της βιταμίνης D, της PTH, της αιμοσφαιρίνης, της CRP, της ALP, της TSH, της κάθαρσης της κρεατινίνης, και της ηλεκτροφόρησης [101].

Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες όπου η χημειοθεραπεία ή τα GnRH ανάλογα προκαλούν σημαντική μείωση των επιπέδων οιστρογόνων, προκειμένου για τη θεραπεία της οστικής απώλειας και ελλείψει επαρκούς αξιοπιστίας του FRAX score, συστήνεται αντιοστεοπορωτική θεραπεία όταν έχουν BMD Z-score<-2.

Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπείες που αποδεδειγμένα προκαλούν μείωση της BMD θα πρέπει να ενθαρρύνονται να καταναλώνουν επαρκείς ποσότητες ασβεστίου και βιταμίνης D, να ασκούνται περίπου 3 ώρες την εβδομάδα (ασκήσεις αντίστασης), και να αποφεύγουν το κάπνισμα και το αλκοόλ. Για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες γενικά συστήνεται καθημερινή πρόσληψη 1300 mg ασβεστίου και 600 IU βιταμίνης D. Για τις γυναίκες με καρκίνο μαστού υπό θεραπεία γοναδικής καταστολής συνιστώνται από την ESMO μεγαλύτερες δοσολογίες, δηλ. 1000-2000 IU βιταμίνης D καθημερινά.

Οι ενδεδειγμένες θεραπείες για τις ασθενείς αυτές είναι τα διφωσφονικά είτε ενδοφλέβια είτε από του στόματος, και το denosumab σε δοσολογίες παρόμοιες με αυτές που χρησιμοποιούνται για την μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση [101] (Πίνακας 3).

13. Συμπεράσματα

Κατά τη διάρκεια ανάλυσης και μελέτης των επιπτώσεων του καρκίνου μαστού των γυναικών και κυρίως των θεραπειών του στην υγεία των οστών, μπορούν να διεξαχθούν τα εξής συμπεράσματα:

- Είναι πολυπαραγοντική και ραγδαία η επιδείνωση της οστικής μάζας και η αύξηση του καταγματικού κινδύνου στις ασθενείς που λαμβάνουν συστηματική αντινεοπλασματική θεραπεία, εκτός ελαχίστων εξαιρέσεων όπως οι SERMs στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, και οι καινούριες στοχευμένες θεραπείες που αναμένεται ακόμα να μελετηθούν.
- Από τις ορμονοθεραπείες οι αναστολείς αρωματάσης έχουν κυρίως συγκεντρώσει το επιστημονικό ενδιαφέρον ως προς τις επιδράσεις στον οστικό μεταβολισμό, εφόσον είναι καινούρια και όλο και πιο ευρέως χορηγούμενα φάρμακα.
- Υπάρχουν θεραπευτικοί αλγόριθμοι παρακολούθησης και αντιμετώπισης της οστικής απώλειας που προκαλείται από τις αντικαρκινικές θεραπείες και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν από τους θεράποντες.
- Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των ογκολογικών εταιρειών η έναρξη συστηματικής ορμονοθεραπείας έναντι του καρκίνου μαστού αφήνει κάποια περιθώρια επιλογής ανάμεσα στις διάφορες θεραπείες. Συνεπώς είναι απαραίτητο να περιληφθεί και η εκτίμηση της οστικής υγείας των γυναικών αυτών στην αρχική επιλογή της αντικαρκινικής θεραπείας με γνώμονα την προστασία της οστικής τους μάζας, και να θεσπιστούν έτσι καινούριοι αλγόριθμοι με στόχο την εξατομίκευση.

Η εργασία αυτή μπορεί για τους παραπάνω λόγους να αποτελέσει αντικείμενο περαιτέρω συζήτησης, αντιπαράθεσης και μελέτης.

14. Βιβλιογραφία

1. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, Zackrisson S, Cardoso F, ESMO Guidelines Committee (2015). Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. AnnOncol (26)5: pp. v8-30.
2. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E (2012). ESMO Guidelines Working Group, Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. AnnOncol (7): pp. vii11-9.
3. Rizzoli R, Body JJ, Brandi ML, Cannata-Andia J, Chappard D, El Maghraoui A, Glüer CC, Kendler D, Napoli N, Papaioannou A, Pierroz DD, Rahme M, Van Poznak CH, deVilliers TJ, El Hajj Fuleihan G, (2013). Cancer-associated bone disease. OsteoporosInt 24(12): pp. 2929-53.
4. LesterJ , Dodwell D, McCloskey E, Coleman R, (2005). The causes and treatment of bone loss associated with carcinoma of the breast. Cancer Treat Rev 31(2): pp. 115-42.
5. MartinTJ, Moseley JM, (2000). Mechanisms in the skeletal complications of breast cancer. EndocrRelat Cancer 7(4): pp. 271-84.
6. Zheng L, Zhu K, Jiao H, Zhao Z, Zhang L, Liu M, Deng W, Chen D, Yao Z, Xiao G, (2013). PTHrP expression in human MDA-MB 231 breast cancer cells is critical for tumor growth and survival and osteoblast inhibition. Int J Biol 9(8): pp. 830-41.
7. Coleman RE. (2006) Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin Cancer Res 12(20 Pt 2): pp. 6243s-6249s.
8. G. David Roodman (2004). Mechanisms of Bone Metastasis. N Engl J Med 350: pp. 1655-1664
9. Ripamonti C, Fulfaro F (2000). Malignant bone pain: pathophysiology and treatments. CurrRev Pain. 4(3):187-96.
10. Waning DL, Guise TA (2014). Molecular mechanisms of bone metastasis and associated muscle weakness. Clin Cancer Res 20(12): pp. 3071-7.
11. Coleman RE (2004). Bisphosphonates: clinical experience. Oncologist 9: pp. 14-27.
12. Roodman GD (2004). Mechanisms of bone metastasis. N Engl J Med 350(16): pp. 1655-64.
13. Krzeszinski JY, Wan Y (2015). New therapeutic targets for cancer bone metastasis. Trends Pharmacol Sci 36(6): pp. 360-73
14. Li BT, Wong MH, Pavlakis N (2014). Treatment and Prevention of Bone Metastases from Breast Cancer: A Comprehensive Review of Evidence for Clinical Practice. J Clin Med 3(1): pp. 1-24.
15. Willey, Jeffrey S., Shane AJ Lloyd, and Ted A. Bateman., (2013) «Radiation Therapy Induced Osteoporosis». Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, Eighth Edition: pp. 728-733.
16. Williams HJ, Davies AM. The effect of X-rays on bone: a pictorial review. Eur Radiol 16(3): pp. 619-33
17. Nuttall ME, GimbleJM (2004). Controlling the balance between osteoblastogenesis and adipogenesis and the consequent therapeutic implications. Curr Opin Pharmacol 4(3): pp 290-4.
18. Kristen R Georgiou, Susanta K Hui, Cory J (2012). Regulatory pathways associated with bone loss and bone marrow adiposity caused by aging, chemotherapy, glucocorticoid therapy and radiotherapy. Am J Stem Cells 1(3): pp. 205-224.
19. Geisler J, Lønning PE (2010). Impact of aromatase inhibitors on bone health in breast cancer patients. J Steroid Biochem Mol Biol 118(4-5): pp. 294-9.
20. Cauley JA (2015). Estrogen and bone health in men and women. Steroids 99(Pt A): pp. 11-5.
21. Zhao R (2012). Immune regulation of osteoclast function in postmenopausal osteoporosis: a critical interdisciplinary perspective. Int J Med Sci 9(9):pp. 825-32.
22. Clines GA, Choksi P, Van Poznak C Curr (2015). Adjuvant Endocrine Therapy and

Bone Health in Breast Cancer. Osteoporos Rep 13(5): pp. 263-73.
23. Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee KH, Skaar T, Storniolo AM, Li L, Araba A, Blanchard R, Nguyen A, Ullmer L, Hayden J, Lemler S, Weinshilbourn RM, Rae JM, Hayes DF, Flockhart DA (2005). CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. J Natl Cancer Inst 97(1): pp 30-9.
24. Goetz M, Suman V (2010). Genetic polymorphisms of CYP2D6*10 and CYP2C19*2, *3 are not associated with prognosis, endometrial thickness, or bone mineral density in Japanese breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen. Cancer 116(4): pp. 1007-1008.
25. Choksi P, Williams M, Clark PM, VanPoznak C (2013). Skeletal manifestations of treatment of breast cancer. Curr Osteoporos Rep 11(4): pp 319-28.
26. Vehmanen L, Elomaa I, Blomqvist C, Saarto T (2006). Tamoxifen treatment after adjuvant chemotherapy has opposite effects on bone mineral density in premenopausal patients depending on menstrual status. J Clin Oncol 24(4): pp 675-80.
27. Lu WJ, Desta Z, Flockhart DA (2012). Tamoxifen metabolites as active inhibitors of aromatase in the treatment of breast cancer. Breast Cancer Res Treat 131(2): pp. 473-81.
28. Binkhorst L, vanGelder T, Mathijssen RH (2012). Individualization of tamoxifen treatment for breast carcinoma. Clin Pharmacol Ther 92(4): pp. 431-3.
29. Lu WJ, Xu C, Pei Z, Mayhoub AS, Cushman M, Flockhart DA (2012). The tamoxifen metabolite norendoxifen is a potent and selective inhibitor of aromatase (CYP19) and a potential lead compound for novel therapeutic agents. Breast Cancer Res Treat 133(1): pp. 99-109.
30. Stearns V, Rae JM (2008). Pharmacogenetics and breast cancer endocrine therapy: CYP2D6 as a predictive factor for tamoxifen metabolism and drug response? Expert Rev Mol Med 20(10): pp. e34.
31. Hirbe A, Morgan EA, Uluçkan O, Weilbaecher K.(2006). Skeletal complications of breast cancer therapies. Clin Cancer Res 12(20 Pt 2): pp. 6309s-6314s.
32. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al (1998). Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 90: pp. 1371-1388.
33. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, et al (2002). First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. Lancet 360: pp. 817-824.
34. Hadji P, Gnant M, Body JJ, Bundred NJ, Brufsky A, Coleman RE, Guise TA, Lipton A, Aapro MS (2012). Cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women: a need for therapeutic intervention? Cancer Treat Rev 38(6): pp. 798-806.
35. AJJ Wood, CK Osborne (1998). Tamoxifen in the treatment of breast cancer. New England Journal of Medicine, Mass Medical Soc.
36. Sverrisdóttir A, Fornander T, Jacobsson H, vonSchoultz E, Rutqvist LE (2004). Bone mineral density among premenopausal women with early breast cancer in a randomized trial of adjuvant endocrine therapy, J Clin Oncol 22(18): pp. 3694-9.
37. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, Bevers TB, Fehrenbacher L, Pajon ER Jr, Wade JL 3rd, Robidoux A, Margolese RG, James J, Lippman SM, Runowicz CD, Ganz PA, Reis SE, McCaskill-Stevens W, Ford LG, Jordan VC, Wolmark N (2006). National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. JAMA 295(23): pp. 2727-41.
38. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, et al (2002). Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 87(8): pp. 3609-17.
39. Clines GA, Choksi P, VanPoznak C (2015). Adjuvant Endocrine Therapy and Bone Health in Breast Cancer. Curr Osteoporos Rep.13(5): pp. 263-73.
40. Perry CM, Brogden RN, (1996). Goserelin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in benign gynaecological disorders. Drugs 51(2): pp. 319-46.
41. Hubalek M, Brantner C, Marth C (2010). Adjuvant endocrine therapy of premenopausal women with early breast cancer: an overview. Wien Med Wochenschr 160(7-8): pp. 167-73.
42. Khan MN, Khan AA (2008). Cancer treatment-related bone loss: a review and synthesis of the literature. Curr Oncol 15(Suppl 1): pp S30-40.
43. SJ Pierce, MR Gazvani, RG Farquharson (2000). Long-term use of gonadotropin releasing hormone analogs and hormone replacement therapy in the management of endometriosis: a randomized trial with a 6-year follow-up. Fertil Steril 74, pp. 964-968.
44. Palomba S, Morelli M, DiCarlo C, Noia R, Pellicano M, Zullo F (2002). Bone metabolism in postmenopausal women who were treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist and tibolone. Fertil Steril 78(1): pp. 63-8.
45. Fogelman I, Blake GM, Blamey R, Palmer M, Sauerbrei W, Schumacher M, Serin D, Stewart A, Wilpshaar W. (2003) Bone mineral density in premenopausal women treated for node-positive early breast cancer with 2 years ofgoserelin or 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF). Osteoporos Int 14(12): pp. 1001-6.
46. Croxtall JD, McKeage K (2011). Fulvestrant: a review of its use in the management of hormone receptor-positive metastatic breast cancer inpostmenopausal women. Drugs 71(3): pp. 363-80.
47. Journé F, Body JJ, Leclercq G, Laurent G (2008). Hormone therapy for breast cancer, with an emphasis on the pure antiestrogen fulvestrant: mode of action, antitumor efficacy and effects on bone health. Expert Opin Drug Saf 7(3): pp. 241-58.
48. Agrawal A, Hannon RA, Cheung KL, Eastell R, Robertson JF (2009). Bone turnover markers in postmenopausal breast cancer treated with fulvestrant - a pilot study. Breast18(3): pp. 204-7.
49. Robert W. Brueggemeier, John C. Hackett, and Edgar S. Diaz-Cruz (2005). Aromatase Inhibitors in the Treatment of Breast Cancer. Endocr Rev 26(3): pp. 331-45.
50. Gaillard S, Stearns V (2011). Aromatase inhibitor-associated bone and musculoskeletal effects: new evidence defining etiology and strategies for management, Breast Cancer Res 13(2): pp. 205.
51. Gonnelli S, Cadirni A, Caffarelli C, Petrioli R, Montagnani A, Franci MB, Lucani.B, Francini G, Nuti R (2007). Changes in bone turnover and in bone mass in women with breast cancer switched from tamoxifen to exemestane. Bone 40(1): pp. 205-10.
52. Santen RJ (2011). Clinical review: Effect of endocrine therapies on bone in breast cancer patients. J Clin Endocrinol Metab 96(2): pp. 308-19.
53. Geisler J, Lønning PE (2005). Aromatase inhibition: translation into a successful therapeutic approach. Clin Cancer Res 11(8): pp. 2809-21.
54. Hong Y, Yu B, Sherman M, Yuan YC, Zhou D, Chen S (2007). Molecular basis for the aromatization reaction and exemestane-mediated irreversible inhibition of human aromatase. Mol Endocrinol 21(2): pp. 401-14.
55. Folkestad L, Bjarnason NH, Bjerregaard JK, Brixen K (2009). The effect of aromatase inhibitors on bone metabolism. Basic Clin Pharmacol Toxicol 104(1): pp. 3-10.
56. Murphy MJ Jr (1998). Molecular Action and Clinical Relevance of Aromatase Inhibitors. Oncologist 3(2): pp. 129-130.
57. Miller WR, Bartlett J, Brodie AM, Brueggemeier RW, di Salle E, Lønning PE, Llombart A, Maass N, Maudelonde T, Sasano H, Goss PE (2008). Aromatase inhibitors: are there differences between steroidal and nonsteroidal aromatase inhibitors and do they matter? Oncologist 13(8): pp. 829-37.
58. Edith A. Perez, Serene M., Frances C. Durling, and Katherine Weilbaecher (2006). Aromatase Inhibitors and Bone Loss. Oncology (Williston Park) 20(9): pp. 1029-1048.
59. Geisler J, Lønning PE (2010). Impact of aromatase inhibitors on bone health in breast cancer patients. J Steroid BiochemMol Biol 118(4-5): pp. 294-9.
60. B. Lawrence Riggs, Sundeep Khosla, L. Joseph Melton III (2013). Sex Steroids and the Construction and Conservation of the Adult Skeleton. 23(3): pp. 279-302.
61. McCloskey EV, Hannon RA, Lakner G, Fraser WD, Clack G, Miyamoto A, Finkelman RD, Eastell R (2007). Effects of third generation aromatase inhibitors on bone health and other safety parameters: results of an open, randomised, multicentre study of letrozole, exemestane and anastrozole in healthy postmenopausal women. Eur J Cancer 43(17): pp. 2523-31.
62. Coleman RE, Body JJ, Gralow JR, Lipton A (2008). Bone loss in patients with breast cancer receiving aromatase inhibitors and associated treatment strategies. Cancer Treat Rev 2008;34 Suppl 1:S31-42. doi: 10.1016/j.ctrv.2008.03.005. Epub May 16.
63. Nogues X, Servitja S, Peña MJ, Prieto-Alhambra D, Nadal R, Mellibovsky L, Albanell J, Diez-Perez A, Tusquets I (2010). Vitamin D deficiency and bone mineral density in postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. Maturitas 66(3): pp. 291-7.
64. Friedman CF, De Michele A, Su HI, Feng R, Kapoor S, Desai K, Mao JJ (2012). Vitamin d deficiency in postmenopausal breast cancer survivors., J Womens Health (Larchmt) 21(4): pp. 456-62.
65. Crew KD, Shane E, Cremers S, McMahon DJ, Irani D, Hershman DL (2009). High prevalence of vitamin D deficiency despite supplementation in premenopausal women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 27(13): pp. 2151-6.
66. Waltman NL, Ott CD, Twiss JJ, Gross GJ, Lindsey AM (2009). Vitamin D insufficiency and musculoskeletal symptoms in breast cancer survivors on aromatase inhibitor therapy. Cancer Nurs 32(2): pp. 143-50.
67. Powell DE, Cochrane RA, Davie MW (2011). Does anastrozole affect bone resorption similarly in early and late postmenopausal women? Calcif Tissue Int. 88(3): pp. 223-30.
68. Markopoulos C, Tzoracoleftherakis E, Koukouras D, Venizelos B, Zobolas V, Misitzis J, Xepapadakis G, Gogas H (2012). Age effect on bone mineral density

changes in breast cancer patients receiving anastrozole: results from the ARBI prospective clinical trial., J Cancer Res Clin Oncol 138(9): pp. 1569-77.
69. Gonnelli S, Cadirni A, Caffarelli C, Petrioli R, Montagnani A, Franci MB, Lucani B, Francini G, Nuti R (2007). Changes in bone turnover and in bone mass in women with breast cancer switched from tamoxifen to exemestane. Bone 40(1): pp. 205-10.
70. Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, Dowsett M, Clack G, Adams JE; ATAC Trialists' group (2006). Effect of an aromatase inhibitor on bmd and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial(18233230). J Bone Miner Res 21(8): pp. 1215-23.
71. Miki Y, Suzuki T, Hatori M, Igarashi K, Aisaki KI, Kanno J, Nakamura Y, Uzuki M, Sawai T, Sasano H (2007). Effects of aromatase inhibitors on human osteoblast and osteoblast-like cells: a possible androgenic bone protective effects induced by exemestane. Bone 40(4): pp. 876-87.
72. McCaig FM, Renshaw L, Williams L, Young O, Murray J, Macaskill EJ, McHugh M, Hannon R, Dixon JM (2010). A study of the effects of the aromatase inhibitors anastrozole and letrozole on bone metabolism in postmenopausal women with estrogen receptor-positive breast cancer. Breast Cancer Res Treat 119(3): pp. 643-51.
73. McCloskey EV, Hannon RA, Lakner G, Fraser WD, Clack G, Miyamoto A, Finkelman RD, Eastell R (2007). Effects of third generation aromatase inhibitors on bone health and other safety parameters: results of an open, randomised, multi-centre study of letrozole, exemestane and anastrozole in healthy postmenopausal women. Eur J Cancer 43(17): pp. 2523-31.
74. Hadji P (2010). Guidelines for Osteoprotection in Breast Cancer Patients on an Aromatase Inhibitor. Breast Care (Basel) 5(5): pp. 290-296.
75. Hadji P (2009). Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis. Crit Rev Oncol Hematol 69(1): pp. 73-82.
76. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Bundred NJ, Brufsky A, Coleman RE, Gnant M, Guise T, Lipton A (2011). Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment. Ann Oncol 22(12): pp. 2546-55.
77. Becorpi A, Sisti G, Sorbi F, Malosso ER, Guaschino S (2014). Management options of breast cancer related osteoporosis., Clin Cases Miner Bone Metab 11(2): pp. 110-3.
78. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Kainberger F, Kässmann H, Piswanger-Sölkner JC, Seifert M,Ploner F, Menzel C, Dubsky P, Fitzal F, Bjelic-Radisic V, Steger G, Greil R, Marth C, Kubista E, SamoniggH, Wohlmuth P, Mittlböck M, Jakesz R; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG) (2008). Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. Lancet Oncol 9(9): pp. 840-9.
79. Reid DM, Doughty J, Eastell R, et al (2008). Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. Cancer Treatment Review 34(supplement 1): S3-S18.
80. Anagha PP, Sen S (2014). The efficacy of bisphosphonates in preventing aromatase inhibitor induced bone loss for postmenopausal women with early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. J Oncol 2014: 625060.
81. Hadji P (2010). Improving compliance and persistence to adjuvant tamoxifen and aromatase inhibitor therapy. Crit Rev Oncol Hematol 73(2): pp. 156-66.
82. Ziller V, Kalder M, Albert US, Holzhauer W, Ziller M, Wagner U, Hadji P (2009). Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. Ann Oncol 20(3): pp. 431-6.
83. Hines SL, Mincey BA, Sloan JA, Thomas SP, Chottiner E, Loprinzi CL, Carlson MD, Atherton PJ, Salim M,Perez EA (2009). Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind trial of risedronate for the prevention of bone loss in premenopausal women undergoing chemotherapy for primary breast cancer. J Clin Oncol 27(7): pp. 1047-53.
84. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, Smith J, Fan M, Jun S (2008). Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer., J ClinOncol 26(30): pp. 4875-82.
85. Rizzoli R, Body JJ, DeCensi A, Reginster JY, Piscitelli P, Brandi ML; European Society for Clinical and Economical aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) (2012). Guidance for the prevention of bone loss and fractures in postmenopausal women treated with aromatase inhibitors for breast cancer: an ESCEO position paper. Osteoporos Int 23(11): pp. 2567-76.
86. Morgan S, Anderson RA, Gourley C, Wallace WH, Spears N (2012). How do chemotherapeutic agents damage the ovary? Hum Reprod Update 18(5): pp. 525-35.
87. Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, Fornier MN, Gagel RF, Kumar R, Litsas G, McKay R, Podoloff DA, Srinivas S, VanPoznak CH (2013). NCCN Task Force Report: Bone Health In Cancer Care. J Natl Compr Canc Netw 3:S1-50.
88. Bjarnason NH, Hitz M, Jorgensen NR, Vestergaard P (2008). Adverse bone effects during pharmacological breast cancer therapy. Acta Oncol 47(4): pp. 747-54.
89. Hershman DL, McMahon DJ, Crew KD, Cremers S, Irani D, Cucchiara G, Brafman L, Shane E (2008). Zoledronic acid prevents bone loss in premenopausal women undergoing adjuvant chemotherapy for early-stagebreast cancer. J Clin Oncol 26(29): pp. 4739-45.
90. Cameron DA, Douglas S, Brown JE, Anderson RA (2010). Bone mineral density loss during adjuvant chemotherapy in pre-menopausal women with early breast cancer: is it dependent on oestrogen deficiency? Breast Cancer ResTreat 123(3): pp. 805-14.
91. Sun L, Peng Y, Sharrow AC et al (2006). FSH directly regulates bone mass. Cell 125: pp. 247-260.
92. Shandala T, ShenNgY, Hopwood B, Yip YC, Foster BK, Xian CJ (2012). The role of osteocyte apoptosis in cancer chemotherapy-induced bone loss. J Cell Physiol 227(7): pp. 2889-97.
93. Georgiou KR, Scherer MA, Fan CM, Cool JC, King TJ, Foster BK, Xian CJ (2012). Methotrexate chemotherapy reduces osteogenesis but increases adipogenic potential in the bone marrow. J Cell Physiol 227(3): pp. 909-18.
94. Ben Aharon I, Meizner I, Granot T, Uri S, Hasky N, Rizel S, Yerushalmi R, Sulkes A, Stemmer SM (2012). Chemotherapy-induced ovarian failure as a prototype for acute vascular toxicity. Oncologist 17(11): pp. 1386-93.
95. Kim JE, Ahn JH, Jung KH, Kim SB, Kim HJ, Lee KS, Ro JS, Park YH, Ahn JS, Im YH, Im SA, Lee MH, Kim SY (2011). Zoledronic acid prevents bone loss in premenopausal women with early breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy: a phase III trial of the Korean Cancer Study Group (KCSG-BR06-01). Breast Cancer ResTreat 125(1): pp. 99-106.
96. Greenspan SL, Bhattacharya RK, Sereika SM, Brufsky A, Vogel VG (2007). Prevention of bone loss in survivors of breast cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 92(1): pp. 131-6.
97. Bjarnason NH, Hitz M, Jorgensen NR, Vestergaard P (2008). Adverse bone effects during pharmacological breast cancer therapy. Acta Oncol 47(4): pp. 747-54.
98. Hudis A (2007). Trastuzumab-mechanism of action and use in clinical practice. N Engl J Med 357(1): pp. 39-51.
99. Kawalec P, Łopuch S, Mikrut A (2015). Effectiveness of targeted therapy in patients with previously untreated metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Clin Breast Cancer 15(2): pp. 90-100.
100. McKeage K, Perry CM (2002). Trastuzumab: a review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER2. Drugs 62(1): pp. 209-43.
101. HadjiP (2015). Cancer Treatment-Induced Bone Loss in women with breast cancer. Bonekey Rep 4: pp. 692.

2 Απεικονιστικές τεχνικές καταγμάτων ευθραυστότητας

Γεωργία Σακελλαροπούλου

1. Εισαγωγή

Κάταγμα είναι η τέλεια ή ατελής λύση της συνεχείας του οστού, οποιασδήποτε αιτιολογίας, και σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος. Ο κίνδυνος εμφάνισης κατάγματος αυξάνεται σε άτομα τα οποία πάσχουν από μεταβολικά νοσήματα των οστών, όπως η οστεοπόρωση, αλλά και σε ασθενείς με υποβόσκουσα παθολογία όπως η κακοήθεια. Ως οστεοπορωτικά κατάγματα ή κατάγματα ευθραυστότητας, ορίζονται, τα κατάγματα χαμηλής ενέργειας και αποτελούν μια από τις σημαντικότερες προκλήσεις για τη δημόσια υγεία, διεθνώς [1].

Οι ηλικιωμένοι, στους οποίους εμφανίζονται συχνότερα τα κατάγματα αυτά, αποτελούν την ταχύτερα αναπτυσσόμενη ηλικιακή ομάδα και κατά συνέπεια ο ετήσιος αριθμός καταγμάτων ευθραυστότητας θα αυξηθεί σημαντικά με την αύξηση του μέσου όρου ζωής [2]. Η διάγνωση αυτών των καταγμάτων καθώς και η διαφοροδιάγνωση τους από τα κακοήθη κατάγματα είναι μια πρόκληση για τον ακτινολόγο και θα στηριχθεί κλινικά τόσο στα υποκειμενικά ευρήματα (πόνος, οίδημα, λειτουργική έκπτωση) όσο και στα αντικειμενικά ευρήματα. Στα αντικειμενικά ευρήματα ανήκουν, μεταξύ άλλων, οι τεχνικές απεικόνισης (Εικόνα 1.1) οι οποίες είναι διαθέσιμες στις μέρες μας για την αξιολόγηση του σκελετού και οι οποίες περιλαμβάνουν την απλή ακτινογραφία, το μαγνητικό συντονισμό (MRI), την αξονική τομογραφία (CT), το σπινθηρογράφημα οστών και την υπερηχοτομογραφία (US) [3,5].

2. Οστεοπόρωση

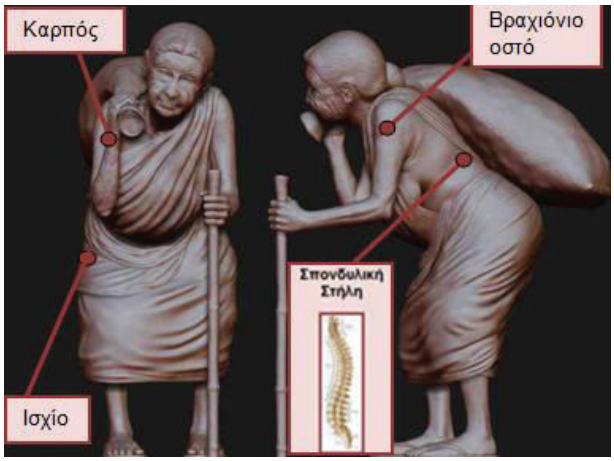
Η οστεοπόρωση, η πλέον συνήθης νοσολογική οντότητα των οστών (Rizer, 2006) [2], είναι το σκελετικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από μείωση της οστικής αντοχής και αύξηση του κινδύνου κατάγματος. Η γήρανση είναι μόνο ένας από τους παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της οστεοπόρωσης. Η γενετική, η κακή διατροφή, η ανεπάρκεια ασβεστίου και βιταμίνης D, η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, η μείωση της παραγωγής ορμονών του φύλου, καθώς και ορισμένα φάρμακα συμβάλλουν στην αυξημένη σκελετική ευθραυστότητα. Τα οστεοπορωτικά κατάγματα είναι μια συχνή και σημαντική αιτία ανικανότητας και επιβάρυνσης των δημοσίων ταμείων στον αναπτυγμένο κόσμο. Ενθαρρυντικό είναι ότι, τα οστεοπορωτικά κατάγματα μπορούν σήμερα να προληφθούν με τεχνικές απεικόνισης όπως η απλή ακτινογραφία, η Απορροφησιομετρία Διπλοενεργειακής Δέσμης Ακτινών Χ (Dual Energy X-ray Absorptiometry, DXA), η μορφομετρία των σπονδύλων (Vertebral Fracture Assessment, VFA), η ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (Quantitative Computed Tomography, QCT) και η ποσοτική υπερηχοτομογραφία (Quantitative Ultrasonography, QUS) [2].

Οι περισσότεροι ασθενείς με κατάγματα ανεπάρκειας είναι άνω των 60 ετών. Η μέση ηλικία κυμαίνεται από 62 έως 74 έτη ζωής ενώ οι γυναίκες είναι εκείνες οι οποίες, κατά κύριο λόγο, επηρεάζονται ιδιαίτερα στην μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία. Κατά μέσο όρο, τα κατάγματα ανεπάρκειας υπολογίζεται να

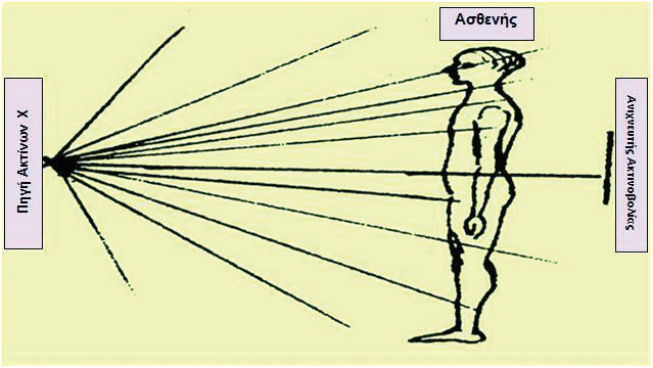
Εικ. 1.1 Σχηματική παράσταση απεικονιστικών τεχνικών καταγμάτων ευθραυστότητας. *(Ιδία επεξεργασία).*



Επιβλέπων: Γ. Λυρίτης



Εικ. 2.1 Σημεία εντόπισης καταγμάτων ευθραυστότητας. *(Ιδία επεξεργασία).*



Εικ. 3.1 Απαραίτητα στοιχεία απεικόνισης ακτινών Χ: πηγή ακτινών Χ, αντικείμενο (ασθενής) και ένας ανιχνευτής ακτινοβολίας. *(Τροποποιημένο από Carlsson & Carlsson, 1996) [7].*

εμφανιστούν σε 1 έως 5% του πληθυσμού, ανάλογα με τον πληθυσμό αναφοράς. Στους περισσότερους ασθενείς, τα κατάγματα ανεπάρκειας επιλύονται ή βελτιώνονται σημαντικά με συντηρητική αγωγή [1]. Τα «κατάγματα ευθραυστότητας» συνήθως προκύπτουν από ένα χαμηλής ενέργειας τραύμα όπως μια πτώση εξ ιδίου ύψους, όμως σε ένα οστεοπορωτικό οστό, κάταγμα μπορεί να εμφανιστεί απουσία τραύματος γεγονός που οφείλεται στην έλλειψη οστικής μικροαρχιτεκτονικής [3,4].

Οι τεχνικές απεικόνισης διαδραματίζουν καταλυτικό ρόλο στην αξιολόγηση της κατάστασης των οστών από τη διάγνωση και το χαρακτηρισμό των καταγμάτων έως την αξιολόγηση της ποιότητας του οστού [5].

Λόγω της ανάγκης για καλύτερη οπτικοποίηση των καταγμάτων πριν την θεραπευτική προσέγγιση, έχουν αναπτυχθεί διάφορες δυσδιάστατες και τρισδιάστατες απεικονιστικές τεχνικές με κυριότερες την απλή ακτινογραφία (X- rays), την αξονική τομογραφία (Computed Tomography, CT), το μαγνητικό συντονισμό (Magnetic Resonance Imaging, MRI), το σπινθηρογράφημα οστών (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT) και την υπερηχοτομογραφία (Ultrasonography, US). Κάποιες από τις πιο κοινές εντοπίσεις (Εικόνα 2.1) των καταγμάτων ευθραυστότητας είναι το ισχίο, η σπονδυλική στήλη, ο καρπός και ο ώμος [3].

3. Απεικονιστικές μέθοδοι καταγμάτων ευθραυστότητας

Η επιθυμία για βελτίωση της ποιότητας και του προσδόκιμου ζωής, σε συνδυασμό με την τεχνολογική πρόοδο οδήγησε στην ανάπτυξη τεχνικών απεικόνισης του ανθρωπίνου σώματος. Στόχο κάθε θεραπευτικής προσέγγισης αποτελεί η επαναφορά του ασθενούς στη προ-παθολογίας κατάσταση υγείας. Οι τεχνικές αυτές στοχεύουν στη διευκόλυνση της διάγνωσης της εκάστοτε παθολογίας, προκειμένου να είναι εφικτή η θεραπευτική παρέμβαση, έτσι ώστε ο ασθενής να ανακτήσει το επίπεδο λειτουργικότητάς του [6]. Για την κατανόηση των αρχών λειτουργίας αλλά και του τρόπου εκτέλεσης των απεικονιστικών μεθόδων, κρίνεται επιτακτικό το αίτημα γνώσης της βασικής φυσικής αλλά και του τρόπου αλληλεπίδρασης του φάσματος της ακτινοβολίας με την ύλη, καθώς επίσης και του τρόπου παραγωγής της τελικής εικόνας [4].

3.1 Βασική φυσική απεικόνισης ακτίνων Χ

Στην διαγνωστική ακτινών Χ αξιοποιείται η ακτινοβολία, η οποία είτε διαπερνά το ακτινοβολημένο αντικείμενο, είτε απορροφάται από αυτό. Η ακτινοβολία η οποία διαπερνά το αντικείμενο (ασθενή) είναι και εκείνη η οποία μας δίνει την τελική ακτινογραφική εικόνα. Μια εικόνα ακτινών Χ δείχνει τις μεταβολές στη μετάδοση της ακτινοβολίας ανάλογα με το πάχος, την πυκνότητα και την ατομική σύνθεση του ιστού τον οποίο διαπερνά. Στην Εικόνα 3.1, εμφανίζονται τα απαραίτητα στοιχεία για την απεικόνιση ακτινών Χ [7].

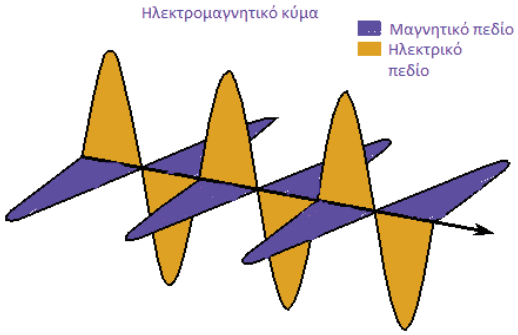
3.2 Ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία

Η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία αποτελείται από ταλαντώσεις ηλεκτρικών και μαγνητικών πεδίων. Ένα ηλεκτρομαγνητικό κύμα δεν απαιτεί μέσο για τη διάδοση, δηλαδή, μπορεί να ταξιδέψει στο κενό, καθώς και μέσω της ύλης. Στο απλοποιημένο διάγραμμα της Εικόνας 3.2, το μήκος κύματος του ηλεκτρομαγνητικού κύματος απεικονίζεται ως η απόσταση μεταξύ γειτονικών κορυφών των πεδίων ταλάντωσης. Η σταθερή ταχύτητα c της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας στο κενό είναι το προϊόν της ν συχνότητας και του μήκους κύματος λ του ηλεκτρομαγνητικού κύματος [6]

$$c = \lambda \nu$$

όπου c: $3x10^8$ m/sec.

Συχνά είναι βολικό να αποδώσουμε κυματοειδείς



Εικ. 3.2 Απλοποιημένο διάγραμμα ηλεκτρομαγνητικού κύματος. *(Τροποποιημένο από www.aktinovolies.gr).*

ιδιότητες στην ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία. Άλλες φορές είναι χρήσιμο να θεωρήσουμε αυτές τις ακτινοβολίες ως διακριτές δέσμες ενέργειας που ονομάζονται φωτόνια ή κβάντα. Οι δύο ερμηνείες της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας (κυματική και σωματιδιακή) ενώνονται με την εξίσωση [6]:

$$E = h\,v$$

όπου E αντιπροσωπεύει την ενέργεια του φωτονίου και v αντιπροσωπεύει τη συχνότητα του ηλεκτρομαγνητικού κύματος. Το σύμβολο h αποτελεί τη σταθερά του Planck, 6.62×10^{-34} J-sec. Η συχνότητα v είναι [6]:

$$v = c/\lambda$$

και η ενέργεια του φωτονίου μπορεί να γραφτεί ως [6]:

$$E = hc/\lambda$$

Από τη σχέση της συχνότητας προκύπτει ότι όσο αυξάνεται η συχνότητα της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας, τόσο το μήκος κύματος μειώνεται και το αντίστροφο. Η μονάδα συχνότητας στο Διεθνές Σύστημα (System International, SI) είναι το 1Hz (Hertz) (ένας κύκλος ανά δευτερόλεπτο) ενώ η μονάδα μήκους κύματος είναι το 1m (meter). Η ενέργεια σε κιλοηλεκτροβόλτ (keV) από την οποία διακατέχεται ένα φωτόνιο μήκους κύματος λ σε νανόμετρα (nm) μπορεί να υπολογιστεί σύμφωνα με την εξίσωση [6]:

$$E = 1.24/\lambda$$

Τα ηλεκτρομαγνητικά κύματα κυμαίνονται σε ενέργεια από λίγα νανοηλεκτρονιοβολτ μέχρι μιλλιηλεκτρονιοβολτ, συνθέτοντας το ηλεκτρομαγνητικό φάσμα [6].

Ηλεκτρομαγνητικό φάσμα ονομάζεται η κατανομή των ηλεκτρομαγνητικών κυμάτων ανάλογα με τη συχνότητα τους ή το μήκος κύματος τους. Η περιοχή των συχνοτήτων από 10^{13} έως 10^{24} περιλαμβάνει τις υπέρυθρες ακτίνες, το ορατό φως, τις υπεριώδεις ακτίνες και τις ακτίνες X και γ. Τα διάφορα είδη ηλεκτρομαγνητικών ακτινοβολιών διαφέρουν μεταξύ τους μόνο στη συχνότητα και το μήκος κύματος [6] (Εικόνα 3.3).

Οι υπέρηχοι δεν είναι τμήμα του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος, διότι η φύση τους δεν είναι ηλεκτρομαγνητική και δεν έχουν σχέση με φωτόνια. Τα υπερηχητικά κύματα οφείλονται στη συμπίεση και αποσυμπίεση των μορίων του αέρα. Οι υπέρηχοι διαδίδονται μέσω των μορίων του αέρα χωρίς όμως να διανύουν την απόσταση τα ίδια τα μόρια. Ενώ η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία διαδίδεται στο κενό οι υπέρηχοι χρειάζονται την υλη για να διαδοθούν [8].

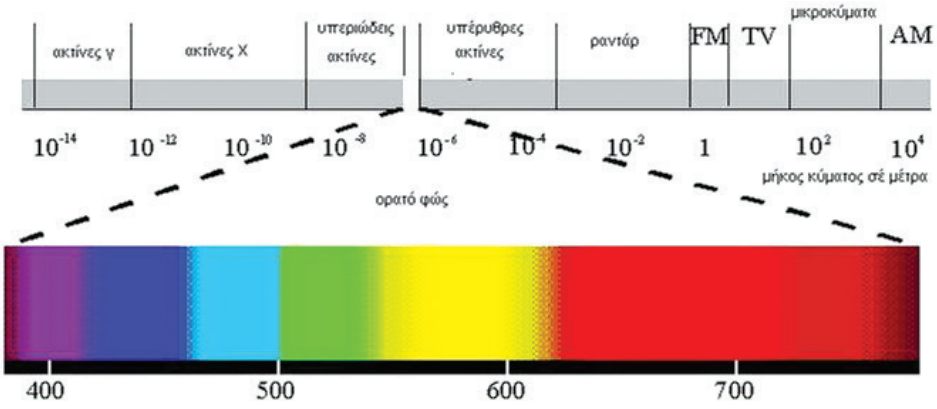
3.3 Παραγωγή ακτίνων X

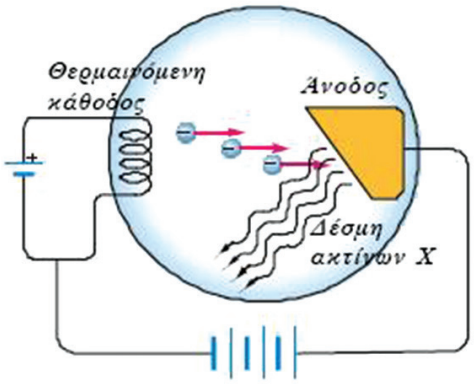
Για την παραγωγή ιατρικών εικόνων με ακτίνες X, απαιτείται μια πηγή η οποία [6]:

1. Παράγει αρκετές ακτίνες X σε σύντομο χρονικό διάστημα,
2. επιτρέπει στο χρήστη να μεταβάλλει την ενέργεια των ακτίνων X,
3. παρέχει τις ακτίνες X με έναν επαναλήψιμο τρόπο και
4. πληροί τις προδιαγραφές της ασφάλειας και της οικονομίας της λειτουργίας.

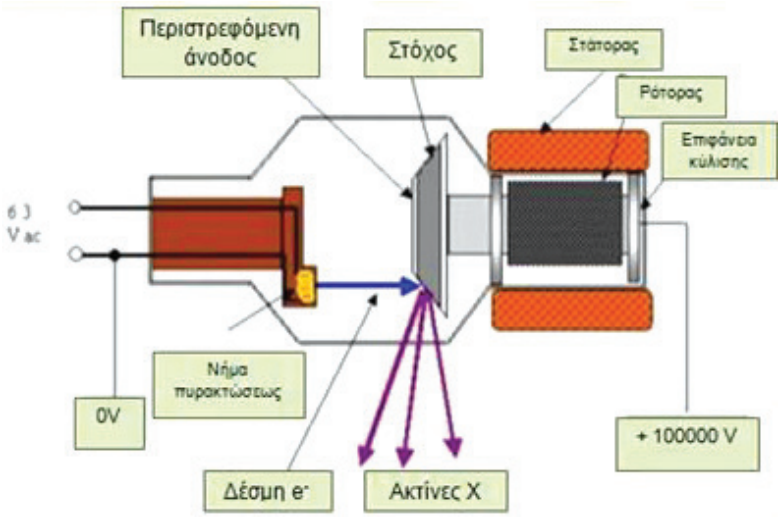
Μόνο επιταχυντές σωματιδίων ειδικού σκοπού, γνωστοί και ως λυχνίες ακτινών X, πληρούν όλες τις προϋποθέσεις που αναφέρονται. Ενώ η φυσική σχεδίαση των λυχνιών ακτινών X έχει μεταβληθεί σημαντικά με την πάροδο των ετών, οι βασικές αρχές λειτουργίας δεν έχουν αλλάξει. Το 1913, ο Coolidge (cited in Hendee & Ritenour, 2002) [6] βελτίωσε τη λυχνία ακτινών X θερμαίνοντας το καλώδιο

Εικ. 3.3 Μήκη ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας σε nm. *(Τροποποιημένο από users.sch.gr).*





Εικ. 3.4 Αλληλεπίδραση ηλεκτρονίων-βλημάτων με τα άτομα του στόχου (άνοδος). *(Τροποποιημένο από www.sildeshare.net).*



Εικ. 3.5 Λυχνία ακτινών X με περιστρεφόμενη άνοδο και θερμαινόμενο νήμα πυρακτώσεως. *(Τροποποιημένο από www.sildeshare.net).*

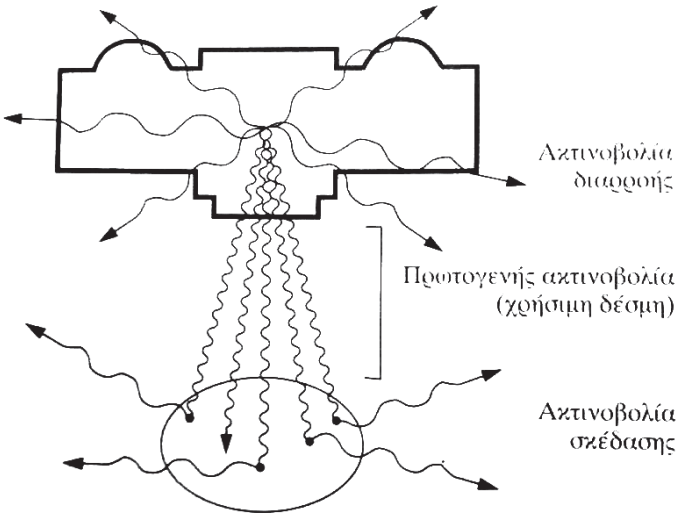
πυρακτώσεως με ηλεκτρικό ρεύμα για να απελευθερώσει ηλεκτρόνια. Τα απελευθερωμένα ηλεκτρόνια απωθούνται από το αρνητικό φορτίο του νήματος (κάθοδος) και επιταχύνονται προς ένα θετικό στόχο (άνοδος) [6]. Όταν αυτά τα ηλεκτρόνια-βλήματα προσπίπτουν στο στόχο αλληλεπιδρούν με τα άτομα του στόχου και μεταφέρουν την κινητική τους ενέργεια σε αυτά. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές συμβαίνουν μέσα σε ελάχιστο βάθος από την επιφάνεια του στόχου. Καθώς συμβαίνουν, τα ηλεκτρόνια επιβραδύνονται και τελικά χάνουν όλη την κινητική τους ενέργεια, εντάσσονται στον αριθμό των ηλεκτρονίων του στόχου και συνεχίζουν το ηλεκτρικό ρεύμα στο υπόλοιπο ηλεκτρικό κύκλωμα της διάταξης (Εικόνα 3.4). Τα καθοδικά ηλεκτρόνια αλληλεπιδρούν είτε με τα περιφερειακά ηλεκτρόνια ή με τον πυρήνα των ατόμων του στόχου. Η αλληλεπίδραση έχει ως αποτέλεσμα την μετατροπή της κινητικής τους ενέργειας σε θερμική ενέργεια και σε ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία με την μορφή των ακτινών X [8].

3.4 Συμβατικές ακτινολογικές λυχνίες

Η Εικόνα 3.5 δείχνει τα κύρια μέρη σύγχρονης λυχνίας ακτινών X τα οποία περιλαμβάνουν [6]:

- Ένα κυλινδρικό αερόκενο γυάλινο σωλήνα από πυράντοχο γυαλί τύπου Pyrex, με μήκος 20-35 cm και διάμετρο 15 cm,
- την κάθοδο και
- την άνοδο.

Ένα θερμαινόμενο νήμα πυρακτώσεως απελευθερώνει ηλεκτρόνια τα οποία επιταχύνονται μέσω υψηλής τάσης πάνω σε ένα στόχο (άνοδο). Οι ακτίνες X παράγονται καθώς τα ηλεκτρόνια αλληλεπιδρούν με το στόχο και προκύπτουν από αυτόν σε όλες τις κατευθύνσεις, αλλά στη συνέχεια περιορίζονται από κατευθυντήρες για να σχηματίσουν μια χρήσιμη δέσμη ακτινών X. Μέσα στο γυάλινο περίβλημα της λυχνίας ακτινών X διατηρείται ένα κενό για να εμποδίσει τα ηλεκτρόνια από την αλληλεπίδραση με τα μόρια του αέρα. Η κάθοδος είναι το αρνητικό ηλεκτρόδιο της λυχνίας και αποτελείται από δυο τμήματα, το σπείραμα και την κοιλότητα εστίασης [6,8].



Εικ. 3.6 Είδη ακτινοβολίας. *(Τροποποιημένο από Αλειφερόπουλος & Πάνου, 2000) [8].*

Το σπείραμα είναι ένας ελικοειδής συρμάτινος αγωγός διαμέτρου περίπου 1mm και μήκους 1-2 cm. Ένα μέταλλο με ένα υψηλό σημείο τήξης απαιτείται για το νήμα μιας λυχνίας ακτινών Χ. Νημάτια βολφραμίου (σημείο τήξης βολφραμίου 3370°C) χρησιμοποιούνται στις περισσότερες λυχνίες ακτινών Χ. Ένα ρεύμα λίγων αμπέρ θερμαίνει το νήμα πυρακτώσεως, και τα ηλεκτρόνια απελευθερώνονται με ρυθμό που αυξάνεται με το τρέχον νήμα πυρακτώσεως. Το νημάτιο είναι τοποθετημένο μέσα σε μια αρνητικά φορτισμένη κοιλότητα εστίασης. Το εστιακό σημείο είναι ο όγκος του στόχου μέσα στο οποίο τα ηλεκτρόνια απορροφώνται και παράγονται ακτίνες Χ [6,8].

Μετά τη παραγωγή ακτινών Χ στην άνοδο της λυχνίας, διακρίνονται δυο είδη ακτινοβολίας, η πρωτογενής και η δευτερογενής ακτινοβολία (Εικόνα 3.6). Πρωτογενής ακτινοβολία ή χρήσιμη δέσμη είναι η δέσμη ακτινοβολίας που έχει παραχθεί από την ακτινολογική λυχνία και αποτελείται από φωτόνια τα οποία μετά την έξοδο τους από την λυχνία δεν έχουν υποστεί καμία αλληλεπίδραση με την ύλη. Δευτερογενής ακτινοβολία ονομάζεται η ακτινοβολία που δημιουργείται από την αλληλεπίδραση της χρήσιμης δέσμης με την ύλη και αναλύεται σε ακτινοβολία διαρροής, που είναι η ακτινοβολία που διαπερνά το προστατευτικό κέλυφος της λυχνίας και ακτινοβολία σκέδασης, που είναι η ακτινοβολία που προκύπτει από το φαινόμενο εξασθένησης (φαινόμενο Compton) [8].

3.5 Αλληλεπίδραση ακτινοβολίας Χ και ύλης

Υπάρχουν κυρίως δύο διαδικασίες αλληλεπίδρασης, οι οποίες οδηγούν στην μεταβολή της μετάδοσης φωτονίων μέσω του ασθενούς και οι οποίες αποτελούν τη βάση της απεικόνισης με ακτίνες Χ. Οι διαδικασίες αυτές είναι, η φωτοηλεκτρική απορρόφηση και η σκέδαση. Η σκέδαση είναι δύο ειδών: ασύμφωνη (φαινόμενο Compton) σκέδαση και απλή σκέδαση. Φωτόνιο το οποίο έχει υποστεί μια διαδικασία αλληλεπίδρασης, χάνεται ως πρωτογενής ακτινοβολία είτε λόγω απορρόφησης είτε λόγω αλλαγής ενέργειας ή/και κατεύθυνσης κίνησης. Φωτόνιο το οποίο αλλάζει κατεύθυνση κίνησης, ονομάζεται σκεδασμένο φωτόνιο [6,7].

3.6 Ακτινογραφικό Φιλμ

Για να πραγματοποιηθεί μια ακτινοδιαγνωστική εξέταση, η πρωτογενής δέσμη ακτινών Χ, η οποία δημιουργήθηκε από την ακτινολογική λυχνία, διαπερνά το ανθρώπινο σώμα, διαφοροποιείται και προσπίπτει στο ακτινογραφικό φιλμ. Η διαφοροποίηση της οφείλεται στην αλληλεπίδραση με τις ανατομικές δομές και η εξερχόμενη δέσμη μεταφέρει όλες τις πληροφορίες από αυτές. Το ακτινολογικό φιλμ είναι ένα μέσο καταγραφής και μεταφοράς αυτών των πληροφοριών στον παρατηρητή. Οι περιοχές που απορροφούν μεγάλη ποσότητα ακτινοβολίας αποτυπώνονται λευκές στην ακτινολογική εικόνα (μέταλλο, οστό) - σκίαση, ενώ περιοχές που απορροφούν μικρή ποσότητα ακτινοβολίας (αέρας) αποτυπώνονται μαύρες - διαύγαση. Οι υπόλοιπες περιοχές αποτυπώνονται με ενδιάμεσες αποχρώσεις του γκρι [6,8].

3.7 Αρχές Συστημάτων Ψηφιακής Ακτινογραφίας

Στη συμβατική ακτινογραφία, ακτίνες Χ περνούν μέσα από το σώμα του ασθενούς και προσπίπτουν σε μια παραδοσιακή ακτινολογική κασέτα που περιέχει ενισχυτικές πινακίδες και φιλμ ακτινών Χ. Δύο βασικά συστήματα ψηφιακής ακτινολογίας έχουν εισαχθεί, αυτά είναι η υπολογιστική ακτινογραφία και η άμεση ακτινογραφία. Στα έμμεσα συστήματα ακτινογραφίας χρησιμοποιούν κασέτες στις οποίες το συμβατικό φιλμ ακτινών Χ έχει αντικατασταθεί από μια ειδικά φορτισμένη κασέτα η οποία καλύπτεται με ενώσεις κρυσταλλικού φωσφόρου. Η κασέτα λειτουργεί ως ενισχυτής πολλαπλής χρήσης επιτρέ-

ποντας την εικόνα του εξεταζόμενου αντικειμένου να διαβαστεί, να αποθηκευτεί στο σκληρό δίσκο του υπολογιστή και στη συνέχεια να διαγράφει. Οι κασέτες οι οποίες χρησιμοποιούνται στην ψηφιακή ακτινολογία είναι συμβατές με τις παραδοσιακά χρησιμοποιούμενες σήμερα ακτινολογικές μονάδες. Έτσι, δεν υπάρχει ανάγκη να αντικατασταθεί το σύνολο της διαγνωστικής συσκευής, αλλά μόνο ένα από τα στοιχεία αυτής. Για την οπτικοποίηση της εικόνας, είναι απαραίτητη η χρήση ειδικών σαρωτών. Η ψηφιακή εικόνα μεταφέρεται σε ένα διαγνωστικό σταθμό εργασίας (work station). Στα συστήματα άμεσης ακτινογραφίας, οι ακτίνες Χ διαπερνούν το σώμα του ασθενούς και προσπίπτουν πάνω σε μια επίπεδη ψηφιακή κασέτα η οποία μετατρέπει τις ακτίνες Χ σε ηλεκτρικούς παλμούς οι οποίοι με τη σειρά τους ψηφιοποιούνται. Η κασέτα είναι μόνιμα ενσωματωμένη με τη μονάδα ακτινών Χ και η λαμβανόμενη εικόνα μεταφέρεται άμεσα στο σταθμό [6,9].

3.8 Πλεονεκτήματα ψηφιακής ακτινολογίας

Μεταξύ των αδιαφιλονίκητων πλεονεκτημάτων τα οποία εμφανίζει η χρήση των ψηφιακών συστημάτων, είναι ο μειωμένος χρόνος που απαιτείται για να πραγματοποιηθεί μια ακτινολογική εξέταση και η αξιολόγηση των απεικονίσεων σε διαγνωστικούς σταθμούς εργασίας. Επίσης, παρέχει τη δυνατότητα ταυτόχρονης επεξεργασίας της εικόνας, αποθήκευσης ή ακόμα και αποστολής της σε άλλους απομακρυσμένους διαγνωστικούς σταθμούς. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση των σφαλμάτων και κατά συνέπεια των επαναλήψεων, γεγονός το οποίο οδηγεί σε καλύτερη ακτινοπροστασία των εξεταζομένων. Τέλος, με τη χρήση των ψηφιακών συστημάτων αυξάνονται τα οικονομικά οφέλη των εργαστηρίων, λόγω του μικρότερου χρόνου ο οποίος απαιτείται για την εκτέλεση των εξετάσεων, της μείωσης των επαναλήψεων και κατά συνέπεια τη μείωση του αριθμού των χρησιμοποιούμενων φιλμ και της αύξησης της μακροβιότητας της λυχνίας ακτινών Χ [7,9].

3.9 Πληροφοριακά Συστήματα PACS, RIS και HIS

Η ψηφιακή ακτινολογική μονάδα χρησιμοποιεί συστήματα πληροφορικής για την αποστολή, την επεξεργασία και την αρχειοθέτηση δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων των διαγνωστικών εικόνων. Τα πιο σημαντικά είναι το PACS (Picture Archiving and Communication System), το RIS (Radiological Information System) και το HIS (Hospital Information System), τα οποία επιτρέπουν την αποστολή των εικόνων και του κειμένου μέσω ενός δικτύου υπολογιστών σε πολλά σημεία στο νοσοκομείο. Το PACS χρησιμοποιείται κυρίως για την αποθήκευση, τη διανομή και την προβολή των διαγνωστικών εικόνων στην ψηφιακή απεικόνιση. Το RIS είναι μια ηλεκτρονική βάση δεδομένων που χρησιμοποιείται για την αποθήκευση και τη διαβίβαση των πληροφοριών κειμένου, όπως είναι τα δεδομένα των ασθενών, η καταχώρηση, ο προγραμματισμός, οι εκθέσεις και τα στατιστικά στοιχεία, σε ακτινολογικά τμήματα. Ένα σύστημα ηλεκτρονικών υπολογιστών υψηλής πιστότητας στα νοσοκομεία είναι το HIS. Το HIS, επιτρέπει την αποτελεσματική αποθήκευση και τη διανομή όλων των δεδομένων μεταξύ των υπηρεσιών και των διαγνωστικών μονάδων στο νοσοκομείο, συμπεριλαμβανομένων των διαγνωστικών εικόνων. Το σύστημα συνεργάζεται με το PACS και το RIS. Η χρήση της ψηφιακής ακτινογραφίας και των συστημάτων PACS, RIS, και HIS βελτιώνει σημαντικά την απόδοση ενός ακτινολογικού τμήματος, και αυξάνει τα οικονομικά οφέλη. Μειώνει το χρόνο στον οποίο οι εικόνες και οι γνωματεύσεις είναι διαθέσιμες στον παραπέμποντα ιατρό, επιτρέπει την άμεση πρόσβαση σε απεικονιστικές εξετάσεις από τους γιατρούς και τέλος μειώνει τις καθυστερήσεις στις θεραπευτικές παρεμβάσεις [9].

4. Αξονική τομογραφία (Computed Tomography, CT)

Στη συμβατική ακτινογραφία, ανεπαίσθητες διαφορές, μικρότερες της τάξεως του 5% της αντίθεσης θέματος, (δηλαδή της εξασθένησης ακτινών Χ στο σώμα) δεν είναι ορατές στην εικόνα. Η εισαγωγή της αξονικής τομογραφίας, στόχο είχε να εξαλείψει τις όποιες δυσκολίες παρουσιάζονται. Η σημασία της τεχνικής αυτής, σχετίζεται με το γεγονός ότι διαθέτει ανάλυση αντίθεσης ανώτερη των παραδοσιακών ακτινογραφιών καθώς και με την ικανότητα της να παρέχει εικόνες ανατομίας εγκάρσιας τομής, να ανακατασκευάζει εικόνες από τα δεδομένα μετάδοσης ακτινών Χ μέσω μιας μαθηματικής διαδικασίας και να παράγει εικόνες από ψηφιακά δεδομένα που υποβάλλονται σε επεξεργασία από τον υπολογιστή. Ως εκ τούτου, οι εικόνες αυτές μπορούν να επεξεργάζονται για να αποδώσουν πολύ διαφορετικές απεικονίσεις [6].

Η αποδοχή της αξονικής τομογραφίας από την ιατρική κοινότητα ήταν ραγδαία και ενθουσιώδης τόσο στις Η.Π.Α, όσο και σε ολόκληρο τον κόσμο. Η εισαγωγή της σηματοδότησε την αρχή της μετάβασης της ακτινολογίας από αναλογική σε ψηφιακή [6]. Η Αξονική Τομογραφία είναι μια τεχνική διαγνωστικής απεικόνισης που χρησιμοποιεί ακτίνες Χ για να υπολογιστεί η προβολή ενός αντικειμένου από όλες τις διευθύνσεις. Μια σημαντική καινοτομία κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών είναι η ανάπτυξη της ελικοειδούς σάρωσης και της πολυτομικής αξονικής τομογραφίας. Αυτές οι πρόοδοι οδήγησαν σε τεράστια βελτίωση στην ταχύτητα με την οποία μπορεί να απεικονιστεί ο τρισδιάστατος όγκος, και πολύ καλύτερη χωρική ανάλυση στην κατεύθυνση της τομής. Η αύξηση στην ταχύτητα απεικόνισης είναι εκθετική και έχει αυξηθεί περισσότερο από επτά τάξεις μεγέθους κατά τη διάρκεια των δύο αυτών δεκαετιών. Η αύξηση αυτή στην ταχύτητα, μαζί με τις βελτιώσεις της ανιχνευσιμότητας χαμηλής αντί-

θεσης και της ποιότητας της εικόνας, επέτρεψαν στην τεχνική να είναι πολύ πιο ισχυρή και αυτό, με τη σειρά του, επέτρεψε στην CT να γίνει η επικρατούσα τεχνική στην ιατρική κοινότητα παγκοσμίως. Κρίθηκε από τους γιατρούς της πρωτοβάθμιας φροντίδας ότι είναι μία από τις πιο σημαντικές τεχνικές καινοτομίες στην ιατρική [2] .

4.1 Αρχή υπολογιστικής τομογραφίας

Στις αρχικές συσκευές απεικόνισης CT («σαρωτές»), μια στενή δέσμη ακτινών X σάρωνε εγκάρσια έναν ασθενή σε συγχρονισμό με έναν ανιχνευτή ακτινοβολίας στην αντίθετη πλευρά του ασθενούς. Εάν η δέσμη είναι μονοενεργειακή ή σχεδόν έτσι, η μετάδοση των ακτινών X από τον ασθενή είναι [6]:

$$I = I_o e^{-\mu x}$$

Σε αυτή την εξίσωση, ο ασθενής θεωρείται ότι είναι ένα ομοιογενές μέσο. Εάν η δέσμη ακτινών X αναχαιτιστεί από δύο περιοχές με συντελεστές εξασθένησης μ_1 και μ_2 και πάχος x_1 και x_2, η μετάδοση ακτινών X είναι [10]:

$$I = I_o e^{-(\mu_1 x_1 + \mu_2 x_2)}$$

ενώ, αν πολλές (n) περιοχές με διαφορετικούς συντελεστές γραμμικής εξασθένησης προκύψουν κατά μήκος της διαδρομής των ακτινών X, η μετάδοση είναι [11]:

$$I = Ioe^{-\Sigma_{i=1}^{n} \mu_i x_i}$$

όπου $-\Sigma_{i=1}^{n} \mu_i x_i = (\mu_1 x_1 + \mu_2 x_2 + \cdots + \mu_n x_n)$, και η κλασματική μετάδοση I/I_o είναι:

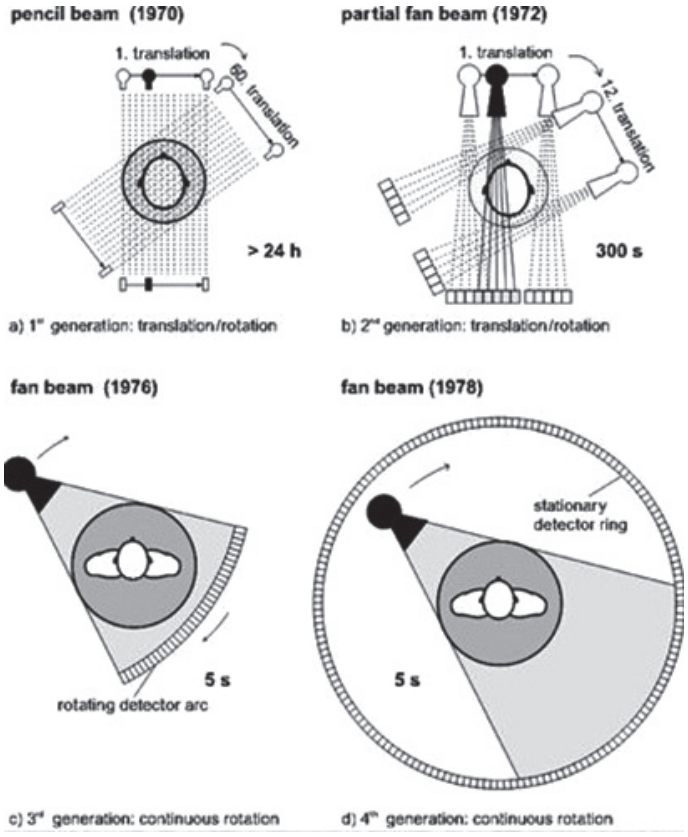
$$e^{-\Sigma_{i=1}^{n} \mu_i x_i}$$

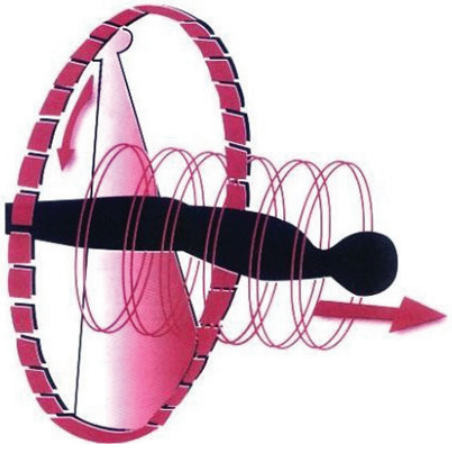
Με μία ενιαία μέτρηση μετάδοσης, οι ξεχωριστοί συντελεστές εξασθένησης δεν μπορούν να προσδιοριστούν, διότι υπάρχουν πάρα πολλές άγνωστες τιμές των μi στην εξίσωση. Ωστόσο, με πολλαπλές μετρήσεις μετάδοσης στο ίδιο επίπεδο, αλλά σε διαφορετικούς προσανατολισμούς της πηγής ακτινών X και του ανιχνευτή, οι συντελεστές μπορούν να διαχωριστούν έτσι ώστε μια απεικόνιση εγκάρσιας τομής των συντελεστών εξασθένησης να λαμβάνεται κατά μήκος του επιπέδου των μετρήσεων μετάδοσης. Με την εκχώρηση των επιπέδων του γκρι σε διαφορετικές κλίμακες των συντελεστών εξασθένησης, μπορεί να παράγεται μια εικόνα κλίμακας του γκρι η οποία αντιπροσωπεύει διάφορες δομές στον ασθενή με διαφορετικά χαρακτηριστικά εξασθένησης της ακτινοβολίας. Αυτή η απεικόνιση της κλίμακας του γκρι των συντελεστών εξασθένησης αποτελεί μια εικόνα αξονικής τομογραφίας [6,10,11].

4.2 Πρώτης με τέταρτης γενιάς Αξονικοί Τομογράφοι

Πρώιμοι (πρώτης γενιάς) τομογράφοι χρησιμοποίησαν μια δέσμη ακτινών X τύπου γραφίδας και ένα συνδυασμό κίνησης, μετατόπισης και περιστροφής.

Εικ. 4.1 Κινήσεις σαρωτών στην αξονική τομογραφία. *(Τροποποιημένο από http://slideplayer.gr).*





Εικ. 4.2 Ελικοειδής αξονική τομογραφία. *(Τροποποιημένο από DocPlayer.com).*

για να συγκεντρώσουν τις πολλαπλές μετρήσεις μετάδοσης που απαιτούνται για την ανασύνθεση της εικόνας (Εικόνα 4.1a). Αν και αυτή η προσέγγιση δίνει ικανοποιητικές εικόνες σταθερών αντικειμένων, απαιτείται σημαντικός χρόνος (4 έως 5 min) για τη συσσώρευση των δεδομένων και οι εικόνες υπόκεινται σε ασάφεια κίνησης. Λίγο μετά την εισαγωγή σαρωτών δέσμης τύπου γραφίδας, εισήχθησαν οι δέσμες ακτινών Χ σε σχήμα βεντάλιας έτσι ώστε να μπορέσουν να γίνουν οι πολλαπλές μετρήσεις μετάδοσης ακτινών Χ ταυτόχρονα (Εικόνα 4.1b). Η δέσμη γεωμετρίας βεντάλιας με προσαυξήσεις λίγων μοιρών διαφορετικών γωνιακών προσανατολισμών (π.χ. μια ακτίνα βεντάλιας 30° και 10° γωνιακές προσαυξήσεις), μείωσε το χρόνο σάρωσης σε 20 έως 60 δευτερόλεπτα. Επίσης, η δέσμη γεωμετρίας βεντάλιας βελτίωσε την ποιότητα της εικόνας με τη μείωση των επιπτώσεων της κίνησης. Οι CT σαρωτές με δέσμες ακτινών Χ γεωμετρίας βεντάλιας και πολλαπλούς ανιχνευτές ακτινοβολίας αποτελούν τη δεύτερη γενιά. Οι τρίτης και τέταρτης γενιάς αξονικοί τομογράφοι εξαλείφουν την κίνηση μεταθέσεως των προηγούμενων σαρωτών και στηρίζονται αποκλειστικά από την περιστροφική κίνηση της λυχνίας ακτινών Χ και του σύστοιχου ανιχνευτή (Εικόνα 4.1c) ή κατά την περιστροφική κίνηση της λυχνίας ακτινών Χ μέσα σε μια σταθμευμένη κυκλική διάταξη 700 ή περισσότερων ανιχνευτών, σαρωτής τέταρτης γενιάς (Εικόνα 4.1d). Με τους σαρωτές αυτούς, χρόνοι συσσώρευσης δεδομένων ισοδύναμοι ενός δευτερολέπτου είναι εφικτοί [6,11] .

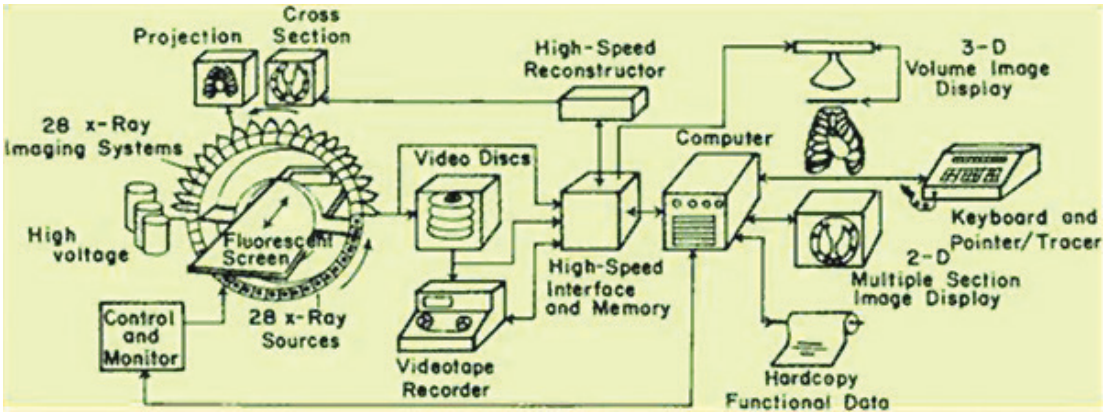
4.3 Ελικοειδής Αξονική τομογραφία

Μέχρι πρόσφατα, πολλαπλές αλληλουχίες σαρώσεων για την παραγωγή συνεχόμενης εικόνας, απαιτούνταν ώστε να σταματήσει, η λυχνία ακτινών Χ, την περιστροφή της και να αντιστρέψει την κατεύθυνση της επειδή είχε επιτευχθεί η μέγιστη προέκταση των καλωδίων υψηλής τάσης. Έτσι, μια τεχνική συσσώρευσης διαδοχικών τομών (τομή-τομή) χρησιμοποιήθηκε για να παραχθούν πολυτομικές εικόνες. Στην τεχνική αυτή, ο συνολικός χρόνος απόκτησης της εικόνας είναι σημαντικά μεγαλύτερος από εκείνον της δέσμης στο χρόνο γιατί το τραπέζι μετακινείται προς την επόμενη θέση τομής και ο ασθενής αναπνέει μεταξύ των τομών [6,11].

Η ελικοειδής αξονική τομογραφία εισήχθη το 1989 και χρησιμοποιείται σχεδόν παντού σήμερα στην τρίτης και τέταρτης γενιάς αξονική τομογραφία. Σε αυτήν την προσέγγιση, ο χρόνος απόκτησης εικόνας μειώνεται σημαντικά συνδέοντας τα καλώδια τάσης της λυχνίας μέσω ενός «δακτυλίου ολίσθησης» ή συρόμενου μέσου, τοποθετημένο πάνω στο περιστρεφόμενο gantry της μονάδας. Με την τεχνολογία ολίσθησης δακτυλίου, η λυχνία ακτινών Χ περιστρέφεται, ενώ το εξεταστικό τραπέζι μετακινείται χωρίς διακοπή. Ως εκ τούτου, ο ασθενής μετακινείται συνεχώς διαμέσου του gantry κατά τη διάρκεια της εξέτασης και η δέσμη ακτινών Χ χαράσσει μια ελικοειδή ή σπειροειδή διαδρομή κατά μήκος του ασθενούς, όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 4.2. Πιθανά πλεονεκτήματα της τεχνικής ελικοειδούς υπολογιστικής τομογραφίας περιλαμβάνουν την μείωση της κίνησης του ασθενούς και μια γενική αύξηση στην απόδοση των ασθενών. Επίσης, η συνέχεια των δεδομένων κατά μήκος του άξονα του ασθενούς (δηλαδή, απουσία κενών μεταξύ των σαρώσεων) βελτιώνει την ποιότητα των τρισδιάστατων ανασυνθέσεων. Μερικά από τα πλεονεκτήματα της ελικοειδούς από την τμηματική σάρωση είναι η ταχύτερη ανασύνθεση εικόνας, η φυσιολογική απεικόνιση, οι λιγότερες ψευδενδείξεις κίνησης και μερικού όγκου και η βελτιωμένη στεφανιαία, οβελιαία και τρισδιάστατη απεικόνιση [6,12].

4.4 Υπερταχείς Σαρωτές Αξονικού Τομογράφου

Άλλες προσεγγίσεις για την γρήγορη αξονική τομογραφία έχουν περιλάβει ριζικά διαφορετικές προσεγγίσεις για το σχεδιασμό του εξοπλισμού. Στα τέλη του 1970 η πρώτη προσέγγιση για την υπό του



Εικ. 4.3 Δυναμική χωρική ανακατασκευή. *(Τροποποιημένο από Hendee & Ritenour, 2002) [6].*

δευτερόλεπτου αξονική τομογραφία προτάθηκε από μια ομάδα στη Mayo Clinic. Η προσέγγιση αυτή, γνωστή ως δυναμική χωρική ανακατασκευή (Dynamic Spatial Reconstructor, DSR), ενσωματώνει 28 λυχνίες ακτινών Χ τοποθετημένες στο gantry σε ένα τόξο 180° και χρησιμοποιεί έναν ίσο αριθμό συνόλων ενίσχυσης της εικόνας τοποθετημένων στην αντίθετη πλευρά του ημικύκλιου του gantry. Το όλο συγκρότημα περιστρέφεται γύρω από τον ασθενή σε ένα ρυθμό 15 rpm για να παρέχει 28 απόψεις κάθε 1/60 δευτερόλεπτου. Ένα διάγραμμα του DSR παρουσιάζεται στο Εικόνα 4.3 [6].

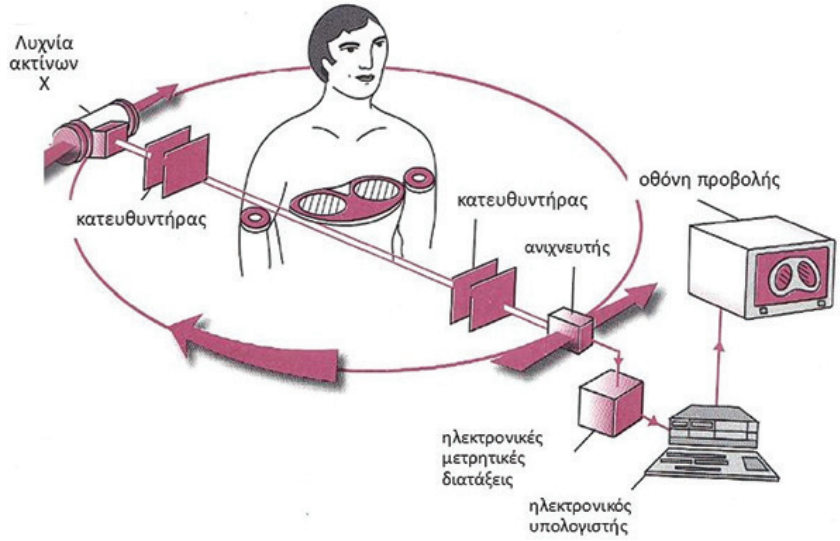
4.5 Οργανολογία συστημάτων αξονικής τομογραφίας

Στην Εικόνα 4.4 διαγράφονται σχηματικά τα σημαντικότερα μέρη ενός σύγχρονου αξονικού τομογράφου. Γενικά, όλα τα συστήματα αξονικών τομογράφων χωρίζονται σε δυο βασικά μέρη [13]:

- Το μετρητικό μέρος (λυχνία, γεννήτρια, ανιχνευτές κ.λπ.) και
- το υπολογιστικό μέρος (ηλεκτρονικός υπολογιστής και τα περιφερειακά του).

Στα περισσότερα σύγχρονα συστήματα χρησιμοποιείται λυχνία περιστρεφόμενης ανόδου με πολύ μικρή εστία και χαρακτηριστική υψηλή θερμοχωρητικότητα που εκφράζεται σε θερμικές μονάδες. Οι λυχνίες είναι συνήθως αερόψυκτες και ιδιαίτερη σημασία για τη σωστή λειτουργιά τους έχει η σταθερή υψηλή τάση που πρέπει να παρέχει η γεννήτρια του συστήματος. Σημαντικό τμήμα της λυχνίας είναι τα φίλτρα, τα οποία συνήθως είναι κατασκευασμένα από αλουμίνιο και σκοπό έχουν την απορρόφηση των φωτονίων χαμηλής ενέργειας ώστε η δέσμη να είναι περισσότερο ομοιογενής και κατά συνέπεια να λαμβάνουμε ακριβείς μετρήσεις [14]. Διατάξεις μεταλλικών πλακιδίων γνωστές ως κατευθυντήρες, τοποθετούνται στην έξοδο της λυχνίας, όπου καθορίζουν τις δι-

Εικ. 4.4 Σχηματική αναπαράσταση σύγχρονου αξονικού τομογράφου. *(Τροποποιημένο από SlidePlayer.gr).*



αστάσεις της δέσμης και στις εισόδους των ανιχνευτών, όπου καθορίζουν το πάχος της απεικονιζόμενης τομής. Το κυρίως σώμα του αξονικού τομογράφου είναι ο σκελετός του συστήματος (gantry) το οποίο περικλείει την ακτινολογική λυχνία, τους ανιχνευτές και τους διάφορους μηχανισμούς για την κίνηση τους. Ο ασθενής τοποθετείται σε ειδική εξεταστική τράπεζα, η οποία έχει τη δυνατότητα να κάνει κινήσεις οριζόντιες ή κατακόρυφες έτσι ώστε το σώμα του εξεταζομένου να εισέρχεται στο κυκλικό άνοιγμα που υπάρχει στο κέντρο του gantry και να ακτινοβολείται. Το άνοιγμα του έχει διάμετρο μεγαλύτερη από 50 cm και έχει τη δυνατότητα να παίρνει κλίση η οποία φτάνει μέχρι και τις ±30 μοίρες. Τέλος, στο εσωτερικό του gantry υπάρχει μια διάταξη λέιζερ η οποία βοηθά στον ακριβή προσδιορισμό της περιοχής που θα σαρωθεί (επικέντρωση)[14].

Η τράπεζα χειρισμού βρίσκεται εκτός του χώρου που βρίσκεται το κύριο σώμα του αξονικού τομογράφου και αυτό ισχύει για λόγους ακτινοπροστασίας των γιατρών και του υπόλοιπου προσωπικού. Χωρίζεται από την κύρια αίθουσα με μολυβδύαλο, το οποίο επιτρέπει την οπτική επαφή με τον εξεταζόμενο και περιλαμβάνει την οθόνη, το πληκτρολόγιο-χειριστήριο και τα μέσα φωτογράφισης των εικόνων. Από το χώρο αυτό ο τεχνολόγος μπορεί να σχεδιάσει, να προγραμματίσει, να εκτελέσει και να επεξεργαστεί την εξέταση χρησιμοποιώντας ειδικές τεχνικές και προγράμματα τα οποία του παρέχει το σύστημα. Συχνά στον χώρο αυτό, υπάρχει και δεύτερο χειριστήριο-σταθμός εργασίας που έχει περισσότερα εργαλεία για την ειδική επεξεργασία των εικόνων. Σε αυτά περιλαμβάνονται προγράμματα που επιτρέπουν την ανασύνθεση των εικόνων σε πολλαπλά επίπεδα καθώς επίσης και σε τρισδιάστατες ανασυνθέσεις των εξεταζομένων περιοχών [14].

4.6 Ανασύνθεση εικόνων σε πολλαπλά επίπεδα (Multi Planar Reconstruction, MPR)

Το MPR είναι ο απλούστερος τρόπος επεξεργασίας δεδομένων ελικοειδούς αξονικής τομογραφίας και, στην πραγματικότητα, δεν αποτελεί τρισδιάστατη τεχνική. Προκειμένου να παραχθούν εικόνες MPR, τα δεδομένα αξονικής τομογραφίας, πρώτα παρεμβάλλονται παράγοντας ένα σύνολο δεδομένων με κυβικά ογκοστοιχεία. Τα παρεμβαλλόμενα δεδομένα στη συνέχεια τέμνονται εκ νέου σε τομές διαφορετικών επιπέδων, ακολουθώντας ένα περίγραμμα που ορίζεται από το χρήστη. Το MPR είναι διαθέσιμο στις περισσότερες κονσόλες CT και διατηρεί όλες τις πληροφορίες που υπάρχουν στα δεδομένα, με το να είναι μόνο μια τεχνική παρεμβολής και αντικατάστασης και όχι επεξεργασίας [14,15].

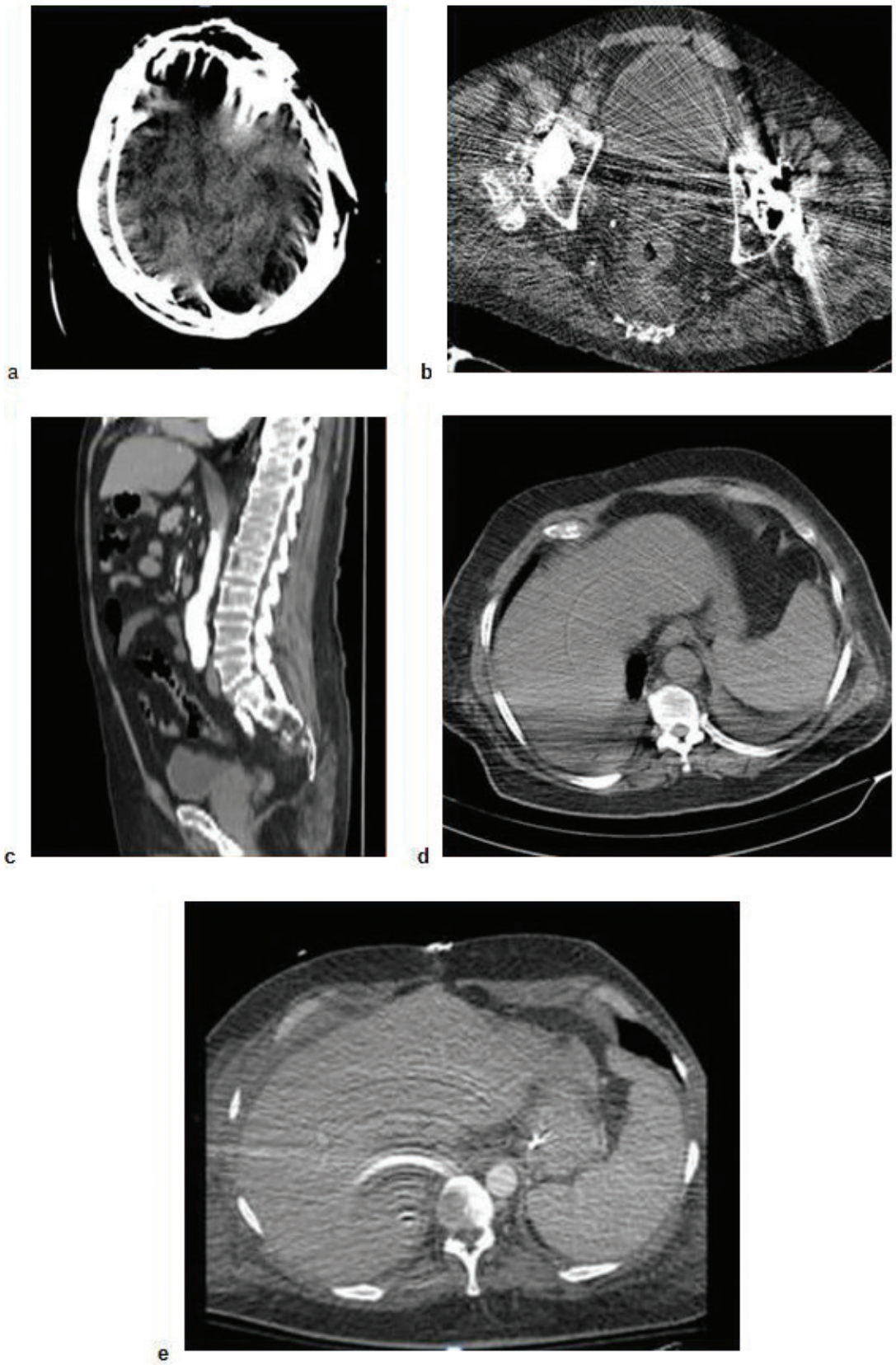
4.7 Τρισδιάστατες ανασυνθέσεις (3D reconstructions)

Η 3D απεικόνιση είναι μια διάσημη τεχνική στην αξονική τομογραφία λόγω της διαθεσιμότητας τεράστιου όγκου ψηφιακών δεδομένων. Η τρισδιάστατη απεικόνιση αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι των περισσοτέρων σύγχρονων αξονικών τομογράφων και η εφαρμογή αυτής αποτελεί σημαντική συνιστώσα βελτίωσης των μελλοντικών θεραπευτικών προσεγγίσεων. Οι τρισδιάστατες εικόνες μπορεί να λαμβάνονται από μια διαδικασία βασισμένη σε hardware ή software. Η διαδικασία η οποία είναι βασισμένη στο hardware, χρησιμοποιεί εξειδικευμένο εξοπλισμό όπως μονάδες απεικόνισης ηλεκτρονικού υπολογιστή για να εκτελέσει αλγορίθμους για 3D απεικόνιση, ενώ η βασισμένη στο software είναι μια διαδικασία που χρησιμοποιεί προγράμματα υπολογιστών ή software-κωδικοποιημένους αλγορίθμους. Αυτοί οι αλγόριθμοι, μετατρέπουν τα δεδομένα της αξονικής τομογραφίας σε προσομοιωμένες τρισδιάστατες εικόνες. Τα γραφικά των υπολογιστών διαδραμάτισαν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη και τη βελτίωση της τρισδιάστατης απεικόνισης αφού επιτρέπουν στον χρηστή να δημιουργήσει και να απεικονίσει εικόνες με τη χρήση γλωσσών προγραμματισμού και τεχνικών επεξεργασίας εικόνας [14].

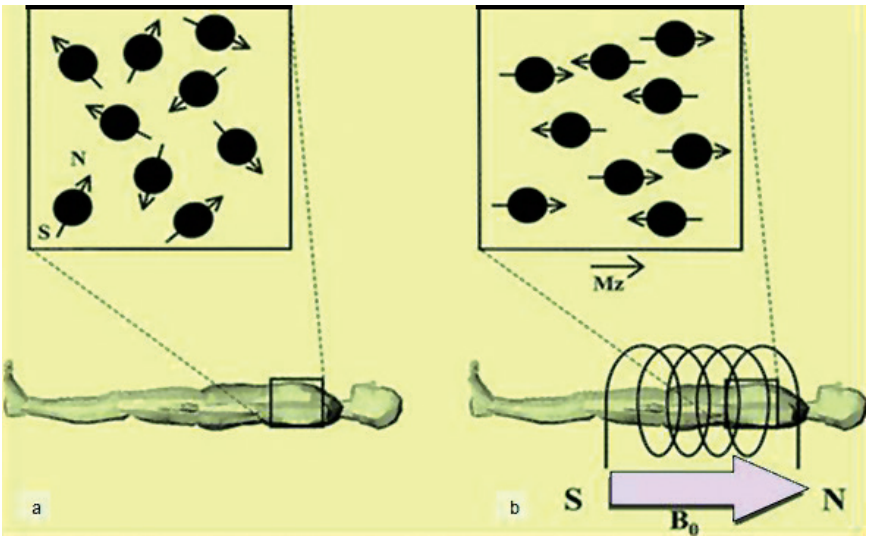
4.8 Τεχνικά σφάλματα – Ψευδενδείξεις Αξονικής Τομογραφίας

Τεχνικά σφάλματα ή ψευδενδείξεις (artifacts) στην αξονική τομογραφία, ονομάζονται οι αλλοιώσεις ή οι δομές που εμφανίζονται στην εικόνα αλλά δεν αντιστοιχούν σε θέση κάποιας πραγματικής δομής της εξεταζόμενης περιοχής. Η σαφής και ολοκληρωμένη γνώση των ψευδενδείξεων αλλά και των μηχανισμών που προκαλούν την εμφάνιση τους από μέρους των ακτινολόγων, γιατρών και τεχνολόγων, είναι απαραίτητη προκειμένου να αποφευχθούν τα διαγνωστικά λάθη και να περιοριστεί κατά το δυνατόν η δημιουργία τους. Τα σφάλματα αυτά χωρίζονται σε δυο κατηγορίες: αυτά που οφείλονται στα χαρακτηριστικά του αξονικού τομογράφου και αυτά που οφείλονται στον ασθενή και στην αλληλεπίδραση των ακτινών Χ με την ύλη.

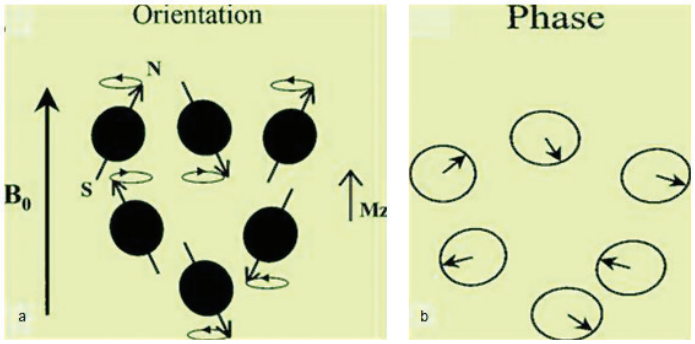
Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν τα προβλήματα ανιχνευτών με τις χαρακτηριστικές δακτυλιοειδείς και γραμμοειδείς ψευδενδείξεις (ring και line artifacts, αντίστοιχα), το φαινόμενο ανεπαρκούς δειγματοληψίας και το λεγόμενο «αποτέλεσμα παρυφής» που διορθώνεται με τη χρήση του αντιστοίχου αλγορίθμου ανασύνθεσης. Στα artifacts που οφείλονται στον ασθενή είναι οι κινητικές ψευδενδείξεις (movement artifacts), ενώ σε αυτά που οφείλονται στην αλληλεπίδραση μεταξύ ακτινών Χ και ύλης, ανήκουν οι ραβδώσεις κυρίως υψηλής πυκνότητας (streak artifacts), το φαινόμενο σκλήρυνσης δέσμης (beam hardening effect) και το φαινόμενο μερικού όγκου (partial volume effect). Με τη εξέλιξη της τεχνολογίας και την ανάπτυξη της ελικοειδούς σάρωσης έχουν κάνει την εμφάνιση τους και άλλες ψευδενδείξεις που δεν υπήρχαν στην συμβατική τεχνική, διεθνώς γνωστές ως “scalloping effect”, “banding effect” και “stair-stepping effect” οι



Εικ. 4.5 Artifacts αξονικού τομογράφου: a) ring artifact σε ct κοιλίας, b) artifact κίνησης σε ct εγκεφάλου, c) μεταλλικό streak artifact σε ct πυέλου, d) stair-stepping effect σε ct ΟΜΣΣ, e) Streak, beam hardening and ring artifacts σε αξονική τομογραφία κοιλίας. *(Τροποποιημένο από www.radiopaedia.org).*



Εικ. 5.1 Μαγνητικό διάνυσμα. (a) Χωρίς μαγνητικό πεδίο οι μικροσκοπικοί μαγνήτες κατανέμονται τυχαία, και έτσι το καθαρό μαγνητικό διάνυσμα είναι μηδέν, (b) όταν υπάρχει ένα ισχυρό εξωτερικό μαγνητικό πεδίο (B_0) οι περιστρεφόμενοι πυρήνες θα κατευθυνθούν παράλληλα ή αντιπαράλληλα προς το εξωτερικό πεδίο. Αυτό οδηγεί σε ένα καθαρό διάνυσμα μαγνήτισης (Mz) παράλληλο προς το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο. *(Τροποποιημένο από Van Geuns et al, (1999) [16]).*



Εικ. 5.2 Περιστροφή ατομικών πυρήνων. (a) Οι επιμέρους πυρήνες περιστρέφονται γύρω από τον άξονα τους και, στην πραγματικότητα, δεν είναι ευθυγραμμισμένοι με το μαγνητικό πεδίο, αλλά ταλαντεύονται ή μεταπίπτουν γύρω από την κατεύθυνση του εξωτερικού πεδίου (B_0). (b) Η φάση μετάπτωσης γύρω από τον άξονα του μαγνητικού πεδίου είναι διαφορετική για κάθε άτομο πυρήνα. *(Τροποποιημένο από Van Geuns et al, (1999) [16]).*

οποίες οφείλονται στην παρεμβολή που υφίστανται τα δεδομένα στη αξονική τομογραφία και στην ταχύτητα της τράπεζας. Στην Εικόνα 4.5 απεικονίζονται κάποιες χαρακτηριστικές περιπτώσεις μερικών από τα παραπάνω artifacts [6,14].

5. Μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging, MRI)

Η μαγνητική τομογραφία είναι μια μη επεμβατική τεχνική απεικόνισης που γίνεται όλο και πιο σημαντική στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Οι γιατροί πρέπει να κατανοήσουν τις βασικές αρχές της μαγνητικής τομογραφίας και τις ενδείξεις της μεθόδου, ώστε να καταστεί αξιόπιστο και ωφέλιμο ιατρικό εργαλείο. Ο μαγνητικός τομογράφος (MR) είναι ένα εργαλείο διαγνωστικής απεικόνισης που χρησιμοποιεί ισχυρούς μαγνήτες και σήματα χαμηλής ενέργειας ραδιοσυχνοτήτων για να συγκεντρώσει πληροφορίες από ορισμένους ατομικούς πυρήνες μέσα στο σώμα. Ως εκ τούτου, η MR δεν απαιτεί ιονίζουσα ακτινοβολία για τη λήψη εικόνων. Οι αρχές λειτουργίας της μαγνητικής τομογραφίας περιγράφονται από τους άξονες της κβαντομηχανικής θεωρίας. Όλα τα αναγκαία για την θεωρία MRI, μπορούν να βασιστούν σε ένα απλό κλασικό μοντέλο στο οποίο ορισμένοι πυρήνες που περιστρέφονται γύρω από το δικό τους άξονα συμπεριφέρονται σαν μικροί μαγνήτες. Για την κλινική απεικόνιση, το υδρογόνο είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο στοιχείο. Υπό κανονικές συνθήκες αυτοί οι μικροσκοπικοί μαγνήτες κατανέμονται τυχαία στο χώρο, οι μαγνητικές ροπές αλλη-

λοεξουδετερώνονται, και έτσι το καθαρό μαγνητικό διάνυσμα είναι μηδέν (Εικόνα 5.1a). Ωστόσο, όταν ο ασθενής υποβάλλεται σε ένα ισχυρό εξωτερικό μαγνητικό πεδίο (B_0) οι πυρήνες θα υιοθετήσουν μία από τις δύο πιθανές κατευθύνσεις: παράλληλη ή αντιπαράλληλη προς το εξωτερικό πεδίο (Εικόνα 5.1b). Οι ατομικοί πυρήνες στην πραγματικότητα δεν είναι ευθυγραμμισμένοι με το μαγνητικό πεδίο, αλλά ταλαντώνονται ή εκτελούν μετάπτωση γύρω από την κατεύθυνση του εξωτερικού πεδίου (Εικόνα 5.2a). Η συχνότητα αυτής της μετάπτωσης παρέχεται από την εξίσωση Larmor [16]:

$$F=\gamma B_0 / 2\pi$$

Όπου F είναι η συχνότητα μετάπτωσης, B_0 είναι η ισχύς του μαγνητικού πεδίου και γ είναι ο γυρομαγνητικός λόγος του πυρήνα. Αυτή η συχνότητα ονομάζεται επίσης συχνότητα Larmor. Στα συχνά χρησιμοποιούμενα εμπορικά συστήματα των 1,5 Tesla (T), η συχνότητα Larmor θα είναι 63,75 MHz για το υδρογόνο. Είναι αξιοσημείωτο ότι η φάση μετάπτωσης γύρω από τον άξονα του μαγνητικού πεδίου είναι διαφορετική για κάθε άτομο πυρήνα (Εικόνα 5.2b) [16].

Τα βασικά τμήματα από τα οποία αποτελούνται όλα τα συστήματα μαγνητικού τομογράφου είναι τα εξής [16-18]:

- Ένας μαγνήτης, για την παραγωγή του στατικού μαγνητικού πεδίου,
- ένα σύστημα βαθμιδωτών μαγνητικών πεδίων, το οποίο αποτελείται από ενισχυτή και πηνία, για τη χωρική κωδικοποίηση του σήματος,
- το σύστημα ραδιοσυχνοτήτων, το οποίο αποτελείται από ενισχυτή, πηνία εκπομπής για διέγερση των πυρήνων και πηνία δέκτες του σήματος,
- ένα σύστημα ηλεκτρονικού υπολογιστή,
- την κονσόλα χειρισμού, τη διαγνωστική κονσόλα, το σύστημα αποθήκευσης
- τις περιφερικές συσκευές παρακολούθησης του ασθενούς και των φυσιολογικών παραμέτρων του,
- τη θωράκιση μαγνητικού πεδίου και τέλος,
- τη θωράκιση συστήματος ραδιοσυχνοτήτων.

5.1 Τύποι μαγνητών

Στο πέρασμα των ετών, πολλοί τύποι μαγνητών έχουν χρησιμοποιηθεί. Οι τύποι αυτοί περιλαμβάνουν τους μόνιμους μαγνήτες, τους μαγνήτες ηλεκτρομαγνητικής ωμικής αντίστασης και τους υπεραγώγιμους μαγνήτες. Αναλυτική αναφορά των τύπων των μαγνητών καθώς επίσης και των ιδιοτήτων τους περιγράφονται παρακάτω.

5.1.1 Μόνιμοι μαγνήτες.

Αποτελούνται από σιδηρομαγνητικές ουσίες (σίδηρος, κοβάλτιο, νικέλιο) οι οποίες άπαξ και μαγνητιστούν, δεν απαιτούν πλέον δαπάνη ενέργειας για τη διατήρηση του μαγνητικού πεδίου. Αυτού του είδους οι μαγνήτες έχουν ανοιχτό σχεδιασμό και χαμηλό κόστος συντήρησης καθώς δεν απαιτούν κρυογόνα και κατανάλωση ηλεκτρικής ισχύος. Επίσης, λόγω του ότι το μαγνητικό πεδίο υπάρχει μόνο στο εσωτερικό τους δεν απαιτούν θωράκιση. Τα μειονεκτήματα αυτού του τύπου μαγνήτη είναι το μεγάλο βάρος του, η ευαισθησία στις αλλαγές της θερμοκρασίας, το περιορισμένο μαγνητικό πεδίο (0,2 έως 0,4 Tesla) και η μη ικανοποιητική ομοιογένεια μαγνητικού πεδίου [16].

5.1.2 Ηλεκτρομαγνήτης ωμικής αντίστασης

Το μαγνητικό τους πεδίο δημιουργείται από την ροή ρεύματος σε σωληνοειδές και η ένταση του εξαρτάται από το ηλεκτρικό ρεύμα που διαπερνά τα πηνία αυτού του μαγνήτη. Η φορά του κύριου μαγνητικού πεδίου ακολουθεί τον κανόνα του δεξιού αντίχειρα. Είναι σαφώς ελαφρύτεροι σε σχέση με τους υπόλοιπους μόνιμους μαγνήτες, έχουν καλή ομοιογένεια πεδίου και το κόστος αγοράς και εγκατάστασης είναι χαμηλότερο. Στα μειονεκτήματα αυτού του μαγνήτη είναι το υψηλό κόστος ηλεκτρικής ενέργειας που απαιτείται, η περιορισμένη ένταση πεδίου (έως 0,3 T) και οι αρκετά μεγάλοι χρόνοι εξέτασης [16].

5.1.3 Υπεραγώγιμος μαγνήτης

Είναι ένας μαγνήτης, το μαγνητικό πεδίο του οποίου δημιουργείται από τη ροή ηλεκτρικού ρεύματος μέσα από σωληνοειδές σύρμα κατασκευασμένο από ένα ειδικό κράμα τιτάνιου και νιόβιου σε χαλκό, του οποίου η ηλεκτρική αντίσταση μηδενίζεται σε θερμοκρασία κοντά στο απόλυτο μηδέν (-273°C). Αρχικά, τα σύρματα του μαγνήτη διατρέχονται από ηλεκτρικό ρεύμα έτσι ώστε να δημιουργηθεί μαγνητικό πεδίο. Έπειτα, τα σύρματα αυτά ψύχονται, μέσω χρήσεως ουσιών οι οποίες είναι γνωστές ως κρυογόνα, με συνηθέστερα το υγρό Ήλιο (He) και το υγρό Άζωτο (N), ώστε να εξουδετερωθεί η αντίσταση τους και πρακτικά όλη η ενέργεια του ηλεκτρικού ρεύματος να μετατραπεί σε ενέργεια μαγνητικού πεδίου [17]. Μόλις επιτευχθεί η απαραίτητη χαμηλή θερμοκρασία, το ηλεκτρικό ρεύμα κυκλοφορεί επ' άπειρον χωρίς κόστος. Αν το σημείο του πηνίου θερμανθεί, το ηλεκτρικό ρεύμα που κυκλοφορεί παράγει θερμότητα και το Ήλιο έρχεται σε σημείο βρασμού με αποτέλεσμα την απώλεια της υπεραγωγιμότητας (απόπνιξη). Τα πλεονεκτήματα αυτού του μαγνήτη είναι τα ισχυρά μαγνητικά πεδία, με την πολύ καλή ομοιογένεια και σταθερότητα του πεδίου, η δυνατότητα φασματοσκοπίας λόγω των ισχυρών πεδίων και οι περιορισμένες ενεργειακές ανάγκες. Από την άλλη, στα μειονεκτήματα του ανήκουν το υψηλό κόστος αγοράς- εγκατάστασης- συντήρησης, η πιθανότητα απόπνιξης και η απαίτηση για μόνωση του χώρου καθώς έχει μεγάλη διασπορά των μαγνητικών πεδίων. Στα μειονεκτήματα του, επίσης, συγκαταλέγεται το γεγονός ότι το μέγεθος της οπής του μαγνητικού τομογράφου είναι απαγορευτικό για την εξέταση παχύσαρκων ή κλειστοφοβικών ασθενών καθώς επίσης και η δυσκολία να πραγματοποιηθούν επεμβατικές τεχνικές [16,18].

Εντάσεις σήματος σε εικόνες Τ1 προσανατολισμού	Αντιστοιχία
Υψηλό σήμα (φωτεινό)	Λίπος Αιμαγγείωμα Ενδοοστικό λίπωμα Μεταβολή λόγω ακτινοβολίας Εκφύλιση-λιπώδης εναπόθεση Κύστεις με πρωτεϊνικό υγρό Παραμαγνητικά σκιαγραφικά μέσα Αργή ροη αίματος
Χαμηλό σήμα (σκοτεινό)	Συμπαγές οστό Άσηπτη νέκρωση Έμφραγμα Λοίμωξη Όγκοι Σκλήρυνση Κύστεις Επασβεστώσεις
Χωρίς σήμα	Αέρας Ταχέως κινούμενο αίμα Τένοντες Ουλώδης ιστός

Πίν. 5.1 Εντάσεις σήματος σε εικόνες Τ1 προσανατολισμού. *(Τροποποιημένο από Westbrook, (2004) [19]).*

5.2 Κονσόλα χειρισμού, διαγνωστική κονσόλα, σύστημα αποθήκευσης

Η κονσόλα χειρισμού, η διαγνωστική κονσόλα και το σύστημα αποθήκευσης βρίσκονται εκτός του χώρου του μαγνητικού τομογράφου. Η αποθήκευση των δεδομένων μπορεί να είναι είτε μη μόνιμη και αφορά βραχύχρονη αποθήκευση σε σκληρό δίσκο μέχρι την εκτύπωση είτε μόνιμη αποθήκευση σε επανεγγράψιμους δίσκους. Η αποτύπωση των εικόνων γίνεται μέσω κάμερας λέιζερ σε φιλμ ή σε ειδικό χαρτί. Η επεξεργασία μπορεί να γίνει σε δεύτερο χρόνο μετά την εξέταση από ανεξάρτητους σταθμούς εργασίας [18].

5.3 Περιφερικός εξοπλισμός

Σε αυτό ανήκουν οι συσκευές παρακολούθησης της αναπνοής και της καρδιακής λειτουργίας καθώς και η ενδοεπικοινωνία και η κάμερα έλεγχου-παρακολούθησης του ασθενούς με μόνιτορ στο χώρο της κονσόλας [18].

5.4 Θωράκιση μαγνητικού πεδίου

Το μαγνητικό πεδίο απαιτεί θωράκιση η οποία είναι μεγαλύτερη για τους υπεραγώγιμους μαγνήτες. Η θωράκιση αυτή γίνεται με φύλλα σιδηρού γεγονός το οποίο αυξάνει δραματικά το βάρος, το χρόνο και την τιμή εγκατάστασης του μαγνητικού τομογράφου [16].

5.5 Ακολουθίες ραδιοπαλμών

Οι ακολουθίες ραδιοπαλμών σχεδιάζονται έτσι ώστε να αποδίδουν τη διαφορετική συμπεριφορά των ιστών. Είναι ακριβώς καθορισμένη χρονικά εφαρμογή ραδιοπαλμών που σε συνδυασμό με την επίδραση των βαθμιδωτών πηνίων παράγουν και διαμορφώνουν το σήμα. Οι χαρακτηριστικές παράμετροι ραδιοπαλμών είναι οι εξής [18,19]:

- Ο RF (Radio Frequency) παλμός: ο ραδιοπαλμός διέγερσης εφαρμόζεται για πολύ μικρό χρόνο και έχει ως αποτέλεσμα την απόκλιση του καθαρού μαγνητισμού από τον επιμήκη άξονα. Η ένταση και ο χρόνος εφαρμογής του ραδιοπαλμού καθορίζουν την ακριβή απόκλιση του επιμέρους μαγνητισμού,
- το TR (Time to Repeat): είναι ο χρόνος επανάληψης, από την αρχή της μιας μέχρι την αρχή της άλλης ακολουθίας,
- το TE (Time to Echo): ο χρόνος ηχούς είναι ο χρόνος από την εφαρμογή του πρώτου ραδιοπαλμού της ακολουθίας μέχρι το μέσο του χρόνου καταγραφής του σήματος,
- το TI (Time to Inversion): ο χρόνος αντιστροφής είναι ο χρόνος μεταξύ του αρχικού παλμού 180° και του παλμού 90° σε μια ακολουθία ανάκτησης αναστροφής και

Εντάσεις σήματος σε εικόνες Τ2 προσανατολισμού	Αντιστοιχία
Υψηλό σήμα (φωτεινό)	Εγκεφαλονωτιαίο υγρό Ενδαρθρικό υγρό Αιμαγγείωμα Λοίμωξη Φλεγμονή Οίδημα Κάποιοι όγκοι Αιμορραγία Κύστεις Αργή ροη αίματος
Χαμηλό σήμα (σκοτεινό)	Συμπαγές οστό Οστικές νησίδες Δεοξυαιμοσφαιρίνη Αιμοσιδερίνη Επασβέστωση
Χωρίς σήμα	Αέρας Ταχέως κινούμενο αίμα Τένοντες Συμπαγές οστό Ουλώδης ιστός

Πίν. 5.2 Εντάσεις σήματος σε εικόνες Τ2 προσανατολισμού. *(Τροποποιημένο από Westbrook, (2004) [19]).*

• το Flip angle: γωνία απόκλισης είναι η γωνία απόκλισης του διανύσματος του καθαρού μαγνητισμού από τον άξονα Z.

Οι παράμετροι που καθορίζουν την σκιαγραφική αντίθεση στο μαγνητικό συντονισμό είναι: Τ1, Τ2, πυκνότητα πρωτονίων, Τ2*, χημική μετατόπιση, διάχυση/διήθηση, ροή, μαγνητική επιδεκτικότητα και μεταφορά μαγνητισμού [18].

5.6 Προσανατολισμός Τ1

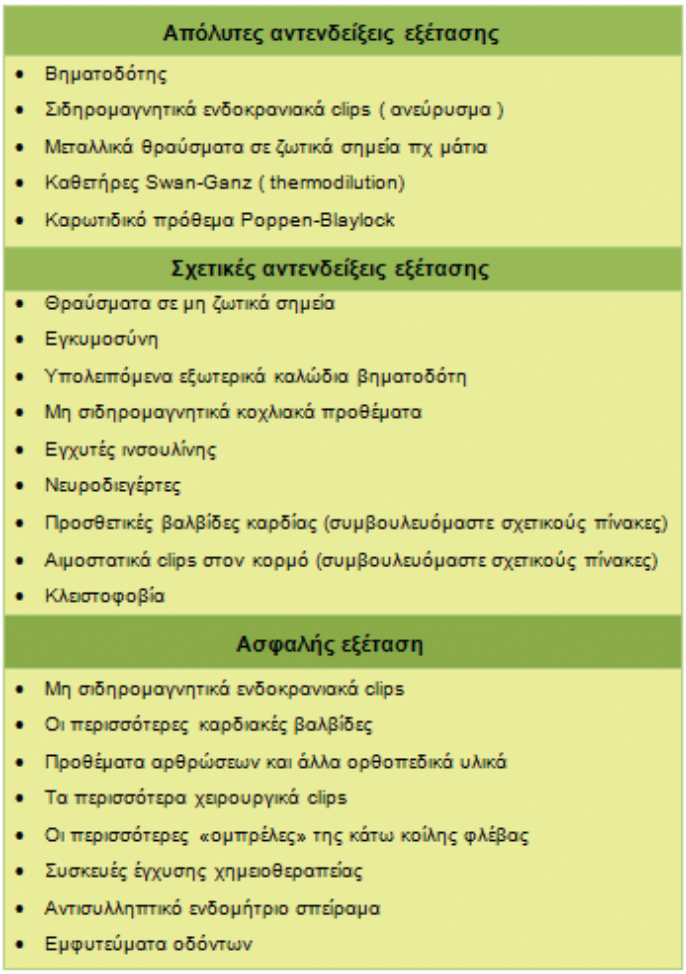
Μια τέτοιου προσανατολισμού εικόνα είναι μια εικόνα της οποίας η αντίθεση βασίζεται κυρίως στις διαφορές στους χρόνους χαλάρωσης Τ1 των ιστών. Για να επιτευχθεί αυτό επιλέγεται ένας αρκετά βραχύς χρόνος επανάληψης. Για να ελαχιστοποιηθεί η Τ2 συνεισφορά, ο χρόνος ηχούς πρέπει και αυτός να είναι βραχύς. Σε αυτές τις εικόνες, ιστοί με βραχείς χρόνους αποκατάστασης όπως το λίπος είναι φωτεινοί (υψηλή ένταση σήματος) ενώ ιστοί με μεγάλους χρόνους αποκατάστασης Τ1 όπως το νερό είναι σκοτεινοί (χαμηλής έντασης σήμα). Οι εικόνες αυτές παρουσιάζουν καλύτερα την ανατομία αλλά, εικόνες που θα ληφθούν μετά την χορήγηση ενδοφλέβιας σκιαγραφικής ουσίας, δείχνουν και την παθολογία. Τυπικές τιμές παραμέτρων είναι ο χρόνος επανάληψης 300-600 ms και ο χρόνος ηχούς 10-30 ms. Στον Πίνακα 5.1 φαίνονται οι εντάσεις σήματος όπως απεικονίζονται σε εικόνες Τ1 προσανατολισμού [19].

5.7 Προσανατολισμός Τ2

Σε μια τέτοια εικόνα πρέπει να παρουσιαστούν οι διαφορές στους χρόνους χαλάρωσης Τ2 των ιστών. Αυτό επιτυγχάνεται όταν επιλέγεται ένας χρόνος ηχούς που είναι αρκετά μεγάλος ενώ η Τ1 συνεισφορά ελαχιστοποιείται επιλέγοντας μεγάλο χρόνο επανάληψης. Ιστοί με βραχύ χρόνο απόσβεσης Τ2, όπως το λίπος είναι σκοτεινοί (χαμηλή ένταση σήματος) ενώ ιστοί με μακρύ χρόνο απόσβεσης Τ2 όπως το νερό είναι φωτεινοί (υψηλή ένταση σήματος). Οι εικόνες αυτές παρουσιάζουν καλυτέρα την παθολογία αφού μεγάλο ποσοστό αυτής, έχει αυξημένη συγκέντρωση νερού. Οι τυπικές τιμές παραμέτρων είναι χρόνος επανάληψης 2000ms + και χρόνος ηχούς 70 ms +. Στον Πίνακα 5.2 φαίνονται οι εντάσεις σήματος όπως απεικονίζονται σε εικόνες Τ2 προσανατολισμού [19].

5.8 Ανάκτηση αναστροφής (Inversion Recovery, IR)

Αυτή η ακολουθία χρησιμοποιεί παλμό 180° για να αντιστρέψει τον επιμήκη μαγνητισμό σε σχέση με την κατεύθυνση του στατικού πεδίου. Μετά από καθορισμένο χρονικό διάστημα TI εφαρμόζεται παλμός 90° και μετά πάλι 180° και ακολούθως λαμβάνεται σήμα ΤΕ. Ο χρόνος TI είναι ο κύριος παράγοντας που ελέγχει την αντίθεση στις ακολουθίες IR. Στην



Πίν. 5.3 Αντενδείξεις εξέτασης ασθενών με μαγνητική τομογραφία και περιπτώσεις ασφαλούς εξέτασης. *(Τροποποιημένο από Smith, (2010) [17]).*

παραλλαγή STIR (ακολουθία ανάκτησης αναστροφής με βραχύ TI) γίνεται χρήση μικρών TI. Χρόνοι TI αυτού του μεγέθους τοποθετούν τον παλμό διέγερσης 90° στη συγκεκριμένη χρονική στιγμή στην οποία το σήμα του λίπους διαπερνά το εγκάρσιο επίπεδο και κατά συνέπεια ο παλμός αυτός δεν παράγει σήμα. Με αυτό τον τρόπο δημιουργούνται οι εικόνες καταστολής λίπους που βρίσκουν εφαρμογή στην απεικόνιση του μυοσκελετικού συστήματος. Οι τυπικές τιμές παραμέτρων για τη STIR είναι TI 100-180 ms, χρόνος ηχούς 70 ms + και μεγάλος χρόνος επανάληψης [19].

5.9 Σφάλματα μαγνητικού τομογράφου

Ως σφάλμα ορίζεται κάθε απόκλιση της εικόνας από την ακριβή αναπαράσταση των ανατομικών και γεωμετρικών χαρακτηριστικών του ανθρωπίνου σώματος. Σε αδρές γραμμές τα artifacts στην μαγνητική τομογραφία, μπορεί να προέρχονται από τέσσερις διαφορετικές πήγες. Η πρώτη, αφορά σφάλματα που παράγονται εξαιτίας κάποιου είδους κίνησης, η οποία έχει περίοδο μεγαλύτερη από την περίοδο που διαρκεί η δειγματοληψία των δεδομένων. Η δεύτερη πηγή αφορά artifacts που προέρχονται από σφάλματα κατά τη διαδικασία των υπολογισμών. Τέτοια είναι το Aliasing, το Chemical Shift artifact, το Truncation, το Φαινόμενο Μερικού Όγκου (Partial Volume Effect) και artifact που προέρχονται από σφάλματα των δεδομένων. Η τρίτη κατηγορία αφορά artifact τα οποία σχετίζονται με τη Ραδιοσυχνότητα (RF) και τα Gradients. Αυτά είναι πχ το Crosstalk artifact, τα artifacts που προέρχονται από τα Eddy currents, τα artifact γεωμετρικής παραμόρφωσης κ.ά. Τέλος, η τέταρτη κατηγορία αφορά artifact τα οποία σχετίζονται με το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο και artifact τα οποία έχουν να κάνουν με τη Μαγνητική Δεκτικότητα, δηλαδή την παρουσία μεταλλικών αντικειμένων ή την παρουσία σιδηρομαγνητικών ή παραμαγνητικών υλικών στην περιοχή της εξέτασης [18,19].

5.10 Αρχές ασφάλειας στο μαγνητικό τομογράφο

Η δυνατότητα του μαγνήτη να έλκει τα μεταλλικά αντικείμενα τα οποία τοποθετούνται στο μαγνητικό πεδίο, το καθιστά ιδιαίτερα επικίνδυνο για όποιον βρεθεί μεταξύ του αντικείμενου και του μα-

γνήτη. Η επικινδυνότητα της κατάστασης αυτής δεν πρέπει να υποεκτιμάται και για αυτό το λόγο λαμβάνονται αυστηρά μετρά για την είσοδο έμψυχου και άψυχου υλικού εντός του χώρου του μαγνητικού τομογράφου. Οποιοδήποτε μεταλλικό υλικό όπως καρφίτσες, κέρματα, ψαλίδια, μαγνητικές κάρτες και κινητά θα πρέπει να αφαιρούνται πριν την είσοδο στο χώρο του μαγνητικού πεδίου. Επιπλέον υπάρχει ειδική μέριμνα ώστε να υπάρχουν ειδικές, συμβατές με το μαγνήτη, συσκευές όπως συσκευή παροχής οξυγόνου, καρδιογράφος, καρότσι – κρεβάτι μεταφοράς και άλλα. Σε ασθενείς με ενδοκρινικά clips ανευρυσμάτων, καρδιακούς βηματοδότες, προσθετικές βαλβίδες καρδίας, κοχλιακά πρόσθετα και ενδοφθαλμικά σιδηρομαγνητικά ξένα σώματα, η είσοδος εντός του μαγνητικού πεδίου αποτελεί απόλυτη αντένδειξη. Με ιδιαίτερη προσοχή και κατόπιν συνεννόησης με τον παραπέμποντα ιατρό μπορούν να εξεταστούν ασθενείς με ορθοπεδικά πρόσθετα και κοιλιακά χειρουργικά clips. Δεν έχουν αναφερθεί αντενδείξεις στην εξέταση με μαγνητικό τομογράφο για εγκύους και παιδιά αλλά λόγω έλλειψης σχετικών ερευνών η εξέταση τους γίνεται σε περιορισμένο βαθμό και μόνο στις περιπτώσεις εκείνες στις οποίες, τα αποκτώμενα από την εξέταση οφέλη είναι σημαντικά ανώτερα των πιθανών κινδύνων. Τέλος, ακόμα και σε ασθενείς που δεν έχουν κάποια εντοπισμένη αντένδειξη δίνεται η οδηγία να ενημερώσουν άμεσα το προσωπικό σε περίπτωση που νιώσουν κάποια αδιαθεσία όπως δύσπνοια ή αίσθημα καύσου, με σκοπό την αποφυγή ανεπιθύμητων παρενεργειών πχ θερμικό έγκαυμα. Αναλυτική και κατανοητή λίστα των ιατρικών εμφυτευμάτων και της συμβατότητας τους με τον μαγνήτη φαίνεται στο www.mrisafety.com [17,21]. Στον Πίνακα 5.3 φαίνονται οι απόλυτες και σχετικές αντενδείξεις για την εξέταση καθώς και οι περιπτώσεις ασφαλούς εξέτασης [20].

6. Σπινθηρογράφημα

Το σπινθηρογράφημα οστών λειτούργησε συμπληρωματικά των υπολοίπων τεχνικών, παρέχοντας μια μεταβολική αξιολόγηση των οστικών αλλαγών, οι οποίες συνδέονται με πολλές κοινές διαταραχές του σκελετού. Συνεπώς, το σπινθηρογράφημα οστών είναι πολύτιμο στην αποκάλυψη σκελετικών αλλοιώσεων. Η υψηλή του ευαισθησία και η σχετική του ευκολία, το καθιστούν ένα χρήσιμο εργαλείο για τη διάγνωση και τη διαχείριση μιας ευρείας ποικιλίας σκελετικών διαταραχών [21].

Το σπινθηρογράφημα οστών εντάσσεται στις διαδικασίες πυρηνικής απεικόνισης, προσφέροντας το πλεονέκτημα της συνολικής εξέτασης του σώματος με χαμηλό κόστος και υψηλή ευαισθησία. Η δύναμη αυτής της εξέτασης στηρίζεται στη φυσιολογική πρόσληψη και παθοφυσιολογική συμπεριφορά των 99m Τεχνήτιο (Tc 99m-) διφωσφονικών. Η διαγνωστική χρησιμότητα, η ευαισθησία, η ειδικότητα και η προγνωστική αξία του Tc- 99m σπινθηρογραφήματος οστών για καλοήθεις συνθήκες και όγκους καθιερώθηκε όταν ήταν διαθέσιμη μόνο η επίπεδη απεικόνιση. Η αξονική και η μαγνητική τομογραφία μπορεί να συμπληρώνει, αλλά δεν αντικαθιστά το σπινθηρογράφημα οστών που συχνά ανιχνεύει την παθολογία πριν εκτιμηθούν οι ανατομικές αλλαγές. Σχεδόν όλες οι σαρώσεις οστών που πραγματοποιούνται, εξακολουθούν να χρησιμοποιούν επίπεδες εικόνες ως θεμέλιο τους, με τη μονού φωτονίου εκπομπής αξονική τομογραφία (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT) να προσθέτει συμπληρωματικές πληροφορίες [22]. Το σπινθηρογράφημα οστών έχει γίνει ένα πρότυπο, καθημερινό εργαλείο στην ανάλυση και τη διάγνωση των ορθοπεδικών παθήσεων. Η ικανότητά του να ανιχνεύει μεταβολές στα ποσοστά του κύκλου εργασιών των οστών συνδέεται με πολλές προϋποθέσεις και προσφέρεται για την έγκαιρη ανίχνευση των κρυφών καταγμάτων, την παρουσία και την έκταση των μεταστάσεων, την εξέλιξη της αρθρίτιδας των αρθρώσεων και την αξιολόγηση των προβληματικών προθέσεων. Αρχικά, πολλές από αυτές τις συνθήκες μπορούν να παρουσιάζουν μη ευδιάκριτη ακτινολογική ανωμαλία, μπορεί να επισκιάζονται από πιο εντυπωσιακά χαρακτηριστικά από άλλες τοπικές συνθήκες που συνυπάρχουν ή μπορεί να επισκιασθούν από περίπλοκα σκελετικά σχήματα όπως εκείνα της σπονδυλικής στήλης ή του καρπού [22].

6.1 Παραγωγή ραδιενεργών ισοτόπων

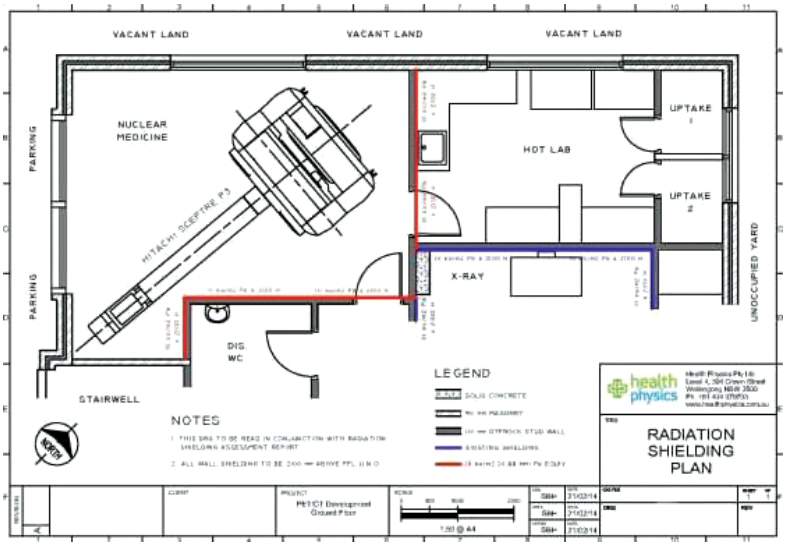
Τα ραδιενεργά ισότοπα που χρησιμοποιούνται στην πυρηνική ιατρική για απεικόνιση οργάνων είναι τεχνητά. Τα ισότοπα που χρησιμοποιούνται στις απεικονίσεις είναι τριών κατηγοριών [23]:

1. Τα ισότοπα που εκπέμπουν σωμάτια β^- ,
2. ισότοπα στα οποία παρουσιάζεται το φαινόμενο της ηλεκτρικής σύλληψης και
3. ισότοπα που εκπέμπουν σωμάτια β^+ .

Οι μονάδες παράγωγης ραδιενεργών ισοτόπων διακρίνονται σε τρεις βασικές κατηγορίες οι οποίες είναι [23]:

1. αυτές που χρησιμοποιούν δέσμες νετρονίων τα οποία παράγονται σε πυρηνικούς αντιδραστήρες, γεννήτριες νετρονίων και ισοτοπικές πήγες,
2. αυτές που χρησιμοποιούν δέσμες φορτισμένων σωματιδίων και
3. αυτές που χρησιμοποιούν δέσμες φωτονίων υψηλής ενέργειας τα οποία παράγονται σε ισοτοπικές γεννήτριες («αγελάδες»).

Οι ισοτοπικές γεννήτριες βασίζονται στο φαινόμενο της ραδιενεργού ισορροπίας και με αυτές επιτυγχάνεται η ελαχιστοποίηση του χρόνου έκθεσης του ασθενούς σε ακτινοβολία, επιλέγοντας ισότοπο μικρής διάρκειας ζωής, και η ελαχιστοποίηση της ενέργειας που απορροφάται από τους ιστούς (δόση), επιλέγοντας ισότοπα που δεν εκπέμπουν άλλες ακτινοβολίες εκτός από αυτήν που απαιτείται για την απεικόνιση (μονοχρωματική ακτινοβολία γ). Αυτά



Εικ. 6.1 Σχεδιασμός τμήματος πυρηνικής ιατρικής. *(Τροποποιημένο από www.healthphysics.com).*

επιτυγχάνονται με τη χρήση του Τεχνητίου (^{99m}Tc) το οποίο έχει χρόνο ημίσειας ζωής 6 ώρες και εκπέμπει φωτόνια γ 140 KeV καθώς και του Ινδιου 113m (^{113m}I) το οποίο έχει χρόνο υποδιπλασιασμού 1,67 ώρες και εκπέμπει φωτόνια γ 390 KeV. Το Τεχνήτιο, κυρίως, είναι το ισότοπο επιλογής για απεικόνιση με γ-Camera στον χώρο της πυρηνικής ιατρικής [22]. Η εκτεταμένη χρήση του, οφείλεται στις φυσικές ιδιότητες του οι οποίες είναι [24]:

- η μονοενεργειακή γ-ακτινοβολία,
- η κατάλληλη ενέργεια για ανίχνευση με τις συμβατικές γ-Camera,
- ο μικρός χρόνος ημιζωής,
- το χαμηλό κόστος,
- η διαθεσιμότητα, λόγω της γεννήτριας Mo-99 → Tc-99 και
- η εκτεταμένη εφαρμογή στη σύνθεση μεγάλης σειράς ραδιοφαρμάκων.

6.2 Σχεδιασμός εργαστηρίου πυρηνικής ιατρικής

Το εργαστήριο πυρηνικής ιατρικής είναι ένας ειδικός χώρος στον οποίο ακολουθούνται βασικοί κανόνες. Το εργαστήριο αυτό χωρίζεται σε δυο τμήματα: το ψυχρό τμήμα που περιλαμβάνει τη γραμματεία, την αίθουσα αναμονής, τα γραφεία των γιατρών και την τουαλέτα του προσωπικού και το θερμό τμήμα που περιλαμβάνει το θερμό εργαστήριο, το δωμάτιο ψυγείο, την αίθουσα χορηγήσεων, το σαλόνι και την τουαλέτα των ασθενών μετά τη χορήγηση, τους χώρους γ-κάμερας και το εργαστήριο In vitro (Εικόνα 6.1). Άτομα κάτω των 18 ετών και έγκυες δεν πρέπει να κυκλοφορούν στους χώρους πυρηνικής ιατρικής [23,24].

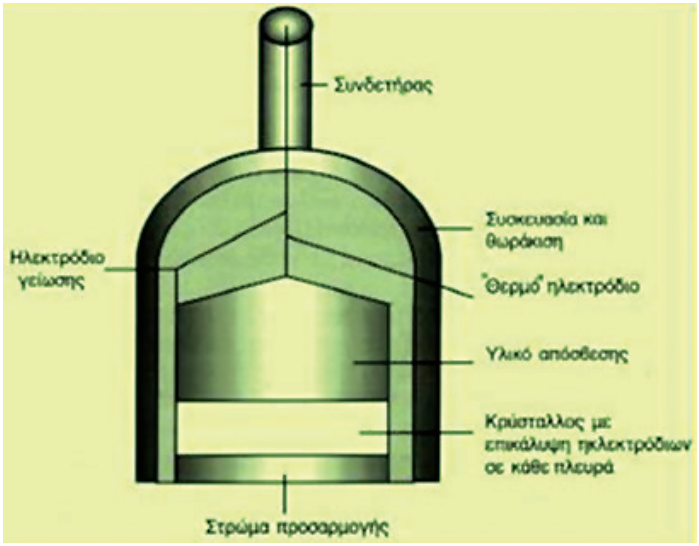
Για την απεικόνιση των οστών χρησιμοποιούνται φωσφονικά παράγωγα σεσημασμένα με Tc-99m. Το πιο διαδεδομένο είναι τα διφωσφονικά παράγωγα που παρουσιάζουν ως πλεονεκτήματα [24]:

Α. την μεγαλύτερη σταθερότητα σήμανσης,
Β. τη συμπεριφορά ως καθαρά οστεόφιλα,
Γ. τη γρήγορη οστική πρόσληψη (μια ώρα μετά την ενδοφλέβια χορήγηση το 58% του ραδιοφαρμάκου έχει καθηλωθεί στα οστά) αλλά και τη γρήγορη κάθαρση (αποβολή από τα ουρά του 60% της χορηγούμενης δόσης σε 3-4 ώρες),
Δ. τη χαμηλή αναρροφούμενη δόση ακτινοβολίας από τον ασθενή και τέλος
Ε. το καλύτερο πηλίκο πρόσληψης ραδιοφαρμάκου στα οστά ως προς τα μαλακά μόρια.

6.3 Εκτέλεση σπινθηρογραφήματος οστών

Η σήμανση των διφωσφονικών αλάτων είναι μια εύκολη διαδικασία. Το Tc-99m που έχει πρόσφατα εκλυθεί από τη γεννήτρια, εισέρχεται με όλους τους κανόνες ασηψίας στο ψυχρό kit των διφωσφονικών σε θερμοκρασία δωματίου και αφού αναδευθεί ελαφρά το μίγμα παραμένει για μερικά λεπτά συμφώνα με τις οδηγίες της κατασκευάστριας εταιρείας. Το μίγμα είναι άχρωμο και χορηγείται ενδοφλεβίως. Ο συνήθης χρόνος παραμονής για λήψη ικανοποιητικής απεικόνισης κυμαίνεται μεταξύ 3 με 4 ωρών και σε αυτό το διάστημα συνίσταται στον ασθενή η λήψη πολλών υγρών. Η εξέταση διαρκεί κατά μέσο όρο 30 με 40 λεπτά και λαμβάνονται πολλαπλές προβολές σε λήψεις 180° με 360° με κυκλική φόρα της γ- κάμερας γύρω από τον ασθενή, ενώ η ανιχνευτική μονάδα παραμένει παράλληλη στην επιφάνεια του σώματος. Σε περίπτωση αμφιβολιών μπορούν να ληφθούν επιμέρους λήψεις με τη βοήθεια τομογραφικής γ-κάμερας για μεγαλύτερη ευαισθησία, ειδικότητα και διαγνωστική ακρίβεια [23,24].

Οι περισσότερες τεχνικές απεικόνισης, όπως



Εικ. 7.1 Βασικός σχεδιασμός απλού ηχοβολέα υπερήχων. *(Τροποποιημένο από www.nde-ed.org).*

απλές ακτινογραφίες, αξονική τομογραφία (CT) και ο μαγνητικός συντονισμός (MRI), αποκαλύπτουν την ανατομία σε ένα μόνο επίπεδο ή σε περισσότερα, με τη βοήθεια των ανασυνθέσεων και της τρισδιάστατης απεικόνισης. Το σπινθηρογράφημα οστών ως «μεταβολική εικόνα», εντοπίζει ανατομικά μια αλλοίωση αξιολογώντας τη μεταβολική δραστηριότητα του οστού, σε σύγκριση με το γειτονικό φυσιολογικό οστό. Η σάρωση μετρά την μεταβολική «θερμοκρασία» της εικόνας, και περιγράφεται ως «θερμή ή ψυχρή» περιοχή. Το σπινθηρογράφημα οστών συχνά αναφέρεται ως «μη ειδική» δοκιμή καθώς δεν μπορεί να παρέχει τη δυνατότητα διαφοροδιάγνωσης, μεταξύ μιας φλεγμαίνουσας πρόθεσης από μια χαλαρή, αλλά μπορεί να χρησιμεύσει ως μια εξαιρετική πρώτη εικόνα ώστε να προσδιοριστεί το συστατικό το οποίο εμπλέκεται, εάν συνδέεται με ένα κάταγμα ή άλλη συμπτωματική διεργασία, ή εάν το πρόβλημα είναι σε ένα γειτονικό οστό και δεν σχετίζεται καθόλου με την πρόθεση. Υπάρχουν «διαγνωστικές σαρώσεις» πυρηνικής ιατρικής, οι οποίες λόγω των απεικονίσεων που παρέχουν, κατατάσσονται στις «ειδικές» εξετάσεις με χαρακτηριστική την υπολογιστική τομογραφία εκπομπής (Emission Computed Tomography, ECT) . Η ECT μπορεί να «βλέπει» τις μικρές αλλοιώσεις και κακώσεις χαμηλής δραστηριότητας οι οποίες δεν είναι ανιχνεύσιμες στις συνήθεις σαρώσεις [21].

7. Υπερηχοτομογραφία

Ο υπέρηχος είναι ο όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει τον ήχο των συχνοτήτων άνω των 20.000 Hertz (Hz), πέρα από το εύρος της ανθρώπινης ακοής. Οι συχνότητες των 1-30 Megahertz (MHz) είναι χαρακτηριστικές για το διαγνωστικό υπέρηχο. Η διαγνωστική απεικόνιση υπερήχων εξαρτάται από την υπολογιστική ανάλυση των ανακλώμενων κυμάτων υπερήχων, η οποία με μη επεμβατικό τρόπο δημιουργεί άρτιες εικόνες των εσωτερικών δομών του σώματος. Για το λόγο αυτό, οι διαφορετικές περιοχές συχνοτήτων οι οποίες χρησιμοποιούνται για την εξέταση των διαφόρων τμημάτων του σώματος είναι [25,26]:

- 3-5 MHz για περιοχές της κοιλιάς,
- 5-10 MHz για τα μικρά και επιφανειακά τμήματα και
- 10-30 MHz για το δέρμα ή τα μάτια.

7.1 Παραγωγή υπερήχων

Πιεζοηλεκτρικοί κρύσταλλοι ή υλικά είναι σε θέση να μετατρέψουν τη μηχανική πίεση (η οποία προκαλεί μεταβολές στο πάχος τους) σε ηλεκτρική τάση στην επιφάνεια τους (πιεζοηλεκτρικό φαινόμενο). Εάν η εφαρμοζόμενη ηλεκτρική τάση εναλλάσσεται, επάγει ταλαντώσεις, οι οποίες μεταδίδονται ως κύματα υπερήχων εντός του περιβάλλοντος μέσου. Ο πιεζοηλεκτρικός κρύσταλλος, ως εκ τούτου, χρησιμεύει ως ένας ηχοβολέας, που μετατρέπει την ηλεκτρική ενέργεια σε μηχανική και το αντίστροφο. Οι ηχοβολείς υπέρηχων κατασκευάζονται συνήθως από λεπτούς δίσκους ενός τεχνητού κεραμικού υλικού όπως ο ζιρκοτιτανικός μόλυβδος. Το πάχος του υλικού αυτού (συνήθως 0,1-1 mm) καθορίζει τη συχνότητα υπερήχων. Ο βασικός σχεδιασμός του απλού ηχοβολέα παρουσιάζεται στην Εικόνα 7.1. Όταν δεν εκπέμπει έναν παλμό (κατά το 99% του χρόνου), ο ίδιος πιεζοηλεκτρικός κρύσταλλος μπορεί να δράσει ως δέκτης [25].

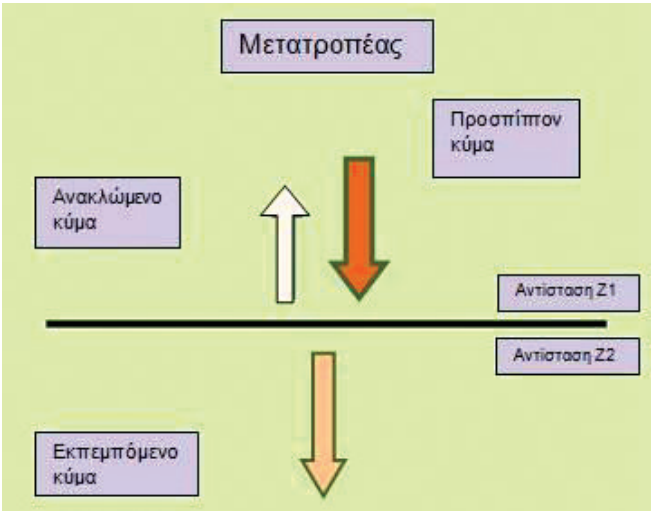
7.2 Ιδιότητες υπερήχων

Ο ήχος είναι μία δόνηση που μεταδίδεται μέσω ενός στερεού, υγρού ή αερίου μέσου όπως τα μηχανικά κύματα πίεσης που μεταφέρουν κινητική ενέρ-

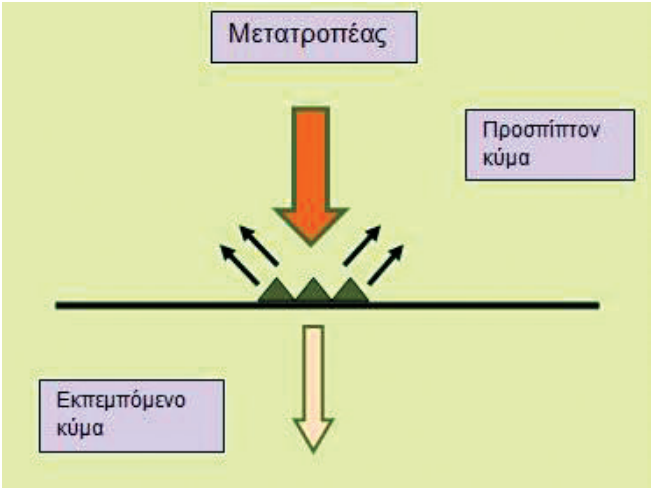
γεια. Επομένως, ένα μέσο πρέπει να είναι παρόν για τη διάδοση αυτών των κυμάτων. Ο τύπος των κυμάτων εξαρτάται από το μέσο. Ο υπέρηχος διαδίδεται σε ένα υγρό ή αέριο μέσο όπως τα διαμήκη κύματα, στα οποία τα σωματίδια του μέσου δονούνται κατά μήκος της κατεύθυνσης διάδοσης, διαδοχικά συμπιέζοντας και αραιώνοντας το υλικό. Σε στερεά όπως το οστό, ο υπέρηχος μπορεί να μεταδοθεί τόσο ως διαμήκη όσο και ως εγκάρσια κύματα. Στην τελευταία αυτή περίπτωση, τα σωματίδια κινούνται κάθετα προς την κατεύθυνση της διάδοσης. Η ταχύτητα του ήχου εξαρτάται από την πυκνότητα και τη συμπιεστότητα του μέσου. Η σχέση μεταξύ της συχνότητας (f), της ταχύτητας (c) και του μήκους κύματος (λ) δίδεται από τη σχέση [25]:

$$\lambda = c/f$$

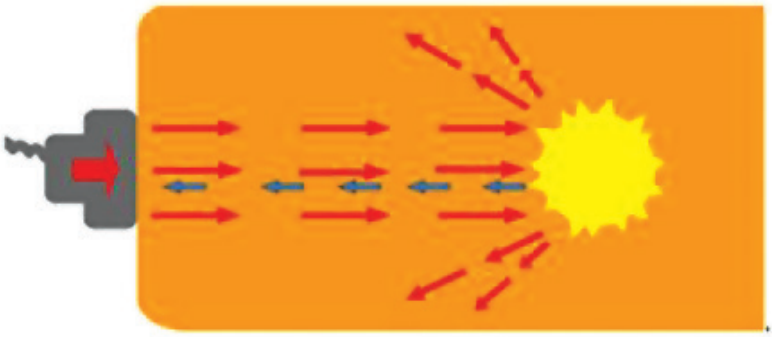
Όπως συμβαίνει στο νερό, οι υπέρηχοι διαδίδονται στο μαλακό ιστό ως διαμήκη κύματα, με μέση ταχύτητα περίπου 1540 m/s (λιπώδη ιστό: 1470 m/s, μύες: 1570 m/s). Η κατασκευή των εικόνων με υπερήχους βασίζεται στην μέτρηση των αποστάσεων, η οποία, με τη σειρά της, βασίζεται στη σχεδόν σταθερή ταχύτητα διάδοσης. Ωστόσο, η ταχύτητα στο οστό (περίπου 3600 m/s) και τον χόνδρο είναι πολύ υψηλότερη και μπορεί να δημιουργήσει παραπλανητικά αποτελέσματα σε εικόνες, που αναφέρονται ως ψευδενδείξεις (artifacts). Το μήκος κύματος των υπερήχων επηρεάζει την ανάλυση των εικόνων οι οποίες λαμβάνονται. Όσο υψηλότερη είναι η συχνότητα, τόσο μικρότερο είναι το μήκος κύματος και τόσο καλύτερη είναι η ανάλυση. Όταν τα ηχητικά κύματα απορροφηθούν, η κινητική τους ενέργεια μετατρέπεται σε θερμότητα (θερμική ενέργεια) στο μέσο. Το οστό απορροφά τον υπέρηχο πολύ περισσότερο από ότι οι μαλακοί ιστοί, επομένως, σε αδρές γραμμές, οι υπέρηχοι είναι κατάλληλοι για την εξέταση μόνο των επιφανειών των οστών. Η ενέργεια του υπερήχου δεν μπορεί να φτάσει στις περιοχές πίσω από τα οστά. Ως εκ τούτου, αν οι συχνότητες που χρησιμοποιούνται δεν είναι πολύ χαμηλές, οι εικόνες υπερήχων δείχνουν μια μαύρη ζώνη πίσω από τα οστά, που ονομάζεται ακουστική σκιά. Αντανάκλαση, σκέδαση και διάθλαση είναι επίσης μορφές αλληλεπίδρασης μεταξύ υπερήχων και μέσου. Η διαφορά μεταξύ της ακουστικής αντίστασης διαφορετικών βιολογικών ιστών και οργάνων είναι πολύ μικρή. Ως εκ τούτου, μόνο ένα πολύ μικρό κλάσμα του παλμού υπερήχων ανακλάται, και το μεγαλύτερο μέρος της ενέργειας μεταδίδεται (Εικόνα 7.2). Αυτό αποτελεί προϋπόθεση για την κατασκευή εικόνων υπερήχων, αναλύοντας την ηχώ από τις διαδοχικές ανακλάσεις σε διαφορετικά βάθη. Αντανάκλαση σε ένα λείο σύνορο που έχει μια διάμετρο μεγαλύτερη από εκείνη της δέσμης υπερήχων ονομάζεται «κατοπτρική ανάκλαση». Ο αέρας και το αέριο αντικατοπτρίζουν το σύνολο σχεδόν της ενέργειας ενός παλμού υπερήχων που φθάνουν μέσω ενός ιστού. Ως εκ τούτου, μια ακουστική σκιά φαίνεται πίσω από φυσαλίδες αέρα. Για τον ίδιο λόγο, ένα μέσο σύζευξης είναι απαραίτητο για την εξάλειψη του αέρα μεταξύ του ηχοβολέα και του δέρματος. Τα όρια των ιστών, συμπεριλαμβανομένων των επιφανειών των οργάνων και των τοιχωμάτων των αγγείων, δεν είναι λεία, αλλά θεωρούνται ως «ακατέργαστα» από τη δέσμη υπερήχων, δηλαδή, υπάρχουν ανωμαλίες σε κλίμακα παρόμοια με το μήκος κύματος του υπερήχου. Αυτές οι διεπαφές προκαλούν μη κατοπτρικές αντανακλάσεις, γνωστές ως οπισθοσκέδαση. Μερικές από αυτές τις αντανακλάσεις θα φτάσουν στον ανιχνευτή και θα συμβάλλουν στην κατασκευή της εικόνας (Εικόνα 7.3). Ένα παρόμοιο αποτέλεσμα παρατηρείται με πολύ μικρούς ανακλαστήρες, των οποίων η διάμετρος είναι παρόμοια με εκείνη του μήκους κύματος της δέσμης υπερήχων. Αυτοί οι



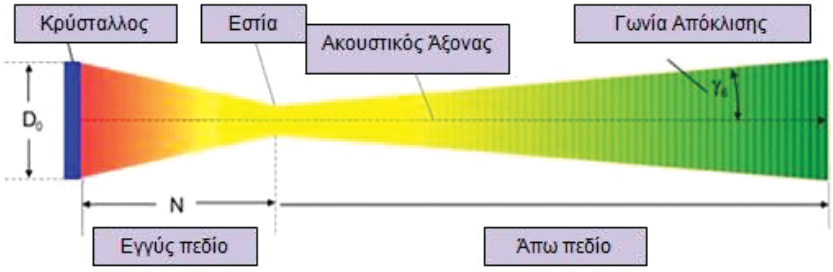
Εικ. 7.2 Κατοπτρική ανάκλαση υπερήχου σε λεία επιφάνεια. Ο ηχοβολέας εκπέμπει ένα παλμό υπερήχου. *(Τροποποιημένο από www.vaultrasound.com).*



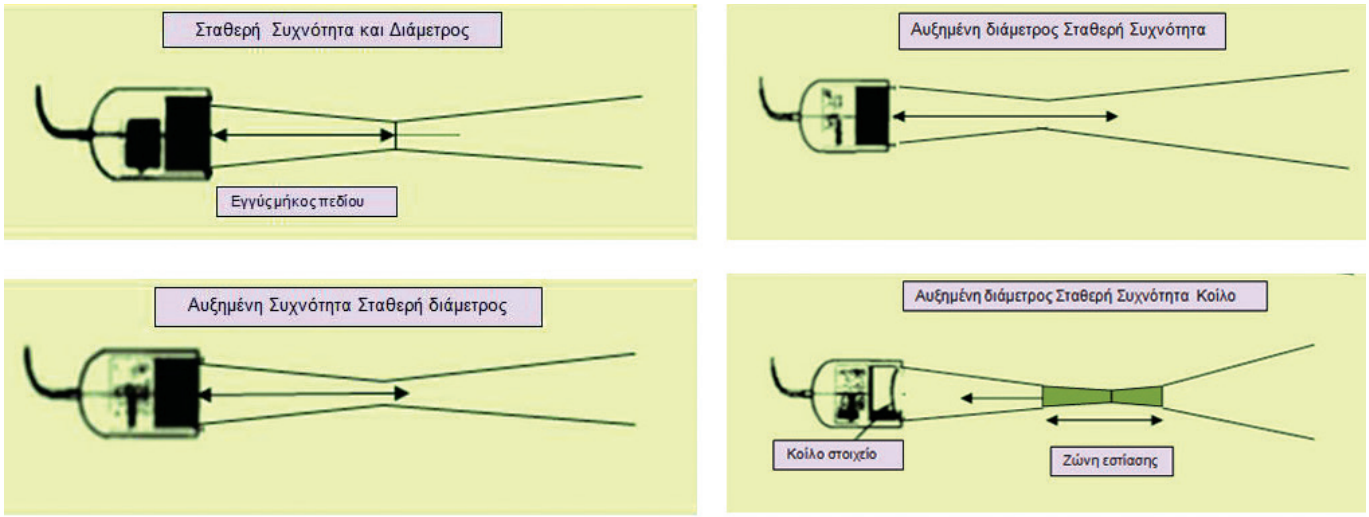
Εικ. 7.3 Κατοπτρική ανάκλαση υπερήχου σε τραχύ περιβάλλον. *(Τροποποιημένο από www.vaultrasound.com).*



Εικ. 7.4 Σχηματική απεικόνιση σκεδαστή υπερήχων. Μέρος των οπισθοσκεδαζόμενων ηχών θα φτάσουν τον ανακλάστη. *(Τροποποιημένο από howequipmentworks.com).*



Εικ. 7.5 Πεδίο υπερήχων. *(Τροποποιημένο από www.slideshare.net).*



Εικ. 7.6 Εστίαση ηχοβολέων υπερήχου. *(Τροποποιημένο από www.slideshare.net, ιδία επεξεργασία).*

ανακλαστήρες ονομάζονται «σκεδαστές» και ανταναμκλούν (σκεδάζουν) υπερήχους σε ένα ευρύ φάσμα γωνιών (Εικόνα 7.4) [25].

7.3 Σχήμα δέσμης υπερήχων

Το τρισδιάστατο πεδίο υπερήχων από ένα εστιασμένο ηχοβολέα μπορεί να περιγραφεί ως ένα σχήμα δέσμης [25]. Η Εικόνα 7.5 παριστάνει την εγκάρσια τομή της τρισδιάστατης δέσμης υπερήχων.

Η ζώνη εστίασης είναι το στενότερο τμήμα της δέσμης και ορίζεται ως το τμήμα με διάμετρο όχι περισσότερο από δύο φορές την εγκάρσια διάμετρο της δέσμης κατά την πραγματική εστίαση. Το μήκος του εγγύς πεδίου, η θέση της εστίασης και η απόκλιση του άπω πεδίου εξαρτώνται από τη συχνότητα και τη διάμετρο (ή άνοιγμα) της δραστικής επιφάνειας του ηχοβολέα. Στην περίπτωση ενός επίπεδου κυκλι-

κού ηχοβολέα ακτίνας R, το μήκος εγγύς πεδίου (L_0) δίνεται από την έκφραση [25]:

Lo ~ 0.8 R2/ λ

Η γωνία απόκλισης (x) της δέσμης υπερήχων στο ευρύτερο πεδίο δίνεται από την έκφραση [25]:

Sinx / 2 ~ 0.6 λ / R

Η διάμετρος της δέσμης στο εγγύς πεδίο αντιστοιχεί χονδρικά στην ακτίνα του ηχοβολέα. Η εστιακή απόσταση, καθώς και η διάμετρος της δέσμης στο σημείο εστίασης μπορεί να τροποποιηθεί με πρόσθετες εστιάσεις, όπως με τη χρήση ενός κοίλου ηχοβολέα (Εικόνα 7.6). Η μορφή και ιδιαίτερα η διάμετρος της δέσμης επηρεάζουν σημαντικά την πλευρική ανάλυση και επομένως την ποιότητα της εικόνας υπερήχων. Η εστιακή ζώνη είναι η ζώνη της καλύτερης ανάλυσης και πρέπει πάντα να τοποθετείται ώστε να συμπίπτει με την περιοχή ενδιαφέροντος [25].

7.4 Τεχνικές υπερηχοτομογραφίας

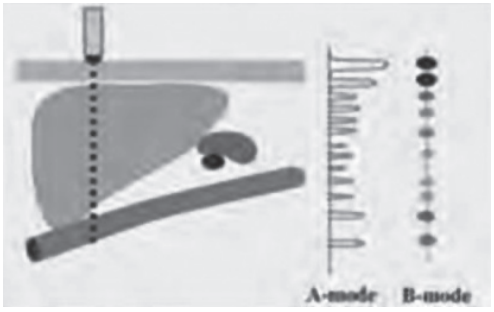
Η αρχή της ηχούς αποτελεί τη βάση όλων των κοινών τεχνικών υπερήχων. Η απόσταση μεταξύ του ηχοβολέα και του ανακλαστήρα ή σκεδαστή στον ιστό μετράται από το χρονικό διάστημα μεταξύ της εκπομπής ενός παλμού και λήψης της ηχούς του. Επιπλέον, η ένταση της ηχούς μπορεί να μετρηθεί. Οι διάφορες τεχνικές υπερήχων που χρησιμοποιούνται περιγράφονται παρακάτω [25]:

- A-mode (Εικόνα 7.7),
- B-mode (Εικόνα 7.7),
- M-mode or TM-mode (Εικόνα 7.8),
- B-scan, δυο διαστάσεων,
- τεχνικές τριών και τεσσάρων διαστάσεων,
- B-flow και
- τεχνικές Doppler.

7.5 Τεχνικά σφάλματα υπερήχων

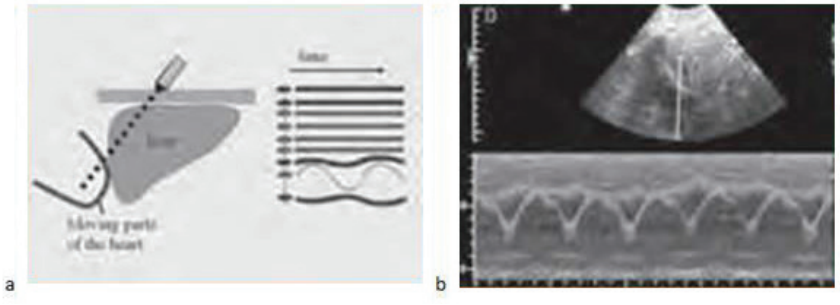
Τα «τεχνικά σφάλματα» ανάλογα με τον τρόπο σχηματισμού τους, μπορούν να υποδιαιρεθούν σε τέσσερις κύριες ομάδες [25-27]:

- Σφάλματα οφειλόμενα στις φυσικές ιδιότητες των υπερήχων
  - i. Σφάλματα γωνίας πρόπτωσης
  - ii. Ανισοτροπία
  - iii. Σφάλματα διακριτικής ικανότητας
  - iv. Ακουστική σκιά (Acoustic Shadowing)
  - v. Τεχνικό σφάλμα επαναλαμβανόμενης αντήχησης
  - vi. Τεχνικό σφάλμα ουράς κομήτη
  - vii. Δακτυλιοειδές τεχνικό σφάλμα
  - viii. Οπίσθια ενίσχυση της ηχητικής δέσμης
  - ix. Σφάλμα ειδώλου ακουστικού κατόπτρου
  - x. Σφάλματα διάθλασης
- Σφάλματα προερχόμενα από το μεταλλάκτη
  - i. Σφάλματα πάχους δέσμης
  - ii. Σφάλμα πλαγίου λοβού
  - iii. Μη καλή λειτουργία όλων των κρυστάλλων ενός μεταλλάκτη
- Σφάλματα οφειλόμενα στον υπολογιστή του μηχανήματος
  - i. Ηλεκτρονικός θόρυβος
  - ii. Παρεμβολές
  - iii. Σφάλμα ταχύτητας του ήχου
- Σφάλματα Doppler.
  - i. Σφάλμα γωνίας πρόπτωσης
  - ii. Ακουστική σκιά στο έγχρωμο Doppler
  - iii. Σφάλμα ανεπαρκούς δειγματοληψίας
  - iv. Σφάλμα υπερχείλισης χρώματος
  - v. Εξωαυλικό σφάλμα ιστικής δόνησης
  - vi. Σφάλμα ιστικής κίνησης



Εικ. 7.7 A-mode και μιας διάστασης B-mode. Τα ύψη αιχμής σε A-mode και την ένταση των κηλίδων σε B-mode είναι ανάλογα με τη δύναμη της ηχούς στη σχετική απόσταση. *(Τροποποιημένο από Lutz & Buscarini, (2011) [25]).*

Εικ. 7.8 TM-mode. (a) Τα echoes που παράγονται από ένα στατικό ηχοβολέα όταν απεικονίζονται με την πάροδο του χρόνου γραμμών σχηματισμοί από σταθερές δομές ή καμπύλες από κινούμενα μέρη. (b) Αρχική TM-mode εικόνα. *(Τροποποιημένο από Lutz & Buscarini, (2011) [25]).*



7.6 Τομείς εφαρμογής υπερήχων

Όλες οι περιοχές του σώματος οι οποίες δεν βρίσκονται πίσω από επιφάνειες οστού ή ιστού που περιέχει αέρα, όπως οι πνεύμονες, είναι προσιτές σε διαδερμικό υπέρηχο. Επιφάνειες του οστού (κατάγματα, οστεολυτικές βλάβες) και επιφάνειες πνευμόνων ή εξαρτήματα κενά αέρος μπορούν επίσης να αναδειχθούν. Εξετάσεις μέσω λεπτών, επίπεδων οστών είναι δυνατές σε χαμηλότερες συχνότητες. Είναι επίσης δυνατό να παρακαμφθούν τα εμπόδια με ενδο-ανιχνευτές (ενδοσκοπική υπερηχογραφία). Έτσι, διαδερμικός υπέρηχος χρησιμοποιείται κυρίως για την αξιολόγηση [25,27]:

- του λαιμού: θυρεοειδούς αδένα, λεμφαδένες, αποστήματα, αγγεία
- του στήθους: θωρακικό τοίχωμα, υπεζωκότα, διαταραχές περιφερικότερα του πνεύμονα, όγκοι μεσοθωρακίου και η καρδιά
- της κοιλιάς, του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου και της πυέλου: παρεγχυματικά όργανα (μήτρα, ωοθήκες), δομές που περιέχουν υγρό (ουροδόχος κύστη), γαστρεντερικός σωλήνας, τα μεγάλα αγγεία, τους λεμφαδένες, τους όγκους και μη φυσιολογική συλλογή υγρού και
- των άκρων (αρθρώσεις, μύες και συνδετικός ιστός, αγγεία).

7.7 Προετοιμασία ασθενούς για υπερηχοτομογραφία

Ως επί το πλείστον, καμία προετοιμασία δεν κρίνεται απαραίτητη για την τέλεση υπερηχοτομογραφίας. Παρόλα αυτά, σε ορισμένες εξετάσεις, όπως για παράδειγμα οι εξετάσεις κοιλίας, μια περίοδος νηστείας είναι χρήσιμη ή απαραίτητη. Για την αποφυγή προβλημάτων, όπως για παράδειγμα ο μετεωρισμός, διατροφικοί περιορισμοί, σωματική άσκηση (περπάτημα πριν από την εξέταση), ακόμη και προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή κρίνονται επιβεβλημένοι [25].

7.8 Τοποθέτηση ασθενούς για υπερηχοτομογραφία

Η εξέταση υπερήχων πραγματοποιείται, συνήθως, με τον ασθενή ύπτια κατακεκλιμένο. Η πλάγια και πρηνής κατάκλιση, συχνά χρησιμοποιούνται ως συμπληρωματικές θέσεις για την τέλεση υπερηχοτομογραφίας διαφόρων ανατομικών δομών, όπως για παράδειγμα, αυτή των νεφρών. Το υπερηχογράφημα επιτρέπει επίσης, την εξέταση του ασθενούς σε καθιστή ή όρθια θέση, θέσεις οι οποίες μπορούν να βοηθήσουν, σε ορισμένες περιπτώσεις, για τη διάγνωση πέτρας ή συλλογή υγρού (π.χ. υπεζωκοτική συλλογή) [25].

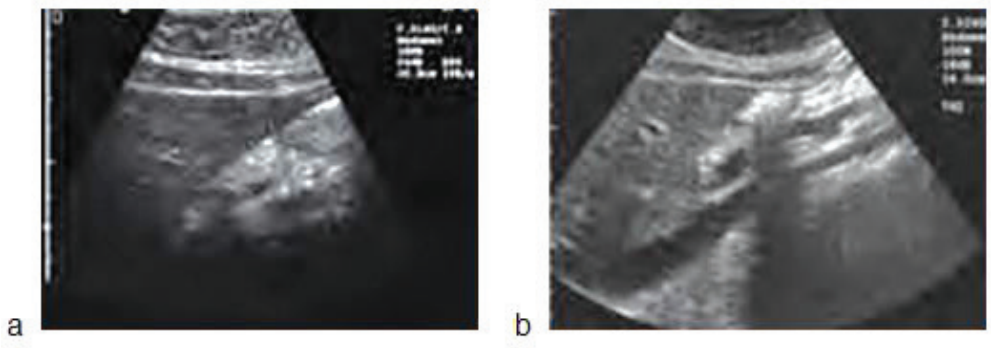
7.9 Παράγοντες σύζευξης στην υπερηχοτομογραφία

Ένας παράγοντας σύζευξης είναι απαραίτητος για να εξασφαλισθεί καλή επαφή μεταξύ του μετατροπέα και του δέρματος και για την αποφυγή ψευδενδείξεων οι οποίες προκαλούνται από την παρουσία του αέρα μεταξύ τους. Οι καλύτεροι παράγοντες σύζευξης είναι οι υδατοδιαλυτές γέλες (gel), οι οποίες είναι εμπορικά διαθέσιμες. Το νερό είναι κατάλληλο για πολύ σύντομες εξετάσεις. Απολυμαντικά υγρά μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθούν για σύντομη σύζευξη του μετατροπέα κατά την διάρκεια καθοδηγούμενης παρακέντησης. Τέλος, ειδικά έλαια μπορεί να χρησιμοποιηθούν, ωστόσο, η χρήση τους είναι αρκετά περιορισμένη, καθώς τα έλαια έχουν το μειονέκτημα ότι προκαλούν φθορές στα ελαστικά ή στα πλαστικά σημεία του ηχοβολέα [25].

7.10 Σημεία προσοχής στη χρήση υπερήχων

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στην αποφυγή μετάδοσης μολυσματικών παραγόντων μέσω του μετατροπέα ή της γέλης σύζευξης μεταξύ των ασθενών. Ο ηχοβολέας και οποιαδήποτε άλλα μέρη έρχονται σε άμεση επαφή με τον ασθενή, θα πρέπει να καθαρίζονται και να απολυμαίνονται μετά από κάθε

Εικ. 7.9 Επιλογή ηχοβολέα και συχνότητας υπερήχου. Σε γενικές γραμμές, οι επιφανειακές δομές εξετάζονται στα 7,5 MHz. Ωστόσο, αυτή η συχνότητα δεν είναι γενικά κατάλληλη για κοιλιακή εργασία και περιορίζεται στην εξέταση των επιφανειακών δομών. (a) Στα 7,5 MHz, μπορεί να εμφανιστεί μόνο η κοιλιακή επιφάνεια του ήπατος. (b) Το ήπαρ και οι παρακείμενες δομές μπορούν να εξεταστούν πλήρως στα 3,5 MHz. *(Τροποποιημένο από Lutz& Buscarini, (2011)[25]).*



εξέταση. Μία κατάλληλη μέθοδος για μολυσματικούς ασθενείς, όπως εκείνων που έχουν μολυνθεί με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) και με ανοικτές πληγές ή άλλες βλάβες του δέρματος, είναι η τοποθέτηση γαντιού μιας χρήσεως πάνω από τον ηχοβολέα και την κάλυψη της ενεργούς επιφάνειας του, με επαρκή ποσότητα ζελέ [25].

7.11 Εξοπλισμός μονάδας υπερήχων

Ο σύγχρονος εξοπλισμός υπερήχων αποτελείται από «σφαιρικούς σαρωτές». Δύο ηχοβολείς, συνήθως μια καμπυλωτή συστοιχία για την περιοχή 3-5 MHz και μια γραμμική συστοιχία για την περιοχή μεγαλύτερη από 5 MHz έως 10 MHz ως «σαρωτής μικρού μέρους» μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως «σαρωτές γενικής χρήσης» για την εξέταση όλων των περιοχών του σώματος με την τεχνική B-scan (Εικόνα. 7.9) [25,26].

8. Εκτέλεση απεικονιστικών εξετάσεων καταγμάτων ευθραυστότητας

Ως οστεοπορωτικό κάταγμα ορίζεται το κάταγμα χαμηλής ενέργειας το οποίο μπορεί να προκληθεί ακόμα και από πτώση εξ ιδίου ύψους. Τέτοιου τύπου κατάγματα είναι τα κατάγματα του ισχίου, της σπονδυλικής στήλης, και του καρπού αλλά και κατάγματα σχετιζόμενα με την οστεοπόρωση όπως τα κατάγματα της λεκάνης, του στέρνου και των πλευρών, της κνήμης, της περόνης, καθώς επίσης και κατάγματα της ωμοπλάτης και της κλείδας. Τα κατάγματα αυτά, χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής, καθώς οδηγούν σε μείωση της κινητικότητας με αύξηση της εξάρτησης, και συνδέονται με ένα υψηλό ποσοστό θνησιμότητας. Η διάγνωση είναι δύσκολη και για αυτό, πέρα από την απλή ακτινογραφία, η προηγμένη απεικόνιση με υπολογιστική τομογραφία (CT), σπινθηρογράφημα οστών, μαγνητικό συντονισμό (MRI) και υπερηχοτομογραφία είναι χρήσιμη [5].

Κοινό τόπο όλων των μελετών σχετικά με τις απεικονιστικές τεχνικές καταγμάτων ευθραυστότητας αποτελεί η λήψη ιστορικού το οποίο θα περιλαμβάνει, εκτός της παθολογίας για την οποία προσήλθε για εξέταση, την πιθανή ύπαρξη άλλων συνοσηροτήτων και τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής. Η λήψη ιστορικού πρέπει να πραγματοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή καθώς θέτει την υποψία ανατομικών δομών που μπορεί να έχουν προσβληθεί και βοηθά στην ανάδειξη αυτών μέσω των απεικονιστικών τεχνικών. Έπειτα από τη λήψη ιστορικού, πραγματοποιείται η εκτέλεση της εκάστοτε απεικονιστικής εξέτασης.

8.1 Απλή ακτινογραφία

Η απλή ακτινογραφία είναι καίριας σημασίας για την ανάδειξη και την παρακολούθηση της πορείας των καταγμάτων [28]. Στην καθ' ημέρα κλινική πράξη, οι απλές ακτινογραφίες αποτελούν την πρώτη μέθοδο εκλογής για τον έλεγχο των καταγμάτων ανεπάρκειας. Ανάλογα με την καταγματική περιοχή, η ευαισθησία της απλής ακτινογραφίας διαφέρει [1]. Πριν την λήψη των απλών ακτινογραφιών κρίνεται απαραίτητη η αφαίρεση οποιουδήποτε αντικειμένου, μπορεί να συμπροβληθεί με το κάταγμα, γύρω από την προς εξέταση περιοχή. Παρακάτω περιγράφονται οι βασικές λήψεις καθώς και μέθοδοι για την ανάδειξη καταγμάτων ευθραυστότητας, ανά περιοχή ενδιαφέροντος.

8.1.1 Κάταγμα ώμου

Για την ανάδειξη καταγμάτων ευθραυστότητας στην ανατομική περιοχή του ώμου μέσω της απλής ακτινογραφίας, πραγματοποιούνται η προσθιοπίσθια και η διαωμοπλατιαία ή πλάγια προβολή. Αναλυτική αναφορά των τρόπων εκτέλεσης περιγράφεται παρακάτω.

8.1.1.1.1 Προσθιοπίσθια προβολή

Για την ανάδειξη των καταγμάτων ώμου ο ασθενής τοποθετείται όρθιος, χωρίς κάμψη κορμού, με την σπονδυλική στήλη ευθιασμένη και τους ώμους στο ίδιο επίπεδο. Το βραχιόνιο τοποθετείται σε θέση ελαφριάς απαγωγής και έξω στροφής, με εκτεταμένο τον αγκώνα, ώστε η γραμμή που ενώνει τους επικόνδυλους να φέρεται παράλληλα με το φιλμ. Με τη λυχνία χωρίς κλίση, η επικέντρωση γίνεται στην ανατομική δομή της κορακοειδούς απόφυσης. Συνήθως λαμβάνονται δύο ακτινογραφίες: μια με το σύστοιχο, του εξεταζόμενου ώμου, άνω άκρο σε θέση έξω στροφής, ώστε να αναδεικνύεται το μείζον βραχιόνιο όγκωμα, και η δεύτερη με το άνω άκρο σε έσω στροφή ώστε να απεικονίζεται ευκρινώς το έλασσον βραχιόνιο όγκωμα.(Εικόνα 8.1a) [29,30].

8.1.1.2 Διαωμοπλατιαία προβολή

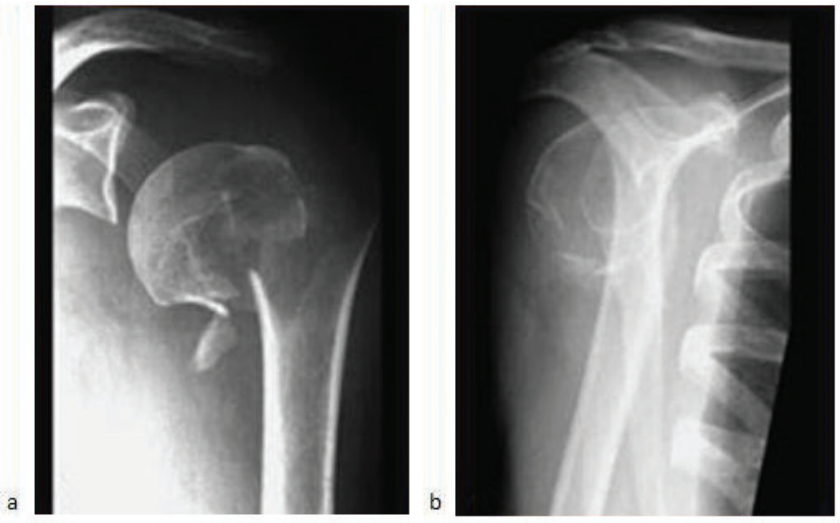
Στη λήψη αυτή, ο ασθενής στέκεται όρθιος και από την πλάγια θέση στρέφεται προς τα εμπρός με τον εξεταζόμενο ώμο να πρόσκειται ώστε το μέσο στεφανιαίο επίπεδο να σχηματίζει γωνία 45°-60° με την κασέτα. Στην τελική θέση η ωμοπλάτη θα πρέπει να προβάλλει κάθετα στο φιλμ. Το προσκείμενο βραχιόνιο κρέμεται ελεύθερα στο πλάι ώστε να συμπροβάλλεται με την ωμοπλάτη. Η επικέντρωση γίνεται στο νωτιαίο χείλος της εξεταζόμενης ωμοπλάτης στο ύψος του ώμου (Εικόνα 8.1b) [14,31].

8.1.2 Κάταγμα πηχεοκαρπικής

Για την ανάδειξη καταγμάτων ευθραυστότητας στην ανατομική περιοχή της πηχεοκαρπικής μέσω της απλής ακτινογραφίας, πραγματοποιούνται η οπισθοπρόσθια και πλάγια προβολή. Αναλυτική αναφορά των τρόπων εκτέλεσης περιγράφεται παρακάτω.

8.1.2.1 Οπισθοπρόσθια προβολή

Για τον έλεγχο των καταγμάτων αυτών, ο ασθενής τοποθετείται καθιστός με την άκρα χείρα σε πρηνισμό και το αντιβράχιο πάνω στην ακτινολογική τράπεζα να εφάπτονται στην κασέτα. Ο αγκώνας



Εικ. 8.1 Απλή ακτινογραφία υποκεφαλικού κατάγματος βραχιονίου. a) προσθιοπίσθια λήψη, b) διαωμοπλατιαία λήψη. *(Τροποποιημένο από www.aofoundation.org).*



Εικ. 8.2 Απλή ακτινογραφία κατάγματος Colles σε πρόσθια και πλάγια λήψη. *(Τροποποιημένο από www.radiopaedia.org).*

βρίσκεται σε κάμψη 90° και τα δάχτυλα κάμπτονται ελαφρά ώστε ο καρπός να ακουμπήσει πλήρως πάνω στην κασέτα. Η λυχνία δεν έχει κλίση και η επικέντρωση γίνεται στο μέσο του καρπού μεταξύ των στυλοειδών αποφύσεων της κερκίδας και της ωλένης (Εικόνα 8.2) [29].

8.1.2.2 Πλάγια προβολή

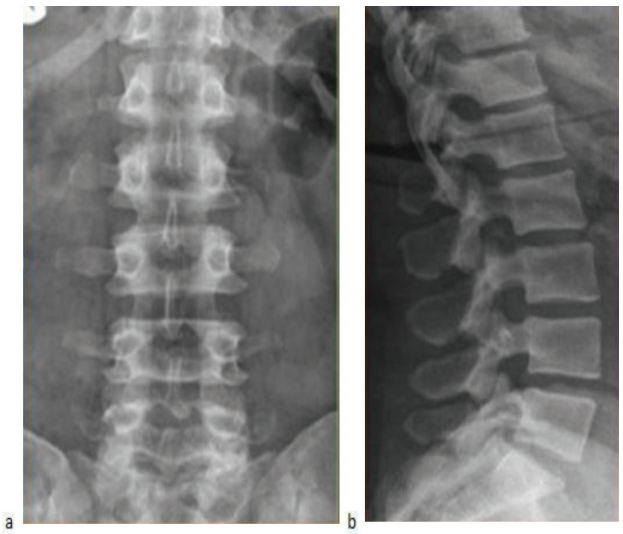
Ο ασθενής τοποθετείται καθιστός όπως στην οπισθοπρόσθια προβολή και από τη θέση αυτή το βραχιόνιο στρέφεται κατά 90° ενώ ο αγκώνας επεκτείνεται ώστε η ωλένια επιφάνεια του αντιβραχίου και του καρπού να εφάπτεται στην κασέτα. Με τη λυχνία χωρίς κλίση, η επικέντρωση γίνεται στη στυλοειδή απόφυση της κερκίδας (Εικόνα 8.2) [29].

8.1.3 Κάταγμα σπονδυλικής στήλης

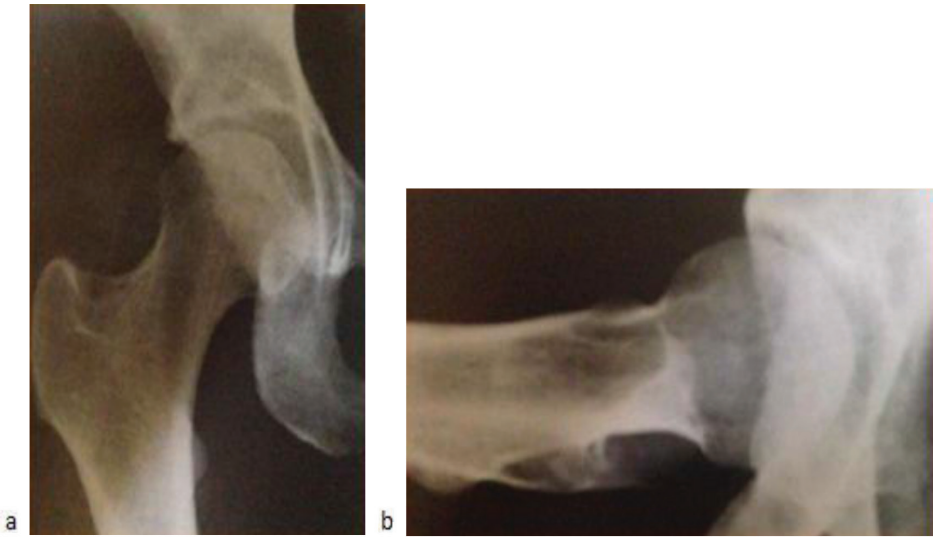
Για την ανάδειξη καταγμάτων ευθραυστότητας στην ανατομική περιοχή της σπονδυλικής στήλης μέσω της απλής ακτινογραφίας, πραγματοποιούνται η προσθιοπίσθια και πλάγια προβολή. Αναλυτική αναφορά των τρόπων εκτέλεσης περιγράφεται παρακάτω.

8.1.3.1 Προσθιοπίσθια προβολή

Για τον έλεγχο των καταγμάτων σπονδυλικής στήλης ο ασθενής τοποθετείται σε ύπτια θέση με τα χέρια παράλληλα στο σώμα. Αν είναι εφικτό, ανασηκώνεται λίγο το κεφάλι ώστε να μειωθεί η αυχενική λόρδωση και κάμπτονται τα ισχία και τα γόνατα για



Εικ. 8.3 Απλή ακτινογραφία οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης a) πρόσθια προβολή, b) πλάγια προβολή. *(Τροποποιημένο από http://radiopaedia.org).*

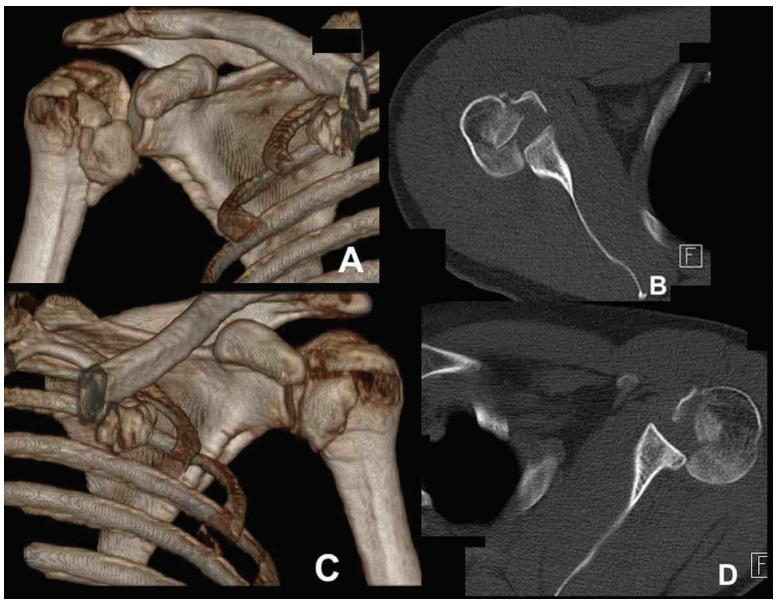


Εικ. 8.4 Απλή ακτινογραφία ισχίου. a) Πρόσθια και b) πλάγια ακτινογραφία ισχίου. *(Τροποποιημένο από Κουμαριανός, 1999) [30].*

να μειωθεί η οσφυϊκή λόρδωση. Οι ώμοι και οι πρόσθιες άνω λαγόνιες άκανθες ακινητοποιούνται ώστε να ισαπέχουν από το τραπέζι. Η λυχνία είναι χωρίς κλίση και η επικέντρωση για την θωρακική μοίρα γίνεται στο ύψος του 7ου θωρακικού σπονδύλου (Θ7), περίπου στο μέσο, μεταξύ στερνικής γωνίας και ξιφοειδούς απόφυσης, ενώ για την οσφυϊκή μοίρα 2-4 cm πάνω από το επίπεδο των λαγόνιων ακρολοφιών. Οι ακτινογραφίες αυτές, γίνονται σε φάση ήρεμης αναπνοής ή πλήρους εκπνοής (Εικόνα 8.3a) [30].

8.1.3.2 Πλάγια προβολή

Ο ασθενής ξαπλώνει σε πλάγια κατάκλιση, με τα πόδια ελαφρά λυγισμένα και τα χέρια τοποθετημένα έτσι ώστε να στηρίζεται ο ασθενής σε θέση στην οποία δεν πραγματοποιείται στροφή της σπονδυλικής στήλης. Ανάμεσα στα γόνατα τοποθετείται ένα μικρό μαξιλάρι ώστε να μην στρέφεται η πύελος. Το μέσο στεφανιαίο επίπεδο επικεντρώνεται με τον επιμήκη άξονα της κασέτας και η ραχιαία επιφάνεια του κορμού ακινητοποιείται ώστε να είναι κάθετη στο τραπέζι. Για την απεικόνιση της θωρακικής μοίρας, η επικέντρωση γίνεται 2,5 cm κάτω από την κάτω γωνία της ωμοπλάτης, ενώ για την οσφυϊκή 2-4 cm πάνω από το επίπεδο της λαγόνιας ακρολοφίας με την κεντρική ακτίνα, κάθετη στον επιμήκη άξονα των σπονδύλων (Εικόνα 8.3b) [30].



Εικ. 8.5 Εγκάρσιες τομές αξονικού τομογράφου και 3D ανασυνθέσεις καταγμάτων ώμου. a,c) 3D ανασυνθέσεις. b,d) Εγκάρσιες τομές αξονικού τομογράφου. *(Τροποποιημένο από www.radiologyassistant.nl και www.radiopaedia.org, αντίστοιχα).*

8.1.4 Κάταγμα ισχίου

Για την ανάδειξη καταγμάτων ευθραυστότητας στην ανατομική περιοχή του ισχίου μέσω της απλής ακτινογραφίας, πραγματοποιούνται η προσθιοπίσθια και πλάγια προβολή. Αναλυτική αναφορά των τρόπων εκτέλεσης πραγματοποιείται παρακάτω.

8.1.4.1 Προσθιοπίσθια προβολή

Ο ασθενής τοποθετείται σε ύπτια θέση στην ακτινολογική τράπεζα με το σύστοιχο κάτω άκρο, με το υπό εξέταση ισχίο, σε έκταση και έσω στροφή περίπου 10° έως 15°. Η πύελος ρυθμίζεται ώστε οι πρόσθιες άνω λαγόνιες άκανθες να ισαπέχουν από το τραπέζι. Η λυχνία είναι χωρίς κλίση και η επικέντρωση γίνεται 4cm εσωτερικά της πρόσθιας άνω λαγόνιας άκανθας, στο ύψος της ηβικής σύμφυσης (Εικόνα 8.4a) [30].

8.1.4.2 Πλάγια προβολή

Ο ασθενής ξαπλώνει ύπτια στην ακτινολογική τράπεζα με το μη πάσχον κάτω άκρο κεκαμμένο, έτσι ώστε το πέλμα του να εφάπτεται στην ακτινολογική τράπεζα. Το πάσχον ισχίο τοποθετείται σε θέση απαγωγής και έξω στροφής και το σύστοιχο γόνατο σε θέση ελαφριάς κάμψης, έτσι ώστε η έξω επιφάνεια του μηρού να εφάπτεται πλήρως στο εξεταστικό τραπέζι με τους μηριαίους επικόνδυλους κάθετους στο ακτινολογικό φιλμ. Με τη λυχνία σε κεφαλική κλίση 20°-25°, ώστε να αναδειχθεί ο αυχένας του μηριαίου, η επικέντρωση γίνεται στην κατ' ισχίο άρθρωση. Στην ακτινογραφία πρέπει να περιλαμβάνεται η άρθρωση του ισχίου και το άνω τριτημόριο του μηριαίου οστού (Εικόνα 8.4b) [30].

8.2 Αξονική Τομογραφία

Πριν την εφαρμογή των πρωτοκόλλων που αφορούν κάθε εξέταση χωριστά λαμβάνεται ένα τοπόγραμμα (Scanogram) το οποίο είναι μια απλή ακτινογράφηση η οποία λαμβάνεται για να περιγράψει και να καθορίσει με ακρίβεια την περιοχή του σώματος που πρόκειται να σαρωθεί. Κατά την λήψη του Scanogram η λυχνία παραμένει ακίνητη ενώ ο ασθενής μέσω της εξεταστικής τράπεζας κινείται σταθερά και ομαλά μέσα από το άνοιγμα του gantry. Επάνω σε αυτό σχεδιάζεται με τη βοήθεια οδηγώνγραμμών η εξέταση, ορίζοντας το σημείο στο οποίο αρχίζει και τελειώνει η σάρωση. Στους τελευταίας γενιάς αξονικούς τομογράφους, το τοπόγραμμα λαμβάνεται σε τρία επίπεδα (εγκάρσιο, στεφανιαίο, οβελιαίο) με αποτέλεσμα τον καλύτερο σχεδιασμό της εξέτασης [14].

8.2.1 Κάταγμα ώμου

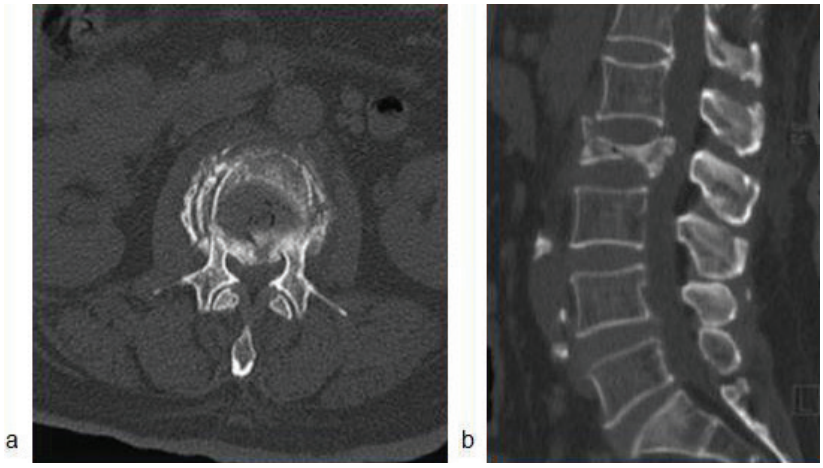
Για την εξέταση του ώμου ο ασθενής τοποθετείται ύπτια στην εξεταστική τράπεζα με τα χέρια στα πλάγια του σώματος και σε ουδέτερη ανατομική θέση. Ο ασθενής παραμένει ακίνητος και αναπνέει ήρεμα. Το προτεινόμενο πάχος τομής ορίζεται στα 3mm και το πάχος ανακατασκευής / reconstruction στο 1,5mm. Τα KVp που εφαρμόζονται είναι 120 και τα mAs 280 ενώ το πεδίο είναι στα 50 cm. Τέλος, τα όρια της εξέτασης είναι από το άνω χείλος της ακρωμιοκλειδικής άρθρωσης έως και το κάτω χείλος της ωμοπλάτης (Εικόνα 8.5) [14].

8.2.2 Κάταγμα πηχεοκαρπικής

Η θέση του ασθενούς είναι άμεσα σχετιζόμενη με την ικανότητα ή όχι του ασθενούς για παραμο-



Εικ. 8.6 Αξονική τομογραφία πηχεοκαρπικής σε τρία επίπεδα και τρισδιάστατη απεικόνιση: a) εγκάρσια τομή πηχεοκαρπικής με κάταγμα b) 3D ανασύνθεση c,d) στεφανιαία και οβελιαία ανασύνθεση. *(Τροποποιημένο από www.radiologyassistant.nl).*

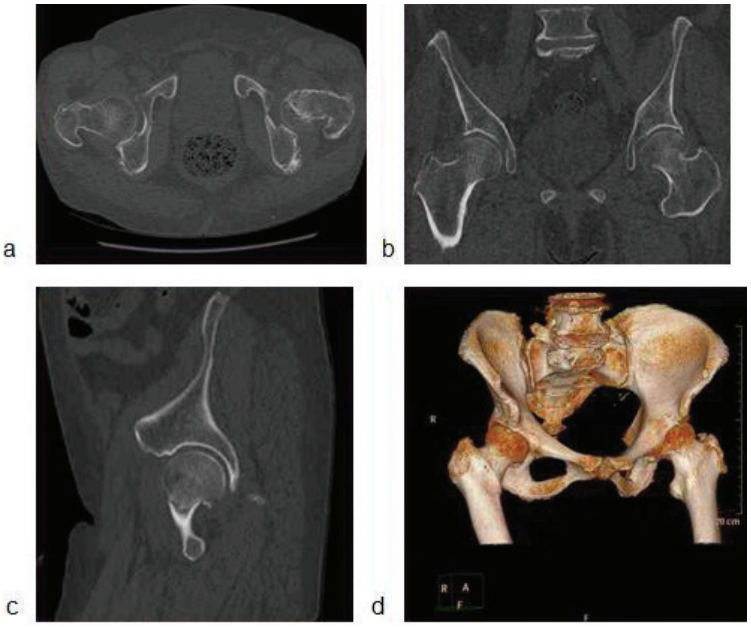


Εικ. 8.7 Αξονική τομογραφία οσφυϊκής μοίρας. (a) Εγκάρσια τομή οσφυϊκού σπονδύλου και (b) οβελιαία ανασύνθεση σε οστεοπορωτική γυναίκα 71 ετών δείχνουν κάταγμα στον Ο2 σπόνδυλο μετά από πτώση. *(Τροποποιημένο από Kondo, 2008) [38].*

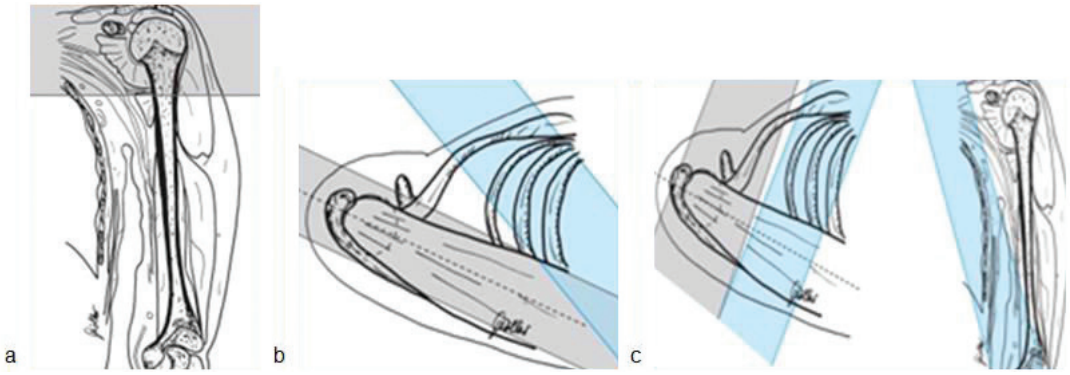
νή στην πρηνή κατάκλιση. Οι συνηθέστερες θέσεις είναι: α) να τοποθετείται ο ασθενής πρηνής με το εξεταζόμενο άνω άκρο σε θέση κάμψης για την ανατομική περιοχή του ώμου, σε έκταση και πρηνισμό για τον αγκώνα και β) ο ασθενής όρθιος πίσω από το gantry με τα χέρια σε έκταση και πρηνισμό πάνω στην εξεταστική τράπεζα. Το πάχος της δέσμης που επιλέγεται είναι τα 2mm ενώ το πάχος ανακατασκευής είναι 1mm και τα επιλεγμένα KVp είναι 120 ενώ τα mAs 280. Η περιοχή που σαρώνεται είναι από τα οστά του καρπού μέχρι το κάτω τριτημόριο του αντιβραχίου (Εικόνα 8.6) [14].

8.2.3 Κάταγμα σπονδυλικής στήλης

Για τη σάρωση της σπονδυλικής στήλης ο ασθενής τοποθετείται ύπτια με τα χέρια σε ανάταση και τα πόδια ελαφρά λυγισμένα με ειδικό μαξιλάρι κάτω από τα γόνατα, ο ασθενής προτρέπεται για ήρεμη αναπνοή. Η προς εξέταση περιοχή περιλαμβάνει τις ανατομικές δομές στις οποίες ο ασθενείς αναφέρει πόνο, καθώς και εκείνες στις οποίες υπάρχει υποψία κατάγματος. Ιδανικά για την ανάδειξη κατάγματος επιλέγεται η ελικοειδής σάρωση της σπονδυλικής στήλης. Στην περίπτωση αυτή, το πάχος τομής είναι



Εικ. 8.8 Αξονική τομογραφία ισχίου. a) Εγκάρσια τομή λεκάνης σε γυναίκα 74 ετών με κάταγμα αρ. ισχίου μετά από πτώση, b,c) στεφανιαία και οβελιαία ανασύνθεση. d) 3D απεικόνιση λεκάνης. *(Τροποποιημένο από www.radiopaedia.org).*



Εικ. 8.9 Σχεδιασμός προσανατολισμού ακολουθιών μαγνητικής τομογραφίας ώμου: a) εγκάρσια, b) παραστεφανιαία, c) παραοβελιαία. *(Τροποποιημένο από Moeller, 2003) [32].*

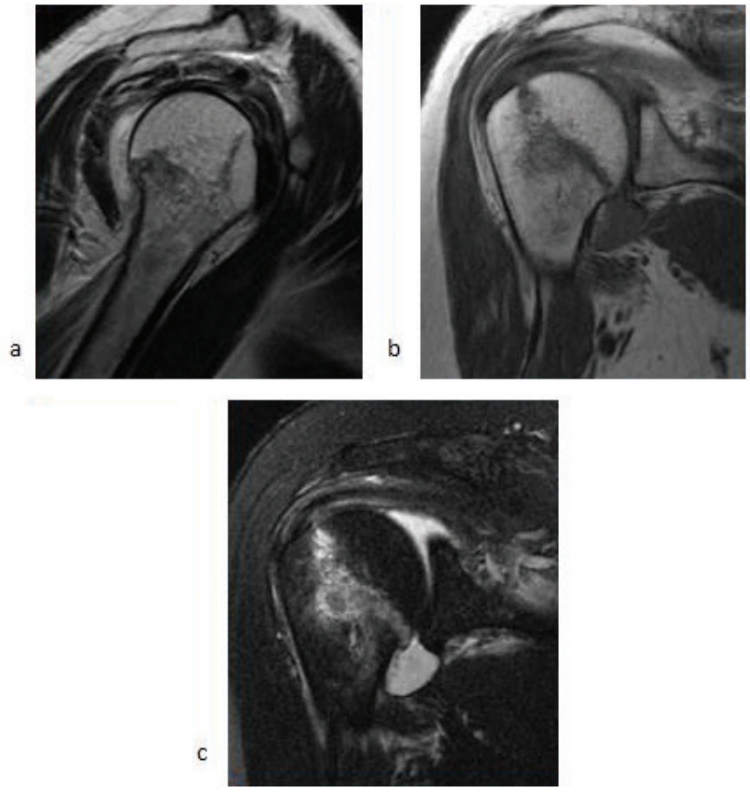
3 mm, το πάχος ανακατασκευής είναι 2-3 mm ενώ τα KVp είναι 120 και τα mAs 280. Η ελικοειδής σάρωση με πάχος ανακατασκευής 2 mm είναι κατάλληλη για MPR και τρισδιάστατη αναπαράσταση της περιοχής (Εικόνα 8.7) [14].

8.2.4 Κάταγμα ισχίου

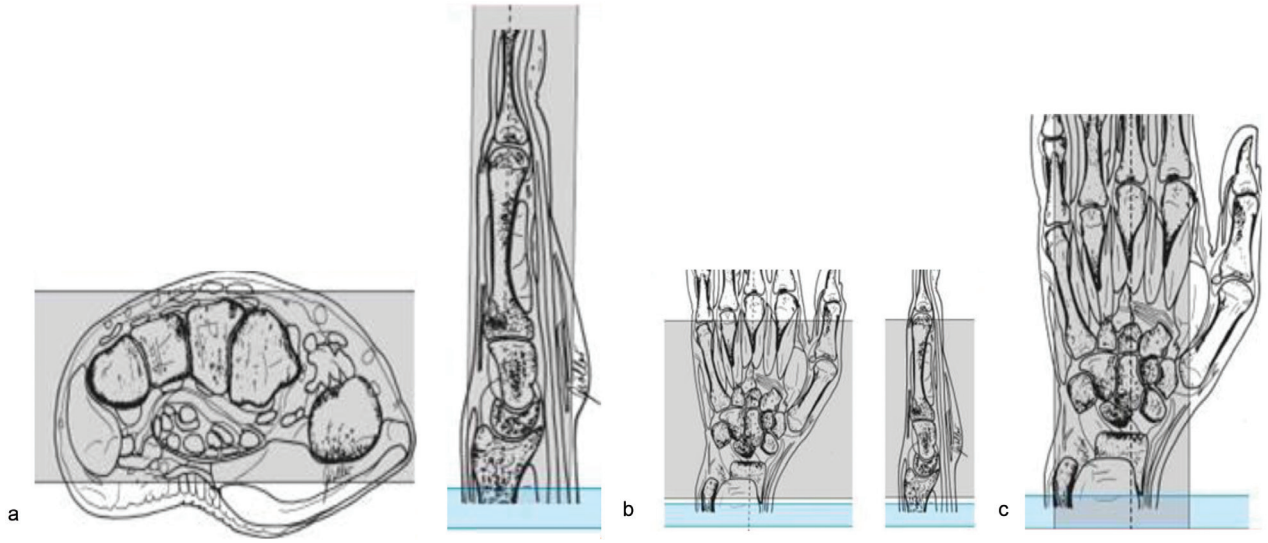
Για τον έλεγχο του ισχίου ο ασθενής τοποθετείται ύπτια με τα χέρια σε ανάταση και τα κάτω άκρα σε ουδέτερη θέση. Το πάχος τομής είναι 1-3 mm και το πάχος ανακατασκευής 1-3 mm. Επειδή η ανασύνθεση με MPR και η τρισδιάστατη αναπαράσταση είναι ιδιαίτερα χρήσιμες για τον καλύτερο έλεγχο του κατάγματος, χρησιμοποιείται πάχος ανακατασκευής 0,5-1,5 mm. Τα όρια σάρωσης ξεκινούν 1-2 cm πάνω από την οροφή της κοτύλης και σταματούν λίγο μετά τον ελάσσονα τροχαντήρα. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι στον έλεγχο των καταγμάτων ισχίου, σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν το MPR και οι 3D ανασυνθέσεις για την καλύτερη ποιότητα των οποίων είναι απαραίτητες οι λεπτές τομές καθώς και η επιλογή standard και οστικού αλγορίθμου ανακατασκευής (Εικόνα 8.8) [14].

8.3 Μαγνητική Τομογραφία

Μόλις ο ασθενής εισέλθει στο χώρο του μαγνητικού τομογράφου του δίδεται να συμπληρώσει ειδικό ερωτηματολόγιο με το πλήρες ιστορικό του (παθήσεις, χειρουργικές επεμβάσεις, κ.ά.). Αν καλύπτει τις προϋποθέσεις ασφαλείας για να υποβληθεί σε μαγνητική τομογραφία του δίνονται οδηγίες να



Εικ. 8.10 Μαγνητική τομογραφία κατάγματος κεφαλής βραχιονίου σε: a) T2 παραστεφανιαία *(τροποποιημένο από www.images.radiopaedia.org)*, b) T1 παραοβελιαία *(τροποποιημένο από www.images.radiopaedia.org)*, c) STIR παραοβελιαία ακολουθία *(τροποποιημένο από www.images.Radiopaedia.org)*.

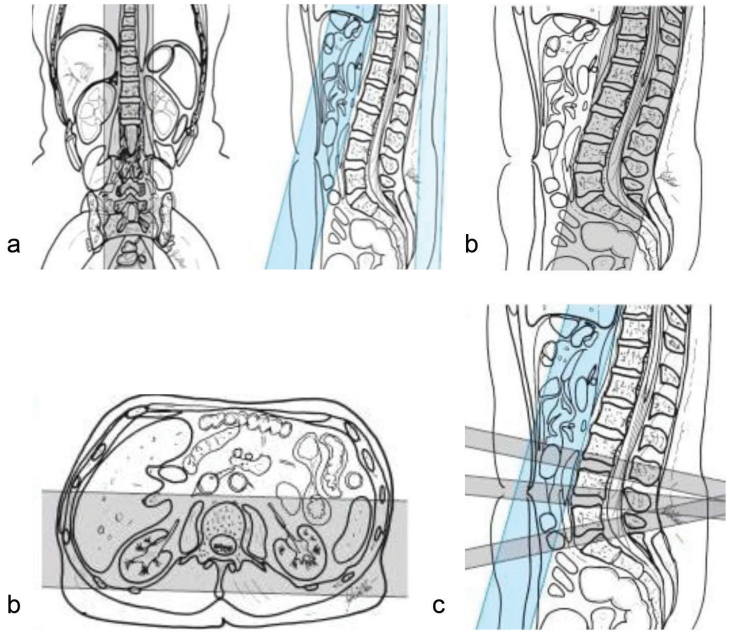


Εικ. 8.11 Σχεδιασμός προσανατολισμού ακολουθιών μαγνητικής τομογραφίας πηχεοκαρπικής άρθρωσης: a) στεφανιαία, b) εγκάρσια, c) οβελιαία. *(Τροποποιημένο από Moeller, 2003) [32]*.

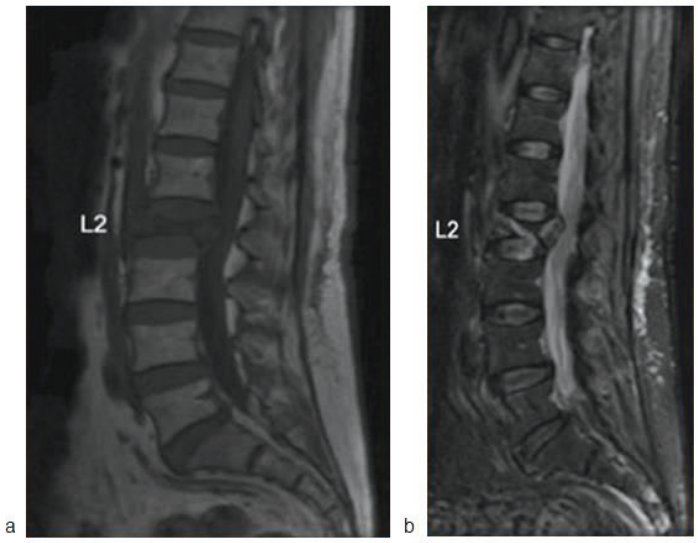
αφαιρέσει τα προσωπικά του αντικείμενα και στη συνέχεια εισέρχεται με τον τεχνολόγο στο χώρο στον οποίο πρόκειται να πραγματοποιηθεί η εξέταση και του περιγράφεται η διαδικασία η οποία πρόκειται να ακολουθήσει. Εκεί, μετά την σύνδεση του κατάλληλου πηνίου και τη σωστή τοποθέτηση του, επικεντρώνεται έτσι ώστε η εξεταζόμενη περιοχή να βρίσκεται στο μέσο του μαγνητικού πεδίου. Πριν τη εφαρμογή των πρωτοκόλλων λαμβάνεται ένα τοπόγραμμα (Scanogram) της υπό εξέταση περιοχής σε τρία επίπεδα (εγκάρσιο, στεφανιαίο, οβελιαίο) πάνω στα οποία σχεδιάζονται με ακρίβεια τα όρια και ο



Εικ. 8.12 Μαγνητική τομογραφία κατάγματος πηχεοκαρπικής: a) STIR στεφανιαία, b) T1 στεφανιαία, c) T1 οβελιαία και d) T1 εγκάρσια απεικόνιση κατάγματος περιφερικού άκρου κερκίδας. *(Τροποποιημένο από www.radiopaedia.org/images)*.



Εικ. 8.13 Σχεδιασμός προσανατολισμού ακολουθιών μαγνητικής τομογραφίας σπονδυλικής στήλης: a) οβελιαία, b) στεφανιαία, c) εγκάρσια. *(Τροποποιημένο από Moeller, 2003) [32]*.



Εικ. 8.14 Μαγνητική τομογραφία οσφυϊκής μοίρας σε στεφανιαία Τ1 και Τ2 ακολουθία. a) Χαμηλό σήμα στην Τ1 ακολουθία και b) υψηλό σήμα στην STIR ακολουθία καταδεικνύουν κάταγμα στον Ο2 σπόνδυλο. *(Τροποποιημένο από Kondo, 2008) [38].*

προσανατολισμός των ακολουθιών. Οι κύριες ακολουθίες που λαμβάνονται για την απεικόνιση των καταγμάτων είναι οι Τ1 και Τ2 προσανατολισμού και η ακολουθία καταστολής λίπους (STIR), σε διάφορα επίπεδα τα οποία επιλέγονται με στόχο την καλύτερη ανάδειξη της περιοχής [16,32].

8.3.1 Κάταγμα ώμου

Ο ασθενής τοποθετείται ύπτια κατακεκλιμένος, με μαξιλάρι κάτω από τα γόνατα καθ' όλη τη διάρκεια της εξέτασης. Στον εξεταζόμενο ώμο εφαρμόζεται ένα κατάλληλο πηνίο επιφανείας ή ένα εύκαμπτο πηνίο. Το εξεταζόμενο άνω άκρο τοποθετείται σε ουδέτερη ανατομική θέση ή σε υπτιασμό και ακινητοποιείται με ειδικό βάρος (σάκοι με άμμο). Συνιστάται στον ασθενή να είναι ακίνητος και να αναπνέει ήρεμα κατά την διάρκεια της εξέτασης ώστε να αποφευχθούν σφάλματα κίνησης. Στη συνέχεια πραγματοποιείται το τοπόγραμμα και σχεδιάζεται η εξέταση. Οι ακολουθίες οι οποίες λαμβάνονται είναι οι εξής [32]:
- Τ2 βαρύτητας, εγκάρσια (Εικόνα 8.9a)
- Τ2 βαρύτητας, παραστεφανιαία (Εικόνα 8.9b, 8.10a)
- Τ1 βαρύτητας, παραστεφανιαία (Εικόνα 8.9b) και
- Τ1 ή STIR, παραοβελιαία (Εικόνα 8.9c, 8.10b,c).

8.3.2 Κάταγμα πηχεοκαρπικής

Για την απεικόνιση των κακώσεων της πηχεοκαρπικής άρθρωσης ο ασθενής τοποθετείται σε πρηνή κατάκλιση, με το εξεταζόμενο άνω άκρο σε έκταση πάνω από το κεφάλι και την παλαμιαία επιφάνεια της άκρας χείρας να εφάπτεται στο εξεταστικό τραπέζι. Στο εξεταζόμενο άκρο τοποθετείται εύκαμπτο πηνίο και ακινητοποιείται το άκρο με την εφαρμογή βάρους. Οι ακολουθίες οι οποίες λαμβάνονται είναι οι ακόλουθες [32]:
- STIR στεφανιαία (Εικόνα 8.11a, 8.12a),
- Τ1 βαρύτητας στεφανιαία (Εικόνα 8.11a, 8.12b),
- Τ2 βαρύτητας εγκάρσια (Εικόνα 8.11b, 8.12d) και
- Τ1 βαρύτητας ή STIR οβελιαία (Εικόνα 8.11c, 8-12c).

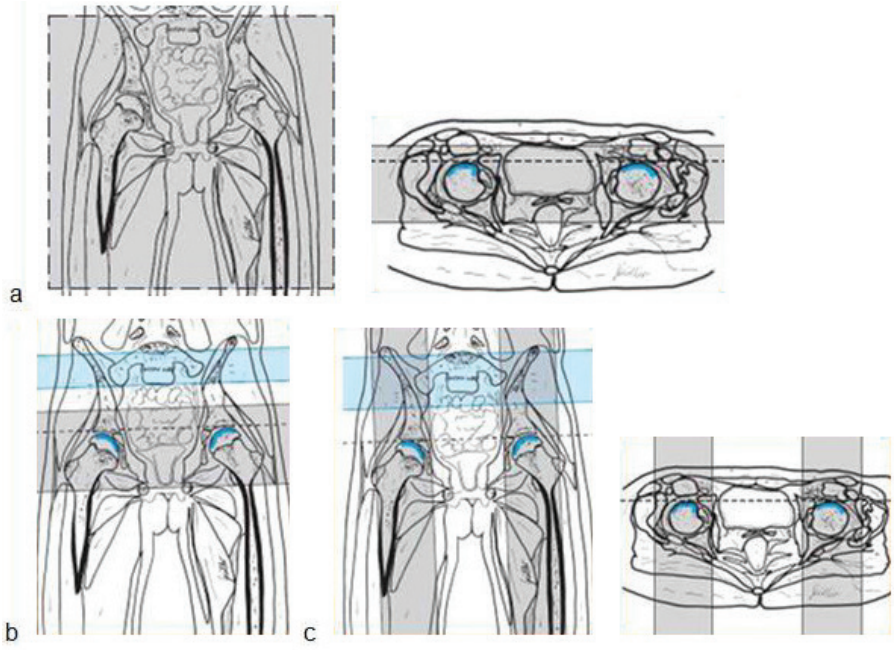
8.3.3 Κάταγμα σπονδυλικής στήλης

Για αυτή την εξέταση, ο ασθενής τοποθετείται σε ύπτια κατάκλιση, με τα κάτω άκρα ελαφρώς κεκαμμένα με τη βοήθεια της χρήσης ειδικού μαξιλαριού και έχοντας τα χέρια παράλληλα με το σώμα ή πάνω από το κεφάλι. Χρησιμοποιείται το πηνίο σώματος και οι ακολουθίες που λαμβάνονται είναι [32]:
- STIR οβελιαία (Εικόνα 8.13a, 8-14b)
- Τ1 βαρύτητας οβελιαία (Εικόνα 8.13a, 8.14a)
- Τ2 βαρύτητας στεφανιαία (Εικόνα 8.13b) και
- Τ2 βαρύτητας εγκάρσια (Εικόνα 8.13c).

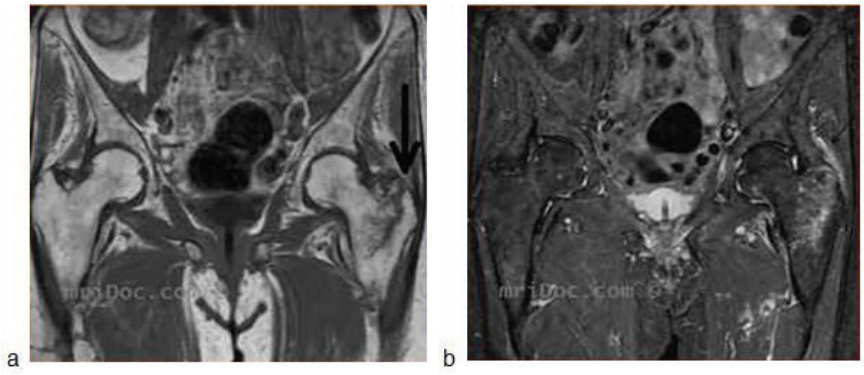
Σημείωση: Συνήθως στις εγκάρσιες τομές για τον έλεγχο κατάγματος σχεδιάζουμε ένα ενιαίο πακέτο τομών που περιλαμβάνει εξ ολοκλήρου τον σπόνδυλο με το κάταγμα.

8.3.4 Κάταγμα ισχίου

Ο ασθενής τοποθετείται ύπτιος, με τα χέρια τοποθετημένα πάνω στην κοιλιακή χώρα. Χρησιμοποιείται πηνίο σώματος ή εύκαμπτο πηνίο το οποίο θα καλύπτει κυκλικά την περιοχή της λεκάνης. Τα πόδια τοποθετούνται σε έσω στροφή και ακινητοποιούνται. Οι ακολουθίες οι οποίες λαμβάνονται είναι οι ακόλουθες [32]:
- STIR στεφανιαία (Εικόνα 8.15a, 8.16b, 8.17b),
- Τ1 βαρύτητας στεφανιαία (Εικόνα 8-15a, 8-16a, 8-17a),
- Τ2 βαρύτητας εγκάρσια (Εικόνα 8.15b) και
- Τ1 βαρύτητας οβελιαία (Εικόνα 8.15c).



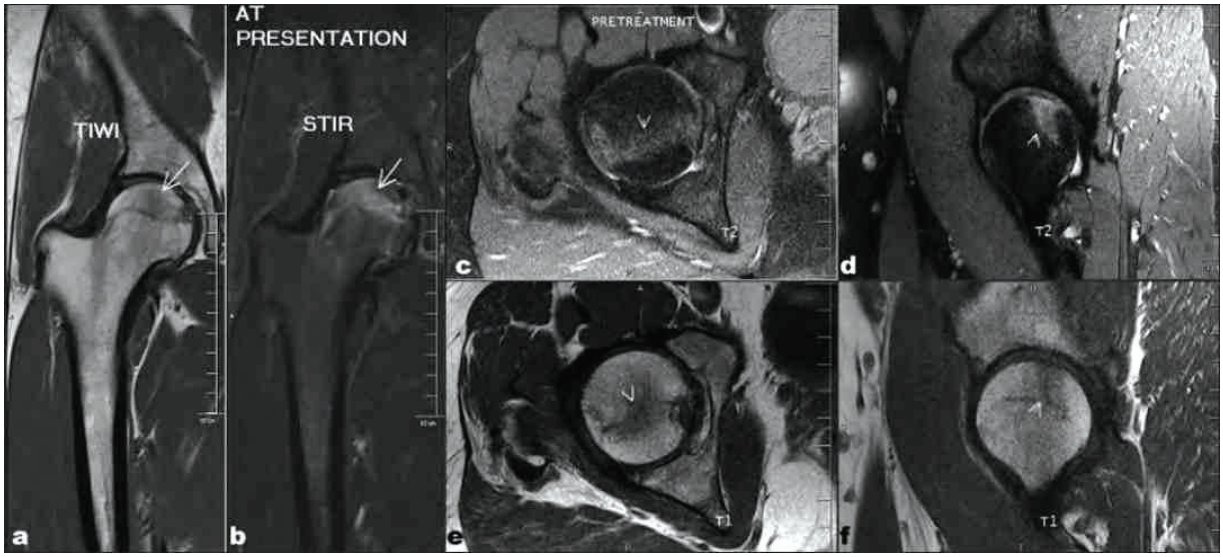
Εικ. 8.15 Σχεδιασμός προσανατολισμού ακολουθιών μαγνητικής τομογραφίας ισχίου: a) στεφανιαία, b) εγκάρσια, c) οβελιαία. *(Τροποποιημένο από Moeller, 2003) [32].*



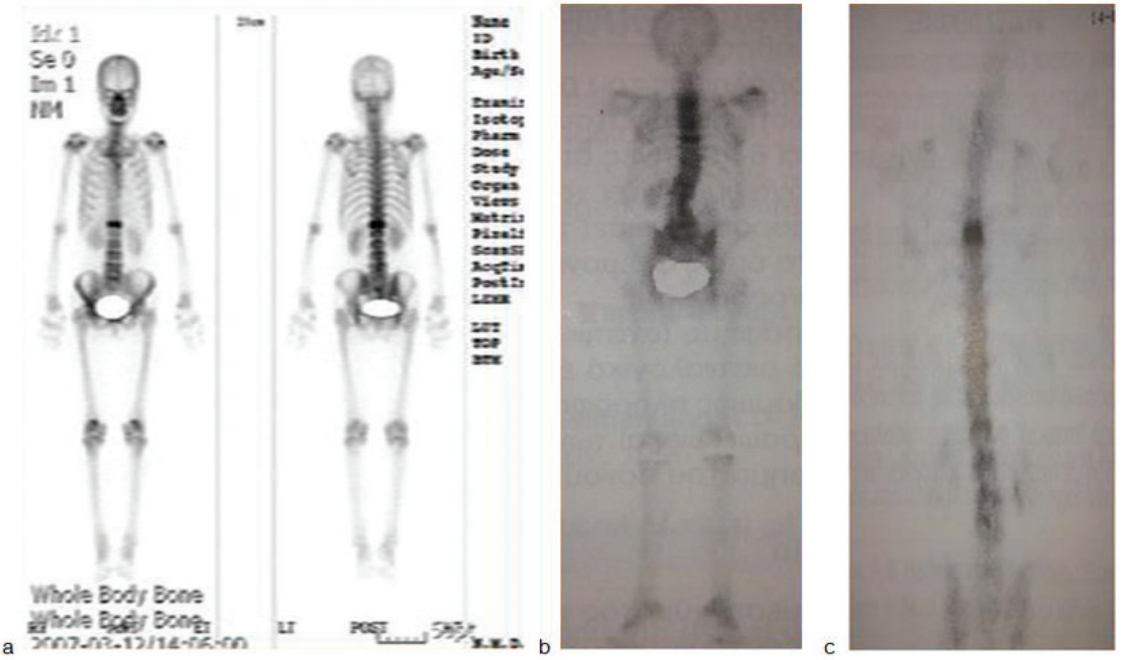
Εικ. 8.16 Μαγνητική τομογραφία πυέλου. a) T1 στεφανιαία και b) STIR στεφανιαία απεικόνιση κατάγματος ισχίου. *(Τροποποιημένο από www.mridoc.com).*

8.4 Σπινθηρογράφημα οστών

Το ραδιοφάρμακο Tc-99m που έχει πρόσφατα εκλυθεί από τη γεννήτρια, εισέρχεται με όλους τους κανόνες ασηψίας σε ψυχρό kit το οποίο περιέχει το διφωσφωνικό άλας (HO-P-C-P-OH) σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύεται ελαφρά. Αφού παραμείνει για μερικά λεπτά όπως ορίζει η κατασκευάστρια εταιρεία, χορηγείται ενδοφλεβίως στον ασθενή δόση 15-20 mCi. Στη συνέχεια ο ασθενής παραμένει στο θερμό σαλόνι για 3 με 4 ώρες ώστε να επιτευχθεί η λήψη ικανοποιητικής απεικόνισης. Σε αυτό το χρονικό διάστημα συνίσταται στον ασθενή να λαμβάνει πολλά υγρά, ώστε να αυξηθεί η νεφρική διήθηση και κατ' επέκταση το ποσοστό της μη συνδεδεμένης ποσότητας ιχνηθέτη, με αποτέλεσμα να αυξηθεί η αντίθεση μεταξύ οστών και μαλακών μορίων. Επιπλέον, με την λήψη πολλών υγρών και τη συχνή κένωση της ουροδόχου κύστης ελαττώνεται η ακτινική επιβάρυνση αυτής. Συνήθως, εκτελείται σπινθηρογράφημα τριών φάσεων με σκοπό την διερεύνηση της πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου κατά τις φάσεις της αγγείωσης, της αιματικής δεξαμενής και του οστικού μεταβολισμού. Ο ασθενής τοποθετείται κατάλληλα ώστε το πάσχον τμήμα του οστού (ώμος, κερκίδα, σπονδυλική στήλη, ισχίο) να είναι κάτω από την κεφαλή της γ-κάμερα η οποία είναι πάντα συνδεδεμένη με ηλεκτρονικό υπολογιστή. Μετά την εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση του ραδιοφαρμάκου, λαμβάνονται και καταγράφονται από

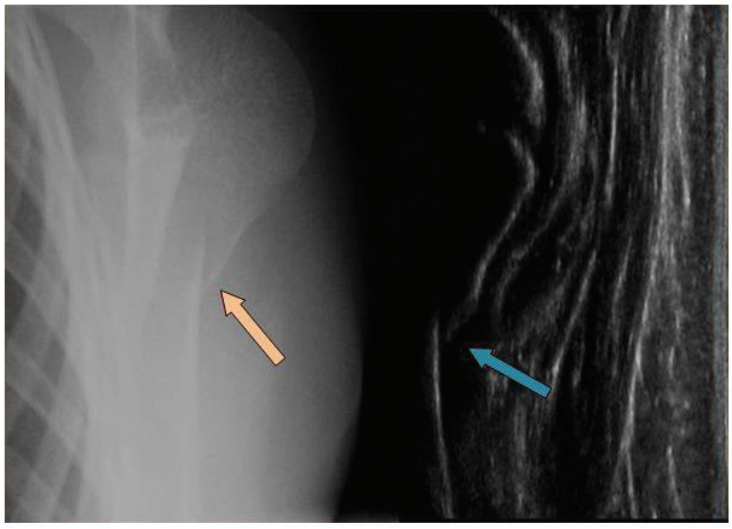


Εικ. 8.17 Μαγνητική τομογραφία ισχίου. Στεφανιαία (a, b), εγκάρσια (c, e) και οβελιαία (d, f) απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (T1 και STIR εικόνες) 8 εβδομάδες αργότερα δείχνει ανάλυση του οστικού οιδήματος και απουσία της καταγματικής γραμμής (σημειώνεται με βέλος). *(Τροποποιημένο από www.ijoonline.com).*

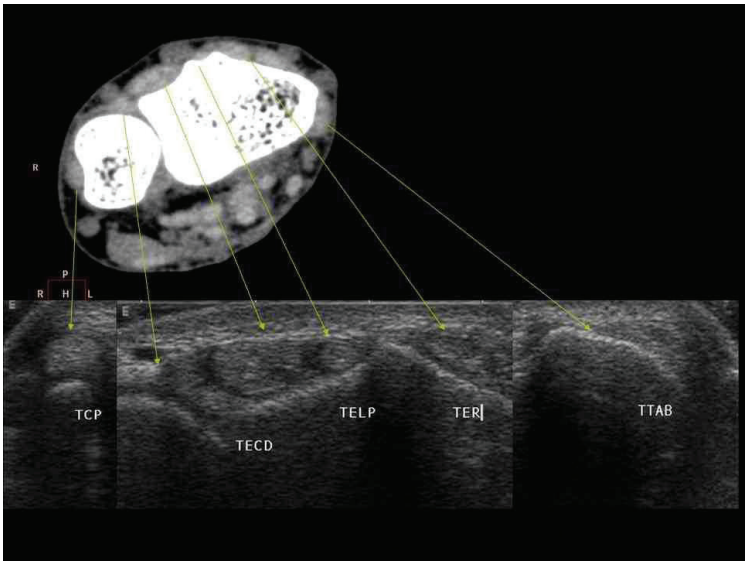


Εικ. 8.18 Σπινθηρογράφημα οστών. a) T12 θερμή περιοχή στην σπονδυλική στήλη σε ολόκληρου του σώματος σπινθηρογράφημα οστών *(τροποποιημένο από Kondo, 2008)* [38]. b) Σπινθηρογράφημα οστεοπορωτικού σκελετού, c) καθίζηση Θ7 σπονδύλου με οστεοπόρωση *(τροποποιημένο από Γώγου, 1999)* [24].

τον ηλεκτρονικό υπολογιστή λήψεις αρχικά ανά 3 sec μέχρι τα πρώτα 60 sec (αγγειακή φάση). Στη συνέχεια λαμβάνονται στατικές λήψεις στα 2-5 min που αντιστοιχούν στη φάση αιματικής δεξαμενής και τέλος, έχουμε τις καθυστερημένες λήψεις (οστική φάση) που καθρεπτίζουν την οστική-μεταβολική δραστηριότητα του σκελετού. Για την επίτευξη της εφάπαξ χορήγησης εφαρμόζεται ελαστική περίδεση του άκρου, που λύεται αμέσως μετά τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου και ταυτόχρονα λαμβάνονται οι λήψεις από την μονάδα του μηχανήματος και καταγράφονται στον ηλεκτρονικό υπολογιστή. Η εξέταση διαρκεί περίπου 30 με 40 λεπτά ενώ συμπληρωματικές λήψεις και ειδικές τεχνικές απαιτούν περισσότερο χρόνο. Οι σύγχρονες συσκευές επιτρέπουν την απεικόνιση ολόκληρου του σώματος



Εικ. 8.19 Απλή ακτινογραφία (πορτοκαλί βέλος) και υπερηχοτομογραφική απεικόνιση (μπλε βέλος) κατάγματος βραχιονίου. *(Τροποποιημένο από www.en.wikipedia.org).*



Εικ. 8.20 Απεικόνιση καρπού με αξονική τομογραφία και υπερηχογραφία. *(Τροποποιημένο από www.posterng.netkey.at).*

(Εικόνα 8.18) σε πρόσθια και οπίσθια προβολή καθώς και τη λήψη πολλαπλών προβολών (180°-360°) με κυκλική φορά της γ-κάμερα γύρω από τον ασθενή ενώ στη συνέχεια, γίνεται επεξεργασία των εικόνων με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή. Μετά τη λήξη της εξέτασης δίνονται οδηγίες στον ασθενή σχετικά με την ακτινοπροστασία του ίδιου αλλά και των ανθρώπων του περιβάλλοντός του καθώς το ραδιοφάρμακο είναι ενεργό και εκπέμπει για περίπου 6 ώρες. Σημεία στα οποία συγκεντρώνεται αυξημένη ποσότητα ραδιοφαρμάκου, εμφανίζονται σκούρες «θερμές περιοχές» και αντιστοιχούν σε σημεία με αυξημένη οστεοβλαστική δραστηριότητα η οποία μπορεί να οφείλεται σε φλεγμονή ή κάταγμα [22,24].

8.5 Υπερηχοτομογραφία

Σε αδρές γραμμές, καμία προετοιμασία δεν είναι απαραίτητη για την εξέταση υπερήχων. Η θέση εξέτασης εξατομικεύεται αναλόγως με την περιοχή ενδιαφέροντος. Για να εξασφαλισθεί καλή επαφή και απουσία αέρα μεταξύ του ηχοβολέα και του δέρματος, τοποθετείται γέλη υπερήχων [25]. Η υπερηχοτομογραφία κατάγματος, εφαρμόζοντας την τεχνική B-Mode, με τη χρήση ηχοβολέων 4-12 MHz, στοχεύει στη μεγάλη διαφορά εμπέδησης μεταξύ οστού και μαλακών μορίων. Με τη μέθοδο αυτή, απεικονίζεται η επιφάνεια των οστών ενώ οι υποκείμενες δομές δεν μπορούν να προσεγγιστούν από τη δέσμη υπερήχων [33].

Με την υπερηχοτομογραφία κατάγματος, αναδεικνύονται τα οστά τα οποία βρίσκονται σε μικρό βάθος και δεν καλύπτονται από παρακείμενες δομές (Εικόνα 8.19, 8.20). Επομένως, δεν ενδείκνυται για την ανάδειξη σπονδυλικών δομών, ενώ αντίθετα, είναι κατάλληλη για τη διάγνωση καταγμάτων του άξονα και της μετάφυσης των οστών. Σε όλες τις περιπτώσεις, είναι επιβεβλημένος ο συγκριτικός έλεγχος με απλές ακτινογραφίες. Στην καθ' ημέρα κλινική πρακτική, η χρήση της απλής ακτινογραφίας είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη, παρά το γεγονός ότι η απεικόνιση της παθολογίας στα κατάγματα ευθραυστότητας αναδεικνύεται εξίσου καλά με τη χρήση της υπερηχοτομογραφίας. Η ανάλυση της ευαισθησίας και της εξειδίκευσης της υπερηχοτομογραφίας, σε σύγκριση με την απλή ακτινογραφία, τα τελευταία χρόνια, έδειξαν το δυναμικό της ευρείας χρήσης της μεθόδου [33].

9. Διαγνωστικά πρωτόκολλα και σύγκριση μεθόδων στα κατάγματα ευθραυστότητας

Για την ανάδειξη των καταγμάτων ευθραυστότητας έχουν ορισθεί, από ειδικές επιτροπές, πρωτόκολλα ακτινολογικής απεικόνισης, τα οποία βασίζονται σε παρατηρήσεις και ερευνητικές εργασίες. Τα πρωτόκολλα αυτά, αναθεωρούνται ανά διαστήματα σύμφωνα με τα νεότερα επιστημονικά δεδομένα.

9.1 Διαγνωστικά πρωτόκολλα καταγμάτων πηχεοκαρπικής άρθρωσης

Σύμφωνα, λοιπόν, με το Αμερικανικό Κολλέγιο Ακτινολογίας το 2013, στο πρωτόκολλο για την απεικόνιση των καταγμάτων ανεπάρκειας στο άνω άκρο της κερκίδας, προβλέπει αρχικά την εκτέλεση απλής ακτινογραφίας σε τουλάχιστον δύο λήψεις (οπισθοπρόσθια, πλάγια). Σε περίπτωση που οι αρχικές ακτινογραφίες είναι μη διαγνωστικές, ενώ υπάρχουν κλινικά ευρήματα, τότε είναι απαραίτητη η περαιτέρω απεικονιστική διερεύνηση. Αυτό μπορεί να είναι τόσο απλό όσο μια επιπρόσθετη ακτινολογική προβολή (π.χ. λοξή προβολή) ή η επανάληψη των ακτινογραφιών μετά από 10-14 μέρες. Μπορεί, επιπλέον, να κριθεί απαραίτητος ο περαιτέρω απεικονιστικός έλεγχος με τη χρήση αξονικής τομογραφίας, μαγνητικού συντονισμού, υπερηχοτομογραφίας και τέλος σπινθηρογραφήματος οστών. Οι απεικονιστικές αυτές τεχνικές αποτελούν μεθόδους 2ης, 3ης, 4ης και 5ης εκλογής, αντίστοιχα, σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολλέγιο Ακτινολογίας [34].

Εάν οι επαναληπτικές ακτινογραφίες είναι φυσιολογικές, ο ασθενής παραμένει συμπτωματικός και απαιτείται περαιτέρω απεικόνιση, η MRI είναι η μέθοδος εκλογής. Η MRI είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη σε αλλαγές της σύνθεσης του μυελού των οστών και ως εκ τούτου συχνά χρησιμοποιείται για να προσδιορίσει τα ακτινογραφικά λανθάνοντα οξέα κατάγματα. Σε ασθενείς με επίμονα συμπτώματα, τα οποία πιστεύεται ότι οφείλονται σε ένα λανθάνον κάταγμα καρπού, η μαγνητική τομογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική λύση [35]. Έχει διαπιστωθεί σε μελέτες ότι σε τραυματισμένο καρπό με φυσιολογικά ή ύποπτα ακτινογραφικά ευρήματα που δεν αντιπροσωπεύουν τα κλινικά συμπτώματα, η MRI οδηγεί σε μια αλλαγή στη διάγνωση στο 55% των ασθενών και μια αλλαγή στη διαχείριση της θεραπείας στο 66% των ασθενών [34].

Εκτός από την MRI, η αξονική τομογραφία (CT) μπορεί να εμφανίσει ακτινογραφικά λανθάνοντα κατάγματα και να αποκλείσει ή να επιβεβαιώσει υποψία κατάγματος όταν οι αρχικές ακτινογραφίες είναι ασαφείς. Η CT διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο σχεδιασμό της θεραπείας, όταν οι αρχικές ακτινογραφίες δείχνουν ένα σύνθετο κάταγμα καρπού, χάρη στη δυνατότητα της τρισδιάστατης προβολής και των πολυεπίπεδων ανασυνθέσεων που παρέχει [34]. Τα πλεονεκτήματα της CT σε σχέση με την MRI για τα κατάγματα του καρπού, περιλαμβάνουν την ικανότητά της για λήψη εικόνων υψηλότερης ευκρίνειας καθώς επίσης και μικρότερου χρόνου εξέτασης του ασθενούς. Μειονεκτήματα της CT περιλαμβάνουν τη χρήση της ιονίζουσας ακτινοβολίας και τη χαμηλότερη ευαισθησία της σε ανωμαλίες των μαλακών μορίων, σε σύγκριση με τη μαγνητική τομογραφία [35].

Η υπερηχοτομογραφική εξέταση μπορεί να αποτελεί μέθοδο 4ης εκλογής, ωστόσο αξίζει να σημειωθεί ότι στο πέρασμα του χρόνου διαδραματίζει ολοένα και μεγαλύτερο ρόλο στην αξιολόγηση του οξέως κατάγματος. Η θέση αυτή (4η) ανάμεσα στις μεθόδους, οφείλεται, κατά κύριο λόγο, στις ειδικές γνώσεις οι οποίες απαιτούνται για την εκτέλεση της απεικονιστικής αυτής τεχνικής [34].

Το σπινθηρογράφημα οστών έχει χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση λανθανόντων καταγμάτων καρπού, αλλά και ως μία μέθοδος εξέτασης σε ασθενείς με πόνο στον καρπό και αρνητικές ακτινογραφίες [1]. Ωστόσο, ενώ είναι ευαίσθητο σε ανωμαλίες των οστών, το σπινθηρογράφημα πάσχει από έλλειψη ειδικότητας. Για τους ασθενείς με αντενδείξεις σε μαγνητική τομογραφία, η CT είναι προτιμότερη από το σπινθηρογράφημα [34].

9.2 Διαγνωστικά πρωτόκολλα καταγμάτων ώμου

Όσον αφορά στα κατάγματα του ώμου το Αμερικανικό Κολλέγιο Ακτινολογίας σε συνεδρίαση την οποία πραγματοποίησε το 2010, πρότεινε ως αρχική μέθοδο προσέγγισης για την ανάδειξη τους την απλή ακτινογραφία με την μαγνητική τομογραφία, την υπερηχοτομογραφική εξέταση και την αξονική τομογραφία, να ακολουθούν. Το σπινθηρογράφημα των οστών δεν προτείνεται για την απεικόνιση των καταγμάτων αυτών [36].

Η κύρια τεχνική στη αρχική απεικόνιση του κατάγματος ώμου, είναι η απλή ακτινογραφία, η οποία παρέχει μια γρήγορη και φθηνή αξιολόγηση του κατάγματος. Στο πρωτόκολλο των καταγμάτων ώμου, περιλαμβάνονται: η προσθιοπίσθια προβολή, πλάγιες

λήψεις καθώς και ειδικές προβολές όπως η διαμασχαλιαία, η διαθωρακική και άλλες. Αντίθετα, η μαγνητική τομογραφία είναι σήμερα η μέθοδος εκλογής για την αξιολόγηση λανθανόντων καταγμάτων, τη διαφοροδιάγνωση και τον προσδιορισμό της ηλικίας των καταγμάτων. Βοηθά επίσης, στον εντοπισμό ανωμαλιών στο οστό και τα μαλακά μόρια. Το πρωτόκολλο της μαγνητικής τομογραφίας μπορεί να περιλαμβάνει την εξέταση με ή χωρίς τη χρήση σκιαγραφικού μέσου [36].

Η αξονική τομογραφία (CT) είναι χρήσιμη για τον χαρακτηρισμό των καταγμάτων, καθώς και για λήψη περισσότερων πληροφοριών προεγχειρητικά. Επιπλέον, μπορεί να αποδείξει την πολυπλοκότητα, τη μετατόπιση και τη γωνίωση του κατάγματος, ιδιαίτερα με τη χρήση των ανακατασκευασμένων εικόνων. Η πολυτομική αξονική τομογραφία μπορεί να παράγει υψηλής ποιότητας ισοτροπική απεικόνιση [36].

Τέλος, η υπερηχοτομογραφική εξέταση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση των οστικών δομών που βρίσκονται σε μικρό βάθος. Με την κατάλληλη τεχνογνωσία είναι εξαιρετική στην απεικόνιση παθολογίας στην κεφαλή του βραχιονίου [36].

9.3 Διαγνωστικά πρωτόκολλα σπονδυλικών καταγμάτων

Σχετικά με τα σπονδυλικά κατάγματα, το Αμερικανικό Κολλέγιο Ακτινολογίας (American College of Radiology, ACR) [37], το 2011, πρότεινε ως εξέταση πρώτης εκλογής για την απεικόνιση τους, την μαγνητική τομογραφία, με την αξονική τομογραφία να ακολουθεί και να την αντικαθιστά σε περιπτώσεις στις οποίες δεν είναι διαθέσιμη ή είναι απαγορευτική για τον ασθενή. Ακολουθούν οι απλές ακτινογραφίες σε τουλάχιστον δυο επίπεδα και το σπινθηρογράφημα οστών το οποίο είναι χρήσιμο ως συμπληρωματική εξέταση [37].

Η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) αναδεικνύει τα σπονδυλικά οστεοπορωτικά κατάγματα από τα αρχικά στάδια της εμφάνισης τους. Συμβάλει στη διαφοροποίηση τους μεταξύ οξέος, υποξέος, παθολογικού και θεραπευμένου σπονδυλικού οστεοπορωτικού κατάγματος. Επιπλέον, επιτρέπει την αξιολόγηση του σπονδυλικού σωλήνα και μελετά την παρουσία ή απουσία συμπίεσης του νωτιαίου μυελού [37].

Οι απλές ακτινογραφίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση του βαθμού απώλειας ύψους και της εξέλιξης της παραμόρφωσης σε διαδοχικές εικόνες. Η σύγκριση τους με προηγούμενες ακτινογραφίες δίνει σημαντικές πληροφορίες για την εξέλιξη της νόσου αλλά η ηλικία του κατάγματος είναι δύσκολο να προσδιοριστεί με ακρίβεια. Τέλος, οι απλές ακτινογραφίες δεν είναι σε θέση να αναδείξουν τις λεπτές καταγματικές γραμμές οι οποίες εμφανίζονται στα αρχικά στάδια της νόσου στα οστεοπενικά και οστεοπορωτικά οστά και για το λόγο αυτό, η αξονική και η μαγνητική τομογραφία εκτελούνται ακόμα και αν υπάρχουν αρνητικές ακτινογραφίες [37].

Η αξονική τομογραφία (CT) και το σπινθηρογράφημα οστών είναι εναλλακτικές μορφές απεικόνισης σε ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να υποβληθούν σε μαγνητική τομογραφία. Η αξονική τομογραφία είναι ιδανική για να αξιολογηθεί η ακεραιότητα του οπισθίου τοιχώματος του σπονδυλικού σώματος, πληροφορία χρήσιμη για τον προσδιορισμό της κατάλληλης διαδρομής της βελόνας σε περίπτωση σπονδυλοπλαστικής ή κυφοπλαστικής [38].

Το σπινθηρογράφημα οστών, με τη σειρά του, έχει υψηλή ευαισθησία, αλλά χαμηλή ειδικότητα για τα σπονδυλικά κατάγματα, καθώς μπορεί να παραμένουν θετικά για πάνω από ένα έτος μετά την ουσιαστική επούλωση με αποτέλεσμα να εξάγονται εσφαλμένα συμπεράσματα [38].

9.4 Διαγνωστικά πρωτόκολλα καταγμάτων ισχίου

Αναφορικά με τα κατάγματα ισχίου, το Αμερικανικό Κολλέγιο Ακτινολογίας, το 2013, πρότεινε την απλή ακτινογραφία ισχίου-πυέλου, σαν εξέταση πρώτης εκλογής για την απεικόνιση τους. Σε περιπτώσεις αρνητικών ή ασαφών ακτινογραφιών, επιλέγεται η μαγνητική τομογραφία και ακολουθούν η αξονική τομογραφία, το σπινθηρογράφημα και η υπερηχοτομογραφική εξέταση ισχίου. Η απλή ακτινογραφία είναι η καθιερωμένη αρχική μελέτη απεικόνισης εκλογής για την αξιολόγηση του έντονα επώδυνου ισχίου. Ορθογώνιες προβολές σε τραύματα που σχετίζονται με μυοσκελετικούς τραυματισμούς, θεωρούνται οι απόλυτα ενδεδειγμένες. Σε περιπτώσεις στις οποίες οι λήψεις αυτές δεν δίνουν σαφή αποτελέσματα, τότε λαμβάνονται εναλλακτικές προβολές όπως η προβολή Judet και η βατραχοειδής προβολή. Ωστόσο, οι ακτινογραφίες έχουν δειχθεί να έχουν περιορισμένη ευαισθησία [39].

Τα κατάγματα ισχίου αποτελούν το διεθνές βαρόμετρο της οστεοπόρωσης, ως εκ τούτου, πολλές μελέτες σχετικές με την απεικόνιση των οστεοπορωτικών καταγμάτων βασίζονται σε αυτά. Στη μελέτη των Bogost και συν. (1995) [40], η μαγνητική τομογραφία (MRI) αποκάλυψε κατάγματα στο 37% των ασθενών οι οποίοι είχαν αρνητική ακτινογραφία για κάταγμα του εγγύς μηριαίου, ενώ σε μια πρόσφατα δημοσιευμένη αναδρομική μελέτη των Sankey και συν. (2009) [41], διάρκειας 10 ετών, η μαγνητική τομογραφία έδειξε κατάγματα σε 83 από 98 ασθενείς με αρνητικές ακτινογραφίες. Συμπερασματικά, η ύπαρξη ή όχι κατάγματος ισχίου, σε ηλικιωμένους ασθενείς, δεν πρέπει να βασίζεται αποκλειστικά στην απεικόνιση των απλών ακτινογραφιών.

Η υπολογιστική τομογραφία (CT) είναι ευρέως διαδεδομένη, ταχεία, και εύκολα ανεκτή από τους ασθενείς με πιθανούς τραυματισμούς του ισχίου. Η βιβλιογραφία αναφέρει τη χρήση της αξονικής τομογραφίας για κατάγματα ισχίου από το 1980. Επιπλέον, βρέθηκε να είναι χρήσιμη στην αξιολόγηση της παρουσίας ενδαρθρικών και χαλαρών οστικών

θραυσμάτων ενώ η ευαισθησία της κυμαίνεται στο 70% για κατάγματα του αυχένα του μηριαίου. Ωστόσο, η ευαισθησία μειώθηκε στο 58% όταν συμπεριέλαβαν τα υποκείμενα κατάγματα της κεφαλής του μηριαίου. Μια πιο πρόσφατη αναδρομική μελέτη των Dunker και συν. (2012) [42] για την αξονική τομογραφία, κατέδειξε ότι μεταξύ των 193 ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αξονική τομογραφία, 84 σαρώσεις ήταν αρνητικές για κατάγματα. Μεταγενέστερες εξετάσεις μαγνητικού συντονισμού ή άλλα διαγνωστικά κριτήρια εντόπισαν 4 από αυτές τις 84 σαρώσεις να έχουν κατάγματα. Τα αποτελέσματα αυτά, δείχνουν ευαισθησία της αξονικής τομογραφίας στο 95%.

Από το 1989, η βιβλιογραφία έχει δείξει τη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας στον εντοπισμό ακτινολογικά λανθανόντων καταγμάτων εγγύς μηριαίου. Στη μελέτη των Quinn και McCarthy, το 1993 [43], χρησιμοποιώντας κλινικά αποτελέσματα σαν πρότυπο, η MRI απέδειξε 100% ακρίβεια στην ανίχνευση καταγμάτων σε 20 ασθενείς που είχαν μη ειδικές απλές ακτινογραφίες. Μια πρώιμη μελέτη η οποία συνέκρινε το σπινθηρογράφημα με τη μαγνητική τομογραφία για την αξιολόγηση των λανθανόντων καταγμάτων κατέδειξε συγκρίσιμη ευαισθησία. Εκτός από την αυξημένη ευαισθησία στην ανίχνευση κατάγματος στο εγγύς μηριαίο, η MRI έχει αποδειχθεί ότι είναι χρήσιμη στον χαρακτηρισμό της μορφολογίας του κατάγματος. Οι Schultz και συν. (1999) [44], περιγράφουν την ικανότητα της μαγνητικής τομογραφίας για τον εντοπισμό με βεβαιότητα του ατελούς διατροχαντήριου κατάγματος σε 31 ασθενείς. Με τη διαπίστωση αυτή, γίνεται αντιληπτό ότι η μαγνητική τομογραφία μπορεί να διαδραματίσει στο μέλλον σημαντικό ρόλο στην κατεύθυνση της θεραπείας. Ενδιαφέρον προκαλεί ότι οι απλές ακτινογραφίες απεικονίζουν μόνο το 15% των καταγμάτων τα οποία διαγνώστηκαν μέσω μαγνητικής τομογραφίας και το 21% αυτών μέσω αξονικής τομογραφίας. Μια παρόμοια μελέτη των Cabarrus και συν. (2008) [45] αξιολόγησε την αξονική και μαγνητική τομογραφία σημείο προς σημείο για την ανίχνευση πυελικών καταγμάτων σε ασθενείς των οποίων η μέση ηλικία ήταν 74 έτη. Η μελέτη έδειξε ποσοστά ανίχνευσης κατάγματος στο 96% για την MRI και στο 77% για την αξονική τομογραφία σε σύγκριση με την πρότυπη αναφορά.

Όσον αφορά στην υπερηχοτομογραφική εξέταση, μια ενιαία μελέτη με τη χρήση υπερηχοτομογραφίας (US) για την ανίχνευση ακτινογραφικά λανθανόντων καταγμάτων του εγγύς μηριαίου απέδωσε 100% ευαισθησία και 65% ειδικότητα με πρότυπο αναφοράς τον μαγνητικό συντονισμό. Οι συγγραφείς της μελέτης, Safran και συν. (2009) [46], παραδέχθηκαν περιορισμούς σε σχέση με τον αριθμό των περιπτώσεων που συμπεριελήφθησαν (μόλις 10 περιπτώσεις), καθώς και για την δυνατότητα πρόσβασης σε έμπειρους εκπαιδευμένους ακτινολόγους. Λαμβάνοντας υπόψη μόνο μια μικρή μελέτη, δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να υποστηρίζουν το ρόλο της υπερηχοτομογραφικής εξέτασης στην ανάδειξη των λανθανόντων ακτινολογικά καταγμάτων ισχίου.

Πριν από την μαγνητική τομογραφία, το σπινθηρογράφημα οστών θεωρούταν η εξέταση επιλογής για ακτινολογικά λανθάνοντα κατάγματα. Μελέτες το 1979 και το 1987 κατέδειξαν 93% και 95% ευαισθησία, αντίστοιχα. Το 1998, οι Rubin και συν. [47] επέδειξαν ότι η μαγνητική τομογραφία ήταν πιο ευαίσθητη, ειδική και αποδοτική σε σχέση με ένα σπινθηρογράφημα οστών.

Αν και το σπινθηρογράφημα οστών έχει συγκρίσιμα υψηλή ευαισθησία σε σχέση με τη μαγνητική τομογραφία, έχουν σημειωθεί στη βιβλιογραφία πολυάριθμοι περιορισμοί. Ψευδώς θετικές σαρώσεις είναι συνήθεις, καθώς κάθε διαδικασία που οδηγεί σε αυξημένη οστική ανακατασκευή, θα εμφανίσει αυξημένη δραστηριότητα. Αυξημένη οστική εναλλαγή που σχετίζεται με την οστεοπόρωση μπορεί να μειώσει την αναλογία σήματος-θορύβου του κατάγματος και να δώσει μια ψευδώς αρνητική σάρωση. Επιπλέον, η διαθεσιμότητα του σπινθηρογραφήματος περιορίζεται σε ορισμένα κέντρα. Τελικά, το σπινθηρογράφημα οστών είναι χρονοβόρο και έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε καθυστερημένη θεραπεία σε σχέση με τη μαγνητική τομογραφία. Ο ρόλος του σπινθηρογραφήματος για την ανίχνευση καταγμάτων μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική λύση για τους ασθενείς με αντένδειξη για την μαγνητική τομογραφία [39,48].

Τέλος, αντίστοιχα πρωτόκολλα έχει ορίσει και η Ελληνική Ακτινολογική Εταιρεία η οποία σε συνεδρίαση της το 2011 [49], για τον έλεγχο οστεοπορωτικών καταγμάτων, προτείνει την απλή ακτινογραφία ως ενδεδειγμένη εξέταση και ακολουθούν με αύξουσα σειρά η μαγνητική τομογραφία, η οποία παρέχει τη δυνατότητα διαφοροδιάγνωσης μεταξύ οξέων και χρόνιων οστεοπορωτικών καταγμάτων καθώς και μεταξύ οστεοπορωτικών και παθολογικών καταγμάτων, η αξονική τομογραφία και τέλος το σπινθηρογράφημα [49]. Αξίζει να σημειωθεί, ότι στη συγκεκριμένη συνεδρίαση, δεν προτείνεται εξειδικευμένο διαγνωστικό πρωτόκολλο απεικονιστικών τεχνικών για την ανάδειξη των οστεοπορωτικών καταγμάτων ανά σημείο εντόπισης τους.

10. Συμπέρασμα

Τα κατάγματα ευθραυστότητας εμφανίζονται πολύ συχνά και συνήθως οφείλονται σε αδιάγνωστη ή χωρίς θεραπεία οστεοπόρωση. Με σύμμαχο την τεχνολογική πρόοδο, οι διαθέσιμες τεχνικές απεικόνισης βοηθούν στην πρόληψη αλλά και τον έλεγχο των καταγμάτων αυτών. Μεταξύ των εργαλείων απεικόνισης των οστεοπορωτικών καταγμάτων κυρίαρχο ρόλο κατέχουν οι απλές ακτινογραφίες, οι οποίες είναι ευρέως διαθέσιμες, απλές για τον ασθενή, τεχνικά απλές για τον τεχνολόγο και σχετικά οικονομικές. Ωστόσο, οι απλές ακτινογρα-

φίες δεν παρέχουν πάντα ασφαλή αποτελέσματα με συνέπεια τον κίνδυνο ύπαρξης αδιάγνωστων καταγμάτων, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε κίνδυνο για την υγεία ακόμα και τη ζωή του ασθενούς αλλά και σε αύξηση του κόστους θεραπείας. Για το λόγο αυτό, εκτελούνται συμπληρωματικές και περισσότερο ειδικές τεχνικές, με τη μαγνητική τομογραφία να παρουσιάζει την μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα. Το σπινθηρογράφημα οστών αν και έχει μεγάλη ακρίβεια, υστερεί σε ευαισθησία λόγω ψευδούς εμφάνισης θετικών αποτελεσμάτων, ενώ η αξονική τομογραφία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην απεικόνιση του κατάγματος κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο. Αναλυτικότερα, χάρη στη δυνατότητα επεξεργασίας εικόνων παρέχεται τρισδιάστατη και κατά συνέπεια ακριβής απεικόνιση του κατάγματος, παρέχοντας στο χειρουργό χρήσιμες πληροφορίες για το σχεδιασμό της χειρουργικής προσέγγισης. Τέλος, η υπερηχοτομογραφική εξέταση αν και έχει καλή ευαισθησία έχει και σοβαρούς περιορισμούς, με κυριότερο την εξάρτηση της από την εμπειρία του γιατρού ο οποίος την εκτελεί.

11. Βιβλιογραφία

1. Krestan CR, Nemec U, Nemec S (2011). Imaging of insufficiency fractures. In Seminars in musculoskeletal radiology (Vol. 15, No. 3, p. 198).
2. Rizer MK. Osteoporosis. Prim Care 2006; 33(4):943-951.
3. D'Elia G, Caracchini G, Cavalli L, Innocenti P (2009). Bone fragility and imaging techniques. Clinical cases in mineral and bone metabolism, 6(3):234.
4. Lorentzon M, Cummings SR (2015). Osteoporosis: the evolution of a diagnosis. Journal of internal medicine, 277(6):650-661.
5. Soles GL, Ferguson TA (2012). Fragility fractures of the pelvis. Curr Rev Musculoskelet Med 5:222-228.
6. William R. Hendee, Ph.D. E. Russell Ritenour, Ph.D (2002). Medical Imaging Physics Fourth Edition by Wiley-Liss, Inc., New York.
7. Carl A. Carlsson and Gudrun Alm Carlsson (1996). Basic physics of X-ray imaging Department of Medicine and Care.
8. Αλειφερόπουλος Δ. και Πάνου Θ. (2000). Ακτινογραφική Απεικόνιση Εκδόσεις Βήτα.
9. Sozanski T, Sokolska V, Gomulkiewicz M, Magdalan J, Trocha M, Bladowska J, Merwid-Lad A (2009). Filmless Radiology - Digital Radiography Systems Department of Radiology, Wroclaw Medical University, Poland.
10. Ter-Pogossian MM (1977). "Basic principles of computed axial tomography." Seminars in Nuclear Medicine, 7(2):109-27.
11. Greg Michael (2001). X-ray computed tomography. Phys Educ, 36 442. doi:10.1088/0031-9120/36/6/301.
12. Brink J, Helken J, Wang G, McEnery K, Schueter F, Vannier M (1994). Helical CT: Principles and Technical Considerations Radiographics.
13. Hendee WR (1989). Cross sectional medical imaging: a history. RadioGraphics 9(6):1155-80.
14. Αλειφερόπουλος Δ. και Καλλιβωκάς Στ. (2003). Αξονική Τομογραφία Ακτινοτεχνολογία Αρχές-Σύγχρονες Εφαρμογές εκδόσεις Λίτσας.
15. Franca C, Levin-Plotnik D, Sehgal V, Chen GTY, Ramsey RG (2000). Use of three-dimensional spiral computed tomography imaging for staging and surgical planning of Head and Neck Cancer J Digit Imaging 13 (Suppl 1):24-32.
16. Robert-Jan M. van Geuns, Wielopolski P., Hein G. de Bruin, Benno J. Rensing, Peter M.A. van Ooijen, Hulshoff M., Oudkerk M., and Pim J. de Feyter (1999). Basic Principles of Magnetic Resonance Imaging Progress in Cardiovascular Diseases, 42(2):149-156.
17. Smith J (2010). Hazards, Safety, and Anesthetic Considerations for Magnetic Resonance Imaging Elsevier Inc, 25(2):98-106.
18. Καραντάνας Α (1997). Μαγνητική Τομογραφία Φυσικές Αρχές, Ερμηνεία της Εικόνας Εκδόσεις Βήτα.
19. Catherine Westbrook (2004). MRI με μια ματιά Εκδόσεις Παρισιάνου ΑΕ.
20. Dempsey M, Condon B, Hadley D (2002). MRI Safety Review Seminars in Ultrasound, CT and MRI. Elsevier Inc, 23(5):392-401.
21. Johnson RP (1997). The role of bone imaging in orthopedic practice. Seminars in nuclear medicine, 27(4):386-389.
22. Brenner A, Koshy J, Morey J, Lin C, DiPoce J (2012). The Bone Scan Semin Nucl Med, 42(1):11-26.
23. Κανδαράκης Ι (2002). Φυσικές και τεχνολογικές αρχές πυρηνικής Ιατρικής 3η έκδοση Εκδόσεις ΕΛΛΗΝ.
24. Γώγου Λ. (1999). Μαθήματα Πυρηνικής Ιατρικής Εκδοσεις Σταμούλη Α.
25. Lutz H, & Buscarini E (2011). Manual of diagnostic ultrasound.
26. Aldrich JE (2007). Basic physics of ultrasound imaging. Critical care medicine, 35(5):131-137.
27. Feldman M, Katyal S, Blackwood M (2009). US artifacts RadioGraphics, (29):1179-1189.
28. Brian C. Lentle, Ian Hammond, Gregory B. Firth Roger A.L. Sutton (2014). Imaging of Osteoporotic Fractures on XR, CT, and MR Osteoporosis Imaging Curr Radiol Rep, 2(1):1-9.
29. Αλειφερόπουλος Δ. (2003). Οστά & Αρθρώσεις για τεχνολόγους ακτινολόγους Εκδόσεις Λίτσας.
30. Κουμαριανός Δ.(1999). Άτλας ακτινολογικών προβολών τόμος 1.
31. Κουμαριανος Δ.(1999). Άτλας ακτινολογικών προβολών τόμος 2.
32. Moeller (2003). MRI Parameters and Positioning © Thieme Medical Publishers.
33. Sharthanna H (2014). Review of essential understanding of ultrasound physics and equipment operation. World J Anesthesial, 3(1):12-17.
34. Bruno MA, Weissman BN, Kransdorf MJ, Adler R, Appel M, Beaman FD, Bernard SA, Fries IB, Khoury V, Mosher TJ, Roberts CC, Scharf SC, Tuite MJ, Ward RJ, Zoga AC, Expert Panel on Musculoskeletal Imaging (2013). ACR Appropriateness Criteria® acute hand and wrist trauma. [online publication]. Reston (VA): American College of Radiology 13 p.
35. Rubin DA, Weissman BN, Appel M, Arnold E, Bencardino JT, Fries IB, Hayes CW, Hochman MG, Jacobson JA, Luchs JS, Math KR, Murphey MD, Newman JS, Scharf SC, Small KM, Expert Panel on Musculoskeletal Imaging. ACR Appropriateness Criteria® chronic wrist pain. [online publication]. Reston (VA): American College of Radiology (ACR); 2012. 13 p.
36. JN, Daffner RH, Weissman BN, Bancroft L, Bennett DL, Blebea JS, Bruno MA, Fries IB, Jacobson JA, Luchs JS, Morrison WB, Resnik CS, Roberts CC, Schweitzer ME, Seeger LL, Stoller DW, Taljanovic MS, Expert Panel on Musculoskeletal Imaging. ACR Appropriateness Criteria® acute shoulder pain. [online publication]. Reston (VA): American College of Radiology (ACR); 2010. 7 p.
37. Davis PC, Wippold II FJ, Cornelius RS et al. (2011). «American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria – Low Back Pain» (PDF).
38. Kondo KL (2008). Osteoporotic vertebral compression fractures and vertebral augmentation. Seminars in interventional radiology 25(4):413 Thieme Medical Publishers.
39. Robert J. Ward, Barbara N. Weissman, Mark J. Kransdorf, Ronald Adler, Marc Appel, Laura W. Bancroft, Stephanie A. Bernard, Michael A. Bruno, Ian Blair Fries, William B. Morrison, Timothy J. Mosher, Catherine C. Roberts, Stephen C. Scharf, Michael J. Tuite, Adam C. Zoga, ACR Appropriateness Criteria Acute Hip Pain-Suspected Fracture, 11(2):114-120.
40. Bogost GA, Lizerbram EK, Crues JV 3rd (1995). MR imaging in evaluation of suspected hip fracture: frequency of unsuspected bone and soft-tissue injury. Radiology, 197(1):263-267.
41. Sankey RA, Turner J, Lee J, Healy J, Gibbons CE (2009). The use of MRI to detect occult fractures of the proximal femur: a study of 102 consecutive cases over a ten-year period. J Bone Joint Surg Br, 91(8):1064-1068.
42. Dunker D, Collin D, Gothlin JH, Geijer M (2012). High clinical utility of computed tomography compared to radiography in elderly patients with occult hip fracture after low-energy trauma. Emerg Radiol 19(2):135-139.
43. Quinn SF, McCarthy JL (1993). Prospective evaluation of patients with suspected hip fracture and indeterminate radiographs: use of T1-weighted MR images. Radiology 187(2):469-471.
44. Schultz E, Miller TT, Boruchov SD, Schmell EB, Toledano B (1999). Incomplete intertrochanteric fractures: imaging features and clinical management. Radiology, 211(1):237-240.
45. Cabarrus MC, Ambekar A, Lu Y, Link TM (2008). MRI and CT of insufficiency fractures of the pelvis and the proximal femur. AJR Am J Roentgenol, 191(4):995-1001.
46. Safran O, Goldman V, Applbaum Y, et al (2009). Posttraumatic painful hip: sonography as a screening test for occult hip fractures. J Ultrasound Med, 28(11):1447-1452.
47. Rubin SJ, Marquardt JD, Gottlieb RH, Meyers SP, Totterman SM, O'Mara RE (1998). Magnetic resonance imaging: a cost-effective alternative to bone scintigraphy in the evaluation of patients with suspected hip fractures. Skeletal Radiol, 27(4):199-204.
48. Chatha H, Ullah S, Cheema Z (2011). Review article: Magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnosis of occult proximal femur fractures. Journal of Orthopaedic Surgery, 19(1):99-103.
49. Ελληνική Ακτινολογική Εταιρεία (2011). Διαγνωστικά και Θεραπευτικά Πρωτόκολλα στην Ακτινολογία Εκδόσεις Καυκάς.

3 Φυσικοθεραπευτική παρέμβαση χρόνιου μυοσκελετικού πόνου

Χρήστος Λαγομιτζής

1. Γενικά στοιχεία για τον πόνο

1.1 Ιστορική αναδρομή

Ο πόνος αποτελεί μια άσχημη εμπειρία κατά την διάρκεια της ζωής των ανθρώπων. Στην αγγλική γλωσσά, η λέξη "pain" προέρχεται από την λατινική λέξη "poena". Οδηγίες για την παύση του πόνου, έχουν βρεθεί γραμμένες σε κομμάτια πηλού, τα όποια βρεθήκαν στον τάφο της βασίλισσας Shubad του Ουρ των Σουμερίων (3500 π.Χ.). Στην Δανία βρεθήκαν ιατρικές τσάντες, χειρουργικά εργαλεία και θεραπευτικά αντικείμενα, σε τάφους που χρονολογούνται το 500 π.Χ. [1].

Ο Ιπποκράτης (γεννημένος το 460 π.Χ.) θεωρείται να είναι ο πατέρας της Ιατρικής. Οι θεραπευτές οι οποίοι ακολουθούσαν την μέθοδο του Ιπποκράτη, απέδιδαν τις χρόνιες ασθένειες στην κακή ισορροπία ενός εκ των τεσσάρων χημικών ουσιών (του αίματος, της κίτρινης χολής, της μαύρης χολής και την φλεγμονής), ή στην ανισσόροπα των τεσσάρων κυρίων αντίθετων (ζεστού, κρύου, ξηρού και υγρού) και των τεσσάρων κυρίων στοιχείων (γη, νερό, αέρας και φωτιά).

Επίσης, τεχνικές όπως η μάλαξη, η έλξη και οι σπονδυλικοί χειρισμοί (πρώιμες μορφές Φυσικοθεραπείας), ανιχνεύονται πίσω στα χρονιά της εποχής του Ιπποκράτη. Η μελέτη της ανατομίας ανιχνεύεται στα χρονιά του Αριστοτέλη (γεννημένος το 384 π.Χ.) ο όποιος πίστευε ότι ο εγκέφαλος είναι ένα όργανο ψύξης το οποίο έχει σχεδιαστεί ώστε να ρυθμίζει την θερμική ενεργεία η όποια παράγεται από την δραστηριότητα της καρδιάς αλλά και να προκαλεί ύπνο.

Ο Ηρόφιλος (περίπου 320-250 π.Χ.) αφιέρωσε το ενδιαφέρον του στην ανατομία του εγκέφαλου και ήταν ο πρώτος ο όποιος αναγνώρισε τον εγκέφαλο και τα νευρά ως μια μονάδα. Αυτός και ο διάδοχος του, ο Ερασίστρατος διαχώρισαν τα νεύρα σε αισθητικά και κινητικά. Ο πόνος δεν είχε κάποια ιδιαίτερη σημασία και αντιμετωπίζονταν ως μια διαταραχή με ζεστό, κρύο, μάλαξη, διατροφή, ανάπαυση και άλλες τοπικές εφαρμογές.

Ο Descartes (1596-1650) θεωρείται υπεύθυνος για τον «δυισμό» δηλαδή για την αντίληψη του πλήρους διαχωρισμού μεταξύ του μυαλού και του σώματος. Αποτάθηκε της ιδέας των αισθητικών και κινητικών νευρών και αντί αυτού πίστευε ότι τα νευρά ήταν καλώδια τα όποια ένωναν τον εγκέφαλο με τους «πόρους» (νευρικές απολήξεις) του δέρματος και τους άλλους ιστούς [1].

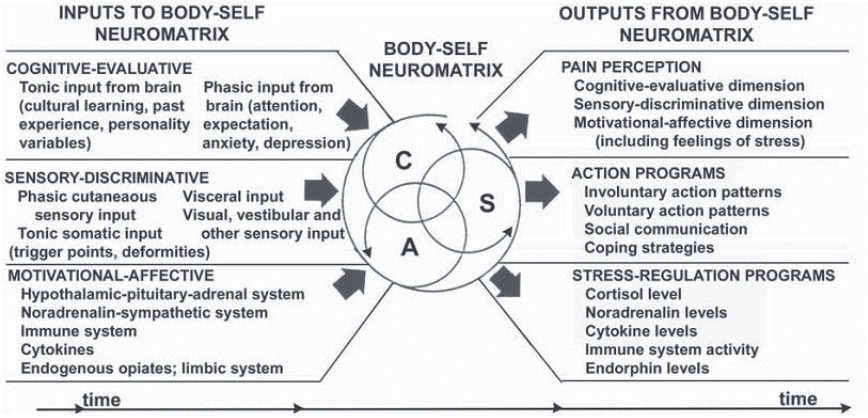
Επιβλέπων: Ε. Χρονόπουλος

1.2 Θεωρίες του πόνου

Πολλά θεωρητικά πλαίσια έχουν προταθεί ώστε να εξηγήσουν την φυσιολογική βάση του πόνου, αν και κανένα ακόμα δεν ερμηνεύει όλες τις πλευρές της αντίληψης του πόνου. Ένας αριθμός θεωριών έχουν αξιωθεί ώστε να περιγράψουν τους μηχανισμούς οι οποίοι υπόκεινται για την αντίληψη του πόνου. Αυτές οι θεωρίες χρονολογούνται πολλές δεκαετίες πίσω ακόμα και χιλιετίες. μερικές από αυτές είναι η θεωρια της Εντασης (Erb, 1874), η θεωρια της Ειδικότητας (Von Frey,1985), η θεωρία του Strong (Strong 1895), η θεωρια του Προτύπου, η θεωρία της Κεντρικής Άθροισης (Livingstone, 1943), η τέταρτη θεωρία του Πόνου (Hardy, Wolff και Goodell, 1940), η θεωρία της Αισθητικής Αλληλεπίδρασης (Noordenbos 1959). Το 1965 διατυπώθηκε από τους Melzack και Wall η θεωρία της πύλης του πόνου (Gate Control Theory, Melzack και Wall 1965).

Ο Melzack εισήγαγε μια θεωρία πόνου η όποια διέγειρε ιδιαίτερο ενδιαφέρον και διαμάχη και η όποια σαφώς βελτίωνε τις παλαιότερες θεωρίες του πόνου. Συμφώνα με την θεωρία αυτή, η διέγερση του πόνου, μεταφέρεται από μικρές, αργές ίνες οι οποίες εισέρχονται στα νωτιαίο κέρατα του νωτιαίου μυελού. Έπειτα άλλα κύτταρα μεταφέρουν τις ώσεις από τον νωτιαίο μυελό προς τον εγκέφαλο. Αυτά τα κύτταρα ονομάζονται Τ-κύτταρα. Τα Τ-κύτταρα μπορούν να εντοπιστούν σε ένα συγκεκριμένο σημείο του νωτιαίου μυελού, γνωστή και ως ζελατινώδης ουσία (Substantial Gelatinosa). Οι ίνες αυτές επιδρούν σε μικρότερες ίνες οι οποίες μεταφέρουν την διέγερση του πόνου. Σε κάποιες περιπτώσεις μπορούν να αναχαιτίσουν την επικοινωνία της διέγερσης, ενώ σε άλλες περιπτώσεις μπορούν να επιτρέπουν στην διέγερση να επικοινωνεί μέσα στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Για παράδειγμα, οι μεγάλες ίνες, μπορούν να απαγορέψουν τις ώσεις από τις μικρές ίνες οι οποίες επικοινωνούν με τον εγκέφαλο. Κατά αυτόν τον τρόπο, οι μεγάλες ίνες, δημιουργούν υποθετικά μια πύλη, οι οποίες ανοίγουν και κλείνουν το σύστημα στην διέγερση του πόνου. Συμφώνα με την θεωρία, η πύλη μπορεί κάποιες φορές να βάλλεται από μεγάλο αριθμό μικρών ενεργοποιημένων ινών. Με άλλα λόγια, όσο μεγαλύτερη είναι η διέγερση του πόνου, τόσο το λιγότερο είναι επαρκής η πύλη στο να εμποδίσει την επικοινωνία αυτής της πληροφορίας. Υπάρχουν 3 παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν το άνοιγμα και το κλείσιμο αυτής της πύλης:

1. Η ποσότητα ενεργοποίησης των ινών του πόνου. Η δραστηριότητα αυτών των ινών τείνουν να ανοίγουν την πύλη. Όσο πιο δυνατή είναι η επώδυνη διέγερση, τόσο πιο ενεργοποιημένες είναι οι ίνες πόνου.



Εικ. 1-1. Παράγοντες που συμβάλλουν στα πρότυπα δραστηριότητας που δημιουργούνται από την νευρωνική μήτρα του σώματος [4].

2. Η ποσότητα ενεργοποίησης σε άλλες περιφερικές ίνες. Οι ίνες οι οποίες μεταφέρουν πληροφορίες σχετικά με τα επιβλαβή ερεθίσματα ή ήπιου ερεθισμού, όπως είναι η αφή, η τριβή και το ελαφρύ ξύσιμο του δέρματος. Αυτές είναι ίνες μεγάλης διαμέτρου και ονομάζονται A-beta ίνες. Η δραστηριότητα αυτών των ινών τείνει να κλείνει την πύλη, αναχαιτίζοντας την αντίληψη του πόνου όταν υπάρχει διέγερση από ένα επώδυνο ερέθισμα. Αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει γιατί η ήπια μάλαξη ή η εφαρμογή θερμού σε επώδυνους μυς μειώνει τον πόνο.
3. Τα μηνύματα τα όποια κατέρχονται από τον εγκέφαλο. Οι νευρώνες στο εγκεφαλικό στέλεχος και τον φλοιό έχουν απαγωγά μονοπάτια προς τον νωτιαίο μυελό. Και οι ώσεις που στέλνουν μπορούν να ανοίγουν ή να κλείνουν την πύλη. Τα αποτελέσματα από κάποιες διαδικασίες του εγκεφάλου, όπως αυτά που προκύπτουν μετά από άγχος ή ενθουσιασμό, πιθανόν να έχουν ένα γενικότερο αντίκτυπο, ανοίγοντας ή κλείνοντας την πύλη για όλα τα μηνύματα από περιοχές του σώματος. Ωστόσο το αντίκτυπο της εγκεφαλικής επεξεργασίας μπορεί να είναι συγκεκριμένο, το οποίο να άφορα μόνο μερικά μηνύματα από συγκεκριμένες περιοχές του σώματος. Η ιδέα ότι οι ώσεις από τον εγκέφαλο επηρεάζουν τον μηχανισμό της πύλης βοηθού στην εξήγηση στο γιατί οι άνθρωποι οι οποίοι είναι υπνωτισμένοι ή περισπασμένοι μπορεί να μην παρατηρήσουν τον πόνο από έναν τραυματισμό [2].

Το βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο του πόνου, δηλώνει ότι ο πόνος δεν είναι απλά ένα νευροφυσιολογικό φαινόμενο, άλλα εμπλέκει κοινωνικούς και ψυχολογικούς παράγοντες. Επίσης σύφωνα με το μοντέλο αυτό, παράγοντες όπως είναι ο πολιτισμός, η οικογένεια, τα αλγοαισθητικά ερεθίσματα και το περιβάλλον επηρεάζουν την αντίληψη του πόνου και με αυτόν τον τρόπο επηρεάζουν τα συναισθήματα του ατόμου, τις συμπεριφορές και τα γνωσιακάχαρακτηριστικά του [2].

Πιο συγχρονα αναπτύχθηκε η Θεωρια της Νευρωνικής Μητρας (NEYROMATRIX THEORY). Η βασική αρχή της θεωρίας Neuromatrix, μας απομακρύνει από την Καρτεσιανή αντίληψη του πόνου ως μια αίσθηση που παράγεται από τραυματισμό, φλεγμονή, ή άλλη βλάβη των ιστών και θεμελιώνει την έννοια του πόνου ως μια πολυδιάστατη εμπειρία που παράγεται από πολλαπλές επιρροές. Αυτές οι επιρροές εξαρτώνται από την υπάρχουσα συναπτική αρχιτεκτονική και καθορίζονται από γενετικούς παράγοντες και αισθητηριακές «εμπειρίες» μέσα από το σώμα και από άλλες περιοχές του εγκεφάλου. Επίσης, γενετικές επιδράσεις στην συναπτική αρχιτεκτονική μπορούν να καθορίσουν ή να προδιαθέσουν προς την κατεύθυνση της ανάπτυξης ενός χρόνιου συνδρόμου πόνου [3].

Το συμπέρασμα είναι ότι έχουμε πλέον απομακρυνθεί από την ψυχοσωματική αντίληψη που θεωρεί ότι υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ της υπάρχουσας βλάβης και του πόνου. Η θεωρία Neuromatrix, η οποία τοποθετεί τη συμβολή και των νεύρο-ορμονικών μηχανισμών του στρες σε επίπεδο ίσης σημασίας με τους βιολογικούς μηχανισμούς των αισθήσεων μετάδοσης, έχει σημαντικές επιπτώσεις στην έρευνα και τη θεραπεία του πόνου [4].

Στην Εικόνα 1-1 συνοψίζονται οι παράγοντες που συμβάλλουν στα πρότυπα δραστηριότητας που δημιουργούνται από την νευρωνική μήτρα του σώματος, οι οποίοι αποτελούνται από αισθητηριακά, συναισθηματικά και γνωσιακά νεύρο-υποσύνολα. Τα πρότυπα εξερχόμενων αντιδράσεων από την νευρωνική μήτρα προκαλούν τις πολλαπλές διαστάσεις της εμπειρίας του πόνου καθώς και ταυτόχρονες ομοιοστατικέςκαι συμπεριφοριστικές αποκρίσεις (τροποποιημένο από Melzack 2001) [4].

Μια άμεση σύσταση είναι ότι οι διεπιστημονικές ομάδες μελέτης του πόνου θα πρέπει να επεκταθούν ώστε να περιλαμβάνουν και ειδικούς ενδοκρινολογίας και ανοσολογίας. Μια τέτοια ερευνητική συνεργασία μπορεί να οδηγήσει σε νέες ιδέες και

νέες στρατηγικές έρευνας, που μπορεί να αποκαλύψουν τους υποκειμενικούς μηχανισμούς του χρόνιου πόνου και να οδηγήσουν σε νέες θεραπείες για την ανακούφιση από τον χρόνιο πόνο [3].

1.3 Ορισμοί και ταξινομήσεις του πόνου

Οι McCaffery και Beebe (1989) όρισαν τον πόνο ως «οτιδήποτε βιώνει κάποιο άτομο, το οποίο υπάρχει οποτεδήποτε το αναφέρει». Ο ορισμός του πόνου ο όποιος αναπτύχτηκε από την Διεθνή Ένωση για την μελέτη του πόνου (International Association for the Study of Pain) όρισε τον πόνο ως **μια δυσάρεστη αισθητική και συναισθηματική εμπειρία, η όποια συνοδεύεται από μια πραγματική ή δυνητική βλάβη ιστού** (Merskey και Bogduk 1994). Και οι δυο ορισμοί δίνουν έμφαση στο ότι ο πόνος δεν απεικονίζεται σε κάποια ακτινογραφία ή σε κάποια μαγνητική τομογραφία ή σε εργαστηριακές εξετάσεις [1].

Άλλοι ορισμοί οι οποίοι είναι χρήσιμοι για την κατανόηση του χρόνιου πόνου είναι οι ακόλουθοι :

Αλλοδυνία: Αποτελεί μια κατάσταση κατά την όποια ένα φυσιολογικό μη επώδυνο ερέθισμα γίνεται αντιληπτό ως επώδυνο.

Υπεραλγησία: Αποτελεί κατάσταση κατά την όποια το άτομο αντιλαμβάνεται αυξημένη την ένταση ενός φυσιολογικού επώδυνου ερεθίσματος.

Υπεραισθησία: Κατάσταση κατά την όποια είναι αυξημένη η ευαισθησία σε κάποιο ερέθισμα.

Υποαλγησία: Κατάσταση κατά την όποια είναι μειωμένη η αντίδραση σε κάποιο φυσιολογικά επώδυνο ερέθισμα.

Δυσαισθησία: αποτελεί μια δυσάρεστη μη φυσιολογική αίσθηση, είτε αυτόματη είτε απρόκλητη.

Καυσαλγία: Αποτελεί ένα σύνδρομο παρατεταμένου καυστικού πόνου, αλλοδυνίας και υπερπαθείας έπειτα από νευρική βλάβη, συχνά σε συνδυασμό με αγγειοκινητικές δυσλειτουργίες και μετέπειτα τροφικές αλλαγές.

Ο **κεντρικός πόνος** (πόνος ο όποιος εντοπίζεται στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα) και ο **νευροπαθητικός πόνος** (πόνος ο όποιος οφείλεται σε ασθένεια ή τραυματισμό κάποιου νεύρου) αποτελούν τύπους πόνου οι οποίοι προκαλούνται από κάποια βλάβη ή δυσλειτουργία του νευρικού συστήματος. Η **νευραλγία** περιγράφει πόνο στην κατανομή κάποιου νεύρου ενώ ο όρος **νευροπάθεια** περιγράφει την διαταραχή της λειτουργιάς ή την παθολογική αλλαγή κάποιου νεύρου [1].

Δυο οροί οι οποίοι αποτελούν κλειδί για την κατανόηση της εμπειρίας του χρόνιου πόνου αποτελεί το **κατώφλι πόνου** (**Pain Threshold**) και η **αντοχή στον πόνο** (**Pain Tolerance**). Το κατώφλι πόνου αναφέρεται στο κατώτερο επίπεδο στο οποίο ένα ερέθισμα αναγνωρίζεται ως οδυνηρό από το άτομο που βιώνει το ερέθισμα (Merskey και Bogduk 1994). Το κατώφλι του πόνου φαίνεται να εξαρτάται περισσότερο σε σωματικούς παράγοντες από ότι η αντοχή στον πόνο. Η αντοχή στον πόνο, ωστόσο, έχει μια ευρύτερη μεταβλητότητα και επηρεάζεται από την προσωπικότητα του ατόμου, από τις αντιλήψεις του και από τις προηγούμενες επώδυνες εμπειρίες του, ενώ αποτελεί το ύψιστο επίπεδο πόνου το οποίο είναι κάποιος προετοιμασμένος να ανεχτεί (Merskey και Bogduk 1994) [1].

Ο Turk (1996) αναφέρθηκε στον χρόνιο δυσεπίλυτο πόνο ως «μια ετερογενή ομάδα προβλημάτων πόνου κατά την όποια ούτε η διάγνωση, ούτε η εντόπιση του πόνου, ούτε τα ιατρικά ευρήματα, μπορούν να αποτελέσουν μια εμφανή πηγή στόχων για την θεραπεία του». Τα άτομα με χρόνιο πόνο διαχωρίζονται συνήθως σε δυο μεγάλες κατηγορίες: στους ασθενείς με χρόνιο πόνο και στους ασθενείς με σύνδρομο χρόνιου πόνου. Στην πρώτη ομάδα ανήκουν οι ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίζουν καλώς τον πόνο τους και έχουν σχετικά ελάχιστη αναπηρία. Στην δεύτερη ομάδα ανήκουν οι ασθενείς οι οποίοι είναι πλήρως ανάπηροι λόγω του πόνου τους ενώ είναι απελπισμένοι και αβοήθητοι. Σε βασικό επίπεδο ο χρόνιος πόνος αποτελεί φαινόμενο του κεντρικού νευρικού συστήματος. Είτε αποτελεί την αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας των υποδοχέων (Perl 1993), είτε ο πόνος προκαλείται από μια πρωταρχική βλάβη ή δυσλειτουργία του κεντρικού ή περιφερικού νευρικού συστήματος (Merskey και Bogduk 1994), ή είτε είναι η διαστρέβλωση ενός μη επώδυνου περιφερικού μηνύματος (Crue και Pinsky 1984), ο χρόνιος πόνος δεν υπόκειται στα συνηθισμένα θεραπευτικά μέσα. Αυτός είναι και ένας λόγος όπου οι φυσικοθεραπευτές βρίσκουν ακατόρθωτη και δύσκολη την επιτυχημένη αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου. Στον χρόνιο πόνο, η αισθητική διαδικασία και τα ρυθμιστικά συστήματα πόνου μεταλλάσσονται (Bruehletal. 1999), και είναι πολύ πιθανό να προκύψει κεντρική ευαισθητοποίηση. Είναι περίπου σαν το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα να αναπτύσσει μια μνήμη για τον πόνο, όπως ακριβώς και η ικανότητα να κάνει κάποιος ποδήλατο, την όποια ποτέ δεν μπορεί να ξεχάσει [1].

1.4 Βιοψυχοκοινωνικά μοντέλα

Η θεωρία της πύλης του πόνου μορφοποίησε την φυσιολογική βάση του βιοψυχοκοινωνικού μοντέλου της ιατρικής. Το βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο βλέπει τον πόνο ως μια αλληλεπίδραση βιολογικών, ψυχολογικών και κοινωνικών φαινόμενων. Διάφορα βιοψυχοκοινωνικά μοντέλα πόνου, περιγράφτηκαν από αρκετούς ερευνητές, όπως το βιοψυχοκοινωνικό μοντελο του Nolan (Nolan's Model). Παρόμοιο μοντελο με αυτό του Nolan, αναπτύχτηκε και από τον Loeser (Loeser's Model), όπως περιγράφεται στην Εικόνα 1-2.

Ο πρώτος παράγοντας, η αλγοαισθητικότητα, είναι η αναζήτηση πιθανής βλάβης κάποιου ιστού, η όποια ενεργοποιεί συγκεκριμένους υποδοχείς στις Αδ και γ ινες, με τον πόνο (δεύτερος παράγοντας) να είναι η επακόλουθη γνωσιακή διάκριση του αλγοαισθητικού ερεθίσματος το οποίο μεταφέρεται μέσω του περιφερικού και κεντρικού νευρικού συστήμα-



Εικ. 1-2. Σχηματικό διάγραμμα με τους παράγοντες του πόνου. Μόνο ο πόνος θεωρείται μετρήσιμος και ορατός. *(Με άδεια από τον JD Loeser) [1].*



Εικ. 1-3. Το μοντέλο αποφυγής λόγω πόνου (Fear - Avoidance Model). *(Με άδεια από JWS Vlayen, SJ Linton) [1].*

τος. Η δυστυχία (suffering), ο τρίτος παράγοντας, αποτελεί μια αρνητική συναισθηματική απόκριση που προκύπτει λόγω του πόνου, της κατάθλιψης, του φόβου και άλλων γεγονότων. Η φαινομενική εκδήλωση του πόνου αποτελεί η συμπεριφορά απέναντι στον πόνο (Pain Behavior) (Loeser and Egan 1989) [1].

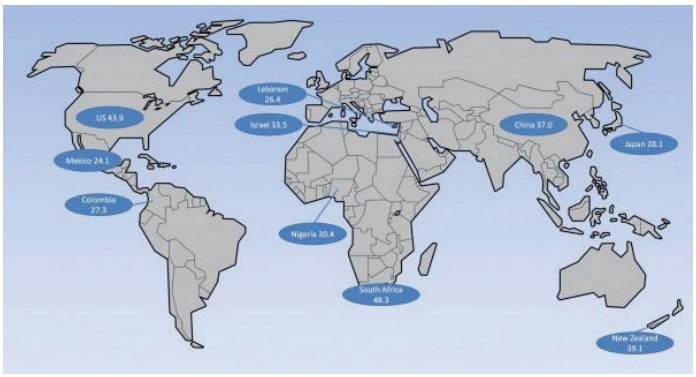
Ο Waddell επέκτεινε το μοντέλο του Loeser και ανέπτυξε το μοντέλο το οποίο δίνει έμφαση στην ασθένεια πάρα στην πάθηση. Ο όρος ασθένεια (illness) αναφέρεται στην εσωτερική, υποκειμενική εμπειρία του ατόμου το οποίο είναι ενήμερο ότι διακινδυνεύεται το προσωπικό του ευ ζην. Ο όρος ασθένεια επίσης αναφέρεται στον τρόπο που το άτομο αντιλαμβάνεται και ανταποκρίνεται στην εμπειρία του να είναι ασθενής. Η δυστυχία αποτελεί μια συναισθηματική διαταραχή ηοποίαπροκαλείται από συναισθηματική φόρτιση και χαρακτηρίζεται από συνδυασμό άγχους, και κατάθλιψη (Waddell et al. 1984). Οι συμπεριφορές της ασθενείας (Illness Behavior) μπορούννα αξιολογηθούνκλινικά ως «ορατή και δυνητικά μετρήσιμες ενέργειες οι οποίες καθοδηγούν τις εκφράσεις του ατόμου όσον αφορά την αντίληψη του για την διαταραχή της υγείας του» όπως π.χ. γκριμάτσες, προφύλαξη, τρίψιμο κ.λπ. (Waddell et al. 1984) [1].

Οι Vlayen et al. βάσισαν το γνωσιακόσυμπεριφοριστικό μοντελο του φόβου αποφυγής (Fear Avoidance) και του επανατραυματισμού πάνω στις εργασίες των Lethem et al. (1983), Philips (1987) και του Waddell (1993) όπως φαίνεται και στην Εικόνα 1-3.

Έκτος από τα βιοψυχοκοινωνικά μοντέλα, κατά το πέρασμα των χρόνων αναπτύχτηκαν και τα μοντέλα αναπηρίας, τα όποια δεν αναπτύχτηκαν ειδικά για τον πόνο, ωστόσο είναι πολύ σημαντικά για την φυσιοθεραπευτική αξιολόγηση και αντιμετώπιση. Όπως ορίστηκε από τον Nagi (1991), η αναπηρία αποτελεί ένα πρότυπο συμπεριφορών το οποίο εκδηλώνεται για ένα μακρύ χρονικό διάστημα, κατά την διάρκεια του όποιου το άτομο βιώνει λειτουργικούς περιορισμούς.

1.5 Επιδημιολογία χρόνιου μυοσκελετικού πόνου

Είναι πολύ δύσκολο να προσδιορίσεις την επιδημιολογία του πόνου λόγωτης αντικειμενικής φύσης των συμπτωμάτων και την έλλειψη ομοφωνίας για συγκεκριμένες διαγνώσεις και καταστάσεις [5]. Το ανθρώπινο είδος, μπορεί να βιώσει τον πόνο ως οξύ, χρόνια ή διακοπτόμενη κατάσταση ή συνδυασμό και των τριών [6]. Ειδικότερα, ο χρόνιος πόνος αποτελεί μια πολύπλοκη κατάσταση η όποια περιλαμβάνει σωματικούς, κοινωνικούς και ψυχολογικούς παράγοντες, που τελικά μπορούν να οδηγήσουν σε αναπηρία, έλλειψη ανεξαρτησίας και φτωχή ποιότητας ζωής [7]. Φαίνεται σαφές ότι υπάρχει ανάγκη από την Δημόσια Υγεία να αναφέρεται για τον πόνο ως μια



Εικ. 1-4. Συνήθεις καταστάσεις χρόνιου πόνου στις ανεπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες [10].

νόσο, πάρα ένα απλό σύμπτωμα [8], με σκοπό να παρέχει καλύτερες παρεμβάσεις για την διαχείριση και την πρόληψη του πόνου [9].

Φύλο

Οι ενήλικες γυναίκες δείχνουν μεγαλύτερη υπεροχή εμφάνισης σε καταστάσεις χρόνιου πόνου, η όποια συνδέεται με χαμηλότερο κατώφλι πόνου και αντοχής [11]. Επιπλέον, τα επεισόδια πόνου είναι περισσότερο συχνά και με μεγαλύτερη διάρκεια στις γυναίκες από ότι στους άνδρες [12]. Ωστόσο μεγαλύτερες ακόμα διαφορές παρατηρούνται στην εμφάνιση συνδρόμων χρόνιου πόνου [13].

Δεν υπάρχει σαφής σχέση μεταξύ ηλικίας και έναρξη των καταστάσεων πόνου, ωστόσο πάρει μεγάλη εμφάνιση χρόνιου πόνου στους ηλικιωμένους πληθυσμούς [14]. Πρόσφατες μελέτες έχουν βρει ότι ο πόνος παραμένει ένα εμφανές και σοβαρό πρόβλημα σε μεγαλύτερες ηλικίες, συμφώνα με τα παρακάτω δεδομένα που έχουν δημοσιευτεί: η εμφάνιση χρόνιου πόνου σε ηλικιωμένα άτομα (>65 ετών) τα όποια ζουν σε κοινότητες ποικίλλει από 25% σε 76% ενώ ο χρόνιος πόνος στους ηλικιωμένους που ζουν σε μονάδες φροντίδας ηλικιωμένων είναι πολύ μεγαλύτερος και ποικίλλει από 83% έως 93% [15].

1.6 Οικονομικό αντίκτυπο του πόνου

Είναι βέβαιο ότι ο πόνος όχι μόνοχειροτερεύει την ποιότητα ζωής των ατόμων που υποφέρουν, άλλα προκαλεί και οικονομική επιβάρυνση, τόσο για το κάθε άτομο ξεχωριστά, όσο και για το σύστημα υγείας και φροντίδας.

Το κόστος των ατόμων αποτελείται από άμεσα κόστη (π.χ. πληρωμές για ιατρική φροντίδα), άλλα και έμμεσα κόστη (π.χ. πληρωμές για δραστηριότητες που οι άνθρωποι δεν είναι ικανοί πλέον να εκτελέσουν) [16]. Ανάμεσα στα έμμεσα κόστη, η απώλεια εργασιακής παραγωγικότητας εμφανίζει την πλειονότητα του γενικότερου κόστους που σχετίζεται με οσφυαλγία. Έχει υπολογιστεί ότι άτομα με μέτριου ή σοβαρού βαθμού χρόνιο πόνο χάνουν 8 μέρες εργασίας κάθε 6 μήνες, και το 22% χάνει τουλάχιστον 10 εργασιακές ημέρες [17]. Στην Ευρώπη, και πιο συγκεκριμένα στο Βέλγιο το σύστημα υγείας ξόδεψε μεταξύ 83 και 164 δις ευρώ το 2004 ενώ στην Αγγλία το Εθνικό Σύστημα Υγείας δαπάνησε το 1998, 1 δις λίρες μονό για την περίπτωση της οσφυαλγίας [18].

2. Παθοφυσιολογία του πόνου

2.1 Γενικά στοιχεία

Ο πόνος από μονός του, όπως η χαρά και η ευχαρίστηση, ξεκινά εκ των έσω. Αποτελεί το τελικό αποτέλεσμα μιας κεντρικής διαδικασίας αισθητηριακών ερεθισμάτων. Οι αισθήσεις του οξέος πόνου συμβαίνουν όταν κάποιο ερέθισμα επαρκούς έντασης οδηγεί στην εκπόλωση των αλγουποδοχέων με υψηλό κατώφλι. Οι ώσεις οι οποίες ξεκινούν από την έκθεση στο ζεστό, σε χημικούς τραυματισμούς και σε μηχανικά ερεθίσματα μετατρέπονται σε ηλεκτρικά σήματα τα οποία μεταφέρονται στα νωτιαία κέρατα του νωτιαίου μυελού, όπου οι κύριοι νευρώνες σχηματίζουν συνάψεις με τους δευτερεύοντες νευρώνες οι οποίοι ανεβαίνουν προς το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Οι μικρές εμμύελες Αδ ινες μεταφερουν ακαριαία σήματα τα οποία μεταδίδουν την τοπογραφική προέλευση από ένα οξύ πόνο, ενώ οι αμύελες γ-ινες μεταφερουν αργά διάχυτα σήματα τα οποία μεταφέρουν αισθήσεις από καυστικό και αδρό άλγος. Φυσιολογικά, οι μεγάλες εμμύελες Αα και Αβ ινες, άγουν με μεγάλη ταχύτητα μη επώδυνα σήματα (π.χ. δονήσεις και αφή). Η σηματοδότηση μέσω αυτών των ινών μπορεί ενδεχομένως να διαταραχτεί κατά την διάρκεια μιας φλεγμονής η έπειτα από την επούλωση τραυματισμένων ιστών, οδηγώντας σε μη φυσιολογικές αισθήσεις πόνου [19].

Στα νωτιαία κέρατα της σπονδυλικής στήλης, οι κύριοι νευρώνες δημιουργούν συνάψεις με δευτερεύοντες νευρώνες και ενδιάμεσους νευρώνες οι οποίοι βρίσκονται σε διάφορα στρώματα των νωτιαίων κεράτων. Οι δευτερεύοντες νευρώνες με τα κυτταρικά σώματα τα οποία προέρχονται από τα στρώματα I και II είναι ειδικά για τα επώδυνα ερεθίσματα που έχουν μηχανική και θερμική προέλευση. Αυτοί

είναι και οι νευρώνες οι οποίοι αποτελούν την νεο-νωτιαιοθαλαμική περιοχή, η οποία μεταφέρει πληροφορίες σχετικά με την ένταση και την θέση προς τον φλοιό για την ταχύτερη δυνατή απόκριση [19].

Οι δευτερεύοντες νευρώνες των οποίων τα κυτταρικά σώματα βρίσκονται στην περιοχή V είναι γνωστοί και μη-συγκεκριμένοι, συγκλίνων, πολυρυθμιστικοί νευρώνες ή νευρώνες με μεγάλο εύρος δυναμικού λόγω του ότι μπορούν να ενεργοποιηθούν τόσο από ινες οι οποίες μεταφερουν επώδυνα ερεθίσματα μέσω απτικής, μυϊκής ή σπλαχνικής προέλευσης καθώς και από ινες οι οποίες μεταφέρουν μη επώδυνα ερεθίσματα. Αυτοί οι δευτερεύοντες νευρώνες σχηματίζουν την παλαιονωτιαιοθαλαμική περιοχή (Paleospinothalamic Tract), η οποία μεταφέρει ασαφείς πληροφορίες σχετικά με την θέση και πληροφορίες που δεν έχουν σχέση με την ένταση προς το δικτυωτό σχηματισμό, το εγκεφαλικό στέλεχος και στον μεσεγκέφαλο. Οι συναισθηματικές αποστρεφόμενες ποιότητες του πόνου γίνονται αντιληπτές έπειτα από την διαδικασία της σηματοδότησης η οποία λαμβάνεται από την παλαιό-νωτιαίο-θαλαμική περιοχή [19].

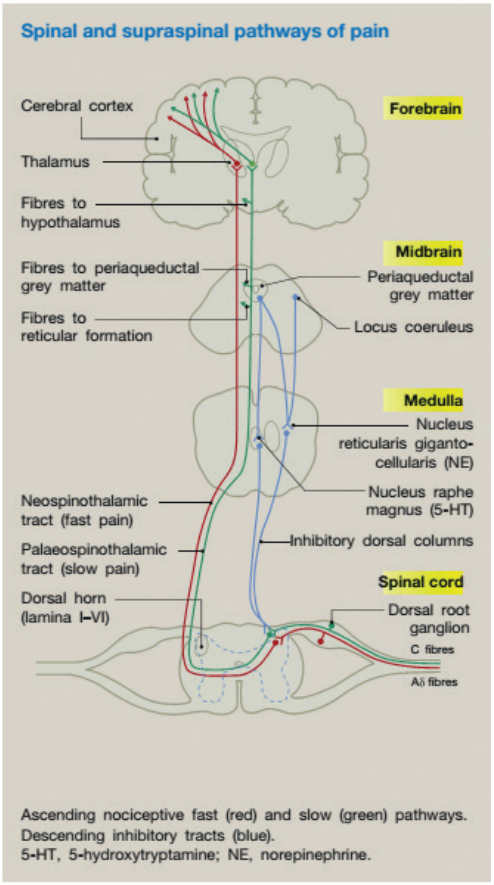
Η διαδικασία της αλγοαισθητικότητας συμβαίνει σε 4 φάσεις: μετατροπή (transduction), διαβίβαση (transmission), αντίληψη (perception) και τροποποίηση (modulation) [20].

1η φάση: μετατροπή

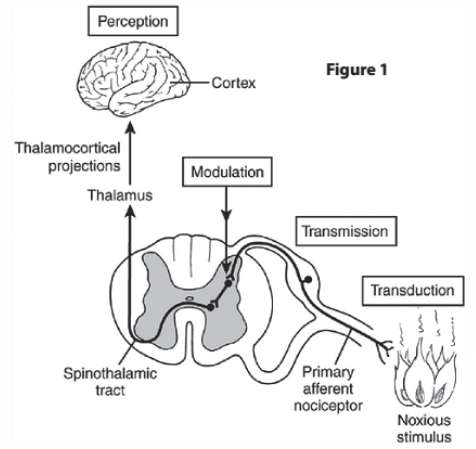
Η μετατροπή ξεκινά ιστους αλγουποδοχείς οι οποίοι εντοπίζονται στο δέρμα, στις αρθρώσεις και στα τοιχώματα των οργάνων. Οι αλγουποδοχείς χωρίζονται σε 4 κατηγορίες που περιλαμβάνουν θερμικούς, μηχανικούς, πολυρυθμιστικούς και ανενεργούς αλγουποδοχείς. Οι ανενεργοί αλγουποδοχείς είναι ελεύθερες νευρικές απολήξεις οι οποίοι αντιδρούν ελάχιστα σε όλα τα ερεθίσματα. Οι αλγουποδοχείς μετατρέπουν ένα επώδυνο ερέθισμα σε ηλεκτρικό δυναμικό, το οποίο αρχίζει όταν τα τραυματισμένα κύτταρα απελευθερώνουν ουσίες όπως είναι η βραδυκινίνη, ισταμίνες, προσταγλαδίνες, σεροτονίνη και την ουσία P. Η ουσία P απελευθερώνεται από τις τελικές απολήξεις συγκεκριμένων αισθητικών νεύρων που βρίσκονται στον εγκέφαλο και την σπονδυλική στήλη. Οι ουσίες αυτές δημιουργούν ένα δυναμικό, γνωστό και ως δυναμικό ενεργείας (δηλ. μια στιγμιαία αλλαγή στο ηλεκτρικό δυναμικό στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης αυξάνεται ραγδαία στο +40 mV και αμέσως μετά μειώνεται απότομα στο -90mV, έχοντας ως αποτέλεσμα μια νευρική ώση) [20].

2η φάση: διαβίβαση

Το δυναμικό ενεργείας συνεχίζει από εκεί που ξεκίνησε και μεταφέρεται κατά μήκος των αλγοαισθητικών αξόνων (δηλ. νευρικές ίνες) προς τα κυτταρικά σώματα των νωτιαίων γαγγλίων του νωτιαίου μυελού και από εκεί προς τις τελικές απολήξεις που βρίσκονται στανωτιαία κέρατα στην βάση του εγκεφάλου.



Εικ. 2-1. Γρήγορα (κόκκινα) και αργά (πράσινα) αλγοαισθητικά ανοδικά μονοπάτια. Καθοδικές περιοχές αναχαίτισης (μπλε χρώμα)[281].



Εικ. 2-2. Τα νευρωνικά γεγονότα τα οποία οδηγούν στην αντίληψη του πόνου [20].

Ένα δυναμικό ενεργείας δημιουργεί μια εκπόλωση. Το γεγονός της εκδήλωσης ακολουθείένα συνακόλουθο μονοπάτι, κατά το οποίο ιόντα καλίου εξέρχονται από το κύτταρο ενώ ιόντα νάτριου εισέρχονται σε αυτό, μεταβάλωντας την κυτταρική πολικότητα

του κυττάρου οδηγώντας στην αγωγιμότητα του σήματος. Στην περίπτωση του πόνου, τα νευρικά κύτταρα επικοινωνούν αυτήν την ώση κατά μήκος των νευρικών μονοπατιών, και η διαδικασία αυτή της νευρικής επικοινωνίας επαναλαμβάνεται μέχρι η ώση να φτάσει στον εγκέφαλο. Χρειάζονται μονό ελάχιστα microsec ώστε να διαβιβαστεί το σήμα του πόνου από την περιοχή του τραυματισμού προς τον εγκέφαλο, όπου γίνεται αντιληπτή η αίσθηση του πόνου [20].

3η φάση: αντίληψη

Όταν ο πόνος γίνεται αντιληπτός, οι ηλεκτρικές ώσεις προκαλούν στις τελικές απολήξεις των αλγουποδοχέων την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών, διεγείροντας την μετάδοση του σήματος κατά μήκος των συνάψεων στους νευρώνες των νωτιαίων κεράτων. Οι νευροδιαβιβαστές αποτελούν χημικές ουσίες που επικοινωνούν τα σήματα κατά μήκος των συνάψεων, από τον έναν νευρώνα ή τον εγκέφαλο προς έναν άλλον νευρώνα. Το μήνυμα που διαβιβάζεται από τους νευρώνες των νωτιαίων κεράτων έπειτα μεταφέρεται μέσω του ανοδικού αλγοαισθητικού μονοπατιού προς τους υψηλότερους άξονες του εγκεφάλου, στο σημείο δηλαδή που γίνεται αντιληπτός ο πόνος. Η διαδικασία της αντίληψης, ερμηνεύει περαιτέρω το σήμα του πόνου σε συγκεκριμένες αισθήσεις όπως π.χ. οξύς πόνος, καυστικός πόνος ή πόνος πίεσης [20].

4η φάση: τροποποίηση

Οι δομές που βρίσκονται στην περιοχή των νωτιαίων κεράτων του νωτιαίου μυελού τροποποιούν τις ανοδικές αλγοαισθητικές διαβιβάσεις. Οι νευρώνες οι οποίοι βρίσκονται στο κατώτερο εγκεφαλικό στέλεχος ρυθμίζουν αυτήν την τροποποίηση. Κατά την διάρκεια της διαδικασίας της τροποποίησης, οι αλγοαισθητικές ώσεις μεταφέρονται μέσω των προεξοχών των νωτιαίων κεράτων στον νωτιαίο μυελό. Έπειτα, ο νωτιαίος μυελός απελευθερώνει ουσίες όπως είναι η σεροτονίνη (5HT), ενδογενή οπιοειδή (π.χ. ενγκεφαλίνες και ενδορφίνες) και νορεπινεφρίνη. Αυτή η διαδικασία της τροποποίησης, η οποία καταλήγει στην απελευθέρωση αυτών των ουσιών, εξυπηρετεί στην μείωση της υπορύθμισης (downregulate) της απόκρισης του πόνου. Για παράδειγμα, όταν ένα άτομο βιώνει για πρώτη φορά έναν τραυματισμό όπως ένα κόψιμο ή κάψιμο, υπάρχει η ενδιάμεση αίσθηση του έντονου πόνου που γρήγορα τροποποιείται σε μια πιο διαχειρίσιμη αίσθηση. Σε περιπτώσεις υπερβολικής ιστικής καταστροφής και τραύματος, η τροποποίηση αποτελεί έναν ανεπαρκή μηχανισμό για τον έλεγχο του πόνου [20].

Η διαδικασίες οι όποιες ενεργούν ώστε να διευκολύνουν την απάντηση στον πόνο ή να αναστείλουν την μετατροπή ή την διαβίβαση, επομένως διακόπτοντας ή ελαχιστοποιώντας την αντίληψη του πόνου, είναι γνώστες ως διευκόλυνση (**facilitation**) και αναχαίτιση (**inhibition**) [20].

2.2 Ευαισθητοποίηση του πόνου

Ανάλογα με τον τύπο της αλγοαισθητικής σηματοδότησης και της ιστικής βλάβης, η ευαισθητοποίηση ενδεχομένως να οδηγήσει σε αύξηση της ευαισθησίας στον πόνο. Η ευαισθητοποίηση μπορεί να συμβεί περιφερικά στο σημείο ανίχνευσης του ερεθίσματος αλλά και κεντρικά μέσω αυξημένης ευαισθησίας των δευτερευόντων νευρώνων στα νωτιαία κέρατα. Οι αλλαγές στο νευρικό περιβάλλον μπορεί να συμβούν πολλές φόρες και σε πολλαπλά επίπεδα. Η ευαισθητοποίηση μπορεί να προέρχεται από την λειτουργική αλλαγή των μορίων που εμπλέκονται στην αντίληψη του πόνου, στην μετατροπή και στην μεταβίβαση (π.χ. φωσφορυλίωση ενός διαύλου ιόντων, οδηγώντας σε μείωση στο κατώφλι ενεργοποίησης) ή από την πλαστικότητα των δομών(π.χ. αυξημένος αριθμός των συνάψεων στην σπονδυλική στήλη) [19].

2.2.1 Περιφερική ευαισθητοποίηση

Έως σήμερα, έχουν διακριθεί αρκετοί μηχανισμοί οι οποίοι οδηγούν σε περιφερική ευαισθητοποίηση. Η σηματοδότηση κατά την χρονιά φλεγμονή οδηγεί σε μείωση στο κατώφλι ενεργοποίησης και σε αυξημένη αντίδραση των περιφερικών κυρίων κεντρομόλων νευρώνων, προκαλώντας αλλοδυνία, ενώ τα φυσιολογικά αβλαβή ερεθίσματα γίνονται αντιληπτά ως επώδυνα καθώς και υπεραλγησία, η οποία χαρακτηρίζεται από τα επώδυνα ερεθίσματα τα οποία οδηγούν σε αυξημένο επίπεδο αντίληψης του πόνου για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε σχέση με την κατάσταση μη ευαισθητοποίησης. Η ενεργοποίηση πρωτεϊνικών κινασών από μεταβοτροπικούς υποδοχείς (π.χ. Η ενεργοποίηση του ATP από τους υποδοχείς P2Y και η ενεργοποίηση βραδυκινίνης από τους υποδοχείς B2), καταλύει τον καταρράκτη της φωσφορυλίωσης. Η φωσφορυλίωση των δίαυλων νατρίου-καλίου ελαχιστοποιεί το δυναμικό ενεργείας και αυξάνει το εσωτερικό δυναμικό, ενώ η ενεργοποίηση του καταρράκτη ενζύμων ενεργοποιεί την διαδοχική σηματοδότηση της φλεγμονής. Η ενεργοποίηση των περιφερικών υποδοχέων, αυξάνει επίσης την απελευθέρωση νευροπεπτιδίων (π.χ. ουσίας P και χολοκυστοκινίνης η οποία με την σειρά της προκαλεί περαιτέρω ενεργοποίηση των μονοπατιών φλεγμονής. Η απελευθέρωση νευροτροφικών παραγόντων και η ενεργοποίηση δευτερευόντων συστημάτων σηματοδότησης μπορεί να αλλάξει την έκφραση διαφόρων παραγόντων όσον αφορά την έκφραση στην σηματοδότηση των μονοπατιών του πόνου. Τόσο η μείωση στους παράγοντες αναχαίτισης των μονοπατιών και η αύξηση στους παράγοντες διέγερσης έχει εμπλακεί στην υπερευαισθητοποίηση του περιφερικού πόνου σε ζωικά μοντέλα. Τα ΜΣΑΦ, μέσω της ικανότητας τους να αναχαιτίζουν τον σχηματισμό φλεγμονώδων διαμεσολαβητών στο μονοπάτι του αραχιδινικού οξέος, συχνά παίζουν σημαντικό ρόλο στην διαχείριση της περιφερικής ευαισθητοποίησης του πόνου [19].

2.2.2 Κεντρική ευαισθητοποίηση

Η ευαισθητοποίηση η οποία συμβαίνει στο επίπεδο των κεράτων του νωτιαίου μυελού και στο επίπεδο της κεντρική επεξεργασίας είναι γνωστή και ως δευτερεύων ή κεντρική ευαισθητοποίηση. Όπως η περιφερική, η κεντρική ευαισθητοποίηση ενδεχομένως να έχει ως αποτέλεσμα αλλοδυνία και υπεραλγησία. Αν και υπάρχει μερική επικάλυψη στα περιφερικά και στακεντρικά μονοπάτια που οδηγούν σε ευαισθητοποίηση, η διαβίβαση στις συνάψεις του νωτιαίου μυελού τροποποιείται τόσο από τοπικούς ενδιάμεσους νευρώνες, από προεξοχές που κατέρχονται από το εγκεφαλικό στέλεχος στα νωτιαία κέρατα [19].

2.3 Αναχαίτιση του πόνου και καθοδικά συστήματα

Η αναχαίτιση της αλγοαισθητικότητας, όπως και οι άλλες διαδικασίες στο νευρικό σύστημα, εξαρτάται από αλληλεπιδράσεις μεταξύ των νευρώνων, που επηρεάζουν ο ένας τον άλλον με την έκκριση διαφόρων ουσιών όπως η ουσία P, χολοκυστοκινίνης και άλλων νευροπεπτιδίων, ενδορφινών, ενγκεφαλινών, δινορφινών, νοραδρενεργικών ουσιών, σεροτονίνης, γ-αμινοβουτυρικού οξύ, ακετυλοχολίνης κ.λπ. Η αλγοαισθητικότητα εξαρτάται από το σημείο που αυτές οι ουσίες απελευθερώνονται και από την ποσότητα τους. Γενικά η αλγοαισθητικότητα, επεξεργάζεται και επηρεάζεται σε διάφορα επίπεδα, ξεκινώντας από την περιφέρεια [1].

Στην περιφέρεια, κατά την διάρκεια μιας φλεγμονής, οι κυρίες αισθητικές κεντρομόλεςνευρικές απολήξεις, εκτίθενται στην απελευθέρωση ενδογενών οπιούχων πεπτιδίων. Αυτά τα πεπτίδια, απελευθερώνονται τόσο τοπικά, από τα κύτταρα που συγκεντρώνονται στο σημείο της φλεγμονής, άλλα και συστημικάαπό τα επινεφρίδια και τους βλεννογόνους αδένες (Stein 1995). Χρειάζεται μια φλεγμονώδης κατάσταση ώστε να δώσει την ικανότητα στις οπιούχες ουσίες να δράσουν για την περιφερική αντί-αλγοαισθητική αποτελεσματικότητα, και το αναχαιτιστικό αποτέλεσμα αυτών των οπιούχων πιθανόν να διευκολύνεται από την αυξημένη έκφραση οπιούχων υποδοχέων κατά την διάρκεια της φλεγμονής στους κύριους κεντρομόλους νευρώνες. Έτσι, το πρότυπο δραστηριότητας των κεντρομόλων νευρώνων δημιουργείται δυναμικά κάθε φορά πριν φτάσουν στον νωτιαίο μυελό (Reichling και Gold 1996) [1].

Το 1965 οι Melzack και Wall εισήγαγαν την θεωρία της πύλης του πόνου (**gate control theory**). Συμφώνα με αυτήν την θεωρία: 1) η ζελατινώδης ουσία στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού λειτούργει σαν ένα σύστημα πύλης έλεγχου που τροποποιεί τα κεντρομόλα πρότυπα πριν αυτά επηρεάσουν τα κύτταρα της κεντρικής διαβίβασης και 2) τα κύτταρα διαβίβασης ενεργοποιούν νευρικούς μηχανισμούς που αποτελούν το σύστημα ενεργείας που είναι υπεύθυνο για την αντίδραση και την αντίληψη. Συμφώνα με αυτήν την θεωρία το άνοιγμα και το κλείσιμο της πύλης καθορίζονταν από την σχετική συνεισφορά των Αδ και γ-ινών από την μια πλευρά, και των Αδ ινών από την άλλη πλευρά. Με λίγα λόγια κατά την θεωρία αυτή η διέγερση των μεγάλων εμμύελων ινών (Α-δέλτα) σταματούν κατά κάποιο τρόπο την λειτουργία της πύλης και με αυτό τον τρόπο εμποδίζουν τα επώδυνα ερεθίσματα να μεταδοθούν μέσω των ινών C (φτωχές σε μυελίνη) [1].

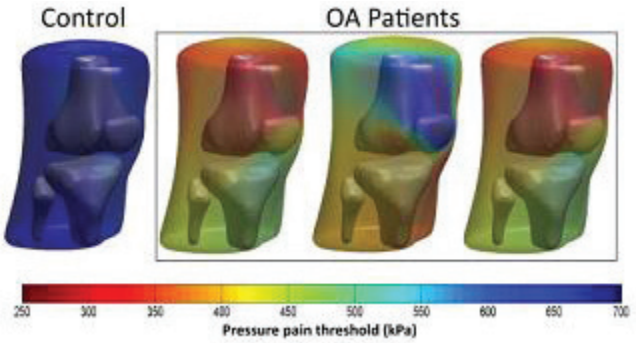
2.4 Βασικές απόψεις για τον οστικό πόνο

Ο οστικός πόνος εμφανίζεται πολύ συχνά στους ασθενείς και είναι ιδιαίτερα δύσκολο να αντιμετωπιστεί. Μια συνήθης διαταραχή των οστών είναι η οστεοπόρωση η όποια οδηγεί σε μείωση της πυκνότητας και ευθραυστότητα των οστών και επομένως σε οστικό πόνο. Οι ασθενείς με καρκίνο και μεταστάσεις στα οστά τους, υποφέρουν από οστικό πόνο, και ζωικά μοντέλα έχουν αναπτυχτεί ώστε να σκιαγραφήσουν τους υποκείμενους μηχανισμούς πόνου και να βοηθήσουν στην ανάπτυξη καινούργιων και πιο βέλτιστων τρόπων αντιμετώπισης [21].

Η υποκείμενη προέλευση του οστικού πόνου δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητή τόσο στις ζωικές όσο και ανθρωπινές μελέτες. Ο Kellgren μελέτησε την ευαισθησία των ιστών στον πόνο, ανοίγοντας τρύπες σε ανθρώπινα οστά και βρήκε ότι αυτό δεν προκάλεσε πόνο όταν γινόταν αναισθητοποίηση στο περιόστεο. Το περιόστεο νευρώνεται από αμύελες αλγοαισθητικές κεντρομόλες ίνες, και το ερέθισμα πίεσης φαίνεται ικανό στο να διεγείρει αυτές τις ίνες. Ζωικές μελέτες δείχνουν ότι οι δ-οπιούχοι υποδοχείς οι οποίοι βρίσκονται σε αυτές τις περιφερικές απολήξεις και παίζουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της αλγοαισθητικότητας στα οστά. Η πληροφορία αυτή μπορεί να οδηγήσει ώστε να σχεδιαστούν καλύτεροι τρόποι διαχείρισης για τον οστικό πόνο. Η ευαισθησία του περιόστεου στον πόνο δεν έχει διερευνηθεί πλήρως, αν και οι εγχύσεις υπερτονικού αλατούχου διαλύματος γύρω από το περιόστεο μπορεί να προκαλέσει περισσότερο πόνο από ότι οι ενδομυϊκές ενέσεις [21].

2.5 Βασικές απόψεις για τον αρθρικό πόνο

Ο αρθρικός πόνος αποτελεί μείζων κλινικό πρόβλημα. Οι φλεγμονώδεις νόσοι των αρθρώσεων (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα) αποτελούν τους κυριότερους λογούς για αρθρικό πόνο σε νεαρότερες ηλικίες, αν και η οστεοαρθρίτιδα είναι πιο κυρίαρχη στους ηλικιωμένους. Η οστεοαρθρίτιδα αποτελεί μια από τις πιο συνηθισμένες νόσους παγκοσμίως, και η κυριότερη πηγή πόνου προέρχεται από τους αλγοααισθητικούς υποδοχείς στην επιφάνεια του τραυματισμένου οστού και στις αρθρικές δομές. Ο πόνος λόγω οστεοαρθρίτιδας φυσιολογικά είναι εντοπισμένος άλλα μπορεί να είναι και αναφερόμενος (π.χ. αίσθηση πόνου στο γόνατο λόγωοστεοαρθρίτιδας στο ισχίο) [21].



Εικ. 2-3. Χαρτογράφηση της ευαισθησίας πίεσης πόνου. Το κατώφλι πόνου εκ πιέσεωςαξιολογείται σε διάφορα σημεία του γόνατου σε υγιές γόνατο και σε τρία διαφορετικά γόνατα ασθενών με οστεοαρθρίτιδα [21].

Οι περισσότερος βασικές πληροφορίες πάνω στην νευροφυσιολογία του αρθρικού πόνου προέρχεται από τα μοντέλα φλεγμονής. Υπάρχουν άμεσα ζωικά μοντέλα για την οστεοαρθρίτιδα ωστόσο δεν μπορούν να ερμηνευτούν πλήρως για τους ανθρώπους. Ένα μοντέλο το οποίο βασίζεται σε ενέσεις υπερτονικού αλατούχου διαλύματος μέσα στο στρώμα λίπους της επιγονατίδας του γόνατος μιμείται εν μέρει τα χαρακτηριστικά του οστεοαρθριτικού πόνου και αποτελεί ίσως το καλύτερο μοντέλο. Τα συνεχή και έντονα αλγοαισθητικά μηνύματα από τον τραυματισμένο λόγω οστεοαρθρίτιδας γόνατο, ενδεχομένως να οδηγεί σε κεντρική ευαισθητοποίηση όπως έχουν δείξει ζωικές μελέτες. Η διαταραχή της καθοδικής αναχαίτισης χαμηλώνει το κατώφλι διέγερσης στους νευρώνες του νωτιαίου μυελού στα εισερχόμενα αρθρικά αλγοαισθητικά μηνύματα και αυξάνει την περιοχή των υποδοχέων των νευρώνων [21].

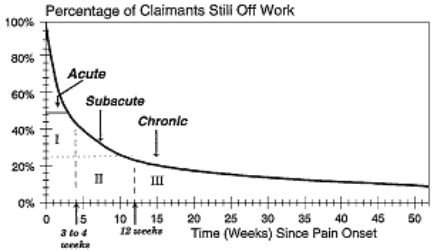
Το ξεχωριστό χαρακτηριστικό στην νόσο της οστεοαρθρίτιδας είναι η εκφύλιση του αρθρικού χονδρού και η στένωση του αρθρικού διαστήματος. Οι περιφερικοί αλγουποδοχείς, ενδεχομένως να ευαισθητοποιούνται από την φλεγμονή στο αρθρικό υγρό και το τραυματισμένο υποχόνδριο οστό, και συχνά υπάρχει μια ασυμφωνία μεταξύ της βλάβης της άρθρωσης και των συμπτωμάτων του πόνου. Οι αρθρικές κεντρομόλος ίνες περιλαμβάνουν A-beta, A-delta και C-ίνες. Οι απολήξεις των A-beta ινών ανευρίσκονται στους συνδέσμους και στον ινώδη θύλακα. Οι C-΄Ινες ανευρίσκονται σε όλες τις δομές της άρθρωσης εκτός από τον φυσιολογικό χονδρό. Μια ιδιαίτερη ομάδα C-ινών (ανενεργοί αλγουποδοχείς-SilentNociceptors) δεν αντιδρούν σε επώδυνα μηχανικά ερεθίσματα κάτω από φυσιολογικές καταστάσεις πάρα μονό έπειτα από καταστάσεις συνεχούς φλεγμονής [21].

Πρόσφατα, μια καινούρια τεχνολογία χαρτογράφησης του αρθρικού πόνου έχει αναπτυχτεί περαιτέρω οπού το κατώφλι πόνου λόγω πίεσης αξιολογούνται από πολλά σημεία στην άρθρωση του γόνατος, όπως φαίνεται στην Εικόνα 2-3.

2.6 Βασικές απόψεις για τον μυϊκό πόνο

Οι μικρής διαμέτρου αισθητικές ινες πρέπει να ενεργοποιηθούν έτσι ώστε να προκαλέσουν πόνο από τους μυς. Αυτές οι ινες είναι λεπτές εμμύελες (Αδ ινες ή ινες ομάδας III) ή αμύελες (ινες ομάδας IV ή γ ινες). Οι νευρικές ινες της ομάδας IV θεωρούνται ότι καταλήγουν αποκλειστικά στις ελεύθερες νευρικές απολήξεις, ενώ οι ινες της ομάδας III καταλήγουν τόσο σε ελεύθερες νευρικές απολήξεις όσο και σε μυϊκούς υποδοχείς. Οι ελεύθερες νευρικές απολήξεις στους σκελετικούς μυς (οι οποίες περιλαμβάνουν όλους τους αλγουποδοχείς) τυπικά καταλήγουν στα εξωτερικά τοιχώματα των αρτηριών. Η αξιοσημείωτη ευαισθησία των ελεύθερων νευρικών απολήξεων στα χημικά ερεθίσματα, ιδιαίτερα αυτών που συνοδεύονται από διαταραχές στην μικροκυκλοφορία, μπορεί να σχετίζονται με την εντόπιση τους στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων(Mens και Simons 2001). Οι μυϊκές ινες, φυσιολογικά, δεν εφοδιάζονται με ελεύθερες νευρικές απολήξεις, γεγονός που εξηγεί την κλινική παρατήρηση ότι ο θάνατος των μυϊκών κυττάρων φυσιολογικά δεν είναι επώδυνος (Mense 2001). Οι μυϊκοί αλγοϋποδοχείς ενεργοποιούνται από την χημική διέγερση αλγογόνων ουσιών όπως είναι η βραδυκινίνη, η σεροτονίνη, οι προσταγλαδίνες και η μεγάλη συγκέντρωση ιόντων καλίου, οι οποίοι μπορούν να προκαλούν ή όχι ευαισθητοποίηση. Οι αλγοϋποδοχείς μπορεί να παρουσιάζουν μια προτίμηση στην ευαισθητοποίηση από μηχανικά ερεθίσματα, όπως είναι οι συσπάσεις των μυών και οι διατάσεις ή και τα δυο. Τα αβλαβή ερεθίσματα, σε καταστάσεις φλεγμονής, μετατρέπονται σε επώδυνα. Το γεγονός αυτό εξηγεί την τοπική ευαισθησία και τον πόνο στις κινήσεις όταν παρατηρείται φλεγμονή σε κάποιον μυ [1].

Επιπλέον σε δυνάμεις που αγγίζουν το 20-30% της μεγίστης εκούσιας σύσπασης, η ροη του αίματος αυξάνεται κατά την διάρκεια της δραστηριότητας και αυξάνεται περαιτέρω μετά το τέλος της σύσπασης. Σε δυνάμεις οι οποίες ξεπερνούν το 30% της μεγίστης εκούσιας σύσπασης, υπάρχει μια μείωση της ροής του αίματος, και στο 70% της μεγίστης



Εικ. 3-1. Οι τρείς φάσεις του πόνου σε περιπτώσεις οσφυαλγίας [1].

εκούσιας σύσπασης η ροη του αίματος διακόπτεται εντελώς (Astrand και Rodahl 1986). Η αύξηση ή η πτώση στην τάση του οξυγόνου, οδηγεί σε αυξημένη εκπλήρωση των μυϊκών αλγουποδοχέων, όπως και στην διαδικασία της φλεγμονής, και θεωρείται να αποτελεί παράγοντα ευαισθητοποίησης των αλγουποδοχέων (Mense 2001) [1].

3. Χρονιότητα

3.1 Διαφορές οξύ-χρόνιου πόνου και παθοφυσιολογία χρονιότητας του πόνου

Ο πόνος συνήθως διακρίνεται σε οξύ και χρόνιο ανάλογα με το χρονικό διάστημα που διαρκεί. Ο οξύς πόνος συνεπάγεται μια επώδυνη κατάσταση με γρήγορη έναρξη και με μικρή διάρκεια ενώ ο χρόνιος πόνος αναφέρεται σε μια επώδυνη κατάσταση που επιμένει πάρα τον φυσιολογικό χρόνο επούλωσης. Η μετάβαση από τον οξύ στον χρόνιο πόνο αποτελεί μια οντότητα που συνδέεται με μεγάλη επιβάρυνση στα συστήματα υγείας [22].

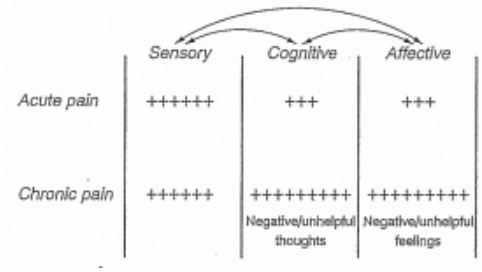
Ο χρόνιος πόνος είναι ο πόνος ο οποίος διαρκεί για παραπάνω από 3 έως 6 μήνες. Η επιτυχής διαχείριση του πόνου στο οξύ στάδιο θεωρείται απαραίτητη ώστε να αποφευχθεί η μετάπτωση στον χρόνιο πόνο, ο οποίος έχει σημαντική κοινωνική και οικονομική επιβάρυνση. Η επιβάρυνση του χρόνιου μυοσκελετικού πόνου συχνά υποτιμάται καθώς έχει σημαντικά αρνητικό αντίκτυπο στο άτομο που τον βιώνει, στην οικογένεια και στην κοινωνία λόγω της παρατεταμένης αναπηρίας. Οι καταστάσεις χρόνιου μυοσκελετικού πόνου αποτελούν μερικές από τις πιο συνηθισμένες αιτίες μακροχρόνιας αναπηρίας [23].

Οι άνθρωποι ποικίλλουν στην δυνατότητα και την πιθανότητα ανάπτυξης χρόνιου πόνου. Ένας συνδυασμός συμπεριφορών, αντιλήψεων και συναισθημάτων ενδεχομένως να εμπλέκονται στην μετάβαση από το οξύ στο χρόνιο στάδιο του πόνου. Εάν ο πόνος δεν υποχωρεί με το πέρασμα του χρόνου, ή εάν υπάρχουν επαναλαμβανόμενα επεισόδια πόνου, τότε ενδεχομένως να αναπτύσσεται χρόνιος πόνος. Είναι σημαντική η διάκριση των ατόμων με οξύ πόνο τα όποια βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιου πόνου ώστε να παρεμβαίνουμε πρώιμα για την πρόληψη του [23].Τα αποτελέσματα πολλών μελετών, καταλήγουν ότι οι μεγαλύτερης σοβαρότητας καταστασεις με οξύ πόνο διαφοροποιούν τους ασθενείς με οξύ πόνο που αναπτύσσουν χρόνιο πόνο από τους ασθενείς με οξύ πόνο οι όποιοι εν τέλει θεραπεύονται. Στον μεγαλύτερης σοβαρότητας οξύ πόνο, ως παράγοντες κίνδυνου προστίθεται και οι βιοϊατρικου παράγοντες καθώς και οι ψυχολογικοί παράγοντες. Έρευνες πάνω σε ασθενείς με πόνο «φάντασμα», μεθερπητική νευραλγία και χρόνια οσφυαλγία, καταλήγουν ότι οι ασθενείς με πιο σοβαρό οξύ πόνο, μεγαλύτερη σωματική παθολογία καθώς και μεγαλύτερο ψυχολογικό άγχος, είναι σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιο πόνο [25].

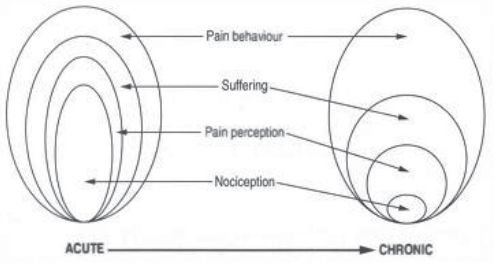
Στην Εικόνα 3-2, φαίνονται οι κυριότερες διαφο-

Πίν. 3-1. Κυριότερες διαφορές μεταξύ οξύ και χρόνιου πόνου. *(Τροποποιημένος από Wolff) [24].*

ΟΞΥΣ ΠΟΝΟΣ	ΧΡΟΝΙΟΣ ΠΟΝΟΣ
Ο πόνος αποτελεί σύμπτωμα	Ο πόνος αποτελεί νόσο
Εύκολα προσδιορίζεται η έναρξη του πόνου	Η έναρξη του πόνου προσδιορίζεται μερικές φόρες
Η παθοφυσιολογία είναι συχνά διακριτή	Η παθολογία του πόνου μπορεί να μην είναι αναγνωρίσιμη
Υπάρχουν αντικειμενικά σημάδια δραστηριότητας του Αυτόνομου Κεντρικού Συστήματος	Απορρύθμιση του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος
Αντιδρά κατά την ιστική βλάβη	Ανταποκρίνεται στις περιφερικές ή/και κεντρικές αλλαγές των σωματοαισθητικών μονοπατιών
Έχει βιολογική λειτουργία	Η βιολογική λειτουργία είναι άγνωστη
Συχνά ανακουφίζεται στην απευθείας αντιμετώπιση του πόνου	Δεν ανταποκρίνεται στην απευθείας αντιμετώπιση του πόνου
Ανταποκρίνεται στην φαρμακευτική αγωγή	Ανταποκρίνεται ελάχιστα στην φαρμακευτική αγωγή
Συνδέεται με άγχος	Συνδέεται με άγχος, κατάθλιψη, απελπισία, αλλαγές σωματικού βάρους και απώλειας σεξουαλικής επιθυμίας
Αρχικά εμπλέκει το ίδιο το άτομο	Εμπλέκει το άτομο, την οικογένεια, το κοινωνικό δίκτυο, τον τρόπο ζωής του ατόμου
Ανταποκρίνεται στην βιοϊατρική προσέγγιση	Ενδεχομένως να ανταποκρίνεται σε βιοψυχοκοινωνική προσεγγιση
Βλάβη/Λειτουργικός περιορισμός	Λειτουργικός περιορισμός/ Αναπηρία



Εικ. 3-2. Διαφορές μεταξύ οξύ και χρόνιου πόνου σε σχέση με αυτές τις τρεις διαστάσεις του πόνου [26].



Εικ. 3-3. Η μετάπτωση από το οξύ στο χρόνιο στάδιο [27].

ρές μεταξύ οξύ και χρόνιου πόνου σε σχέση με αυτές τις τρείς διαστάσεις του πόνου. Στον οξύ πόνο, η αισθητηριακή διάσταση είναι κυρίαρχη.

Αντίθετα, στον χρόνιο πόνο η γνωσιακή και συναισθηματική διάσταση είναι προφανής σε σχέση με ένα οξύ πρόβλημα. Οι χρόνιοι ασθενείς μπορούν να μιλούν για ώρες σχετικά με το πρόβλημα το όποιο αντιμετωπίζουν με τον εαυτό τους, με την οικογένεια τους, με την εργασία τους καθώς και με την ιατρική αντιμετώπιση τους [26].

Το 1989 ο Loeser είχε ήδη αναπτύξει ένα θεμελιώδες μοντέλο πόνου το όποιο παρουσιάστηκε σε 4 κύκλους που αναπαριστούν 4 διαφορετικές διαστάσεις, όπως φαίνεται στην Εικόνα 3-3.

Η ιστική βλάβη έχει ως αποτέλεσμα την αλγοαισθητικότητα (πρώτος κύκλος), η όποια οδηγεί στην αντίληψη του πόνου (δεύτερος κύκλος), που αποτελεί την σωματική διάσταση. Η ψυχολογική διάσταση λαμβάνει χώρα όταν η αντίληψη του πόνου οδηγεί τους ασθενείς να υποφέρουν (τρίτος κύκλος). Τέλος η κοινωνική διάσταση προστίθεται όταν οι ασθενείς που υποφέρουν οδηγούνται σε συμπεριφορές πόνου (τέταρτος κύκλος), αποτρέποντας τον ασθενή να αναλάβει τον φυσιολογικό κοινωνικό του ρόλο. Σε ένα καλά διαχειριζόμενο οξύ πόνο με φυσιολογική ανάρρωση, οι τέσσερις κύκλοι είναι σχεδόν του ίδιου μεγέθους, παραμένουν ομόκεντροι σε μεγάλο βαθμό και έχουν μεγάλη επικάλυψη ο ένας με τον άλλον. Σε ασθενείς, ωστόσο, με χρόνιο πόνο αυτοί οι κύκλοι δεν είναι ομόκεντροι και υπάρχει μικρή μόνο επικάλυψη μεταξύ τους.

3.2 Παθοφυσιολογικές αλλαγές κατά την μετάβαση από τον οξύ στον χρόνιο πόνο

Η λήξη της οξείας αλγοαισθητικότητας και η ολοκλήρωση της ιστικής επούλωσης θα είχε ως αποτέλεσμα την αποκατάσταση της φυσιολογικής ομοιοστασίας και το τέλος της διαδικασίας του πόνου. Ωστόσο, η συνεχής και επαναλαμβανόμενη αλγοαισθητική διέγερση οδηγεί σε μια σειρά παθοφυσιολογικών αλλαγών στην διαδικασία του πόνου. Οι πολύπλοκες αλλαγές που παρατηρούνται σε όλα τα επίπεδα από την περιφέρεια προς τον εγκέφαλο έχουν ως αποτέλεσμα τον επίμονο πόνο [22].

3.2.1 Στην περιφέρεια [22]

Οι επαναλαμβανόμενες αλγοαισθητικές διεγέρσεις ενδεχομένως να προκαλούν μια παρατεταμένη φλεγμονώδη διαδικασία μέσω της ενεργοποίησης των λεμφοκυττάρων και την απελευθέρωση TNF-a και ιντερλευκινών όπως IL1, IL6 και IL1β. Η χρόνια φλεγμονή οδηγεί σε μια σειρά από αλλαγές στην περιφέρεια όπως είναι:

- μείωση στο κατώφλι του πόνου στους πρωταρχικούς κεντρομόλους νευρώνες,
- φωσφορυλίωση των πρωτεϊνικών κινασών A και C,
- δραστηριοποίηση των υποδοχέων TRPV1,
- αύξηση της ρύθμισης στα κανάλια διαφοράς δυναμικού των ιόντων νάτριου καθώς και των υποδοχέων TRPV1 στα νωτιαία γάγγλια,
- αύξηση της παραγωγής της ουσίας P και της CGRP στην περιφέρεια και στον νωτιαίο μυελό. Ο μηχανισμός αυτός είναι και γνωστός ως περιφερική ευαισθητοποίηση, δευτεροπαθώς σε μια παρατεταμένη φλεγμονώδη κατάσταση όπως φαίνεται στην Εικόνα.

3.2.2 Εντός του νωτιαίου μυελού [22]

Η συνεχής αλγοαισθητική διέγερση οδηγεί σε μια σειρά αλλαγών στην έκφραση γονίδιων και πρωτεϊνών τόσο στα νωτιαία γάγγλια όσο και στα νωτιαία κέρατα των νευρώνων. Η πιο εμφανής αλλαγή είναι η αύξηση στην κωδικοποίηση του mRNA στην παράγωγη διαφόρων υποδοχέων και στα κανάλια ιόντων όπως Na και των υποδοχέων TRPV1. Οι αλλαγές αυτές στους υποδοχείς οδηγεί σε μια κατάσταση υπέρ-ευερεθιστότητας του χρόνιου πόνου.

Άλλος ένας σημαντικός τύπος υποδοχέα στον νωτιαίο μυελό είναι ο υποδοχέας NMDA (N-methyl-D-aspartate). Ο υποδοχέας αυτός παραμένει ανενεργός κατά την διάρκεια οξείας επώδυνης διέγερσης λόγω της στενής σύνδεσης του με Mg. Η συνεχής αλγοαισθητική διέγερση προκαλεί μια παρατεταμένη αργή εκδήλωση των νευρώνων στα νωτιαία κέρατα. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε μαζική εισροή ασβεστίου που απομακρύνει το Mg από τους υποδοχείς NMDA επιτρέποντας το γλουταμινικό οξύ να προσδένεται στους υποδοχείς αυτούς (NMDA). Η ενεργοποίηση των υποδοχέων NMDA οδηγεί στο φαινόμενο γνωστό ως “wind-up”.

Καθώς έχει αναπτυχτεί το φαινόμενο wind-up, αυτό προκαλεί μια αντίδραση στους μεγάλου δυναμικού εύρους νευρώνες (Wide Dynamic Range),σε κάθε ερέθισμα. Η ταυτόχρονη αισθητική διέγερση μέσω των ινών Αβ (αφή) καταλήγει σε υπερβολική αύξηση των εξερχόμενων μηνυμάτων μέσω των νευρώνων μεγάλου δυναμικού εύρους. Κλινικά αυτό φανερώνει την αίσθηση αλλοδυνίας. Το τελικό αποτέλεσμα της διαδικασίας του φαινομένου wind-up είναι η νευροπλαστικότητα, η όποια αποτελεί αλλαγή στην νευρωνική δομή με πιθανή ενίσχυση της μεταγωγής του σήματος.

Η παρατεταμένη αλγοαισθητική διαβίβαση στον νωτιαίο μυελό προκαλεί απελευθέρωση χημοκινών στους νευρώνες, νευροδιαβιβαστών(ουσίας P, γλουταμινικό οξέος και ATP), νευρορυθμιστών (προσταγλαδίνες και NO). Έτσι, παράγονται ενδογενή σήματα κίνδυνου. Όλα αυτά ενεργοποιούν τα νευρογλοιακά κύτταρα στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα.

Τα νευρογλοιακά κύτταρα αποτελούν μη νευρωνικά κύτταρα και είναι πολύ σημαντικά για την ομοιοστασία και την προστασία των νευρώνων μέσω του σχηματισμού μυελίνης. Όταν τα νευρογλοιακά κύτταρα ενεργοποιούνται, αυτά απελευθερώνουν διαφορές ουσίες (IL-1, IL-6, TNF, χημοκίνες, προσταγλαδίνες, ενεργές ρίζες οξυγόνου και NO) εντός του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η αλληλεπίδραση αυτή έχει ως αποτέλεσμα σε αυξημένη ευερεθιστότητα των νευρώνων, αύξηση της ρύθμισης των υποδοχέων AMPA και NMDA και μείωση της ρύθμισης των υποδοχέων GABA. Οι αλλαγές αυτές γέρνουν την ισορροπία προς μια υπερβολικά ευερέθιστη κατάσταση οδηγώντας σε κεντρική ευαισθητοποίηση, κατάσταση κατά την οποία μειώνεται το κατώφλι των διεγέρσεων και αύξηση της απόκρισης της νευρωνικής δραστηριότητας στα νωτιαίο κέρατα.

3.2.3 Εντός του εγκεφάλου [22]

Η θεμέλια ουσία του πόνου (Pain Matrix) έχει αναγνωριστεί από ακτινολογικές αποδείξεις. Απεικονίσεις όπως η λειτουργική μαγνητική απεικόνιση και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίου έχουν αναγνωρίσει πέντε σημαντικά κέντρα του πόνου και διάφορες αλλαγές στην θεμέλια ουσία του πόνου όταν προκαλείται ευαισθητοποίηση. Οι παθολογικές αλλαγές στην θεμέλια ουσία του πόνου αντανακλούν την στενή σχέση μεταξύ της πνευματικής κατάστασης και του χρόνιου πόνου. Τα νοητικά ζητήματα ποικίλλουν από δυσπροσάρμοστους τρόπους αντιμετώπισης του άγχους και της κατάθλιψης λόγω πόνου. Η κατάχρηση ουσιών και ο εθισμός δεν είναι ασυνήθης. Οι ψυχολογικοί στρεσογόνοι παράγοντες επιτείνουν την ένταση του πόνου. Επομένως, μια βιοψυχοκοινωνική αξιολόγηση αποτελεί σημαντικό παράγοντα διαχείρισης του χρόνιου πόνου.

Ο πόνος αποτελεί συχνά ένα πολύπλοκο κράμα συμπτωμάτων τα οποία προκύπτουν από νευροπαθητικά, σωματικά και σπλαχνικά σύνδρομα πόνου. Κατά τον ίδιο τρόπο, τα ερεθίσματα από τα οποία ξεκινάμε τα σύνδρομα πόνου είναι αρκετά πολύπλοκα και ενδεχομένως να περιλαμβάνουν φλεγμονώδεις, νευροπαθητικούς και ισχαιμικούς παράγοντες. Η ανακουφιστική διαχείριση του πόνου είναι περαιτέρω πολύπλοκη από την ευαισθητοποίηση των αλγουποδοχέων η οποία συμβαίνει συχνά στα σύνδρομα χρόνιου πόνου, αλλά και από συναισθηματικούς παράγοντες οι οποίοι εμπλέκονται. Αν και η νευρική πλαστικότητα και η ευαισθητοποίηση μπερδεύουν την άμεση αιτιολογία του πόνου, εν τέλει αυτό το οποίο συνεπάγεται τον χρόνιο πόνο είναι η μεταγωγή σημάτων πόνου. Έτσι η κατανόηση των σηματοδοτικών μονοπατιών στον οξύ πόνο είναι ιδιαίτερα σημαντική για την αποτελεσματική διαχείριση του πόνου.

4. Φυσικοθεραπευτική αντιμετώπιση

Όλα τα θεραπευτικά πλάνα θα πρέπει να βασίζονται στην κατανόηση των σωματικών και των παθοφυσιολογικών αλλαγών που συνδέονται με τον πόνο και θα πρέπει να περιλαμβάνουν στρατηγικές αντιμετώπισης που περιορίζουν το δυσλειτουργικό αντίκτυπο του χρόνιου πόνου, αλλάζοντας τις συμπεριφορές του ασθενή και την εκτίμηση του για τον πόνο [1].

Οι βασικές «κολόνες» όσον αφορά την φυσιοθεραπευτική αντιμετώπιση σε ασθενείς με χρόνιο πόνο περιλαμβάνουν τους ακολούθους στόχους:

- Μείωση του αντίκτυπου του πόνου, κατορθώνοντας μια αλλαγή στις απόψεις του ασθενή σχετικά με τον πόνο που βιώνει.
- Βελτίωση της γνώσης του ασθενή για την διαχείριση του πόνου.
- Επίλυση των αντιμετωπίσιμων διαταραχών.
- Βελτίωση της λειτουργικότητας του ασθενή.
- Μείωση της αναπηρίας.

Ο φυσικοθεραπευτής έχει στην διάθεση του αρκετά μέσα για την διαχείριση των ασθενών με χρόνιο μυοσκελετικό πόνο. Οι άξονες πάνω στους οποίους θα κινηθεί η φυσιοθεραπευτική αντιμετώπιση είναι η εκπαίδευση του ασθενή, ο προσδιορισμός και η θέσπιση λειτουργικών στόχων για τους ασθενείς, οδηγίες πάνω στην αυτοδιαχείριση του πόνου, τεχνικές τροποποίησης της συμπεριφοράς, τα παθητικά και τα ενεργητικά φυσιοθεραπευτικά μέσα [1].

4.1 Εκπαίδευση

Οι ασθενείς συχνά μένουν έκπληκτοι όταν ενημερώνονται σχετικά με την φύση του πόνου τους, την ανατομία της επίμαχης περιοχής του σώματος τους και της διαφοράς μεταξύ οξύ και χρόνιου πόνου. Η εκπαίδευση σχετικά με την ανατομία του επηρεασμένου μέρους του σώματος τους και η παθοφυσιολογία του χρόνιου πόνου βοηθά στην αύξηση της κατανόησης των ασθενών σχετικά με την φύση του προβλήματος τους, την μείωση του άγχους τους και την αύξηση της συμμόρφωσης τους στο φυσιοθεραπευτικό πρόγραμμα. Οι ασθενείς συχνά παραπονιούνται ότι δεν τους έχει δοθεί κάποια συγκεκριμένη δι-

άγνωση για τον πόνο τους. Πιστεύουν ότι εάν είχαν μια διάγνωση, ο πόνος τους θα είχε θεραπευτεί. Οι φυσικοθεραπευτές θα πρέπει να τους εξηγήσουν ότι δεν υπάρχει κάποια μαγική σφαίρα, ικανή να τους θεραπεύει από τον πόνο τους.Οι πάροχοι υγείας πολλές φόρες δεν έχουν όλες τις απαντήσεις, και η διάγνωση κάποιου συγκεκριμένου τύπου πόνου δεν σημαίνει αυτόματα ότι υπάρχει και η συγκεκριμένη θεραπεία για τον πόνο αυτόν. Επιπλέον οι φυσικοθεραπευτές θα πρέπει να εξηγήσουν στους ασθενείς ότι η μεταβαλλόμενη φύση του πόνου είναι και ο λόγος που η θεραπεία θα πρέπει να εστιάζεται στην βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας [1].

Οι ασθενείς με χρόνιο μυοσκελετικό πόνο θα πρέπει να κατανοήσουν ότι οι μυς έχουν χάσει την δύναμη και την αντοχή τους λόγω της μη δραστηριότητας και ότι είναι πιθανό να αντιμετωπίσουν δυσκαμψία και κόπωση με την άσκηση, τουλάχιστον τις πρώτες εβδομάδες μετά την έναρξη του προγράμματος ασκήσεων. Πολλοί ασθενείς φοβούνται να ασκηθούν, επειδή πιστεύουν ότι μπορεί να προκαλέσουν μεγαλύτερη ζημία στο σώμα τους, γεγονός το οποίο θα τους οδηγήσει σε μεγαλύτερο πόνο και σε σοβαρότερες επιπλοκές όπως παράλυση [1].

4.2 Θέσπιση λειτουργικών στόχων

Οι λειτουργικοί στόχοι των ασθενών θα πρέπει να είναι πρακτικοί και επιτεύξιμοι μέσα σε ένα λογικό χρονικό πλαίσιο (6-8 εβδομάδες). Η αρχική αξιολόγηση θα πρέπει να διασαφηνίζει το τρέχων λειτουργικό επίπεδο του ασθενή. Οι ασθενείς με χρόνιο πόνο συνήθως αναφέρουν μειωμένη ή καθόλου αντοχή στο κάθισμα, στην όρθια θέση,στην βάδιση καθώς και στην ανύψωση και την μεταφορά βάρους. Τα προβλήματα αυτά περιορίζουν την ικανότητα τους να εκτελούν οικιακές εργασίες, την εργασία τους, ψώνια κ.λπ. Ο φυσικοθεραπευτής θα πρέπει να είναι σε θέση να διακρίνει τους λειτουργικούς αυτούς περιορισμούς [1].

Η θέσπιση λειτουργικών στόχων βοηθα στην άμεση αντιμετώπιση και την καθιστά περισσότερο σημαντική για τον ασθενή. Η επιτυχημένη επίτευξη των λειτουργικών στόχων έχει συνδεθεί με αυξημένη αυτό-αποτελεσματικότητα και αυτοπεποίθηση, οδηγώντας τον ασθενή σε μεγαλύτερη προσήλωση και συμμόρφωση στις θεραπευτικές ασκήσεις (McCauley και Blister 2000) [1].

4.3 Τεχνικές αυτοδιαχείρισης

Οι τεχνικές αυτοδιαχείρισης περιλαμβάνουν από την πλευρά του ασθενή την χρήση μεσών που ελέγχουν τον πόνο του (T.E.N.S., θερμά και ψυχρά επιθέματα, μάλαξη από τον ίδιο τον ασθενή) και ενός δομημένου προγράμματος ασκήσεων στο σπίτι. Άλλες τεχνικές αυτοδιαχείρισης περιλαμβάνουν τεχνικές χαλάρωσης και αποπροσανατολισμού. Τα εργαλεία αυτά, ενδεχομένως να φαίνονται πολύ απλά, ωστόσο η διαδικασία εκπαίδευσης των ασθενών για την χρήση αυτών των εργαλείων είναι αρκετά δύσκολη και περιπλοκή [1].

Επιπλέον, πολλοί ασθενείς δεν ασκούνται με τον κατάλληλο τρόπο, λόγω της έλλειψης της ικανότητας τους να ρυθμίζουν και να αξιολογούν την δραστηριότητα τους. Οι ασθενείς έχουν την τάση να κάνουν λιγότερα όταν αισθάνονται περισσότερο πόνο και κόπωση, και να εκτελούν περισσότερα όταν αισθάνονται καλυτέρα. Αν και αυτό είναι απόλυτα λογικό, είναι ιδιαίτερα βλαβερό να το συνεχίζουν. Με αυτόν τον τρόπο επιτρέπεται η διαρκής σύνδεση του πόνου με την λειτουργικότητα και έχει ως αποτέλεσμα την διακοπή πολλών ασκήσεων που εκτελούνται τις «καλές» μέρες και δεν εκτελούνται τις «κακές» μέρες [1].

4.4 Τεχνικές τροποποίησης της συμπεριφοράς

Οι τεχνικές τροποποίησης της συμπεριφοράς, περιλαμβάνουν τεχνικές εξαρτημένης μάθησης και συμπεριφοριστικής τροποποίησης. Οι ασθενείς με χρόνιο πόνο, δεν παρουσιάζουν μόνο μια ιατρική διάγνωση αλλά συμπεριφορές και διάφορες στάσεις για τον πόνο τους και επακόλουθες συμπεριφορές, ένα ιστορικό παρεμβάσεων (συνήθως ανεπιτυχές), και προσμονές σχετικά με διαφόρους τρόπους αντιμετώπισης που τελικά τους αφήνει αβοήθητους. Οι τεχνικές τροποποίησης της συμπεριφορές, περιλαμβάνουν τεχνικές με τις οποίες οι ασθενείς θα αντιμετωπίσουν τον φόβο τους για διάφορες δραστηριότητες (Fear-Avoidance), την κινησιοφοβία τους (Kinesiophobia), τον καταστροφισμό (Catastrophizing), αλλά ταυτόχρονα θα αναπτύξουν τεχνικές που θα στοχεύουν στην αυτοπεποίθηση και την αυτό-αποτελεσματικότητα τους [1].

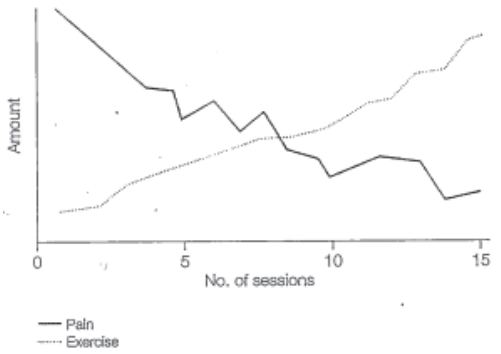
4.5 Ενεργητικά μέσα

4.5.1 Ασκήσεις

«…. γενικά μιλώντας, όλα τα μέρη του σώματος, τα οποία έχουν μια λειτουργία, εάν χρησιμοποιούνται όσο πρέπει και ασκούνται με τόση δύναμη ώστε να συνηθίζεται, γίνεται υγιές και καλά αναπτυσσόμενο και γέρνει με αργό ρυθμό. Αλλά εάν αφεθεί αχρησιμοποίητο και ανενεργό, γίνεται ευάλωτο σε ασθένειες, ελαττωματικό στην ανάπτυξη και γέρνει γρήγορα. Αυτό ισχύει ειδικότερα στην περίπτωση των αρθρώσεων και των συνδέσμων, εάν κάποιος δεν τους χρησιμοποιεί…». The Science Of Medicine, Hippocratic Writings (Chadwick et al. 1983) [1].

Αρκετές από τις πρόσφατες συστάσεις, ξεκινούν να τοποθετούν την φυσικοθεραπεία και την επαναδραστηριοποίηση του σώματος σε κεντρικό σημείο των στρατηγικών αντιμετώπισης για την πρόληψη χρόνιου μυοσκελετικού πόνου και την συνακόλουθη αναπηρία. (Main et al 2000) καθώς και για την αποκατάσταση της λειτουργικότητας στην αναπηρία λόγω χρόνιου πόνου (Harding & Williams 1995, Stanton-Hicks et al 1998, Watson 2000) [28].

Η κίνηση κατά κάποιον τρόπο, αποτελεί την ξε-



Εικ. 4-1. Η σημασία της αύξησης του επιπέδου δραστηριότητας. Η αύξηση του επιπέδου της άσκησης δεν αυξάνει τον πόνο, αλλά αντίθετα μειώνει τα επίπεδα του. *(Τροποποιημένο από Fordyce 1981)[28].*

χασμένη μέθοδο αντιμετώπισης του πόνου, η όποια είναι η πιο σχετική όσον άφορα την πρόληψη της αναπηρίας και της αχρείαστης φαρμακοθεραπείας. Από τις προηγούμενες δεκαετίες, συμφώνα με τον Fordyce (1981) αναγνωρίστηκε η σημασία της αύξησης του επιπέδου δραστηριότητας. Στην Εικόνα 4-1, επεξηγείται ότι αντίθετα με την συνηθισμένη άποψη, η αύξηση του επιπέδου άσκησης δεν προκαλεί αύξηση του πόνου άλλα στην πραγματικότητα οδηγεί σε προοδευτική μείωση των επιπέδων πόνου(28).

Η έλλειψη φυσικής κατάστασης έχει ως αποτέλεσμα στην μειωμένη μυϊκή ισχύ και αντοχή, αύξηση της δυσκαμψίας των αρθρώσεων, στην κακή στάση του σώματος και στην καταπόνηση του, απώλεια καρδιοαναπνευστικής υγείας οδηγώντας τους ασθενείς να μην αντέχουν κατά τις δραστηριότητες. Όλες αυτές οι διαταραχές, συμβάλλουν ξεχωριστά στην αντίληψη του πόνου και στην ανικανότητα εκτέλεσης λειτουργικών δραστηριοτήτων. Γι'αυτό και πολλές φόρες, η φυσικοθεραπευτική αντιμετώπιση εστιάζεται στην βελτίωση της λειτουργικής ανικανότητας και στο να βοηθήσει τους ασθενείς να πετυχαίνουν τους στόχους τους [1].

Ένας αριθμός μελετών έχουν δείξει ότι η άσκηση παίζει σημαντικό ρόλο στην αύξηση της αντοχής στον πόνο σε υγιή άτομα (Haier et al. 1981, Janal et al. 1984). Τόσο οι μονές συνεδρίες ασκήσεων όσο και η τακτική αεροβική άσκηση, έχουν δείξει να μειώνουν την ένταση, την συχνότητα και την διάρκεια των πονοκεφάλων ημικρανίας. Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή οστεοαρθρίτιδα οι οποίοι συμμετέχουν σε προγράμματα αεροβικής άσκησης έδειξαν σημαντικές βελτιώσεις στην αντοχή στον πόνο και γενικότερα στον αρθρικό πόνο. Τα αναλγητικά αποτελέσματα, οφείλονται γενικά στην παράγωγη β-ενδορφινών κατά την διάρκεια της σωματικής άσκησης (De Meirleir et al. 1985, Janal et al. 1984). Οι περιφερικές συγκεντρώσεις β-ενδορφινών στο πλάσμα του αίματος έχουν δείξει να αυξάνονται κατά την διάρκεια της άσκησης. Η αύξηση αυτή φαίνεται να εξαρτάται από την ένταση και την διάρκεια (>30 λεπτά). Η υπόθεση ότι οι ενδορφίνες είναι απαραίτητες ώστε να διαμεσολαβήσουν την αναλγησία μέσω της άσκησης, τέθηκε υπό αμφισβήτηση από πρόσφατες αποδείξεις συμφώνα με τις οποίες η αύξηση στην κυκλοφορία των β-ενδορφινών συμβαίνει μονό όταν η ένταση των ασκήσεων αγγίζει το 75-80% της μεγίστης κατανάλωσης οξυγόνου [3].

Στον οξύ μυοσκελετικό πόνο, η κύρια εστίαση για την αντιμετώπιση είναι η μείωση των αλγοαισθητικών ερεθισμάτων. Παρόμοια εντόπιση για τους περιφερικούς πόνους που προκαλούνται, είναι συχνά αποτελεσματική για την αντιμετώπιση του μυοσκελετικού πόνου στο υποξύ στάδιο. Στους ασθενείς με χρόνιο μυοσκελετικό πόνο, η συνεχής αλγοαισθητικότητα κυριαρχεί της κλινικής εικόνας. Οι καταστάσεις χρόνιου μυοσκελετικού πόνου, περιλαμβάνουν την οστεοαρθρίτιδα, την ρευματοειδή αρθρίτιδα, την ινομυαλγία, την οσφυαλγία, την αυχενογενή, τον πυελικό πόνο και συχνά χαρακτηρίζονται από την πλαστικότητα του εγκέφαλου η όποια οδηγεί σε υπερευερεθιστότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος (κεντρική ευαισθητοποίηση). Υπάρχουν αρκετές αποδείξεις οι οποίες υποστηρίζουν την κλινική σημασία της κεντρικής ευαισθητοποίησης σε ασθενείς με χρόνιο μυοσκελετικό πόνο [29].

Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι φυσικοθεραπευτές χρειάζεται να σκεφτούν και να θεραπεύουν περάν των μυών και των αρθρώσεων (Nijs et al., 2013). Στα πλαίσια της διαχείρισης του χρόνιου πόνου, είναι σημαντικό να σκεφτούμε τις αρχές των μηχανισμών της κεντρικού πόνου συμπεριλαμβανόμενου και της κεντρικής ευαισθητοποίησης (Gifford and Butler, 1997). Η μοντέρνα νευροεπιστήμη του πόνου απαιτεί στρατηγικές αντιμετώπισης οι οποίες στοχεύουν την μείωση της ευαισθητοποίησης του κεντρικού νευρικού συστήματος [29].

Οι θεραπευτές θα πρέπει να τηρούν συγκεκριμένες προϋποθέσεις παρέχοντας γνωσιακά στοχευόμενες θεραπευτικές ασκήσεις. Πρώτον, οι φυσικοθεραπευτές απαιτείται να έχουν μια εις βάθος κατανόηση για την κατανόηση των μηχανισμών πόνου (Butler and Moseley, 2003) καθώς και της κεντρικής δυσλειτουργικής της αλγοαισθητικής διαδικασίας στα άτομα με χρόνιο μυοσκελετικό πόνο. Αυτό απαιτεί μια διεξοδική κατανόηση του ρόλου του πόνου (για την κίνηση) για την ανάπτυξη και την διατήρηση του χρόνιου πόνου. Δεύτερον, οι θεραπευτές, χρειάζεται να έχουν δεξιότητα ώστε να εξηγούν στους ασθενείς τους τον μηχανισμό της κεντρικής ευαισθητοποίησης ως μια αποδεδειγμένη εξήγηση για τον χρόνιο μυοσκελετικό πόνο τους. Τρίτον, χρειάζονται δεξιότητες επικοινωνίας. Για παράδειγμα, ο Σωκρατικός τρόπος διαλόγου και εκπαίδευσης προτιμάται από ότι οι «διαλέξεις» προς τον ασθενή. Τέταρτον, οι φυσικοθεραπευτές θα πρέπει να έχουν οικειοποιηθεί (και θα ήταν καλυτέρα να έχουν ειδικευτεί), με τις πρόσφατες αποδεδειγμένες βιοψυχοκοινωνικές στρατηγικές διαχείρισης όπως είναι η σταδιακή δραστηριοποίηση και η σταδιακή έκθεση

στις επώδυνες ασκήσεις. Τέλος, οι θεραπευτές θα πρέπει να εφαρμόζουν μια ποικιλία παρεμβάσεων με ασκήσεις, όπως είναι η νευρομυϊκή εκπαίδευση [29].

Ο ρόλος των θεραπευτικών ασκήσεων όσον άφορα τον χρόνιο πόνο είναι να (Watson 2000):

- Να ξεπερνούν τα αρνητικά αποτελέσματα της έλλειψης φυσικής κατάστασης.
- Την μείωση των φόβων των ασθενών, ενσωματώνοντας τους (φόβους) στα προγράμματα φυσικής δραστηριότητας.
- Την αύξηση της φυσικής δραστηριότητας με ασφαλές και βαθμιαίο τρόπο.
- Να βοηθούν τους ασθενείς να αποδέχονται την υπευθυνότητα για την αύξηση της λειτουργικής τους ικανότητας.
- Την εισαγωγή λειτουργικών δραστηριοτήτων στο πρόγραμμα αποκατάστασης.

Οι ασκήσεις, όσον άφορα την διαχείριση ασθενών με χρόνιο μυοσκελετικό πόνο, μπορούν να διακριθούν σε 4 ειδή. Οι πρώτες τρεις που είναι οι διατάσεις, οι ασκήσεις ενδυνάμωσης και οι καρδιοαναπνευστικές (αεροβικές) ασκήσεις, αποτελούν κομμάτι κάθε θεραπευτικής συνεδρίας. Το τέταρτο είδος ασκήσεων αποτελούν η εφαρμογή δραστηριοτήτων που ο ασθενής φοβάται να εκτελέσει. Οι ασκήσεις ενδυνάμωσης με βάρη δεν ενδείκνυται άλλα θα πρέπει να εισάγονται τμηματικά εξαιτίας της πιθανότητας πρόκλησης αύξησης της μυϊκής δυσκαμψίας.

Οι ασκήσεις αεροβικής, έχουν δείξει να είναι ιδιαίτερα σημαντικές για τους ασθενείς με χρόνιο πόνο, αυξάνοντας την αντοχή και το VO2max έπειτα από ένα πρόγραμμα αποκατάστασης τεσσάρων εβδομάδων [30].

Οι ασκήσεις υδροθεραπείας, αν και δεν είναι το ίδιο αποτελεσματικές με τις ασκήσεις εδάφους σε καταστάσεις χρόνιου μυοσκελετικού πόνου, όπως στην οστεοαρθρίτιδα γόνατος, εν τούτοις σε πολλές περιπτώσεις αποτελούν το πρώτο βήμα για την προετοιμασία των ασθενών στα επακολουθούμενα προγράμματα ασκήσεων εκτός νερού. Στα προγράμματα ασκήσεων, ανήκουν και οι ειδικές ασκήσεις Tai Chi, Otago κ.λπ.

4.6 Παθητικά μέσα

Τα παθητικά μέσα περιλαμβάνουν τα λουτροθεραπευτικά μέσα, τα θερμικά μέσα (θερμά και ψυχρά επιθέματα, διαθερμία, θεραπευτικός υπέρηχος), την μάλαξη, τις τεχνικές manual therapy και τεχνικές κινητοποίησης μαλακού ιστού [1].

4.6.1 Θερμικά μέσα

Υπάρχουν 3 θεωρίες όσον αφορά τον μηχανισμό της ανακούφισης από τον πόνο έπειτα από εφαρμογή θερμών επιθεμάτων: η θεωρία της αγγειοδιαστολής, η θεωρία που εμπλέκει την άμεση επιρροή του θερμού στις μυϊκές ινες και στην αγωγιμότητα των αισθητικών νευρών, και η τρίτη θεωρία «αντί-ερεθισμού» η οποία βασίζεται στον μηχανισμό που εισήγαγαν οι Melzack και Wall (1982), συμφώνα με την οποία τα εισερχόμενα μηνύματα από τους θερμουποδοχείς μπορούν να λειτουργήσουν σαν μηχανισμός πύλης στα νωτιαία κέρατα του νωτιαίου μυελού, εμποδίζοντας την μεταβίβαση του πόνου σε υψηλοτέρα κέντρα. Από την άλλη τα ψυχρά επιθέματα είναι χρήσιμα για την δυσκαμψία μετά την άσκηση, την φλεγμονή και την παροδική μείωση του πόνου (συμπτωματική ανακούφιση). Ο θεραπευτής θα πρέπει να επιλέξει το μέσο, βάση των προτιμήσεων του ασθενή.Η έμφαση δεν θα πρέπει να δίνεται στην ανακούφιση από τον πόνο αλλά στην χρήση των θερμών ή ψυχρών μεσών, ως μεθόδους διαχείρισης του πόνου [1].

Η χρήση θερμοθεραπείας έχει ποικίλα αποτελέσματα στις διάφορες καταστάσεις χρόνιου μυοσκελετικού πόνου. Η δημόσια συζήτηση της Otawa βρήκε καλές αποδείξεις ότι η χρήση θερμών επιθεμάτων, ειδικότερα η παραφίνη σε συνδυασμό με ασκήσεις, θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται ως παρέμβαση για τους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε αντίθεση με τα ψυχρά επιθέματα [31]. Από την άλλη η χρήση επιφανειακής αλλά και εν τω βάθει θερμοθεραπείας δεν έχει δείξει να είναι αποτελεσματική, συμφώνα με τις διεθνείς συστάσεις, για την αντιμετώπιση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου [32].

4.6.2 Διαδερμικός ηλεκτρικός νευρικός ερεθισμός (T.E.N.S.)

Ο διαθερμικός ηλεκτρικός νευρικός ερεθισμός βασίζεται στις μελέτες των Melzack και Wall (1965), όπου σύμφωνα με την θεωρία τους προτείνουν ότι η περιφερική διέγερση των κεντρομόλων νευρικών ινών μεγάλης διαμέτρου μπορούν να μπλοκάρουν την αίσθηση του πόνου στην σπονδυλική στήλη μέσω του μηχανισμού πύλης [1]. Μέχρι πρόσφατα, έρευνες έχουν καταλήξει ότι η χρήση TENS έχει περισσότερο ενισχυτικό και συμπληρωματικό χαρακτήρα μαζί με άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις [33] ενώ μερικές φόρες η αποτελεσματικότητα του διαθερμικού ηλεκτρικού νευρικού ερεθισμού ενέχει έντονα τον παράγοντα placebo, όπως βρέθηκε σε μια ερευνά του 2012 [34].

4.6.3 Μάλαξη

Ημάλαξη μπορεί να αποτελέσει αποτελεσματικό εργαλείο για την μείωση της μυϊκής ευαισθησίας και επομένως για την βελτίωση της λειτουργικότητας. Η μάλαξη μπορεί να μειώσει τον πόνο αυξάνοντας την τοπική κυκλοφορία του αίματος διεγείροντας τις Αβ ίνες, ωστόσο σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να ερεθίσουν τον πόνο που έχουν κάποιου είδους ευαισθησία στην αφή. Μέχρι πρόσφατα, υπάρχουν ανάμεικτοι βαθμοί αξιοπιστίας που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητας της μάλαξης σε διάφορες καταστάσεις χρόνιου μυοσκελετικού πόνου [35], ενώ τα όποια οφέλη της έχουν βρεθεί να είναι βραχυπρόθεσμης διάρκειας [36].

Πίν. 4-1. Συνήθεις τύποι επανατροφοδότησης. *(Τροποποιημένος από Andrasik F) [37].*

ΕΠΑΝΑΤΡΟΦΟΔΟΤΗΣΗ (BIOFEEDBACK)	
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΕΠΑΝΑΤΡΟΦΟΔΟΤΗΣΗ	**ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΕΠΑΝΑΤΡΟΦΟΔΟΤΗΣΗ**
• ΚΙΝΗΣΗ • ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΤΑΣΗΣ ΣΩΜΑΤΟΣ • ΔΥΝΑΜΗ	• ΝΕΥΡΟΜΥΙΚΗ • ΚΑΡΔΙΟΑΓΓΕΙΑΚΗ • ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ

4.6.4 Biofeedback

Η επανατροφοδότηση αποτελεί την τεχνική με την όποια παρέχονται πληροφορίες στους ασθενείς σε πραγματικό χρόνο. Οι κατηγορίες επανατροφοδότησης που χρησιμοποιούνται στην φυσική αποκατάσταση παρουσιάζονται στον Πίνακας 4.

Μερικές από τις πιο συνήθεις τύποι επανατροφοδότησης είναι η ηλεκτρομυογραφική επανατροφοδότηση, μετρώντας την τάση των μυών, η θερμική επανατροφοδότηση, μετρώντας την θερμοκρασία της επιδερμίδας, η νεύρο-επανατροφοδότηση, μετρώντας την δραστηριότητα του εγκέφαλου. Η μέθοδος Biofeedback ενδείκνυται για καταστάσεις χρόνιου μυοσκελετικού πόνου όπως είναι η ημικρανία, η ινομυαλγία, η χρονιά αυχενογενή και η ινομυαλγία [37].

4.6.5 Θεραπευτικός υπέρηχος

Σε αντίθεση με τα επιφανειακά, τα εν τω βάθει μέσα θερμότητας είναι ικανά να αυξήσουν την θερμοκρασία των ιστών σε βάθος 3 cm και άνω, μέσω της μετατροπής της μη θερμικής ενεργείας σε ζέστη εντός του ιστού. Ένα από τα πιο σύνηθες μέσο εν τω βάθει θερμότητας είναι ο θεραπευτικός υπέρηχος. Ο θεραπευτικός υπέρηχος κλινικά χρησιμοποιείται σε 3 μορφές: συνεχής, παλμικός και ως μέσο φωνοφόρεσης για την διαδερμική διείσδυση τοπικών φαρμάκων [33].

4.6.6 Θεραπευτικό laser

Οι φυσιολογικοί μηχανισμοί της θεραπείας με λέιζερ χαμηλής έντασης δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητοί. Σύμφωνα με μια υπόθεση, ενδεχομένως να υπάρχει αύξηση στο κατώφλι των αλγοαισθητικών ερεθισμάτων μετά από την χρήση λέιζερ, έχοντας ως αποτέλεσμα στον νευρικό αποκλεισμό, συγκεκριμένα στην αναχαίτιση των A και C νευρικών ινών. Αυτή η αναχαίτιση ίσως να διαμεσολαβείται από αλλαγή στην μετάδοση ερεθίσματος των νευραξόνων ή στην αναχαίτιση των νευρικών ενζύμων [38].

Μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί έχουν δείξει θετικές επιδράσεις από την χρήση λέιζερ σε συμπτώματα χρόνιου μυοσκελετικού πόνου (Fulop et al., 2010; Hsieh and Lee, 2013). Σε μια μετά-ανάλυση του Fulop et al. (2010), η χρήση λέιζερ χαμηλής έντασης αποδείχτηκε αποτελεσματική, καθιστώντας την χρήση του ικανοποιητική για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου. Πιο πρόσφατα στοιχειά από τον Ay et al. (2010) δεν ανέφεραν κάποια διάφορα στον χρόνιο πόνο σε σχέση με placebo θεραπεία. Όσον αφορά τον χρόνιο αυχενικό πόνο, σε μια μετανάλυση από τον Gross et al. (2013), παρατηρήθηκε ότι η χρήση λέιζερ χαμηλής έντασης έχει μέτρια αποτελέσματα όταν χρησιμοποιήθηκαν 830 nm ή 940 nm αλλά κανένα αποτέλεσμα στα 632 nm [38].

4.6.7 Διαθερμία βραχέων κυμάτων

Η διαθερμία αποτελεί την χρήση ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας βραχέων κυμάτων ή και μικροκυμάτων, με σκοπό την παράγωγη θερμότητας εντός των ιστών. Οι φυσικοθεραπευτές χρησιμοποιών περισσότερο συχνά την διαθερμία βραχέων κυμάτων. Αν και η διαθερμία βραχέων κυμάτων διαθέτει καλές ιδιότητες διείσδυσης στους ιστούς και ικανότητα να θερμαίνει και να μεταφέρει παλμική ενεργεία στις εν τω βαθύ δομές, σπάνια χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του πόνου. Αυτό οφείλεται λόγω των πολλών τρόπων με τους όποιους μπορεί να βλάψει τους ασθενείς με εγκαύματα στους μαλακούς ιστούς [33].

4.6.8 Βελονισμός

Αν και ακόμα οι έρευνες δεν έχουν καταλήξει όσον αφορά την αποτελεσματικότητα του βελονισμού πάνω στον χρόνιο μυοσκελετικό πόνο, μια μετά-ανάλυση του 2012,στην όποια χρησιμοποιήθηκαν 29 δείγματα, με συνολικό αριθμό 17.922 ασθενών, κατέληξε ότι ο βελονισμός είναι αποτελεσματική μέθοδος για την αντιμετώπιση του χρόνιου μυοσκελετικού πόνου [39]. Παρόμοιο θετικά οφέλη βρεθήκαν σε μια ερευνά η όποια χρησιμοποίησε 16 τυχαιοποιημένα δείγματα σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα ισχίου και γόνατος [40].

4.6.9 Manual Therapy

Σε μια ανασκόπηση του 2010 ερευνήθηκαν οι βάσεις δεδομένων από το 1961 έως το 2009. Το άρθρο αυτό καταλήγει ότι οι τεχνικές manual therapy,όπως είναι οι τεχνικές muscle energy techniques, positional release techniques, καθώς και οι τεχνικές σταθεροποίησης της σπονδυλικής στήλης, είχαν θετικά αποτελέσματα σε καταστάσεις χρόνιου μυοσκελετικού πόνου όπως η χρόνια οσφυαλγία και αυχεναλγία, η ινομυαλγία, και ο χρόνιος πόνος στο γόνατο [41]. Σε ορισμένες καταστάσεις χρόνιου μυοσκελετικού πόνου, όπως είναι η οστεοαρθρίτιδα του ισχίου, η εφαρμογή τεχνικών manualtherapy έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της λειτουργικότητας των ασθενών, αλλά και την μείωση της λήψης NSAIDS.

4.7 Γνωσιακή συμπεριφοριστική θεραπεία

Η γνωσιακή συμπεριφοριστική θεραπεία (cognitive behavioral therapy - CBT) αναφέρεται σε

Πίν. 4-2. Χαρακτηριστικά και οι εφαρμογές της γνωσιακής συμπεριφοριστικής θεραπείας. *(Τροποποιημένος από RundellSD) [43].*

Cognitive Behavioral Therapy	**Προσδιορισμός**	**Εξατομικευμένη εφαρμογή**
Ρυθμός Δραστηριότητας	Πρόγραμμα δραστηριότητας, ελάπτωση της ταχύτητας δραστηριότητας, συχνά διαλείμματα, διατήρηση σταθερού ρυθμού εκτέλεσης δραστηριοτήτων	Για παράδειγμα δραστηριότητες που εμπλέκουν την όρθια θέση και την πρόσθια κάμψη του κορμού κατά την διάρκεια την εργασίας του
Διάσπαση Προσοχής	Εκτρέπουμε την προσοχή από τον πόνο, μειώνοντας την αντίληψη του πόνου και του άγχους που προκύπτει, ενθαρρύνοντας πιο ευχάριστες δραστηριότητες	Ο ασθενής ενθαρρύνεται να επιστρέψει σε προηγούμενες ευχάριστες δραστηριότητες
Cognitive Behavioral Therapy	**Προσδιορισμός**	**Εξατομικευμένη εφαρμογή**
Cognitive Restructuring	Αναγνώριση και αλλαγή των κακών σκέψεων και συναισθημάτων	• Εκπαίδευση φυσιολογίας πόνου • "πόνος δεν σημαίνει αυτόματα και τραυματισμός "
Θέτουμε Στόχους	Θέτουμε συγκεκριμένους, λογικούς, επικεντρωμένους στον κάθε ασθενή	Στόχος για προοδευτική αύξηση της διάρκειας βάδισης και της έντασης των ασκήσεων στο σπίτι
Σταδιακή Έκθεση	Βαθμιαία, συστηματική πρόοδος των ασκήσεων από ένα αρχικά ανεκτό επίπεδο	Προοδευτικό πρόγραμμα βάδισης με την χρήση ενός δαπεδοεργόμετρου
Διατήρηση Στρατηγικών	Δημιουργία πλάνου αντιμετώπισης εξάρσεων του πόνου, πρόληψη μελλοντικών προβλημάτων, επιμονή και προοδευτικότητα στο πρόγραμμα ασκήσεων	• Προοδευτική αύξηση του προγράμματος ασκήσεων • Εκπαίδευση ασθενών στο ότι οι εξάρσεις είναι φυσιολογικές, και στην τροποποίηση των δραστηριοτήτων όσο χρειάζεται ώστε να παραμένουν ενεργητικοί και δραστήριοι μέσα στα όρια
Στρατηγικές Επίλυσης Προβλημάτων	Προσδιορισμός του προβλήματος, επιλογή στόχων, εναλλακτικές λύσεις, επιλογή της λύσης του προβλήματος, εφαρμογή της και αξιολόγηση του αποτελέσματος	• Προσαρμογή της θέσης και της στάσης του σώματος για την αύξηση της αντοχής από καθιστή θέση • Επιμονή σε τακτικό πρόγραμμα βάδισης

μια σειρά συμβουλών για τους ασθενείς οι οποίοι εκπαιδεύονται σε στρατηγικές αντιμετώπισης του χρόνιου πόνου, με σκοπό να αλλάξουν τις σκέψεις μη λειτουργικότητας τους, τα συναισθήματα και τις συμπεριφορές τους [42]. Έχει βρεθεί ότι η CBT αποτελεί μια αποτελεσματική παρέμβαση για ασθενείς με κινητικά ελλείμματα εξαιτίας επίμονων μυοσκελετικών συμπτωμάτων όπως είναι ο πόνος. Στον Πίνακα 4-2, περιλαμβάνονται τα χαρακτηριστικά και οι εφαρμογές της γνωσιακής συμπεριφοριστικής θεραπείας.

4.8 Αποδεδειγμένες φυσικοθεραπευτικές μέθοδοι αντιμετώπισης της κεντρικής ευαισθητοποίησης [44]

Εκπαίδευση ασθενή: Οι ασθενείς με χρόνιο πόνο συνήθως αναπτύσσουν «συμπεριφορές πόνου» και οι θεραπευτικές μέθοδοι οι οποίες δεν στοχεύουν στην γνώση, τις συμπεριφορές, τις αντιλήψεις και τις προηγούμενες εμπειρίες των ασθενών όσον άφορα τον πόνο, είναι πιθανό να είναι επιβλαβείς. Από την στιγμή που κάθε αλλαγή στην συμπεριφορά προέρχεται από την απόκτηση της γνώσης, οι γνωσιακές στρατηγικές όπως είναι η εκπαίδευση σχετικά με τον πόνο έχουν καλά αποτελέσματα σε αυτές τις περιπτώσεις. Ο Mosely εισήγαγε την προσέγγιση της νευρωνικής μήτρας του πόνου (Pain Neuromatrix) για την διαχείριση των ασθενών με χρόνιο πόνο. Μια σειρά τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δειγμάτων υψηλής ποιότητας κατέληξαν ότι η εκπαίδευση για την φυσιολογία του πόνου μείωσε την ένταση και την συμπεριφορά του πόνου σε ασθενείς με χρόνια οσφυαλγία.

Τεχνικές Manual Therapy: Μέσω της διέγερσης των μεγάλου δυναμικού εύρους κεντρομόλων νευρώνων, προκαλείται δευτεροπαθής υπεραλγησία μέσω του μηχανισμού του διάχυτου επιβλαβούς αναχαιτιστικού έλεγχου (Diffuse Noxious Inhibitory Control). Οι τεχνικές manual therapy προκαλούν αλλαγές στην φλοιώδη έκφραση του πόνου και ενισχύουν την εγκεφαλική έκφραση των περιοχών του σώματος.

Μέσα ανακούφισης του πόνου: Μέσα όπως είναι ο διαθερμικός ηλεκτρικός νευρικός ερεθισμός (χαμηλής συχνότητας) μέσω της placebo επίδρασης του

θα μπορούσε ξεκάθαρα να διευκολύνει το καθοδικό αναχαιτιστικό έλεγχο πάνω στον πόνο. Υπάρχουν αρκετές αποδείξεις για την αποτελεσματικότητα των TENS σε καταστάσεις πόνου φαντάσματος, χρόνιων καταστάσεων και οσφυαλγίας.

Ασκήσεις χαλάρωσης: Οι ασκήσεις χαλάρωσης ως θεραπευτική τεχνική παρέχουν μια εξαίσια συμπληρωματική μέθοδο μαζί με τις υπόλοιπες φυσιοθεραπευτικές μεθόδους σε καταστάσεις χρόνιου πόνου, όχι μονό ως προς την διαχείριση του άγχους άλλα και των επιβλαβών επιδράσεων στον συμπαθητικό νευρικό σύστημα, άλλα και στην αύξηση των επιπέδων των ενδογενών οπιούχων-ενδορφινών και ενγκεφαλινών. Οι ασκήσεις χαλάρωσης αποτελούν το πρώτο θεραπευτικό βήμα στην συμπεριφοριστική εκπαίδευση ενισχύοντας τους προσαρμοστικούς τρόπους αντιμετώπισης του πόνου.

Τεχνικές Περιφερικής Απευαισθητοποίησης: Οι τεχνικές αυτές βοηθούν τους ασθενείς που αντιμετωπίζουν υπεραλγησία και αλλοδυνία. Περιοχές με υπερευαισθησία στην απαλή αφή μπορούν να απευαισθητοποιηθούν με εν τω βαθύ πίεση. Οι τεχνικές απευαισθητοποίησης μπορούν να εφαρμοστούν είτε στην ίδια επώδυνη περιοχή όσο και σε απομακρυσμένα σημεία. Ένας ασθενής ο οποίος παραπονιέται για υπερευαισθησία στο μικρό του δάχτυλο (A_8, θ_1 δερμοτόμιο), μπορεί να απευαισθητοποιηθεί από την εφαρμογή δερματικής εν τω βάθει πίεσης στην σπονδυλική περιοχή A_7-θ_1.

Βιοανάδραση: Οι τεχνικές biofeedback διευκολύνουν την κινητική εκμάθηση των φυσιολογικών ανώδυνων προτύπων κίνησης και των λειτουργικών δραστηριοτήτων ενώ αναχαιτίζονται τα χαρακτηριστικά της κεντρικής ευαισθητοποίηση τοπικά σε αυτήν την περιοχή.

Καθοδηγούμενη Απεικόνιση /Κινητική Απεικόνιση: Οι τεχνικές αυτές αξιοποιούν τις γνωσιακές αντιληπτικές περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού ως προς την κατανόηση του σχεδιασμού, του προγραμματισμού και την εκτέλεση φυσιολογικών κινητικών και λειτουργικών κινήσεων. Όταν ο ασθενής αποκτήσει μια νοητική εικόνα ανώδυνων φυσιολογικών κινήσεων, έπειτα είναι περισσότερο ικανός να εκτελέσει κινήσεις χωρίς να προκαλείται πόνος.

Μέθοδος του καθρέπτη (Mirror Therapy): Η τεχνική αυτή είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στα άκρα με πολύπλοκο περιοχικό σύνδρομο πόνου και «πόνο φάντασμα» των άκρων οπού η άμεση οπτική επαφή της φυσιολογικής λειτουργικότητας σε μια επώδυνη περιοχή, βοηθούν τον ασθενή να αναπτύξει αναχαίτιση του πόνου μέσω του μηχανισμού οπτικής αναλγησίας.

5. Αξιολόγηση ασθενών με χρόνιο μυοσκελετικό πόνο

Η σωστή αξιολόγηση αποτελεί το κλειδί για την επιτυχή διαχείριση του χρόνιου μυοσκελετικού πόνου. Ο χρόνιος πόνος αποτελεί μια πολυδιάστατη κατάσταση και επομένως εμπλέκει ένα μεγάλο εύρος παραμέτρων που θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για την αξιολόγηση του. Λόγω του ότι ο πόνος αποτελεί μια υποκειμενική εμπειρία, μοναδική σε κάθε άτομο, αποτελεί ταυτόχρονα και μια μεγάλη πρόκληση για το άτομο που τον αξιολογεί. Οι Melzack και Casey (1968) ανέφεραν ότι ο πόνος αποτελεί μια αισθητηριακή εμπειρία με υποκινούμενες και αισθηματικές ιδιότητες. Η παρακάτω περιληπτική λίστα παραμέτρων αξιολόγησης αναπτύχτηκε από τους McGuire και Sheidler (1993) [1].

1. **Σωματικές παράμετροι:** Εντόπιση πόνου, έναρξη του, τύπος και διάρκεια πόνου, ανατομία, φυσιολογία πόνου.
2. **Αισθητηριακές παράμετροι:** Ένταση, ποιότητα και πρότυπο πόνου.
3. **Συναισθηματικές παράμετροι:** Δυσφορία, άγχος, κατάθλιψη, πνευματική κατάσταση, αντίληψη πόνου, ευερεθιστότητα και ταραχή.
4. **Γνωσιακοί παράμετροι:** Σημασία του πόνου, διαδικασία σκέψης, στρατηγικές αντιμετώπισης, νοοτροπία, αντιλήψεις, παλαιότερες θεραπείες, επιρροή θετικών και αρνητικών παραγόντων.
5. **Συμπεριφοριστικές παράμετροι:** Επικοινωνία με άλλα άτομα, προσωπικές σχέσεις, δραστηριότητες καθημερινής ζωής, συμπεριφορές, χρήση φαρμάκων, ύπνος και κόπωση.
6. **Κοινωνικοπολιτιστικές παράμετροι:** Εθνοπολιτιστικό υπόβαθρο, οικογενειακή και κοινωνική ζωή, επαγγελματικές και οικιακές ευθύνες, περιβάλλον, νοοτροπία της οικογένειας του ατόμου, απόψεις και συμπεριφορές.

Οι φυσικοθεραπευτές αισθάνονται άνετα με την αξιολόγηση σωματικών διαταραχών που έχουν σχέση με την ευλυγισία, την δύναμη και την αντοχή. Η δυσκολία, ωστόσο, εμφανίζεται όταν αυτές οι συνηθισμένες τεχνικές αξιολόγησης, εφαρμόζονται σε ασθενείς με χρόνιο μυοσκελετικό πόνο οι οποίοι εμφανίζουν συμπεριφορές ασθένειας (**illness behaviors**) [1].

Συχνά υπάρχει ασυμφωνία μεταξύ των σωματικών ευρημάτων και των λειτουργικών ικανοτήτων του ασθενή. Οι ασθενείς με χρόνιο μυοσκελετικό πόνο παρουσιάζουν μεγαλύτερα επίπεδα αναπηρίας σε σχέση με κάποιον που προβλέπεται να έχει βάση μόνο των σωματικών του διαταραχών. Επιπλέον, πάρα τις προσπάθειες να αξιολογήσει τις αμιγώς σωματικές αιτίες πόνου, η τελική κλίμακα σωματικών διαταραχών που αναπτύχθηκε από τους Waddell et al., ήταν περισσότερο κοντά σε σχέση με την συναισθηματική κλίμακα McGill Pain Questionnaire (MPQ), σε σχέση με την αισθητηριακή κλίμακα [1].

Η αναπηρία (Disability), ενδεχομένως να θεωρηθεί ως μαθημένη αποφυγή ή συμπεριφορά αποφυγής λόγω φόβου, γεγονός που σημαίνει ότι οι ασθενείς έχουν μάθει να αποφεύγουν συγκεκριμένες κινήσεις ή λειτουργικές δραστηριότητες βάση των προηγούμενων εμπειριών πόνου. Αποφεύγοντας δραστηριότητες, οι κοινωνικές, εργασιακές και δημιουργικές εργασίες των ασθενών μειώνονται. Το

αποτέλεσμα είναι η έλλειψη φυσικής κατάστασης (**deconditioning**), δηλαδή η έλλειψη σωματικής υποστήριξης για την εκτέλεση περισσότερων εργασιών με μεγαλύτερο κόστος ενεργείας. Αποφεύγοντας συγκεκριμένες κινήσεις, τα άτομα αναπτύσσουν δευτερεύων σωματικές διαταραχές με πρότυπα μυϊκών βραχύνσεων και αδυναμίας, τα οποία ενδεχομένως να οδηγήσουν άμεσα σε ένα νέο ξεκίνημα πόνου. Επομένως, ένας νέος οξύς πόνος ενδεχομένως να υπερτίθεται σε μια γνήσια κατάσταση χρόνιου πόνου με δευτερεύουσες διαταραχές. Ένα ερωτηματολόγιο το οποίο έχει αναπτυχτεί για τις αντιλήψεις αποφυγής λόγω πόνου σε ασθενείς με χρονιά οσφυαλγία αποτελεί το ερωτηματολόγιο Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire [1].

Υπάρχουν τρεις κύριοι τομείς οι οποίοι απαιτούν αξιολόγηση στους ασθενείς που παρουσιάζουν χρόνιο πόνο: η αξιολόγηση και η μέτρηση του πόνου, ο προσδιορισμός διαταραχών και τέλος η αξιολόγηση της αναπηρίας. Καθένας από του τρεις αυτούς τομείς, απευθύνεται σε διαφορετικούς θεραπευτικούς στόχους, και η θεραπεία στο κάθε τομέα έχει διαφορετικά αποτελέσματα. Η θεραπεία του χρόνιου πόνου είναι περισσότερο πιθανό να επιτύχει εάν στοχεύει σε καθένα από αυτές τις τρεις κατηγορίες [1].

Πίν. 5-1. Χαρακτηριστικά μηχανισμών του πόνου. *(Τροποποιημένος από Woolf 1994, Fields 1995,Gifford 1996) [45].*

ΟΔΥΝΗΡΟΣ ΠΟΝΟΣ
• Τείνει να είναι εντοπισμένος
• Προβλέψιμη απόκριση π.χ. Στην διάταση, συμπίεση ή κίνηση
• Ανταποκρίνεται σε απλά παυσίπονα και αντιφλεγμονώδη
• Βελτιώνεται με την κατάλληλη παθητική αντιμετώπιση
ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΣ ΝΕΥΡΟΓΕΝΗΣ ΠΟΝΟΣ
• Ανατομική κατανομή (σπονδυλικό τμήμα ή περιφερικό/ κρανιακό νεύρο)
• Κάψιμο, οξύ σαν ηλεκτρικό σοκ
• Αλλοδυνία, δυσαισθησία, παραισθησία, πιθανότατα συνδυασμός αυτών
• Προκαλείται από διάταση νεύρου, συμπίεση ή ψηλάφηση
• Πιθανώς συνδέεται με μυϊκή αδυναμία και αλλαγές του αυτόνομου
• Φτωχή ανταπόκριση σε παυσίπονα και αντιφλεγμονώδη
• Η ανταπόκριση σε παθητική αντιμετώπιση ποικίλλει
ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ
• Ευρεία, μη ανατομική κατανομή
• Υπεραλγησία, αλλοδυνία
• Ανακόλουθη απάντηση σε διέγερση και τεστ
• Αναποτελεσματική θεραπεία με φάρμακα
• Απρόβλεπτη ή χωρίς αποτέλεσμα ανταπόκριση στην παθητική
• θεραπεία

5.1 Αρχική εντύπωση

Με το που σηκωθεί από την καρέκλα ο ασθενής και βαδίσει εντός του ιατρείου, ο θεραπευτής σχηματίζει μια αρχική εντύπωση. Ο φυσικοθεραπευτής είναι μοναδικά ικανός να κρίνει πολύ γρήγορα εάν τα πρότυπα κίνησης του ασθενή, η ποιότητα κίνησης, ο χρονισμός και η διαδοχή των κινήσεων είναι συνακόλουθες με τα δηλωμένα προβλήματα του ασθενή. Η αρχική εντύπωση που σχηματίζει ο θεραπευτής, συνήθως αποτελεί την βάση των ερωτήσεων που ακόλουθουν για την λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού του ασθενή [1].

5.2 Συνέντευξη ασθενή

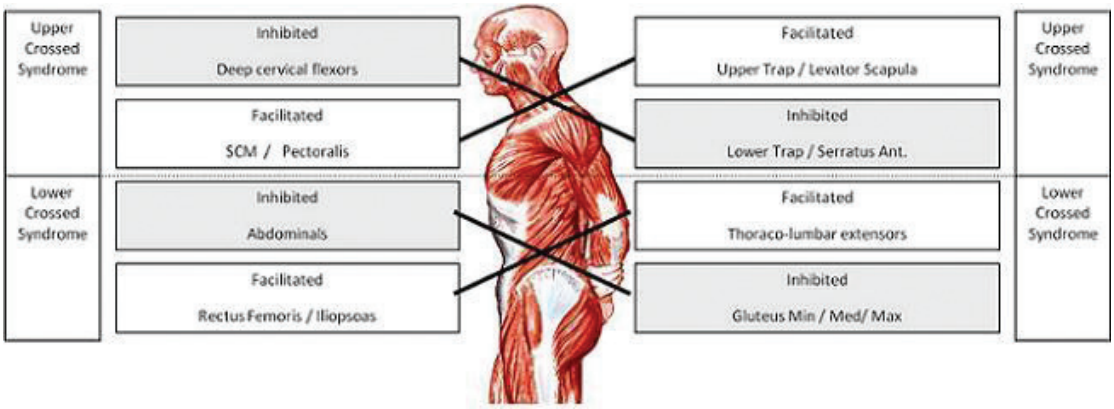
Ο κύριος σκοπός της συνέντευξης είναι η ανάπτυξη μιας πλήρους κατανόησης των ιδιοτήτων του πόνου τον οποίο βιώνει ο ασθενής. Ο προσδιορισμός της φύσης του πόνου του ασθενή θα πρέπει να σκοπεύει τα παρακάτω [1]:

1. Αναγνώριση της περιοχή του πόνου. Ένα διάγραμμα σώματος όπως στο ερωτηματολόγιο McGill-Melzack Pain Questionnaire είναι ιδιαίτερα χρήσιμο.
2. Διερεύνηση του μηχανισμού του τραυματισμού.
3. Εξαγωγή προηγούμενου ιστορικού τραυματισμών.
4. Διερεύνηση δραστηριοτήτων, θέσεων και ενεργειών που χειροτερεύουν ή βελτιώνουν τον πόνο.
5. Προσδιορισμός των λειτουργικών περιορισμών και της αναπηρίας του ασθενή.
6. Συζήτηση με τον ασθενή όσον αφορά τις συνήθειες του σχετικά με το επίπεδο ασκήσεων και άλλων δραστηριοτήτων.
7. Αναγνώριση τυχόν ενδιαφέροντος σχετικά με δημιουργικές δραστηριότητες και χόμπι του ασθενή.
8. Διερεύνηση της εργασιακής κατάστασης του ασθενή.

Η συνέντευξη του ασθενή θα πρέπει να περιλαμβάνει 3 κυρίους παράγοντες. Πρώτον, ο ασθενής και ο θεραπευτής θα πρέπει να έχουν καλύτερη αίσθηση μεταξύ τους.Δεύτερον, ο θεραπευτής θα πρέπει να είναι ικανός να προσδιορίσει τυχόν μυοσκελετικά προβλήματα τα οποία είναι περισσότερο σε οξύ στάδιο ή επαναλαμβανόμενα στην φύση τους και αν μπορεί να τα αντιμετωπίσει αποτελεσματικά με δια χειρός τεχνικές προσεγγίσεις. Θα πρέπει επίσης να αποκλείσει πιθανές διαγνώσεις οι οποίες θα αφορούσαν πιθανή σοβαρή παθολογία, όπου σε αυτήν την περίπτωση ο ασθενής θα έπρεπε να παραπεμφθεί σε κάποιον γιατρό. Τέλος, ο θεραπευτής θα πρέπει να προσδιορίσει ότι ο ασθενής έχει χρόνιο, επίμονο πόνο ο όποιος δεν υπόκειται σε σωματικές παρεμβάσεις αλλά επηρεάζει τις λειτουργικές του ικανότητες, και εν τέλει αυτοί οι λειτουργικοί περιορισμοί θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για την θεραπευτική διαχείριση του ασθενή [1].

5.3 Σωματική εξέταση

Συχνά η συνέντευξη και η σωματική εξέταση, προσφέρουν τις απαραίτητες πληροφορίες στον θεραπευτή, οι οποίες απαιτούνται για τον προσδιορισμό της σωστής διάγνωσης. (Kassirer και Kopelman



Εικ. 5-1. Σύνδρομα Upper Crossed, Lower Crossed και Layer σύμφωνα με τον Janda [46].

1991). Ο φυσικοθεραπευτής έχει διαθέσιμο έναν μεγάλο αριθμό τεχνικών εξέτασης, ωστόσο θα πρέπει να είναι επιλεκτικός για το ποια τεχνική είναι κατάλληλη για το κάθε ασθενή. Η σωματική εξέταση των ασθενών με χρόνιο μυοσκελετικό πόνο, θα πρέπει να στοχεύει τον έλεγχο τόσο των σωματικών διαταραχών (**impairment testing**), όσο και των λειτουργικών περιορισμών (**Functional testing**) [1].

Θα ήταν χρήσιμο οι φυσικοθεραπευτές να έχουν υπόψη τους, τα χαρακτηριστικά των μηχανισμών του πόνου, όπως αυτά καταγράφονται στον Πίνακα 5-1.

Οι φυσικοθεραπευτές παραδοσιακά εστιάζονται στις σωματικές διαταραχές κατά την αξιολόγηση και θεραπεία των ασθενών τους. Τα πρόβλημα μυϊκής λειτουργιάς που εμπλέκουν την δύναμη και την αντοχή, την ευλυγισία, το εύρος κίνησης των αρθρώσεων τον μυϊκό τόνο και τις δομικές παραμορφώσεις, είναι ιδιαίτερα συνηθισμένα. Ο στόχος μιας αντικειμενικής μυοσκελετικής αξιολόγησης είναι να προσδιορίσει ποιές δομές αναπαράγουν τον πόνο του ασθενή. Για να επιτευχτεί αυτό, εξετάζεται το παθητικό και ενεργητικό εύρος κίνησης του ασθενή, η μυϊκή δύναμη του, η αντοχή και ο κινητικός έλεγχος. Επιπλέον μπορούν να εκτελεστούν ειδικά τεστ που θα αφορούν τις μυϊκές, συνδεσμικές και νευρικές δομές. Ο πόνος μηχανικής αιτιολογίας μεταβάλλεται με την κίνηση και την θέση του σώματος και είναι συνήθως διακοπτόμενος. Ο πόνος χημικής αιτιολογίας σχετίζεται με φλεγμονή, κατά την οποία οι ερεθιστικές ουσίες που αποτελούν ένα μέρος διαδικασίας της φλεγμονής προκαλούν τον πόνο. Μια ασταθής άρθρωση μπορεί ενδεχομένως να οδηγήσει σε χρόνια φλεγμονή, η οποία χειροτερεύει με την κίνηση. Επομένως, ο μηχανικός πόνος μπορεί να προκαλέσει χημικό πόνο και να τον χειροτερέψει. Η κατάλληλη σταθεροποίηση της ασταθούς άρθρωσης, μπορεί να μειώσει την φλεγμονή και επομένως και τον πόνο. Ο φλεγμονώδης πόνος χειροτερεύει με την κίνηση αλλά σταδιακά μειώνεται, λόγω του ότι η φλεγμονή είναι χρονοεξαρτώμενη και ανταποκρίνεται στην αντιφλεγμονώδη αγωγή [1].

Η βιομηχανική αξιολόγηση μπορεί επίσης να βοηθήσει τον φυσικοθεραπευτή να προσδιορίσει τις σωματικές διαταραχές των ασθενών. Οι διαφορές στο μήκος των κάτω ακρών (ανισοσκελία), ο πρηνισμός της ποδοκνημικής, η χαλάρωση των συνδέσμων και η υπερτροφία των οστών αποτελούν παραδείγματα διαταραχών που αξιολογούνται σε περιπτώσεις που το ιστορικό του ασθενή προτείνει ότι ένας από αυτούς τους παράγοντες εμπλέκεται στην συμπτωματολογία του ασθενή. Ο Janda (1990) αξιολόγησε περιστατικά χρόνιου πόνου χρησιμοποιώντας ηλεκτρομυογράφημα και ανέπτυξε ένα θεωρητικό πλαίσιο το οποίο περιγράφει τις πιο συχνές μυϊκές ανισορροπίες που προκαλούν πόνο. Περιγράφει λοιπόν ένα χαρακτηριστικό μυϊκό πρότυπο κατά το οποίο οι τονικοί μύες έχουν την τάση να βραχύνονται να γίνονται σφιχτοί και υπερδραστήριοι. Οι φασικοί μυς, ωστόσο, τείνουν να γίνονται αδύναμοι και να μειώνεται η δραστηριότητα τους. Οι προσαρμοστικές αλλαγές τόσο στους τονικούς όσο και στους φασικούς μυς, οδηγούν ξεκάθαρα σε ένα μεγαλύτερο βαθμό διαταραχής με μυϊκές ανισορροπίες, παραμορφώσεις της στάσης του σώματος και περαιτέρω πιθανότητα αλγοαισθητικότητας και σωματικής βλάβης. OJanda, όπως φαίνεται και στην παρακάτω εικόνα, ταξινόμησε τα πρότυπα αυτά ως [1]:

1. Upper Crossed Syndrome
2. Lower Crossed Syndrome
3. Layer Syndrome

Η ισορροπία αποτελεί απαραίτητο μέρος της αξιολόγησης ασθενών με χρόνιο πόνο. Μια νευρολογική εξέταση ενδεχομένως να κρίνεται απαραίτητη, η οποία θα περιλαμβάνει την αξιολόγηση της νεύρο-οφθαλμικής λειτουργιάς, συνέργειας, και της κινητικής εκτέλεσης. Οι διαταραχές στον μυϊκό τόνο, στην συμμετρία και η παρουσία σπαστικότατος, δυσκαμψίας και τρέμουλου θα πρέπει επίσης να αξιολογούνται. Ο αισθητηριακός έλεγχος, ο όποιος περιλαμβάνει την όραση και την ακοή, την ήπια αφή, την δόνηση και τα εν τω βάθει τενόντια αντανακλαστικά θα πρέπει να εφαρμόζονται προκειμένου να αξιολογείται η νευρολογική ακεραιότητα. Επιπλέον, θα

πρέπει να αξιολογούνται τυχόν διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος όπως η θερμοκρασία του δέρματος, το χρώμα, η εφίδρωση, η υπερευαισθησία στην αφή και η αλλοδυνία [1].

Επιπλέον η μετάπτωση από τον οξύ μυοσκελετικό πόνο (μη καρκινικό) στην χρονιότητα οφείλεται σε αρκετούς παράγοντες που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους (Flor & Turk, 1984). Είναι πλέον αποδεκτό ότι η χρονιότητα του πόνου δεν εξαρτάται από τα αντικειμενικά βιοϊατρικά δεδομένα (Waddell et al., 1993) αλλά εξίσου από γνωσιακούς, συμπεριφορικούς και κοινωνικούς παράγοντες (Burton et al., 1995). Η αυξανομένη υιοθέτηση αυτού του βιοψυχοκοινωνικού μοντέλου σε σχέση με το βιοϊατρικό, από τους επαγγελματίες υγείας, έχει οδηγήσει στην ανάγκη αξιολόγησης και καταγραφής προσωπικών χαρακτηριστικών των ασθενών κυρίως μέσω της χρήσης αυτό-συμπληρούμενων ερωτηματολογίων. Η γνωσιακή αξιολόγηση του χρόνιου πόνου αποτελεί βασική παράμετρο για την κατανόηση των ατομικών χαρακτηριστικών των ασθενών. Σε αυτήν περιλαμβάνεται και η καταγραφή χαρακτηριστικών όπως είναι ο φόβος του ασθενή για τραυματισμό/επανατραυματισμό του κατά την άσκηση και τις σωματικές δραστηριότητες [47].

Δυο σημαντικά ερωτηματολόγια έχουν κατασκευαστεί για την μέτρηση του φόβου του πόνου. Οι Kori et al. (1990) κατασκεύασαν την κλίμακα μέτρησης της Κινησιοφοβίας (**Tampa Scale Of Kinesiophobia - TSK**) ενώ οι Waddell et al. (1993) το ερωτηματολόγιο φόβου-αποφυγής του τραυματισμού/επανατραυματισμού (**Fear Avoidance Beliefs Questionnaire - FABQ**) τα όποια έχουν μεταφραστεί και στην ελληνική γλωσσά [47].

5.4 Κλίμακες και ερωτηματολόγια

Για την μέτρηση του πόνου μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι παρακάτω κλίμακες και ερωτηματολόγια:

1. **Visual Analogue Scale (VAS)**
2. **Numeric Pain Rating Scale (NRPS)**
3. **McGill pain Questionnaire (MPQ)**
4. **Pain Drawing**

Τα ερωτηματολόγια τα όποια συχνά χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της αναπηρίας από δραστηριότητες της καθημερινής ζωής είναι:

1. **Roland_Morris Disability Questionnaire**
2. **Quebec Back Pain Disability Scale**
3. **Oswestry Low Back Pain Disability Index**

Για την διάκριση του κίνδυνου ανάπτυξης χρονιότητας του πόνου, έχουν αναπτυχτεί ερωτηματολόγια και κλίμακας που αξιολογούν του αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες:

1. **Acute Low Back Pain Screening Questionnaire**
2. **Chronic Pain Grade Questionnaire**
3. **Tampa Scale of Kinesiophobia**
4. **Pain Coping Inventory**

6. Φυσικοθεραπευτική προσέγγιση στην οστεοαρθρίτιδα

6.1 Ορισμός

Ο ορισμός για την οστεοαρθρίτιδα πριν το 1986 ήταν: " Η οστεοαρθρίτιδα, ή εκφυλιστική αρθρίτιδα, είναι μια ετερογενής ομάδα καταστάσεων η όποια οδηγεί τις αρθρώσεις σε συμπτώματα και σημάδια τα οποία συσχετίζονται με εκφύλιση του αρθρικού χόνδρου, και επιπρόσθετα με αλλαγές στο υποκείμενο οστό και στις αρθρικές επιφάνειες [48].Η διαδικασία της νόσου δεν επηρεάζει μόνο τον αρθρικό χόνδρο, αλλά εμπλέκουν ολόκληρη την άρθρωση συμπεριλαμβανομένου του υποχόνδριου οστού, των συνδέσμων, του θύλακα, του αρθρικού υμένα και των περιαρθρικών μυών. Εν τελεί ο αρθρικός χόνδρος εκφυλίζεται με **fibrillation**, ραγίσματα, εξελκώσεις και απώλεια της αρθρικής επιφάνειας [49].

6.2 Επιδημιολογία

Όπως τονίζεται από τον Peyron, ένας στους τρεις ενήλικες έχει οστεοαρθρίτιδα και από τα 55 έτη και άνω, η νόσος έχει εμφάνιση 4 φορές περισσότερο από ότι στον συνολικό πληθυσμό. Οι επαγγελματίες υγείας αναφέρουν ότι τα άτομα στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής και η μαύρη φυλή από την Τζαμάικα και την Αφρική παρουσιάζουν την μεγαλύτερη εμφάνιση. Επιπλέον, στις γυναίκες παρουσιάζεται μεγαλύτερη εμφάνιση από ότι στους άντρες [50].

Οι Allander et al. [51] έδειξαν οτι η ηλικία, έχει σημαντική επιρροή στην σοβαρότητα της οστεοαρθρίτιδας στο όσον αφόρα τα κάτω άκρα και τα χεριά. Αυτό αποδεικνύει και την σχέση της οστεοαρθρίτιδας με την ηλικία και το φύλο του ατόμου. Επιπλέον οι έρευνες των Kelsey et al. [52], απέδειξαν ότι η αρθρίτιδα και οι μυοσκελετικές ασθένειες αποτελούν τις πιο συνήθεις χρόνιες ασθένειες που προκαλούν αναπηρία στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής.

Η οστεοαρθρίτιδα είναι μια εξελισσόμενη χρόνια νόσος η οποία προσβάλλει κάθε αρθρικό ιστό και ενδεχομένως να οδηγεί σε καταστροφή των αρθρώσεων. Έχει ετερογενείς εκδηλώσεις ενώ δεν έχει πάντα την ιδία εμφάνιση σε όλους τους ασθενείς. Πράγματι η οστεοαρθρίτιδα μπορεί να παρουσιάζεται διαφορετικά στους άνδρες και στις γυναίκες, σε ασθενείς με ή χωρίς τραυματισμό, στους αθλητές ή στους παχύσαρκους ασθενείς. Οι καταστάσεις αυτές αυξάνουν την πιθανότητα ότι οι ασθενείς με διαφορετικά προφίλ οστεοαρθρίτιδας χρειάζονται διαφορετικούς τρόπους αντιμετώπισης [53].

6.3 Διάγνωση

Το πιο συνηθισμένο σύμπτωμα της οστεοαρθρίτιδας είναι ο πόνος στις αρθρώσεις. Ο πόνος τείνει να χειροτερεύει με την δραστηριότητα των ατόμων, ειδικά μετά από μια περίοδο ανάπαυσης (**gelling phenomenon**). Η οστεοαρθρίτιδα μπορεί να προκαλέσει πρωινή δυσκαμψία, η όποια ωστόσο διαρκεί

Πίν. 6-1. Σημάδια και συμπτώματα Οστεοαρθρίτιδας στις κυριότερες αρθρωσεις. *(Τροποποιημένος από Keith Sinusas) [54].*

ΑΚΡΑ ΧΕΙΡΑ	**ΙΣΧΙΟ**
Πόνος κατά το εύρος κίνησης Υπερτροφικές αλλαγές στις περιφερικές και εγγύς μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις Ευαισθησία πάνω από την καρπομετακαρπική άρθρωση του αντίχειρα	Πόνος κατά το εύρος κίνησης Πόνος στους γλουτιαίους Περιορισμός του εύρους κίνησης και ιδιαίτερα της έσω στροφής
ΩΜΟΣ	**ΑΚΡΑ ΠΟΔΑ**
Πόνος κατά το εύρος κίνησης Περιορισμός του εύρους κίνησης και ιδιαίτερα της έξω στροφής Κριγμοί κατά το εύρος κίνησης	Πόνος κατά την βάδιση, ιδιαίτερα στην 1η μεταταρσοφαλλαγική άρθρωση Περιορισμός εύρους κίνησης στην 1η μεταταρσοφαλλαγική άρθρωση Παρουσία βλαισού μεγάλου δάχτυλου
ΓΟΝΑΤΟ	**ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΗ ΣΤΗΛΗ**
Πόνος κατά το εύρος κίνησης Οίδημα άρθρωσης Εμφάνιση κύστης Baker Κριγμοί κατά το εύρος κίνησης Βλαισότητας ή ραιβότητα Έξω αστάθεια γόνατος	Πόνος και περιορισμός του εύρους κίνησης Απώλεια αισθητικότητας κάτω ακρών, απώλεια αντανακλαστικών, κινητική αδυναμία λόγω παγίδευσης νεύρου

λιγότερο από 30 λεπτά, έκτος της ρευματοειδούς αρθρίτιδας η όποια προκαλεί δυσκαμψία για 45 λεπτά και πάνω. Οι ασθενείς συχνά αναφέρουν κλείδωμα ή αστάθεια στις αρθρώσεις. Τα συμπτώματα αυτά έχουν ως αποτέλεσμα την απώλεια στην λειτουργικότητα, με τους ασθενείς να περιορίζουν τις δραστηριότητες της καθημερινής τους ζωής λόγω του πόνου και της δυσκαμψίας [54].

Οι αρθώσεις οι οποίες συνήθως προσβάλλονται είναι η άκρα χείρα, τα γόνατα, τα ισχία και η σπονδυλική στήλη. Η εμφάνιση οστεοαρθρίτιδας σε πολλές περιπτώσεις είναι ασύμμετρη. Οι ασθενείς ενδεχομένως να έχουν προχωρημένη οστεοαρθρίτιδα σε ένα γόνατο με σχεδόν απόλυτα φυσιολογική λειτουργικότητα στο αντίθετο κάτω άκρο [54].Η σωματική εξέταση είναι σημαντική ώστε να πραγματοποιηθεί η διάγνωση. Ο πόνος στο εύρος κίνησης και ο περιορισμός του εύρους κίνησης είναι σύνηθες σύμπτωμα σε όλους τους τύπους οστεοαρθρίτιδας, ωστόσο κάθε άρθρωση έχει το δικό της σωματικό εύρημα εξέτασης όπως φαίνεται στον Πίνακα 6-1 [54].

6.4 Θεραπεία

Οι επιλογές αντιμετώπισης διακρίνονται σε 4 κύριες κατηγορίες: Φαρμακολογική αντιμετώπιση, μη φαρμακολογική αντιμετώπιση, Συμπληρωματικές ή εναλλακτικές θεραπείες και χειρουργική αντιμετώπιση [54].

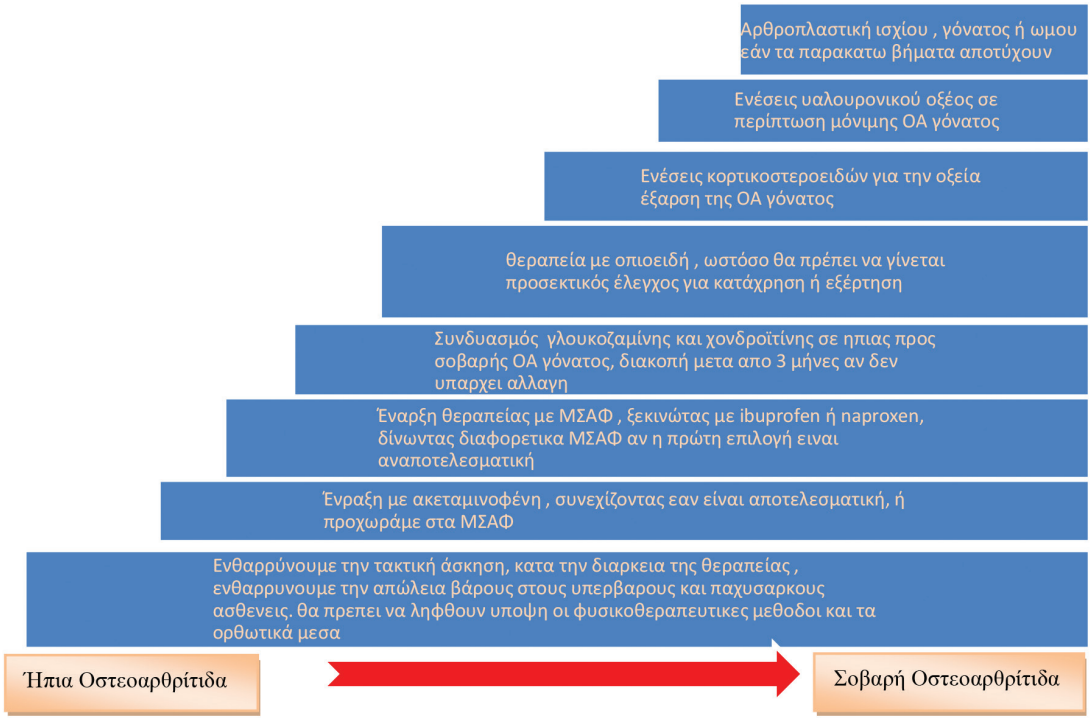
Οι κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής εφαρμογής οι οποίες συστάθηκαν από την Αμερικανική και Βρετανική Ένωση Ειδικοτήτων (Εικόνα 6-1)παρουσιάζει μια κλιμακωτή προσέγγιση για την αντιμετώπιση της οστεοαρθρίτιδας [54].

6.5 Παράγοντες κινδύνου για την εξέλιξη της οστεοαρθρίτιδας

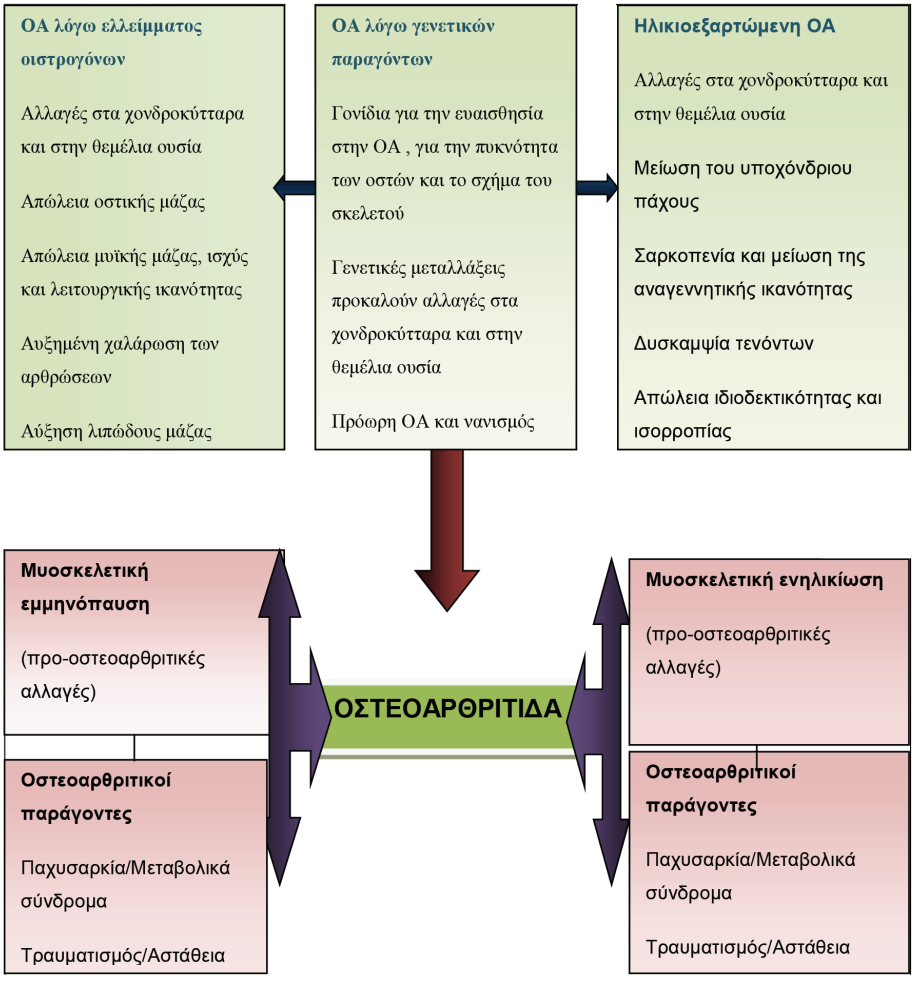
Ο γενικός ορισμός για την οστεοαρθρίτιδα είναι μια ομάδα αλληλεπικαλυπτόμενων διαταραχών με παρόμοια κλινικά και δομικά αποτελέσματα. Πράγματι, η οστεοαρθρίτιδα μπορεί να προσβάλλει τον αρθρικό χόνδρο, το υποχόνδριο οστό τον αρθρικό υμένα, τους μηνίσκους, τους μυς, τους θύλακες και τους συνδέσμους. Ο ορισμός της οστεοαρθρίτιδας ενδεχομένως να είναι σημαντικός για τον χαρακτηρισμό των προφίλ των ασθενών. Η οστεοαρθρίτιδα έχει ταξινομηθεί σε τρεις υποκατηγορίες σύμφωνα με αιτιολογικά, κλινικά και θεραπευτικά χαρακτηριστικά: α) οστεοαρθρίτιδα σχετική με την έλλειψη οιστρογόνων β) γενετικά οφειλόμενη οστεοαρθρίτιδα και γ) ηλικιο-εξαρτώμενη. Η εισήγηση αυτή βασίζεται στην αιτιολογία και στην παθογένεια της οστεοαρθρίτιδας, και συνδυάζει τις τρεις βασικές βιολογικές διαδικασίες οι οποίες είναι σημαντικές για την ανάπτυξη της οστεοαρθρίτιδας, μαζί με πρόσθετους παράγοντες κίνδυνου όπως είναι η παχυσαρκία, τα μεταβολικά σύνδρομα και οι τραυματισμοί [53].

Η οστεοαρθρίτιδα ταξινομείται ακτινολογικά σύμφωνα με το σύστημα βαθμολόγησης Kellgren-Lawrence (KL). Αν και η συσχέτιση δεν είναι πάντα γραμμική, οι ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα με τον περισσότερο πόνο τείνουν να έχουν μεγαλύτερο σκορ στην κλίμακα KL [53].

Υπάρχουν αρκετοί παράγοντες κίνδυνου για την οστεοαρθρίτιδα, οι όποιοι περιλαμβάνουν συστημικούς παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η μάζα σώματος, γενετικούς παράγοντες, η οστική πυκνότητα και η κατάσταση των οιστρογόνων αλλά και βι-



Εικ. 6-1. Βαθμιαία προσέγγιση για την αντιμετώπιση της οστεοαρθρίτιδας. *(Τροποποιημένος από Keith Sinusas) [54].*



Εικ. 6-2. Τρία υποσύνολα οστεοαρθρίτιδας με διακριτά αιτιολογικά, κλινικά και θεραπευτικά χαρακτηριστικά. *(Προσαρμοσμένο από Herrero-Beaumont et al.) [53].*

ομηχανικούς παράγοντες όπως είναι η παχυσαρκία, η φυσική δραστηριότητα και η εργασία, η εντατική αθλητική δραστηριότητα, η αρθρικές κακώσεις και δυσμορφίες και η μυϊκή αδυναμία. Μερικοί από αυτούς αποτελούν παράγοντες κινδύνου και για την εξέλιξη της νόσου. Οι τρεις παράγοντες κινδύνου οι όποιοι εμφανίζονται πιο σταθεροί για την εξέλιξη της νόσου είναι η παχυσαρκία, η γενικευμένη οστεοαρθρίτιδα και η αρθροθυλακίτιδα. Ο περιορισμός του αρθρικού διαστήματος έχει βρεθεί ότι προβλέπει την μελλοντική αρθοπλαστική γόνατος στα 15 χρόνια αργότερα. Υπάρχουν αρκετές επιδημιολογικές έρευνες για την εξέλιξη της οστεοαρθρίτιδας. Σε μια ανάλυση η όποια πραγματοποιήθηκε (Chingford Women's Study), καταγράφηκε η ακτινολογική εξέλιξη της οστεοαρθρίτιδας του γόνατος και τα αποτελέσματα στην κλίμακα KL σε 561 ασθενείς. Αν και οι μισοί ασθενείς δεν παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου με σταθερή βαθμολόγηση στην κλίμακα KL στα 15 χρόνια, οι ασθενείς με βαθμολογία 1 στην κλίμακα KL είχαν δυο φορές πιθανότητα εξέλιξης της νόσου από ότι οι ασθενείς με βαθμολογία 0 [53].

6.6 Κεντρική Ευαισθητοποίηση

Ο ποσοτικός έλεγχος αισθητικότητας (Quantitative Sensory Testing - QST), συχνά χρησιμοποιείται ώστε να εξετάσει την μη φυσιολογική τροποποίηση του πόνου η οποία μπορεί να δείχνει την αύξηση της δραστηριότητας από τις φλοιώδεις και υποφλοιώδεις δομές του εγκεφάλου. Αυτή η κεντρική αύξηση πιστεύεται γενικά να είναι διακριτή μέσω της διάχυτης υπεραλγησίας ή/και αλλοδυνίας, σε αντίθεση με την κεντρική ευαισθητοποίηση η όποια οδηγεί σε τοπική υπεραλγησία ή/και αλλοδυνία συνήθως στην περιοχή της βλάβης. Πολλές μελέτες πάνω στην οστεοαρθρίτιδα έχουν χρησιμοποιήσει το εργαλείο QST και έχουν προκύψει αποδείξεις τόσο για περιφερική όσο και για κεντρική ευαισθητοποίηση. Επιπλέον, έρευνες έχουν δείξει την έλλειψη καθοδικού ανασταλτικού έλεγχου των επιβλαβών ερεθισμάτων (Descending Noxious Inhibitory Control - DNIC) σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα. Ο Koseck δήλωσε ότι τα άτομα με οστεοαρθρίτιδα ισχίου είχαν μειωμένη DNIC, το οποίο εν μέρει έγινε φυσιολογικό μετά από αρθροπλαστική ισχίου, δείχνοντας ότι η συνεχής αλγοαισθητικότητα στην περιφέρεια μπορεί εν μέρει να είναι υπεύθυνη για την διατήρηση αυτού του φαινόμενου [55].

6.7 Ένταση των συμπτωμάτων και εμπειρία του πόνου

Η ομοιότητα μεταξύ των διαφόρων καταστάσεων, καθώς και η ανακάλυψη ότι συγκεκριμένα γονίδια εμπλέκονται για την αντίληψη του πόνου, υποστηρίζουν την ιδέα ότι οι ασθένειες όπως η οστεοαρθρίτιδα θα πρέπει να μελετώνται και να αντιμετωπίζονται ευρύτερα σε σχέση με την ιστορική εντόπιση και φτωχοποίηση της παθολογίας της κάθε άρθρωσης. Ο Wolfe δήλωσε ότι το γεγονός ότι τα σύνδρομα πόνου θα πρέπει να θεωρούνται μέρος μια πολυσυμπτωματικής συνέχειας κατά την οποία η ινομυαλγία βρίσκεται στο σοβαρό τέλος αυτής της συνέχειας. Αυτός έδωσε τον όρο της «ινομυαλγίας», η όποια αποτελείται από μια ποικιλία συμπτωμάτων όπως διάχυτος πόνος, κάματος, διαταραχές ύπνου και γνωσιακές δυσκολίες. Σε ένα μεγάλο δείγμα, αυτά τα συμπτώματα είναι εμφανή σε πολλές καταστάσεις χρόνιου πόνου και συνδέονται με την ένταση του πόνου και αναπηρία. Ο Yunus προτείνει ότι η διάκριση της ινομυαλγίας ανάμεσα σε καταστάσεις όπως η οστεοαρθρίτιδα είναι σημαντική για την διαχείριση και την αντιμετώπιση της [55].

6.8 Νευροπαθητικά συμπτώματα

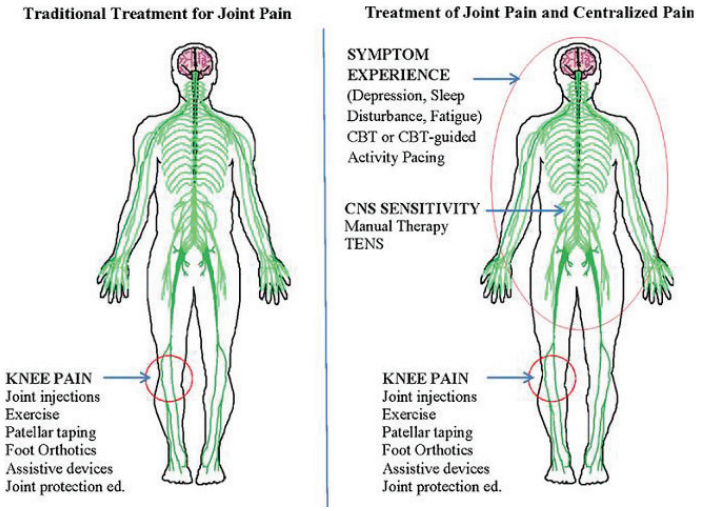
Σε μια ποιοτική μελέτη, το 1/3 των ατόμων με οστεοαρθρίτιδα στο γόνατο περιέγραψαν τον πόνο τους με την χρήση νευροπαθητικών περιγραφών όπως διαπεραστικός πόνος, με αίσθηση μουδιάσματος, καυστικός και με ευαισθησία στο ζεστό ή το κρύο [55].

6.9 Επιπτώσεις στην αντιμετώπιση της οστεοαρθρίτιδας

Αν και πολλές μελέτες βρίσκουν αποδείξεις για κεντρική αύξηση στην νόσο της οστεοαρθρίτιδας, οι παραδοσιακοί τρόποι αντιμετώπισης εντοπίζονται στην μείωση του πόνου της άρθρωσης χρόνιος πόνος στην οστεοαρθρίτιδα μπορεί να οφείλεται σε πολλά ερεθίσματα. Στις αρθρώσεις, οι περιφερικές αλλαγές και παράγοντες στην διαδικασία της νόσου μπορούν να είναι υπεύθυνες για την διατήρηση του κεντρικού πόνου. Επιπλέον, γνωσιακές, συναισθηματικές και ψυχολογικές μεταβλητές μπορούν να προάγουν την κεντρική αυτή ενίσχυση. Αυτοί οι πολλαπλοί παράγοντες και η αλληλεπίδραση τους μπορεί να απαιτούν εξατομικευμένη προσέγγιση στον σχεδιασμό αντιμετώπισης με ιδιαίτερη προσοχή στον μηχανισμό του πόνου [55].

6.10 Ευρύτεροι τρόποι αντιμετώπισης με στόχο την κεντρική αύξηση

Οι παραδοσιακοί τρόποι αντιμετώπισης εντοπίζονται κυρίως περιφερικά πάνω στην άρθρωση και στις γύρω δομές. Η φυσικοθεραπεία για την οστεοαρθρίτιδα γόνατος ενδεχομένως να περιλαμβάνει ασκήσεις, περίδεση της επιγονατίδας και την χρήση ορθωτικών πελμάτων. Η φυσικοθεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει την εκπαίδευση της προστασίας της άρθρωσης και την χρήση βοηθητικών συσκευών. Όλες αυτές οι θεραπείες είναι σχεδιασμένες να μειώσουν την περιφερική αλγοαισθητικότητα με σκοπό την προαγωγή της σωματικής λειτουργικότητας. Αν και η κεντρική ευαισθητοποίηση αναγνωρίζεται ως ένας πιθανός θεραπευτικός στόχος στην οστεοαρθρίτιδα του γόνατος, πολύ λίγες θεραπείες αποκατάστασης έχουν αναπτυχθεί με



Εικ. 6-3. Παραδοσιακό πρόγραμμα αποκατάστασης για τον πόνο στην άρθρωση του γόνατος λόγω οστεοαρθρίτιδας και των κεντρικά βασισμένων θεραπειών. *(Τροποποιημένο από Susan L) [55].*

στόχο τον κεντρικό πόνο στην οστεοαρθρίτιδα του γόνατος [55].

Μερικές στρατηγικές αντιμετώπισης που χρησιμοποιούνται για την διαχείριση του πόνου μπορούν πιθανόν να έχουν στόχο την κεντρική ευαισθητοποίηση, με το να απευαισθητοποιούν το κεντρικό νευρικό σύστημα, όπως έχει αναφερθεί από τους Nijs et al. Στρατηγικές όπως οι τεχνικές manual therapy και η εφαρμογή TENS χρησιμοποιούνται συνήθως από τους φυσικοθεραπευτές για την βραχυπρόθεσμη ανακούφιση του πόνου, αν και τα αποτελέσματα τους όσον αφόρα την κεντρική ευαισθητοποίηση δεν είναι ακόμα σαφή. Οι τεχνικές manual therapy χρησιμοποιούν παθητικές κινήσεις ώστε να κινητοποιηθούν οι μαλακοί και να αυξηθεί το εύρος κίνησης των ατόμων με μυοσκελετικού πόνο. Οι τεχνικές αυτές χρησιμοποιούνται συνήθως ώστε να αντιμετωπίσουν έναν εντοπισμένο πόνο ενεργοποιώντας τα καθοδικά αντί-αλγοαισθητικά μονοπάτια. Στην οστεοαρθρίτιδα, έχει βρεθεί ότι μια μονή συνεδρία με τεχνικές manual therapy αυξάνει το κατώφλι του πόνου στο γόνατο αλλά και σε άλλα σημεία, επισημαίνοντας τα αποτέλεσμα αυτών των τεχνικών στον διάχυτο πόνο. Η κλινική εφαρμογή, ωστόσο, των τεχνικών αυτών θα πρέπει να προσαρμόζεται, ανάλογα με το αν ο ασθενής έχει κεντρική ευαισθητοποίηση, καθώς αν δεν εφαρμόζονται κατάλληλα μπορούν να αποτελέσουν πηγή αλγοαισθητικών ερεθισμάτων που με την σειρά τους ενισχύουν την κεντρική ευαισθητοποίηση [55].

Τα TENS επίσης έχουν στόχο τους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην ανάπτυξη κεντρικής ευαισθητοποίησης. Αν και η χρήση των TENS συστήνεται ως θεραπεία για την ανακούφιση του πόνου σε γόνατα με οστεοαρθρίτιδα, οι περισσότερες έρευνες οι οποίες έχουν μελετήσει την θεραπεία με TENS περιλαμβάνουν μικρά δείγματα, χρησιμοποιούν πολλά πρωτόκολλα και είναι χαμηλής μεθοδολογικής ποιότητας. Επίσης τα αποτέλεσμα της εφαρμογής τους πάνω στην κεντρική ευαισθητοποίηση δεν είναι ακόμα σαφή, αν και η επίδραση τους στον αναφερόμενο πόνο και βάση του QST ενδεχομένως να εξαρτάται από την δοσολογία τους [55].

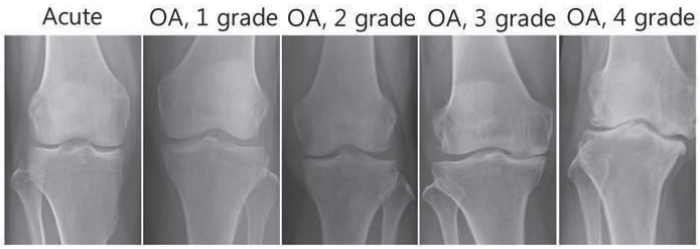
6.11 Αντιμετώπιση εμπειριών πόνου

Αν και μερικές θεραπείες μπορούν να αποδώσουν στην απευαισθητοποίηση του ΚΝΣ, άλλες θεραπείες εστιάζονται στα συνοδά συμπτώματα που συνοδεύουν την κεντρική ευαισθητοποίηση. Η κύρια θεωρία εξήγησης στο γιατί αυτά τα συμπτώματα συνυπάρχουν με πόνο είναι ότι οι ίδιοι νευροδιαβιβαστές οι όποιοι είναι «εκτός ισορροπίας» στα άτομα με κεντρικό πόνο, ελέγχουν επίσης τον ύπνο, την διάθεση, την μνήμη και τα επίπεδα εγρήγορσης. Όταν στα άτομα με τέτοιες καταστάσεις πόνου δίνονται φάρμακα που επιδρούν σε έναν η περισσότερους νευροδιαβιβαστές, μια θετική απόκριση στα φάρμακα βελτιώνει ένα ή περισσότερα συμπτώματα εκτός από τον πόνο, υποστηρίζοντας με αυτόν τον τρόπο αυτήν την υπόθεση. Οι μη φαρμακολογικοί τρόποι αντιμετώπισης μπορεί να λειτουργούν εν μέρει κατά τέτοιον τρόπο. Για παράδειγμα οι ασκήσεις συχνά βελτιώνουν τον κάματο, ενώ βελτιώνουν ταυτόχρονα τον μυοσκελετικό πόνο ενώ έχει βρεθεί να έχουν ωφέλιμα αποτελέσματα στην διάθεση αλλά και στην μνήμη των ατόμων. Για αυτόν τον λόγο στην περίπτωση της οστεοαρθρίτιδας επιβάλλεται η διάκριση προβλημάτων όπως είναι η κατάθλιψη, οι διαταραχές ύπνου και κούρασης [55].

6.12 Φυσικοθεραπευτική προσέγγιση στην οστεοαρθρίτιδα γόνατος

6.12.1 Κλινικά σχετική ανατομία

Η παθογένεση της οστεοαρθρίτιδας του γόνατος συνδέεται με βιομηχανικές και βιοχημικές αλλα-



Εικ. 6-4. Στάδια Οστεοαρθρίτιδας του γόνατος. *(Τροποποιημένο από Ju Hee Ryu et al.) [61].*

γές στον χόνδρο της άρθρωσης του γόνατος (Kirstin et al., 2014) [56]. Ο χόνδρος διασφαλίζει στις επιφάνειες των οστών την ανώδυνη κίνηση και με την μικρότερη τριβή μεταξύ τους. Στην οστεοαρθρίτιδα, μειώνεται το πάχος και η ποιότητα του χόνδρου, γίνεται πιο λεπτός και μαλακός, προκαλούνται μικροκατάγματα και στο τέλος θρυμματίζεται.Ο χόνδρος ο όποιος έχει τραυματιστεί δεν μπορεί να αναρρώσει και στο τέλος εξαφανίζεται. Επίσης οι επιφάνειες των αρθρώσεων μπορεί να προσβληθούν, με το οστό να διευρύνεται και να αναπτύσσονται οστεόφυτα [57].

6.12.2 Επιδημιολογία/Αιτιολογία

Η οστεοαρθρίτιδα είναι η πιο συχνή μορφή αρθρίτιδας και παρουσιάζεται συχνότερα στην άρθρωση του γόνατος. Προσβάλλει περίπου το 6% των ενηλίκων, ωστόσο εμφανίζεται περισσότερο στις γυναίκες από ότι στους άνδρες [58].Σύμφωνα με έρευνες οι οποίες έχουν δημοσιευτεί, οι άνδρες άνω των 45 ετών προσβάλλονται σε ποσοστό μεταξύ 7-13%, ενώ οι γυναίκες άνω των 45 μεταξύ 7-19% κάτι το όποιο σημαίνει ότι οι άνδρες έχουν 45% λιγότερο κίνδυνο εμφάνισης σε σχέση με τις γυναίκες [59].

Η ηλικία αποτελεί προσδιοριστικό παράγοντα για την εμφάνιση οστεοαρθρίτιδας Μετά την ηλικία των 40 ετών αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου. Περίπου το 50% του πληθυσμού άνω των 65 ετών προσβάλλονται από οστεοαρθρίτιδα γόνατος, ωστόσο μπορούν να προσβληθούν άτομα νεαρότερης ηλικίας [59].

Η ηλικία δεν είναι ο μόνος παράγοντας κίνδυνου που παίζει ρολό για την εξέλιξη της οστεοαρθρίτιδας. Άλλοι παράγοντες είναι η παχυσαρκία, η υπερκινητικότητα ή αστάθεια της άρθρωσης, η αθλητική καταπόνηση, το επαναλαμβανόμενο λύγισμα των γονάτων ή η άρση μεγάλων φορτίων, κάποια συγκεκριμένα επαγγέλματα, η περιφερική νευροπάθεια, ο τραυματισμός της άρθρωσης, το ιστορικό παρατεταμένης ακινητοποίησης και το οικογενειακό ιστορικό.

6.12.3 Χαρακτηριστικά / Κλινικές εμφανίσεις

Τα χαρακτηριστικά της οστεοαρθρίτιδας του γόνατος είναι ο πόνος κατά την έναρξη της κίνησης, ο πόνος μετά την κίνηση και τελικά ο μόνιμος πόνος. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν απώλεια της λειτουργικότητας όπως είναι η δυσκαμψία, μειωμένο εύρος κίνησης και διαταραχές στις δραστηριότητες της καθημερινής τους ζωής. Άλλα πιθανά χαρακτηριστικά της οστεοαρθρίτιδας του γόνατος είναι η διόγκωση του οστού, τριγμοί, ευαισθησία στην γραμμή της άρθρωσης άλλα και αυξημένη ευαισθησία στην υγρασία και το κρύο [60].

Η οστεοαρθρίτιδα του γόνατος μπορεί να διακριθεί σε 5 στάδια (Εικόνα 6-4):

ΣΤΑΔΙΟ 0: Το στάδιο αυτό αποτελεί την φυσιολογική υγεία του γόνατος, χωρίς πόνο στην λειτουργιά της άρθρωσης.

ΣΤΑΔΙΟ 1: Το άτομο στο στάδιο αυτό έχει πολύ μικρές οστικές διογκώσεις και δεν βιώνει κάποιο πόνο

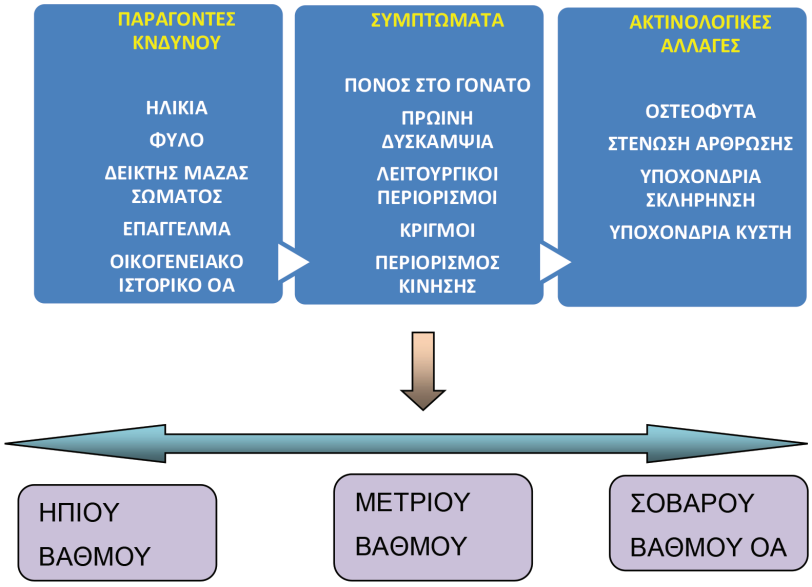
ΣΤΑΔΙΟ 2: Στο στάδιο αυτό τα άτομα βιώνουν συμπτώματα για πρώτη τους φορά.Εμφανίζουν πόνο μετά από μια ημέρα παρατεταμένης ορθοστασίας και βάδισης, και αισθάνονται αυξημένη δυσκαμψία στις αρθρώσεις τους. Αποτελεί ένα μεσαίο στάδιο της κατάστασης, ωστόσο οι ακτινολογικές απεικονίσεις δείχνουν μεγαλύτερα οστεόφυτα στο οστό. Ο χόνδρος ενδεχομένως να βρίσκεται σε υγιή κατάσταση.

ΣΤΑΔΙΟ 3: Το τρίτο στάδιο θεωρείται ως στάδιο οστεοαρθρίτιδας μεσαίου βαθμού. Τα άτομα στο στάδιο αυτό βιώνουν συχνό πόνο κατά την διάρκεια των κινήσεων. Η δυσκαμψία στις αρθρώσεις είναι περισσότερο συχνή, ιδιαίτερα μετά από παρατεταμένη περίοδο ανάπαυσης τις πρωινές ώρες. Ο χόνδρος μεταξύ των οστών παρουσιάζει εμφανή βλάβη, και το μεσάρθριο διάστημα είναι περισσότερο μικρό.

ΣΤΑΔΙΟ 4: Αυτό είναι και το πιο σοβαρό στάδιο κατά την οστεοαρθρίτιδα. Το μεσάρθριο διάστημα μεταξύ των οστών έχει μειωθεί πλέον δραματικά, ο χόνδρος έχει σχεδόν εξαφανιστεί και το αρθρικό υγρό έχει μειωθεί σημαντικά. Αυτός είναι και ο λόγος οπού οι άνθρωποι βιώνουν μεγάλα επίπεδα πόνου και δυσφορίας κατά την διάρκεια της βάδισης και της κίνησης των αρθρώσεων.

6.12.4 Διαφορική διάγνωση

Η διάγνωση τίθεται μέσω της κλινικής εξέτασης, και μπορεί να επιβεβαιωθεί μέσω ακτινογραφίας. Τα κυριότερα χαρακτηριστικά είναι αλλαγές στο υποχόνδριο οστό, σμίκρυνση του μεσάρθριου διαστήματος, υποχόνδρια σκλήρηνση, σχηματισμό υποχόνδριων κύστεων και οστεοφύτων. Στα πρώιμα στάδια



Εικ. 6-5. Διαγνωστικά κριτήρια για την διάγνωση της οστεοαρθρίτιδας του γόνατος συμφωνα με την Ευρωπαϊκή Ομάδα κατά των Ρευματικών Παθήσεων (European League Against Rheumatism = EULAR) [63].

της οστεοαρθρίτιδας, οι ακτινογραφίες ενδεχομένως να δείξουν μια μικρή, μη συμμετρική σμίκρυνση των αρθρικών διαστημάτων. Κατά την επιδείνωση της νόσου, ανευρίσκονται τα ίδια προβλήματα και συμπτώματα, ωστόσο ο ασθενής ενδεχομένως να βιώνει μικρή εξάρθρωση στο οστό της κνήμης. Αν η νόσος επιδεινωθεί περισσότερο, η αρθρική γραμμή εξαφανίζεται τελείως. Φαίνεται στην ακτινογραφία ότι το έσω αρθρικό διάστημα είναι πιο μικρό σε σχέση με το έξω [60].

Στην διαφορική διάγνωση θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη: η θυλακίτιδα, το σύνδρομο λαγονοκνημιαίας ταινίας, η χαλάρωση των συνδέσμων και η παθολογία των μηνίσκων. Οι κατατάσσεις αυτές είναι αυτές κατά τις οποίες προσβάλλονται οι μαλακοί ιστοί του γόνατος, ωστόσο θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και άλλες μορφές αρθρίτιδας όπως είναι η ουρική αρθρίτιδα, η ψευδό-ουρική αρθρίτιδα, η ρευματοειδής αρθρίτιδαςα και η σηπτική αρθρίτιδα [62].

6.12.5 Διαγνωστικές διαδικασίες

Τα συμπτώματα διακρίνονται ως κύρια (πόνος, δυσκαμψία, κυρίως τις πρωινές ώρες, ευαισθησία στο γονάτισμα και στο λύγισμα των γονάτων, μείωση της λειτουργικότητας στις καθημερινές δραστηριότητες) και δευτερεύοντα (απώλεια της κινητικότητας στην προσβεβλημένη άρθρωση, μείωση της μυϊκής ισχύς, αστάθεια της άρθρωσης, τριγμοί).

Οι ακτινογραφίες χρησιμοποιούνται για την διερεύνηση της βλάβης του χόνδρου, σμίκρυνση του μεσάρθριου διαστήματος, σχηματισμό οστεοφύτων και για να αποκλείσει άλλες αίτιες πόνου της προσβεβλημένης άρθρωσης.

Η αρθροκέντηση είναι μια διαδικασία η οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί στα κλινικά ιατρεία. Χρησιμοποιείται μια αποστειρωμένη βελόνα ώστε να πάρει δείγμα από το αρθρικό υγρό, το όποιο εξετάζεται για θραύσματα χόνδρου, πιθανή λοίμωξη ή ουρική αρθρίτιδα.

Η αρθροσκόπηση αποτελεί μια χειρουργική τεχνική οπού τοποθετείται μια κάμερα στην προσβεβλημένη άρθρωση ώστε να παρέχει οπτικές πληροφορίες σχετικά με την βλάβη η οποία έχει προκληθεί στην άρθρωση λογά της οστεοαρθρίτιδας.

6.12.6 Εξέταση

Κατά την παρατήρηση του ασθενή λαμβάνουμε υπόψη την θέση των αρθρώσεων όταν είναι σε θέση χαλάρωσης και τον τρόπο με τον οποίο κινείται ο ασθενής. Αυτό μπορεί να πραγματοποιηθεί ζητώντας από τον ασθενή να προσομοιάσει τις καθημερινές του δραστηριότητες όπως για παράδειγμα κινήσεις έγερσης ή καθίσματος σε μια καρέκλα, ανεβοκατέβασμα σκαλιών κ.λπ.

Κατά την ψηλάφηση, θα πρέπει να λαμβάνουμε υπόψη μας την ύπαρξη τυχόν οιδήματος, την διαφορά θερμοκρασίας και τον μυϊκό τόνο. Επιπλέον θα πρέπει να δίνουμε προσοχή στην ύπαρξη πιθανών οστεοφύτων τα οποία μπορεί να έχουν δημιουργηθεί στο χείλος. Τα οστεόφυτα αυτά μπορεί να θεωρηθούν σοβαρή ένδειξη οστεοαρθρίτιδας.

Κατά την εξέταση βασικών λειτουργιών, ελέγχουμε την μυϊκή ισχύ, τον συντονισμό, την κινητικότητα, την ισορροπία και την σταθερότητα της άρθρωσης. Αυτοί οι παράγοντες μπορούν νε ελέγχουν μέσω ενεργητικών τεστ όπως ο έλεγχος μονοποδικής στήριξης ή άλλων παθητικών τεστ. Κατά τον έλεγχο της σταθερότητας της άρθρωσης, η μυϊκή ισχύς και η ιδιοδεκτικότητα είναι ιδιαίτερης σημασίας.

Πίν. 6-2. Προτεινόμενες αρχές για ασκήσεις για την αντιμετώπιση της οστεοαρθρίτιδας του γόνατος, βασισμένες σε πρόσφατες αποδείξεις. *(Τροποποιημένος από Kim L. Bennell et al.)* [65].

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΑΣΚΗΣΕΩΝ	ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ
Τύπος ασκήσεων	Μείωση του πόνου και βελτίωση στην λειτουργικότητα μπορούν να παρατηρηθούν από διαφόρους τύπους ασκήσεων, τόσο με ασκήσεις εδάφους όσο και με ασκήσεις υδροθεραπείας Εκτέλεση συνδυασμού ασκήσεων για την βελτίωση της μυϊκής ισχύς, της αεροβικής ικανότητας και της ευλυγισίας Σε κάθε συνεδρία, θα πρέπει να είναι στο επίκεντρο ένας τύπος άσκησης ώστε να επιτυγχάνεται ένας στόχος (μυϊκή ισχύς). Για την μυϊκή ενδυνάμωση επικεντρωνόμαστε στην ενδυνάμωση του τετρακέφαλου
Τρόπος μετάδοσης ασκήσεων	Οφέλη μπορούν να παρατηρηθούν από επιβλεπόμενο ατομικό, ομαδικό πρόγραμμα ασκήσεων αλλά και ασκήσεις στο σπίτι
Ένταση	Οφέλη μπορεί να παρατηρηθούν τόσο με υψηλή όσο και με χαμηλή ένταση ασκήσεων
Διάρκεια	Η διάρκεια και η έκταση του προγράμματος δεν φαίνεται να επηρεάζουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα
Αριθμός συνεδριών	Ευνοϊκά αποτελέσματα μπορούν να παρατηρηθούν έπειτα από τουλάχιστον 12 επιβλεπόμενες συνεδρίες
Συχνότητα	Τρεις και άνω φόρες κάθε εβδομάδα ενός μονό τύπου άσκησης

6.12.7 Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Αν και η φαρμακολογική αντιμετώπιση δεν έχει αποδειχτεί να έχει αποτελέσματα σημαντικής κλινικής σημασίας, πολλά φάρμακα συστήνονται από τους γιατρούς [60]. Τα φάρμακα που συνήθως συστήνονται για την αντιμετώπιση της οστεοαρθρίτιδας του γόνατος με ή χωρίς την παρουσία συνοσηροτήτων είναι η ακεταμινοφένη, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, τα οπιούχα καθώς και οι ενδοαρθρικές ενέσεις.

6.12.8 Φυσικοθεραπευτική αντιμετώπιση

6.12.8.1 Ασκήσεις

Ο πόνος αποτελεί το πιο συνηθισμένο σύμπτωμα το οποίο εμφανίζεται σε πολλά επίπεδα (π.χ. ήπιος, μέτριος και σοβαρός). Οι ασκήσεις [64] έχει αποδειχτεί να είναι αποτελεσματικές για την διαχείριση του πόνου άλλα και για την βελτίωση της σωματικής λειτουργιάς των ασθενών σε βραχυπρόθεσμο διάστημα (π.χ. ασκήσεις ενδυνάμωσης και αεροβικές ασκήσεις) [60]. Για την σωστή εκτέλεση των ασκήσεων, είναι προτιμότερο τα προγράμματα αυτά να εκτελούνται υπό την επίβλεψη ενός φυσικοθεραπευτή. Έπειτα από τις κατάλληλες οδηγίες για αυτές τις ασκήσεις, αργότερα μπορούν να εκτελεστούν και στο σπίτι αν και έχει βρεθεί ότι τα ομαδικά προγράμματα ασκήσεων είναι περισσότερο αποτελεσματικά σε σχέση με τα προγράμματα ασκήσεων στο σπίτι. Η αεροβική βάδιση, η ενδυνάμωση του τετρακέφαλου, οι ασκήσεις αντίστασης και οι ασκήσεις Tai Chi αποτελούν μερικά παραδείγματα ασκήσεων οι οποίες μπορούν να έχουν θετικά αποτελέσματα για τους ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα γόνατος [60].

Οι ασκήσεις συστήνονται ως ένας ωφέλιμος τρόπος αντιμετώπισης για τα άτομα με οστεοαρθρίτιδα ισχίου και γόνατος από όλες τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Δεν είναι ωστόσο σαφές αν ένας συνδυασμός ασκήσεων έναντι διαφορετικών διαταραχών λόγω οστεοαρθρίτιδας είναι ανώτερος τρόπος σε σχέση με τα προγράμματα απλών ασκήσεων. Τα αποτελέσματα των μελετών έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Οι Jull et al. ότι τα προγράμματα ασκήσεων απλού τύπου ήταν περισσότερο αποτελεσματικά σε σχέση με τα προγράμματα τα όποια περιείχαν συνδυασμό ασκήσεων διαφορετικού τύπου. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση του πόνου και αύξηση της λειτουργικότητας με τις ασκήσεις ενδυνάμωσης τετρακέφαλου σε σχέση με τις ασκήσεις που είχαν στόχο την γενικότερη ενδυνάμωση του κάτω άκρου. Αντίθετα, σε μια πρόσφατη μετάανάλυση 60 τυχαιοποιημένων δειγμάτων (8212 συμμετέχοντες), καλύπτοντας 12 διαφορετικού τύπου ασκήσεων για την οστεοαρθρίτιδα των κάτω άκρων, περισσότερο αφορούσαν την οστεοαρθρίτιδα του γόνατος, οι Utheman et al. κατέληξαν ότι μια προσέγγιση με προγράμματα συνδυασμού ασκήσεων με σκοπό την ενδυνάμωση, την ευλυγισία και την αεροβική ικανότητα πιθανότατα να είναι περισσότερο αποτελεσματική σε σχέση με καθόλου άσκηση. Στον Πίνακα 6-2 συνοψίζονται οι οδηγίες για ασκήσεις βασισμένες στα πρόσφατα ευρήματα των μελετών [65].

Οι συστάσεις της OARSI για την χρησιμοποίηση προγραμμάτων ασκήσεων καταλήγουν ότι η παρέμ-

βαση αυτή είναι κατάλληλη για την αντιμετώπιση ασθενών με οστεοαρθρίτιδα γόνατος. Μάλιστα σε 4 πρόσφατες μετα-αναλύσεις, τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντικά οφέλη των ασκήσεων Tai Chi μαζί με ασκήσεις εύρους κίνησης, ενδυνάμωσης και αεροβικής. Τα αποτελέσματα της OARSI βασιστήκαν σε καλού βαθμού ποιότητας αποδείξεων [64].

Οι ασκήσεις ενδυνάμωσης αποτελούν σύνηθες θεραπευτικό μέσο για τους ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα. Έχει βρεθεί ότι τα άτομα με οστεοαρθρίτιδα γόνατος παρουσιάζουν αδυναμία στον τετρακέφαλο σε σχέση με τα υγιή άτομα. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα γόνατος οι όποιοι έχουν καλή μυϊκή ισχύ τετρακέφαλου παρουσιάζουν λιγότερο πόνο και λειτουργικούς περιορισμούς. Μια συστηματική ανασκόπηση η όποια δημοσιεύτηκε το 2008 από τους Lange et al. ανέδειξε ότι οι ασκήσεις αντίστασης βελτίωσαν την μυϊκή ισχύ, μείωσαν τα επίπεδα του πόνου και βελτίωσαν την λειτουργικότητα [66].

Όσον αφορά τις ασκήσεις ενδυνάμωσης, οι συστάσεις της OARSI καταλήγουν ότι είναι κατάλληλες για τους ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα γόνατος. Μια μετα-ανάλυση και μια συστηματική ανασκόπηση του 2011 ανέδειξαν μέτριου βαθμού αποτελέσματα των ασκήσεων ενδυνάμωσης όσον αφορα την μείωση του πόνου και την βελτίωση της σωματικής λειτουργικότητας σε σχέση με την ομάδα έλεγχου. Οι ασκήσεις ενδυνάμωσης στις μελέτες περιελάμβαναν κυρίως ασκήσεις αντίστασης των κάτω άκρων και ασκήσεις ενδυνάμωσης του τετρακέφαλου, ενώ συμπεριλαμβάνονταν στα προγράμματα και ασκήσεις με ή χωρίς φόρτιση βάρους. Οι συστάσεις της OARSI βασιστήκαν σε καλής ποιότητας αποδείξεις [64].

Επίσης,τα δεδομένα μιας πρόσφατης έρευνας υποστήριξαν την υπόθεση ότι η αυξημένη σύσπαση των μυών της έσω επιφάνειας του γόνατος ενισχύει την γρηγορότερη εξέλιξη της οστεοαρθρίτιδας του έσω τμήματος του γόνατος. Η αυξημένη διάρκεια της ταυτόχρονης σύσπασης των μυών της έξω επιφάνειας του γόνατος, λειτούργησε προστατευτικά εναντίον την απώλειας του χονδρού της έσω επιφάνειας των οστών του γόνατος. Οι ασκήσεις και οι βιομηχανικές παρεμβάσεις με σκοπό την αλλαγή στην μυϊκή δραστηριότητα του γόνατος μπορούν να αποτελέσουν πιθανές υποψήφιες μεθόδους για την αργή εξέλιξη της οστεοαρθρίτιδας του γόνατος [67].

6.12.8.2 Ασκήσεις ισορροπίας

Σε μια έρευνα του 2005 [68], συμμετείχαν γυναίκες με οστεοαρθρίτιδα γόνατος. Τα άτομα χωρίστηκαν σε δυο ομάδες. Στην πρώτη ομάδα εφαρμόστηκαν ασκήσεις ενδυνάμωσης και κιναισθησίας μαζί με ασκήσεις ισορροπίας ενώ στην δεύτερη ομάδα εφαρμόστηκαν ασκήσεις ενδυνάμωσης μόνο. Συνοπτικά, αυτή η έρευνα παρουσίασε ένα πρόσθετο όφελος στην ομάδα με ασκήσεις κιναισθησίας και ασκήσεων ισορροπίας, γεγονός που θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη οι θεραπευτές όσον αφορα την ενσωμάτωση ασκήσεων ισορροπίας στα προγράμματα φυσικοθεραπείας.

6.12.8.3 Τεχνικές εκπαίδευσης και αυτοδιαχείρισης της νόσου

Οι ασκήσεις αυτοδιαχείρισης και η εκπαίδευση των ασθενών αποτελούν μεγάλης σημασίας τρόπους αντιμετώπισης επίσης. Οι συστάσεις της OARSI καταλήγουν ότι οι τεχνικές εκπαίδευσης και αυτοδιαχείρισης της νόσου, είναι κατάλληλες για τους ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα γόνατος. Δυο μετα-αναλύσεις (2005 και 2011) βρήκαν μέτριου βαθμού οφέλη όσον αφόρα τα προγράμματα αυτοδιαχείρισης σε ασθενείς με χρονιά μυοσκελετικά προβλήματα όσον αφόρα τον πόνο και την αναπηρία. Όσον αφόρα την σχετική με την αρθρίτιδα αναπηρία βρεθήκαν μετρίου βαθμού οφέλη. Οι συστάσεις της OARSI βασιστήκαν σε καλής ποιότητας αποδείξεις [64].

6.12.8.4 Ασκήσεις υδροθεραπείας

Οι ασκήσεις στο νερό αποτελούν μια μη επεμβατική παρέμβαση η οποία συστήνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες [60]. Αν και υπάρχουν κάποιες αντικρουόμενες αποδείξεις, ωστόσο οι ασκήσεις υδροθεραπείας μπορεί να είναι χρήσιμες σε μερικές περιπτώσεις κατά τις οποίες οι ασκήσεις έκτος νερού ενδεχομένως να είναι αρκετά δύσκολες. Πολλοί ερευνητές πιστεύουν ότι οι ασκήσεις στο νερό αποτελούν μια πολύ καλή προετοιμασία για την εκτέλεση ασκήσεων στο έδαφος (land based) [69].

Η οστεοαρθρίτιδα του γόνατος προσβάλλει περισσότερο τις αρθρώσεις που δέχονται το βάρος και οδηγεί, εκτός των άλλων, σε έντονο πόνο και μυϊκή αδυναμία. Η μυϊκή ισχύς γύρω από τις προσβεβλημένες αρθρώσεις, μπορεί να ανακτηθεί μέσω σταδιακών ασκήσεων, μέσω των φαινομένων επίπλευσης και άνωσης στο νερό [70]. Έχει βρεθεί ότι η άνωση μειώνει το φορτίο που έχουν να μεταφέρουν οι αρθρώσεις, τα οστά και οι μύες [71]. Επίσης μέσω αυτών των ασκήσεων μπορεί να διατηρηθεί ή και να αυξηθεί το εύρος κίνησης των αρθρώσεων μέσω της ελευθερίας κινήσεων που προσφέρει το νερό και την υποστήριξη την οποία παρέχει η άνωση [72].

Οι λειτουργικές δυσκολίες σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα είναι γενικά η βάδιση, το ανέβασμα και το κατέβασμα σκαλιών, δραστηριότητες οι οποίες μπορούν να επανεκπαιδευτούν σε μια πισίνα [72].Πολλοί ασθενείς είναι περισσότερο κινητικοί στο νερό από ότι στο έδαφος,κάτι το όποιο τους παρέχει μεγαλύτερη αυτοπεποίθηση.Παραδείγματα υδροθεραπευτικών ασκήσεων είναι οι διατατικές ασκήσεις, ασκήσεις μυϊκής ενδυνάμωσης και η αεροβική άσκηση.

Πάρα τις αμφισβητήσεις, μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασκήσεις υδροθεραπείας έχουν βραχυπρόθεσμα οφέλη [73] και για αυτόν τον λόγο τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα την υδροθεραπείας θα πρέπει να διερευνηθούν περαιτέρω [71]. Γενικά πιστεύεται ότι οι ασκήσεις υδροθεραπείας, θα πρέ-

πει να θεωρούνται ως το πρώτο κομμάτι των θεραπευτικών ασκήσεων για την εκπαίδευση ασθενών με σοβαρή αναπηρία [73].

Οι συστάσεις της OARSI καταλήγουν ότι οι ασκήσεις υδροθεραπείας είναι κατάλληλες για τους ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα γόνατος. Σε μια συστηματική ανασκόπηση του 2007, μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα των ασκήσεων υδροθεραπείας σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα ισχίου και γόνατος. Βρεθήκαν μικρού και μέτριου βαθμού οφέλη όσον αφορά την λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών αλλά πολύ μικρά οφέλη όσον αφορά τον πόνο. Οι συστάσεις της OARSI βασιστήκαν σε καλής ποιότητας αποδείξεις [64].

6.12.8.5 Τεχνικές Manual Therapy

Οι τεχνικές manual therapy έχουν αποδειχτεί να είναι αποτελεσματικές για την ελαχιστοποίηση του πόνου και της υποκινητικότητας των αρθρώσεων. Ωστόσο έχει βρεθεί να είναι περισσότερο αποτελεσματικές όταν συνδυάζονται με ενεργητικά προγράμματα ασκήσεων. Επιπλέον σε μια μελέτη έχει βρεθεί ότι οι εφαρμογή τεχνικών manual therapy μειώνουν τον πόνο και την δυσκαμψία [74].

Σε μια συστηματική ανασκόπηση του 2011 συγκριθήκαν τρεις θεραπευτικές παρεμβάσεις σχετικά με τα αποτελέσματα τους για την μείωση του πόνου και της αναπηρίας σε άτομα με οστεοαρθρίτιδα γόνατος. Στην πρώτη ομάδα εφαρμοστήκαν ασκήσεις ενδυνάμωσης, στην δεύτερη θεραπευτικές ασκήσεις, και στην τρίτη ομάδα συνδυασμός θεραπευτικών ασκήσεων και τεχνικών παθητικής αρθρικής κινητοποίησης [75].

Και στους τρεις τύπους παρεμβάσεων παρατηρήθηκε μείωση του πόνου και βελτίωση της σωματικής λειτουργικότητας των ασθενών. Το αποτέλεσμα των ασκήσεων μαζί με τις τεχνικές κινητοποίησης θα μπορούσε να θεωρηθεί μέτριου μεγέθους (0.69), ενώ το θεραπευτικό αποτέλεσμα των ασκήσεων ενδυνάμωσης (0.38) και των θεραπευτικών ασκήσεων (0.34) θα μπορούσε να θεωρηθεί μικρού θεραπευτικού μεγέθους. Τα αποτελέσματα όσον αφόρα την σωματική λειτουργιά των ασθενών έδειξαν να είναι μικρότερα σε σχέση με τα αποτελέσματα των παρεμβάσεων όσον αφορά τον πόνο.Συμπερασματικά, οι φυσικοθεραπευτές θα μπορούσαν να εντάξουν τις τεχνικές αρθρικής κινητοποίησης στα προγράμματα ασκήσεων για την καλύτερη ανακούφιση του πόνου σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα γόνατος [75].

6.12.8.6 Μάλαξη

Μέχρι πρόσφατα, η μάλαξη δεν έχει βρεθεί να είναι αποτελεσματική για την αντιμετώπιση της οστεοαρθρίτιδας. Μια μελέτη, ωστόσο, έχει δείξει ότι αυτή η θεραπευτική παρέμβαση, η οποία χρησιμοποιεί τόσο Σουηδικές όσο και τις κλασικές τεχνικές, είναι ασφαλής, μειώνει τον πόνο και βελτιώνει την λειτουργικότητα των ασθενών με οστεοαρθρίτιδα [76].

6.12.8.7 Θερμοθεραπεία

Αντίθετα με την εφαρμογή θερμών επιθεμάτων, τα οποία δεν είχαν σημαντικά αποτελέσματα, η χρήση ψυχρών επιθεμάτων και η εφαρμογή μάλαξης με πάγο, έχει δείξει να βελτιώνει τόσο το εύρος κίνησης όσο και την σωματική λειτουργιά των ασθενών. Αν και τα ψύχρα επιθέματα ανακουφίζουν τον πόνο, χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση για την αποτελεσματικότητα τους [77].

6.12.8.8 Ηλεκτροθεραπεία

Ο διαθερμικός ηλεκτρικός νευρικός ερεθισμός (T.E.N.S.), αποτελεί εν παράδειγμα εφαρμογής ηλεκτροθεραπείας, ο όποιος έχει θετικά αποτελέσματα όσον αφορά την μείωση του πόνου και την βελτίωση της σωματικής λειτουργικότητας των ασθενών με οστεοαρθρίτιδα γόνατος [60]. Τα TENS χρησιμοποιούν ηλεκτρικά ρεύματα τα οποία εφαρμόζονται απευθείας στο δέρμα γύρω από την άρθρωση του γόνατος. Πάρα τα θετικά αποτελέσματα, ο ηλεκτρικός ερεθισμός δεν έχει αποδειχτεί να έχει αποτέλεσμα στην μυϊκή ισχύ του τετρακέφαλου [73].

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη του 2011 [78], οι ερευνητές αξιολόγησαν την χρήση TENS με ασκήσεις ενδυνάμωσης. Τα άτομα που πήραν μέρος στην μελέτη χωριστήκαν σε 3 ομάδες: α) TENS με ασκήσεις ενδυνάμωσης, β) placeboTENS με ασκήσεις ενδυνάμωσης και γ) ασκήσεις μόνο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπήρχε αυξημένη ενεργοποίηση στον τετρακέφαλο μυ στην ομάδα που αντιμετωπίστηκε με χρήση TENS και ασκήσεις ενδυνάμωσης. Γενικά οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί, καταλήγουν ότι ο ηλεκτρικός ερεθισμός μπορεί να έχει κάποιο μικρό όφελος, βοηθώντας τους ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα, ενεργοποιώντας τους κάποιες μυϊκές ομάδες, ωστόσο δεν υπήρξε κάποια ένδειξη όσον αφορά την μείωση του πόνου και την βελτίωση της λειτουργικότητας στους ασθενείς αυτούς [66].

Μια συστηματική ανασκόπηση το 2009 [79] δεν κατέληξε σε κάποιο συμπέρασμα όσον αφορά την ανακούφιση από τον πόνο μετά από την χρήση TENS σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα γόνατος. Οι συστάσεις της OARSI βασίστηκαν σε καλής ποιότητας αποδείξεις [64].

6.12.8.9 Θεραπευτικός υπέρηχος

Παλαιότερες μελέτες ισχυρίζονταν ότι αυτή η θεραπευτική επιλογή δεν ήταν ωφέλιμη για την αντιμετώπιση της οστεοαρθρίτιδας του γόνατος. Ωστόσο, πιο πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι ο θεραπευτικός υπέρηχος μειώνει τον πόνο και βελτιώνει την αεροβική κατάσταση της άρθρωσης [80].

Οι συστάσεις της OARSI καταλήγουν ότι η χρήση θεραπευτικού υπέρηχου έχει αβέβαια αποτελέσματα όσον αφορά την οστεοαρθρίτιδα γόνατος, ενώ δεν είναι κατάλληλο μέσο όσον αφορά την οστεοαρθρίτιδα σε πολλαπλές αρθρώσεις. Δυο συστηματικές ανασκοπήσεις του 2010 βρήκαν πιθανά οφέλη έπειτα από την χρήση θεραπευτικού υπέρηχου σε

ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα γόνατος, ωστόσο η ποιότητα των αποδείξεων ήταν αρκετά χαμηλού επιπέδου. Οι συστάσεις της OARSI βασίστηκαν σε καλής ποιότητας αποδείξεις [64].

6.12.8.10 Εξωτερικά ορθωτικά μέσα

Οι ορθοπεδικοί νάρθηκες οι όποιοι χρησιμοποιούνται ως θεραπευτική διαδικασία για τους ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα γόνατος, εμπλέκουν τα έσω και έξω κνημομηριαία τμήματα. Ο σκοπός της χρήσης τους είναι η ελαχιστοποίηση της αρθρικής φόρτισης και επαφής σε αυτά τα τμήματα. Υπάρχουν αρκετοί τύποι νάρθηκων [60] όπως είναι οι νάρθηκες ηρεμίας(δεν συστήνονται σε περιπτώσεις αδυναμίας του τετρακέφαλου), οι επιγονατίδες(διατηρούν μια ζεστή θερμοκρασία άλλα και μια ήπια συμπίεση στο γόνατο) καθώς και οι διορθωτικοί νάρθηκες (οι όποιοι μειώνουν την συμπίεση των αρθρώσεων και βελτιώνουν την ιδιοδεκτικότητα και την ενδυνάμωση στον τετρακέφαλο μυ).

Οι νάρθηκες βλαισότητας για τα άτομα με εσω κνημομηριαία νόσο σκοπεύει την αποφόρτιση του προσβεβλημένου τμήματος. Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση διακρίθηκαν 8 τυχαιοποιημένες μελέτες ερευνώντας τα αποτελέσματα του νάρθηκα βλαισότητας στα γόνατα όσον αφορά τον πόνο και την λειτουργικότητα, σε άτομα με οστεοαρθρίτιδα εσω διαμερίσματος. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν ένα μικρό όφελος σε σχέση με τα άτομα τα όποια δεν έφεραν νάρθηκα βλαισότητας όσον αφορά τον πόνο στην κλίμακα WOMAC οριακής κλινικής σημασίας ενώ δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά την λειτουργικότητα των ασθενών [65].

Η χρήση επιδέσμων ή taping έχει αποδειχτεί να έχουν μικρό και βραχυπρόθεσμο αποτέλεσμα στην μείωση του πόνου και της αναπηρίας σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα γόνατος [81].

Οι συστάσεις της OARSI για την χρήση βιομηχανικών παρεμβάσεων όσον αφορά την οστεοαρθρίτιδα στην άρθρωση του γόνατος είναι ότι αποτελεί κατάλληλη παρέμβαση για τους ασθενείς που υποφέρουν από αυτή τη νόσο. Οι βιομηχανικές παρεμβάσεις αφορούν νάρθηκες γονάτων, ελαστικές επιγονατίδες και ορθωτικά πέλματα. Μια συστηματική ανασκόπηση του 2011 και 3 τυχαιοποιημένες μελέτες αξιολογηθήκαν για την αποτελεσματικότητα αυτών των παρεμβάσεων. Σε μια ανασκόπηση βρέθηκε ότι οι νάρθηκες γόνατος και η χρήση ορθωτικών πελμάτων ήταν αποτελεσματική στην μείωση του πόνου, την δυσκαμψία της άρθρωσης και την μείωση της λήψης φαρμάκων. Ο βαθμός αξιοπιστίας της OARSI βασίζεται σε μέτριας ποιότητας αποδείξεις ενώ το μέγεθος του αποτελέσματος όσον αφορά τον πόνο και την λειτουργικότητα δεν είναι ακόμα διαθέσιμο [64].

6.12.8.11 Βελονισμός

Η μέθοδος αυτή προέρχεται από την Κίνα, ωστόσο ο βελονισμός κέρδισε μεγάλη δημοσιότητα στον δυτικό κόσμο για την αντιμετώπιση μυοσκελετικών προβλημάτων, συμπεριλαμβανόμενου και της οστεοαρθρίτιδας. Εφαρμόζεται μέσω της εισαγωγής βελονιών στο δέρμα, πάνω στα βελονιστικά σημεία, με ή χωρίς ηλεκτρικό ερεθισμό. Ο βελονισμός με λέιζερ (εφαρμογή χαμηλής έντασης λέιζερ στα βελονιστικά σημεία) αποτελεί μια μη επεμβατική εναλλακτική μέθοδο σε σχέση με την χρήση βελονών, και έχει διερευνηθεί και αξιολογηθεί σε πρόσφατες μελέτες [65].

Σε μια μετά-ανάλυση του 2012 αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα του βελονισμού σε σχέση με τον οστεοαρθριτικό πόνο. Αν και οι ερευνητές κατέληξαν ότι ο βελονισμός είναι αποτελεσματικός, τα μικρά του οφέλη δείχνουν ότι ο βελονισμός ενδεχομένως να μην προκαλεί κάποιο σημαντικό κλινικό όφελος σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα [65].

Οι συστάσεις της OARSI για τον βελονισμό είναι ακόμα αβέβαιες. Σε μια ανάλυση 16 τυχαιοποιημένων δειγμάτων, βρέθηκε στατιστικά σημαντικό όφελος με την χρήση μεθόδων βελονισμού, αν και τα αποτελέσματα αυτά δεν πλησίασαν το κατώφλι κλινικής σημασίας [64].

6.12.8.12 θεραπεία βραχέων κυμάτων

Η θεραπεία βραχέων κυμάτων αποτελεί άλλη μια παθητική θεραπευτική παρέμβαση για την αντιμετώπιση της οστεοαρθρίτιδας του γόνατος. Εμπλέκει την ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία η όποια εφαρμόζεται από μια συσκευή βραχέων κυμάτων σε συνεχή ή παλμική μορφή.

Η παλμική μορφή είναι τις περισσότερες φορές προτιμότερη καθώς ελαχιστοποιεί τα θερμικά αποτελέσματα ενώ αυξάνει την τροφικότητα και τον μεταβολισμό των κυττάρων. Η παλμική θεραπεία βραχέων κυμάτων θεωρείται ότι μειώνει το οίδημα και την φλεγμονή και αυξάνει τη κυτταρική δραστηριότητα, βελτιώνει την εναπόθεση ινών και κολλαγόνου και την αναγέννηση των ιστών.

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη από τους Fakuda et al. συμμετείχαν 121 γυναίκες με οστεοαρθρίτιδα γόνατος, με μέση ηλικία τα 60 έτη. Εφαρμόστηκε παλμική θεραπεία βραχέων κυμάτων για 3 φορές την εβδομάδα, για 3 εβδομάδες. Η θεραπεία είχε ως αποτέλεσμα την μείωση του πόνου και την βελτίωση της σωματικής λειτουργικότητας αλλά και της ποιότητας ζωής των ασθενών [82].

6.13 Φυσικοθεραπευτική προσέγγιση στην οστεοαρθρίτιδα ισχίου

6.13.1 Γενικά στοιχεία

Ο πόνος στο ισχίο που σχετίζεται με οστεοαρθρίτιδα είναι η πιο συνήθης αιτία πόνου στο ισχίο στους ενήλικες. Μελέτες έχουν δείξει ότι η οστεοαρθρίτιδα στην άρθρωση του ισχίου των ενηλίκων ποικίλλει μεταξύ 0.4-27% [83].

Η Αμερικανική Ένωση Φυσικοθεραπείας (American Physical Therapy Association), εξέδωσε

ΕΠΙΠΕΔΑ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ	
I	Αποδείξεις οι οποίες προέρχονται από υψηλής ποιότητας τυχαιοποιημένα δείγματα
II	Αποδείξεις οι οποίες προέρχονται από χαμηλής ποιότητας τυχαιοποιημένα δείγματα
III	Αναδρομικές μελέτες
IV	Σειρά περιπτώσεων (Case Series)
V	Γνώμη ειδικού
ΒΑΘΜΟΙ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ	
A	Δυνατή Απόδειξη
B	Μέτρια Απόδειξη
C	Αδύναμη Απόδειξη
D	Θεωρητικές Αποδείξεις
E	Γνώμη ειδικού

κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν τον πόνο στο ισχίο και τα ελλείμματα κίνησης εξαιτίας της ανάπτυξης οστεοαρθρίτιδας στο ισχίο. Στον Πίνακα παρουσιάζονται τα επίπεδα αξιοπιστίας των ερευνών καθώς και οι γενικότεροι βαθμοί αξιοπιστίας των διάφορων παρεμβάσεων.

Οι κλινικοί θα πρέπει να αξιολογούν τις διαταραχές στην κίνηση της άρθρωσης του ισχίου και των περιβαλλόντων μυών, ειδικά των απαγωγών μυών, όταν οι ασθενείς εμφανίζουν πόνο στο ισχίο [C] Η ηλικία είναι ο πιο προδιαθετικός παράγοντας για την οστεοαρθρίτιδα του ισχίου. Η κατάσταση αυτή προσβάλλει κυρίως μέσης ηλικίας και ηλικιωμένα άτομα, με πιο συχνή εμφάνιση τα 60 έτη και άνω [**I**] [83].

Έχει βρεθεί ότι το εύρος κίνησης του ισχίου στο οβελιαίο επίπεδο μειώνονταν σημαντικά όσο αυξάνονταν η σοβαρότητα της οστεοαρθρίτιδας στο ισχίου, ενώ το εύρος κίνησης στο μετωπιαίο και εγκάρσιο επίπεδο ήταν μειωμένο μόνο στους ασθενείς με πολύ σοβαρά επίπεδα οστεοαρθρίτιδας στο ισχίο τους. Τα πρότυπα ενεργοποίησης του μέσου και του μεγάλου γλουτιαίου δεν διέφεραν μεταξύ των υγιών ατόμων και αυτών με μεσαίας σοβαρότητας οστεοαρθρίτιδα. Τα άτομα με μεγίστη σοβαρότητα οστεοαρθρίτιδας, βάδιζαν με παρατεταμένη σύσπαση του μεγάλου γλουτιαίοι και παρατεταμένη αλλά λιγότερο δυναμική σύσπαση του μέσου γλουτιαίου. Στην μελέτη αυτή αναδεικνύονται οι αλλαγές στην λειτουργιά της άρθρωσης του ισχίου κατά την βάδιση στα άτομα αυξημένη σοβαρότητα οστεοαρθρίτιδας [84].

Πολλές μελέτες έχουν δείξει την σχέση μεταξύ διαταραχών ανάπτυξης,όπως π.χ. η νόσος Legg-Calve-Perthes και το συγγενές εξάρθρωμα ισχίου, με την πρόωρη εμφάνιση οστεοαρθρίτιδας στο ισχίο. Η πλειονότητα των αποδείξεων έχει δείξει ότι η δυσπλασία του μηριαίου οστού και της κοτύλης συνδέεται με την εμφάνιση οστεοαρθρίτιδας στην άρθρωση [**I**] [83].

Μελέτες από μη καυκάσιους πληθυσμούς όπως από την Ασία, Αφρική και Ινδία, δείχνουν μια πολύ μικρή εμφάνιση κύριας οστεοαρθρίτιδας στο ισχίο σε σχέση με του Καυκάσιους και τους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς. Ενδεχομένως λοιπόν η φυλή να παίζει κάποιο ρολό στην ανάπτυξη οστεοαρθρίτιδας στο ισχίο [**III**] [83].

Επίσης λίγες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί οι οποίες να εξετάζουν την σχέση μεταξύ του φύλου και της οστεοαρθρίτιδας στο ισχίο. Οι Tepper και Hochberg βρήκαν ότι το αρσενικό φύλο εμφανίζει ελαφρώς μεγαλύτερα επίπεδα οστεοαρθρίτιδας ισχίου σε σχέση με το γυναικείο φύλο (3.2% έναντι 3%). Αν και υπάρχει μικρή διαφορά μεταξύ των δυο φύλων, οι άντρες και οι γυναίκες εμφανίζουν διαφορετικά πρότυπα ανάπτυξης οστεοαρθρίτιδας ισχίου. Οι γυναίκες εμφανίζουν μια προς να άνω και έσω μετατόπιση του μηριαίου ενώ οι άνδρες εμφανίζουν μια προς τα άνω και έξω μετατόπιση του μηριαίου οστού τους. Υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις ότι η προς τα άνω και έξω μετατόπιση του μηριαίου οστού αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για την ανάπτυξη οστεοαρθρίτιδας στο ισχίο [**I**] [83].

Γενετικοί παράγοντες δείχνουν ότι έχουν υψηλού βαθμού σχέση με την εμφάνιση της οστεοαρθρίτιδας στο ισχίο. Αν και η φύση των γενετικών αυτών επιρροών είναι ακόμα αμφιλεγόμενη, έρευνες έχουν δείξει ότι η οστεοαρθρίτιδα του ισχίου περιλαμβάνει είτε κάποια δομική ανωμαλία (π.χ. κολλαγόνο) είτε αλλαγές στον χόνδρο ή στον μεταβολισμό των οστών. Οι γενετικοί παράγοντες συνδέονται με την οστεοαρθρίτιδα στο ισχίο εξαιτίας της μικρής εμφάνισης της νόσου στην Ασία και την Αφρική [**II**] [83].

Επιδημιολογικές έρευνες έχουν δείξει ότι η συμμέτοχη σε κάποια ανταγωνιστικά αθλήματα αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης οστεοαρθρίτιδας ισχίου. Το τρέξιμο έχει χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης, αλλά μεγάλης έντασης, και αθλήματα επαφής όπως το Αμερικανικό ποδόσφαιρο και το χόκεϊ αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου [**II**] [83].

Τα κατάγματα του εγγύς μηριαίου έχουν ως αποτέλεσμα αλλαγές στις αρθρικές επιφάνειες της άρθρωσης του ισχίου, όπου προκαλούνται μη φυσιολογικές φορτίσεις στην άρθρωση γεγονός που οδηγεί σε ανάπτυξη οστεοαρθρίτιδας στην άρθρωση του ισχίου. Ιστορικό παλιότερου τραυματισμού του ισχίου συνδέεται επίσης με την εμφάνιση οστεοαρθρίτιδας. Επιπλέον οι ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα ισχίου αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης οστεοαρθρίτιδας και στο άλλο ισχίο [**I**] [83].

III: Δείκτης μάζας σώματος: Οι πιο πρόσφατες αποδείξεις δείχνουν ότι ο δείκτης μάζας σώματος BMI δεν σχετίζεται με την οστεοαρθρίτιδα ισχίου. Ωστόσο η παχυσαρκία πιθανότατα να σχετίζεται περισσότερο με την διαδικασία της νόσου στο ισχίο παρά με την έναρξη της. Έτσι η θεραπευτική αξία της απώλειας βάρους είναι πάρα πολύ σημαντική [**III**] [83].

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η ανισοσκελία στα κάτω άκρα ενδεχομένως να είναι σημαντικός

αιτιολογικός παράγοντας για την οστεοαρθρίτιδα ισχίου [**II**] [83].

6.13.2 Διαγνωση/Ταξινόμηση

Η ελάττωση του αρθρικού διαστήματος μαζί με άλλα ακτινολογικά χαρακτηριστικά όπως οστεόφυτα και υποχόνδρια σκλήρυνση, θεωρείται πως διαμορφώνει την απόλυτη διάγνωση. Τα παρακάτω κλινικά κριτήρια είναι τυπικά εμφανή σε άτομα που έχουν ακτινολογικά ευρήματα με ταυτόχρονα ύπαρξη οστεοαρθρίτιδας ισχίου [**I**] [83].

- Αναφορές μετρίου πόνου στην έξω και πρόσθια επιφάνεια του ισχίου μαζί με φόρτιση βάρους. Ο πόνος αυτός ενδεχομένως να εξαπλώνεται στην πρόσθια επιφάνεια του μηρού και να φτάνει έως το γόνατο [**I**].
- Ενήλικες, ηλικίας 50 ετών και άνω [**I**].
- Περιορισμένο παθητικό εύρος κίνησης σε τουλάχιστον 2 από τις 6 κατευθύνσεις (κάμψη, έκταση, απαγωγή, προσαγωγή, έσω και έξω στροφή) [**I**].
- Πρωινή δυσκαμψία η όποια βελτιώνεται σε λιγότερο από μια ώρα [**I**].

6.13.3 Διαφορικη διαγνωση

Η ακόλουθη διαφορική διάγνωση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στα άτομα με σημάδια ή συμπτώματα που είναι ενδεικτικά οστεοαρθρίτιδας ισχίου. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει καταστάσεις όπως θυλακίτιδα και τενοντίτιδα, τραυματισμός χόνδρου, ρήξη επιχείλιου χόνδρου, μυϊκή θλάση, νεοπλασματικές νόσους, οστεονέκρωση της κεφαλής του μηριαίου οστού, νόσο Paget, σύνδρομο απιοειδούς, ουρική αρθρίτιδα, ρευματοειδή αρθρίτιδα, δυσλειτουργία ιερολαγόνιας άρθρωσης, σηπτική αρθρίτιδα και αναφερόμενος πόνος ως αποτέλεσμα ριζοπάθειας στο επίπεδο O_2-O_3 [83]. Οι μετρήσεις σωματικής εξέτασης (Scour Test για την ρήξη του επιχειλιου χόνδρου του ισχίου, FABER (Patrick's) Test, Fitzgerald's Test, έλεγχος κάμψης-προσαγωγής-εσω στροφής, έλεγχος πρόκλησης στην ιερολαγόνια άρθρωση, διάταση μηριαίου νεύρου για ριζοπάθειας O_2-O_3) μπορούν να είναι βοηθητικές για την διαφορική διάγνωση.

Οι κλινικοί θα πρέπει να χρησιμοποιούν έγκυρα λειτουργικά εργαλεία μετρήσεων, όπως στην κλίμακα WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), την κλίμακα λειτουργικότητας των κάτω άκρων (Lower Extremity Functional Scale), το Harris Hip Score. Τα εργαλεία αυτά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται πριν και κατα την θεραπευτική παρέμβαση που έχει ως στόχο την βελτίωση των διαταραχών της σωματικής λειτουργικότητας και δομής, τον περιορισμό δραστηριοτήτων καθώς και τον περιορισμό συμμετοχής που σχετίζονται με την οστεοαρθρίτιδα του ισχίου [**A**] [83].

6.13.4 Πρόγνωση

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η οστεοαρθρίτιδα του ισχίου εξελίσσεται αργά, με την ολική αρθροπλαστική του ισχίου να αποτελεί την κύρια κλινική κατάληξη για τα άτομα με σοβαρού βαθμού στην άρθρωση του ισχίου. Η σοβαρότητα και η εξέλιξη της οστεοαρθρίτιδας του ισχίου αξιολογείται συνήθως με την κλίμακα Kellgren/Lawrence που αφόρα την σμίκρυνση του μεσάρθριου διαστήματος κατά τις ακτινολογικές απεικονίσεις [**I**] [83].

6.13.5 Εκπαίδευση ασθενών

Οι φυσικοθεραπευτές θα πρέπει να χρησιμοποιούν την μέθοδο εκπαίδευσης των ασθενών ώστε να τους μάθουν να τροποποιούν τις δραστηριότητες τους, τις ασκήσεις τους, την μείωση του βάρους στους όταν έχουν παραπάνω κιλά, καθώς και τρόπους αποφόρτισης των αρθριτικών αρθρώσεων τους [**B**] [83].

6.13.6 Εκπαίδευση λειτουργικότητας, βάδισης και ισορροπίας

Η εκπαίδευση λειτουργικότητας, βάδισης και ισορροπίας, περιλαμβάνουν την χρήση βοηθητικών συσκευών όπως μπαστούνια και περπατητών, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα ισχίου ώστε να βελτιώσουν την λειτουργικότητα σχετικά με τις δραστηριότητες που προλαμβάνουν φόρτιση βάρους [**C**] [83].

6.13.7 Τεχνικές Manual Therapy

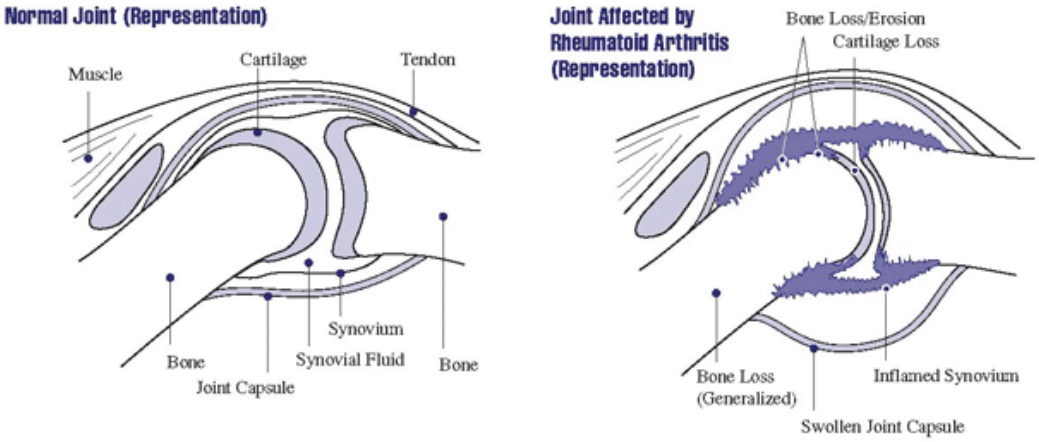
Σε μια έρευνα η εφαρμογή αρθρικής κινητοποίησης με κίνηση (Mobilization With Movement, MWM) σε ηλικιωμένους ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα ισχίου, βελτιώθηκε άμεσα ο πόνος, το εύρος κίνησης της κάμψης του ισχίου καθώς και η σωματική δραστηριότητα των ασθενών. Περαιτέρω μελέτες χρειάζονται ωστόσο για την διερεύνηση των μακροπρόθεσμων επιδράσεων αυτής της παρέμβασης [85].

Οι φυσικοθεραπευτές θα πρέπει να χρησιμοποιούν τις τεχνικές manual therapy ώστε να παρέχουν βραχυπρόθεσμη ανακούφιση από τον πόνο και να βελτιώνουν την κινητικότητα στην άρθρωση του ισχίου καθώς και την λειτουργικότητα σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα ισχίου [**B**] [83].

Επιπλέον συμφώνα με τα δεδομένα της μιας συστηματικής ανασκόπησης, υπάρχει μέτριας ισχύς βαθμού αξιοπιστίας ότι οι τεχνικές manualtherapy έχουν ωφέλιμα αποτελέσματα σε σχέση με τα θεραπευτικά προγράμματα ασκήσεων σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα ισχίου, τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα όσον αφόρα την μείωση του πόνου και την αύξηση της λειτουργικότητας τους [86].

6.13.8 Ασκήσεις ευλυγισίας, ενδυνάμωσης και αντοχής

Οι φυσικοθεραπευτές θα πρέπει να λαμβάνουν την χρήση ασκήσεων ευλυγισίας, ενδυνάμωσης και αντοχής σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα ισχίου [**B**] [83].



Εικ. 7-1. Επιβλαβείςεπιδράσεις της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας στις αρθρώσεις [89].

Πίν. 7-1. Ταξινόμηση της διαδικασίας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. *(Τροποποιημένο από O'Sullivan και Schmitz) [92].*

I: ΠΡΩΙΜΟ ΣΤΑΔΙΟ	1. Πρώιμη φθορά στην ακτινολογική εξέταση 2. Ενδεχόμενες ακτινολογικές αποδείξεις οστεοπόρωσης
II:ΜΕΤΡΙΟ ΣΤΑΔΙΟ	1. Ακτινολογικές αποδείξεις οστεοπόρωσης, με ή χωρίς ήπιας μορφής οστική φθορά, και ήπια φθορά χόνδρου 2. Καμία δυσμορφία στις αρθρώσεις, αν και μπορεί να υπάρχει περιορισμός στην κινητικότητα της άρθρωσης 3. Μυϊκή ατροφία γειτονικών μυών 4.΄Εξω-αρθρικές βλάβες μαλακού ιστού, όπως δημιουργία οζιδίων και τενοντοθυλακίτιδας
III:ΣΟΒΑΡΟ ΣΤΑΔΙΟ	1. Ακτινολογικές αποδείξεις φθοράς οστού και χόνδρου 2. Δυσμορφία αρθρώσεων, όπως μερική εξάρθρωση, απόκλιση της ωλένης ή υπερέκταση χωρίς ίνωση και οστική αγκύλωση 3. Υπερβολική μυϊκή ατροφία 4.΄Εξω-αρθρικές βλάβες μαλακού ιστού, όπως δημιουργία οζιδίων και τενοντοθυλακίτιδας
IV:ΤΕΛΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ	1.΄Ινωση ή οστική αγκύλωση 2. Κριτήρια του σταδίου III

7. Φυσικοθεραπευτική προσέγγιση στην ρευματοειδή αρθρίτιδα

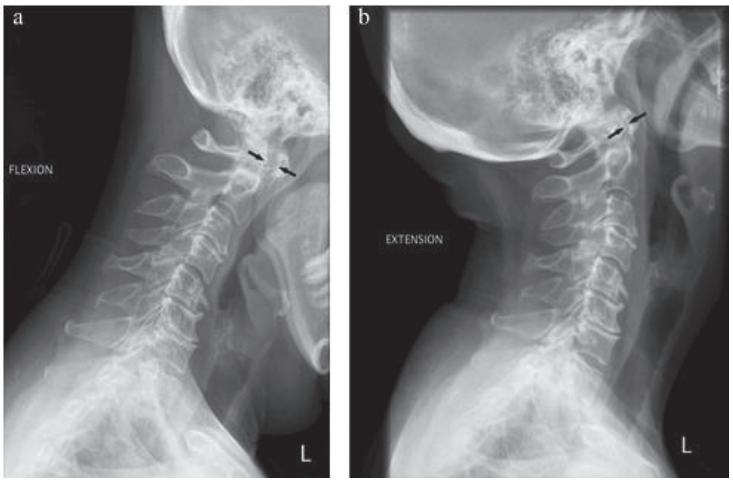
7.1 Ορισμός/Περιγραφή

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα αποτελεί μια συστηματική αυτοάνοση φλεγμονώδης νόσο και έχει ως αποτέλεσμα την μόνιμη φλεγμονή του αρθρικού ιστού και πιο ειδικά στις αρθρώσεις του καρπού, της άκρας χείρας και του άκρου πόδα. Τα άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα έχουν 8 φορές περισσότερη πιθανότητα να αποκτήσουν λειτουργική αναπηρία σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό των ενηλίκων της ίδιας κοινότητας. Ακόμα και οι δομές γύρω από τις αρθρώσεις μπορούν ενδεχομένως να προσβληθούν, όπως το περίβλημα των τενόντων, ο θύλακας και οι τένοντες. Η παθολογία της νόσου περιλαμβάνει πόνο, πρωινή δυσκαμψία αλλά και μετά από περιόδους ακινησίας, πρήξιμο στην άρθρωση, αδυναμία, κόπωση και περιορισμό της κινητικότητας της άρθρωσης η όποια οδηγεί σε μειωμένη λειτουργικότητα. Σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις, η ρευματοειδής αρθρίτιδα μπορεί να εξαπλωθεί και εν τέλει να προκαλέσει φλεγμονή ακόμα και σε ζωτικά όργανα όπως είναι η καρδιά και οι πνεύμονες [87]. Η μη αντιμετώπιση της νόσου μπορεί να οδηγήσει σε μη αναστρέψιμη βλάβη, δυσμορφίες και τελικά να προκαλέσει σημαντική απώλεια λειτουργικότητας και μόνιμη αναπηρία. Για αυτόν τον λόγο η ρευματοειδής αρθρίτιδα προκαλεί δραματική μείωση της ποιότητας ζωής αν δεν διασφαλιστεί η έγκαιρη διάγνωση και ο κατάλληλος τρόπος αντιμετώπισης [88].

Χαρακτηριστικό της ΡΑ είναι η φλεγμονή του αρθρικού υμένα με διάβρωση και την απώλεια της ακεραιότητας της άρθρωσης, οδηγώντας σε αναπηρία [88].

7.2 Επιδημιολογία / Αιτιολογία

Η εμφάνιση της νόσου παγκοσμίως είναι περίπου 0.5-1%, οπού το γυναικείο φύλο προσβάλλεται



Εικ. 7-2. Οι ακτινογραφίες της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης αποκαλύπτουν πρόσθια μερική εξάρθρωση (βέλος) του A_1 στον A_2 [94].

περισσότερο από ότι το ανδρικό (2:1) ενώ δείχνει μια τοπική διαφοροποίηση, με την μεγαλύτερη εμφάνιση στα άτομα της φυλής των Ινδών Pima (5.3%) και Chippewa (6.8%) και την μικρότερη εμφάνιση στα άτομα από Κίνα και Ιαπωνία (0.2-0.3) [90]. Συνήθως ξεκινά στην ηλικία των 40 ετών μέχρι το 60ο έτος της ηλικίας. Το κάπνισμα και η παχυσαρκία αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης. Αποτελεί μια σοβαρή νόσο που προκαλεί σημαντική αναπηρία και σχετίζεται με μεγάλα ποσοστά θνησιμότητας [91].

7.3 Χαρακτηριστικά / Κλινική εμφάνιση

Στην ρευματοειδή αρθρίτιδα, τυπικά, στο πρώτο στάδιο υπάρχει μια χρόνια, συμμετρική φλεγμονή στης αρθρώσεις του άκρου πόδα και άκρας χείρας, ιδιαίτερα στις μεταταρσιοφαλαγγικές αρθρώσεις, στους καρπούς και στις εγγύς μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις. Η χαλάρωση των συνδέσμων ενδεχομένως να οδηγήσει σε δυσμορφία των δαχτύλων. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα προκαλεί δυσμορφία, πόνο, αδυναμία και περιορισμό στην κινητικότητα οδηγώντας τελικά σε απώλεια της λειτουργικότητας [93].

Η μυϊκή δύναμη,αντοχή και η αεροβική αντοχή είναι μειωμένες στους ασθενείς αυτούς σε σχέση με τα υγιή άτομα. Στο 80-90% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, εμπλέκεται η αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης, γεγονός που οδηγεί σε αστάθεια η όποια προκαλείται από χαλάρωση των συνδέσμων. Συνήθως η αστάθεια, εμφανίζεται στον πρώτο και στον δεύτερο αυχενικό σπόνδυλο. Η αστάθεια αυτή οδηγεί σε νευρολογικά συμπτώματα, όπως την εμφάνιση πονοκεφάλων και μούδιασμα των δαχτύλων.

Σε μια κλινική περίπτωση, ασθενής ανέφερε αυχενικό σπονδυλικό πόνο και πονοκέφαλους, οι όποιοι ήταν συνδεδεμένοι με μερική εξάρθρωση στην ατλαντο-αξονική άρθρωση δευτερογενώς της ρευματοειδούς αρθρίτιδας [94].

Όπως παρατηρουμε στην Εικόνα 7-2, ακτινογραφίες της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης αποκαλύπτουν πρόσθια μερική εξάρθρωση (βέλος) του A_1 στον A_2, η οποία αντανακλάται από ένα αυξημένο διάστημα μεταξύ του οδόντα και του άξονα στην κάμψη (a), το οποίο μειώνεται κατά την έκταση [94]. Δεδομένης της μερικής εξάρθρωσης της ατλαντοαξονικής άρθρωσης, η χρήση τεχνικών manualtherapy θεωρηθήκαν ακατάλληλες καθώς μπορούσαν να έχουν πολλές αρνητικές συνέπειες όπως πρόκληση τετραπληγίας, ακόμα και θνησιμότητα [94].

Οι φυσικοθεραπευτές θα πρέπει να είναι ενήμεροι ότι οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ενδεχομένως να έχουν προσβληθεί σε περισσότερες από μια αρθρώσεις. Συνήθως πρώτα, προσβάλλονται ο καρπός και η άκρα χείρα. Επιπλέον οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, συχνά υποφέρουν από μια χρόνια διαδικασία της νόσου η όποια χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις αρθρικού πόνου και οιδήματος. Οι ασθενείς συνήθως αναφέρουν συμπτώματα όπως:

1. Πόνος, ερυθρότητα, καύσος, οίδημα και δυσκαμψία σε διαφορές αρθρώσεις
2. Αυξημένο πόνο κατά την κίνηση των αρθρώσεων
3. Αυξημένη δυσκαμψία, ιδιαίτερα το πρωί έπειτα από ακινησία
4. Γενικευμένη αίσθηση κόπωσης
5. Διαταραχές ύπνου
6. Υποδόρια οζίδια κοντά στις αρθρώσεις
7. Κατάθλιψη και φόβο για περεταίρω δραστηριότητα [87]

Εξαιτίας όλων αυτών των συμπτωμάτων, το λειτουργικό επίπεδο ποικίλλει στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας (ACR), εξέδωσε ένα σύστημα ταξινόμησης της λειτουργικότητας των ασθενών το όποιο μπορεί να βοηθήσει τους φυσικοθεραπευτές να κατανοήσουν το λειτουργικό επίπεδο αυτών των ασθενών (Πίνακας 7-2) [87].

Πίν. 7-2. Σύστημα ταξινόμησης λειτουργικότητας ασθενών με ρευματοειδή αρθριτιδα. *(Τροποποιημένος από Cheatham SW)[87].*

ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ	
ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	**ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ**
ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ I	Οι ασθενείς είναι πλήρως ικανοί να εκτελέσουν τις συνηθισμένες δραστηριότητες καθημερινής ζωής (ατομικής φροντίδας, λεκτικές και μη λεκτικές δραστηριότητες)
ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ II	Οι ασθενείς είναι ικανοί να εκτελέσουν τις συνηθισμένες δραστηριότητες ατομικής φροντίδας και λεκτικές δραστηριότητες αλλά περιορισμένες μη λεκτικές δραστηριότητες
ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ III	Οι ασθενείς είναι ικανοί να εκτελέσουν τις συνηθισμένες δραστηριότητες ατομικής φροντίδας αλλά περιορισμένες λεκτικές και μη δραστηριότητες
ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ IV	Οι ασθενείς έχουν περιορισμένη ικανότητα εκτέλεσης δραστηριοτήτων ατομικής φροντίδας, λεκτικών και μη δραστηριοτήτων
Οι δραστηριότητες ατομικής φροντίδας περιλαμβάνουν το ντύσιμο, σίτιση, ατομική περιποίηση και καθαριότητα, μπάνιο και τουαλέτα. Οι μη λεκτικές δραστηριότητες είναι οι δημιουργικές δραστηριότητες και οι δραστηριότητες ελεύθερου χρόνου ενώ οι λεκτικές δραστηριότητες είναι η εργασία, το σχολείο και οι οικιακές εργασίες.	

7.4 Διαφορική διάγνωση

Δεν υπάρχει κάποιο μοναδικό και ειδικό χαρακτηριστικό παθογνωμονικό τεστ για την ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η διάγνωση τίθεται μέσω της διάκρισης προτύπων κάποιων σημαδιών και συμπτωμάτων. Τα κριτήρια ταξινόμησης είναι βοηθητικά στο να ταξινομηθούν οι ασθενείς για τον σκοπό των κλινικών ερευνών, ωστόσο ίσως να μην είναι σαφής ο προσδιορισμός της διάγνωσης στους ασθενείς αυτούς.

Ένα ολοκληρωμένο ιστορικό και η εξέταση του ασθενή είναι απαραίτητα για την διαφορική διάγνωση. Υπάρχουν αρκετές διαταραχές οι οποίες μιμούνται τα συμπτώματα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα μπορεί να μοιάζει με οποιαδήποτε διαταραχή η όποια προκαλεί οξεία και χρονιά πολυαρθρίτιδα.

Οι πιο συνήθεις διαταραχές που θα πρέπει να λάβουμε υπόψη στην διαφορική διάγνωση είναι η οστεοαρθρίτιδα, οι λοιμώδεις αρθροπάθειες, η Νόσος Lyme και η ινομυαλγία [95].

7.5 Διαδικασία Διάγνωσης

Το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας (American College of Rheumatology - ACR) προσδιόρισε 7 κριτήρια, οπού ο ασθενής θα πρέπει να ανταποκρίνεται σε τουλάχιστον 4 από αυτά για την διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Τα πρώτα 4 από αυτά είναι έγκυρα μόνο αν επιμένουν για τουλάχιστον 6 εβδομάδες. Τα κριτήρια αυτά είναι [96]:

- Πρωινή δυσκαμψία
- Αρθρίτιδα σε 3 ή παραπάνω αρθρώσεις
- Αρθρίτιδα στις αρθρώσεις της άκρας χείρας (καρπός, μετακαρπιοφαλαγγικές, μεσοφαλαγγικές)
- Συμμετρική αρθρίτιδα
- Ύπαρξη οζιδίων και φυμάτων
- Ύπαρξη ρευματοειδών παραγόντων
- Ακτινολογικές αποκλίσεις

Το πολυδιάστατο ερωτηματολόγιο αξιολόγησης της υγείας (Multi-Dimensional Health Assessment Questionnaire - MDHAQ), αποτελεί αναγνωρισμένο δείκτη ποιότητας και φροντίδας. Αξιολογεί τον πόνο και την κόπωση μέσω οπτικής αναλογικής κλίμακας (Visual Analog Scale - VAS) και περιλαμβάνει εργαλεία για την αξιολόγηση της αναπηρίας σε αυτούς τους ασθενείς.

7.6 Αποτελέσματα μετρήσεων / Εξέταση

Τα συμπτώματα στην ρευματοειδής αρθρίτιδα μπορούν να εξελίσσονται προοδευτικά αλλά και να μεταβάλλονται με τον χρόνο. Έτσι είναι σημαντικό να αναζητάμε τα ενεργητικά και τρέχοντα συμπτώματα κατά την διάρκεια της σωματικής εξέτασης. Χρειάζεται να αξιολογούμε για τυχόν οιδήματα στις αρθρώσεις, πόνος κατά την ψηλάφησης, πόνος κατά την κίνηση, μειωμένο εύρος κίνησης, κατάθλιψη και χαρακτηριστικά συμπτώματα όπως συμμετρικά οιδήματα και ευαισθησία, πρωινή δυσκαμψία, θετικούς ρευματοειδείς παράγοντες (Rheumatoid Factors) καθώς και ακτινολογικές αποδείξεις σχετικά με την διάβρωση των οστών. Σημαντική προγνωστικοί δείκτες σχετικά μα την λειτουργική μείωση στα άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι ο αργός ρυθμός βάδισης και η αδύναμη γροθιά [97].

7.7 Φυσικοθεραπευτική Αντιμετώπιση

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει θεραπεία που να θεραπεύει πλήρως την ρευματοειδή αρθρίτιδα. Ωστόσο υπάρχουν θεραπείες οι οποίες ανακουφίζουν τον πόνο και επιβραδύνουν την δραστηριότητα της νόσου, προλαμβάνοντας την αναπηρία και αυξάνοντας την λειτουργική ικανότητα των ασθενών. Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα υποχρεώνονται σε θεραπευτικές μεθόδους για την βελτίωση της ζωής τους [98].

Η φυσικοθεραπεία διαδραματίζει σημαντικό

ρολό στην μη φαρμακολογική αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Οι φυσικοθεραπευτές βοηθούν τους ασθενείς να αντιμετωπίζουν τον χρόνιο πόνο και την αναπηρία μέσω καλά σχεδιασμένων προγραμμάτων τα όποια δίνουν έμφαση στην ευλυγισία, την αντοχή, την δύναμη, την μυϊκή συνεργεία και την ακεραιότητα των οστών καθώς και την αναπηρία και την πρόληψη των πτώσεων [88].

Όλες οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες στο Ηνωμένο Βασίλειο σχετικά με την διαχείριση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας συστήνουν την χρήση φυσικοθεραπείας και εργοθεραπείας ως συμπληρωματικές θεραπείες μαζί με την χρήση φαρμάκων. Οι τρεις πιο συνηθισμένοι παράγοντες φυσικοθεραπείας/εργοθεραπείας για την ρευματοειδή αρθρίτιδα της άκρας χείρας είναι οι ασκήσεις, η προστασία των αρθρώσεων και η φροντίδα μέσω ναρθήκων και βοηθητικών συσκευών. Οι δυναμικές ασκήσεις(όπως είναι η εκπαίδευση μυϊκής αντοχής και οι ασκήσεις αεροβικής ικανότητας) ήταν αποτελεσματικές όσον φορά την βελτίωση της μυϊκής δύναμης και αντοχής, χωρίς ανεπιθύμητα αποτελέσματα στην δραστηριότητα της νόσου και στα επίπεδα του πόνου [93].

Οι θεραπευτικοί στόχοι στις περισσότερες περιπτώσεις είναι [99]:

- Βελτίωση της γνώσης πάνω στην διαχείριση της νόσου
- Έλεγχος του πόνου
- Βελτίωση των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής
- Βελτίωση της δυσκαμψίας
- Πρόληψη και έλεγχος της αρθρικής βλάβης

Τα ερωτηματολόγια προς τους ασθενείς - όχι εκτιμήσεις της άρθρωσης, ακτινολογικά αποτελέσματα ή εργαστηριακοί έλεγχοι- παρέχουν τους πιο σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες για την 5ετη πορεία των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, συμπεριλαμβανόμενου της λειτουργικής κατάστασης, την εργασιακή αναπηρία, το χειρουργείο αρθροπλαστικής και τον πρώιμο θάνατο [95].

7.8 Φυσικοθεραπευτικά μέσα

Εφαρμογή θερμών και ψυχρών επιθεμάτων

Συνήθως τα ψύχρα επιθέματα χρησιμοποιούνται για την οξεία φάση της νόσου και τα θερμά επιθέματα για την χρόνια φάση.Οι κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες της Ottawa, έδειξαν ότι η εφαρμογή κρύων επιθεμάτων στο γόνατο δεν έδειξε να έχει κάποιο ιδιαίτερο όφελος σε ασθενείς με χρόνια ρευματοειδή αρθρίτιδα (Grade C) [100].

Αντίθετα στις ίδιες κατευθυντήριες οδηγίες η εφαρμογή παραφίνης μαζί με ασκήσεις στην άκρα χείρα είχαν σημαντικά κλινικά οφέλη όσον αφόρα το εύρος κίνησης (Grade A), είχαν κάποιο κλινικό όφελος όσον αφόρα τον πόνο και την πρωινή δυσκαμψία (Grade C+), χωρίς ωστόσο κάποιο όφελος όσον αφορά την μυϊκή δύναμη και την λειτουργικότητα στον έναν μήνα (Grade C) [100].

Διαδερμικός Ηλεκτρικός Νευρικός Ερεθισμός (T.E.N.S.)

Συνήθως ο διαθερμικός ηλεκτρικός νευρικός ερεθισμός χρησιμοποιείται για την ανακούφισης του πόνου. Οι κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες της Ottawa, έδειξαν ότι η εφαρμογή χαμηλής συχνότητας TENS στον καρπό και την άκρα χείρα έχει σημαντικά κλινικά οφέλη στις 3 εβδομάδες (Grade A), μέτρια κλινικά οφέλη όσον αφορά την μυϊκή ισχύ (Grade C+) και κανένα κλινικό όφελος όσον αφορά την εργασία (Grade C) στις 3 εβδομάδες σε ασθενείς με χρόνια ρευματοειδή αρθρίτιδα) [100].

Θεραπεία με Λέιζερ χαμηλής έντασης - Low-Lever Laser Therapy (LLLT)

Οι κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες της Ottawa, έδειξαν ότι η εφαρμογή λέιζερ χαμηλής έντασης στο γόνατο, στην άκρα χείρα και στο άκρο πόδα, είχε σημαντικά κλινικά ωφέλη όσον αφόρα τον πόνο στους 3 μήνες (Grade A), ενώ δεν είχε κάποιο σημαντικό κλινικό όφελος όσον αφόρα την λειτουργικότητα, το εύρος κίνησης και την μυϊκή ισχύ στους 3 και 6 μήνες (Grade C) [100].

Θεραπευτικός Υπέρηχος

Οι κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες της Ottawa, έδειξαν ότι η εφαρμογή θεραπευτικού υπέρηχου όταν εφαρμόζονται στην άκρα χείρα μέσα σε νερό, είχαν σημαντικό κλινικό όφελος όσον αφορά την ευαισθησία της άρθρωσης (Grade A) στις 10 εβδομάδες ενώ δεν είχε κάποιο όφελος όσον αφόρα στο οίδημα των αρθρώσεων και την πρωινή δυσκαμψία στις 10 εβδομάδες (Grade C) σε ασθενείς με χρόνια ρευματοειδή αρθρίτιδα) [100].

Στρατηγικές προστασίας των αρθρώσεων

Συνήθως οι νάρθηκες και τα ορθωτικά μέσα προλαμβάνουν την ανάπτυξη δυσμορφιών και υποστηρίζουν τις αρθρώσεις. Τα θεραπευτικά γάντια ελέγχουν τον πόνο στην άκρα χείρα, διατηρούν ή αποκαθιστούν την λειτουργικότητα της άκρας χείρας των ασθενών και βοηθούν ταυτόχρονα και στην ψυχολογική χαλάρωση του ασθενή. Η εφαρμογή και η χρήση θεραπευτικών γαντιών βελτίωσε την δύναμη γροθιάς στους ασθενείς [101]. Τα γάντια συμπίεσης μετριάζουν το οίδημα στις αρθρώσεις και μειώνουν τα επίπεδα του πόνου ενώ οι βοηθητικές συσκευές όπως είναι τα ανυψωτικά τουαλέτας διευκολύνουν τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής.

Μάλαξη

Η μάλαξη βοηθά στην ευλυγισία του ατόμου και στην γενικότερη ευεξία του, καθώς και σε ψυχολογικούς παράγοντες όπως είναι η κατάθλιψη, το άγχος, η κακή διάθεση και ο πόνος.

7.9 Θεραπευτικές Ασκήσεις

Τα προγράμματα ασκήσεων θα πρέπει να διαφέρουν στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε

σχέση με τα υγιή άτομα, καθώς η εκφυλιστική κατάσταση των αρθρώσεων θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με ιδιαίτερη προσοχή. Οι αρθρώσεις οι οποίες έχουν προσβληθεί ενδεχομένως να πιέζονται υπερβολικά και να φλεγμαίνουν περισσότερο μέσω της σωματικής δραστηριότητας [87].

Υπάρχουν αποδείξεις οι οποίες δείχνουν ότι οι θεραπευτικές ασκήσεις βελτιώνουν την γενικότερη μυϊκή αντοχή και δύναμη χωρίς ανεπιθύμητα αποτελέσματα πάνω στην δραστηριότητα της νόσου. Μερικές μελέτες διερεύνησαν τα αποτελέσματα των ασκήσεων σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα της άκρας χείρας. Σε μερικές από αυτές σημειώθηκε βελτίωση όσον αφορά την δύναμη, την κινητικότητα και την λειτουργικότητα χωρίς αρνητικά αποτελέσματα, αν και δεν προσδιοριστήκαν τα μακροχρόνια αποτελέσματα εξαιτίας της αδυναμίας στον σχεδιασμό αυτών των ερευνών [93].

Οι φυσικοθεραπευτές πριν ξεκινήσουν την εφαρμογή προγραμμάτων ασκήσεων σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, καλό θα ήταν να έχουν μια ευρύτερη αξιολόγηση της κατάστασης, όπως για παράδειγμα να γνωρίζουν αν η φλεγμονή είναι τοπική ή συστημική, την ηλικία του ασθενή αλλά και τον βαθμό συνεργασίας μαζί τους. Οι ασκήσεις οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν μπορεί να είναι:

1. **Ασκήσεις εύρους κίνησης**
2. **Ασκήσεις Διατάσεων και Τεχνικές Μυοπεριτοναϊκής Απελευθέρωσης** [87]
3. **Ασκήσεις αντίστασης** [87]
4. **Ασκήσεις ενδυνάμωσης για την σταθεροποίηση και την πρόληψη τραυματισμού των αρθρώσεων** [102]
5. **Ασκήσεις αεροβικής** [87]
6. **Ασκήσεις υδροθεραπείας (σε ζεστό νερό)** [87]
7. **Ασκήσεις καθημερινών δραστηριοτήτων**
8. **Εναλλακτικές Θεραπείες** [87]

Το πρόγραμμα ασκήσεων SARAH (Strengthening And Stretching For Rheumatoid Arthritis Of The Hand) αποτελούν μια παρέμβαση με σκοπό την αύξηση της λειτουργικότητας της άκρας χείρας μέσω ασκήσεων ενδυνάμωσης, ασκήσεων επιδεξιότητας και εύρους κίνησης.

Σε μια μελέτη του 2009 βρέθηκε ότι η ασκήσεις στα χέρια βελτίωσαν την δύναμη και την λειτουργικότητα των άκρων σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Μάλιστα τα θετικά αποτελέσματα ήταν εμφανή και 12 εβδομάδες μετά, δείχνοντας ότι τα προγράμματα ασκήσεων στα χέρια αποτελούν αποτελεσματική παρέμβαση για τα άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα [103].

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ottawa όπως δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό της Αμερικανικής Ένωσης Φυσικοθεραπείας (American Physical Therapy Association) το 2004, όσον αφορά τις θεραπευτικές ασκήσεις κατέληξαν ότι:

- Οι λειτουργικές ασκήσεις ενδυνάμωσης του ωμού δεν έδειξαν να έχουν κάποιο ιδιαίτερο κλινικό όφελος (Grade C) όσον αφόρα τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής, τον πόνο και το εύρος κίνησης σε ασθενείς με χρόνια ρευματοειδή αρθρίτιδα [91].
- Οι λειτουργικές ασκήσεις ενδυνάμωσης της άκρας χείρας δεν έδειξαν να έχουν κάποιο κλινικό όφελος (Grade C) όσον αφόρα το εύρος κίνησης και την δύναμη γροθιάς στους 3 μήνες σε ασθενείς με χρόνια ρευματοειδή αρθρίτιδα [91].
- Αντίθετα οι λειτουργικές ασκήσεις ενδυνάμωσης του γόνατος έδειξαν να έχουν σημαντικό κλινικό όφελος (Grade A) όσον αφορά τον πόνο στις 6 εβδομάδες, χωρίς ωστόσο κάποιο κλινικό όφελος (Grade C) όσον αφορά την λειτουργικότητα στις 6 εβδομάδες [91].
- Οι χαμηλής έντασης λειτουργικές ασκήσεις ενδυνάμωσης σε όλο το σώμα, σε σχέση με οδηγίες για το σπίτι, φάνηκαν να μην έχουν κάποιο ιδιαίτερο κλινικό όφελος [Grade C] όσον αφορά τον πόνο, την λειτουργικότητα και την ευαισθησία στις αρθρώσεις στους 3 και 6 μήνες σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε χρόνιο στάδιο [91].
- Αντίθετα οι χαμηλής έντασης λειτουργικές ασκήσεις ενδυνάμωσης σε όλο το σώμα σε σχέση με ασκήσεις υψηλής έντασης, είχαν σημαντικό κλινικό αποτέλεσμα (Grade A) όσον αφόρα τον πόνο στους 6 μήνες, μέτριο κλινικό αποτέλεσμα (Grade C+) όσον αφορά την λειτουργικότητα αλλά χωρίς ωστόσο κάποιο κλινικό αποτέλεσμα (Grade C) όσον αφόρα την κινητικότητα των αρθρώσεων, την μυϊκή ισχύ, το οίδημα και την ευαισθησία των αρθρώσεων στους 3 και 6 μήνες σε ασθενείς με χρονιά ρευματοειδή αρθρίτιδα [91].

Γνωσιακή Συμπεριφοριστική Θεραπεία - Ψυχολογική Αντιμετώπιση

Υπάρχουν αρκετές ανασκοπήσεις και μετά-αναλύσεις οι οποίες επιβεβαιώνουν ότι η ψυχολογική θεραπεία είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα στα πλαίσια της διαχείρισης του πόνου. Σε ένα πρόσφατο άρθρο της Louise Sharpe προκύπτει ότι η γνωσιακή συμπεριφοριστική θεραπεία (Cognitive Behavioral Therapy - CBT), αποτελεί αποτελεσματικό τρόπο αντιμετώπισης για την διαχείριση των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα [104].

8. Φυσικοθεραπευτική προσέγγιση στην ινομυαλγία

8.1 Γενικά στοιχεία

Η ινομυαλγία αποτελεί ένα σύνδρομο το οποίο σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας χαρακτηρίζεται από διάχυτο, χρόνιο αμείωτο πόνο, με επιπρόσθετες συνοσηρότητες οι οποίες έχουν σοβαρό αντίκτυπο και διαταράσσουν την καθημερινή ζωή των ατόμων. Τα συμπτώματα τα όποια συνδέονται με την ινομυαλγία ενδεχομένως προέρχονται από μη φυσιολογική εκδήλωση του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η ινομυαλγία δεν αποτελεί απλά μια κατάσταση, αλλά αποτελεί ένα πολύπλοκο σύνδρομο το οποίο εμπλέκει ποικίλους παράγοντες.

Χαρακτηρίζεται, επίσης, από ευαισθητοποίηση του κεντρικού νευρικού συστήματος, γεγονός που εξηγεί και το εύρος των συμπτωμάτων της.

Η κεντρική ευαισθητοποίηση είναι γνωστή ως μια αυξημένη αντίδραση των νευρώνων και προκαλεί υπεραλγησία, αλλοδυνία καθώς και υπεραλγησία και αναφερόμενο πόνο σε πολλά σπονδυλικά επίπεδα, οδηγώντας σε διάχυτο πόνο [105].

Πιθανές αιτίες για την πρόκληση κεντρικής ευαισθητοποίησης περιλαμβάνουν το φαινόμενο wind-up, και την απορύθμιση του καθοδικού αναχαιτιστικού μονοπατιού. Το φαινόμενο **wind-up** προέρχεται από ένα συνεχές οδυνηρό ερέθισμα. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε αύξηση της ηλεκτρικής αποφόρτισης στα νωτιαία κέρατα. Η αναχαιτιστική τροποποίηση ενδεχομένως να επηρεάζεται από την διαταραχή του ΚΝΣ. Έχουν βρεθεί αποδείξεις κατά τις όποιες τα άτομα τα οποία αναπτύσσουν ινομυαλγία ενδεχομένως να έχουν γενετικούς πολυμορφισμούς οι όποιοι σχετίζονται με αυξημένη ευαισθησία στον πόνο. Επιπλέον η αξιοσημείωτη αύξηση της εμφάνισης ινομυαλγίας σε ρευματικές παθήσεις όπως είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η οστεοαρθρίτιδα και ο ερυθηματώδης λύκος δείχνουν ότι ο φλεγμονώδης ή ο μηχανικός πόνος ενδεχομένως να ευαισθητοποιούν τα μονοπάτια μετάδοσης του πόνου. Επίσης η ινομυαλγία είναι περισσότερο συνήθης στις γυναίκες από ότι στους άνδρες [106].

Ο Mosely με την σειρά του χαρακτηρίζει την ινομυαλγία ως ένα πολλαπλό σύστημα απόδοσης (**output**) το οποίο ενεργοποιείται από τον εγκέφαλο. Αναφέρει επίσης ότι κάθε άτομο έχει το δικό του πρότυπο πόνου το οποίο ενεργοποιείται όταν εμφανίζεται κάποια απειλή ή όταν απαιτείται κάποια δραστηριότητα [107].

Συμφώνα με τον Chaitow, το μοντέλο δυσλειτουργίας του συνδρόμου ινομυαλγίας έχει τρεις αιτιολογικούς παράγοντες (βιοχημικούς, βιομηχανικούς και ψυχοκοινωνικούς), οι οποίοι αλληλεπιδρούν με ενδογενή αλλά και επίκτητα χαρακτηριστικά και έτσι προσδιορίζεται η ευπάθεια και η επιρρέπεια του άτομου. Επιπλέον έχουν εισαχθεί οι ακόλουθες αλληλεπιδράσεις ανάμεσα σε αυτούς τους παράγοντες: 1) Μια αρνητική συναισθηματική κατάσταση, μπορεί να προκαλέσει συγκεκριμένες βιοχημικές αλλαγές, αδύνατη ανοσολογική λειτουργιά και μεταβολή του μυϊκού τόνου, 2) ο υπεραερισμός τροποποιεί την οξυγόνωση του αίματος σε επίπεδο νευρώνων, δημιουργώντας μια κατάσταση άγχους/φόβου έχοντας ένα άμεσο αντίκτυπο στις δομικούς παράγοντες στην θωρακική και αυχενική περιοχή και 3) χημικές αλλαγές στην ροη του αίματος ενδεχομένως να προκαλούν αλλαγές στην διάθεση [108].

Σε μια άλλη μελέτη όσον αφορά την σχέση της ινομυαλγίας με την διαταραχή της ισορροπίας και τις πτώσεις των ασθενών, οι Jones et al. βρήκαν ότι τα συμπτώματα της ινομυαλγίας όπως η κόπωση, η δυσκαμψία, ο πόνος, οι διαταραχές ύπνου, το άγχος και η κατάθλιψη συνδέθηκαν με δυσκολίες όσον αφορά στο πόσο κάποιος μπορεί να γύρει προς τα εμπρός από καθιστή θέση, διατηρώντας την ακρίβεια της κατακόρυφης ευθυγράμμισης, διατηρώντας την ισορροπία ενώ έχει τα ματιά του κλειστά, διατηρώντας την επαφή της πτέρνας του στο έδαφος. Τα ευρήματα της ερευνάς αυτής δείχνουν ότι τα συμπτώματα ινομυαλγίας πάρα ο πόνος από μονός του ως σύμπτωμα, είναι υπεύθυνα για την φτωχή στάση και ισορροπία των ατόμων με ινομυαλγία [109].

8.2 Εμφάνιση

Η εμφάνιση της ινομυαλγίας ποικίλει μεταξύ 2-6% του πληθυσμού και είναι περισσότερο εμφανής στις γυναίκες (3.4%) σε σχέση με τους άντρες (0.5%) [110]. Αν και οι περισσότερες διαγνώσεις ινομυαλγίας παρουσιάζονται στην μέση ηλικία των ατόμων, η εμφάνιση των διαταραχών της αυξάνεται με την ηλικία.

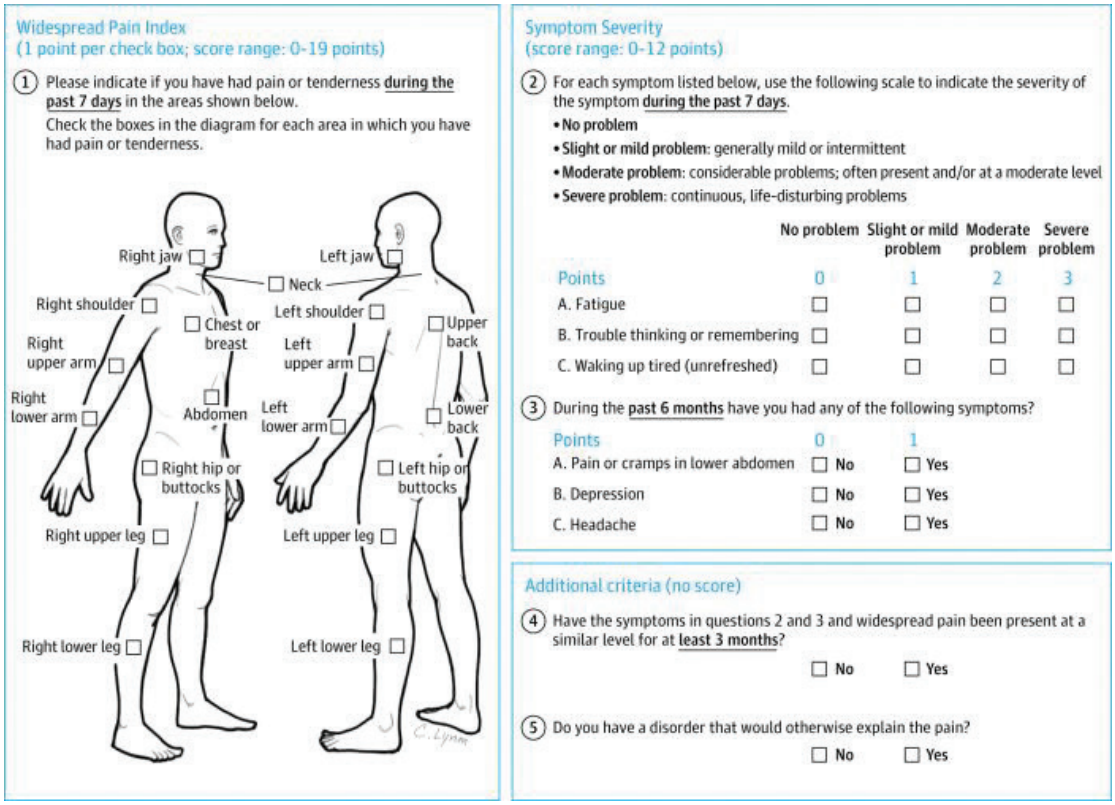
8.3 Χαρακτηριστικά / Κλινική Εμφάνιση

Τα άτομα τα όποια εμφανίζουν ινομυαλγία, παρουσιάζουν μια πληθώρα συμπτωμάτων τα όποια καθιστούν την διάγνωση της ιδιαίτερα δύσκολη. Μερικά από τα πιο συνήθη συμπτώματα των ασθενών μπορούν να αποτελούν η πρωινή δυσκαμψία, μουδιάσματα στα άκρα, πονοκέφαλοι και ημικρανίες, δυσκοιλιότητα και διάρροιες, επώδυνοι εμμηνορροϊκοί περίοδοι, κόπωση, διαταραχές ύπνου, πόνος στην γνάθο, ζάλη, πόνος βαθύς, διαπεραστικός με αίσθηση σουβλιάς και μη καρδιακός πόνος στο στήθος,ταχυπαλμία, αίσθηση πρησμένων άκρων αλλά και άγχος και κατάθλιψη [110,111].

8.4 Σχετικές Συνοσηρότητες

Τα άτομα με ινομυαλγία είναι αρκετά πιθανό να παρουσιάζουν αρκετές συνοσηρότητες. Πιο συγκεκριμένα, η πλειονότητα των ασθενών με ινομυαλγία, αναφέρουν την παρουσία αρκετών επικαλυπτόμενων καταστάσεων. Επειδή η παρουσία επιπρόσθετων διαταραχών είναι πολύ συχνή στα άτομα με ινομυαλγία, είναι σημαντικό να μην αγνοείται η διάγνωση της, δεδομένης της παρουσίας συνοσηροτήτων οι οποίες είναι πολύ πιο εύκολο να διαγνωστούν. Μερικές από τις πιο συχνές συνοσηρότητες της ινομυαλγίας, αποτελεί το άγχος και η κατάθλιψη, η άπνοια κατά την διάρκεια του ύπνου, καθώς και το φάσμα συνδρόμων απορρύθμισης (Dysregulation Spectrum Syndrome - DSS).

Το φάσμα συνδρόμου απορύθμισης αποτελεί έναν ορό ο όποιος αναπτύχτηκε από τον καθηγητή Muhammad Yunis ώστε να συμπεριλάβει και να περιγράψει τις πιο συνήθεις συνοσηρότητες της ινομυαλγίας και τον τρόπο που όλες αυτές οι καταστάσεις αλληλοσχετίζονται. Το φάσμα συνδρόμων απορύθμισης DSS περιλαμβάνει σύνδρομα όπως είναι το σύνδρομο χρόνιας κόπωσης (Chronic Fatigue Syndrome), Το σύνδρομο πολλαπλής χημικής ευαισθησίας (Multiple Chemical Sensitivity Syndrome), σύνδρομο μυοπεριτοναικής πόνου (Myofascial Pain



Εικ. 8-1. Νεότερα κριτήρια ταξινόμησης της ινομυαλγίας σύμφωνα με το ACR [112].

Syndrome), σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (Irritable Pain Syndrome), ημικρανίες, πονοκέφαλοι τάσης, δυσλειτουργία κροταφογναθικής άρθρωσης και δυσμηνόρροια [111].

8.5 Διαγνωστικοί έλεγχοι

Η εισαγωγή από το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας (American College of Rheumatology - ACR) κριτήριων ταξινόμησης για την ινομυαλγία πριν από 20 χρονιά, δημιούργησε μια εποχή αυξημένης αναγνώρισης αυτού του συνδρόμου. Τα κριτήρια περιλαμβάνουν ευαισθησία στην πίεση (ευαίσθητα σημεία) σε 11 από 18 συγκεκριμένα σημεία και την παρουσία διάχυτου πόνου για την διάγνωση της ινομυαλγίας. Ο διάχυτος πόνος ορίστηκε ως ένας αξονικός πόνος, τόσο στο αριστερό και δεξιό τμήμα, αλλά και τόσο στο άνω και στο κάτω τμήμα του σώματος.

Τα νεότερα κριτήρια ταξινόμησης της ινομυαλγίας από το ACR αποτελούνται από 2 κλίμακες, τον δείκτη διάχυτου πόνου (Widespread Pain Index) και την κλίμακα σοβαρότητας του συνδρόμου (Symptom Severity).

8.6 Αιτιολογία

Η αιτιολογία της ινομυαλγίας ακόμα είναι υπό διερεύνηση καθώς οι αιτίες των διαταραχών που προκαλεί ακόμα παραμένουν άγνωστες. Ωστόσο, υπάρχουν αρκετές πιθανές αιτίες και παράγοντες κίνδυνου που πρόσφατα συνδέονται με την κατάσταση όπως η κληρονομικότητα, επεισόδια τραυματισμού και καταπόνησης, τραυματισμοί σώματος, λοιμώξεις και νόσοι.

Σε μια μελέτη βρέθηκε ότι η συμπεριφοριστική θεραπεία για την αϋπνία σε ασθενείς με ινομυαλγία είχε σημαντική επίδραση. Στην μελέτη αυτή ενσωματώθηκαν η εκπαίδευση του ασθενή πάνω στις συνήθειες του ύπνου καθώς και ένα κατάλληλο πρόγραμμα ύπνου ώστε να μειωθούν τα ξεσπάσματα της αϋπνίας λόγω της ινομυαλγίας. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι οι ασθενείς οι όποιοι υποβλήθηκαν σε συμπεριφοριστική θεραπεία βελτίωσαν τον χρόνο του ύπνου τους και την γενική τους κατάσταση υγείας σε σχέση με τα υπόλοιπα άτομα [113].

Σε μια άλλη μελέτη διερευνήθηκαν τα αποτελέσματα των ασκήσεων υδροθεραπείας βασισμένες σε αναπνευστικές ασκήσεις σε άτομα με ινομυαλγία. Οι ερευνητής κατέληξαν ότι οι αναπνευστικές ασκήσεις στο νερό βελτίωσαν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών με ινομυαλγία. Το πρόγραμμα αναπνευστικών ασκήσεων υδροθεραπείας περιλάμβανε τρέξιμο, τζόκινγκ και βάδιση προς τα εμπρός, πλάγια και προς τα πίσω για ζέσταμα, ενώ το ύψος νερού έφτανε έως το επίπεδο των ωμών των ασθενών. Έπειτα από το ζέσταμα οι ασθενείς συμμετείχαν σε ασκήσεις αναπνοής οι οποίες περιελάμβαναν σωματικές ασκήσεις με συγχρονισμένη αναπνοή [114].

Πίν. 8-1. Κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του συνδρόμου της ινομυαλγίας [115].

ΜΕΘΟΔΟΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ ΕΩΣ:	ΑΡΙΘΜΟΣ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΩΝ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ	ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ (ΜΕΤΑ ΑΝΑΛΥΣΗ)	ΕΠΙΠΕΔΟ ΣΥΣΤΑΣΕΩΝ	ΙΣΧΥΣ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ
ΑΕΡΟΒΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ	ΙΟΥΝΙΟΣ 2005	15	ΝΑΙ	Α	ΔΥΝΑΤΗ
ΛΟΥΤΡΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΙΟΥΛΙΟΣ 2006	12	ΟΧΙ	Α	ΟΜΟΦΩΝΙΑ
ΑΣΚΗΣΕΙΣ ΥΔΡΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2006	8	ΟΧΙ	Α	ΟΜΟΦΩΝΙΑ
ΓΝΩΣΙΑΚΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΙΣΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2006	14	ΟΧΙ	Α	ΔΥΝΑΤΗ
ΠΟΛΥΔΙΑΣΤΑΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2006	14	ΝΑΙ	Α	ΔΥΝΑΤΗ
ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΔΥΝΑΤΗ (Amitriptiline)		ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 2008	8	ΝΑΙ	Α
ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ (Duloxetine,fluoxetine, paroxetine)	ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 2008	8	ΝΑΙ	Β	ΠΛΕΙΟΝΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΓΝΩΜΕΩΝ
ΠΡΕΓΑΒΑΛΙΝΗ	ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2008	8	ΟΧΙ	Α	ΟΜΟΦΩΝΙΑ

8.7 Φυσικοθεραπευτική αντιμετώπιση

Στον Πινάκα 8-1 παρουσιάζονται οι επιλογές για την βραχυπρόθεσμη αντιμετώπιση του συνδρόμου ινομυαλγίας. Οι συστάσεις επιπέδου Α βασίζονται σε αποδείξεις επιπέδου 1a.

Θεραπευτικό λέιζερ χαμηλής έντασης

Έχει αναφερθεί ότι το λέιζερ χαμηλής έντασης ενεργεί πάνω στο περιφερικό νευρικό ερεθισμό και την ρύθμιση της μικροκυκλοφορίας, διακόπτοντας τους μηχανισμούς πόνου προάγοντας την αναλγησία [116].

Σε μια έρευνα του 2014 προτάθηκε ότι η χρήση χαμηλής έντασης λέιζερ προκαλεί ανακούφιση από τον πόνο όσον αφορά τα συμπτώματα της ινομυαλγίας και ότι θα μπορούσε να είναι σημαντικό θεραπευτικό εργαλείο για την μείωση των επιπτώσεων της νόσου, την μείωση του πόνου και την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών [116].

Διαδερμικός ηλεκτρικός νευρικός ερεθισμός / Θεραπευτικός υπέρηχος / Ηλεκτρομυογραφική επανατροφοδότηση

Ένας πιθανός τρόπος αντιμετώπισης της ινομυαλγίας είναι η χρήση διαδερμικού ηλεκτρικού νευρικού ερεθισμού (T.E.N.S.). Κύριες επιστημονικές μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση TENS ενεργοποιεί το καθοδικό αναχαιτιστικό μονοπάτι (Descending Inhibitory Pathway) από την περιοχή του μεσεγκεφάλου και το εγκεφαλικό στέλεχος με σκοπό την αναχαίτιση της ευερεθιστότητας των αλγοαισθητικών νευρώνων στην σπονδυλική στήλη [117].

Σε μια άλλη έρευνα του 2013, βρέθηκε ότι η χρήση υψηλής συχνότητας TENS ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασκήσεις διάτασης και αεροβικής, έδειξε να είναι αποτελεσματική όσον αφόρα την ανακούφιση από τον πόνο, το άγχος, την κόπωση, την δυσκαμψία και την βελτίωση των ικανοτήτων στην δουλεία σε ασθενείς με ινομυαλγία [118].

Τέλος, βασισμένοι στα αποτελέσματα μιας ανασκόπησης του 2013 όπου υπήρχε μείωση στην ένταση του πόνου, οι ερευνητές κατέληξαν στην ενσωμάτωση της ηλεκτρομυογραφικής επανατροφοδότησης στα ψυχολογικά και διεπιστημονικά προγράμματα αντιμετώπισης της ινομυαλγίας [119].

Μάλαξη

Υπάρχουν μέτριου βαθμού αποδείξεις ότι η μυοπεριτοναική απελευθέρωση έχει θετικά αποτελέσματα στα συμπτώματα της ινομυαλγίας και πιο ειδικά τον πόνο, το αχός και την κατάθλιψη, τομείς για τους οποίους το μέγεθος των αποτελεσμάτων ήταν κλινικά κατάλληλο. Τα αποτελέσματα όσον αφόρα τον πόνο και την κατάθλιψη είχαν μεσοπρόθεσμη και βραχυπρόθεσμη ισχύ αντίστοιχα ενώ η έρευνα καταλήγει ότι η κλασσική σουηδική μάλαξη δεν παρείχε κανένα απολύτως όφελος όσον αφόρα τα συμπτώματα της ινομυαλγίας [120].

Η θεραπεία λεμφικής παροχέτευσης και η μάλαξη συνδετικού ιστού επίσης διερευνήθηκαν σε γυναίκες με ινομυαλγία. Οι ερευνητές χρησιμοποίη-

σαν το ερωτηματολόγιο FIQ και το προφίλ υγεία του Nottingham (Nottingham Health Profile) για την μέτρηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας. Οι ερευνητές βρήκαν ότι τόσο η λεμφική παροχέτευση όσο και η μάλαξη συνδετικού ιστού έδειξαν σημαντικές βελτιώσεις. Ωστόσο η ομάδα στην όποια εφαρμόστηκαν τεχνικές λεμφικής παροχέτευσης, παρουσιαστήκαν μεγαλύτερες βελτιώσεις [121].

Ασκήσεις

Για τους περισσότερους ασθενείς με χρόνιο πόνο, ο στόχος από την συμμέτοχη σε σωματικές δραστηριότητες είναι η μείωση του πόνου. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι τα πολυδιάστατα προγράμματα ασκήσεων, τα οποία περιλαμβάνουν ένα εύρος δραστηριοτήτων (αεροβική άσκηση, ασκήσεις αντίστασης και ευλυγισίας), είναι αποτελεσματικά μειώνοντας σημαντικά τον πόνο σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα, ινομυαλγία, χρόνιο οσφυϊκό πόνο και ρευματοειδή αρθρίτιδα [122]. Σε ασθενείς με ινομυαλγία, οι χαμηλής έντασης ασκήσεις σε πισίνα με ζεστό νερό όταν πραγματοποιούνται δυο φόρες την εβδομάδα είχαν άμεσα θετικό αποτέλεσμα στον πόνο τα οποία παρέμειναν καθόλη την διάρκεια του προγράμματος για 12 εβδομάδες [123]. Επιπλέον, η εκτέλεση ασκήσεων Tai Chi 2 φόρες την εβδομάδα μείωσαν τον πόνο σε ασθενείς με ινομυαλγία. Οι ασκήσεις ενδυνάμωσης 2 φόρες την εβδομάδα είχαν ως αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση όσον αφόρα τον πόνο επίσης. Ενώ η βελτίωση του πόνου είναι άμεση, τα μακροχρόνια οφέλη των ασκήσεων είναι ακόμα υπό έρευνα. Επιπλέον η τακτική αεροβική άσκηση μπορεί να είναι εξίσου αποτελεσματική με την χρήση ΜΣΑΦ όσον αφόρα την μείωση του πόνου. Ο συνδυασμός σωματικής άσκησης με άλλες μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις όπως είναι η γνωσιακή συμπεριφοριστική θεραπεία και η εκπαίδευση αυτοδιαχείρισης και αντιμετώπισης μπορεί να αποδεδειχθεί αποτελεσματική στρατηγική για την μείωση του πόνου [124].

Οι ασκήσεις ενδυνάμωσης μπορούν να εφαρμοστούν με την χρήση βαρών, μηχανών αντίστασης, ελαστικούς ιμάντες καθώς και την αντίσταση του νερού πάνω στο σώμα του άτομου. Η χρήση ασκήσεων αντίστασης για τους ασθενείς με ινομυαλγία και γενικότερα καταστάσεων χρόνιου πόνου έχει υποστηριχτεί σε διαφορές μελέτες [125].Επιπλέον οι ασκήσεις έκτος νερού (land-based) φαίνεται ότι αποφέρουν θετικότερα αποτελέσματα όσον αφορά την μυϊκή ισχύ σε σχέση με τις ασκήσεις υδροθεραπείας [126].

Σύμφωνα με μια ανασκόπηση του 2007, υπάρχει «χρυσός» βαθμός αξιοπιστίας ότι η ελεγχόμενη εκπαίδευση με αεροβικές ασκήσεις έχει ωφέλιμα αποτελέσματα όσον αφορά την σωματική ικανότητα και τα συμπτώματα στους ασθενείς με ινομυαλγία. Επιπλέον και οι ασκήσεις ενδυνάμωσης ενδεχομένως να έχουν σημαντικά οφέλη για τους ασθενείς αυτούς. Ωστόσο απαιτούνται περισσότερες μελέτες όσον αφορά την αποτελεσματικότητα των ασκήσεων ενδυνάμωσης και ευλυγισίας.

Συστήνεται λοιπόν σε μεγάλο βαθμό η ήπια αεροβική άσκηση τις περισσότερες φορές την εβδομάδα σε ασθενείς με ινομυαλγία. Σε μια συστηματική ανασκόπηση η οποία δημοσιεύτηκε στο περιοδικό “Rheumatology”, κατέληξε ότι η αεροβικές ασκήσεις έχουν ωφέλιμα αποτελέσματα όσον αφορά την σωματική λειτουργικότητα, την ευεξία και πιθανόν για τον πόνο [127].

Μια άλλη μελέτη επίσης κατέληξε ότι η φυσικοθεραπεία από μόνη της (ασκήσεις χαλάρωσης, διατάσεις, ασκήσεις ενδυνάμωσης), δίχως την ενσωμάτωση ασκήσεων αεροβικής, αλλά και η λήψη αμιτριπτιλίνης από μόνη της είχαν σημαντική μείωση στον αναπηρία σε ασθενείς με ινομυαλγία όπως μετρήθηκε από το ερωτηματολόγιο Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) [128].

Σε άλλη μελέτη του 2015 βρέθηκε ότι οι ασκήσεις ισορροπίας αποτελούν μια αποτελεσματική προσέγγιση σε ασθενείς με ινομυαλγία, με αποτελέσματα παρόμοια με αυτά της αεροβικής εκπαίδευσης. Πάρα το γεγονός ότι τα οφέλη της αεροβικής άσκησης βρεθήκαν να είναι πιο σημαντικά σε σχέση με αυτά των ασκήσεων ισορροπίας, ωστόσο οι φυσικοθεραπευτές μπορούν να λάβουν υπόψη τους τις ασκήσεις ισορροπίας ως ένα εναλλακτικό και συμπληρωματικό τρόπο αντιμετώπισης για τα συμπτώματα της ινομυαλγίας [129].

Επιπλέον σε μια πρόσφατη μελέτη σε 9 γυναίκες με ινομυαλγία, χρησιμοποιήθηκαν δυο νευροαπεικονειστικές μέθοδοι στον εγκέφαλο. Οι ομάδες ασθενών υποβλήθηκαν σε ασκήσεις και σε ανάπαυση σε ήσυχο περιβάλλον αντίστοιχα ενώ ανάμεσα στις δυο ομάδες συγκριθήκαν και οι αντιδράσεις του εγκέφαλου σε επώδυνα ζεστά ερεθίσματα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στην ομάδα ασκήσεων σημειωθήκαν μικρότερα επίπεδα πόνου, δείχνοντας ότι οι ασκήσεις είχαν ως αποτέλεσμα την μείωση της ευαισθησίας στον πόνο σε ασθενείς με ινομυαλγία. Επιπλέον οι ασθενείς με ινομυαλγία στην ομάδα ανάπαυσης παρουσίασαν λιγότερη δραστηριότητα εγκεφάλου στο προμετωπιαίο φλοιό σε σχέση με την ομάδα ασκήσεων. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι οι ασκήσεις φάνηκαν να διεγείρουν τις περιοχές του εγκέφαλου που εμπλέκονται με το καθοδικό αναχαιτιστικό σύστημα πόνου σε ασθενείς με ινομυαλγία, μυώντας με αυτόν τον τρόπο την ευαισθησία τους στον πόνο [130].

Βελονισμός

Υπάρχουν χαμηλού με μέτριου επιπέδου αποδείξεις ότι σε σχέση με καμία θεραπεία και την στάνταρντ θεραπεία, ο βελονισμός βελτιώνει τον πόνο και την δυσκαμψία σε ασθενείς με ινομυαλγία. Ωστόσο υπάρχουν μέτριου επιπέδου αποδείξεις ότι τα αποτελέσματα του βελονισμού δεν διαφέρουν από την εφαρμογή placebo βελονισμού όσον αφόρα την μείωση του πόνου ή της κόπωσης, στην βελτίωση του ύπνου και γενικότερα στην ευεξία των ασθε-

Πίν. 8-2. Συστάσεις της EULAR για την αντιμετώπιση της και την διαχείριση του συνδρόμου της ινομυαλγίας [134].

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ	ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΠΟΔΕΙΞΕΩΝ	ΙΣΧΥΣ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ
ΓΕΝΙΚΑ Η πλήρης κατανόηση της ινομυαλγίας απαιτεί μια διεξοδική αξιολόγηση του πόνου, της λειτουργικότητας και του ψυχοκοινωνικού πλαισίου του άτομου. Η ινομυαλγία θα πρέπει αν αναγνωρίζεται ως μια πολύπλοκη και ετερογενής κατάσταση οπού εξελίσσεται ένας μη φυσιολογικός πόνος καθώς και αλλά δευτερεύοντα χαρακτηριστικά	IV	D
Η καλύτερη αντιμετώπιση απαιτεί μια διεπιστημονική προσέγγιση σε συνδυασμό με φαρμακευτικά και μη φαρμακευτικά μέσα ανάλογα με την ένταση του πόνου, το επίπεδο λειτουργικότητας και τα σχετικά με την ινομυαλγία χαρακτηριστικά όπως η κατάθλιψη, η κόπωση και οι διαταραχές του ύπνου των ασθενών	IV	D
ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ Η θεραπεία σε θερμαινόμενη πισίνα με ή χωρίς εφαρμογή ασκήσεων είναι αποτελεσματική για την ινομυαλγία	IIa	B
Τα ατομικά προσαρμοσμένα προγράμματα ασκήσεων τα όποια περιλαμβάνουν ασκήσεις ενδυνάμωσης και αεροβικής μπορεί να είναι ωφέλιμα σε ασθενείς με ινομυαλγία	IIb	C
Η γνωσιακή συμπεριφοριστική θεραπεία μπορεί να είναι ωφέλιμη σε ασθενείς με ινομυαλγία	IV	D
Άλλες θεραπείες όπως η εφαρμογή τεχνικών χαλάρωσης, η ασκήσεις αποκατάστασης, η φυσικοθεραπεία και η ψυχολογική υποστήριξη μπορούν να χρησιμοποιηθούν ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ασθενή	IIb	C
ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ Η τραμαδόλη χρησιμοποιείται για την διαχείριση του πόνου λέγω ινομυαλγίας.	I	A
Τα απλά αναλγητικά όπως είναι η παρακεταμόλη και αλλά πιο αδύναμα οπιοειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση της ινομυαλγίας. Τα κορτικοστεροειδή αλλά και τα ισχυρά οπιούχα δεν συστήνονται για την αντιμετώπιση της ινομυαλγίας	IV	D
Τα αντικαταθλιπτικά όπως η αμιτρυπτιλινη μειώνουν τον πόνο, συχνά βελτιώνουν την λειτουργικότητα και για αυτό συστήνονται για την αντιμετώπιση της ινομυαλγίας	Ib	A
Η τροπιστρόνη, η πραμιπεξόλη και η πρεγαβαλίνη μειώνουν τον πόνο και συστήνονται για την αντιμετώπιση της ινομυαλγίας.	Ib	A

νών με ινομυαλγία. Επιπλέον ο ηλεκτροβελονισμός φάνηκε να είναι πιθανόν αποτελεσματικότερος σε σχέση με τον βελονισμό δια χειρός. Παρόλα αυτά τα αποτελέσματα φάνηκαν να διαρκούν για ένα μηνά, ωστόσο δεν διατηρήθηκαν στους 6 μήνες follow-up. Επιπλέον ο βελονισμός δια χειρός δεν φάνηκε να βελτιώνει τον πόνο και την σωματική λειτουργικότητα των ασθενών με ινομυαλγία. Συνοπτικά ο βελονισμός αποτελεί μια ασφαλή μέθοδο, και οι φυσικοθεραπευτές μπορούν να ενσωματώσουν τον ηλεκτροβελονισμό ως τρόπο αντιμετώπισης των ασθενών με ινομυαλγία σε συνδυασμό με την εφαρμογή προγραμμάτων ασκήσεων και φαρμακευτικής αγωγής [131].

Γνωσιακή συμπεριφοριστική θεραπεία

Οι τεχνικές γνωσιακής συμπεριφοριστικής θεραπείας δίνουν έμφαση στις αλλαγές των σκέψεων και των συμπεριφορών των ασθενών. Η γνωσιακή συμπεριφοριστική θεραπεία μπορεί να εφαρμόζεται ατομικά ή ομαδικά, με ωφέλιμα αποτελέσματα να παρατηρούνται ακόμα και σε λιγότερο από 10 συνεδρίες. Οι τεχνικές αυτές χρησιμοποιούνται συχνά σε προγράμματα αντιμετώπισης χρόνιου πόνου, όπου διαχειρίζονται ασθενείς με ινομυαλγία [132].

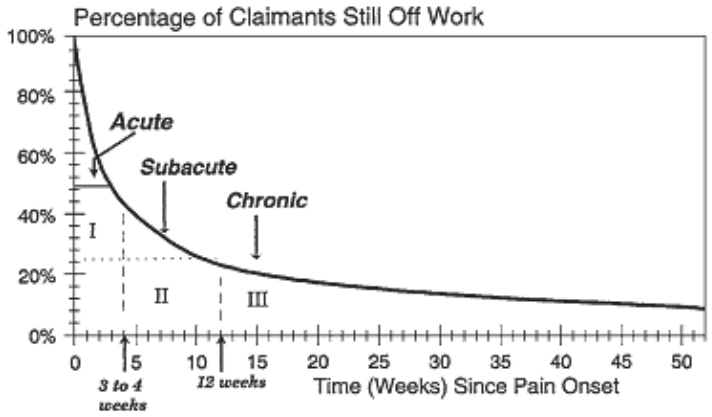
Επιπλέον σε μια ανασκόπηση μελετήθηκαν τα αποτελέσματα 13 προγραμμάτων τα όποια χρησιμοποιούσαν τεχνικές της γνωσιακής συμπεριφοριστικής θεραπείας. Σε αυτήν την μελέτη βρέθηκε ότι η γνωσιακή συμπεριφοριστική θεραπεία απέφερε βελτίωση όσον αφορά τις συμπεριφορές που αφορούσαν τον πόνο, τις στρατηγικές αντιμετώπισης του πόνου αλλά και ολόκληρη την σωματική λειτουργιά των ασθενών με ινομυαλγία [133].

Στον Πινάκα 8-2 παρουσιάζονται οι συστάσεις της EULAR για την αντιμετώπιση της και την διαχείριση του συνδρόμου της ινομυαλγίας.

9. Φυσικοθεραπευτική προσέγγιση στον χρόνιο οσφυικό πόνο

9.1 Γενικά στοιχεία

Η οσφυαλγία αποτελεί την πέμπτη κυριότερη αιτία επίσκεψης προς τους γιατρούς, ενώ περίπου το 60-80% έχουν βιώσει ένα επεισόδιο οσφυαλγίας κατά την διάρκεια της ζωής τους. Η οσφυαλγία



Εικ. 9-1. Οι τρείς φάσεις του πόνου σε περιπτώσεις οσφυαλγίας [1].

Πίν. 9-1. Κόκκινες σημαίες, ως δείκτες για πιθανή υποκείμενη σοβαρή παθολογική κατάσταση [137].

RED FLAGS
• Ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων <20 ετών >55
• Μη μηχανικός πόνος (άσχετος με χρόνο την δραστηριότητα)
• Η ύπαρξη θωρακικού πόνου
• Ιστορικό καρκίνου, HIV
• Ανεξήγητο χάσιμο βάρους
• Διάχυτα νευρολογικά συμπτώματα
• Δομική παραμόρφωση σπονδυλικής στήλης
• Σύνδρομο υπουρίδας
• Πρόσφατη δυσλειτουργία ουροδόχου κύστης

η όποια επιμένει για παραπάνω από 3 μήνες θεωρείται ως χρόνια. Κοντά το 1/3 των ανθρώπων με οσφυαλγία που αναζητούν θεραπεία, θα έχουν επίμονο πόνο μέτριας έντασης για ένα χρόνο μετά το οξύ επεισόδιο [135]. Υπολογίζεται ότι 7 εκατομμύρια ενήλικες στις Ηνωμένες Πολιτείες έχουν περιορισμό στις δραστηριότητες τους σαν αποτέλεσμα χρόνιου οσφυϊκού πόνου [136]. Η κατάσταση του ασθενή στους δυο μήνες αποτελεί δείκτη για το πώς θα είναι η κατάσταση του στους 12 μήνες (Bogduk 1999). Για τα άτομα στα οποία παραμένει ο πόνος και η αναπηρία και δεν είναι σε θέση να εργαστούν η λειτουργική πρόγνωση δεν είναι ευνοϊκή. Λιγότερο από το 50% των ατόμων που είναι ανάπηροι από τον πόνο που βιώνουν για πάνω από 6 μήνες επιστρέφουν στην εργασία τους, και η επιστροφή στην εργασία σχεδόν ποτέ δεν είναι εφικτή μετά από 2 χρόνια αναπηρίας (Waddell 1992) [1].

9.2 Διαφορική διάγνωση

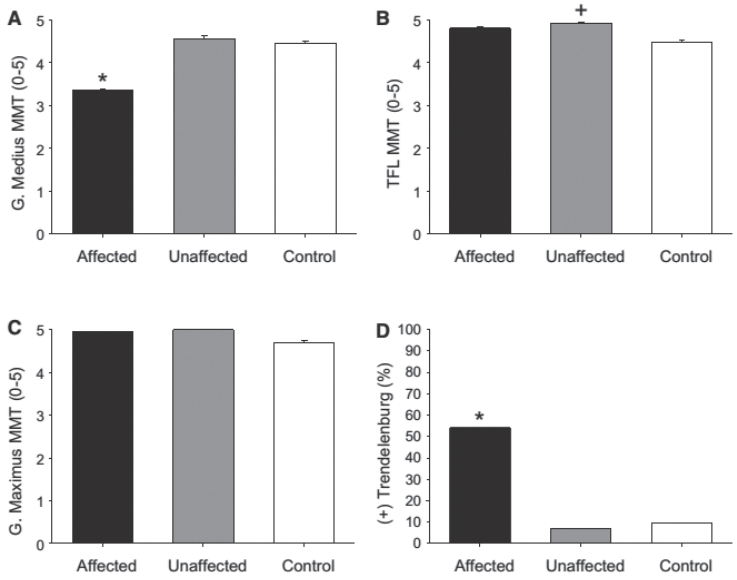
Η οσφυαλγία αποτελεί μια συχνή μυοσκελετική κατάσταση για τους ασθενείς οι όποιοι αναζητούν φροντίδα και τρόπους αντιμετώπισης από τους φυσικοθεραπευτές. Η πρόκληση για τους κλινικούς γιατρούς και φυσικοθεραπευτές είναι να αναγνωρίσουν ασθενείς στους οποίους η οσφυαλγία σχετίζεται με κάποια υποκείμενη παθολογική κατάσταση. Μερικές πιθανές καταστάσεις οι οποίες προκαλούν οσφυαλγία και δεν σχετίζονται με φυσικοθεραπεία είναι: το κοιλιακό ανεύρυσμα, σκωληκοειδίτιδα, ενδομητρίωση, νεοπλασματική νόσο, προστατίτιδα, φλεγμονώδη νόσο πυέλου, και λοιμώξεις των νεφρών και της ουροδόχου κύστης. Κατά την παρουσία αυτών των καταστάσεων, απαιτείται η παραπομπή του ασθενή σε κάποιον γιατρό.

Η διαγνωστική διαδικασία σε ασθενείς με μη συγκεκριμένο χρόνιο οσφυϊκό πόνο, περιλαμβάνει και την αναγνώριση «κόκκινων σημαιών» (**red flags**),ως δείκτες για πιθανή υποκείμενη σοβαρή παθολογική κατάσταση.

9.3 Κλινική ανατομία της οσφυϊκής μοίρας

Οι Richardson et al. (1999) αναφέρει το μοντέλο σταθεροποίησης της σπονδυλικής στήλης που πρώτα εισηγήθηκε από τον Panjabi (1992). Το μοντέλο αυτό ενσωματώνει ένα παθητικό υποσύστημα (οστικές και αρθρικές δομές και σπονδυλικοί σύνδεσμοι), και ένα ενεργητικό υποσύστημα (μύες) και ένα νευρικό υποσύστημα (μυϊκός έλεγχος). Διακρίνουν περαιτέρω το μυϊκό σύστημα σε τοπικό (**local**) μυϊκό σύστημα και ευρύτερο (**global**), κατά το όποιο το τοπικό μυϊκό σύστημα περιλαμβάνει τους εν τω βάθει μύες και τα εν τω βάθει τμήματα μερικών μυών τα όποια ανήκουν ή εκφύονται στους οσφυϊκούς σπόνδυλους [1].

Το τοπικό μυϊκό σύστημα έχει την ικανότητα να ελέγχει την σχέση μεταξύ των σπονδύλων στα διάφορα σπονδυλικά τμήματα και την στάση ολόκληρης της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης. Η λειτουργιά του ευρύτερου μυϊκού συστήματος είναι να ισορροπεί τα εξωτερικά φόρτια που εφαρμόζονται στον κορμό, και έτσι οι δυνάμεις που παραμένουν μεταφέρονται στην σπονδυλική στήλη ώστε να μπορέσουν να βρίσκονται υπό την διαχείριση των τοπικών μυών [1].



Εικ. 9-2. Γράφημα μυϊκή ισχύος του μέσου και μεγάλου γλουτιαίου, του τεινων την πλατία περιτονία και του σημείου Trendenleburg σε ασθενείς με χρόνιο οσφυικό πόνο. (Τροποποιημένο από Nicholas A.)[138].

9.4 Παθοφυσιολογία

Ο οσφυϊκός πόνος (με ή χωρίς πόνο στα κάτω άκρα), μπορεί να προέρχεται από τους μεσοσπονδύλιους δίσκους, τις πλευρικές αρθρώσεις, συνδέσμους, μυς, τένοντες και μηχανικό ή χημικό ερεθισμό των νευρικών ριζών ή του νωτιαίου μυελού. Υπολογίζεται ότι το 75% των επεισοδίων οσφυαλγίας είναι μη εντοπισμένα. Έτσι μόνο στο 15% των ασθενών με οσφυαλγία μπορεί να γίνει διάγνωση (Spitzer 1987). Ο οσφυϊκός πόνος μηχανικής αιτιολογίας, η σπονδυλική στένωση, η κήλη δίσκου με ή χωρίς ιδιοπάθεια, η σπονδυλολίσθηση αποτελούν μερικές συνήθεις διαγνώσεις των ασθενών που επισκέπτονται τους φυσικοθεραπευτές.

Ο μηχανικός οσφυϊκός πόνος αποδίδεται στην κακή στάση σώματος. Η πιο συνήθης μη φυσιολογική στάση σώματος που παρατηρείται στον οσφυϊκό πόνο είναι αυτός κατά τον όποιο οι ασθενείς παρουσιάζουν υπερέκταση στα γόνατα, αυξημένη οσφυϊκή λόρδωση και προεξέχοντες κοιλιακούς μυς. Αυτό τείνει να είναι το αποτέλεσμα ενός πρότυπου μυϊκής ανισορροπίας κατά το όποιο οι μυς είναι είτε σφιχτοί είτε χαλαροί (Janda 1986) [1].

Οι σφιχτοί καμπτήρες του ισχίου,για παράδειγμα, έχουν ως αποτέλεσμα την ανικανότητα της έκτασης του ισχίου επαρκώς κατά την βάδιση, κάτι το όποιο έχει ως συνέπεια την αυξημένη πρόσθια στροφή του λαγονιού οστού κάτι το όποιο αυξάνει το φορτίο στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Η ανεπαρκής σταθεροποίηση της πυέλου εξαιτίας της αδυναμίας του μέσου και μικρού γλουτιαίου και των κοιλιακών μυών, προκαλεί παρόμοια αυξημένα φορτία στην οσφυϊκή μοίρα. Η ανάπτυξη επώδυνων σημείων (trigger points) στον μικρό και μέσο γλουτιαίο μπορεί να προκαλέσει πόνο στο κάτω άκρο που να μοιάζει με ισχιαλγία (Travell και Simons 1992) [1].

Επιπλέον έχει παρατηρηθεί σε κλινικές εξετάσεις, ότι η αδυναμία των απαγωγών του ισχίου είναι συνήθες φαινόμενο σε ασθενείς με οσφυϊκό πόνο.

Σε μια ερευνά του 2015 [138], παρατηρήθηκε σημαντική αδυναμία των απαγωγών του ισχίου, ευαισθησία στην γλουτιαία περιοχή και σημείο Trendeleburg σε ασθενείς με χρόνιο οσφυϊκό πόνο, ενώ η μυϊκή ισχύς του τείνων την πλατεία περίτονα (TFL) είναι μεγαλύτερη στην υγιή πλευρά σε σχέση με την ομάδα έλεγχου όπως φαίνεται και από το γράφημα της Εικόνας 9-2.

9.5 Εξέταση

Μελέτες έχουν δείξει ότι το ιστορικό του ασθενή αλλά και η βιοψυχοκοινωνική αξιολόγηση του είναι κριτικής σημασίας για την διαπίστωση χρονιάς οσφυαλγίας. Το ιστορικό του ασθενή και τα ερωτηματολόγια προσωπικών αναφορών, βοηθούν ώστε να αποκλειστούν τυχόν σοβαρές παθολογικές καταστάσεις όπως σύνδρομο υπουρίδας, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ή καρκίνος. Το ερωτηματολόγιο αποφυγής λόγω φόβου (Fear - Avoidance Beliefs Questionnaire = FABQ), έχει δείξει μέχρι τώρα να προβλέπει την χρονιότητα αλλά και τους ψυχοκοινωνικούς παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση του ασθενή [139]. Η εστίαση στην σωματική εξέταση είναι για να επιβεβαιώσει την χρόνια οσφυαλγία, αποκλείοντας άλλες παθολογίες ή μηχανισμούς [140].

9.6 Χειρουργικές προσεγγίσεις

Τα χειρουργεία σπονδυλικής στήλης συστήνονται για συγκεκριμένες καταστάσεις. Ωστόσο ο αριθμός των χειρουργείων στην σπονδυλική στήλη συνεχώς ανεβαίνει κάθε χρόνο αδικαιολόγητα και

μάλιστα σε περιπτώσεις που δεν υπάρχει ανάγκη χειρουργικής αντιμετώπισης. Υπάρχουν αρκετοί κίνδυνοι που συμβαίνουν σε κάθε χειρουργική επέμβαση της σπονδυλικής στήλης. Αυτοί οι κίνδυνοι περιλαμβάνουν : αυξημένη πιθανότητα μετάγγισης αίματος, μετεγχειρητική θνησιμότητα, λοιμώξεις, εγκατάσταση χρόνιου πόνου, τραυματισμοί νευρικού ιστού, πνευμονική εμβολή, δημιουργία ψευδαρθρώσεων καθώς και αυξημένη πιθανότητα επανάληψης του χειρουργείου [141].

9.7 Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Σύμφώνα με τους Kuijpers et al. οι φαρμακολογικές παρεμβάσεις αποτελούν αρκετά συχνές συστάσεις για την οσφυαλγία. Πολλοί οι παράγοντες όπως η σοβαρότητα και η διάρκεια των συμπτωμάτων, οι παρενέργειες και οι παρούσες συνοσηρότητες προσδιορίζουν ποιά φαρμακευτική αγωγή είναι η κατάλληλη για τον ασθενή. Για τους ασθενείς με χρόνια οσφυαλγία, η φαρμακολογική αντιμετώπιση μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνεχή βάση ή για όσο καιρό χρειαστεί [136]:

- **Acetaminophen**
- **NSAIDS**
- **Opioids**
- **Anti-depressants**
- **Άλλα φάρμακα:** Τα μυοχαλαρωτικά, οι βενζοδιαζεπίνες, και τα αντί-επιληπτικά φάρμακα δεν συστήνονται εξαιτίας της αναποτελεσματικότητας της επίδρασης τους στην χρόνια οσφυαλγία [136].

9.8 Φυσικοθεραπευτική αντιμετώπιση

Ασκήσεις

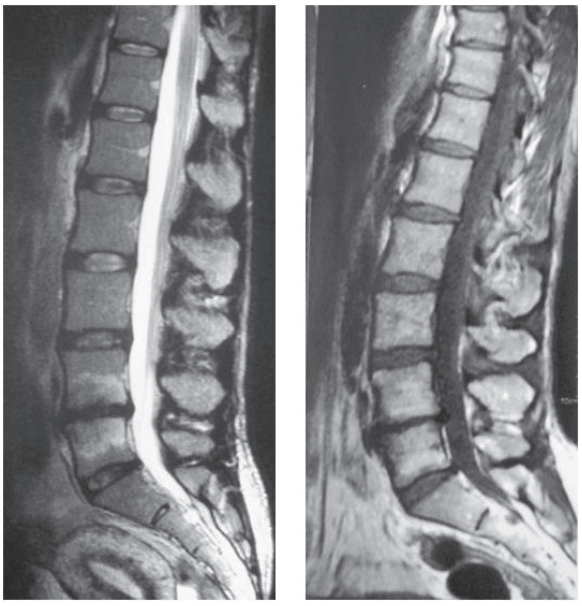
Τα πρωτόκολλα ασκήσεων κινητικού έλεγχου δείχνουν μέχρι τώρα να αποτελούν αποτελεσματική αντιμετώπιση ενάντια στην χρόνια οσφυαλγία. Οι συνήθεις μύες οι οποίοι αποτελούν στόχο για τους φυσικοθεραπευτές είναι ο εγκάρσιος κοιλιακός, ο πολυσχιδής, το διάφραγμα και οι μυς του πυελικού εδάφους. Ο στόχος των ασκήσεων κινητικού έλεγχου είναι η βελτίωση νευρομυϊκού ελέγχου των τμημάτων του κορμού που εμπλέκονται στην κινητικότητα της σπονδυλικής στήλης [142].

Σύμφωνα με το πειραματικό μοντέλο από τους Hodges και Richardson (1996), τα άτομα με ιστορικό οσφυϊκού πόνου παρουσιάζουν μια καθυστέρηση στην σύσπαση του εγκάρσιου κοιλιακού μυ, κατά την διατάραξη της ισορροπίας του κορμού, γεγονός που οδηγεί σε ακατάλληλο πρότυπο σταθεροποίησης κάτι το όποιο επιφέρει συνεχείς υποτροπές [143].

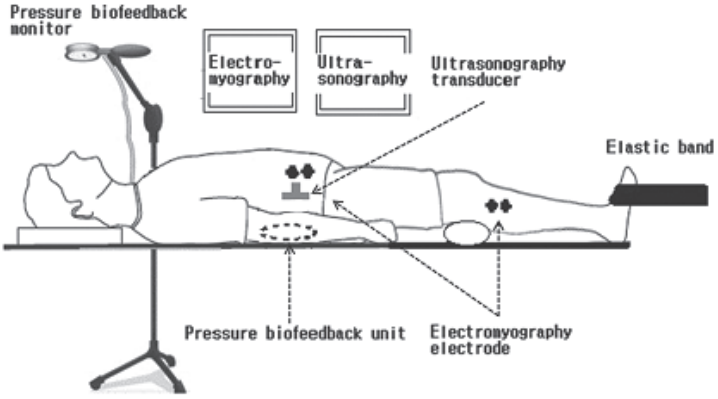
Μέσα σε 24 ώρες από το πρώτο επεισόδιο οσφυϊκού πόνου, ο οσφυϊκός πολυσχιδής μυς παρουσιάζει μείωση της μυϊκής μάζας στην αντίστοιχη πλευρά λόγω πόνου και αυτή η απώλεια δεν επανέρχεται ακόμα και όταν τα συμπτώματα έχουν πλέον υποχωρήσει (Hides et al.,1994, 1996). Οι ασκήσεις τοπικής σπονδυλικής σταθεροποίησης αναπτύχθηκαν (Richardson and Jull, 1995) με σκοπό την διόρθωση της καθυστέρησης της σύσπασης του εγκάρσιου κοιλιακού μυ και επίσης την αποκατάσταση της λειτουργιάς του οσφυϊκού πολυσχιδή μυ. Αυτή η προσέγγιση κινητικού έλεγχου εντοπίζεται στην μεμονωμένη ταυτόχρονη σύσπαση αυτών των μυών διατηρώντας την σπονδυλική στήλη σε ουδέτερη θέση (neutralzone) (Richardson et al., 2004). Χρησιμοποιώντας διαγνωστικό υπέρηχο και απεικονίσεις μαγνητικής τομογραφίας (Ferreira et al., 2004; Hides et al., 2006), ήταν πλέον δυνατό να παρατηρήσουμε το κατάλληλο πρότυπο σύσπασης του εγκάρσιου κοιλιακού κατά την διάρκεια της άσκησης «μαζέματος» (**drawin**) του κατώτερου κοιλιακού τοιχώματος [143].

Σε μια έρευνα των O'Sullivan et al. [144] υποστηρίζεται ότι οι εν τω βάθει κοιλιακοί μυς μπορούν να εκπαιδευτούν σε ασθενείς με χρόνια οσφυαλγία χωρίς να εξουδετερώνεται η αντικατάσταση των συνεργών μυών όπως ο ορθός κοιλιακός μυςκαι ότι οι ασκήσεις που εκπαιδεύουν συγκεκριμένα τους εν τω βάθει κοιλιακούς μυς έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση του επιπέδου δραστηριότητας αυτών των μυών κατά την διάρκεια της άσκησης «μαζέματος» του κοιλιακού τοιχώματος και της άρσης των δύο κάτω ακρών ταυτόχρονα. Η μελέτη αυτή δίνει έμφαση στην ειδικότητα αυτών των ασκήσεων κατά την διάρκεια της αποκατάστασης ασθενών με χρόνια οσφυαλγία, ιδιαίτερα σε καταστάσεις όπου ο σκοπός είναι η βελτίωση του δυναμικού έλεγχου και της σταθερότητας της σπονδυλικής στήλης σε ασθενείς με διάγνωση σπονδυλολίσθησης.

Για να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα αυτής της προσέγγισης, μερικοί συγγραφείς χρησιμοποίησαν τυχαιοποιημένα ελεγχόμενα δείγματα ατόμων. Ο Hides et al. (2001) διεξήγαγε ερευνά η όποια έδειξε μακροπρόθεσμη μείωση των επεισοδίων οσφυϊκού πόνου σε ασθενείς οι όποιοι αντιμετωπίστηκαν με συγκεκριμένες ασκήσεις σταθεροποίησης μετά το πρώτο τους επεισόδιο. Ο O'Sullivan et al. (1997) ανέφερε ότι οι συγκεκριμένες ασκήσεις σταθεροποίησης φαίνεται να είναι περισσότερο αποτελεσματικές σε σχέση με τα συνηθισμένα παραδοσιακά προγράμματα αντιμετώπισης για τους ασθενείς με χρόνιο οσφυϊκό πόνο με διάγνωση σπονδυλόλυσης και σπονδυλολίσθησης. Ο Ferreira et al. (2006) διεξήγαγε μια συστηματική ανασκόπηση σε μελέτες τυχαιοποιημένων δειγμάτων τα όποια παρουσίασαν την αποτελεσματικότητα αυτών των ασκήσεων σε σχέση με τον χρόνιο πόνο και τις υποτροπές σε ασθενείς με οσφυϊκό και πυελικό πόνο. Άλλοι συγγράφεις (Comerford and Mottram, 2001, Sahrmann, 2002) υποστηρίζουν την εκπαίδευση του ευρύτερου συστήματος των σταθεροποιών μυών με σκοπό την διόρθωση της διαταραχής της κινητικότητας. Η προσέγγιση αυτή δίνει έμφαση στην διόρθωση των προτύπων κίνησης καθώς επίσης και της ακατάλληλης στάσης σώματος καθώς επίσης και της οσφυοπυελικής ανισοροπίας μέσω των θεραπευτικών ασκήσεων (Sahrmann, 2002).Ο Van Dillen et al. (2003), δημιούργησε ένα σύστημα ταξινόμησης για τον



Εικ. 9-3. Ανάκτηση της οσφυϊκής λόρδωσης σε απεικονίσεις μαγνητικής τομογραφίας , έπειτα από ασκήσεις σταθεροποίησης σε ασθενή με χρόνια οσφυϊκό πόνο. *(Τροποποιημένο από Ney Meziat) [143].*



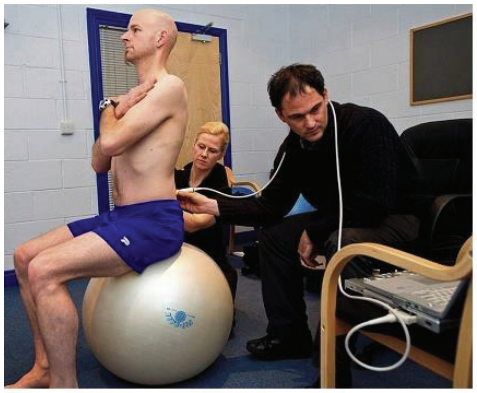
Εικ. 9-4. Νέα τεχνική βασικής σταθεροποίησης με ταυτόχρονη εισαγωγή ραχιαίας κάμψης της ποδοκνημικής. *(Τροποποιημένο από Joshua H You) [145].*

οσφυϊκό πόνο μηχανικής αιτιολογίας το όποιο συνυπολογίζει όχι μόνο την κινητικότητα της οσφυϊκής μοίρας αλλά και την κινητικότητα των άκρων για την μείωση των συμπτωμάτων. Οι μαρτυρίες ασθενών οι όποιοι υιοθέτησαν αυτήν την προσέγγιση μέσω αυτών των θεραπευτικών ασκήσεων, έδειξαν μείωση τόσο στον πόνο όσο και στην αναπηρία σε ασθενείς οι οποίοι ταξινομήθηκαν με σύνδρομο στροφής με κάμψη, σύνδρομο στροφής με έκταση και με σύνδρομο έκτασης αντίστοιχα [143].

Σε ένα case report [143] αναδείχθηκαν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της θεραπείας με ασκήσεις σταθεροποίησης σε ασθενή με χρόνιο οσφυϊκό πόνο. Οι ασκήσεις επιλέχτηκαν σύμφωνα με την αξιολόγηση των τοπικών σταθεροποιών και ευρύτερων οσφυοπυελικών μυών ενώ ο ασθενής ταξινομήθηκε με σύνδρομο οσφυϊκής κάμψης. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του πόνου και της αναπηρίας η όποια διατηρήθηκε για μεγάλο χρονικό διάστημα ενώ η ανάκτηση της οσφυϊκής λόρδωσης ήταν εμφανής σε απεικονίσεις μαγνητικής τομογραφίας μετά το πέρασμα της θεραπείας παρά την αύξηση της οστεοαρθρίτιδας στους οσφυϊκούς σπόνδυλους.

Επιπλέον προσθέτοντας ραχιαία κάμψη στην ποδοκνημική άρθρωση μαζί με το «**μάζεμα προς τα μέσα**» (**drawin**) του κοιλιακού τοιχώματος, αυξάνει τα οφέλη όσον αφορά την σωματική αναπηρία, τον πόνο και τα επίπεδα σταθεροποίησης σε ασθενείς με χρόνιο οσφυϊκό πόνο [145].

Άλλες ασκήσεις είναι η λεγόμενη «γέφυρα» με τα δυο πόδια του ασθενή πάνω σε μια μπάλα γυμναστικής, ξαπλώνοντας πάνω σε μια μπάλα γυμναστι-



Εικ. 9-5. Κάθισμα σε ασταθή επιφάνεια όπως η Ελβετική μπάλα. *(Τροποποιημένο από R. Scott et al.) [146].*

κής σε πρηνή θέση τεντώνοντας προς τα πάνω αντίθετο χέρι με πόδι. Η δυσκολία αυτών των ασκήσεων αυξάνεται μεταβαλλόντας την θέση από καθιστή σε όρθια η από ένα οριζόντιο επίπεδο σε διαγώνιο ενσωματώνοντας ταυτόχρονα και στροφικές κινήσεις. Οι O'Sullivan et al. (1997,1998), ανέδειξαν την συγκεκριμένη εκπαίδευση των εν τω βάθει κοιλιακών μυών με ταυτόχρονη δραστηριότητα πολυσχιδή μυ κοντά στο σημείο διαταραχής σε ασθενείς με διάγνωση σπονδυλολίσθησης [1].

Επιπλέον ασταθείς επιφάνειες χρησιμοποιούνται στα προγράμματα σταθεροποίησης της οσφυϊκής μοίρας καθώς διεγείρουν το σώμα σε πολλαπλά επίπεδα και έτσι διευκολύνουν την ενεργοποίηση του πολυσχιδή μυ σε σχέση με τις ασκήσεις σε σταθερές επιφάνειες.

Σε μια μελέτη [146] παρέχονται κάποια αποδεικτικά στοιχεία για την αύξηση της επιφάνειας διατομής του πολυσχιδή μυ, όταν ο ασθενής κάθεται σε ασταθείς επιφάνειες σε σχέση με σταθερές, τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε ασθενείς με χρόνια οσφυαλγία. Τα ευρήματα της έρευνας υποστηρίζουν την χρήση ελβετικής μπάλας και άλλων ασταθών επιφανειών στην αποκατάσταση της τμηματικής σταθερότητας.

Διατηρώντας την σπονδυλική στήλη σε ουδέτερη θέση, επιτυγχάνεται ισορροπία και ελαχιστοποιεί τα παθητικά φορτία στην σπονδυλική στήλη και μειώνει τον κίνδυνο τραυματισμού ενώ η σπονδυλική στήλη βρίσκεται μόνο υπό το φορτίο των μυϊκών συσπάσεων (MgGill 1998) [1].

Τα αποτελέσματα των ασκήσεων κινητικού έλεγχου υποστηρίζονται και σε μια μετά-ανάλυση [147] όπου συμπεριελήφθησαν 16 μελέτες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σε ασθενείς με χρόνιο ή επαναλαμβανόμενο οσφυϊκό πόνο, οι ασκήσεις κινητικού έλεγχου είναι καλύτερες σε σχέση με τις γενικές ασκήσεις ενδυνάμωσης, τις τεχνικές manual therapy όσον αφορά τα επίπεδα του πόνου και την σχετική αναπηρία.

Οι ασκήσεις οι οποίες έχουν στόχο στην γενική βελτίωση της μυϊκής ισχύς και της καρδιοαναπνευστικής αντοχής δεν συστήνονται για τους ασθενείς με χρόνια οσφυαλγία [135].

Η αντιμετώπιση της χρονιάς οσφυαλγίας είναι περισσότερο αποτελεσματική όταν οι σπονδυλικοί χειρισμοί και οι ασκήσεις κινητικού ελέγχου χρησιμοποιούνται μαζί [148]. Επιπλέον το πλάνο αντιμετώπισης θα πρέπει να είναι συγκεκριμένο στα προβλήματα των ασθενών.

Τέλος έχουν αναφερθεί θετικά αποτελέσματα μετά από προγράμματα ασκήσεων Pilates σε ασθενείς με χρόνιο οσφυϊκό πόνο. Σε μια μελέτη [149] τα άτομα που συμμετείχαν συμφωνήσαν ότι οι ασθενείς με χρόνιο οσφυϊκό πόνο που έχουν μικρή αντίληψη του σώματος τους και δυσπροσαρμοστικά πρότυπα κίνησης μπορούν να ωφεληθούν από τις ασκήσεις Pilates, καθώς οι ασθενείς αυτοί θεωρούνται ότι έχουν διαταραχές κινητικού έλεγχου. Επιπλέον τα άτομα της έρευνας συμφώνησαν ότι οι ασκήσεις Pilates αντενδείκνυται για τις γυναίκες με προεκλαμψία και σε ασθενείς με ασταθή κατάγματα ενώ προσοχή θα πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με σημαντικά ριζιτικά προβλήματα και ασταθή σπονδυλολίσθηση καθώς το καλύτερο για τα άτομα αυτά θα ήταν οι ασκήσεις σταθεροποίησης ή πιθανόν κάποια χειρουργική επέμβαση. Παρόμοια αποτελέσματα αναφερθήκαν σε μια πιο πρόσφατη μελέτη [150] όσον αφορά τον πόνο, την λειτουργικότητα και σε σχέση με την γενικότερη ποιότητα της ζωής τους (λειτουργική ικανότητα, πόνος, ζωτικότητα) για τους ασθενείς με μη συγκεκριμένο χρόνιο οσφυϊκό πόνο. Ωστόσο χρειάζονται περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες για την αποτελεσματικότητα των ασκήσεων Pilates σε ασθενείς με χρόνια οσφυαλγία με ή χωρίς διαταραχές του κινητικού τους ελέγχου.

Επιπλέον στις ασκήσεις σταθεροποίησης ευεργετικό ρολό φαίνεται ότι παίζει η χρήση biofeedback. Η επανατροφοδότηση παρέχει στους ασθενείς με αισθητικοκινητικές διαταραχές ένα εργαλείο να ανακτήσουν την ικανότητα τους για καλύτερη αξιολόγηση διαφορετικών φυσιολογικών αντιδράσεων και να εκπαιδευθούν ξανά στον έλεγχο αυτών των αντιδράσεων. Σκοπεύει στην βελτίωση στον κινητικό έλεγχο των ασθενών παρέχοντας οπτική ή ακουστική επανατροφοδότηση όπως ηλεκτρομυογραφικά σήματα, σήματα για την θέση του σώματος, η παραμέτρους των δυνάμεων που αναπτύσσονται σε πραγματικό χρόνο. Τα σήματα φυσιολογικής επανατροφοδότησης περιλαμβάνουν ηλεκτρομυογραφικά, τις γωνίες των αρθρώσεων, της θέσης της πίεσης ή της δυνάμεις που ασκούνται από το έδαφος [151].

Σε μια έρευνα [151] επανατροφοδότηση της στάσης του σώματος αποτελεί βελτιωμένη προσέγγιση από ότι οι τεχνικές με τις παραδοσιακές μεθόδους φυσικοθεραπείας.Επιπλέον σε σχέση με τις παραδοσιακές τεχνικές φυσικοθεραπείας, η επανατροφοδότηση για την στάση του σώματος είχε καλύτερο αποτέλεσμα όσον αφορά τους δείκτες του πόνου και των κινηματικών μετρήσεων για τους ασθενείς με χρόνια οσφυαλγία. Επίσης η βελτίωση του κινητικού ελέγχου αποτυπώθηκε στις δραστηριότητες της

καθημερινής ζωής των ασθενών ενώ το αποτέλεσμα της επανατροφοδότησης είχε διάρκεια όσον αφορά τον κινητικό έλεγχο και τον έλεγχο της στάσης του σώματος.

Σπονδυλικοί χειρισμοί

Υπάρχουν αντικρουόμενες αποδείξεις αν οι σπονδυλικοί χειρισμοί είναι ωφέλιμοι για τους ασθενείς με χρόνια οσφυαλγία. Οι Ferreira et al., Cecchi et al. και Aure et al., βρήκαν σημαντικές βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες βελτιώσεις στην λειτουργικές ικανότητες, στην εξασθένηση του πόνου και στην επιστροφή στην εργασία των ασθενών. Αντίθετα σε μια Cochranereview του 2011 με ανασκόπηση 26 άρθρων δεν βρήκε κάποιο ιδιαίτερο όφελος [152].

Επιπλέον υπάρχουν αντικρουόμενες αποδείξεις ότι οι σπονδυλικοί χειρισμοί ενέχουν έναν ελάχιστο κίνδυνο τραυματισμού και έχουν μεγάλο κόστος. Η απόφαση για την χρησιμοποίηση σπονδυλικών χειρισμών θα πρέπει να εστιάζεται σε αυτούς τους παράγοντες και στην προτίμηση του ασθενή [152].

Φυσικά μέσα

Η χρήση διαδερμικού νευρικού ηλεκτρικού ερεθισμού, λέιζερ χαμηλής έντασης, διαθερμίας βραχέων κυμάτων και θεραπευτικών υπερήχων δεν αποτελεί αποτελεσματική επιλογή για τους ασθενείς με χρόνια οσφυαλγία λόγω της ανεπαρκούς έρευνας [140].

Έλξη

Δεν έχουν βρεθεί έρευνες που να αποδεικνύουν οφέλη της χρήσης συνεχούς ή διακοπτόμενης έλξης στους ασθενείς με χρόνια οσφυαλγία [140].

Μάλαξη

Δεν έχει δείξει η μάλαξη να αποτελεί αποτελεσματική τεχνική για την αντιμετώπιση ασθενών με χρόνια οσφυαλγία [140].

Βελονισμός

Σε μια συστηματική ανασκόπηση [153] συμπεριελήφθησαν 32 μελέτες, εκ των οποίων οι 25 παρουσίασαν σχετικά με την μετά-ανάλυση δεδομένα. Η μετά-ανάλυση αυτή έδειξε ότι ο βελονισμός μπορεί να έχει επιθυμητά αποτελέσματα όσον αφορά τον πόνο και τους λειτουργικούς περιορισμούς που αναφέρουν οι ασθενείς με μη συγκεκριμένο χρόνιο οσφυϊκό πόνο. Ωστόσο τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνευτούν στα πλαίσια της ετερογένειας των χαρακτηριστικών αυτής της μελέτης και της μικρής μεθοδολογικής ποιότητας σε πολλές από τις έρευνες οι οποίες συμπεριελήφθησαν σε αυτήν την μετανάλυση. Σε μια άλλη έρευνα [154] σε ασθενείς με οσφυϊκό πόνο και μείωση της σχετικής αναπηρίας, εμφανίστηκε βελτιωμένη εικόνα του οσφυϊκού πολυσχιδή όσον αφορά την σύσπαση του και την ευαισθησία των αλγοαισθητικών υποδοχέων, μια εβδομάδα (αλλά όχι άμεσα) μετά την εφαρμογή ξηράς βελόνης (Εικόνα 9-6).



Εικ. 9-6. Τεχνική ξηράς βελόνας στον οσφυϊκό πολυσχιδή μυ [154].

Τελευταία χρησιμοποιείται ευρέως η εφαρμογή Kinesio Taping σε αρκετούς ασθενείς με μυοσκελετικά προβλήματα. Λίγες είναι οι μελέτες που να αναφέρονται στην αποτελεσματική χρήση ή μη του στον χρόνιο μυοσκελετικό πόνο. Σε μια από αυτές μελετήθηκαν τα αποτελέσματα του kinesio-taping όσον αφορά την πρόληψη των αλλαγών στην στάση του σώματος και τις αλλαγές στον φλοιό του εγκεφάλου σε ασθενείς με χρόνια οσφυαλγία. Η εφαρμογή λοιπόν του kinesio-taping μειώνει τον πόνο στους ασθενείς με χρόνια οσφυαλγία πιθανόν λόγω της συνεχούς επανατροφοδότησης του φλοιού του εγκεφάλου μέσω των σημείων εφαρμογής του kinesio-taping, ενδεχομένως να προκαλείται μια θετική επιρροή στις λειτουργικές κινήσεις των ασθενών [155].

Οι ασθενείς με σύνδρομο οσφυϊκού πόνου έπειτα από αποτυχημένο χειρουργείο, αραχνοειδίτιδα και χρονιάς ριζίτιδας έχουν νευροπαθητικό πόνο. Η διάταση στους οπίσθιους μηριαίους πιθανότατα να αυξάνει τον αντανακλώμενο πόνο και θα πρέπει να αποφεύγεται όπως και όλες οι υπόλοιπες ασκήσεις οι οποίες περιλαμβάνουν άρση με ευθειασμένο το κάτω άκρο, επισκληρίδιες ενέσεις στεροειδών ενδεχομένως να προκαλούν ανακούφιση στον πόνο (του άκρου) και έτσι να διευκολύνουν ένα ενεργητικό πρόγραμμα ασκήσεων. Κάποιοι από αυτούς τους ασθενείς ίσως να βρίσκουν βοήθεια έπειτα από εφαρμογή διαδερμικού ηλεκτρικού νευρικού ερεθισμού (T.E.N.S.) σε συνδυασμό με ένα πρόγραμμα ασκήσεων [1].

Συμπεριφοριστική θεραπεία

Μαρτυρίες δείχνουν ότι η συμπεριφοριστική θεραπεία έχει θετική επίδραση στην ένταση του πόνου, στην λειτουργική κατάσταση και στην συμπεριφορά των ασθενών με χρόνια οσφυαλγία. Η συμπεριφοριστική θεραπεία περιλαμβάνει τρεις προσεγγίσεις:

- Ενεργητική αντιμετώπιση (**Operant Treatments**): Η ενεργητική προσέγγιση χρησιμοποιεί τεχνικές θετικής ενθάρρυνσης για μια υγιή συμπεριφορά, ελαχιστοποιώντας την εστίαση στον πόνο και την

Πίν. 9-2. Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για την διαχείριση του χρόνιου μη συγκεκριμένου χρόνιου οσφυϊκού πόνου. *(Τροποποιημένος από O. Airaksinen) [157]*.

ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ	ΑΠΟΔΕΙΞΕΙΣ-ΒΑΘΜΟΙ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ	ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ
Παρεμβαλλόμενα Ρεύματα	Δεν υπάρχουν αποδείξεις για την αποτελεσματικότητα των παρεμβαλλομένων ρευμάτων σε σχέση με placebo θεραπείες για την αντιμετώπιση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου (ΒΑΘΜΟΣ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ D)	Δεν συστήνεται η αντιμετώπιση με παρεμβαλλόμενα ρεύματα για την αντιμετώπιση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου
Laser	Υπάρχουν αντικρουόμενες αποδείξεις ότι η θεραπεία με laser είναι αποτελεσματική για την βελτίωση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου (ΒΑΘΜΟΣ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ	Δεν συστήνεται η αντιμετώπιση με laser για την αντιμετώπιση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου
Νάρθηκες/Ζώνες/ Ορθωτήρες	Δεν υπάρχουν αποδείξεις για την αποτελεσματικότητα μετά από χρήση υποστηρικτικών συσκευών για την αντιμετώπιση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου σε σχέση με placebo θεραπείες (ΒΑΘΜΟΣ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ D)	Δεν συστήνεται η χρήση υποστηρικτικών ορθοτικών συσκευών για την αντιμετώπιση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου
Διαθερμία Βραχέων Κυμάτων	Δεν υπάρχουν αποδείξεις για την αποτελεσματικότητα μετά από χρήση διαθερμίας βραχέων κυμάτων για την αντιμετώπιση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου σε σχέση με placebo θεραπείες (ΒΑΘΜΟΣ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ D)	Δεν συστήνεται η αντιμετώπιση με διαθερμία βραχέων κυμάτων για την αντιμετώπιση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου
Θεραπευτικός Υπέρηχος	Υπάρχουν περιορισμένες αποδείξεις ότι ο θεραπευτικός υπέρηχος δεν είναι αποτελεσματικός σε σχέση με άλλες θεραπείες για την αντιμετώπιση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου (ΒΑΘΜΟΣ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ C)	Δεν συστήνεται η αντιμετώπιση με θεραπευτικό υπέρηχο για την αντιμετώπιση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου
Θερμοθεραπεία	Δεν υπάρχουν αποδείξεις για την αποτελεσματικότητα μετά από χρήση θερμοθεραπείας για την αντιμετώπιση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου σε σχέση με placebo θεραπείες (ΒΑΘΜΟΣ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ D)	Δεν συστήνεται η αντιμετώπιση με χρήση θέρμων επιθεμάτων για την αντιμετώπιση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου
Έλξη	Υπάρχουν περιορισμένες αποδείξεις ότι η έλξη της οσφυϊκής μοίρας δεν είναι περισσότερο αποτελεσματική για την αντιμετώπιση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου (ΒΑΘΜΟΣ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ C)	Δεν συστήνεται η αντιμετώπιση με εφαρμογή έλξης στην οσφυϊκή μοίρα για την αντιμετώπιση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου
T.E.N.S.	Υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις ότι η χρήση T.E.N.S. δεν είναι περισσότερο αποτελεσματική σε σχέση με θεραπείες placebo για την αντιμετώπιση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου (ΒΑΘΜΟΣ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ A)	Συστήνεται η χρήση T.E.N.S. για την αντιμετώπιση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου
Ασκήσεις	Υπάρχουν μέτριες αποδείξεις ότι οι θεραπευτικές ασκήσεις είναι περισσότερο αποτελεσματικές σε σχέση με τις παθητικές θεραπείες για την μείωση του πόνου και της αναπηρίας σε ασθενείς με χρόνιο οσφυϊκό πόνο (ΒΑΘΜΟΣ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ B)	Συστήνονται τα προγράμματα ασκήσεων ως θεραπευτική πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση του χρόνιου οσφυϊκού πόνου
Τεχνικές Manual Therapy	Υπάρχουν ήπιες αποδείξεις ότι οι χειρισμοί manual therapy είναι αποτελεσματική μέθοδος για την βραχυπρόθεσμη μείωση του πόνου και της λειτουργικότητας (ΒΑΘΜΟΣ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΣ B), αλλά έχουν την ιδία αποτελεσματικότητα σε σχέση με τις θεραπευτικές ασκήσεις σε ασθενείς με χρόνιο οσφυϊκό πόνο (ΒΑΘΜΟΣ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ B)	Σύντομες συνεδρίες με τεχνικές χειρισμών και κινητοποίησης στην σπονδυλικής στήλη συστήνονται ως επιλογή αντιμετώπισης ασθενών με χρόνιο οσφυϊκό πόνο
Μάλαξη	Υπάρχουν περιορισμένες αποδείξεις ότι η μάλαξη είναι περισσότερο αποτελεσματική από την εκπαίδευση με ασκήσεις στάσης του σώματος, βελονισμό και γενικότερες μεθόδους φυσικοθεραπείας (ΒΑΘΜΟΣ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ C) ενώ υπάρχουν περιορισμένες αποδείξεις ότι η μάλαξη είναι εξίσου αποτελεσματική με τους σπονδυλικούς χειρισμούς όσον αφορά τον πόνο αλλά όχι όσον αφορά την λειτουργικότητα, ενώ είναι λιγότερο αποτελεσματική από την εφαρμογή T.E.N.S. και εξίσου αποτελεσματική με την χρήση ζώνης (ΒΑΘΜΟΣ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ C)	Η μάλαξη δεν συστήνεται ως μέσο αντιμετώπισης ασθενών με χρόνιο οσφυϊκό πόνο
Γνωστική Συμπεριφοριστική θεραπεία	Υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις ότι η γνωστική συμπεριφοριστική θεραπεία είναι περισσότερο αποτελεσματική σε σχέση με placebo θεραπεία όσον αφορά τον πόνο και την λειτουργική κατάσταση, καθώς επίσης ότι το βαθμιαίο πρόγραμμα ασκήσεων χρησιμοποιώντας συμπεριφοριστικές μεθόδους είναι περισσότερο αποτελεσματικό για την επιστροφή των ασθενών στην εργασία τους (ΒΑΘΜΟΣ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ A)	Συστήνεται η μέθοδος συμπεριφοριστικής γνωστικής θεραπείας για την αντιμετώπιση ασθενών με χρόνιο οσφυϊκό πόνο
Πολυδιάστατες Παρεμβάσεις	Υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις ότι η εντατική πολυδιάστατη βιοψυχοκοινωνική αποκατάσταση με μια λειτουργική προσέγγιση μειώνει τον πόνο και βελτιώνει την λειτουργικότητα σε ασθενείς με χρόνιο οσφυϊκό πόνο (ΒΑΘΜΟΣ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ A)	Συστήνεται η μέθοδος πολυδιάστατης ψυχοκοινωνικής αποκατάστασης για την αντιμετώπιση ασθενών με χρόνιο οσφυϊκό πόνο οι όποιοι απέτυχαν σε κάποια μονοδιάστατη θεραπεία.

εξάρτηση των ασθενών από τον/την σύζυγο τους.

- Γνωστική προσέγγιση (**Cognitive Approach**): Η εστίαση της γνωστικής προσέγγισης έγκειται στην τροποποίηση των σκέψεων και των συναισθημάτων ενάντια στον πόνο και την αναπηρία των ασθενών.
- Ανταποκριτική προσέγγιση (**Respondent Approach**): Η ανταποκριτική προσέγγιση εστιάζει στην μείωση της μυϊκής τάσης μέσω μεθόδων χαλάρωσης.

Η γνωστική προσέγγιση αποτελεί την πιο συνηθισμένη τεχνική για την διαχείριση του χρόνιου πόνου. Οι Nicholas και George [156] εξηγούν τις βασικές γνωστικές συμπεριφοριστικές μεθόδους οι οποίες είναι ωφέλιμες για τους ασθενείς με χρόνια οσφυαλγία.

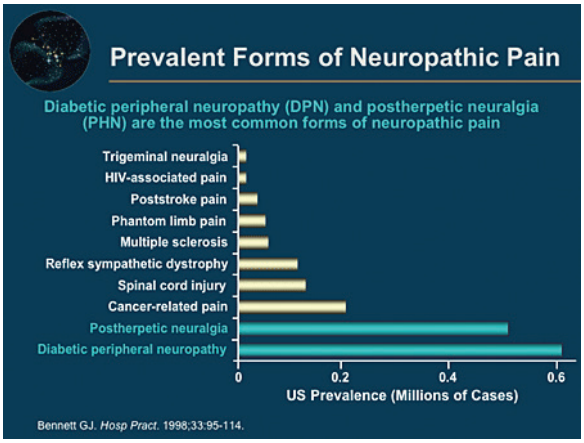
Εργονομία

Οι Anderson et al. (1989) δήλωσαν ότι οι παράγοντες που συμμετέχουν στην δημιουργία οσφυϊκού πόνου περιλαμβάνουν σωματικά βαριά εργασία, στατική στάση σώματος κατά την διάρκεια της εργασίας, συχνό σκύψιμο με στροφές, ανύψωση βάρους, επαναλαμβανόμενη εργασία και δονήσεις. Οι παρατεταμένες στάσεις σώματος, η καμπτική στάση, και το παρατεταμένο κάθισμα συχνά συνδέονται με τον πόνο στην οσφύ καθώς και η δυσανασχέτηση όσον αφορά την εργασία και η κατάθλιψη. Η κατάθλιψη, τα χαμηλά επίπεδα δραστηριότητας, συμπεριφορές πόνου και οι αρνητικές σκέψεις σχετικά με την λειτουργική ικανότητα παρά τον πόνο, συνδέονται με την εμφάνιση χρόνιας αναπηρίας [1].

Οι Anderson et al (1989), ανέφεραν σε μια μελέτη τους κατά την όποια χρησιμοποιήθηκε δυναμόμετρο για την μέτρηση στροφικών κινήσεων, γωνιακών θέσεων και ταχυτήτων σε άτομα τα όποια ενώ ήταν σε όρθια θέση κινούνταν συνεχώς σε ένα τόξο έκτασης και κάμψης μέχρι να κουραστούν. Καθώς οι μυς κουράζονταν, το εύρος κίνησης αυξάνονταν στα δευτερεύοντα επίπεδα κίνησης, κάτι το όποιο ήταν ενδεικτικό μειωμένου ελέγχου και συντονισμού του εξαντλημένου νευρομυικού συστήματος. Ο MgGill (1998) ανέφερε ότι οι επαναλαμβανόμενες κινήσεις σε μια πλήρως κεκαμένη σπονδυλική στήλη, συνδέεται με οπίσθια κήλη δίσκου η όποια χαρακτηρίζεται με ρήξη του ινώδη δακτυλίου και οπίσθια προβολή του πυρήνα [1].

Οι οδηγίες ανύψωσης βάρους είναι απαραίτητες. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να σηκώνουν αντικείμενα τα όποια έχουν μεγάλο βάρος. Το βάρος θα πρέπει να είναι κοντά στο σώμα τους, και η θέση των πελμάτων θα πρέπει να στριβεί μαζί με το βάρος (η σπονδυλική στήλη δεν θα πρέπει να στριβεί μαζί με το βάρος) (McGill 1998) [1].

Στον Πινάκα 9-2 επισημαίνονται οι θεραπευτικές προσεγγίσεις και οι βαθμοί αξιοπιστίας τους σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για την διαχείριση του χρόνιου μη συγκεκριμένου χρόνιου οσφυϊκού πόνου.



Εικ. 10-1. Μορφές εμφάνισης νευροπαθητικού πόνου. *(Τροποποιημένο από Bennett GJ) [160].*

10. Νευροπαθητικός πόνος

10.1 Επιδημιολογία και επίδραση του νευροπαθητικού πόνου

Ο νευροπαθητικός πόνος ορίζεται ως ο πόνος ο οποίος προκύπτει ως άμεση συνέπεια μιας κάκωσης ή νόσου που επηρεάζει το σωματοαισθητικό σύστημα. Η αντιμετώπιση του αποτελεί μια πρόκληση για τους επιστήμονες υγείας. Αυτός ο συνηθισμένος τύπος πόνου είναι συχνά υποβαθμισμένος και υποδιαγνωσμένος ενώ συνδέεται με έντονο πόνο, αναπηρία κακή ποιότητα ζωής και αυξημένο κόστος [158].

Παρόμοιος ορισμός για τον νευροπαθητικό πόνο είναι ο πόνος που ξεκινά ως άμεση συνέπεια μιας βλάβης ή νόσου στο σωματοαισθητικό σύστημα είτε σε κεντρικό είτε σε περιφερικό επίπεδο [159].

Η ακριβής αιτία εμφάνισης του νευροπαθητικού πόνου δεν είναι ακόμα γνωστή. Δυο μελέτες από την Ευρώπη ανέφεραν την εμφάνιση πόνου νευροπαθητικής προέλευσης ή πόνου με νευροπαθητικά χαρακτηριστικά να είναι στο 8% και 7 % αντίστοιχα Και στις δυο μελέτες ο νευροπαθητικός πόνος ήταν περισσότερο σοβαρός από τους άλλους τύπους πόνου. Μια Γερμανική μελέτη ανάφερε ότι το 37% ασθενών με παρατεταμένη οσφυαλγία είχαν νευροπαθητικό πόνο. Επίσης η κατάθλιψη, το άγχος και οι διαταραχές ύπνου ήταν σημαντικά περισσότερο εμφανείς στους ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο. Η μεθερπητική νευραλγία και η διαβητική περιφερική νευροπάθεια είναι οι πιο συνήθεις αιτίες που προκαλούν νευροπαθητικό πόνο. Για παράδειγμα η δισκεκτομή έχει ως αποτέλεσμα ανάπτυξης χρόνιου νευροπαθητικού πόνου που επηρεάζει την καθημερινή ζωή σε περίπου 10% των ασθενών. Ο πόνος συνεχίζει ακόμα και μετά την επούλωση των εξανθημάτων στο 8% των ασθενών με έρπη ζωστήρα. Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η σκλήρυνση κατά πλακάς και η κάκωση νωτιαίου μυελού προκαλεί νευροπαθητικό πόνο στο 8%,28% και 67% των ασθενών αντίστοιχα [158].

10.2 Αιτίες

Η βλάβη μπορεί να προκληθεί από τραύμα, χειρουργείο ή την εξέλιξη κάποιας νόσου όπως ο διαβήτης, έρπης ζωστήρας και καρκίνος. Ξεκινά από την περιφέρεια ωστόσο μπορεί να προκαλέσει κεντρική ευαισθητοποίηση.

Ο πόνος ενδεχομένως να δημιουργείται σε κάποιο περιφερικό νεύρο στα νωτιαία γάγγλια. Ωστόσο σε κυτταρικό επίπεδο, μια εξήγηση είναι ότι μια αύξηση στην απελευθέρωση συγκεκριμένων διαβιβαστών που σηματοδοτούν πόνο, σε συνδυασμό με διαταραχή στην ικανότητα των νευρών στην ρύθμιση αυτής της σηματοδότησης οδηγεί στην αίσθηση του πόνου η όποια πηγάζει από την επώδυνη περιοχή. Επιπλέον στον νωτιαίο μυελό, η περιοχή που ερμηνεύει τα επώδυνα σήματα διαρρυθμίζεται, με αντίστοιχες αλλαγές στις νευροδιαβιβαστές ουσίες και απώλεια φυσιολογικής λειτουργιάς στα κυτταρικά σώματα. Αυτές οι αλλαγές έχουν σαν αποτέλεσμα την αντίληψη του πόνου ακόμα και κατά την απουσία εξωτερικού ερεθίσματος. Στον εγκέφαλο, η ικανότητα να εμποδίσουμε τον πόνο μπορεί να χαθεί μετά από τραυματισμό όπως κάποιο τραύμα ή εγκεφαλικό επεισόδιο.

10.3 Κλινικές εκδηλώσεις νευροπαθητικού πόνου

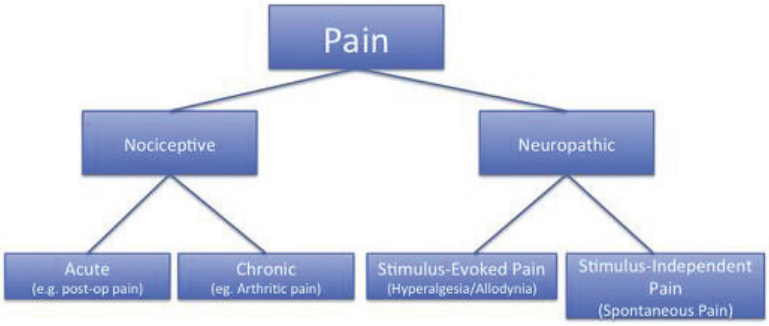
1. **ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΛΟΓΩ ΠΑΓΙΔΕΥΣΗΣ ΝΕΥΡΟΥ:** Η παγίδευση κάποιου νεύρου στον αυχένα, στον ωμό, στον αγκώνα, στον καρπό, το ισχίο στα κάτω άκρα. Συνήθη παραδείγματα παγίδευσης νεύρου περιλαμβάνουν το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, το σύνδρομο θωρακικής εξόδου και το σύνδρομο απιοειδούς [161].
2. **ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ:** Υπάρχουν πολλές αίτιες για την ανάπτυξη περιφερικής νευροπάθειας, όπως διάφορες κληρονομικές καταστάσεις, ιογενείς λοιμώξεις, αποτυχία χειρουργείων στα νεφρά και στο ήπαρ καθώς επίσης και ασθένειες όπως ο διαβήτης, αγγειακές νόσοι και ρευματοπάθειες.
3. **ΠΟΝΟΣ ΦΑΝΤΑΣΜΑ ΤΩΝ ΑΚΡΩΝ:** Ο «πόνος φάντασμα» των άκρων συμβαίνει μετά από ακρωτηριασμό κάποιου άνω ή κάτω άκρου. Αν και αυτού του είδους ο πόνος παραμένει άγνωστος, φαίνεται ότι αποτελεί το αποτέλεσμα όταν τα νεύρα και η μνήμη του εγκεφάλου στέλνει λανθασμένα σήματα.
4. **ΜΕΘΕΡΠΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΑΛΓΙΑ:** Αποτελεί έναν τύπο νευρικού πόνου που μπορεί να ακολουθήσει μετά από μια ιογενή λοίμωξη ερπη ζωστήρα στον νευρικό σύστημα. Ο πόνος γίνεται αντιληπτός στην περιοχή των εξανθημάτων που αναπτύσσονται.Η επιδερμίδα σε αυτό το σημείο μπορεί να είναι υπερβολικά ευαίσθητη, ιδιαίτερα στις ανοιχτού χρώματος ουλές [161].
5. **ΜΕΤΑΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ:** Η μετατραυματική νευροπάθεια παρατηρείται μετά από κάποιο τραυματισμό ή κάποια ιατρική διαδικασία όπως είναι το χειρουργείο. Τα συμπτώματα νευρικού πόνου παρατηρούνται στο σημείο του τραυματισμού ή της πορείας του νεύρου [161].
6. **ΝΕΥΡΑΛΓΙΑ ΤΡΙΔΥΜΟΥ ΝΕΥΡΟΥ:** Η νευραλγία τρίδυμου νεύρου αποτελεί αιτία πόνου στο πρόσωπο και στην γνάθο. Εμφανίζεται οξύς πόνος, σαν ηλεκτρικό ρεύμα. Η νευραλγία τριδύμου συνήθως προσβάλει την μια πλευρά του προσώπου. Τα ακριβή αίτια πρόκλησης νευραλγίας τριδύμου είναι ακόμα άγνωστα, ωστόσο φαίνεται να δημιουργείται στα σημεία συμπίεσης, θλίψης και ερεθισμού του τρίδυμου νεύρου.

10.4 Κλινικά χαρακτηριστικά νευροπαθητικού πόνου

Οι ασθενείς συχνά βρίσκουν δυσκολία να περιγράψουν την ποιότητα του νευροπαθητικού πόνου. Είναι κάτι το οποίο δεν έχουν βιώσει ξανά στο παρελθόν. Η απώλεια αισθητικότητας είναι ήπιας μορφής και ενδεχομένως να επισκιάζεται από αλλοδυνία (όλα τα ερεθίσματα προκαλούν πόνο), υπεραλγησία και υπερπαθία (καθυστερημένη αντίληψη, συνάθροιση ερεθισμάτων τα οποία γίνονται αισθητά ως πόνος μετά από ώρα). Σπάνια (π.χ. νευραλγία τριδύμου) δεν έχουμε εκδήλωση απώλειας αισθητικότητας. Ενδεχομένως να υπάρχουν σημάδια συμπαθητικής δυσλειτουργίας. Η έναρξη του πόνου μπορεί να είναι καθυστερημένη. Ο πόνος συνήθως αποτελεί μείξη αλγοαισθητικού πόνου και νευροπαθητικού τύπου, όπως για παράδειγμα πόνος στην σπονδυλική στήλη μηχανικής αιτιολογίας με ιδιοπάθεια ή μυελοπάθεια. Είναι αρκετά δύσκολο να διακρίνεις τον κυρίαρχο τύπο πόνου και να το θεραπεύσεις κατάλληλα. Οι ασθενείς αυτοί απαιτούν προσεκτική εξέταση, απεικονιστική και νευροφυσιολογική διερεύνηση.

10.5 Ταξινόμηση νευροπαθητικού πόνου

Φυσιολογικά ο νευροπαθητικός πόνος είναι το αποτέλεσμα δυσλειτουργίας η βλάβης από το κεντρικό και/ή το περιφερικό νευρικό σύστημα. Λογικά, μια τέτοια νευρική βλάβη αναμένεται να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια αίσθησης (αρνητικά συμπτώματα), αλλά στην κλινική εφαρμογή, ωστόσο κάποιοι ασθενείς παρουσιάζουν πόνο και/ή μη φυσιολογικές αισθήσεις (θετικά συμπτώματα). Όταν αυτές οι μη φυσιολογικές αισθήσεις είναι δυσάρεστες ορίζονται ως **δυσαισθησία**, και όταν δεν είναι δυσάρεστες ορίζονται ως **παραισθησία**. Τα θετικά συμπτώματα που συνδέονται με τα σύνδρομα νευροπαθητικού πόνου μπορούν να ταξινομηθούν ευρύτερα ως πόνος από κάποιο προκαλούμενο από ερέθισμα (stimulus-evoked pain) ο οποίος παρουσιάζεται με υπεραλγησία και/η αλλοδυνία ή πόνος ανεξάρτητου διέγερσης (stimulus-independent pain) ο οποίος συχνά περιγράφεται ως σουβλιά, καυστικός και μπορεί να ταξινομηθεί περαιτέρω ως επίμονος ή περοξυσμικός πόνος [162].



Εικ. 10-2. Ταξινόμηση πόνου και διάκριση νευροπαθητικού πόνου [162].

10.6 Παθοφυσιολογία

Οι παθοφυσιολογικές ιδιότητες οι οποίες είναι υπεύθυνες για τον νευροπαθητικό πόνο μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ευρύτερα σε 5 ομάδες: δημιουργία έκτοπων ώσεων σε τραυματισμένες κεντρομόλες ίνες, αλληλεπιδράσεις νευρικών ινών, κεντρική ευαισθητοποίηση, αποτυχία ή μείωση στους φυσιολογικούς μηχανισμούς αναχαίτισης και πλαστικότητα εγκεφάλου (εκφυλιστικές και αναγεννητικές αλλαγές με αλλαγμένη συνδεσιμότητα) [158]:

1. Οι μηχανισμοί νευροπαθητικού πόνου είναι ουσιαστικά διαφορετικοί σε σχέση με αυτούς του αλγοαισθητικού πόνου.
2. Καινούριοι παράγοντες δημιουργίας πόνου αναπτύσσονται σε διάφορα σημεία, οι οποίοι δεν είναι εξαρτώμενοι από το ερέθισμα που τα προκαλεί.
3. Στα περιφερικά νεύρα, η έκτοπη δημιουργία ερεθισμάτων αναπτύσσεται σαν αποτέλεσμα έκφρασης μη φυσιολογικών διόδων νατρίου. Αυτό μπορεί να τροποποιηθεί από νευροτροπισμούς παράγοντες (Neurotropic Growth Factors - NGF) κάτι που αποτελεί πιθανό στόχο σε νεότερες θεραπείες.
4. Μη φυσιολογικές χημικές ευαισθησίες που αναπτύσσονται σε έναν τραυματισμένο αισθητικό νευρώνα, αξιοσημείωτα σε κατεχολαμίνες.
5. Οι εκφυλιστικές και αναγεννητικές αλλαγές στον νωτιαίο μυελό μπορούν να οδηγήσουν σε μη φυσιολογική συνδεσιμότητα, και ενδεχομένως σε μια κατάσταση η όποια θα είναι μόνιμα αποδιοργανωμένη και μη αναστρέψιμη.
6. Βλάβη σε ένα επίπεδο του νευρικού συστήματος μπορεί να προκαλέσει δευτεροπαθείς παθοφυσιολογικές αλλαγές σε περισσότερα επίπεδα. Το γεγονός αυτό αποτελεί σημαντική επιπλοκή στην προσπάθεια των φυσικοθεραπευτών να στοχοποιήσουν την θεραπευτική τους προσέγγιση.
7. Η βλάβη των περιφερικών νευρών έχει ως αποτέλεσμα την περιφερική ευαισθητοποίηση (Α), μέσω ενός αριθμού μηχανισμών. Για παράδειγμα η αύξηση στα κανάλια νατρίου και ασβεστίου, στις αμύελες (C-ίνες) και στις λεπτές εμμύελες αδ ίνες των κύριων κεντρομόλων νευρώνων μπορεί να οδηγήσει σε αυτόματη εκφόρτιση, μειωμένο κατώφλι ενεργοποίησης, ενισχυμένες αποκρίσεις σε ερεθίσματα και μη φυσιολογική διάχυση νευρώνων. Αυτή η περιφερική ευαισθητοποίηση μπορεί να οδηγήσει σε δευτερεύουσες αλλαγές στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού, οδηγώντας σε κεντρική ευαισθητοποίηση (Β)-μια αυξημένη ευερεθιστότητα των νευρώνων του νωτιαίου μυελού. Ο υποδοχέας του άλατος του γλουταμινικου οξέος NMDA παίζει σημαντικό ρολό σε αυτές τις αλλαγές, οι οποίες εκδηλώνονται με αύξηση της δραστηριότητας των νευρώνων ως απάντηση σε επώδυνα ερεθίσματα, διεύρυνση των υποδοχέων των νευρώνων και διάχυση της υπερδιεγερσιμότητας και σε άλλα τμήματα της σπονδυλικής στήλης [163].

10.7 Αξιολόγηση

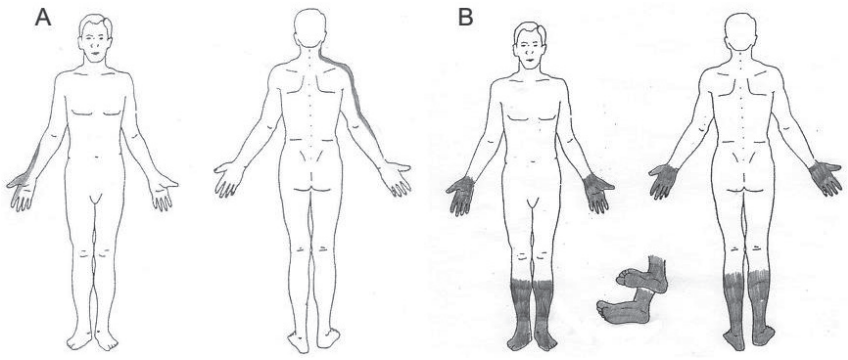
Τα ερωτηματολόγια είναι απαραίτητα για την διάκριση των ασθενών με νευροπαθητικό πόνο, αλλά η περαιτέρω αξιολόγηση τους είναι απαραίτητη για επιδημιολογικούς λόγους. Η κλινική αξιολόγηση περιλαμβάνει την ακριβή αισθητική αξιολόγηση, στην βάση της διάγνωσης του νευροπαθητικού πόνου. Για το ακριβέστερο αισθητικό προφίλ των ασθενών, συστήνεται ποσοτικός και αισθητικός έλεγχος για ιδιαίτερες περιπτώσεις, συμπεριλαμβανόμενου την διάγνωση νευροπαθειών σε μικρότερες νευρικές ίνες [164].

ΒΗΜΑ 1ο: Ενα ιατρικό ιστορικό ασθένειας ή βλάβης σωματοαισθητικού συστήματος υποδηλώνει πιθανή διάγνωση νευροπαθητικού πόνου

ΒΗΜΑ 2ο: Η επιβεβαίωση είτε των εξετάσεων είτε των αναπαραγομένων κλινικών συμπτωμάτων θα μπορούσε να υποδείξει μια πιθανή διάγνωση νευροπαθητικού πόνου

ΒΗΜΑ 3ο: Αν το ιστορικό, η κλινική εξέταση και η διερεύνηση είναι θετική, θα μπορούσε να υποστηριχτεί μια ξεκάθαρη διάγνωση νευροπαθητικού πόνου [158].

Η αισθητική εξέταση – απαλή αφή, η θερμοκρασία, τα επώδυνα ερεθίσματα, η δόνηση και η ιδιοδεκτικότητα. Ο έλεγχος μυϊκού τόνου, η δύναμη, τα αντανακλαστικά και ο συντονισμός. Επιπλέον διερευνούμε για αυτόνομες αλλαγές στο χρώμα, την



Εικ. 10-3. Παραδείγματα διαγράμματος σώματος σε νευροπαθητικούς ασθενείς με: Α) αναφερόμενο πόνο του Α6 δερματόμιου δεξιά και Β) επώδυνης πολυνευροπάθειας. *(Τροποποιημένο από Marija Haanpää et al.) [158].*

Table 3
Common items from several neuropathic pain screening tools—the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS), Douleur neuropathique 4 questions (DN4), the Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ), painDETECT, and ID Pain

	LANSS*	DN4*	NPQ	painDETECT	ID Pain
Symptoms:					
Pricking, tingling, pins and needles	X	X	X	X	X
Electric shocks or shooting	X	X	X	X	X
Hot or burning	X	X	X	X	X
Numbness		X	X	X	X
Pain evoked by light touching	X		X	X	X
Painful cold or freezing pain		X	X		
Clinical Examination:					
Brush allodynia	X	X			
Raised pinprick threshold	X	X			

Source: Modified from Bennett et al.[20]
* Tools that involve clinical examination.

Εικ. 10-4. Διαγνωστικά εργαλεία για τον νευροπαθητικό πόνο. *(Τροποποιημένο από Marija Haanpää et al.) [158].*

θερμοκρασία την εφίδρωση και πιθανό οίδημα.

Η εξέταση του ασθενή με περιφερικό νευροπαθητικό πόνο παρουσιάζει συνήθως έναν ασθενή με πολλαπλές μονονευροπάθειες εξαιτίας μεμονωμένων αγγειακών φλεγμονών του περιφερικού νευρικού συστήματος. Οι ασθενείς αυτοί συνήθως υποφέρουν από νευροπαθητικό πόνο στα άκρα τους. Απαιτείται λειτουργική αξιολόγηση αλλά και η αισθητική και κινητική εξέταση των άνω και κάτω άκρων. Το ερωτηματολόγιο DN4 είναι ένα χρήσιμο μέσο που βοηθάει για την αξιολόγηση του νευροπαθητικού πόνου [165].

Τα διαγράμματα σώματος αποτελούν ένα χρήσιμο εργαλείο για τον προσδιορισμό της θέσης του πόνου (Εικόνα 10-3). Επιπλέον η ένταση του πόνου μπορεί να αξιολογηθεί λεκτικά με κάποιο επίθετο (ήπιος-μέτριος- σοβαρός-βασανιστικός), αριθμητικά (σε μια κλίμακα από 0-10) ή με χρήση αναλογικής οπτικής κλίμακας [158].

Αν και ο νευροπαθητικός πόνος περιγράφεται συχνά ως καυστικός, κανένα μεμονωμένο χαρακτηριστικό του πόνου δεν είναι διαγνωστικό για τον νευροπαθητικό πόνο. Τα διαγνωστικά εργαλεία όπως π.χ. απλά ερωτηματολόγια, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ώστε να αφυπνίσουν τους κλινικούς για την ανάγκη προσεκτικότερης εξέτασης για την διερεύνηση του νευροπαθητικού πόνου (Εικόνα 10-4) [158].

Τα ευρήματα της επώδυνης πλευράς συγκρίνονται με τα ευρήματα της αντίθετης πλευράς.Η σχέση μεταξύ ερεθίσματος και αντίληψη της αίσθησης μπορεί να αλλάξει ποσοτικά ή ποιοτικά αλλά ακόμα και χωροταξικά. Η απώλεια αισθητικότητας θα πρέπει να γίνεται συγκεκριμένη σε σχέση με τα σωματοαισθητικά μέσα που εμπλέκονται - υποδοχείς αφής, αλγουποδοχείς και θερμουποδοχείς, έτσι ώστε να υπογραμμίζονται οι σωματοαισθητικές οδοί οι οποίες έχουν υποστεί βλάβη [158].

10.8 Διαχείριση νευροπαθητικού πόνου

Δυστυχώς ο νευροπαθητικός πόνος ανταποκρίνεται σπάνια στους καθιερωμένους τρόπους αντιμετώπισης και περιστασιακά ενδεχομένως να επιδεινώνεται με την πάροδο του χρόνου. Για μερικά άτομα, μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλου βαθμού αναπηρία. Ωστόσο μια διεπιστημονική προσέγγιση που συνδυάζει θεραπευτικές μεθόδους, θα μπορούσε να αποτελέσει έναν αποτελεσματικό τρόπο για την ανακούφιση των ασθενών από τον νευροπαθητικό πόνο. Άλλου είδους θεραπευτικές προσεγγίσεις που θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην μείωση του νευροπαθητικού πόνου είναι η φυσικοθεραπεία, η τεχνικές χαλάρωσης, η μάλαξη και βελονισμός.

10.9 Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Μερικές μελέτες πάνω στον νευροπαθητικό πόνο προτείνουν ότι η χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονώδη φαρμάκων μπορεί να μειώσει τον πόνο. Μερικά άτομα ενδεχομένως να χρειάζονται ισχυρότερα παυσίπονα όπως φάρμακα τα όποια περιέχουν μορφίνη. Τα αντιεπιληπτικά και αντικαταθλιπτικά φάρμακα φαίνεται ότι έχουν αποτέλεσμα σε ορισμένες περιπτώσεις. Αν εμπλέκεται και μια άλλη κατάσταση όπως ο διαβήτης, η καλύτερη διαχείριση της κατάστασης αυτής μπορεί να προκαλέσει μείωση

του πόνου. Η αποτελεσματική διαχείριση μιας κατάστασης μπορεί να βοηθήσει στην περαιτέρω νευρική βλάβη. Σε περιπτώσεις που είναι δύσκολη η αντιμετώπιση, οι ειδικοί όσον αφόρα την αντιμετώπιση του πόνου χρησιμοποιούν συσκευές εμφυτευμένες για την αποτελεσματική διαχείριση του πόνου. Ο ηλεκτρικός νευρικός ερεθισμός μπορεί να ελέγξει σημαντικά τα συμπτώματα του νευροπαθητικού πόνου.

10.10 Φυσικοθεραπευτική αντιμετώπιση

Ο ρόλος της άσκησης στην μείωση του νευροπαθητικού πόνου

Όπως είχε παρατηρηθεί σε μια έρευνα πριν, η καθημερινή άσκηση μπορεί να είναι ωφέλιμη μαζί με την ιατρική και φαρμακευτική αντιμετώπιση για τα άτομα με περιφερική νευροπάθεια. Σύμφωνα με την Αμερικανική Ένωση Γενικής Χειρουργικής και του Αμερικανικού Κολεγίου Αθλητικής Ιατρικής (American College Sport Medicine, 2010), τα πολλαπλά σχετικά οφέλη της καθημερινής άσκησης περιλαμβάνουν την ενισχυμένη μακρό και μικρό-αγγειακή υγεία (π.χ. καλύτερη ενδοθηλιακή λειτουργιά, μειωμένη αγγειοσυστολή και καλύτερη κυκλοφορία του αίματος), μειωμένος κίνδυνος υπέρτασης, αθηροσκλήρωσης και πολλών καρδιακών παθήσεων, μειωμένη παράγωγη ROS, αυξημένη αντιοξειδωτική άμυνα, μειωμένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου, αυξημένη μυϊκή ισχύς και καρδιοαναπνευστικής αντοχής. Όσον αφόρα σε σχέση με την πιο συνήθη αίτια περιφερικής νευροπάθειας (π.χ. διαβήτης), είναι γνωστό ότι η άσκηση μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης, τον σχηματισμό προϊόντων Amadori και την συσσώρευση AGEs και τον κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη τύπου ΙΙ και μεταβολικών συνδρόμων [166].

Έχει βρεθεί ότι η καθημερινή άσκηση προστατεύει και προάγει την λειτουργιά των περιφερικών νευρών. Για παράδειγμα ο Balducci et al. (2006) συνέκρινε άτομα με διαβήτη μετά από 4 χρονιά αεροβικής άσκησης σε σχέση με την ομάδα έλεγχου και βρήκε ότι ελάχιστα άτομα από την ομάδα ασκήσεων παρουσίασε κινητικές (0% έναντι 17% αντίστοιχα) και αισθητικές (6% έναντι 30% αντίστοιχα) νευρικές δυσλειτουργίες. Ανάμεσα στα άτομα που υπέφεραν από κάποια νευρική βλάβη, αποδείξεις από μελέτες σε ποντίκια δείχνουν ότι η αεροβική άσκηση προάγει την ανάπλαση των περιφερικών νεύρων έπειτα από τραυματισμό. Επιπλέον η καθημερινή άσκηση ενισχύει την ταχύτητα αγωγιμότητας στα περιφερικά νεύρακαι αυξάνει την διακλάδωση στις ενδοεπιδερμικες νευρικές ίνες και την πυκνότητα τους στα άτομα με διαβήτη [166].

Το πιο συχνό όφελος της άσκησης είναι τα θετικά αποτελέσματα στην αισθητικότητα και πιο σημαντικά στον νευροπαθητικό πόνο. Έρευνες σε ποντίκια, έχουν δείξει ότι η αεροβική άσκηση καθυστέρει την έναρξη διαβητικού πόνου και στην υπερευαισθησία στην αφή, ενώ επίσης μειώνει την μηχανική αλλοδυνία και υπεραλγησίαέπειτα από τραυματισμό. Οι καθημερινές ασκήσεις όχι μόνο μειώνουν τον νευροπαθητικό πόνο, αλλά έχει βρεθεί ότι αυξάνουν την επιδερμική αισθητικότητα (π.χ. πελματιαία) και την ικανότητα αντίληψης δονήσεων στο σώμα.Αυτά τα αισθητικά οφέλη, μαζί με την βελτίωση στην ιδιοδεκτικότητα στον αστράγαλοκαι τον κορμό, πιθανόν να συνεισφέρουν στην θετική επίδραση των ασκήσεων, και πιο συγκεκριμένα οι ασκήσεις Tai Chi έχουν θετική επίδραση στην ισορροπίακαι την λειτουργική κινητικότητα στα άτομα με περιφερική νευροπάθεια [166].

Επιπλέον μια έρευνα των Detloff et al. (2014),αρκετά πρόσφατη, έδειξε ότι η αεροβική άσκηση μπορεί να φέρει σε φυσιολογικά επίπεδα τον παράγοντα GDNF (**Glial Cell-derived Neurotrophic Factor**), προλαμβάνει την υπερβολική διάχυση των επώδυνων κεντρομόλων ινών και μειώνει την αλλοδυνία αφής στα ποντίκια έπειτα από κάκωση νωτιαίου μυελού [166].

Συμφωνα με έναν μηχανισμό η νευροτροφινη-3 (**Neurotrophin-3**=NT-3), η οποία είναι γνωστό ότι προάγει την επιβίωση και την διαφοροποίηση των νευρώνων και ενισχύει την ανάπτυξη καινούριων συνάψεων και νευρώνων. Έχει βρεθεί ότι η αεροβική άσκηση αυξάνει την έκφραση του NT-3 στον νωτιαίο μυελό των ποντικιώνκαι στους σκελετικούς μύες τόσο αυτών με διαβήτη όσο και αυτών που αναρρώνουν από κάκωση περιφερικού νεύρου. Η αύξηση στα επίπεδα του NT-3 που παρατηρήθηκε μετά από άσκηση, σχετίστηκε με την αύξηση στην ταχύτητα της περιφερικής νευρικής αγωγιμότητας-και στην μείωση του νευροπαθητικού πόνου [166].

Σε ένα δεύτερο μηχανισμό που έχει πρόσφατα βρεθεί να παρέχει σχετικά οφέλη, είναι τα ενδογενή οπιούχα όπως είναι η **ενδορφινη-β** και η μετενγκεφαλινη (**met-enkephalin**). Η παράγωγη αυτών των οπιούχων ενισχύεται κατά την διάρκεια των ασκήσεων, και η δράση τους προάγει την αναλγησία. Δεν προκαλεί έκπληξη λοιπόν ότι η αύξηση των ενδογενών οπιούχων μέσω των ασκήσεων συνοδεύεται από μείωση του νευροπαθητικού πόνου στα ποντίκια με διαβήτη και μετά από νευρική βλάβη. Επιπλέον οι Stagg et al. (2011) παρουσίασαν ότι μόνο η αεροβική άσκηση μείωσε τον νευροπαθητικό πόνο, ωστόσο το αποτέλεσμα της αναλγησίας εξαρτήθηκε από την διέγερση των κεντρικών οπιούχων υποδοχέων [166].

Ο τρίτος και τελευταίος μηχανισμός ο όποιος επηρεάζεται από τις ασκήσεις και φαίνεται να εξισορροπεί την δυσλειτουργία που σχετίζεται με την περιφερική νευροπάθεια είναι η πρωτεΐνη HSP72 (Heat Shock Proteins 72), η όποια βοηθά στην προστασία των κυττάρων από καταστάσεις πίεσης. Η έκφραση της HSP72 τείνει να μειωθεί από παθήσεις όπως είναι ο διαβήτης ωστόσο η αεροβική άσκηση ενισχύει την έκφραση σε ολόκληρο το σώμα, συμπεριλαμβανομένου τα περιφερικά νεύρα και τον νωτιαίο μυελό καθώς και τους σκελετικούς μύες. Επιπλέον έχει βρεθεί ότι η HSP72 αυξάνει την αντοχή της σε φλεγμονώδεις κυτοκίνες, και υπάρχουν μερικές αποδείξεις ότι μπορεί να μειώνει την έκκρι-

ση τους απενεργοποιώντας το μονοπάτι NF-KB. Επιπλέον μια σχετικά πρόσφατη έρευνα από τους Chen et al. (2013) έδειξε ότι η αύξηση της HSP72 μέσω της άσκησης, καθυστέρησε την έναρξη της υπεραλγησίας και της διαβητικής αλλοδυνίας σε ποντίκια με διαβήτη [166].

Η σωματική άσκηση αποτελεί μια παρέμβαση χαμηλού κόστους, ασφαλής και αποτελεσματική για την μείωση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου στον άνθρωπο. Ωστόσο οι υποκείμενοι μηχανισμοί για τον τρόπο που οι ασκήσεις μειώνουν τον νευροπαθητικό πόνο ακόμα δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Το κεντρικό μονοαμινεργικό σύστημα παίζει σημαντικό ρόλο στην ενδογενή αναλγησία οδηγώντας στην υπόθεση ότι το αποτέλεσμα της αναλγησίας μέσω χαμηλής έντασης ασκήσεων συμβαίνει μέσω ενεργοποίησης της μονοαμινεργικής νευροδιαβίβασης στο καθοδικό σύστημα αναχαίτισης (Descending Inhibitory System). Τα ευρήματα μιας μελέτης σε ποντίκια, παρέχει καινούριες αποδείξεις ότι η χαμηλής έντασης αεροβική άσκηση μειώνει τις συμπεριφορές πόνου στα πειραματόζωα με νευροπαθητικό πόνο μέσω ενίσχυσης της νευροδιαβίβασης του 5-HT του εγκεφαλικού στελέχους [167].

Υδροθεραπεία

Η υδροθεραπεία μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στρατηγική αντιμετώπισης ασθενών οπού ο πόνος περιορίζει την ικανότητα τους να εκτελέσουν τα παραδοσιακά **land-based** προγράμματα ασκήσεων. Μια μετά-ανάλυση από τυχαιοποιημένες μελέτες έχει δείξει ότι οι ασκήσεις υδροθεραπείας έχουν ένα μικρό αποτέλεσμα όσον αφόρα την μείωση του πόνου. Οι ιδιότητες του νερού μπορεί να ενεργούν στους θερμικούς και μηχανικούς υποδοχείς μπλοκάροντας την αλγοαισθητικότητα, ενώ η θερμότητα του νερού ενδεχομένως να ενισχύει την ροη του αίματος και να διευκολύνει την ευλυγισία και την χαλάρωση των μυών. Επιπλέον, η ευκολία που βρίσκουν οι ασθενείς στην εκτέλεση κινήσεων μέσα στο νερό ενδεχομένως να ενεργοποιεί ενδοσπονδυλικά μονοπάτια, προκαλώντας μείωση της έντασης του πόνου [162].

Οι Kuphal et al. ανέπτυξαν ένα μοντέλο νευροπαθητικού πόνου σε ποντίκια, προκαλώντας τους ένα περιφερικό νευρικό τραυματισμό στο ισχιακό του νεύρο. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι έπειτα από 25 μέρες ασκήσεων στο νερό μείωσε τον πόνο τους. Επίσης το κολύμπι και οι ασκήσεις στο νερό, στην ιδία μελέτη, μείωσαν το οίδημα, την φλεγμονή και τον περιφερικό νευροπαθητικό πόνο [168].

Φυσικοθεραπευτικά μέσα

Τα φυσικοθεραπευτικά μέσα, περιλαμβάνουν θερμά και ψύχρα επιθέματα, θεραπευτικό υπέρηχο, διαθερμία βραχέων κυμάτων, χαμηλής συχνότητας ρεύματα, T.E.N.S., διαδυναμικά ρεύματα, γαλβανικό ερεθισμό, θεραπευτικό λέιζερ και τεχνικές νευροδιέγερσης όπως η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση και η διακρανιακή μαγνητική διέγερση. Τα θερμά και τα ψυχρά επιθέματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα σε εναλλάξ λουτρά ζεστού-κρύου. Ωστόσο, τα επιφανειακά αυτά θερμά μέσα, δεν θα πρέπει να εφαρμόζονται σε μεγάλη θερμοκρασία στους ασθενείς, καθώς ενέχουν τον κίνδυνο να αυξήσουν τον πόνο. Αν και αυτά τα μέσα έχουν βρεθεί να επιδρούν στον χρόνιο πόνο, υπάρχει ακόμα η ανάγκη πραγματοποίησης περαιτέρω ερευνών για την αποτελεσματικότητα τους. Γενικά, τα εν τω βάθει μέσα θερμότητας όπως είναι ο θεραπευτικός υπέρηχος και η διαθερμία βραχέων κυμάτων δεν θα πρέπει να συστήνονται για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου. Αν και αυτά τα μέσα είναι χρήσιμα για τις συμφύσεις στις αρθρώσεις, αυξάνοντας την ελαστικότητα στις κολλαγόνές ίνες και βελτιώνοντας την κυκλοφορία στο συνδετικό ιστό, τα μέσα αυτά ωστόσο ενδεχομένως να αυξάνουν τα επίπεδα νευροπαθητικού πόνου. Η μάλαξη επίσης δεν έχει αποδεδειχθεί να είναι χρήσιμη στην αντιμετώπιση νευροπαθητικού πόνου. Σε ασθενείς με AIDS με νευροπαθητικό πόνο, εφαρμόστηκε μάλαξη ως θεραπεία, χωρίς ωστόσο να παρατηρηθούν σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα του πόνου. Σε άλλη έρευνα οπού διερευνήθηκε ο ρόλος της μάλαξης σε ασθενείς με τραυματισμό νωτιαίου μυελού. Αν και η μελέτη αυτή ισχυρίζεται ότι η μάλαξη αποτελεί ένα αποτελεσματικό μέσο θεραπείας, δεν προσδιορίζει ακριβώς τον τύπο του πόνου που είχαν οι ασθενείς [168].

Η χρήση ηλεκτροθεραπείας στον νευροπαθητικό πόνο

Ο διαδερμικός ηλεκτρικός νευρικός ερεθισμός (T.E.N.S.), είναι αποτελεσματικός για την αντιμετώπιση της επώδυνης περιφερικής νευροπάθειας. Το λέιζερ αποτελεί άλλο ένα φυσιοθεραπευτικό μέσο το όποιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την διαχείριση του νευροπαθητικού πόνου. Η χρήση χαμηλής έντασης λέιζερ έχει δείξει να είναι αποτελεσματική σε αυτήν την κατηγορία ασθενών. Οι τεχνικές νευροδιέγερσης όπως είναι ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (Transcranial Magnetic Stimulation), ο φλοιώδης ηλεκτρικός ερεθισμός (Cortical Electrical Stimulation), ο ερεθισμός νωτιαίου μυελού (Spinal Cord Stimulation) και ο εν τω βάθει εγκεφαλικός ερεθισμός (Deep Brain Stimulation) έχει επίσης βρεθεί να είναι αποτελεσματικές για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου. Ωστόσο τα μέσα εν τω βάθει θερμότητας όπως είναι ο θεραπευτικός υπέρηχος ή η διαθερμία βραχέων κυμάτων δεν συστήνονται για την αντιμετώπιση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου [168]. Πιθανοί μηχανισμοί της ηλεκτροθεραπείας ως προς τον πόνο αναφέρονται η τοπική απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών όπως η σεροτονίνη, αύξηση των επιπέδων τριφωσφορικής αδενοσίνης και η απελευθέρωση ενδορφινών. Η διέγερση της σπονδυλικής στήλης αποτελεί ένα άλλο είδος ηλεκτροθεραπείας. Η ηλεκτροθεραπεία θα μπορούσε επίσης να είναι αποτελεσματική, αποκαθιστώντας

την μικροκυκλοφορία του αίματος σε ασθενείς με διαβητική πολυνευροπάθεια καθώς και την αύξηση της οξειδωτικής ικανότητας ων μυών μέσω των θετικών επιδράσεων της ηλεκτροθεραπείας στον μεταβολισμό [168].

Τα αποτελέσματα μιας μελέτης σε ποντίκια, δείχνουν ότι η χρήση T.E.N.S. μειώνει την παρατεταμένη μετεγχειρητική αλλοδυνία έπειτα από χειρουργείο με διατομή δέρματος-μυ. Τα αυξημένα επίπεδα της σπονδυλικής ουσίας P (substance P) και των προφλεγμονώδων κυτοκινών, τα όποια ενεργοποιούνται έπειτα από χειρουργείο διατομής μυ, είναι σημαντικοί παράγοντες όσον αφόρα την διαδικασία της επίμονης μετεγχειρητικής αλλοδυνίας. Η προστατευτική επίδραση των TENS ενδεχομένως να σχετίζεται με μείωση της ουσίας P και των άλλων προφλεγμονώδων κυτοκινών [169].

Μια άλλη μελέτη, έδειξε ότι η πρώιμη παρέμβαση με χρήση υψηλής και χαμηλής συχνότητας TENS μπορεί να μειώσει την ανάπτυξη μηχανικής και θερμικής αλλοδυνίας αντίστοιχα ιδιαίτερα σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν πολύπλοκο περιοχικό σύνδρομο πόνου τύπου II. Επιπλέον τα δεδομένα της έρευνας δείχνουν ότι η θεραπεία στην αντίθετη πλευρά της νευρικής βλάβης, ενδεχομένως να είναι η καλύτερη στρατηγική αντιμετώπισης καθημερινά με χρήση TENS [170].

Χρήση λέιζερ

Το θεραπευτικό λέιζερ είναι ένα ακόμα φυσιοθεραπευτικό μέσο το όποιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου. Η χρήση χαμηλής έντασης λέιζερ έχει δείξει να είναι αποτελεσματικό σε ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο. Προκαλεί μείωση του πόνου και της φλεγμονής ενώ ταυτόχρονα βελτιώνει την λειτουργική δραστηριότητα. Σε μελέτες οπού χρησιμοποιήθηκαν ποντίκια, η χρήση λέιζερ μείωσε τα επίπεδα του παράγοντα υποξίας 1-α, ο οποίος είναι σημαντικός ρυθμιστής της φλεγμονής και ο οποίος απελευθερώνεται έπειτα από τραυματισμό σύνθλιψης νεύρου. Σε μελέτες που έγιναν σε 36 άτομα, η χρήση λέιζερ έδειξε να προκαλεί μείωση του πόνου σε ποσοστό 55,3% σε ασθενείς οι οποίοι υπέφεραν από μεθερπτική νευραλγία ενώ σε άλλη έρευνα παρουσιάστηκε μείωση του πόνου σε ποσοστό 44% έπειτα από 50 συνεδρίες. Ωστόσο δεν υπάρχουν ακόμα αρκετές μελέτες που να αποδεικνύουν την χρήση λέιζερ ως αποτελεσματική για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου.

Βελονισμός

Ο νευροπαθητικός πόνος μετά από κάκωση νωτιαίου μυελού ανταποκρίνεται μερικώς στις περισσότερες παρεμβάσεις. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν, ότι τόσο ο βελονισμός όσο και η εφαρμογή μάλαξης ενδεχομένως να μειώνουν τον πόνο έπειτα από κάκωση νωτιαίου μυελού, ωστόσο απαιτούνται περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες για την αξιολόγηση των μακροχρόνιων επιδράσεων αυτών των δυο παρεμβάσεων [171].

Μια ανασκόπηση στην βιβλιογραφία, αποκαλύπτει ότι η θεραπεία με βελονισμό σε συγκεκριμένα σημεία βελονισμού επιφέρει κάποιου είδους νευροπροστασίας και εξασθένησης του νευροπαθητικού πόνου. Μια προηγούμενη μελέτη ανέφερε ότι η εφαρμογή βελονισμού σε συγκεκριμένα σημεία (όπως το DU26 το οποίο βρίσκεται στο πρόσωπο και το DU16 το οποίο βρίσκεται στην οπίσθια επιφάνεια του αυχένα), προκαλεί αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση μέσω της μείωσης της έκφρασης της ιντερλευκίνης 1-β (IL-1β), ιντερλευκίνης-6 (IL-6) και του παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (TNF-a). Αυτές οι φλεγμονώδεις ουσίες έχουν χαρακτηριστεί ως τους πιο δυνατούς υποψήφιους παράγοντες για την πρόκληση του νευροπαθητικού πόνου μετά από κακώσεις νωτιαίου μυελού [172].

Μια συστηματική ανασκόπηση πρότεινε την αποτελεσματικότητα του βελονισμού ως προς την νευρολογική ανάρρωση έπειτα από κάκωση νωτιαίου μυελού. Η μελέτη αυτή αποκάλυψε ότι ο βελονισμός είχε θετικά αποτελέσματα όσον αφόρα την κινητική λειτουργιά. Τα αποτελέσματα των μελετών δείχνουν ότι ο βελονισμός θα μπορούσε να είναι μια καλή θεραπευτική προσέγγιση [172].

Επίσης πρόσφατη έρευνα έχει δείξει τα θετικά αποτελέσματα του ηλεκτροβελονισμού πάνω στον νευροπαθητικό πόνο. Πιο συγκεκριμένα ο βελονισμός μπορεί να μειώσει την υπεραλγησία μέσω της αναστολής έκκρισης προσταγλανδίνης Ε2 η οποία αποτελεί προ-φλεγμονώδη παράγοντα και η οποία παίζει σημαντικό παράγοντα στην διαδικασία του πόνου και της ευαισθητοποίησης τόσο στην σπονδυλική στήλη, όσο και στην περιφέρεια [173].

Θεραπείες με τη χρήση καθρέπτη

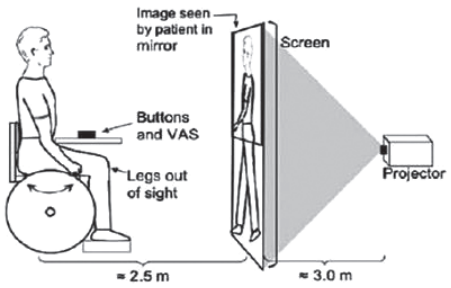
Οπτική ψευδαίσθηση – εικονική βάδιση

Σε μια ενδιαφέρουσα μελέτη, το 2007 από το Moseley, 7 παραπληγικοί ασθενείς κάθισαν μπροστά από μια κάθετη οθόνη όπου στο επάνω μισό μέρος τοποθετείται ένας καθρέπτης και στο κάτω μισό προβάλλεται μια ταινία ενός ηθοποιού που περπατά. Έτσι, ο ίδιος ο ασθενής έχει την εντύπωση ότι περπατά (Εικόνα 10-5). Η μέση μείωση του πόνου ήταν 65% κατά τη διάρκεια της εικονικής βάδισης.

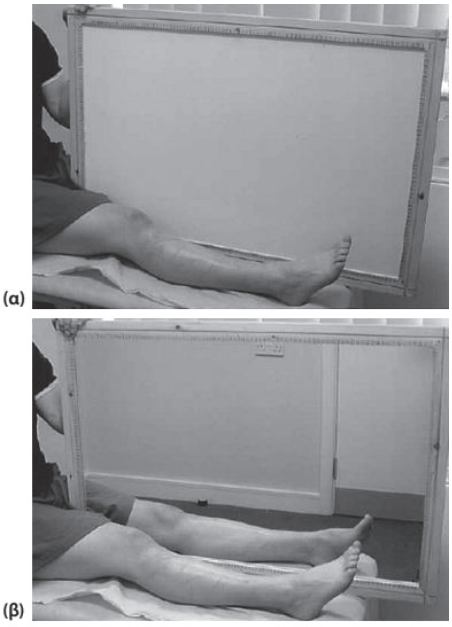
Η μέση διάρκεια αναλγησίας ήταν 34,9 min της ώρας. Οι περιορισμοί της μελέτης αφορούσαν στο μικρό δείγμα ευκολίας, στη μη τυφλή αξιολόγηση και στην απουσία ομάδας ελέγχου [174].

Θεραπευτική χρήση του καθρέπτη

Οι McCabe et al. μελέτησαν την οπτική ανάδραση με τη βοήθεια του καθρέπτη, σε ασθενείς με σύνθετο περιοχικό επώδυνο σύνδρομο τύπου 1 (complex regional pain syndrome, CRPS). Στη φάση ελέγχου τοποθετήθηκε κάθετα στη μέση γραμμή του ασθενούς, ανάμεσα στα δύο πόδια, ένας πίνακας (Εικόνα 10-



Εικ. 10-5. Εικονική βάδιση. *(Τροποποιημένο από Βασιλική Σούλια, Μαργαρίτα Γιαννακοπούλου) [174].*



Εικ. 10-6. Θεραπευτική χρήση του καθρέπτη [174].

6α), ενώ στην πειραματική φάση, ο πίνακας αντικαταστάθηκε από έναν καθρέπτη στον οποίο το είδωλο του υγιούς μέλους λάμβανε τη θέση του μέλους που νοσούσε (Εικόνα 10-6β). Οι συμμετέχοντες και στις δύο φάσεις, κλήθηκαν να κινούν το υγιές μέλος (μη επώδυνη κίνηση) και το ασθενές μέλος, αν μπορούν. Όλοι οι ασθενείς στη φάση ελέγχου ανέφεραν επιδείνωση του πόνου κατά την κίνηση. Στην πειραματική ομάδα, μόνο οι ασθενείς που είχαν πρώιμο CRPS τύπου1 (≤8 εβδομάδες) ανέφεραν μείωση στη βαθμολογία της οπτικής αναλογικής κλίμακας (VAS) κατά την κίνηση, από 8–9 σε 2–3. Στους ασθενείς με χρόνιο CRPS τύπου 1 (≥2 χρόνια) δεν παρατηρήθηκε κάποια βελτίωση στον πόνο, στην ακαμψία και στις αγγειοκινητικές αλλαγές [174].

Επίσης, σε άλλη μελέτη, η ίδια θεραπεία με τον καθρέπτη χρησιμοποιήθηκε συνδυαστικά με τη γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία, σε ασθενείς με CRPS τύπου 1. Αρχικά, επαναπροσδιορίζονταν οι αντιλήψεις που είχαν οι ασθενείς για τη νόσο και έπειτα εφαρμόστηκε η παρέμβαση. Μετά από τη θεραπεία και την περίοδο παρακολούθησης σημειώθηκε μέση ελάττωση του πόνου κατά 10% στους 3 ασθενείς, ενώ η φαρμακευτική αγωγή μειώθηκε πολύ στους 2 από αυτούς. Επιπλέον, η θεραπεία με καθρέπτη μελετήθηκε σε ασθενείς με πόνο μέλους φάντασμα (phantom limp pain, PLP) ή με πόνο μετά από τραυματισμό του ΝΜ. 10 ασθενείς κλήθηκαν να κοιτούν τον καθρέπτη και να κινούν ή να φαντάζονται ότι κινούν το παράλυτο/μη υγιές άκρο. Όσοι από αυτούς μπορούσαν να φανταστούν ότι κινούν το μέλος τους, ανέφεραν μείωση σε ποσοστό 51,4±31,8%, σε σχέση με εκείνους που δεν μπορούσαν, στους οποίους σημειώθηκε μικρότερη μείωση του πόνου (12,5±21,7%) [174].

Massage με πάγο

Μείωση του νευροπαθητικού πόνου παρατηρήθηκε σε ασθενείς με AIDS και περιφερική νευροπάθεια, μετά από μάλαξη (massage) με πάγο ή μια στεγνή πετσέτα, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου όπου δεν εφαρμόστηκε καθόλου massage. Η βαθμολογία στη VAS ήταν μειωμένη, όταν εφαρμόστηκε το massage με πάγο (από 48,7 σε 33) και το massage με στεγνή πετσέτα (από 54,4 σε 37), αλλά όχι στη συνθήκη ελέγχου (αύξηση από 36,4 σε 37) [174].

Κατευθυνόμενη εικονοποίηση

Η επίδραση της κατευθυνόμενης εικονοποίησης-οραματισμού, μελετήθηκε στον πόνο μέλους φάντασμα (PLP). Ο κάθε συμμετέχων κλήθηκε να φανταστεί την αίσθηση του χεριού φάντασμα να ακουμπά στον καναπέ, την αίσθηση θερμότητας και κρύου και ανώδυνες άνετες κινήσεις. Ακολούθησε εξάσκηση στο σπίτι. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς παρουσίασαν πολλαπλή ενεργοποίηση των περιοχών του φλοιού και μετά από το τέλος της θεραπείας η πλειοψηφία των ασθενών αισθάνθηκε ανακούφιση σε ποσοστό >50%. Η μείωση αυτή του πόνου συσχετίστηκε με την αντιστροφή των νευροπλαστικών αλλοιώσεων [174].

Παράλληλα, η ανταπόκριση του χρόνιου περιπεπλεγμένου επώδυνου συνδρόμου (CRPS1) μετά από τη φαντασίωση κινήσεων, μελετήθηκε από τον Moseley.Οι ασθενείς κλήθηκαν να αναγνωρίσουν σε φωτογραφίες χεριών, σε διάφορες θέσεις, αν ήταν δεξί ή αριστερό, να υιοθετήσουν τη θέση και να κινήσουν τα δύο τους χέρια, βλέποντας τον αντικατοπτρισμό του υγιούς χεριού στον καθρέπτη. Έμφαση δόθηκε στην ακρίβεια και την ταχύτητα. Μετά από τη θεραπεία παρατηρήθηκε μείωση κατά 25 βαθμούς στην κλίμακα νευροπαθητικού πόνου. Η επίδραση της θεραπείας διήρκεσε 6 εβδομάδες [174].

Γνωσιακή συμπεριφοριστική θεραπεία / Ψυχολογία του πόνου

Δεδομένης της δυσκολίας για την εύρεση αποτελεσματικών τρόπων αντιμετώπισης για τους ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο, τα συμπτώματα γίνονται χρόνια για μια μεγάλη αναλόγια των ασθενών.

Τα κλινικά συμπτώματα μπορούν να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην πνευματική υγεία των ασθενών καθώς σε ένα μεγάλο αριθμό ατόμων γίνεται διάγνωση ψυχολογικών συνοσηροτήτων. Περίπου το 33% των ασθενών αναφέρει αίσθηση άγχους για την κατάσταση της υγείας του ενώ το 40%-60% αναφέρουν κατάθλιψη. Οι διαταραχές αυτές λοιπόν επηρεάζουν τον τρόπο αντίληψης του πόνου από του ασθενείς, αλλά επίσης επηρεάζουν αρνητικά της προσαρμογή και την ανταπόκριση του ασθενή στο πλάνο θεραπείας [162].

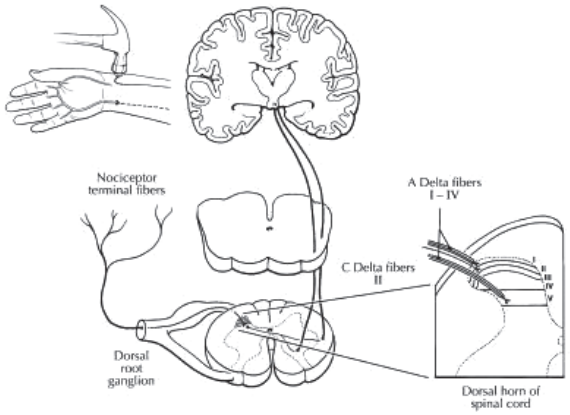
Οι έρευνες για την αποτελεσματικότητα των ψυχολογικών παρεμβάσεων στον χρόνιο πόνο έχουν γίνει από το 1968, ωστόσο έρευνες συγκεκριμένες για τον νευροπαθητικό πόνο είναι περιορισμενες. Μια τυχαιοποιημένη μελέτη συνέκρινε συνεδρίες γνωστικής συμπεριφοριστικής θεραπείας με υποστηρικτική ψυχοθεραπεία 6 εβδομάδων, σε 61 ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια, και βρέθηκε ότι η γνωστική συμπεριφοριστική θεραπεία μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο για την αντιμετώπιση ασθενών.Σε μια άλλη έρευνα η γνωστική συμπεριφοριστική θεραπεία είχε ως αποτέλεσμα μείωση του άγχους και της κατάθλιψης σε ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο έπειτα από κάκωση νωτιαίου μυελού. Αν και χρειάζονται, λοιπόν, περαιτέρω μελέτες για περισσότερους τύπους νευροπαθητικού πόνου, το χαμηλό ρίσκο και οι αυξημένες πιθανότητες οφέλους φαίνεται να δικαιολογούν την συνεχώς αυξανομένη εφαρμογή ψυχολογικών θεραπειών ως επιπρόσθετη στρατηγική για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου [162].

Βιοανάδραση

Κατά τη βιοανάδραση, διδάσκεται ο έλεγχος διαφόρων βιολογικών λειτουργιών του σώματος. Οι βιολογικές λειτουργίες μετατρέπονται από ειδικό μηχάνημα σε οπτικοακουστικά σήματα, τα οποία οι ασθενείς προσπαθούν να τροποποιήσουν με βάση ειδικές τεχνικές, στις οποίες εκπαιδεύονται (Εικόνα 10-6) [174].

Η θερμική βιοανάδραση μελετήθηκε σε ασθενείς με PLP, 37 με την εφαρμογή τριών θερμικών αισθητήρων στο κολόβωμα, όπου η θερμοκρασία αντανακλούσε την αιμάτωσή του. Οι ασθενείς με τη βοήθεια θεραπευτή, φαντάζονταν αίσθηση θερμότητας και βάρους στο υγιές και στο μέλος φάντασμα, ενώ λάμβαναν ανάδραση μέσω των μηχανημάτων. Μετά από τη θεραπεία, 5 από τους 9 ασθενείς ανέφεραν 20% μείωση του πόνου και μετά από την περίοδο παρακολούθησης 39,3% ελάττωση στον καθημερινό πόνο. Το αναλγητικό αποτέλεσμα όμως δε σταθεροποιήθηκε [174].

Επιπλέον, σε άλλη μελέτη ηλεκτρομυογραφικής βιοανάδρασης (EMG-BF), τοποθετήθηκαν ηλεκτρόδια στην πρόσθια πλευρά του σώματος ασθενών με νεοπλασματική νόσο, οι οποίοι κλήθηκαν να αναπνέουν αργά, με ελάχιστη έκπτυξη του θώρακα (4–7 αναπνοές/min). Ακολούθησε βιοανάδραση, με στόχο να ελαττωθούν τα ηλεκτρομυογραφικά δυναμικά μέσω της μείωσης των ηχητικών σημάτων της συσκευής. Ποσοστό 67% της πειραματικής ομάδας ανέφερε μείωση του πόνου κατά 30% και το 50% ανέφερε 50% ελάττωση του πόνου. Στην ομάδα ελέγχου, ο πόνος μειώθηκε μόνο κατά 14% [174].



Εικ. 11-1. Η αλγοαισθητική πληροφορία μεταδίδεται μέσω των νωτιαίων κεράτων του νωτιαίου μυελού για επεξεργασία κι τροποποίηση πριν την φλοιώδη αξιολόγηση. *(Τροποποιημένη από Bobinski).*

11. Πολύπλοκο περιοχικό σύνδρομο πόνου (Complex Regional Pain Syndrome)

11.1 Ορισμός/Περιγραφή

Το πολύπλοκο περιοχικό σύνδρομο πόνου (Complex Regional Pain Syndrome = CRPS), αποτελεί έναν όρο για πολλές κλινικές καταστάσεις οι οποίες χαρακτηρίζονται από χρόνιο επίμονο πόνο. Αποτελεί μια ασθένεια η όποια αναπτύσσεται μετά από τραυματισμό κάποιου άκρου [175]. Το σύνδρομο αυτό εμφανίζεται περισσότερο σε ένα ή και περισσότερα άκρα. Μπορούμε να πούμε ότι το πολύπλοκο περιοχικό σύνδρομο πόνου αποτελεί ένα πρόβλημα περιοχικού μετατραυματικού νευροπαθητικού πόνου [176]. Οι διαταραχές νευροπαθητικού πόνου αποτελούν μια δυσανάλογη συνέπεια ενός επώδυνου τραύματος ή κάποιας νευρικής βλάβης [177].

Στην βιβλιογραφία υπάρχουν πολλές ονομασίες οι οποίες χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν αυτό το σύνδρομο όπως «Αντανακλαστική Συμπαθητική Δυστροφία», «καυσαλγία», «αλγοδυστροφία», «ατροφία Sudeck», «νευροδυστροφία» και «μετατραυματική δυστροφία». Η ονομασία «πολύπλοκο περιοχικό σύνδρομο πόνου (CRPS) επισημοποιήθηκε το 1995 από την Διεθνή Ένωση για την Μελέτη του Πόνου (IASP) [178].

11.2 Εμφάνιση

Το CRPS προσβάλει περίπου 26 άτομα σε κάθε 100,000 πληθυσμού. Είναι πιο συχνό στις γυναίκες από ότι στους άνδρες με αναλόγια 3,5:1 [179] ενώ επηρεάζει όλες τις ηλικίες, συμπεριλαμβανόμενου παιδιά ηλικίας 3 ετών και ενήλικες ηλικίας 75 ετών, αλλά είναι περισσότερο συχνή η εμφάνιση του στα

Πίν. 11-1. Διαφορές μεταξυ πολύπλοκου περιοχικού συνδρόμου τύπου I και II. *(Τροποποιημενος από O'CONNEL 2013) [175].*

ΤΥΠΟΣ	CRPSI	CRPS II
ΟΡΙΣΜΟΣ	• Επίσημα «Αντανακλαστική Συμπαθητική δυστροφία» • Συμβαίνει μετά από τραύμα μακριά από το προσβεβλημένο άκρο, με ή χωρίς νευρική βλάβη	• Επίσημα «Καυσαλγία»
ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ	• Ήπιας μορφής τραυματισμός μαλακίου ιστού • Μετά από κάταγμα ή χειρουργείου • Κρυοπαγήματα ή εγκαύματα • Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο • Έμφραγμα μυοκαρδίου ή βλάβη κεντρικού νευρικού συστήματος • Ακινησία	• Συμβαίνει μετά από τραυματισμό σε μεγάλο περιφερικό νεύρο
ΑΙΣΘΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ	• Αλλοδοξία και υπερλαγηγσία • Υπαισθησία και υποαλγησία • Παράξενη αίσθηση εξάρθρωσης των ακρών	• Αλλοδυνια και υπεραλγησία • Υπερευαισθησία • Στην επιδερμίδα από ήπια μηχανική διέγερση(μερικοί ασθενείς αναφέρουν να μην αντέχουν ακόμα και τον αέρα πάνω στην επιδερμίδα τους) [179,180]
ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	• Πρήξιμοκαιοίδημα [179,180] • Αλλαγές στον ιδρώτα (ιδιαίτερα αυξημένη εφίδρωση) • Μη φυσιολογική κυκλοφορία του αίματος • Αλλαγές στο χρώμα του δέρματος (ερυθρό ή χλωμό) • Αλλαγές στην θερμοκρασία	• Το άκρο είναι κρύο και ιδρωμένο • Πρήξιμο περιφερικού άκρου • Αλλαγές στην εφίδρωση • Αλλαγές στην κυκλοφορία του αίματος • Αλλαγές στην θερμοκρασία
ΤΡΟΦΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ	• Παχιά, εύθραυστα νύχια • Αυξημένη ή μειωμένη ανάπτυξη μαλλιών • Ινωμάτωση • Λεπτή και γυαλιστερή επιδερμίδα • Οστεοπόρωση (χρόνιο στάδιο)	• Λειότητα δέρματος με κηλίδες • Οξεία οστεοαρθρίτιδα
ΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ	• Αδυναμία όλων των μυών [179,180] • Αδυναμία κίνησης του άκρου • Δυσκαμψία • Τρέμουλο • Μειωμένο εύρος κίνησης • Διαταραχή πολύπλοκων κινήσεων • Ατροφία	• Αδυναμία έναρξης της κίνησης ενός άκρου • Δυσκαμψία • Τρέμουλο • Δυστονία • Μειωμένο εύρος κίνησης
ΠΟΝΟΣ (ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ)	• Καυστικός και αυτόματος • Δυσανάλογος στην ένταση σε σχέση με το γεγονός που τον προκάλεσε • Αυξάνεται όταν κάποιο άκρο βρίσκεται σε μια εξαρτημένη θέση • Προκαλείται έπειτα από κινήσεις και πίεση στις αρθρώσεις • Όχι σε όλες τις περιπτώσεις (ο πόνος μπορεί να μην είναι εμφανής στο 7% των ασθενών με CRPS	• Προοδευτικά αυξανόμενος • Νευροπαθητικός • Αυτόματος • Ερεθίζεται με τις κινήσεις, τον θόρυβο, την οσμή και τα δυνατά αισθήματα

μέσα της τρίτης δεκαετίας της ζωής των ατόμων. Το πολύπλοκο περιοχικό σύνδρομο πόνου τύπου I συμβαίνει στο 5% ολων των τραυματικών κακώσεων(180).Το 91% όλων των περιπτώσεων CRPS συμβαίνει μετά από κάποιο χειρουργείο [181].

11.3 Κλινική Ανατομία

Το πολύπλοκο περιοχικό σύνδρομο πόνου μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος, ωστόσο πιο συχνά παρατηρείται στα άκρα. Το πιο συχνό σημείο του σώματος που προσβάλλεται είναι ο καρπός έπειτα από κατάγματα του περιφερικού άκρου της κερκίδας [182].

Το κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα συνδέονται μέσω νευρικών και χημικών μονοπατιών, και μπορούν να έχουν άμεσο έλεγχο πάνω στο αυτόνομο νευρικό σύστημα. Αυτός είναι και ο λόγος όπου μπορούν να υπάρχουν αλλαγές στο κυκλοφορικό σύστημα χωρίς κάποια βλάβη στο περιφερικό νευρικό σύστημα. Πόνος, καύσος και οίδημα συνήθως δεν εντοπίζονται στο σημείο του τραυματισμού ενώ μπορεί να μην υπάρχει σαφής βλάβη στο ση-

Πίν. 11-2. Στάδια του πολύπλοκου περιοχικού συνδρόμου. *(Τροποποιημένος από Hooshmand H. et al.) [188].*

ΣΤΑΔΙΟ	ΧΡΟΝΙΚΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΚΛΑΣΣΙΚΑ ΣΗΜΑΔΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ
ΣΤΑΔΙΟ Ι: οξεια φλεγμονή: απονεύρωση και συμπαθητική υπερδραστηριότητα	Ξεκινά 10 μέρες μετά τον τραυματισμό Διαρκεί 3-6 μήνες	**Πόνος:** Περισσότερο σοβαρός από ότι αναμένεται. Καυστικός πόνος που αυξάνεται ανάλογα με την θέση, την φυσική κατάσταση ή τις συναισθηματικές διαταραχές Υπεραλγησία, Αλλοδυνια, υπερπαθία: Χαμηλότερο κατώφλι πόνου, αυξημένη ευαισθησία, όλα τα ερεθίσματα γίνονται αντιληπτά ως επώδυνα **Οίδημα:** μαλακό και εντοπισμένο **Κυκλοφορικές/Θερμικές αλλαγές:** Θερμότερες **Δέρμα:** Υπερθερμία, Στεγνό **Άλλα:** Αυξημένη ανάπτυξη μαλλιών και νυχιών
ΣΤΑΔΙΟ ΙΙ: δυστροφικό: παράδοξη συμπαθητική υπερδραστηριότητα	Ξεκινά 3-6 μήνες μετά την έναρξη του πόνου Διαρκεί περίπου 6 μήνες	**Πόνος:** Συνεχώς με επιδείνωση, καυστικός, υπεραλγησία, Αλλοδυνια, υπερπαθία **Οίδημα:** σκληρό, προκαλώντας δυσκαμψία αρθρώσεων **Κυκλοφορικές/Θερμικές αλλαγές:** Καμία **Δέρμα:** Παχύ, γυαλιστερό, κρύο λογω αγγειοσυστολής, με ιδρώτα **Άλλα:** Σκληρά και παχιά νύχια, οστεοπόρωση και υποχόνδρια διάβρωση οστού η όποια παρατηρείται στις ακτινογραφίες
ΣΤΑΔΙΟ ΙΙΙ: Ατροφικό	Ξεκιναει 6-12 μήνες μετά την έναρξη του πόνου Διαρκεί για χρόνια ή μπορεί να υποχωρήσει και να επανεμφανιστεί	**Πόνος:** Επεκτείνεται κεντρικά και περιστασιακά σε ολόκληρο το σώμα **Οίδημα:** Πολύ σκληρό **Κυκλοφορικές/Θερμικές αλλαγές:** μειωμένη ρύθμιση από το Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα, ψυχρότερο μέλος **Δέρμα:** λεπτό, γυαλιστερό, κυανό και ξηρό δέρμα **Άλλα:** τα ακροδάχτυλα είναι ατροφικά, παχιά περιτονία, πιθανές συσπάσεις, οστά αφαλατωμένα σε ακτινογραφίες

μείο. Η κεντρική ευαισθητοποίηση φαίνεται ότι είναι η κυρία αίτια ανάπτυξης πολύπλοκου περιοχικού συνδρόμου πόνου [183].

Το πολύπλοκο περιοχικό σύνδρομο πόνου μπορεί να αναπτυχτεί μετά από διαφόρους τραυματισμούς όπως θλάσεις και διαστρέμματα, χειρουργεία, κατάγματα, τροχαία ατυχήματα, νευρικές βλάβες, εγκεφαλικά επεισόδια κλπ. Μια μελέτη βρήκε ότι το 56% των ασθενών αισθάνθηκε κάποιο τραυματισμό πάνω κατά την διάρκεια της εργασίας του, με τους πιο συνήθεις τραυματισμούς να συμβαίνουν στο τομέα του σέρβις όπως είναι στα εστιατόρια, φούρνους καθως και στους αστυνομικούς [184].

Η εντόπιση του CRPS ποικίλλει από άτομο σε άτομο. Συχνά προσβάλλει τα άκρα, με εμφάνιση ελαφρώς πιο συχνή στα κάτω από ότι στα άνω άκρα. Μπορεί να συμβεί είτε ετερόπλευρα είτε αμφίπλευρα, συμβαίνει τακτικά στους ενήλικες και είναι πιο συχνό στις γυναίκες από ότι στους άντρες [185].

Η έναρξη του συνδέεται πιο συχνά με κάποιο τραύμα, ακινησία, ενέσεις, κάποιο χειρουργείο ωστόσο δεν υπάρχει καμία σύνδεση ανάμεσα στον βαθμό σοβαρότητας της αρχικής κάκωσης και του συνδρόμου που ακολουθεί. Το άγχος και άλλα ψυχολογικά αίτια ίσως να είναι πιθανοί παράγοντες κινδύνου που επηρεάζουν την σοβαρότητα των συμπτωμάτων του πολύπλοκου περιοχικού συνδρόμου πόνου [186].

11.4 Χαρακτηριστικά / Κλινική εικόνα

Το πολύπλοκο περιοχικό σύνδρομο πόνου (CRPS) μπορεί να διακριθεί σε CRPS τύπου I και CRPS τύπου II. Οι διαφορές μεταξύ αυτών των δυο τύπων βασίζεται στην ομοφωνία μεταξύ επιστημόνων και κλινικών. Ο ορισμός ΙΙ μπορεί να ερμηνευτεί ποικιλοτρόπως. Για παράδειγμα, η μετατραυματική νευραλγία περιλαμβάνει διάφορα σύνδρομα με διαφορετικούς υποκείμενους μηχανισμούς, ωστόσο μπορούν να συμπεριλήφθην στο CRPS τύπου ΙΙ [181].

Το πολύπλοκο περιοχικό σύνδρομο πόνου χαρακτηρίζεται από αισθητικές, αυτόνομες και κινητικές διαταραχές. Ο παρακάτω πινάκας παρουσιάζει μια σύνοψη των διαφορετικών χαρακτηριστικών του CRPSI και ΙΙ [175].

Τα συμπτώματα μπορούν να επεκταθούν και πέρα από την περιοχή βλάβης του νεύρου στο CRPS τύπου ΙΙ. Η συνεχώς αυξανομένη νευρογενής φλεγμονή, η κυκλοφορική δυσλειτουργία, η κεντρική ευαισθητοποίηση και η δυσπροσάρμοστη νευροπλαστικότητα μπορούν να προκαλέσουν τον κλινικό

Πίν. 11-3. Κλινικά διαγνωστικά κριτήρια για το πολυπλοκο περιοχικο συνδρομο πόνου όπως προτάθηκε από την Διεθνή Ένωση για την Μελετη του Πονου (IASP). *(Τροποποιημενος από Cristiana Kahl Collins) [189].*

ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΤΟ ΠΟΛΥΠΛΟΚΟ ΠΕΡΙΟΧΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΝΟΥ ΟΠΩΣ ΠΡΟΤΑΘΗΚΕ ΑΠΟ ΤΗΝ ΔΙΕΘΝΗ ΕΝΩΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ (IASP)

I. Πόνος ο όποιος είναι δυσανάλογος με το γεγονός που τον προκάλεσε

II. Ο ασθενής θα πρέπει να αναφέρει τουλάχιστον ένα σύμπτωμα στις 3 από τις παρακάτω 4 κατηγορίες
1. Αισθητηριακές: Αναφορές υπεραισθησίας ή αλλοδυνίας
2. Κυκλοφορικές: Ασυμμετρία θερμοκρασίας, αλλαγές και ασυμμετρία στο χρώμα του δέρματος
3. Ιδρώτας/Οίδημα: Αναφορά οιδήματος ή αλλαγές και ασυμμετρία στον ιδρώτα
4. Κινητικές/Τροφικές: Αναφορά μειωμένου εύρους κίνησης ή/και δυσλειτουργία κινητικότητας (αδυναμία, τρέμουλο, δυστονία) και τροφικές αλλαγές (μαλλιά, νύχια, δέρμα)

III. Ο ασθενής θα πρέπει να εμφανίζει τουλάχιστον ένα σημάδι, την στιγμή της αξιολόγησης, σε δυο ή περισσότερες από τις παρακάτω κατηγορίες:
1. Αισθητηριακές: Αποδεδειγμένη υπεραλγησία(σε μικρά τσιμπήματα) ή/και αλλοδυνία (στην απαλή αφή ή/και και εν τω βαθύ σωματική πίεση και/ή την αρθρική κίνηση)
2. Κυκλοφορικές: Αποδεδειγμένη ασυμμετρία θερμοκρασίας και/ή αλλαγές και ασυμμετρία στο χρώμα του δέρματος
3. Ιδρώτας/Οίδημα: Αποδεδειγμένη παρουσία οιδήματος και ασυμμετρίας ιδρώτα στα άκρα
4. Κινητικές/Τροφικές: Απόδειξη μειωμένου εύρους κίνησης ή/και δυσλειτουργία κινητικότητας (αδυναμία, τρέμουλο, δυστονία) και τροφικές αλλαγές (μαλλιά, νύχια, δέρμα)

IV. Δεν υπάρχει άλλη διάγνωση η όποια να εξηγεί καλυτέρα τις ενδείξεις και τα συμπτώματα

φαινότυπο του πολύπλοκου περιοχικού συνδρόμου πόνου. Οι γενετικοί και ψυχολογικοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν την ευπάθεια σε CRPS και επίσης επηρεάζουν τους μηχανισμούς που διατηρούν την κατάσταση αυτή. Οι κεντρικές και περιφερικές αλλαγές μπορεί να είναι μη αναστρέψιμες. Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα παίζει σημαντικό ρόλο κλειδί,διατηρώντας τον πόνο και την δυσλειτουργία του αυτονόμου νευρικού συστήματος του προσβεβλημένου άκρου [187].

Οι ασθενείς τυπικά περνούν μέσα από 3 σταδία καθώς το πολύπλοκο περιοχικό σύνδρομο πόνου αναπτύσσεται (Πίνακας 11-2). Τα παιδιά με CRPS δεν ακολουθούν πάντα τα ιδία σταδία καθώς πολλές φορές η εξέλιξη του CRPS παραμένει στάσιμη η ακόμα βελτιώνεται με αργό ρυθμό.

Σχετικές συνοσηρότητες του πολύπλοκου περιοχικού συνδρόμου πόνου είναι τα κατάγματα οστών, το άσθμα, ημικρανίες, οστεομυελίτιδα, οστεοπόρωση, περιφερικές νευροπάθειες, σκληρόδερμα, σηπτική αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, θρομβοφλεβίτιδα, άγχος και κατάθλιψη.Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τις άμεσες συνέπειες των παρακάτω καταστάσεων όπως είναι οι κακώσεις οστών και μαλακών ιστών, περιφερικής νευροπάθειας, αρθρίτιδας, λοίμωξης, σύνδρομο διαμερίσματος, αρτηριακή ανεπάρκεια, νόσος Raynaud, σύνδρομο θωρακικής εξόδου, σύνδρομο Gardner-Diamond και λεμφική και φλεβική απόφραξη [181].

11.5 Φυσικοθεραπευτική αντιμετώπιση

Πολύ συχνά οι φυσικοθεραπευτές βρίσκουν δύσκολο να διαχειριστούν το πολύπλοκο περιοχικό σύνδρομο πόνου εξαιτίας της έλλειψης κατανόησης των παθοφυσιολογικών διαταραχών και την έλλειψη συγκεκριμένων διαγνωστικών κριτήριων. Στην βιβλιογραφία υπάρχουν πολύ χαμηλής αξιοπιστίας αποδείξεις για την αντιμετώπιση του πολύπλοκου περιοχικού συνδρόμου πόνου [175].Οι κύριοι στόχοι για την θεραπεία των ασθενών αποτελεί η μείωση του πόνου, η διατήρηση της λειτουργικότητας του άκρου και η επιστροφή στην εργασία. Θα ήταν χρήσιμο οι φυσικοθεραπευτές να μην ξεχνούν συνοσηρότητες όπως είναι το άγχος, η κατάθλιψη και οι διαταραχές του ύπνου, όπου αυτές θα πρέπει να αντιμετωπίζονται παράλληλα. Ο βασικός κανόνας είναι η αντιμετώπιση του ασθενή μέσα από μια διεπιστημονική ομάδα. Αυτή η διεπιστημονική ομάδα θα πρέπει να περιλαμβάνει νευρολόγους, αναισθησιολόγους, ορθοπεδικούς, φυσικοθεραπευτές, εργοθεραπευτές και ψυχολόγους.

Έχει βρεθεί ότι η φυσικοθεραπεία και η εργοθεραπεία είναι αποτελεσματικές στην μείωση του πόνου και στην αύξηση της λειτουργικότητας των ασθενών με πολύπλοκο περιοχικό σύνδρομο πόνου για λιγότερο από έναν χρόνο [179]. Οι φυσικοθεραπευτές θα πρέπει να εστιάζουν στην εκπαίδευση και στις λειτουργικές δραστηριότητες των ασθενών.

Η φυσιοθεραπευτική παρέμβαση θα πρέπει να περιλαμβάνει:
1. Χρήση T.E.N.S.: Οι Somersetal. βρήκαν ότι ο υψηλής συχνότητας διαδερμικός ηλεκτρικός νευρικός ερεθισμός (T.E.N.S.) αντίθετα προς την πλευρά της νευρικής κάκωσης μειώνει την μηχανική αλλοδυνία, ενώ τα χαμηλής συχνότητας μειώνει την θερμική αλλοδυνία στα ποντίκια [170].
2. Ασκήσεις υδροθεραπείας: Η υδροθεραπεία επιτρέπει να εκτελούνται δραστηριότητες με μειωμένη φόρτιση βάρους στα κάτω άκρα [180].

3. Θεραπεία με χρήση καθρέπτη.
4. Ασκήσεις απευαισθητοποίησης [179].
5. Σταδιακή φόρτιση βάρους [179].
6. Διατάσεις [179].
7. Ασκήσεις κινητικού έλεγχου [179].

Είναι σημαντικό για τους φυσικοθεραπευτές να γνωρίζουν ότι το πολύπλοκο περιοχικό σύνδρομο πόνου ακολουθεί τα μονοπάτια των αγγείων, και γιατί τα συμπτώματα ενδεχομένως να μην ακολούθουν πάντα την νευρική κατανομή. Επιπλέον λόγω του γεγονότος ότι τα συμπτώματα είναι διάχυτα, η αντιμετώπιση του συνδρόμου θα πρέπει να είναι και στα δύο άκρα, εξαιτίας των συνδέσεων που παρουσιάζονται μεταξύ των άκρων.

Η αντιμετώπιση θα πρέπει να βασίζεται σε βασικές αρχές αντιμετώπισης του πόνου. Εξαιτίας της έλλειψης αξιόπιστων μελετών που να αναφέρονται στην αντιμετώπιση του πολύπλοκου περιοχικού συνδρόμου πόνου, οι φυσικοθεραπευτές θα πρέπει να βασίζονται στην θεραπεία που αφορά γενικά όλα τα νευροπαθητικά σύνδρομα [175].

Οξύ στάδιο

Στο οξύ στάδιο η θεραπεία εντοπίζεται στην ακινησία και την αντιμετώπιση της αντίθετης πλευράς. Η επιθετική και ενεργητική θεραπεία στο οξύ στάδιο ενδεχομένως να οδηγήσει σε επιδείνωση των συμπτωμάτων [183].

Χρόνιο στάδιο

1. Σε αυτό το στάδιο οι φυσικοθεραπευτές μπορούν να χρησιμοποιήσουν τεχνικές manualtherapy, μάλαξη [175,178] καθώς και τεχνικές κινητοποίησης. Η λεμφική αποσυμφόρηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ώστε να διευκολύνει την μείωση του οιδήματος [175]. Επίσης μπορούν να αντιμετωπιστούν τα επώδυνα σημεία του σώματος με τους ακολούθους κανόνες: Τα πιο περισσότερο επώδυνα σημεία, όπως μπορούν να διακριθούν από την ευαισθησία τους στην ψηλάφηση, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται πρώτα σε σχέση με τα λιγότερο επώδυνα. Επίσης τα πιο κεντρικά και προς τα έσω του σώματος επώδυνα σημεία θα πρέπει να διαχειρίζονται πρώτα σε σχέση με τα πιο περιφερικά και πλευρικά. Η περιοχή με τα περισσότερα επώδυνα σημεία αθροιστικά θα πρέπει επίσης να αντιμετωπίζεται πρώτα και τέλος αν τα επώδυνα σημεία εντοπίζονται σε ένα τόξο, τότε θα πρέπει να αντιμετωπίζουμε πρώτα το επώδυνο σημείο στον μέσο αυτού του τόξου [189].

2. Οι θεραπευτικές ασκήσεις που περιλαμβάνουν ισομετρικές ασκήσεις ενδυνάμωσης θα πρέπει να ακολουθούντα από μια εκπαίδευση ισοτονικών ασκήσεων σε συνδυασμό με προγράμματα αισθητικής απευαισθητοποίησης (ΒΑΘΜΟΣ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ 3Α) [175,183]. Το πρόγραμμα ενδυνάμωσης θα πρέπει να περιέχει ασκήσεις και για τα 4 άκρα καθώς και για τον κορμό. Αυτές οι ασκήσεις μπορούν να γίνουν αρχικά με ελαστικούς ιμάντες (π.χ. Theraband) [190].Τα προγράμματα απευαισθητοποίησης περιλαμβάνουν τον ερεθισμό από διάφορα υλικά και υφάσματα, διαφορετικού βαθμού πίεσης(ήπια ή πιο εν τω βαθύ), δόνηση, επίδεση, θερμά ή ψυχρά επιθέματα. Οι ασκήσεις θα μπορούν να είναι με φόρτιση βάρους(βάδιση η/και μεταφορά κάποιου βάρους), εκπαίδευση αντοχής καθώς και εκτέλεση πιο λειτουργικών ασκήσεων [190]. Όταν το πολύπλοκο περιοχικό σύνδρομο πόνου συμβαίνει στα κάτω άκρα, συστήνεται πρόγραμμα επανεκπαίδευσης βάδισης [189].Τέλος είναι πολύ χρήσιμο για τους ασθενείς αυτούς να δίνονται ασκήσεις τις οποίες θα εκτελούν καθημερινά στο σπίτι [190].

3. Ασκήσεις σε καθρέπτη ή οπτικής ανατροφοδότησης μέσω καθρέπτη (ΒΑΘΜΟΣ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ 3Α). Οι ασκήσεις σε καθρέπτη περιλαμβάνουν την τοποθέτηση και των δυο χεριών σε ένα κουτί στο οποίο υπάρχει καθρέπτης ανάμεσα στα δυο άκρα, και δίνοντας κίνηση και στα δυο χέρια και παρατηρώντας το είδωλο στον καθρέπτη του υγιούς σκέλους. Η μέθοδος αυτή μείωσε την ένταση του πόνου και βελτίωσε την λειτουργικότητα σε ασθενείς με πολύπλοκο περιοχικό σύνδρομο πόνου έπειτα από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο [191]. Επιπλέον σε μια μελέτη παρατηρήθηκε μεγάλη βελτίωση όσον αφορά τον πόνο, στην ομάδα με χρήση καθρέπτη σε σχέση με την ομάδα χωρίς την χρήση του, εκτελώντας την ιδία άσκηση.

4. Η θεραπεία μέσω βαθμιαίας κινητικής ψευδαίσθησης (**Graded Motor Imagery = GMI**) [192,193]. Η θεραπεία αυτή βασίζεται στην αναγνώριση της σύστοιχης πλευράς από τον ασθενή και την ψευδαίσθηση κίνησης του άκρου(εμφανίζονται στον ασθενή φωτογραφίες του άκρου σε διάφορες θέσεις, και θα πρέπει ο ασθενής να κινήσει το άκρο του προς αυτή την κατεύθυνση).Αν και η μέθοδος αυτή έχει δείξει σημαντικά οφέλη χρειάζονται και άλλες μελέτες ώστε να τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα της [178]. Επιπλέον η μέθοδος αυτή μαζί με την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή έχει βρεθεί ότι είναι περισσότερο αποτελεσματική σε σχέση με την φαρμακευτική αγωγή συν παραδοσιακή φυσικοθεραπεία [175] (ΒΑΘΜΟΣ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ 3Α). Παρόλα αυτά μέσω αυτής της μεθόδου μπορεί να μειωθεί ο πόνος σε ασθενείς και βελτιωθεί η λειτουργικότητα τους [192].

5. Ασκήσεις [193].

6. Η χρήση T.E.N.S. βοηθάει στην μείωση του πόνου, ωστόσο χρειάζονται και άλλες μελέτες για να διερευνηθεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα τους [175].

7. Άλλες θεραπείες περιλαμβάνουν τα δινόλουτρα και τα λουτρά αντίθετης θερμοκρασίας [194], την γνωστική συμπεριφοριστική θεραπεία, συμβουλές στον ασθενή, και εκπαίδευση πάνω στην αντιμετώπιση του πόνου και τεχνικές χαλάρωσης [175,178]. Επίσης στις μεθόδους αντιμετώπισης του περιο-

χικού συνδρόμου πόνου ανήκει και ο βελονισμός (ηλεκτροβελονισμος) [175], ο θεραπευτικός υπέρηχος και το kinesio-taping [195].

12. Φυσικοθεραπευτική προσέγγιση στο σύνδρομο χρόνιας κόπωσης

12.1 Γενικά στοιχεία

Το σύνδρομο χρονιάς κόπωσης (Chronic Fatigue Syndrome) δεν αποτελεί μια απλή νόσο άλλα το αποτέλεσμα ενός συνδυασμού παραγόντων και μια ευρύτερη κατηγορία η όποια ορίζεται ως μια ανεξήγητη κόπωση με διάρκεια 6 ή παραπάνω μηνών. Έρευνες έχουν δείξει ότι το σύνδρομο χράνιας κόπωσης συχνά ερεθίζεται από κάποια προηγούμενη ασθένεια και περιορίζει σημαντικά την εργασία, το σχολειό και τις οικογενειακές δραστηριότητες [196].Το σύνδρομο χρόνιας κόπωσης έχει και άλλες ονομασίες όπως σύνδρομο δυσλειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος (Immune Dysfunction Syndrome), χρόνια λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr, μυαλγική εγκεφαλομυελίτιδα καθώς και νευρομυασθένεια [196].

Επιπλέον χαρακτηρίζεται από επικαλυπτόμενα συμπτώματα (περίπου στο 70%) με την ινομυαλγία καθώς έχουν κάποιους κοινούς βιολογικούς παρονομαστές [197]. Πάρα τις ομοιότητες των δυο αυτών συνδρόμων, υπάρχουν και αρκετές διαφορές. Για παράδειγμα, οι διαταραχές στην ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος όπως διαταραχή στο μονοπάτι L της 2-5A συνθετάση/RNαση έχει αποκαλυφθεί στο σύνδρομο χρόνιας κόπωσης άλλα δεν έχουν ανιχνευτεί ποτέ στους ασθενείς με ινομυαλγία. Επιπλέον, δεν υπάρχουν ακόμα επαρκείς αποδείξεις για ομοίους μηχανισμούς πόνου στα δυο αυτά σύνδρομα. Μερικοί ερευνητές, μάλιστα, βρήκαν αποδεδειγμένες διαφορές στην διαδικασία του πόνου. Για παράδειγμα, τα πρότυπα λειτουργικής εγκεφαλικής δραστηριότητας στους ασθενείς με ινομυαλγία είναι αρκετά διαφορετικά σε σχέση με τους ασθενείς με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης [105].

Οι ασθενείς με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης, σε σχέση με τα υγιή άτομα, παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερη διάχυση στο εγκεφαλικό στέλεχος. Οι ασθενείς με ινομυαλγία παρουσίασαν σημαντικά μικρότερα επίπεδα rCBF κατά την διάρκεια ξεκούρασης στον θάλαμο και στον κερκοφόρο πυρήνα. Επιπλέον, η ουσία P βρέθηκε να είναι ανεβασμένη στους ασθενείς με ινομυαλγία που παρουσίαζαν σύνδρομο χρόνιας κόπωσης αλλά όχι στους ασθενείς μόνο με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης. Επομένως, η γνώση όσον αφορά τον πόνο στις περιπτώσεις ινομυαλγίας δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε ασθενείς με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης χωρίς περαιτέρω μελέτη [105].

12.2 Εμφάνιση

Το 2003 το σύνδρομο χρονιάς κόπωσης κυμαίνονταν από 0.007-2.8% στον γενικό ενήλικο πληθυσμό.Το σύνδρομο αυτό είναι περισσότερο συχνό στις γυναίκες, σε ομάδες μειονότητας, σε άτομα χαμηλότερης επαγγελματικής και εκπαιδευτικής κατάστασης. Επίσης είναι περισσότερο συχνό μεταξύ των ηλικιών 29-35, ενώ η διάρκεια του κυμαίνεται από 3 έως 9 χρόνια ενώ,τέλος, είναι λιγότερο σύνηθες σε παιδιά [196].

12.3 Χαρακτηριστικά / Κλινική Εμφάνιση

Τα συνήθη αναφερόμενα συμπτώματα του συνδρόμου χρόνιας κόπωσης είναι η φαρυγγίτιδα, πυρετός, μυϊκός πόνος, γενικευμένος αρθρικός πόνος, παρατεταμένη, εξουθενωτική κόπωση η όποια συνήθως έχει έξαρση έπειτα από ελαχίστη σωματική δραστηριότητα. Επίσης παρατηρείται νευρολογικά διαμεσολαβούμενη υπόταση, διαταραχές ύπνου, γνωσιακές διαταραχές, ευαίσθητα λεμφικά οζίδια [196]. Επιπλέον τα άτομα με σύνδρομο χρονιάς κόπωσης συχνά βιώνουν συμπτώματα όπως ανορεξία, ιλίγγους, νυχτερινές εφιδρώσεις, ζαλάδες καθώς και μειωμένη αντοχή σε φαρμακευτικά σκευάσματα που επηρεάζουν το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα [198].

12.4 Διαγνωστικοί έλεγχοι

Δεν υπάρχει κάποιος συγκεκριμένος έλεγχος για την αναγνώριση του συνδρόμου χρόνιας κόπωσης. Σε μια έρευνα αναφέρεται ότι οι ασθενείς με σύνδρομο χρονιάς κόπωσης εκδηλώνουν μη φυσιολογικές συγκεντρώσεις λευκοκυττάρων στο αίμα καθώς και μη φυσιολογικά ευρήματα κατά τις μαγνητικές τομογραφίες στον εγκέφαλο. Ο Goodman αναφέρει ότι οι ιατροί αποκλείουν άλλες διαγνώσεις και χρησιμοποιούν τα κριτήρια του Κέντρου Έλέγχου Ασθενειών (Centers Of Disease Control And Prevention) ώστε να προσδιορίσουν αν κάποιο άτομο έχει σύνδρομο χρονιάς κόπωσης. Τα κριτήρια αυτά είναι:

1. Κλινικά αξιολογήσιμη, ανεξήγητα επίμονη ή επαναλαμβανόμενη χρόνια κόπωση η όποια μπορεί να είναι κάποια από τα παρακάτω:

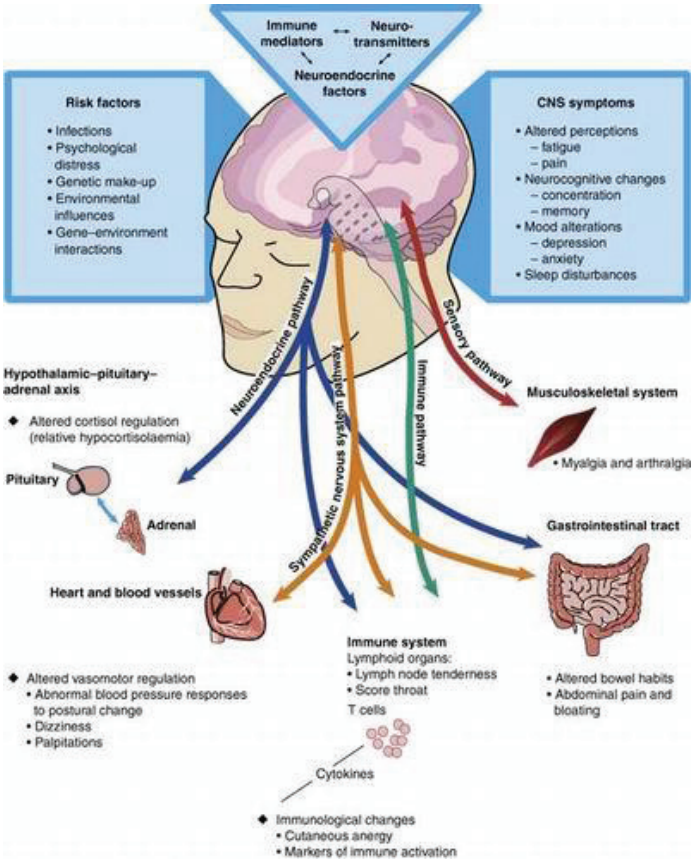
a. Καινούρια ή ξεκάθαρη έναρξη της.
b. Δεν αποτελεί το αποτέλεσμα μια συνεχούς προσπάθειας.
c. Δεν ανακουφίζεται ουσιαστικά μετά από ανάπαυση.
d. Έχει ως αποτέλεσμα σε ουσιώδη μείωση των προηγούμενων επιπέδων επαγγελματικών, εκπαιδευτών, κοινωνικών και προσωπικών δραστηριοτήτων.

2. Η ταυτόχρονη ύπαρξη σε 4 από τα παρακάτω συμπτώματα:

a. Σημαντική διαταραχή συγκέντρωσης και της πρόσφατης μνήμης.
b. Φαρυγγίτιδα.
c. Ευαίσθητα λεμφικά οζίδια.
d. Μυϊκός πόνος.
e. Αρθραλγίες σε πολλαπλές αρθρώσεις χωρίς πρήξιμο ή ερυθρότητα.
f. Πονοκέφαλοι με καινούριο τύπο, πρότυπο και σοβαρότητα.
g. Διαταραχές ύπνου.

Πίν. 12-1. Εμπλοκή συστημάτων ως αιτία εμφάνισης συνδρόμου χρόνιας κόπωσης. (Τροποποιημένος από Oktayoglu et al.) [200].

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	• Τα συμπτώματα που αναφέρονται από ασθενείς με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης περιλαμβάνουν κόπωση, διαταραχή συγκέντρωσης, προσοχής, μνήμης καθώς και πονοκεφάλους • Μείωση της ποσότητας της φαιάς ουσίας λέγω της μείωσης της δραστηριότητας • Βλάβη στην λευκή ουσία των ασθενών με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης • Μείωση της υπέρ-ρύθμισης υποδοχέων σεροτονίνης η οποία παρατηρείται περισσότερο στον ιππόκαμπο
ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	• Οι ερευνητές έχουν αναφέρει διαταραχές του άξονα υποθάλαμου- υπόφυσης –επινεφριδίων, μεταβολής στην σημαντική αντίδραση έπειτα από φόρτιση • Μείωση του μεγέθους του αδένα των επινεφριδίων πάνω από 50%
ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	• Αύξηση του αριθμού των δεικτών CD20 και CD19 των Β κυττάρων • Ανεπάρκεια κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος σε ασθενείς με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης. Φαίνεται να είναι μειωμένος ο παράγοντας TGF-B1. Ο παράγοντας αυτός φαίνεται να είναι μια αντιφλεγμονώδη κυτοκίνη και η μείωση της μεταγραφής αυτής της πρωτεΐνης ενδεχομένως να αυξάνει την πιθανότητα φλεγμονής



Εικ. 12-1. Στην εικόνα παρουσιάζονται οι παράγοντες κινδύνου, τα συμπτώματα και οι αλληλεπιδράσεις με τα διάφορα συστήματα κατά το σύνδρομο χρόνιας κόπωσης [201].

h. Δυσφορία μετά από προσπάθεια η οποία να διαρκεί για παραπάνω από 24 ώρες [196].

Επιπλέον, έχουν βρεθεί 16 γενετικές διαταραχές γονιδίων σε άτομα με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης, μερικά από αυτά συνδεδεμένα με την άμυνα και την ανοσία του οργανισμού, ωστόσο, χρειάζονται περισσότερες μελέτες ώστε να προσδιοριστεί ο τρόπος οπού η έκφραση γονιδίων μπορεί να επηρεάζει τα άτομα με σύνδρομο χρονιάς κόπωσης [199].

12.5 Αιτιολογία εμφάνισης

Το σύνδρομο χρονιάς κόπωσης εμπλέκει αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ρυθμιστικών συστημάτων και φαίνεται να εμπλέκει το ΚΝΣ, το ανοσοποιητικό

σύστημα και ορμονικό ρυθμιστικό σύστημα. Η αιτιολογία,λοιπόν, και η παθογένεση του συνδρόμου πιστεύεται να είναι πολυπαραγοντική [198].

Άλλες αιτίες οι οποίες μπορούν να συμβάλλουν στην ανάπτυξη του συνδρόμου χρόνιας κόπωσης είναι κάποιες αλλαγές στην προσωπικότητα των ατόμων όπως είναι κάποια χαρακτηριστικά της προσωπικότητας του (αστάθεια χαρακτήρα, άγχος, επιθετικότητα, εσωστρέφεια) άλλα και αλλαγές στον τρόπο ζωής (καμία δραστηριότητα κατά την παιδική ηλικία ή μετά από λοιμώδη μονονοπυρήνωση, οξεία σωματική ή ψυχολογική φόρτιση, ή σοβαρά γεγονότα στη ζωή ενός άτομου όπως είναι η απώλεια εργασίας ή κάποιου αγαπημένου προσώπου) [196].

Ο πόνος είναι εμφανώς αυξημένος στα άτομα με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης. Πάνω από το 94% αντιμετωπίζουν μυϊκό πόνο, 84% έχουν πόνο στις αρθρώσεις ενώ πάνω από 80% παρουσιάζουν πονοκεφάλους. Μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι ο πόνος σε αυτούς τους ασθενείς συνδέεται με αυξημένα επίπεδα αναπηρίας(202).

12.6 Κατανόηση του πόνου σε ασθενεις με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης

12.6.1 Μυοσκελετική πηγή αλγοαισθητικότητας

Η υπερκινητικότητα των αρθρώσεων συχνά χαρακτηρίζεται από διαταραχή στον έλεγχο κίνησης στο τελικό εύρος των κινήσεων, γεγονός που ενδεχομένως να οδηγεί σε επαναλαμβανόμενους μικροτραυματισμούς και διάχυτο μυοσκελετικό πόνο στους υπερκινητικούς ασθενείς. Αν και η πλειοψηφία των ασθενών με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης (58.8%) εκπληρώνουν τα κριτήρια για σύνδρομο υπερκινητικότητας στις αρθρώσεις,δεν υπάρχει ωστόσο σχέση μεταξύ μυοσκελετικού πόνου και αρθρικής υπερκινητικότητας στους ασθενείς με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης. Επίσης δομικές ανωμαλίες στις αρθρώσεις και του μύες των ασθενών αυτών δεν έχουν αναγνωριστεί συνεχώς. Οι ερευνητές λοιπόν καταλήγουν ότι δεν υπάρχουν αποδείξεις που να δείχνουν ότι οι περιφερικοί μυοσκελετικοί παράγοντες ευθύνονται για τον πόνο στους ασθενείς με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης [202].

12.6.2 Αζωτούχο και οξειδωτικό στρες

Το νιτρικό οξύ (NO) παίζει πολύπλοκο ρόλο στην διαδικασία της αλγοαισθητικότητας. Αν και υπάρχουν κάποιες αποδείξεις σχετικά με τα ωφέλιμα αποτελέσματα της απελευθέρωσης μικρών ποσοτήτων NO κατά την διάρκεια της αναχαίτισης των αλγοαισθητικών μονοπατιών, η υπερβολική ποσότητα NO οδηγεί σε κεντρική ευαισθητοποίηση. Επίσης όσον άφορα το οξειδωτικό στρες, βρέθηκε σε μια έρευνα,να είναι σε υψηλά επίπεδα σε ασθενείς με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης σε σχέση με την υγιή ομάδα [202].

12.6.3 Δυσλειτουργία ενδογενούς αναλγησίας

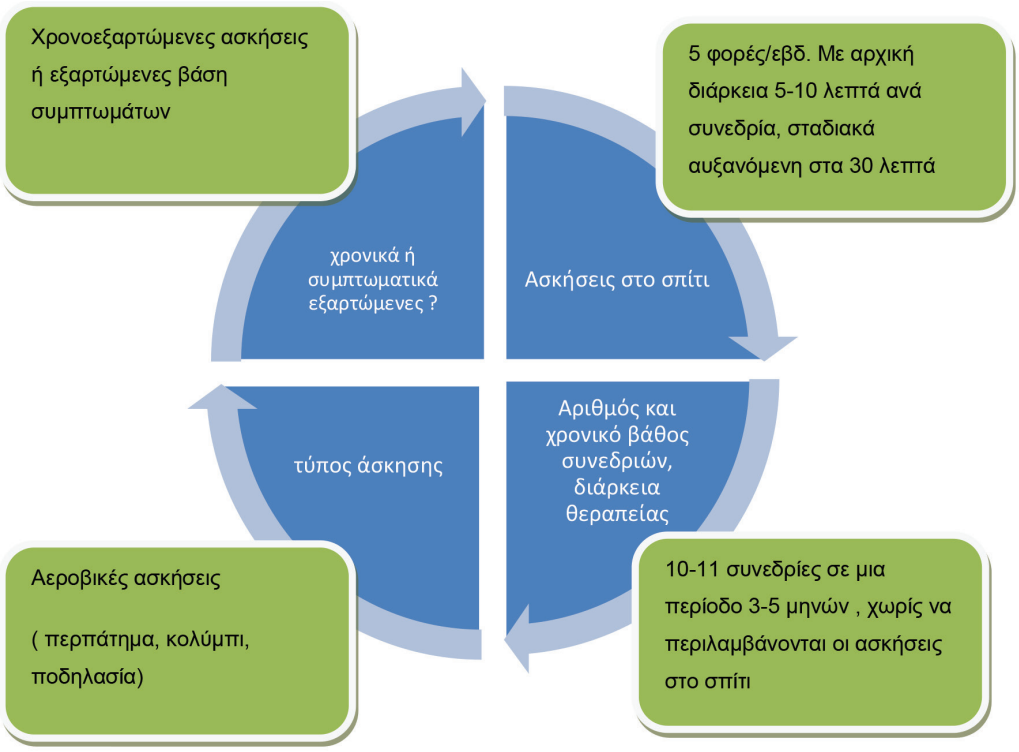
Η δυσλειτουργία της ενδογενούς αναλγησίας στους ασθενείς με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης ενδεχομένως να οφείλεται, εν μέρει, σε διαταραχές των επιπέδων σεροτονίνης. Η άσκηση στα υγιή άτομα ενεργοποιεί την ενδογενή αναλγησία, κάτι το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση στο κατώφλι του πόνου κατά την διάρκεια 40 λεπτών άσκησης και άνω. Ο μηχανισμός αυτός οφείλεται στην απελευθέρωση ενδογενών οπιούχων και την ενεργοποίηση του μηχανισμού αναχαίτισης αλγοαισθητικότητας στο σπονδυλικό επίπεδο. Αντίθετα η άσκηση σε ασθενείς με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης δεν ενεργοποιεί την ενδογενή αναλγησία, μειώνοντας ταυτόχρονα το κατώφλι του πόνου. Πράγματι οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν μεγαλύτερο πόνο αμέσως μετά και 24 ώρες έπειτα από την εκτέλεση μιας συνεδρίας ασκήσεων σε υπομέγιστο επίπεδο [202].

12.7 Φυσικοθεραπευτική αντιμετώπιση

Η φυσιοθεραπευτική αντιμετώπιση ξεκάνει με την αξιολόγηση της τρέχουσας κατάστασης υγείας του ασθενή διερευνώντας τυχόν σημάδια έλλειψης φυσικής κατάστασης. Αν όντως υπάρχουν τέτοια σημάδια, ο Goodman προτείνει την έναρξη ενός προγράμματος ενδυνάμωσης και στην συνέχεια την εξέλιξη σε δραστηριότητες που ελέγχουν το καρδιοαγγειακό σύστημα. Η φυσιοθεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης εστιάζεται στην εξέλιξη μιας ήπιας δραστηριότητας σε ένα πρόγραμμα συνεχής άσκησης διάρκειας 30 λεπτών κατά την διάρκεια υποχώρησης των συμπτωμάτων. Το πρόγραμμα θα πρέπει να εστιάζεται σε ήπιες, βαθμιαίες ασκήσεις καθώς και ασκήσεις ευλυγισίας που θα πρέπει να ελέγχονται συνεχώς. Ο Goodman προτείνει τον έλεγχο των ζωτικών σημείων αξιολογώντας τα επίπεδα κόπωσης χρησιμοποιώντας μια κλίμακα 5 βαθμών κατά την διάρκεια των ασκήσεων. Η εκπαίδευση όσον άφορα το σύνδρομο, η σημασία της άσκησης και ο τρόπος που το κάθε άτομο θα κανονίζει τον ρυθμό των καθημερινών δραστηριοτήτων ώστε να αποφεύγει την κόπωση και τις υποτροπές αποτελεί παράγοντα κλειδί για την διαχείριση του συνδρόμου χρονιάς κόπωσης(196). Όπως επισημαίνεται από μια μελέτη είναι σημαντικό οι φυσικοθεραπευτές να εκπαιδεύονται στον τρόπο με τον οποίο θα μεταφέρουν την διαχείριση του πόνου και του προγράμματος ασκήσεων σε αυτά τα άτομα [199].

Βαθμιαίο πρόγραμμα ασκήσεων – (Graded Exercise Therapy)

Οι φυσικοθεραπευτές θα πρέπει να ενσωματώνουν ένα βαθμιαίο πρόγραμμα ασκήσεων για τους ασθενείς με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης, χρησιμοποιώντας αρχές της γνωσιακής συμπεριφοριστικής θεραπείας. Η γνωσιακή συμπεριφοριστική θεραπεία απαρτίζεται από μια ψυχολογική και σωματική προ-



Εικ. 12-2. Σύνοψη των θεραπευτικών ασκήσεων για τους ασθενείς με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης. *(Τροποποιημένη από Deborah Van Cauwenbergh et al.) [205].*

σέγγιση που στοχεύει στην βοήθεια των ατόμων στο να επαναξιολογήσουν τις αρχές που σχετίζονται με την ασθένεια τους και στο να προσαρμόζουν τις σκέψεις και τις συμπεριφορές τους έτσι ώστε να προαχθεί η ανάρρωση τους. Ωστόσο η προσέγγιση με το βαθμιαίο πρόγραμμα ασκήσεων, συμβουλεύει τους ασθενείς να συνεχίζουν να ασκούνται με την ιδία ένταση ακόμα και αν προκαλούνται συμπτώματα εξ αιτίας των ασκήσεων. Αντίθετα, υπάρχουν μερικές αποδείξεις για δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος στους ασθενείς με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης, και πρόσφατες έρευνες έδειξαν περαιτέρω διαταραχή ρύθμισης του ανοσοποιητικού συστήματος, ως αντίδραση σε έντονες ασκήσεις, οδηγώντας σε αύξηση της κόπωσης και του μυοσκελετικού πόνου [203].

Επομένως, υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις οι όποιες υποστηρίζουν την χρήση βαθμιαίων προγραμμάτων άσκησης για τους ασθενείς με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης. Οι παλαιότερες προσεγγίσεις όσον αφορά το βαθμιαίο πρόγραμμα ασκήσεων, συμβούλευαν τους ασθενείς να συνεχίζουν να ασκούνται με την ίδια ένταση ακόμα και όταν προκαλούνταν συμπτώματα εξαιτίας της άσκησης. Το γεγονός αυτό οδηγούσε σε έξαρση των συμπτωμάτων. Τελευταία όμως, το βαθμιαίο πρόγραμμα ασκήσεων σε ασθενείς με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης, μπορεί να εφαρμοστεί με ασφάλεια χωρίς ανεπιθύμητα αποτελέσματα στο ανοσοποιητικό σύστημα. Προκειμένου να επιτευχθούν αυτοί οι στόχοι, είναι σημαντική η εφαρμογή ασκήσεων με ένταση και διάρκεια η όποια να μην υπερβαίνει τις τρέχουσες σωματικές ικανότητες του ασθενή [203].

Η θεραπεία βαθμιαίας άσκησης (Graded Exercise Therapy) έχει αποδειχτεί να είναι περισσότερο αποτελεσματική επιλογή από ότι οι διατατικές ασκήσεις και οι ασκήσεις χαλάρωσης για τα άτομα με σύνδρομο χρόνιου πόνου [196].

Μια μελέτη του 2011 αξιολογησε την αποτελεσματικότατης λήψης ειδικής ιατρικής φροντίδας μονό ή προσαρμοστικές ρυθμικές ασκήσεις με εναλλαγές με ανάπαυση (Pacing Therapy), γνωσιακή συμπεριφοριστική θεραπεία, ή βαθμιαίες ασκήσεις. Τα επίπεδα κόπωσης μειώθηκαν και η σωματική λειτουργιά βελτιώθηκαν στις τυχαιοποιημένες ομάδες οι οποίες υποβλήθηκαν σε βαθμιαίες ασκήσεις και σε γνωσιακή συμπεριφοριστική θεραπείας συνδυασμό με την ειδική ιατρική φροντίδα [204].

Από παλιότερα άρθρα προτείνεται ότι η μέτριας έντασης αεροβική εκπαίδευση (γρήγορο βάδισμα), για μια περίοδο 30 λεπτών, 3 φόρες την εβδομάδα, μπορεί να έχει αποτέλεσμα στην βελτίωση της υγείας, της ποιότητας ζωής των ασθενών με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης χωρίς διαταραχές στην λειτουργικότητα τους. Οι ασθενείς αυτοί είναι ικανοί να εκτελέσουν ήπιες προς μέτριου βαθμού ασκήσεις (40% VO_2 max) χωρίς να εκδηλώνονται συμπτώματα [205].

Συμφώνα με μια έρευνα του 2012, συμπεραίνεται ότι η αεροβική δραστηριότητα αποτελεί το πιο κατάλληλο μέσο άσκησης για τα άτομα με σύνδρομο χρό-

νιας κόπωσης. Ιδιαίτερα συστήνεται το περπάτημα, άλλα θα πρέπει να ενθαρρύνεται το κολύμπι καθώς και η ποδηλασία. Επιπλέον, οι ασκήσεις ενδυνάμωσης, ισορροπίας καθώς και οι τεχνικές χαλάρωσης μπορούν να προστεθούν στο πρωτόκολλο αεροβικής άσκησης, άλλα από μόνες τους αυτές οι θεραπευτικές προσεγγίσεις δεν είναι αποτελεσματικές για τα άτομα με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης [205].

Η μελέτη των Nijs et al. πάνω στην βιβλιογραφία και τις αναφορές για το σύνδρομο χρόνιας κόπωσης, δείχνει ότι συγκριτικά με την συμπτώματο-εξαρτωμένη προσέγγιση, μια χρονοεξαρτώμενη προσέγγιση στην θεραπεία των ατόμων με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης παρουσιάζει μεγαλύτερα πλεονεκτήματα και βελτιώσεις όσον άφορα την κόπωση και την σωματική λειτουργιά. Επιπλέον, 4 μελέτες στις όποιες εφαρμόστηκε μια συμπτώματο-εξαρτωμένη προσέγγιση, έδειξαν θετικά αποτελέσματα δείχνοντας ότι και αυτή η προσέγγιση είναι επίσης αποτελεσματική για αυτούς τους ασθενείς. Οι θεραπευτικές ασκήσεις για τους ασθενείς με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης θα πρέπει να αποτελείται από 10-11 συνεδρίες σε ένα διευρυμένο διάστημα 4-5 μηνών. Επιπλέον, οι ασθενείς αυτοί θα μπορούσαν να εκτελούν ασκήσεις στο σπίτι 5 φόρες την εβδομάδα με μια αρχική διάρκεια της τάξης των 5-15 λεπτών, η όποια μπορεί σταδιακά να αυξηθεί έως τα 30 λεπτά. Η ένταση των ασκήσεων θα μπορεί να προσδιοριστεί ανάλογα με τον καρδιακό ρυθμό του κάθε ασθενή έτσι ώστε να αποφεύγεται η έξαρση των συμπτωμάτων [205].

Τεχνικές Manual Therapy

Οι εκπαιδευμένοι θεραπευτές τεχνικών manual therapy είναι ικανοί να διακρίνουν ένα τοπικό από ένα κεντρικό πρόβλημα πόνου, ακόμα και σε μια πολύπλοκη διαταραχή όπως είναι το σύνδρομο χρόνιας κόπωσης. Στις περιπτώσεις αυτές η εφαρμογή τεχνικών manual therapy ενδείκνυνται, άλλα θα πρέπει να προσαρμόζονται στο ήδη μειωμένο κατώφλι πόνου. Στρατηγικές συμπεριφοριστικής αντιμετώπισης άλλα και η εκπαίδευση της νευροφυσιολογίας του πόνου ενδείκνυνται επίσης [206].

Ψυχολογική διαχείρηση

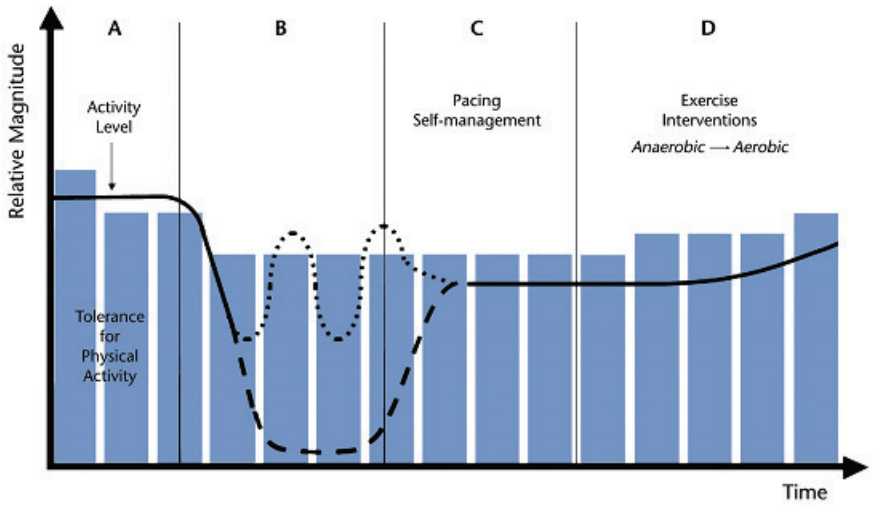
Η γνωσιακή συμπεριφοριστική θεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί για την διαχείριση του συνδρόμου χρόνιας κόπωσης, ιδιαίτερα όσον άφορα την μείωση της κόπωσης και του πόνου. Η γνωσιακή συμπεριφοριστική θεραπεία είναι μια από τις λίγες μη φαρμακολογικές τεχνικές διαχείρισης που συστήνονται για τα άτομα με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης, τεχνική που όμως έχει ανάμεικτα αποτελέσματα [199]. Όταν ένα άτομο αντιμετωπίζει βιώνει υψηλή επίπεδα πόνου, ο Marshall προτείνει ότι οι άλλες στρατηγικές αντιμετώπισης μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό καθώς η γνωσιακή συμπεριφοριστική αντιμετώπιση σκοπεύει πιο ειδικά στην διαχείριση των επιπέδων κόπωσης. Η μέθοδος αυτή αποτελεί μια εξατομικευμένη προσέγγιση προς την πλευρά του ασθενή, και προσπαθεί να ανακαλεί τι είδους συμπεριφορές και σκέψεις προκαλούν τα συμπτώματα του συνδρόμου χρόνιας κόπωσης. Η γνωσιακή συμπεριφοριστική θεραπεία εμπλέκει και την εκπαίδευση των στρατηγικών αντιμετώπισης καθώς και την έναρξη ενός καθημερινού προγράμματος ξεκούρασης και δραστηριότητας έτσι ώστε να διευθετηθούν τα επίπεδα κόπωσης και να βελτιστοποιηθεί η λειτουργικότητα του άτομου [200].

Οι Roberts et al. βρήκαν ότι τα άτομα με υπερκορτιζολαιμία και σύνδρομο χρόνιας κόπωσης δεν ανταποκρίνονται το ίδιο καλά όπως άλλα άτομα μετά από 12-15 συνεδρίες γνωσιακής συμπεριφοριστικής θεραπείας. Η έρευνα αυτή διερεύνησε αν τα άτομα αυτά απαιτούν μεγαλύτερη διάρκεια συνεδρίας ή έναν συνδυασμό θεραπειών συμπεριλαμβανόμενου της λήψης υδροκορτιζόνης. Χρειάζονται ωστόσο περισσότερες μελέτες ώστε να δοθούν απαντήσεις πάνω σε αυτά τα ερωτήματα [207].

Επιπλέον η γνωσιακή συμπεριφοριστική θεραπεία έχει δείξει να είναι αποτελεσματική στην βελτίωση της κατάστασης της υγείας καθώς και της κόπωσης σε ασθενείς με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης. Σε μια μελέτη βρέθηκε ότι η γνωσιακή συμπεριφοριστική θεραπεία είναι ικανή να βελτιώσει την σοβαρότητα του πόνου στα άτομα με το σύνδρομο αυτό, αν και δεν δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στον πόνο από το πρωτόκολλο αντιμετώπισης. Το γεγονός αυτό είναι αξιοσημείωτο για μια παρέμβαση που πρωταρχικό στόχο είχε την μείωση της κόπωσης και την βελτίωση της λειτουργικότητας. Οι αλλαγές στην σωματική δραστηριότητα και στα αρνητικά συναισθήματα ή ακόμα και οι αλλαγές όσον άφορα την αντίληψη του σώματος δεν εξήγησαν την μείωση της σοβαρότητας του πόνου σε σχέση με την γνωσιακή συμπεριφοριστική θεραπεία. Αντίθετα η μείωση της σοβαρότητας του πόνου συνδέθηκε με την βελτίωση του επιπέδου κόπωσης σε αυτούς τους ασθενείς. Αυτό σημαίνει ότι η γνωσιακή συμπεριφοριστική θεραπεία είναι άμεσα συνδεδεμένη με την χρονιά κόπωση [202].

Τεχνικές αυτοδιαχείρησης

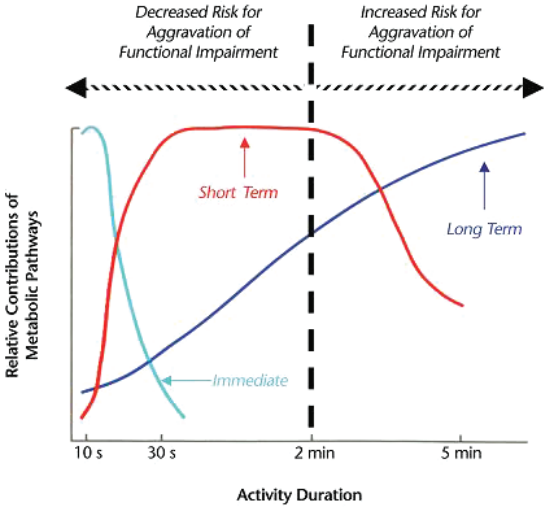
Ο “βηματισμός” (**pacing**) αποτελεί μια στρατηγική οπού οι ασθενείς ενθαρρύνονται να κατορθώσουν την κατάλληλη ισορροπία μεταξύ δραστηριότητας και ξεκούρασης έτσι ώστε να αποφύγουν τυχόν εξάρσεις των συμπτωμάτων καθώς και την θέσπιση ρεαλιστικών στόχων για την αύξηση της δραστηριότητας. Αποτελεί μια παραλλαγή της γνωσιακής συμπεριφοριστικής θεραπείας. Αυτή η στρατηγική διαχείρισης ενεργείας εμπλέκει την αποφυγή δραστηριοτήτων σε βαθμό που προκαλούν εξάρσεις των συμπτωμάτων, μαζί με περιόδους ανάπαυσης. Σε αντίθεση με την γνωσιακή συμπεριφοριστική θεραπεία η μέθοδος pacing λαμβάνει υπόψη τις διακυμάνσεις των συμπτωμάτων ως προς την σοβαρότητα τους καθώς και την καθυστερημένη ανάρρωση έπειτα από την εφαρμογή ασκήσεων που τυπικά συμβαίνει στους ασθενείς με σύνδρομο χρόνιας



Εικ. 12-3. Θεμελιώδες μοντέλο για την κλινική διαχείριση των ατόμων με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης/μυαλγικής εγκεφαλομυελίτιδας [208].

κόπωσης. Η προσέγγιση αυτή είναι συνακόλουθη με τις πρόσφατες παρατηρήσεις σχετικά με την αλληλεπίδραση της δυσλειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος, της σωματικής δραστηριότητας και του μυοσκελετικού πόνου σε αυτούς τους ασθενείς. Ο πρώτος στόχος της προσέγγισης αυτής είναι να μπορεί ο ασθενής να διαχειρίζεται τις καθημερινές δραστηριότητες του κατά τρόπο που να μην παρουσιάζονται διακυμάνσεις στα συμπτώματα του (φάση σταθεροποίησης). Έπειτα ο φυσικοθεραπευτής μπορεί να ενσωματώνει βαθμιαία προγράμματα ασκήσεων (φάση εξέλιξης). Κατά την διάρκεια της φάσης εξέλιξης, χρησιμοποιούνται οι ίδιες τεχνικές της μεθόδου **Pacing** ώστε να εξελίξουν το επίπεδο ασκήσεων και δραστηριότητας. Για να αποφευχθεί η υπερδραστηριότητα των ασθενών πέρα από τα όρια τους, μπορεί να ελεγχθεί η ένταση των ασκήσεων μέσω του έλεγχου του καρδιακού ρυθμού. Αυτό το είδος βαθμιαίων ασκήσεων έχει βρεθεί να είναι καλύτερο από ότι οι διατατικές ασκήσεις ή τις ασκήσεις χαλάρωσης σε ασθενείς με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης [206].

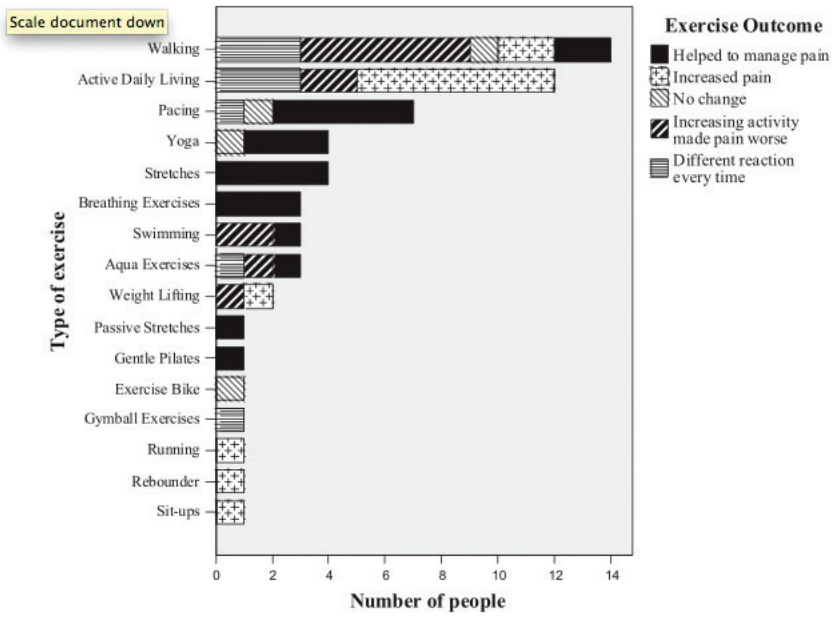
Στην Εικόνα 12-3 παρατηρουμε: **A)** Η πρώτη εμφάνιση συμπτωμάτων στα άτομα με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης/μυαλγική εγκεφαλομυελίτιδα υποθετικά συμβαίνει όταν η ένταση της σωματικής άσκησης (συνεχής γραμμή) υπερβαίνει τα όρια της σωματικής δραστηριότητας του ατόμου (μπάρες). **B)** Ως αντίδραση στα συμπτώματα, τα άτομα με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης προσαρμόζουν την συμπεριφορά τους αποφεύγοντας την δραστηριότητα και τα συμπτώματα (διακεκομμένη γραμμή) ή έχουν διακυμάνσεις στα συμπτώματα και την δραστηριότητα τους (κουκίδες). **C)** Η έναρξη ενός προγράμματος αυτοδιαχείρισης με εναλλαγές μεταξύ άσκησης και ξεκούρασης *(Pacing)* έχει υποτεθεί ότι σταθεροποιεί το επίπεδο δραστηριότητας στα πλαίσια της αντοχής για σωματική δραστηριότητα, όπως μπορεί να μας



Εικ. 12-4. Υποθετική σχέση μεταξύ διάρκειας λειτουργικής δραστηριότητας, μονοπατιών μεταβολικής ενεργείας και λειτουργικών διαταραχών σε άτομα με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης/ μυαλγικής εγκεφαλομυελίτιδα [208].

δείξει ο καρδιακός ρυθμός του ασθενή, κάτω από το κατώφλι αναερόβιας άσκησης. **D)** Αφού σταθεροποιηθούν τα συμπτώματα και η λειτουργικότητα, η εξέλιξη των αναερόβιων ασκήσεων σε βαθμιαία αερόβιες ασκήσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν έτσι ώστε να αυξήσουν την αντοχή για περαιτέρω σωματική δραστηριότητα [208].

Ο Marshall δήλωσε στην μελέτη του, ότι τα άτομα με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης ανέφεραν ότι προσπάθησαν τα διαχειριστούν τα συμπτώματα τους επιπρόσθετα με φυσικοθεραπεία ή άλλες εναλλακτικές θεραπείες. Οι ασκήσεις **self-pacing**, οι διατάσεις, οι ασκήσεις αναπνοής και οι ασκήσεις yoga ήταν ανάμεσα στις δραστηριότητες που ανέφεραν, με τις ασκήσεις διατάσεων και αναπνοής να έχουν καλυτέρα αποτελέσματα για την διαχείριση του πό-



Εικ. 12-5. Τύποι ασκήσεων οι όποιου χρησιμοποιήθηκαν για την ανακούφιση ασθενών σύνδρομο χρόνιας κόπωσης [199].

νου, όπως φαίνεται στην Εικόνα 12-5.

Στην Εικόνα 12-4 παρατηρούμε ότι το άμεσο ενεργειακό σύστημα τριφωσφορικής αδενοειδής (ATP) (γαλαζοπράσινη γραμμή) και το βραχυπρόθεσμο αναερόβιο ενεργειακό σύστημα (κόκκινη γραμμή) κυριαρχούν κατά την διάρκεια των πρώτων δυο λεπτών δραστηριότητας. Οι δραστηριότητας που έχουν διάρκεια πάνω από 2 λεπτά χαρακτηρίζονται από ραγδαία μείωση παροχών από αυτά τα δυο βραχυπρόθεσμα ενεργειακά συστήματα και από εκθετική αύξηση από το μακροπρόθεσμο αερόβιο ενεργειακό συστήματα (μπλε γραμμή). Έχει υποτεθεί ότι οι δραστηριότητες για πάνω από 2 λεπτά επιδεινώνουν τα συμπτώματα και τα λειτουργικά ελλείμματα σε ασθενείς με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης λόγω της διαταραχής στο αερόβιο σύστημα [208].

Στην Εικόνα 12-5 μελετήθηκαν οι τύποι ασκήσεων που χρησιμοποιήθηκαν για την ανακούφιση ασθενών σύνδρομο χρόνιας κόπωσης.

13. Χρόνιος αυχενικός πόνος

13.1 Γενικά στοιχεία

Ο αυχενικός πόνος αποτελεί σύνηθες πρόβλημα υγείας παγκοσμίως προκαλώντας αναπηρία ως ένα βαθμό, όπου μέχρι και 70% των ατόμων έχουν βιώσει ένα επεισόδιο κατά την διάρκεια της ζωής τους. Η εμφάνιση του χρόνιου αυχενικού πόνου είναι συνεχώς αυξανόμένη με αντίκτυπο στην κοινωνικό-οικονομική επιβάρυνση. Μια καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας όσον αφορά τον χρόνιο αυχενικό πόνο ίσως να είναι ωφέλιμη για την βελτιστοποίηση των θεραπευτικών επιλογών και με αυτόν τον τρόπο να προκύψει μείωση του κοινωνικοοικονομικού κόστους [209].

Ο αυχενικός πόνος βρίσκεται στην τέταρτη θέση ως παράγοντας πρόκλησης αναπηρίας και επηρεάζει το 30-50% του γενικού πληθυσμού, με πολύ μεγαλύτερη εμφάνιση ανάμεσα στα άτομα με επαγγέλματα υψηλού κίνδυνου. Για παράδειγμα, το 63% των εργαζομένων σε γραφεία, αναφέρουν τουλάχιστον ένα επεισόδιο αυχενικού πόνου, με το 14% να αναφέρει σημαντικό περιορισμό δραστηριοτήτων. Οι περισσότεροι οι οποίοι βιώνουν ένα οξύ επεισόδιο αυχενικού πόνου, αναφέρουν είτε επίμονη (37%), είτε επαναλαμβανόμενα (23%) είτε επιδείνωση (10%) των συμπτωμάτων στους 12 μήνες [210].

13.2 Ορισμός / Περιγραφή

Η Διεθνής Ένωση για τη Μελέτη του Πόνου (IASP) ανάμεσα στις ταξινομήσεις σχετικά με τον χρόνιο πόνο, ορίζει τον αυχενικό σπονδυλικό πόνο ως τον πόνο ο οποίος γίνεται αντιληπτός στην οπίσθια επιφάνεια της σπονδυλικής στήλης, από την άνω αυχενική γραμμή μέχρι την πρώτη θωρακική ακανθώδη απόφυση.

Η ομάδα εργασιών για την δεκαετία 2000-2010 για τα οστά και τις αρθρώσεις (The Bone And Joint Decade 2000-2010), όσον αφορά τον αυχενικό πόνο, τον περιγράφει ως τον πόνο ο οποίος βρίσκεται στην ανατομική περιοχή του αυχένα με ή χωρίς αντανάκλαση στο κεφάλι, στον κορμό και τα άνω άκρα (Guzman et al, 2008). Περιγράφει την οπίσθια αυχενική περιοχή από την άνω αυχενική γραμμή μέχρι την ωμοπλάτη και την πλάγια περιοχή μέχρι το άνω όριο κατά μήκος της κλείδας και του στέρνου [211]. Ο χρόνιος πόνος περιγράφεται ως μια διάχυτη αίσθηση με υπεραλγησία του δέρματος, των μυών και των συνδέσμων κατά την ψηλάφηση καθώς και κατά τις



Εικ. 13-1. Ψυχολογικοί, σωματικοί και νευροφυσιολογικοί παράγοντες κινδύνου για τον χρόνιο αυχενικό πόνο. *(Τροποποιημένη από Bahar Shahidi et al) [210].*

παθητικές και ενεργητικές κινήσεις του αυχένα και της ωμικής ζώνης (Ylinen 2007).

Σε νευροφυσιολογικό επίπεδο, πρόσφατες αποδείξεις έχουν δείξει αλλαγές στην διαδικασία του πόνου που έχει σαν αποτέλεσμα σε τοπική και διάχυτη υπερευαισθησία σε μηχανικά ερεθίσματα στα άτομα με αυχενικό πόνο σε σχέση με τα άτομα χωρίς αυχενικό πόνο. Ο έλεγχος αναχαίτισης επώδυνων ερεθισμάτων θεωρείται να έχει διαταραχτεί στα άτομα με χρόνιο πόνο σε σχέση με τα υγιή άτομα. Ωστόσο ακόμα δεν είναι γνωστό αν αυτές οι αλλαγές στους μηχανισμούς αναχαίτισης παρουσιαστήκαν πριν ή ως αποτέλεσμα του επιμόνου πόνου [210].

Σε μια μελέτη του 2015 [210], οι παράγοντες κίνδυνου κατηγοριοποιήθηκαν σε ψυχολογικούς,σωματικούς και νευροφυσιολογικούς όπως μας δείχνει η Εικόνα 13-1.

Ο χρόνιος αυχενικός πόνος αποτελεί μια συνηθισμένη ασθένεια στον γενικό πληθυσμό καθώς και στους εργαζομένους.Μπορεί να συμβεί έναν χρόνο μετά από το αρχικό επεισόδιο και έχει βρεθεί μεταξύ 60 και 80% στον εργαζόμενο πληθυσμό. Η εμφάνιση χρόνιου αυχενικού πόνου είναι μεγαλύτερη στον γυναικείο πληθυσμό (15%) από ότι στους άντρες (9%). Οι γυναίκες παρουσιάζουν την μεγαλύτερη εμφάνιση στην ηλικία των 45 και οι άντρες στην ηλικία των 60 [212]. Ο Fever et al. βρήκε επίσης ότι ο χρόνιος αυχενικός πόνος εμφανίζεται περισσότερο στις γυναίκες.

13.3 Ανατομικά στοιχεία

Η αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης και οι αντίστοιχοι μύες δεν έχουν μόνο τον ρόλο να σταθεροποιούν και να ισορροπούν το κεφάλι, αλλά επίσης είναι εκτεθειμένοι σε μια συνεχή έλξη από τα άνω άκρα που κρέμονται από αυτήν. Οι μυς του ώμου και του αυχένα δραστηριοποιούνται σε όλες τις κινήσεις των άνω άκρων στον χώρο (Janda 1988). Η σωστή τμηματική κινητικότητα της αυχενικής μοίρας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ισορροπία μεταξύ κεφαλής, της αυχενικής και της θωρακικής μοίρας καθώς και από τον δυναμικό μυϊκό έλεγχο της περιοχής. Η συνολική κινητικότητα της αυχενικής μοίρας είναι η σύνθεση της τμηματικής κίνησης όλων των αυχενικών καθώς και των πρώτων τριών θωρακικών σπονδύλων. Κατά κύριο λόγο οι στροφές της κεφαλής πραγματοποιούνται μεταξύ των πρώτων τριών σπονδύλων. Τα πρότυπα κίνησης στην βάση μιας κακής στάσης προκαλούν επαναλαμβανόμενους μικροτραυματισμούς στις δομές της αυχενικής μοίρας, που περιλαμβάνουν τις ζυγοαποφυσιακές αρθρώσεις, τους μεσοσπονδύλιους δίσκους, τους συνδέσμους, αρθρικούς θύλακες και τους μυς. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να προκαλείται υπέρχρηση σε μεμονωμένα τμήματα κίνησης και έτσι περιορίζεται η φυσιολογική κίνηση στα υπόλοιπα τμήματα, Επιπλέον η αλλαγή της θέσης στην γληνοειδή κοιλότητα έχει σαν αποτέλεσμα σε αλλαγή των βιομηχανικών δυνάμεων στην άρθρωση του ώμου, οδηγώντας σε αυξημένη μυϊκή δραστηριότητα στον άνω τραπεζοειδή, στον ανελκτήρα της ωμοπλάτης και στους μυς του στροφικού πετάλου [1].

13.4 Παθοφυσιολογία

Ο τραυματισμός, η υπερβολική φόρτιση ή η κακή στάση σώματος είναι υπεύθυνες αιτίες σε πολλές

Πίν. 13-1. Πρότυπο μυϊκής ανισσοροπίας που προκαλούν αυχενικό πόνο συμφώνα με τον Janda (1986). *(Τροποποιημένο από Harriet M. Wittink) [1].*

ΣΦΙΧΤΟΙ ΜΥΕΣ	ΑΔΥΝΑΜΟΙ ΜΥΕΣ
• Στερνοκλειδομαστοειδείς	• Πρόσθιος οδοντωτός
• Μείζων και ελάσσων θωρακικοί μυς	• Μέση και κάτω μοίρα τραπεζοειδή μυ
• Ανελκτήρας ωμοπλάτης	• Ρομβοειδείς
• Άνω τραπεζοειδής	• Καμπτήρες του αυχένα
• Υποϊνιακοί μυς	
• Μασητήρες	
• Κροταφικοί μυς	
• Διγαστρικοί	

περιπτώσεις για την πρόκληση αυχενικού πόνου. Ο τραυματισμός πάνω σε έδαφος εκφυλιστικής διαδικασίας μπορεί να οδηγήσει σε πολύπλοκη κλινική εικόνα. Οι πιο συχνές περιπτώσεις που αντιμετωπίζουν οι φυσικοθεραπευτές είναι ο αυχενικός πόνος μηχανικής αιτιολογίας, πόνος στον ώμο και στον αυχένα, παθολογία του μεσοσπονδυλίου δίσκου και αυχενική ριζίτιδα.

Οι πιο συχνές διαταραχές στάσεις σώματος εμπλέκουν την πρόσθια θέση της κεφαλής, την ανύψωση και την πρόσθια κλίση των ώμων, την στροφή και την απαγωγή της ωμοπλάτης καθώς και σε ποικίλου βαθμού πτερυγισμού της ωμοπλάτης. Αυτή η διαταραχή έχει περιγραφεί από τον Janda ως **shoulder-crossed syndrome**, δηλαδή μια μυϊκή ανισορροπία η οποία χαρακτηρίζεται από έντονη σύσπαση και αδυναμία της περιοχής [1]. Στον Πίνακα 13-1 περιγράφεται μια λίστα με τους μυς οι όποιοι είναι επιρρεπείς να είναι σφιχτοί ή αδύνατοι στο σύνδρομο αυτό.

Μελέτες στην αυχενική μοίρα έχουν δείξει ότι η μυϊκή δύναμη και η κινητικότητα στην αυχενική μοίρα, η στάση της κεφαλής και η ιδιοδεκτικότητα της αυχενικής μοίρας (Cheng et al., 2010), όλα αυτά επηρεάζονται στους ασθενείς με χρόνιο αυχενικό πόνο, ενώ μπορεί να παρουσιαστούν μη φυσιολογικές ψυχολογικές καταστάσεις όπως το άγχος, η κατάθλιψη, η κινησιοφοβία και ο καταστροφισμός. Πρόσφατα έχει θεωρηθεί ότι όλοι αυτοί οι παράμετροι έχουν την δική τους ξεχωριστή συνεισφορά στην ανάπτυξη αναπνευστικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με χρόνιο αυχενικό πόνο. Πιστεύεται ότι οι αλλαγές στην κινητικότητα της αυχενικής μοίρας, στην θέση της κεφαλής και στην δυσλειτουργία του τοπικού και του ευρύτερου μυϊκού συστήματος οδηγούν σε αλλαγές στην καμπύλη δύναμης-μήκους μυός, σε μυϊκές ανισσόροπες και σε τμηματική αστάθεια που πιθανόν να επηρεάζει την λειτουργιά του θωρακικού κλωβού και των μηχανισμό των πλευρών. Αυτή η δυσλειτουργία είναι πιο εμφανής κατά την εισπνοή καθώς όλοι οι αναπνευστικοί μυες της αυχενικής μοίρας έχουν εισπνευστική λειτουργιά. Επιπλέον η ύπαρξη των ψυχολογικών παραγόντων όπως η κινησιοφοβία μπορεί να οδηγήσει σε αποφυγή κινήσεων προκαλώντας περαιτέρω δυσλειτουργία των αυχενικών μυών με πιθανές αλλαγές στον μηχανισμό του θωρακικού κλωβού. Αυτές οι αλλαγές στην βιομηχανική των πλευρών μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές στους αναπνευστικούς μύες αλλάζοντας την καμπύλη δύναμης-μήκους μυός [213].

Ταυτόχρονα το μειωμένο εύρος κίνησης στον αυχένα αποτελεί συνηθισμένο εύρημα σε ασθενείς με χρόνιο αυχενικό πόνο. Τα ανωτέρα και τα κατώτερα σημεία της αυχενικής μοίρας διαφέρουν ουσιαστικά όσον αφορά την βιομηχανική της περιοχής. Επιπλέον, συγκεκριμένες διαγνώσεις όπως ο αυχενικής αιτιολογίας πονοκέφαλος, συνδέονται με δυσλειτουργία των άνω αυχενικών τμημάτων. Επίσης τα κατώτερα αυχενικά τμήματα ενδεχομένως να αποτελούν την αιτία αυχενικού πόνου σε κάποιους ασθενείς. Οι ασκήσεις που στοχεύουν στο εύρος κίνησης του αυχένα συστήνονται για αυτήν την κατηγορία των ασθενών [214].

13.5 Διαγνωστικές διαδικασίες

Ο χρόνιος αυχενικός πόνος υφίσταται όταν τα συμπτώματα διαρκούν περισσότερο από 3 μήνες και είναι μηχανικής ή μη αιτιολογίας. Πιθανοί παράγοντες που οδηγούν στην χρονιότητα είναι ο φόβος, ο καταστροφισμός, η κατάθλιψη και το άγχος [215]. Ο Πινάκας 13-2 μας δείχνει τις πιθανές αιτίες αυχενικού πόνου.

13.6 Διαφορική Διάγνωση

Η τριάδα αυχενικού πόνου περιλαμβάνει: α) Σοβαρή παθολογική κατάσταση: κάταγμα, αστάθεια, διαταραχή σπονδυλικών αρτηριών, μυελοπάθεια, καρκίνος, β) διαταραχή σε αυχενική νευρική ρίζα και γ) αυχενικό πόνο μηχανικής αιτιολογίας (οξύς ή χρόνιος). Επίσης προσωπικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες συνδέονται με την διαιώνιση ή μη του αυχενικού πόνου θα πρέπει να λαμβάνονται εξίσου υπόψη και είναι: Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες όπως τα πιστεύω για την αποφυγή του πόνου (Fear Avoidance Beliefs), κατάθλιψη, άγχος και καταστροφισμός. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως εργονομικοί παράγοντες, η εργασία και οι δημιουργικές δραστηριότητες.

13.6 Εξέταση

Οι φυσικοθεραπευτές θα πρέπει να αναγνωρίσουν τι είναι αυτό το όποιο αναπαράγει τα συμπτώματα του ασθενή. Η παρακάτω λίστα είναι το κλειδί της εξέτασης και είναι συνδεδεμένα με την κάθε κατηγορία αντιμετώπισης [217].

Πίν. 13-2. Πιθανές αίτιες αυχενικού πόνου. *(Τροποποιημένος από Philip D. Sloan) [216].*

ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ	ΜΗ ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ	ΝΕΥΡΟΛΓΙΚΕΣ	ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ
-Θλάση -Κακή στάση -Αυξημένος μυϊκός τόνος -Μυελοπάθεια	-Ρευματοειδή αρθρίτιδα -Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα -Ινομυαλγία -Ρευματική πολυμυαλγία -Σύνδρομο Reiter	-Πίεση νεύρου -Κάκωση βραχιόνιου πλέγματος -Νευροπάθειες -Αντανακλαστική Συμπαθητική Δυστροφία -Δισκοκήλη	-Οστεομυελίτιδα -Μηνιγγίτιδα -Έρπης Ζωστήρ -Δισκίτιδα
ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΕΣ	**ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΕΣ**	**ΑΝΑΦΕΡΟΜΕΝΕΣ**	
- τραυματισμός δίκην μαστιγίου (WhiplashSyndromes)	-Οστεοβλάστωμα -Οστεοχόνδρωμα -Ματαστάσεις -Αιμαγγείωμα -Πολλαπλό μυέλωμα -Χονδροσάρκωμα -Συρινγκιομυελίτιδα -Νευροινωμάτωση	-Σύνδρομο θωρακικής εξόδου -Όγκος στο πάγκρεας -Οισοφαγίτιδα -Στηθάγχη	

Για τον αυχενικό πόνο με έλλειμμα κινητικότητας ελέγχονται:
1. Εύρος κίνησης στην αυχενική και θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης
2. Τμηματική κινητικότητα των σπόνδυλων στην αυχενική και θωρακική μοίρα

Για τον αυχενικό πόνο με αντανάκλαση πραγματοποιείται:
1. Νευροδυναμικός έλεγχος άνω ακρών (Upper Limb Tension Test)
2. Spurling's Test
3. Έλξη
4. Δοκιμασία Valsalva
5. Νευρολογικά σημάδια: Αδυναμία, διαταραχές αισθητικότητας, αλλαγές στα αντανακλαστικά

Για τον αυχενικό πόνο με πονοκέφαλο ελέγχονται:
1. Εύρος κίνησης αυχενικής μοίρας
2. Εύρος κίνησης κάθε σπονδύλου τμηματικά
3. Δοκιμασία κάμψης-στροφής αυχενικής μοίρας
4. Δοκιμασία κάμψης της κεφαλής

Για τον αυχενικό πόνο με διαταραχή στον συντονισμό κινήσεων ελέγχονται:
1. Δοκιμασία κάμψης της κεφαλής
2. Αντοχή των εν τω βάθει καμπτηρών του αυχένα
3. Δύναμη και συντονισμός των μυών της ωμοπλάτης
4. Μήκος μυών της άνω αυχενικής

13.7 Φαρμακευτική αγωγή

Υπάρχει έλλειψη στις έρευνες όσον αφορά την φαρμακευτική αντιμετώπιση που χρησιμοποιείται στον χρόνιο αυχενικό πόνο. Για τον χρόνιο αυχενικό πόνο λόγω τραυματισμού δίκην μαστιγίου (Whiplash) έχει βρεθεί ότι η χρήση (**botulinum-A**) αλλαντοτοξινης μειώνει τον πόνο και βελτιώνει την αναπηρία (disability). Υπάρχει μόνο ένα μυοχαλαρωτικό (ψυχοτροπικός παράγοντας) όπως υποστηρίζει η ερευνά το υδροχλωρίδιο του **eperison** (eperison hydrochloride), ωστόσο υπάρχει περιορισμένη αποτελεσματικότητα αυτού του παράγοντα, καθώς βοήθησε μόνο ένα στα 37 άτομα να επιτύχουν άμεση ανακούφιση από τον πόνο [218].

13.8 Φυσικοθεραπευτική αντιμετώπιση

Στην βιβλιογραφία, υπάρχουν διάφοροι τρόποι αντιμετώπισης για τον χρόνιο αυχενικό πόνο, όπως είναι οι τεχνικές manualtherapy, η μάλαξη, οι διατάσεις, οι ασκήσεις ενδυνάμωσης και οι εναλλακτικές θεραπείες όπως είναι η yoga.

Τεχνικές manual therapy και χρόνιος αυχενικός πόνος

Ο Ylinen et al. συνέκρινε τα αποτελέσματα των διατατικών ασκήσεων σε σχέση με τις τεχνικές manual therapy για την αντιμετώπιση του χρόνιου μυοσκελετικού πόνου. Χρησιμοποιήθηκαν 8 οστεοπαθητικού τύπου τεχνικές κινητοποίησης χαμηλής ταχύτητας στις αυχενικές αρθρώσεις για 10 λεπτά, με τους ασθενείς σε ύπτια κατάκλιση Μετά την εφαρμογή των τεχνικών κινητοποίησης, εφαρμόστηκε μάλαξη στους ασθενείς για 15 λεπτά, στους μυς του αυχένα, του ώμου και της θωρακικής μοίρας. Στο τέλος εφαρμόστηκαν διατατικές ασκήσεις για 5 λεπτά. Οι μυς που υποβλήθηκαν σε διάταση ήταν οι σκαληνοί, οι άνω τραπεζοειδείς, ο ελάσσων θωρακικός, οι μεσακάνθιοι μύες καθώς και οι αυχενικοί σύνδεσμοι. Η διατάσεις είχαν διάρκεια 30 δευτερόλεπτα σε κάθε μυ [219].

Επιπλέον μια μελέτη του 2014 ανέδειξε τα θετικά αποτελέσματα των χειρισμών μεγάλης ταχύτητας-χαμηλής έντασης (HVLA = High Velocity Low Amplitude), τεχνικών κινητοποίησης και χειρισμών συνεχούς

γλιστρήματος υποφυσιακών αρθρώσεων (SNAG = Sustained Natural Apophyseal Glide) στην αυχενική μοίρα όσον αφορά τον αυχενικό πόνο, την αναπηρία και την κινητικότητα μετά από 3 μηνες [220].

Ασκήσεις ενδυνάμωσης

Σε μια μελέτη του Salo et al., μελετήθηκαν άτομα με χρόνιο αυχενικό πόνο, στα όποια συγκριθήκαν ασκήσεις αντοχής με ασκήσεις ενδυνάμωσης του αυχένα. Βρέθηκε ότι τόσο οι ασκήσεις ενδυνάμωσης, όσο και οι ασκήσεις αντοχής στην αυχενική μοίρα είναι ενδεικτικές για ασθενείς με χρόνιο αυχενικό πόνο, παρόλο που τα άτομα, δεν έχουν κίνητρα ώστε να συνεχίσουν το πρόγραμμα ασκήσεων για μεγάλο χρονικό διάστημα. Το ίδιο αποτέλεσμα βρέθηκε και στην μελέτη των Ylinen et al., στην όποια τα μακροχρόνια θετικά αποτελέσματα των ασκήσεων ενδυνάμωσης και αντοχής των μυών του αυχένα διήρκησαν για 3 χρόνια τόσο σχετικά με την μείωση του πόνου και της σχετικής αναπηρίας όσο και με την λειτουργική βελτίωση αυτών των ασθενών [221].

Επιπλέον υπάρχουν αυξανόμενες αποδείξεις για την διαταραγμένη λειτουργιά των καμπτηρών μυών του αυχένα στις διαταραχές χρόνιου αυχενικού πόνου. Αν και παλαιότερες μελέτες παρουσίασαν μείωση της δύναμης και της αντοχής του αυχένα, (Watson and Trott, 1993; Barton and Hayes, 1996), νεότερες μελέτες παρέχουν αποδείξεις για πιο συγκεκριμένα ελλείμματα. Μελέτες που αφορούν τον συντονισμό των εν τω βάθει και επιφανειακών καμπτηρών του αυχένα σε μικρής φόρτισης κρανίο-αυχενική κάμψη, αποκάλυψε αυξημένη ηλεκτρομυογραφική ένταση των στερνοκλειδομαστοειδών (Jull et al., 2004) και των πρόσθιων σκαληνών μυών σε ασθενείς με χρόνιο αυχενικό πόνο (Falla et al., 2004b). Το γεγονός αυτό ήταν συνδεδεμένο με μειωμένη δραστηριότητα των εν τω βάθει καμπτηρών του αυχένα, του μακρού κεφαλικού μυ και του επιμήκη τραχηλικού μυ, καθώς και μια μειωμένη κινητικότητα κατά την εκτέλεση κάμψης στο κρανίο-αυχενικό επίπεδο. Επιπλέον παρατηρήθηκε μια καθυστέρηση στην δραστηριοποίηση τόσο στους εν τω βάθει όσο και στους επιφανειακούς μυς του αυχένα κατά την διάρκεια γρήγορων κινήσεων των άνω ακρών, δείχνοντας μια μεταβολή στον αυτόματο έλεγχο τροφοδοσίας της αυχενικής μοίρας [222].

Σε μια ερευνά των Jull et al. [222] η χαμηλής φόρτισης εκπαίδευση κρανίο-αυχενικής κάμψης αλλά όχι οι ασκήσεις ενδυνάμωσης, ενίσχυσαν το πρότυπο δραστηριοποίησης των εν τω βάθει και επιφανειακών μυών του αυχένα. Επιπλέον, μια μεγαλύτερη αναλόγια ασθενών παρουσίασαν βελτιωμένα χαρακτηριστικά στην δραστηριοποίηση των εν τω βάθει μυών του αυχένα κατά την εκπαίδευση κρανίο-αυχενικών ασκήσεων σε σχέση με ασκήσεις ενδυνάμωσης. Οι παρατηρήσεις αυτές ίσως εν μέρει να δικαιολογούν την αποτελεσματικότητα της αποκατάστασης στα άτομα με χρόνιο αυχενικό πόνο.

Ασκήσεις εύρους κίνησης

Σε μια ερευνά των Rudolfsson et al.[214] ερευνήθηκε το ενεργητικό εύρος κίνησης του αυχένα στην κάμψη και την έκταση σε ένα μοντέλο τριών αυχενικών επίπεδων και βρέθηκε ότι η έκταση στην άνω αυχενική μοίρα ήταν περισσότερο μειωμένο σε σχέση με την έκταση ενώ η κάμψη ήταν περισσότερο μειωμένη στην κάτω αυχενική στα άτομα με χρόνιο πόνο. Επίσης στα άτομα που ανέφεραν πόνο, ο βαθμός μείωσης του εύρους κίνησης στην κάμψη και την έκταση όπως επίσης και στην αξονική στροφή ήταν περισσότερο συνδεδεμένος με μεγαλύτερα προβλήματα κατά τις κινήσεις της κεφαλής, περιορισμό της δραστηριότητας και αύξηση των συμπτωμάτων. Οι ασκήσεις που στοχεύουν στο εύρος κίνησης του αυχένα συστήνονται για αυτήν την κατηγορία των ασθενών.

Μάλαξη και χρόνιος αυχενικός πόνος

Η μάλαξη αποτελεί ένα συνηθισμένο θεραπευτικό μέσο στους φυσικοθεραπευτές, αλλά ωστόσο δεν υπάρχουν ιδιαίτερες έρευνες όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της στον χρόνιο αυχενικό πόνο. Οι Sherman et al. [223] διερεύνησαν τα αποτελέσματα της μάλαξης σε ασθενείς με χρόνιο αυχενικό πόνο. Βρέθηκε ότι η αντιμετώπιση με 10 συνεδρίες μάλαξης σε 10 εβδομάδες έχει θετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με χρόνιο αυχενικό πόνο, σε βραχυπρόθεσμο ωστόσο διάστημα. Σε άλλη έρευνα [224] διερεύνησαν την ιδανική διάρκεια μάλαξης στην ιδία κατηγορία ασθενών και κατέληξαν ότι 60 λεπτά μάλαξης την εβδομάδα είχε θετικότερα αποτελέσματα από ότι συνεδρίες μάλαξης μικρότερες των 30 λεπτών [225].

Γνωσιακή συμπεριφοριστική θεραπεία

Τα αποτελέσματα της μελέτης των Thompson et al. [226] έδειξαν ότι η τροποποιημένη συμπεριφοριστική θεραπεία (Interactive Behavioural Modification Therapy = IMBT) είχε μεγαλύτερο αποτέλεσμα σε σχέση με τις ασκήσεις όσον αφορά την ένταση του πόνου και του φόβου σχετικά με τον πόνο, μειώνοντας τον φόβο για τον πόνο ενδεχομένως αυτό να οδηγεί σε μεγαλύτερη λειτουργική επαναδραστηριοποίηση, καθώς οι ασθενείς δεν φοβούνται αν θα επιδεινώσουν την κατάσταση τους κατά την εκτέλεση σωματικών δραστηριοτήτων.

Επιπλέον η εκπαίδευση των ασθενών πάνω στον πόνο σε συνδυασμό με συγκεκριμένους τρόπους εκπαίδευσης τους και αεροβικές ασκήσεις μειώνουν τον πόνο περισσότερο από ότι η εκπαίδευση στον πόνο από μονή της σε γυναίκες με χρόνιο αυχενικό πόνο. Αυτή η θετική επίδραση συμβαίνει ταυτόχρονα με μείωση της δραστηριότητας των καμπτηρών του αυχένα ενώ οι ασθενείς κατευθύνονται προς μια πιο βελτιωμένη στάση σώματος [227].

Φυσικά μέσα

Σε μια ανασκόπηση του 2013, ένας μικρός αριθμός αυτών των μεθόδων έχει διερευνηθεί από τυ-

Πίν. 13-3. Κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες του Ορθοπεδικού Τμήματος της Αμερικανικής Ένωσης Φυσικοθεραπευτών για την αντιμετώπιση του χρόνιου αυχενικού πόνου. *(Τροποποιημένος από Childs J et al.) [217].*

ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ	ΒΑΘΜΟΣ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ	ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ
ΑΥΧΕΝΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ/ΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΣΗ	A	Οι φυσικοθεραπευτές θα πρέπει να χρησιμοποιούν αυχενικούς χειρισμούς και μεθόδους κινητοποίησης, με τεχνικές thrust ή μη, για την μείωση του πόνου και των πονοκεφάλων. Συνδυάζοντας τις τεχνικές κινητοποίησης και χειρισμών με ασκήσεις είναι περισσότερο αποτελεσματικό για την μείωση του πόνου, του πονοκεφάλου και της αναπηρίας από ότι μόνες τους οι τεχνικές χειρισμών και κινητοποίησης του αυχένα.
ΘΩΡΑΚΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ/ΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΣΗ	C	Οι θωρακικοί χειρισμοί μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με κυρία συμπτώματα αυχενικού πόνου. Οι χειρισμοί thrust στην θωρακική μοίρα μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για την μείωση του πόνου και της αναπηρίας σε ασθενείς με αυχενικό πόνο αλλά και πόνο στα άκρα αυχενικής αιτιολογίας.
ΑΣΚΗΣΕΙΣ ΔΙΑΤΑΣΕΩΝ	C	Οι ασκήσεις ευλυγισίας μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με συμπτώματα στην αυχενική μοιραίοι συγγραφείς προτείνουν στοχευόμενες ασκήσεις ευλυγισίας στους ακολούθους μύες : πρόσθιοι/μέσοι/ οπίσθιοι σκαληνοί ανω τραπεζοειδής, ανελκτήρας της ωμοπλάτης, μείζων και ελάσσων θωρακικός
ΑΣΚΗΣΕΙΣ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ/ ΕΝΔΥΝΑΜΩΣΗΣ/ΑΝΤΟΧΗΣ	A	Οι φυσικοθεραπευτές θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τους την εφαρμογή ασκήσεων συντονισμού, ενδυνάμωσης και αντοχής για την μείωση του αυχενικού πόνου και των πονοκεφάλων
ΑΣΚΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΕΝΤΡΙΚΟΠΟΙΗΣΗΣ	C	Συγκεκριμένες επαναλαμβανόμενες κινήσεις και μέθοδοι εντατικοποίησης του πόνου δεν είναι περισσότερο ωφέλιμες για την μείωση της αναπηρίας σε σχέση με άλλες παρεμβάσεις
ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ	B	Οι φυσικοθεραπευτές θα πρέπει να λάβουν υπόψη τους την χρήση ασκήσεων κινητοποίησης νευρικού ιστού για την μείωση του πόνου και της αναπηρίας σε ασθενείς με πόνο στον αυχένα και στα άνω άκρα.
ΑΥΧΕΝΙΚΗ ΕΛΞΗ	B	Οι φυσικοθεραπευτές θα πρέπει να λάβουν υπόψη τους την χρήση διακοπτόμενης αυχενικής έλξης σε συνδυασμό και με άλλες παρεμβάσεις όπως η χρήση τεχνικών manualtherapy και ασκήσεων ενδυνάμωσης για την μείωση του πόνου και της αναπηρίας σε ασθενείς με χρόνιο πόνο στον αυχένα αλλά και στα άκρα.
ΣΥΜΒΟΥΛΕΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΑΣΘΕΝΗ	A	Για την βελτίωση των ασθενών με διαταραχές λόγω τραυματισμού δίκην μαστιγίου, οι θεραπευτές θα πρέπει: 1) να εκπαιδεύουν τον ασθενή ότι είναι σημαντική η πρώιμη επιστροφή στις δραστηριότητες προ ατυχήματος και 2) να επιβεβαιώνουν τον ασθενή για την καλή πρόγνωση και την πλήρη ανάρρωση τους

χαιοποιημένες μελέτες. Τα γαλβανικά ρεύματα, η ιοντοφόρεση, η χρήση **T.E.N.S.**, ο ηλεκτρικός μυϊκός ερεθισμός, τα χαμηλής και υψηλής συχνότητας ηλεκτρομαγνητικά πεδία, ο συνεχής μαγνητικός ερεθισμός και ο μόνιμος μαγνήτης. Αρκετές μελέτες έχουν δημοσιευτεί τα τελευταία χρόνια, ωστόσο μόνο 20 δείγματα αφορούν στην αντιμετώπιση του αυχενικού πόνου. Επομένως η αξιοπιστία για αυτά τα μέσα είναι χαμηλής ή πολύ χαμηλής αξιοπιστίας, λόγω του μεγέθους των δειγμάτων την ετερογένεια του πληθυσμού, των παρεμβάσεων και των αποτελεσμάτων. Για παράδειγμα, από τις λίγες μελέτες οι οποίες μελέτησαν το ίδιο θεραπευτικό μέσο, τα αποτέλεσμα ήταν περιορισμένα λόγω της ετερογένειας των παραμέτρων αντιμετώπισης του πληθυσμού. Για παράδειγμα, η συχνότητα χρήσης TENS

κυμαίνονταν από 60 hz με 143 hz για κακώσεις από οξύ τραυματισμό δίκην μαστιγίου μέχρι χρόνιο μυοπεριτοναϊκό πόνο.Για το λόγο αυτό, χρειάζονται περισσότερες και μεγαλύτερου μεγέθους τυχαιοποιημένες μελέτες, ώστε να υπολογίσουν έγκυρα τα αποτελέσματα της ηλεκτροθεραπείας για τον αυχενικό πόνο [228].

Η **διαθερμία βραχέων κυμάτων** συμφώνα με την έρευνα των Ortega et al. [229] δεν προσφέρει κάποιο όφελος στην θεραπευτική αντιμετώπιση του χρόνιου αυχενικού πόνου, η όποιοι περιλαμβάνει και άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις.

Επιπλέον φυσιολογικός μηχανισμός της θεραπείας με **λέιζερ χαμηλής έντασης** δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητός. Όσον αφορά τον χρόνιο αυχενικό πόνο, σε μια μετανάλυση από τον Gross et al., παρατηρήθηκε ότι η χρήση λέιζερ χαμηλής έντασης έχει μέτρια αποτελέσματα όταν χρησιμοποιήθηκαν 830 nm ή 940 nm αλλά κανένα αποτέλεσμα στα 632 nm [38].

Εναλλακτικές θεραπείες για τον χρόνιο αυχενικό πόνο

Οι Cramer et al. [230], διερεύνησαν τα αποτελέσματα ενός προγράμματος **Yoga** εννέα εβδομάδων σε ασθενείς με διάχυτο χρόνιο αυχενικό πόνο, στους 12 μήνες μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος. Τα συμπεράσματα αυτής της μελέτης έδειξαν σημαντική βελτίωση του πόνου και της σχετικής αναπηρίας τουλάχιστον για τους 12 μήνες μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος.

Συμφώνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες του ορθοπεδικού τμήματος της Αμερικανικής Ένωσης Φυσικοθεραπευτών (**Orthopaedic Section of the American Physical Therapy Association**) [217], οι παρεμβάσεις και οι βαθμοί αξιοπιστίας συνοψίζονται στον Πίνακα 13-3.

Τέλος οι κλινικοί γιατροί και φυσικοθεραπευτές θα πρέπει να χρησιμοποιούν έγκυρα ερωτηματολόγια, όπως τον πίνακα αυχενικής αναπηρίας (Neck Disability Index) και την συγκεκριμένη για το κάθε ασθενή κλίμακα λειτουργικότητας (Patient-Specific Functional Scale). Τα εργαλεία αυτά είναι χρήσιμα για την αναγνώριση της κατάστασης του ασθενή όσον αφορά τον πόνο, την λειτουργικότητα, και την αναπηρία [217].

14. Κεφαλαλγίες

14.1 Γενικά στοιχεία

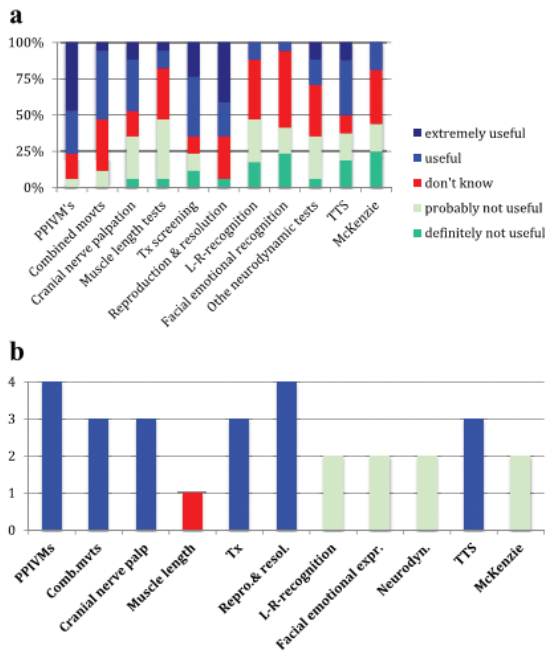
Οι πονοκέφαλοι αποτελούν πολύ συχνή εμπειρία στους ενήλικες. Οι επαναλαμβανόμενοι πονοκέφαλοι επηρεάζουν αρνητικά την οικογενειακή ζωή, την κοινωνική δραστηριότητα και την ικανότητα των ατόμων στην εργασία. Σε παγκόσμιο επίπεδο, συμφώνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η ημικρανία από μόνη της αποτελεί την 19η από όλες τις αίτιες που προκαλούν αναπηρία, ενώ οι κεφαλαλγίες αποτελούν την τρίτη αιτία ανεύρεσης χειροπρακτικής φροντίδας στην Νότια Αμερική [231].

Η ακριβής διάγνωση είναι το κλειδί για την διαχείριση και την θεραπεία, και ένα μεγάλο φάσμα τύπων πονοκεφάλων περιγράφονται συμφώνα με την Διεθνή Ταξινόμηση 2 των Διαταραχών από Κεφαλαλγίες (International Classification of Headache Disorders 2). Οι ταξινομήσεις έχουν δημιουργηθεί για κλινικούς και ερευνητικούς λογούς. Οι πιο συχνοί τύποι πονοκεφάλων, ο πονοκέφαλος τύπου τάσης και η ημικρανία, θεωρούνται πρωτεύοντες κεφαλαλγίες οποίες είναι είτε περιστασιακές είτε χρόνιες στην φύση τους. Οι περιστασιακές ημικρανίες ή οι πονοκέφαλοι τύπου τάσης συμβαίνουν λιγότερο από 15 μέρες τον μηνά, ενώ οι χρόνιοι πονοκέφαλοι συμβαίνουν παραπάνω από 15 φόρες τον μηνά, για τουλάχιστον 3 (ημικρανία) έως 6 μήνες (πονοκέφαλος τύπου τάσης). Οι δευτεροπαθείς πονοκέφαλοι αποδίδονται στα υποκείμενα κλινικά προβλήματα στην κεφαλή ή στον αυχένα οπού επίσης μπορεί να είναι περιστασιακοί ή χρόνιοι. Οι πονοκέφαλοι αυχενικής αιτιολογίας είναι δευτεροπαθείς πονοκέφαλοι οι οποίοι συνήθως θεραπεύονται από χειροπράκτες και εμπλέκουν πόνο ο όποιος αναφέρεται από τον αυχένα και γίνεται αντιληπτός σε περισσότερες από μια περιοχές της κεφαλής. Η Διεθνής Ένωση Πονοκεφάλων (International Headache Society) αναγνωρίζει τον πονοκέφαλο αυχενικής αιτιολογίας ως μια ξεχωριστή διαταραχή, ενώ σημειώνει ότι υπάρχουν αποδείξεις ότι ο τύπος αυτός πονοκεφάλου αποδίδεται σε διαταραχές ή βλάβες του αυχένα βάση του ιστορικού και των κλινικών χαρακτηριστικών (ιστορικό αυχενικού τραύματος, μηχανική επιδείνωση συμπτωμάτων πόνου, μειωμένο εύρος κίνησης, τοπική ευαισθησία στην περιοχή του αυχένα). Κάποιοι άλλοι ωστόσο ερευνητές αμφισβητούν την ύπαρξη πονοκεφάλου αυχενικής αιτιολογίας και δηλώνουν ότι η εμφάνιση πονοκεφάλου οφείλεται λόγω μη διάγνωσης ημικρανίας ή πονοκεφάλου τύπου τάσης [232]. Όταν ο μεμονωμένα μυοπεριτοναικός πόνος είναι η αιτία, τότε ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπίζεται σαν να έχει πονοκέφαλο τύπου τάσης [231].

Τα θεραπευτικά μέσα που συνηθίζουν να χρησιμοποιούν οι φυσικοθεραπευτές για την διαχείριση των ασθενών με πονοκέφαλους περιλαμβάνουν σπονδυλικούς χειρισμούς με ή χωρίς βοηθητικές συσκευές, τεχνικές αρθρικής κινητοποίησης, φυσιοθεραπευτικά μέσα, κρυοθεραπεία/θερμοθεραπεία, μάλαξη, θεραπευτικές τεχνικές μαλακού ιστού όπως η θεραπεία ευαίσθητων σημείων (Trigger Points Therapy) καθώς και ασκήσεις ενδυνάμωσης και διατάσεις [231].

14.2 Φυσικοθεραπευτική αξιολόγηση

Σε μια πρόσφατη έρευνα του 2016, δεκαεπτά διεθνείς ειδικοί στην φυσικοθεραπεία με ειδίκευση στην αντιμετώπιση πονοκεφάλων βαθμολόγησαν τα ακόλουθα 11 τεστ ως τα πιο κλινικά χρήσιμα τεστ για την μυοσκελετική αξιολόγηση δυσλειτουργιών σε ασθενείς με κεφαλαλγίες: τεστ ψηλάφησης αρθρώσεων, τεστ κρανίο-αυχενικής κάμψης, τεστ στροφής



Εικ. 14-1. Η χρησιμότητα των τεστ εξετάσεων όπως θεωρήθηκαν από την πλειονότητα των ειδικών για την αξιολόγηση των ασθενών με κεφαλαλγίες [232].

της κεφαλής από θέση κάμψης του αυχένα, ενεργητικό εύρος κίνησης της αυχενικής μοίρας, έλεγχος πρόσθιας θέσης της κεφαλής, ψηλάφηση ευαίσθητων σημείων (trigger points), μυϊκά τεστ για την ωμική ζώνη, τεστ παθητικών φυσιολογικών ενδοσπονδυλικών κινήσεων, αναπαραγωγή και ανακούφιση των συμπτωμάτων του πονοκεφάλου, απεικόνιση θωρακικής μοίρας σπονδυλικής στήλης και τεστ συνδυασμού κινήσεων [232].

Έντεκα σωματικά τεστ εξέτασης για την αξιολόγηση των μυοσκελετικών δυσλειτουργιών θεωρηθήκαν χρήσιμα από την πλειονότητα των ειδικών για την αξιολόγηση των ασθενών με κεφαλαλγίες. Η πρόσφατη έρευνα του 2016 προτείνει την χρήση αυτών των τεστ ανεξάρτητα από την διάγνωση ημικρανίας, πονοκεφάλου τύπου τάσης και πονοκεφάλου αυχενικής αιτιολογίας, ως τα ελάχιστα δυνατά στάνταρ τεστ για την αξιολόγηση των μυοσκελετικών δυσλειτουργιών σε ασθενείς με κεφαλαλγίες [232].

14.3 Πονοκέφαλοι αυχενικής αιτιολογίας

Ο χρόνιος πονοκέφαλος αυχενικής αιτιολογίας, προκύπτει από την ατλαντοαξονική και την άνω αυχενική άρθρωση και γίνεται αντιληπτός σε μια ή περισσότερες περιοχές της κεφαλής ή του προσώπου. Οι πονοκέφαλοι συμβαίνουν λόγω μιας αυχενικής διαταραχής ή βλάβης [196].

Ο μηχανισμός ο όποιος είναι υπεύθυνος για την προέλευση του πόνου είναι η συγχώνευση των σπονδυλικών νεύρων στα επίπεδα A_1-A_2-A_3 αυχενικών τμημάτων, καθώς και τον κλάδο του 5ου κρανιακού νεύρου, το τρίδυμο νεύρο. Από την συγχώνευση αυτή, ενδεχομένως να δημιουργείται το γεγονός ότι ο άνω αυχενικός πόνος αντανακλάται σε περιοχές της κεφαλής που νευρώνονται από το αντίστοιχο σπονδυλικό νεύρο. Η δέσμη με τις κεντρομόλους νευρικές ίνες επιτρέπουν στον πόνο να αντανακλάται στις βρεγματικές, μετωπιαίες και κογχικές περιοχές [233].

14.3.1 Επιδημιολογία / Αιτιολογία

Η Διεθνής Ταξινόμηση Διαταραχών Πονοκεφάλου ορίζει τον πονοκέφαλο αυχενικής αιτιολογίας ως τον πονοκέφαλο ο όποιος προκαλείται από διαταραχή της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης.Η εμφάνιση του πονοκεφάλου αυχενικής αιτιολογίας έχει αναφερθεί ότι κυμαίνεται μεταξύ 0.4 και 20% στον πληθυσμό που υποφέρει γενικά από πονοκεφάλους, και επίσης αντιστοιχεί στο 53% των ασθενών με πονοκέφαλο έπειτα από τραυματισμό στον αυχένα δικήν μαστιγίου. Τα κυρίαρχα χαρακτηριστικά του αυχενικού πονοκεφάλου περιλαμβάνουν μονόπλευρο πόνο στην κεφαλή, πρόκληση πόνου υστέρα από εξωτερική πίεση στην άνω αυχενική μοίρα, περιορισμένο εύρος κίνησης και ερεθισμό από διαφορές αδέξιες κινήσεις του αυχένα [234].

Η ευαισθησία αποτελεί ένα ακόμα κλινικό χαρακτηριστικό. Ο Bovid το 1992 υπολόγισε το κατώφλι πόνου λόγω πίεσης στην κεφαλή και στην υπό-ινιακή περιοχή στα άτομα με αυχενικό πονοκέφαλο, ημικρανία και πονοκέφαλο τύπου τάσεως και βρήκε ότι όταν άθροιζε όλες τις τιμές, τα αποτελέσματα ήταν σημαντικά μειωμένα για την ομάδα πονοκεφάλων αυχενικής αιτιολογίας σε σχέση με την ομάδα πονοκεφάλου τύπου τάσεως και την ομάδα ημικρανίας. Επιπλέον έχει παλαιοτέρα αναφερθεί η σχέση μεταξύ της πρόσθιας θέσης της κεφαλής και του αυχενικού πονοκεφάλου αν και οι αποδείξεις σε αυτήν την περίπτωση δεν είναι σαφείς. Όσον αφορά την μυϊκή λειτουργιά, έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες χρησιμοποιώντας διάφορα τεστ για τους καμπτήρες του αυχένα και έχουν δείξει δυσλειτουργία σε αυτήν την μυϊκή ομάδα στα άτομα με αυχενικό πόνο και πονοκεφάλους. Δυο μελέτες έχουν δείξει αυξημένη εμφάνιση τάσης στους αυχενο-βραχιόνιους μυς στα άτομα που υποφέρουν από πονοκεφάλους αυχενικής αιτιολογίας. Επιπλέον έχουν βρεθεί ελλείμματα κιναισθησίας σε διάφορα αυχενικά σύνδρομα ωστόσο δεν έχει πραγματοποιηθεί κάποια συγκεκριμένη έρευνα έως σήμερα σχετικά με την κιναισθησία στα άτομα με πονοκέφαλους αυχενικής αιτιολογίας [235].

Είναι πολύ πιθανό ότι η παρουσία δευτεροπαθών πονοκεφάλων αυξάνεται στους ηλικιωμένους ανθρώπους. Μερικοί ερευνητές τονίζουν ότι μαζί με την αύξηση των εκφυλιστικών παθήσεων των αρθρώσεων στην αυχενική μοίρα όσο αυξάνεται η ηλικία, οι αυχενικοί πονοκέφαλοι αποτελούν συνηθισμένο φαινόμενο στον πληθυσμό αυτό. Η ηλικία από μόνη της επηρεάζει την μυοσκελετική λειτουργιά όπως για παράδειγμα το εύρος κίνησης του αυχένα

και την ελάττωση της μυϊκής ισχύος. Έτσι οι πονοκέφαλοι αυχενικής αιτιολογίας αντανακλούν εν μέρει τις ηλικιοεξαρτώμενες αλλαγές [236].

14.3.2 Κλινική εμφάνιση

Η κλινική διάγνωση του πονοκεφάλου αυχενικής αιτιολογίας συχνά περιλαμβάνει τα παρακάτω [237]:

- Μονόπλευρος κυρίαρχος πονοκέφαλος
- Επιδεινώνεται με κινήσεις του αυχένα
- Συνδέεται με δυσλειτουργία και πόνο στην αυχενική μοίρα
- Σε σχέση με τα υγιή άτομα και τα άτομα με ημικρανίες, οι ασθενείς με αυχενογενή πονοκέφαλο τείνουν να έχουν αυξημένη βράχυνση και σημεία ερεθισμού στον άνω τραπεζοειδή, στον ανελκτήρα της ωμοπλάτης, στους σκαληνούς μυς και στους υποινιακούς εκτείνοντας της κεφαλής.
- Αδυναμία των εν τω βάθει καμπτηρών του αυχένα
- Αυξημένη δραστηριότητα στους επιφανειακούς καμπτήρες του αυχένα
- Ατροφία των υποινιακών εκτεινόντων και έτσι εξασθενίζουν οι εν τω βάθει μύες οι οποίοι είναι σημαντικοί για την ενεργητική υποστήριξη των αυχενικών τμημάτων
- Οι μύες οι οποίοι εμπλέκονται είναι οι άνω τραπεζοειδείς, οι στερνοκλειδομαστοειδείς, οι σκαληνοί, οι ανελκτήρες της ωμοπλάτης, οι μείζων και ελάσσων θωρακικοί μυς και οι βραχείς υπό-ινιακοί εκτείνοντες μυς.

14.2.3 Διαφορική διάγνωση

Είναι σημαντικό ο πονοκέφαλος αυχενικής αιτιολογίας να διαφοροποιείται από σοβαρές παθολογικές καταστάσεις όπως είναι η αυχενική αρτηριακή δυσλειτουργία, ενδοκρινικές παθολογίες και η αυχενική αστάθεια. Ταυτόχρονα σημαντικό είναι να μπορεί να γίνει διαφοροδιάγνωση και από άλλους τύπους πονοκεφάλων όπως είναι ο πονοκέφαλος τύπου τάσεως, πονοκέφαλοι δέσμης (Cluster Headaches) και ημικρανίες.

14.3.4 Κλίμακες μετρήσεων

Οι κλίμακες μετρήσεων περιλαμβάνουν τον δείκτη αναπηρίας του αυχένα (**Neck Disability Index**), τον δείκτη αναπηρίας λέγω πονοκεφάλου (**Headache Disability Index**), το ερωτηματολόγιο Northwick Park (**The Northwick Park Questionnaire**), την κλίμακα αναπηρίας και πόνου του αυχένα (**Neck Pain and Disability Scale**), την αριθμητική κλίμακα πόνου (**Numeric Pain Rating Scale**) και την οπτική αναλογική κλίμακα πόνου (**Pain visual analog scale**).

14.3.5 Διαγνωστικά κριτήρια σύμφωνα με την Διεθνη Ένωση Πονοκεφάλων

1. Πόνος ο όποιος εντοπίζεται στον αυχένα και στο ινιακό οστό, ο οποίος διαχέεται και σε άλλες περιοχές της κεφαλής όπως στο μέτωπο, στους οφθαλμικούς κόγχους, στην κορυφή του κρανίου, στους κροτάφους, και στα αυτιά συνήθως μονόπλευρα.
2. Πόνος ο όποιος επιταχύνεται ή επιδεινώνεται από συγκεκριμένες κινήσεις ή με παρατεταμένη στάση του αυχένα
3. Τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω:
   - Αντίσταση ή περιορισμό σε παθητικές κινήσεις του αυχένα
   - Μη φυσιολογική ευαισθησία στους μυς του αυχένα
   - Αλλαγές στην υφή, το σχήμα, τον τόνο των μυών του αυχένα ή αντίδραση τους σε ενεργητικές και παθητικές διατάσεις ή συσπάσεις
4. Ακτινολογική εξέταση η όποια να εμφανίζει τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω:
   - Διαταραχές κίνησης της κάμψης/έκτασης
   - Μη φυσιολογική τάση του σώματος
   - Κατάγματα, εκ γενετής ανωμαλίες, όγκους οστών, ρευματοειδή αρθρίτιδα ή άλλες διακριτές παθολογικές καταστάσεις.

14.3.6 Αντενδείξεις / Κόκκινες σημαίες

- Ξαφνική έναρξη ενός καινούριου σοβαρού πονοκεφάλου.
- Ένα επιδεινούμενο πρότυπο ενός προϋπάρχοντος πονοκεφάλου ενώ απουσιάζει κάποιος εμφανής προδιαθετικός παράγοντας.
- Πονοκέφαλοι οι οποίοι συνδέονται με πυρετό, δυσκαμψία αυχένα, δερματικά εξανθήματα, ιστορικό καρκίνου, HIV και άλλων συστημικών νόσων.
- Πονοκέφαλος που συνδέεται με εστιακά νευρολογικά σημάδια.
- Μέτριου ή σοβαρού βαθμού πονοκέφαλος ο όποιος ερεθίζεται από βήχα ή κόπωση.
- Νέα έναρξη πονοκεφάλου κατά την διάρκεια ή έπειτα από εγκυμοσύνη.

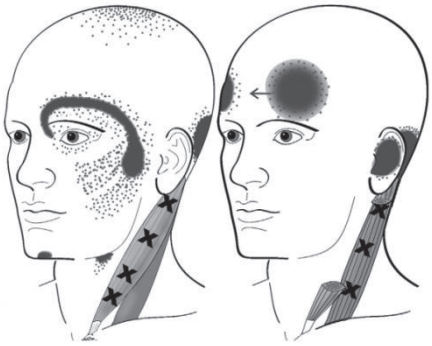
Οι ασθενείς με μια ή περισσότερες κόκκινες σημαίες θα πρέπει να παραπέμπονται αμέσως σε έναν ιατρικό σύμβουλο για περαιτέρω διερεύνηση [238].

14.3.7 Φυσικοθεραπευτική αντιμετώπιση

Η θεραπευτική παρέμβαση για την αντιμετώπιση των πονοκεφάλων αυχενικής αιτιολογίας αποτελείται από:

- Τεχνικές χειρισμών και αρθρικής κινητοποίησης [239]
- Ασκήσεις ενδυνάμωσης των εν τω βάθει καμπτήρα του αυχένα, της ωμοπλάτης και των άκρων [239]
- Τεχνικές χειρισμών Thrust στην θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης και ασκήσεις [239]
- Τεχνικές αρθρικής κινητοποίησης SNAG (Sustained Natural Apophyseal Glide), συμφώνα με τις τεχνικές του Mulligan, για τις οποίες έρευνες έχουν δείξει να είναι αποτελεσματικές στην μείωση του αυχενογενή πονοκεφάλου [240].

Τα άτομα με πονοκέφαλο αυχενικής αιτιολογίας συχνά αντιμετωπίζονται με τεχνικές manual therapy της σπονδυλικής στήλης όπως είναι σπονδυλικοί χειρισμοί ή τεχνικές αρθρικής κινητοποίησης. Οι τεχνικές αρθρικής κινητοποίησης αποτελούνται από



Εικ. 14-2. Αναφερόμενος πόνος από επώδυνα σημεία (Trigger Points) του στερνοκλειδομαστοειδή μυ, μιμείται πονοκέφαλο αυχενικής αιτιολογίας [241].

αργές, ρυθμικές με δόνηση τεχνικές ενώ οι σπονδυλικοί χειρισμοί αποτελούνται από χαμηλής έντασης άλλα μεγάλης ταχύτητας τεχνικές. Σε μια συστηματική ανασκόπηση ο Bronfort και οι συνεργάτες του ανέφεραν ότι οι τεχνικές manual therapy (τόσο οι τεχνικές χειρισμών όσο και οι τεχνικές κινητοποίησης) ήταν αποτελεσματικές για την διαχείριση ασθενών με αυχενικό πονοκέφαλο [234].

Τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης ερευνάς του 2016 έδειξαν ότι οι ασθενείς με πονοκέφαλο αυχενικής αιτιολογίας στους όποιους εφαρμόστηκαν τεχνικές χειρισμών στην αυχενική και θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης παρουσίασαν μεγαλύτερη μείωση στην ένταση, την συχνότητα και διάρκεια του πονοκεφάλου, στον βαθμό αναπηρίας καθώς και στον βαθμό λήψης φαρμάκων σε σχέση με τα άτομα στα οποία εφαρμόστηκαν ασκήσεις μαζί με τεχνικές αρθρικής κινητοποίησης [234].

Οι φυσικοθεραπευτές, επίσης, θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τους ότι η αυχενική μοίρα δέχεται αλγοαισθητικά ερεθίσματα από υποδοχείς που βρίσκονται στου μυς της περιοχής. Έχει υποτεθεί ότι τα σημεία ερεθισμού (Trigger Points) στους μυς μπορούν να παίξουν σημαντικό ρόλο για την δημιουργία πονοκεφάλων.Έχει αναφερθεί από άλλες μελέτες ότι τα σημεία ερεθισμού είναι εμφανή ακόμα και σε ασθενείς με πονοκέφαλο τύπου τάσεως άλλα και ημικρανίες [241].

Σε μια έρευνα του 2013 αναφέρεται ότι οι τεχνικές Manual Therapy με έμφαση στα σημεία ερεθισμού που βρίσκονται στους στερνοκλειδομαστοειδείς μύες ενδεχομένως να αποτελούν αποτελεσματική παρέμβαση για την μείωση της έντασης που πονοκεφάλου άλλα και του πόνου στην αυχενική μοίρα, μειώνοντας ταυτόχρονα και την ευαισθησία από τον πόνο πίεσης, αυξάνοντας την κινητική εκτέλεση των εν τω βάθει καμπτηρών του αυχένα και του ενεργητικού εύρους κίνησης του αυχένα στα άτομα με πονοκέφαλο αυχενικής αιτιολογίας [241].

Οι Jull et al. ανέφεραν ότι 6 εβδομάδες φυσιοθεραπευτικού προγράμματος συμπεριλαμβανόμενου τεχνικών manual therapy και παρεμβάσεις με ασκήσεις, ήταν αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για την μείωση των συμπτωμάτων πονοκεφάλου αυχενικής αιτιολογίας, μειώνοντας ταυτόχρονα την λήψη φαρμάκων τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και ένα χρόνο μετέπειτα [237].

Επιπλέον συμφώνα με τους Jull et al., το πρόγραμμα ασκήσεων θα πρέπει να περιλαμβάνει:

1. Επανεκπαίδευση των κρανίο-αυχενικών καμπτηρών μυών
2. Εκπαίδευση της αντοχής των εν τω βάθει καμπτηρών του αυχένα
3. Επανεκπαίδευση των καμπτήρων του αυχένα για την αντιβαρική λειτουργιά τους στην καθιστή θέση
4. Εκπαίδευση εκτεινώντων της κρανίο-αυχενικής μοίρας
5. Εκπαίδευση ταυτόχρονης σύσπασης εκτεινώντων και καμπτηρών του αυχένα
6. Επανεκπαίδευση της συνέργιας μεταξύ εν τω βάθει και επιφανειακών καμπτηρών του αυχένα
7. Επανεκπαίδευση μυών της ωμοπλάτης
8. Επανεκπαίδευση ελέγχου της ωμοπλάτης κατά τις κινήσεις του άνω άκρου
9. Επανεκπαίδευση στάσης του σώματος
10. Αισθητικοκινητική επανεκπαίδευση

14.4 Ημικρανίες

14.4.1 Γενικά στοιχεία

Οι ημικρανίες αποτελούν χρόνιους, περιστασιακούς πονοκέφαλους, Θεωρείται ότι είναι ένα νευροαγγειακό σύνδρομο πόνου με διαφοροποιημένη νευρωνική διαδικασία (ενεργοποίηση του εγκεφαλικού στελέχους, φλοιώδη υπερευερεθιστότητα και διάχυτη φλοιώδη συμπίεση) και εμπλοκή του συστήματος αγγείων του προσώπου (διέγερση απελευθέρωσης νευροπεπτιδίων, τα όποια προκαλούν επώδυνη φλεγμονή στα αγγεία του κρανίου και της σκληρής μήνιγγας) [242].

Τα ενδογενή οπιοειδή αυξάνονται στο ανθρώπινο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και τα την διάρκεια του πόνου και του συναισθηματικού στρες. Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν αρκετές μελέτες που δείχνουν σημαντική μείωση ή και πλήρη απουσία ουσιών μορφίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών που προσβάλλονται από ημικρανίες. Οι ερευνητές καταλήγουν στην υπόθεση ότι οι ημικρανίες συνδέονται με περιορισμό του αντί-αλγοαισθητικού συστήματος, το οποίο βιοχημικά υφίσταται προοδευτική μείωση των επιπέδων β-ενδορφινών στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό [243].

14.4.2 Εμφάνιση

Οι πονοκέφαλοι από ημικρανία αποτελούν τον δεύτερο πιο σύνηθες τύπο πρωτοπαθούς πονοκεφάλου. Στην Αμερική, υπολογίζεται πως 28 εκατομμύρια άνθρωποι (περίπου το 12% του πληθυσμού), βιώνουν πονοκέφαλους από ημικρανίες μέχρι κάποιο βαθμό [196]. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν

αποκαλύψει μεγάλη εμφάνιση και υψηλό κοινωνικό και οικονομικό κόστος. Η εμφάνιση κατά την διάρκεια ζωής των ατόμων ανέρχεται περίπου στο 18% για τις γυναίκες και σε 6% για τους άνδρες. Το 90% των ασθενών, προσβάλλεται πρώτη φόρα από ημικρανία πριν την ηλικία των 40 ετών. Στις γυναίκες η συχνότητα πονοκεφάλων είναι μεγαλύτερη κατά τα χρονιά αναπαραγωγής, όταν τα επίπεδα οιστρογόνων είναι πιο υψηλή, ενώ μειώνεται σε κάποιο βαθμό μετά την εμμηνόπαυση [196].

14.4.3 Χρόνια ημικρανία

Τα κριτήρια για την χρόνια ημικρανία είναι πονοκέφαλος για 15 και παραπάνω μέρες κάθε μηνά για πάνω από 3 μήνες. Η κατάχρηση φαρμάκων είναι η πιο συνήθης αιτία χρόνιας ημικρανίας και οι περισσότεροι ασθενείς αναφέρουν αλλαγές στα συμπτώματα τους κατά το πέρασμα του χρόνου, με μειωμένη φωτοφοβία, ναυτία και με πονοκέφαλο που παρομοιάζεται σαν μια μίξη πονοκεφάλου τύπου τάσεως και ημικρανία [196].

Το μυοσκελετικό σύστημα μπορεί επίσης να επηρεαστεί και πιο συγκεκριμένα στην περιοχή της αυχενικής μοίρας. Είναι σύνηθες φαινόμενο στους ασθενείς με πονοκέφαλο ημικρανίας να έχουν αυξημένο μυϊκό τόνο στο υπο-ινιακο και παρασπονδυλικό μυϊκό σύστημα καθώς και μια υποκείμενη δυσλειτουργία της αυχενικής μοίρας.

14.4.4 Φυσικοθεραπευτική αντιμετώπιση

Οι έρευνες σχετικά με την φυσιοθεραπευτική αντιμετώπιση για τον πονοκέφαλο ημικρανίας είναι περιορισμένες. Ωστόσο οι ασθενείς με ημικρανία μπορούν να ωφεληθούν από τις φυσιοθεραπευτικές παρεμβάσεις. Οι περικρανιακοί μυς ενδεχομένως να αποτελούν την αιτία εμφάνισης ημικρανίας και πολλές φόρες είναι ευαίσθητοι κατά την διάρκεια μιας ημικρανίας. Επίσης μπορεί να υπάρχουν αλλαγές στον μυϊκό τόνο στην υποινιακή και παρασπονδυλική περιοχή μοίρας καθώς και υποκείμενη δυσλειτουργία της αυχενικής μοίρας μεταξύ των επεισοδίων ημικρανίας. Το γεγονός αυτό μπορεί να αντιμετωπιστεί με φυσικοθεραπεία χρησιμοποιώντας τεχνικές manual therapy, συγκεκριμένο πρόγραμμα ασκήσεων (διατάσεις, ασκήσεις ενδυνάμωσης), εκπαίδευση και φυσικά μέσα έτσι ώστε να μειωθεί η συχνότητα και η διάρκεια ή και η ένταση των επεισοδίων ημικρανίας.

Μια συστηματική ανασκόπηση του 2011 έδειξε ότι η μάλαξη, τα φυσιοθεραπευτικά μέσα, οι ασκήσεις χαλάρωσης και οι τεχνικές χειρισμών στην σπονδυλική στήλη μπορεί να είναι εξίσου αποτελεσματικές παρεμβάσεις με την προπρανολόλη και την τοπιραμάτη [244]. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η φυσιοθεραπευτική παρέμβαση είναι πιο αποτελεσματική όταν συνδυάζεται με άλλες θεραπείες όπως την θερμική ανατροφοδότηση, τις ασκήσεις χαλάρωσης και προγράμματα ασκήσεων [245].

Σπονδυλικοί χειρισμοί

Οι τεχνικές manual therapy έχουν δείξει να είναι αποτελεσματικές όπως κάποια φάρμακα για την προφυλακτική διαχείριση των ημικρανιών. Έχουν επίσης δείξει να μειώνουν την ένταση του πόνου και να μειώνουν τον αριθμό ημερών των ημικρανιών καθώς και την επαγγελματική αναπηρία, βελτιώνοντας εν μέρει την ποιότητα ζωής των ασθενών. Οι τεχνικές χειρισμών στην αυχενική μοίρα έχει βρεθεί να αποτελούν επιτυχή παρέμβαση για την βραχυπρόθεσμη αντιμετώπιση των πονοκεφάλων ημικρανίας, ωστόσο θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή λόγω του κίνδυνου τραυματισμού των σπονδυλικών αρτηριών προκαλώντας έτσι ισχαιμικό επεισόδιο [245].

Φυσικοθεραπευτικά μέσα

Η κρυοθεραπεία με την μορφή μιας παγωμένης κομπρέσας όταν εφαρμόζεται στην έναρξη ενός επεισοδίου πονοκεφάλου ημικρανίας, με στόχο τις αρτηρίες της καρωτίδας μειώνει σημαντικά τον πόνο στους ασθενείς με ημικρανία [246].

Θεραπευτικές ασκήσεις

Οι ασκήσεις αποτελούν σύνηθες μέσο αντιμετώπισης ασθενών με πονοκέφαλο ημικρανίας. Έχουν βρεθεί να είναι αποτελεσματικές στην μείωση της έντασης του πονοκεφάλου ημικρανίας. Καποιες έρευνες έχουν βρει ότι δεν παρέχουν κάποια ιδιαίτερη μείωση στην συχνότητα και την διάρκεια των επεισοδίων ημικρανίας [247].

Σε κάποιες άλλες έρανες αναφέρεται ότι η κατάθλιψη αποτελεί συχνή νοσηρότητα στις ημικρανίες ενώ από την άλλη μεριά η σωματική δραστηριότητα συνδέεται με μειωμένα συμπτώματα κατάθλιψης. Η άσκηση ενδεχομένως να έχει παρόμοιο μηχανισμό δραστηριότητας όπως αυτήν που έχουν τα αντικαταθλιπτικά και αναλγητικά φάρμακα, παρέχοντας με αυτόν τον τρόπο μια γενικότερη αίσθηση καλής υγείας. Το γεγονός αυτό παρέχει στους ασθενείς με ημικρανία μια αίσθηση έλεγχου για την ένταση του πόνου που βιώνουν ενώ ταυτόχρονα οι ασκήσεις αποτελούν και ένα μέσο αποπροσανατολισμού(243).

Θερμική και νευρική επανατροφοδότηση (Thermal Biofeedback και Neurofeedback)

Η βιβλιογραφία σχετικά με την νευροεπανατροφόδοτηση αυξάνει τα θετικά αποτελέσματα για την διαχείριση του πονοκεφάλου ημικρανίας. Η θερμοθεραπεία αποτελεί ένα ευρύτερο ορό αναφερόμενη σε πολλούς τύπους επανατροφοδότησης που χρησιμοποιείται για να προκύπτουν πληροφορίες από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα που εμπλέκει την ροη του αίματος, τις θερμικές πληροφορίες από τον εγκέφαλο και την ηλεκτρική δραστηριότητα. Μέσω της νευροεπανατροφόδοτησης, οι ασθενείς ήταν σε θέση να αλλάζουν την δραστηριότητα του εγκέφαλου τους μέσω μιας κυματογραμμής, μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο την μυϊκή τους τάση και χαλαρώνοντας τον ρυθμό αναπνοή τους [248].

Πίν. 14-1. Διαγνωστικά κριτήρια πονοκεφάλου τύπου τάσεως και ημικρανίας χωρίς αύρα, Διεθνής Ταξινόμηση Διαταραχών Πονοκεφάλου 3-Beta. *(Τροποποιημένο από Shengyuan Yu & Xun Han) [251].*

ΔΙΑΓΝΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΧΡΟΝΙΟΥ ΠΟΝΟΚΕΦΑΛΟΥ ΤΥΠΟΥ ΤΑΣΕΩΣ ΚΑΙ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ ΧΩΡΙΣ ΑΥΡΑ (ΔΙΕΘΝΗΣ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΠΟΝΟΚΕΦΑΛΟΥ, 3-BETA)			
	ΧΡΟΝΙΟΣ ΠΟΝΟΚΕΦΑΛΟΣ ΤΥΠΟΥ ΤΑΣΕΩΣ	**ΑΥΣΤΗΡΟΤΕΡΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΧΡΟΝΙΟ ΠΟΝΟΚΕΦΑΛΟ ΤΥΠΟΥ ΤΑΣΕΩΣ**	**ΧΡΟΝΙΑ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ ΧΩΡΙΣ ΑΥΡΑ**
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΟΝΟΥ	Τουλάχιστον δυο από τα παρακάτω: Αμφίπλευρη εντόπιση Μη παλλόμενη ποιότητα Ήπιας ή μυτιάς έντασης Δεν επιδεινώνεται με την σωματική δραστηριότητα	Τουλάχιστον 3 από τα παρακάτω: Αμφίπλευρη εντόπιση Μη παλλόμενη ποιότητα Ήπιας ή μυτιάς έντασης Δεν επιδεινώνεται με την σωματική δραστηριότητα	Τουλάχιστον δυο από τα παρακάτω: Μονόπλευρη εντόπιση Παλλόμενη ποιότητα Μετρίας ή σοβαρής έντασης Επιδεινώνεται ή προκαλεί αποφυγή της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας
ΣΧΕΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	Δυο από τα παρακάτω: Όχι κάτι παραπάνω από φωτοφοβία, είτε φωνοφοβία ή ήπια ναυτία Ούτε μετρίας ή σοβαρής ναυτίας ή ίλιγγος	Χωρίς ναυτία, έλλογο, φωτοφοβία ή φωνοφοβία	Τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω (για 8 μέρες/μηνά για πάνω από 3 μήνες): Ναυτία ή/και ίλιγγο Φωτοφοβία και φωνοφοβία
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΠΟΝΟΥ	Ώρες, μέρες ή διακοπτόμενη		4-72 ώρες
ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΠΟΝΟΥ	>15 ημερών /μηνά για περίπου πάνω από τους 3 μήνες >180 μέρες τον χρόνο)		>15 ημερών /μηνά για περίπου πάνω από τους 3 μήνες (>180 μέρες τον χρόνο)

Βελονισμός

Ο βελονισμός έχει δείξει να έχει παρόμοιο αποτελέσματα σε σχέση με την συνεχή καθημερινή χρήση φαρμάκων για την αντιμετώπιση των πονοκεφάλων ημικρανίας, έχοντας μακροχρόνια αποτελέσματα και μειωμένη χρήση φαρμάκων [249].

Μάλαξη

Η μάλαξη μπορεί να έχει επίσης ωφέλιμα αποτελέσματα για την αντιμετώπιση της ημικρανίας μειώνοντας το άγχος και τις διαταραχές ύπνου. Έρευνες έχουν δείξει ότι η μάλαξη μειώνει την συχνότητα ημικρανίας τόσο κατά την διάρκεια ενός θεραπευτικού προγράμματος μάλαξης 6 εβδομάδων όπως και κατά την διάρκεια προγράμματος 3 εβδομάδων στο τέλος της θεραπευτικής παρέμβασης [250].

14.5 Πονοκέφαλοι τύπου τάσεως

14.5.1 Γενικά στοιχεία

Ο πονοκέφαλος τύπου τάσεως είναι ο πιο συχνός πρωτογενής πονοκέφαλος παγκοσμίως. Ο χρόνιος πονοκέφαλος τύπου τάσεως αποτελεί έναν από τους πιο παραμελημένους τύπους πονοκεφάλων όσον άφορα την αντιμετώπιση του, μειώνοντας δραματικά την ποιότητα ζωής των ασθενών, έχοντας ταυτόχρονα και υψηλό οικονομικό αντίκτυπο στην κοινωνία [251].

Οι μηχανισμοί εμφάνισης του χρόνιου πονοκεφάλου τύπου τάσεως ενδεχομένως να είναι πολυπαραγοντική, συμπεριλαμβανόμενου περιφερικούς καθώς και κεντρικούς μηχανισμούς όπως επίσης υπάρχουν γενετικοί και ψυχολογικοί παράγοντες. Πολλές μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι οι μηχανισμοί κεντρικού πόνου διαδραματίζουν κυρίαρχο ρόλο στην εμφάνιση χρόνιου πονοκεφάλου τύπου τάσης. Η πολύπλοκη σχέση μεταξύ διαφόρων παθογενειών μηχανισμών, εξηγεί και το γεγονός της ύπαρξης πολυδιάστατων θεραπευτικών στρατηγικών (φαρμακολογικοί και μη) για την διαχείριση αυτής της διαταραχής [251].

14.5.2 Περιφερικοί μηχανισμοί

Η αυξημένη περικρανιακή μυϊκή βράχυνση και η γενικευμένη υπερευαισθησία στον πόνο λόγω πίεσης αποτελούν τα πιο κυρίαρχα ευρήματα του χρόνιου πονοκεφάλου τύπου τάσης. Οι πιθανοί περιφερικοί μηχανισμοί οι οποίοι οδηγούν σε περικρανιακή μυϊκή βράχυνση και στον πόνο λόγω πίεσης συμπεριλαμβάνουν φλεγμονώδεις αντιδράσεις, μειωμένη κυκλοφορία του αίματος, αυξημένη μυϊκή δραστηριότητα καθώς και μυϊκή ατροφία. Αρκετές παλαιότερες μελέτες παρείχαν in vivo αποδείξεις διαταραγμένου μεταβολισμού στους περιφερικούς μυς κατά την παθοφυσιολογία του χρόνιου πονοκεφάλου τύπου τάσης. Επίσης έχει παρουσιαστεί ότι η κυκλοφορία του αίματος στους μυς είναι μειωμένη ως αντίδραση στις στατικές ασκήσεις, στα ευαίσθη-

Πίν. 14-2. Πρακτικές συστάσεις για την αντιμετώπιση της ημικρανίας. *(Τροποποιημένο από Roland Bryans et al.) [231].*

ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ	
ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ	Οι σπονδυλικοί χειρισμοί συστήνονται για την διαχείριση των ασθενών με περιστασιακή ή χρόνια ημικρανία με ή χωρίς αύρα. Η σύσταση αυτή βασίζεται σε έρευνες που χρησιμοποίησαν την θεραπευτική αυτή τεχνική με συχνότητα 1-2 φόρες την εβδομάδα για 8 εβδομάδες (Μέτριος Βαθμός Αξιοπιστίας) Η εβδομαδιαία εφαρμογή μάλαξης συστήνεται για την μείωση της συχνότητας περιστασιακής ημικρανίας και για την βελτίωση των συναισθηματικών συμπτωμάτων που πιθανόν να συνδέονται με κεφαλαλγίες (Μέτριος Βαθμός Αξιοπιστίας) Η πολυδιάστατη διεπιστημονική φροντίδα(Ασκήσεις, ασκήσεις χαλάρωσης, συμβουλές διαχείρισης άγχους και διατροφής, μάλαξη) συστήνεται για την διαχείριση ασθενών με περιστασιακή ή χρόνια ημικρανία (Μέτριος Βαθμός Αξιοπιστίας) Δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα για την σύσταση ή μη της χρησιμοποίησης ασκήσεων μόνο ή ασκήσεις σε συνδυασμό με πολυδιάστατη φυσικοθεραπεία για την διαχείριση ασθενών με περιστασιακή ή χρόνια ημικρανία (Χαμηλός Βαθμός Αξιοπιστίας)
ΠΟΝΟΚΕΦΑΛΟΣ ΤΥΠΟΥ ΤΑΣΕΩΣ	Η χαμηλής έντασης κρανιο-αυχενική κινητοποίηση (με χρήση λάστιχων Thera-Band, μέσω ασκήσεων αντίστασης), συστήνεται για μακρόχρονο διάστημα (π.χ. 6 μήνες) για την διαχείριση των ασθενών με περιστασιακό ή χρόνιο πονοκέφαλο τύπου τάσης (Μέτριος Βαθμός Αξιοπιστίας) Οι σπονδυλικοί χειρισμοί δεν συστήνονται για τους ασθενείς με περιστασιακό πονοκέφαλο τύπου τάσης (Μέτριος Βαθμός Αξιοπιστίας) Δεν υπάρχουν συστάσεις για την χρήση ή μη σπονδυλικών χειρισμών (2 φόρες την εβδομάδα για 6 εβδομάδες) για τους ασθενείς με χρόνιο πονοκέφαλο τύπου τάσης Δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις ώστε να συστήσουν την χρήση ή όχι τεχνικών χειρισμού συνδετικού ιστού, έλξη, κινητοποίηση με τεχνικές κατά Cyriax ή ασκήσεις για τους ασθενείς με περιστασιακό ή χρόνιο πονοκέφαλο τύπου τάσης
ΠΟΝΟΚΕΦΑΛΟΣ ΑΥΧΕΝΙΚΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ	Οι σπονδυλικοί χειρισμοί συστήνονται για την διαχείριση των ασθενών με πονοκέφαλο αυχενικής αιτιολογίας. Η σύσταση αυτή βασίζεται σε μια έρευνα κατά την όποια η συχνότητα της θεραπείας ήταν 2 φόρες την εβδομάδα για 3 εβδομάδες (Μέτριος Βαθμός Αξιοπιστίας). Οι τεχνικές αρθρικής κινητοποίησης συστήνονται για την διαχείριση των ασθενών με πονοκέφαλο αυχενικής αιτιολογίας (Μέτριος Βαθμός Αξιοπιστίας). Οι Julletal. εξέτασε τα αποτελέσματα των τεχνικών αρθρικής κινητοποίησης κατά Maitland για 8 με 12 συνεδρίες σε διάστημα 6 εβδομάδων Οι ασκήσεις ενδυναμώσεις των εν τω βάθει καμπτήρων του αυχένα συστήνονται για την διαχείριση των ασθενών με πονοκέφαλο αυχενικής αιτιολογίας (Μέτριος Βαθμός Αξιοπιστίας).

τα σημεία των ασθενών με χρόνιο πονοκέφαλο τύπου τάσεως, αν και οι συγκεντρώσεις γαλακτικού οξέος καθώς και οι διαμεσολαβητές φλεγμονών στον τραπεζοειδή μυ δεν διέφεραν μεταξύ υγιών ατόμων και ασθενών με χρόνιο πονοκέφαλο τύπου τάσεως κατά την διάρκεια στατικών ασκήσεων και χαλάρωσης. Γυναίκες με χρόνιο πονοκέφαλο τύπου τάσεως έδειξαν μεγαλύτερη ταυτόχρονη σύσπαση των ανταγωνιστών μυών κατά την διάρκεια έκτασης και κάμψης του αυχένα από ότι τα υγιή άτομα,γεγονός που πιθανόν να οδηγεί σε μυϊκή υπερφόρτιση και αυξημένη αλγοαισθητικότητα [251].

14.5.3 Κεντρικοί μηχανισμοί

Σε παλαιότερες μελέτες υπήρχε η υπόθεση ότι η κεντρική ευαισθητοποίηση που προκύπτει σε ασθενείς με πονοκέφαλο τύπου τάσεως, προκαλείται από την περιφερική αλγοαισθητικότητα με ριζά στους ευαίσθητους μυς και συνδέεται με τα ενεργά μυοπεριτοναικά ευαίσθητα σημεία σε αρκετούς μυς του αυχένα και της κεφαλής. Ένα αναβαθμισμένο μοντέλο πόνου για τον χρόνιο πονοκέφαλο τύπου τάσεως εμπλέκει τόσο την περιφερική ευαισθητοποίηση όσο και την κεντρική προτείνοντας ότι ο χρόνιος πονοκέφαλος τύπου τάσεως μπορεί να εξηγηθεί από τον αναφερόμενο πόνο από τα μυοπεριτοναικά ευαίσθητα σημεία (Myofascial Trigger Points), που μεταφέρεται από τον νωτιαίο μυελό και τον πυρήνα του τρίδυμου νεύρου, ευαισθητοποιώντας με αυτόν τον τρόπο το κεντρικό νευρικό σύστημα [251].

Άλλοι μηχανισμοί οι οποίοι ενδεχομένως να ενοχοποιούνται για την παθογένεση του χρόνιου πονοκεφάλου τύπου τάσης συμπεριλαμβάνουν γενετικούς μηχανισμούς, ψυχολογικούς μηχανισμούς, ανεπάρκεια βιταμίνης D καθώς και αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης 1β [251].

14.5.4 Φυσικοθεραπευτική αντιμετώπιση

Σε μια δημοσίευση του 2011, σημειωθήκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες και οι γενικότερες συστάσεις για την αντιμετώπιση των ασθενών με διαφόρους τύπους πονοκεφάλων, όπως συνοψίζονται στον Πίνακα 14-2.

Ο ρόλος της θεραπευτικής άσκησης στις κεφαλαλγίες

Οι κεφαλαλγίες αποτελούν ένα πρόβλημα υγείας με τεράστιες συνέπειες τόσο σε κοινωνικό όσο και

σε ατομικό επίπεδο. Οι πιο συνήθεις τύποι κεφαλαλγίας είναι οι ημικρανίες και οι πονοκέφαλοι τύπου τάσης (Tension Type Headache), ενώ περίπου το 4% του γενικού πληθυσμού έχουν χρόνιο καθημερινό πονοκέφαλο. Για τους ασθενείς με σοβαρές κεφαλαλγίες, η εύρεση κατάλληλης πρόληψης και θεραπευτικών στρατηγικών που σκοπεύουν την ανακούφιση από τον πόνο και την αποκατάσταση της λειτουργικότητας είναι εξαιρετικά σημαντική [252].

Μια μεγάλη μελέτη από την Νορβηγία έδειξε ότι τόσο οι ημικρανίες άλλα και οι πονοκέφαλοι που δεν οφείλονται σε ημικρανία, συνδέονται με χαμηλού επιπέδου σωματική δραστηριότητα. Για την πρόληψη της ημικρανίας, σημαντικά οφέλη έχει η αεροβική άσκηση, τόσο για την μείωση της συχνότητας προσβολών από κεφαλαλγίες άλλα και για την αύξηση της ποιότητας της ζωής.Μια πληθώρα σωματικών και ψυχολογικών μονοπατιών έχουν υποτεθεί να διαμεσολαβούν τα αποτελέσματα της αεροβικής άσκησης. Έχει επίσης αποδειχτεί ότι μέσω της αεροβικής άσκησης αυξάνονται τα ενδογενή οπιοειδή και τα επίπεδα σεροτονίνης (5-HT), ενώ ταυτόχρονα υπάρχουν σημαντικές βελτιώσεις και στην ψυχολογική υγεία των ασθενών με ημικρανία όπως είναι η κατάθλιψη και το άγχος [252].

Άλλες μελέτες αναφέρουν ότι δεν παρατηρείται αύξηση των επιπέδων β-ενδορφινών μέχρι να ξεπεραστεί το αναερόβιο κατώφλι, το οποίο αντιστοιχεί στο 75% VO_2 max.Παρόμοιες μελέτες έχουν βρει ότι οι αναερόβιες ασκήσεις υψηλής έντασης, μικρής διάρκειας διεγείρουν την απελευθέρωση β-ενδορφινών [243].

Επιπλέον, κατά την αξιολόγηση παρατεταμένων ασκήσεων αντοχής σε μια κατάσταση που αντιστοιχεί στο 63% VO_2 max, οι Schwarz και Kindermann βρήκαν ότι η αύξηση των επιπέδων β-ενδορφινών παρατηρήθηκε μετά από 50 λεπτά άσκησης. Λαμβάνοντας υπόψη όλα αυτά, η αύξηση των β-ενδορφινών εξαρτάται όχι μόνο από την ένταση της αεροβικής άσκησης άλλα και από την διάρκεια των ασκήσεων αντοχής [243].

Όπως και για την θεραπεία της ημικρανίας, η τακτική άσκηση αποτελεί συνήθη σύσταση για την αντιμετώπιση των πονοκεφάλων τύπου τάσης. Επιπλέον οι ασκήσεις ενδυνάμωσης για τους μυς του αυχένα και της ωμικής ζώνης βελτιώνουν σημαντικά τον χρόνιο πονοκέφαλο τύπου τάσης με θετικά αποτελέσματα όσον άφορα την ένταση, την συχνότητα και την ποιότητα ζωής του ασθενή [252].

Υπάρχουν λόγοι να μην χρησιμοποιούμε ασκήσεις για την αντιμετώπιση των πονοκεφάλων;

Πάρα τα θετικά αποτελέσματα, οι ασκήσεις μπορούν να είναι αποθαρρυντικές για μερικούς ασθενείς, καθώς τόσο η ημικρανία όσο και οι πονοκέφαλοι τύπου τάσης μπορεί να ερεθιστούν από την έντονη σωματική δραστηριότητα. Περίπου το 44% των ασθενών με ημικρανία, αναφέρουν ότι η άσκηση αποτελεί παράγοντα ερεθισμού των συμπτωμάτων τους. Αν και ο λόγος είναι ακόμα άγνωστος, πιθανολογείται ότι η μείωση της εγκεφαλικής οξυγόνωσης κατά την διάρκεια των ασκήσεων, διεγείρει ένα κύμα διάχυτης φλοιώδης συμπίεσης, κάτι το οποίο έχει υποτεθεί ότι είναι το υποκείμενο φαινόμενο της ημικρανίας με αύρα. Επιπλέον, εκτός του γεγονότος ότι ασκήσεις μπορεί να διεγείρουν την έναρξη μια ημικρανίας, μπορούν επίσης να αυξήσουν την ένταση του πόνου.Για αυτόν τον λόγο, είναι προτιμότερο να γίνεται η εφαρμογή των ασκήσεων, ενδιάμεσα από τις προσβολές από ημικρανία [252].

Έχει βρεθεί ότι στον χρόνιο πόνο, υπάρχει δυσλειτουργία της ενδογενούς αναλγησίας ως αντίδραση έπειτα από ασκήσεις. Το κατώφλι του πόνου είναι γενικά μειωμένο στον πονοκέφαλο τύπου τάσης, όχι μόνο κατά την διάρκεια του πονοκεφάλου άλλα και στα διαστήματα χωρίς πόνο, κάτι το οποίο δείχνει αλλαγές στην αντίληψη του πόνου σε κεντρικό επίπεδο [252].

Πως θα πρέπει να εφαρμόζονται οι ασκήσεις για την αντιμετώπιση των πονοκεφάλων;

Δεν υπάρχουν έως σήμερα επιστημονικές αποδείξεις για τον τρόπο που θα πρέπει να εφαρμόζονται οι ασκήσεις για την θεραπεία των πονοκεφάλων. Σε μια έρευνα, ένα πρόγραμμα ασκήσεων βασισμένο σε υπομέγιστη εφαρμογή αεροβικής άσκησης για 40 λεπτά, 3 φόρες την εβδομάδα, περιλαμβάνοντας ζέσταμα άλλα και μετέπειτα αποθεραπεία (**cooling down**), μείωσε την συχνότητα προσβολών από ημικρανία. Σε αυτήν την έρευνα οι ασθενείς ανέφεραν επίσης ότι η άσκηση αποτελούσε διεγερτικό παράγοντα προσβολών ημικρανίας. Οι ασκήσεις μπορούν ενδεχομένως να διεγείρουν αυτές τις προσβολές αρχικά σε ένα πρόγραμμα ασκήσεων. Ωστόσο ο κίνδυνος εμφάνισης ημικρανίας μειώνεται όταν ασθενής συνηθίζει στο θεραπευτικό πρόγραμμα ασκήσεων. Με την σημείωση ότι ο εθισμός του εγκεφάλου σε κανονικά αισθητικά σήματα είναι διαταραγμένος σε περιπτώσεις ημικρανίας, θα ήταν προτιμότερο να εκπαιδεύαμε τον εγκέφαλο να συνηθίζει πάρα να αποφεύγει συγκεκριμένους παράγοντες ερεθισμού. Για αυτόν τον λόγο μια σταδιακά αργή αύξηση στην ένταση και την διάρκεια είναι σημαντική όταν ξεκάνει ένα πρόγραμμα ασκήσεων. Οι φυσικοθεραπευτές θα πρέπει να βοηθούν τους ασθενείς να βρουν το κατάλληλο τρόπο εκτέλεσης των ασκήσεων. Επιπλέον σημαντικό είναι να μειωθούν όσο τον δυνατό παράλληλοι πιθανοί διεγερτικοί παράγοντες σε συνδυασμό με τις θεραπευτικές ασκήσεις [252].

Στους πονοκέφαλους τύπου τάσης, η ενδυνάμωση των μυών του αυχένα και της ωμικής ζώνης χρησιμοποιούνται συχνά στην κλινική εφαρμογή και έχει βρεθεί να είναι αρκετά αποτελεσματικές. Οι ασκήσεις κάμψης στο κρανίο-αυχενικό επίπεδο είναι αξιόλογες επίσης. Οι ασκήσεις ενδυνάμωσης συστήνονται για τον χρόνιο αυχενικό πόνο με μικρό προς μεσαίο βαθμό αξιοπιστίας [252].

Αν και τα κλινικά οφέλη των θεραπευτικών ασκήσεων έχουν καθιερωθεί σε μεγάλο βαθμό, θα πρέπει

να δίνουμε ιδιαίτερη προσοχή όταν εφαρμόζουμε προγράμματα ασκήσεων σε ασθενείς με χρόνιο πόνο. Έχουν παρατηρηθεί μη φυσιολογικές αντιδράσεις στις ασκήσεις σε μερικές διαταραχές χρόνιου πόνου όπως είναι η ινομυαλγία, στο σύνδρομο χρόνιας κόπωσης και στις χρόνιες διαταραχές μετά από τραυματισμό δικήν μαστιγίου. Οι διαταραχές αυτές συνδέονται συχνά με κεφαλαλγίες. Οι ασθενείς αυτοί δεν είναι σε θέση να ενεργοποιήσουν την καθοδική αλγοαισθητική αναχαίτιση όταν ασκούνται, ωστόσο δεν υπάρχουν έρευνες όσον άφορα την ενδογενή αναλγησία και την εφαρμογή ασκήσεων [252].

Η κατάθλιψη αποτελεί συχνή νοσηρότητα στις ημικρανίες ενώ από την άλλη μεριά η σωματική δραστηριότητα συνδέεται με μειωμένα συμπτώματα κατάθλιψης. Η άσκηση ενδεχομένως να έχει παρόμοιο μηχανισμό δραστηριότητας όπως αυτήν που έχουν τα αντικαταθλιπτικά και αναλγητικά φάρμακα, παρέχοντας με αυτόν τον τρόπο μια γενικότερη αίσθηση καλής υγείας. Το γεγονός αυτό παρέχει στους ασθενείς με ημικρανία μια αίσθηση ελέγχου για την ένταση του πόνου που βιώνουν ενώ ταυτόχρονα οι ασκήσεις αποτελούν και ένα μέσο αποπροσανατολισμού [243].

Συνοπτικά, αν και η πολυπλοκότητα της κατανόησης της βιοχημικής σχέσης μεταξύ της άσκησης και του πόνου βρίσκεται στο ξεκίνημα της, φαίνεται ασφαλής η ενσωμάτωση μέτριου βαθμού προοδευτικής και βαθμιαίας αεροβικής άσκησης στις στρατηγικές αντιμετώπισης των πρωτευόντων πονοκεφάλων [243].

15. Χρόνιος μυοσκελετικός πόνος στους ηλικιωμένους

Η ενηλικίωση ίσως να είναι καλύτερα κατανοητή ως μια διαδικασία σταδιακής αλλαγής από την γέννηση έως τον θάνατο, καθώς δεν υπάρχει κάποιος διεθνώς αποδεκτός ορισμός για την τρίτη ηλικία. Έρευνες έχουν δείξει δραματική αύξηση του πληθυσμού ηλικιωμένων ανθρώπων. Περίπου έως το 2030 υπολογίζεται ότι θα υπάρχουν 8 εκατομμύρια άτομα τα όποια θα είναι 85 ετών και άνω. Επιπλέον, το 25% του πληθυσμού στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής θα είναι άνω των 65 ετών μέχρι το 2050 ενώ το ποσοστό των ατόμων ηλικίας από 85 και άνω αναμένεται να τριπλασιαστεί. Η Ευρώπη παρουσιάζει παρόμοια μετάπτωση του πληθυσμού τον τελευταίο αιώνα, γεγονός που αντανακλά μια παγκόσμια δημογραφική τάση όσον άφορα τον πληθυσμό των ηλικιωμένων ατόμων [253,254].

Η ευρωπαϊκή ένωση αναγνώρισε την μέριμνα της υγειονομικής και κοινωνικής φροντίδας για τους ηλικιωμένους ως μια σημαντική πρόκληση για τον 21ο αιώνα. Ως μια μεταστροφή όχι μόνο όσον άφορα την αύξηση της διάρκειας της ζωής, άλλα οι τρόποι μείωσης της θνησιμότητας και του τρόπου αντιμετώπισης της αναπηρίας, της πρόληψη της αναπηρίας και την αύξηση της ποιότητας ζωής άλλα και την αύξηση της λειτουργικής ανεξαρτησίας των ηλικιωμένων θα αποτελέσει σημαντικό παράγοντα για τις υπηρεσίες μέριμνας [255].

15.1 Εμφάνιση χρόνιου πόνου στους ηλικιωμένους

Αν και ο χρόνιος πόνος είναι υψηλή εμφανής και αποτελεί συχνά μια κατάσταση αναπηρίας στους ηλικιωμένους, η εμφάνιση του στην τρίτη ηλικία δεν έχει προσδιοριστεί κατάλληλα. Μερικές μελέτες αναφέρουν ότι το 50% των ενήλικων ενοίκων στα ιδρύματα ηλικίας 60 ετών και άνω, έχει βρεθεί να βιώνουν χρόνιο πόνο και ο αριθμός αυτός αυξάνεται σε ποσοστό 45-80% στα νοσηλευτικά ιδρύματα, με τα αναλγητικά φάρμακα να χρησιμοποιούνται για το 40-50% των ενοίκων [256]. Δεδομένου της εμφάνισης του χρόνιου πόνου, το αντίκτυπο του στην υγεία και στο κόστος το οποίο αγγίζει τα 100 εκ. δολάρια ετησίως, ο χρόνιος πόνος αποτελεί σημαντικό θέμα της δημόσιας υγείας.

Αν και η ύπαρξη οξύ πόνου παραμένει περίπου η ιδία κατά την διάρκεια της ζωής ενός ενηλίκου, υπάρχει μια ηλικιοεξαρτώμενη αύξηση της εμφάνισης του χρόνιου πόνου τουλάχιστον έως την 7η δεκαετία της ζωής [256]. Περίπου το 57% των ηλικιωμένων ενηλίκων βιώνουν πόνο για ένα ή παραπάνω χρόνια. Επιπλέον, μακροχρόνια δεδομένα πάνω στην υγειονομική φροντίδα δείχνουν ότι πάνω από το 40% των ασθενών που ήταν γνωστό ότι βιώνουν πόνο κατά την αρχική αξιολόγηση, είχαν επιδεινούμενο ή σοβαρό πόνο κατά την διάρκεια της δεύτερης αξιολόγησης 2-6 μήνες αργότερα [257].

Ο χρόνιος μυοσκελετικές πόνος αποτελεί την πιο συνήθη, μη καρκινική κατάσταση αναπηρίας που επηρεάζει τουλάχιστον έναν στους τέσσερις ενηλίκους [258]. Οι περισσότεροι μυοσκελετικοί πόνοι στις αρθρώσεις στα άνω και κάτω άκρα, ιδιαίτερα στια ισχία, τα γόνατα και στην άκρα χείρα, συνδέεται με εκφυλιστικές αλλαγές της οστεοαρθρίτιδας. Τα ηλικιωμένα άτομα ενδεχομένως να αναπτύξουν τενοντίτιδες και θυλακοειδές, καθώς και φλεγμονώδεις ασθένειες στις αρθρώσεις και τους μυς. Οι πιο συνήθεις επώδυνες μυοσκελετικές καταστάσεις ανάμεσα στους ηλικιωμένους αποτελεί η οστεοαρθρίτιδα, η οσφυαλγία, η ινομυαλγία, ο χρόνιος πόνος στον ώμο, στο γόνατο, το σύνδρομο μυοπεριτοναικού πόνου καθώς και στα σημεία παλαιότερων καταγμάτων [259].

Το αντίκτυπο του χρόνιου μυοσκελετικού πόνου αποτελεί ένας κύκλος αναπηρίας και μη δραστηριότητας. Ο κύκλος αυτός με την σειρά του οδηγεί σε περαιτέρω μείωση της λειτουργικότητας, γεγονός που συνοδεύεται από ψυχολογικές συνέπειες και μειωμένη ποιότητα ζωής. Τα προβλήματα που προκαλούνται από την ανεπαρκή αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου στους ηλικιωμένους έχουν αναφερθεί από πολλούς συγγραφείς. Οι συνέπειες της φτωχής διαχείρισης του χρόνιου μυοσκελετικού πόνου στους ηλικιωμένους περιλαμβάνουν τον φόβο αποφυγής

λόγω πόνου, μειωμένη βάδιση, λειτουργική εξασθένιση, εξαρτωμένη λειτουργικότητα, αναπηρία, διαταραχή της στάσης του σώματος, κίνδυνος κατακλίσεων, μυϊκή ατροφία και αύξηση των πτώσεων. Τα ηλικιωμένα άτομα ενδεχομένως να έχουν ανορεξία, κακή διατροφή, διαταραχή των απεκκριτικών λειτουργιών (έντερο, ουροδόχο κύστη), διαταραχές μνήμης και ύπνου, συμπεριφοριστικά προβλήματα, κοινωνική απομόνωση, κατάθλιψη, άγχος καθώς και τάσεις αυτοκτονίας [260]. Επιπλέον, η κατάθλιψη, οι συμπεριφοριστικές αλλαγές και οι γνωσιακές διαταραχές μπορούν να περιπλέξουν την θεραπεία και να καθιστούν την αξιολόγηση περισσότερο δύσκολη. Η εξασθένιση της κινητικότητας και της δραστηριότητας λόγω πόνου μπορούν να οδηγήσουν περαιτέρω σε κίνδυνο τραυματισμού κυρίως λόγω πτώσεων.

Οι πτώσεις αποτελούν μια από τις κύριες αιτίες θνησιμότητας ανάμεσα στα ηλικιωμένα άτομα καθώς και την πιο σημαντική αιτία εισαγωγής σε νοσοκομεία. Ο χρόνιος μυοσκελετικός πόνος ο οποίος υπολογίζεται ανάλογα με τα σημεία στα οποία παρουσιάζεται, την σοβαρότητα του και την ανάμειξη του με τις καθημερινές δραστηριότητες, συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο πτώσεων στα ηλικιωμένα άτομα. Σε μια έρευνα των Leveille et al., το 40% των συμμετεχόντων ανέφερε πολυαρθρικό χρόνιο πόνο, και το 24% ανέφερε χρόνιο πόνο σε μια μονό άρθρωση. Συνολικά αναφέρθηκαν 1029 πτώσεις κατά την διάρκεια των 18 μηνών παρακολούθησης. Οι ερευνητές βρήκαν ότι οι ασθενείς οι οποίοι υπέφεραν από χρόνιο μυοσκελετικό πόνο παρουσίαζαν περισσότερες πτώσεις σε σχέση με τα άτομα που δεν είχαν κάποιο πόνο [261]. Σε μια άλλη έρευνα με 605 συμμετέχοντες ηλικίας από 75 ετών και πάνω, το 48% ανέφερε χρόνιο μυοσκελετικό πόνο, όπου στην πλειοψηφία τους είχε μέτριο έως σοβαρό πόνο στην οσφύ και τα κάτω άκρα. Οι συμμετέχοντες στην έρευνα με μέτριο έως σοβαρό πόνο είχαν διπλάσιο και άνω κίνδυνο για διαταραχή της ισορροπίας τους σε σχέση με τα άτομα χωρίς πόνο. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι υπάρχει μια άμεση σχέση μεταξύ του μέτριου προς σοβαρού χρόνιου μυοσκελετικού πόνου και διαταραχής ισορροπίας του σώματος [262].

15.2 Φυσικοθεραπευτική διαχείριση χρόνιου μυοσκελετικού πόνου στους ηλικιωμένους

Η αντιμετώπιση του χρόνιου μυοσκελετικού πόνου εντοπίζεται στην μείωση του πόνου, καθιστώντας τον περισσότερο ανεκτό και στην βελτίωση της λειτουργικότητας των ασθενών. Λαμβάνοντας υπόψη τις ανάγκες των ηλικιωμένων ασθενών, μπορεί να εξηγηθεί ποιές είναι οι προσδοκίες τους σχετικά με τα αποτελέσματα αντιμετώπισης του πόνου. Τα διεπιστημονικά προγράμματα πόνου τα όποια μπορούν να συνδυάσουν αρκετούς τρόπους φαρμακολογικής και μη φαρμακολογικής αντιμετώπισης, έχουν παρουσιάσει αποτελεσματικότητα όσον αφορά την διαχείριση του χρόνιου πόνου σε ηλικιωμένους ασθενείς ωστόσο τα προγράμματα αυτά φαίνεται να μην χρησιμοποιούνται με αποτελεσματικό τρόπο, καθώς είναι λιγότερο πιθανό τα ηλικιωμένα άτομα να επισκεφτούν κλινικές διαχείρισης πόνου.

Η φαρμακολογική θεραπεία για τον χρόνιο μυοσκελετικό πόνο είναι περισσότερο αποτελεσματική όταν συνδυάζεται με μη φαρμακολογικές προσεγγίσεις όπως είναι η φυσικοθεραπεία (π.χ. προγράμματα ασκήσεων, T.E.N.S., κρυοθεραπεία, θερμοθεραπεία), ψυχολογικές μεθόδους (π.χ. χαλάρωση, ανατροφοδότηση, ύπνωση και γνωσιακή συμπεριφοριστική θεραπεία), προγράμματα εκπαίδευσης, κοινωνικές παρεμβάσεις και συμπληρωματικές θεραπείες (π.χ. βελονισμός).

Οι παρεμβάσεις πρώτης γραμμής από τους φυσικοθεραπευτές θα πρέπει να κατευθύνονται απευθείας στην πηγή του πόνου στα ηλικιωμένα άτομα με χρόνιο μυοσκελετικό πόνο. Μια διεξοδική εξέταση των ασθενών η όποια μπορεί να διακρίνει τις διαταραχές σε σχέση με την επώδυνη κατάσταση θα κατευθύνει τον φυσικοθεραπευτή στην επιλογή των κατάλληλων παρεμβάσεων. Η φυσιοθεραπευτική παρέμβαση μειώνει την φόρτιση και διορθώνει την κακή ευθυγράμμιση των αρθρικών δομών, διορθώνει τις μυϊκές ανισορροπίες και διευκολύνει την ικανότητα απορρόφησης από τους ιστούς. Η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας θα πρέπει να περιλαμβάνει την θεώρηση των αντενδείξεων που συνδέονται με τις νοσηρές καταστάσεις του ασθενή (π.χ. οστεοπόρωση ή οστεοπενία) [263].

Τα παθητικά μέσα αντιμετώπισης τα όποια εστιάζονται μονό στην προσωρινή μείωση των συμπτωμάτων του πόνου (π.χ. θερμοθεραπεία, κρυοθεραπεία, T.E.N.S.) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με φειδώ ως ένα μέρος της φυσιοθεραπευτικής παρέμβασης [253].

Θερμοθεραπεία - Κρυοθεραπεία

Τα επιφανειακά θερμικά μέσα (π.χ. θερμά επιθέματα, υδροθεραπεία με ζεστό νερό, παραφίνη) ή τα εν τω βάθει θερμικά μέσα (π.χ. διαθερμία βραχέων κυμάτων και υπέρηχος) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αύξηση της κυκλοφορίας του αίματος, την αύξηση της διαπερατότητας της μεμβράνης των κυττάρων, την διατατικότητα των ιστών και την αύξηση του εύρους κίνησης των αρθρώσεων κατά τρόπο μπορούν να συνεισφέρουν στην μείωση του πόνου. Τα θερμά και ψύχρα μέσα μπορούν να αλλάξουν την ευερεθιστότητα τόσο του περιφερικού όσο και του κεντρικού νευρικού συστήματος, και έτσι μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μέσα για την διαχείριση του πόνου [264].

Σε μια έρευνα με 272 ηλικιωμένα άτομα ηλικίας 73 ετών και άνω, το 28% χρησιμοποίησαν θερμά και ψύχρα επιθέματα ως στρατηγική για την μείωση του πόνου [264]. Οι Chatap et al. διεξήγαγαν μια έρευνα ώστε να προσδιορίσουν τα αποτελέσματα της χρήσης κρυοθεραπείας με υπερβατικό CO_2 σε ηλικιωμένους ασθενείς με μυοσκελετικό προβλήμα-

τα πόνου. Βρήκαν λοιπόν ότι τα αποτελέσματα όσον αφορά τον πόνο μειωθήκαν σημαντικά έπειτα από 4 συνεδρίες, από το 45 mm στο 13 mm στην οπτική αναλογική κλίμακα πόνου στα άτομα με χρόνιο μυοσκελετικό πόνο. Κατέληξαν ότι η κρυοθεραπεία με υπερβατικό CO_2 μπορεί να ενσωματωθεί στις μη φαρμακολογικές μεθόδους για την μείωση του πόνου στους ηλικιωμένους ασθενείς [265].

Τεχνικές manual therapy και μάλαξη

Αν και υπάρχει ανεπάρκεια αποδείξεων για την χρήση τεχνικών αρθρικής κινητοποίησης και χειρισμών συγκεκριμένα στα ηλικιωμένα άτομα, οι έρευνες έχουν κατευθυνθεί όσον αφορά την χρήση αυτών των παρεμβάσεων για την οστεοαρθρίτιδα του ισχίου και του γόνατος, καταστάσεις που είναι πολύ συνηθισμένες ανάμεσα στα ηλικιωμένα άτομα [263]. Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση σκόπευε να προσδιορίσει αν οι τεχνικές manual therapy βελτιώνει τον πόνο και την λειτουργικότητα σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα ισχίου και γόνατος. Η έρευνα κατέληξε ότι υπάρχει ασημένιος βαθμός αξιοπιστίας ότι οι τεχνικές manual therapy είναι περισσότερο αποτελεσματικές από ότι οι ασκήσεις για τα άτομα με οστεοαρθρίτιδα ισχίου τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα.

Μια άλλη συστηματική ανασκόπηση κατέληξε ότι οι τεχνικές manual therapy από μονές τους είναι ανεπαρκείς για την διαχείριση του επιμόνου αυχενικού πόνου. Ωστόσο υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις ότι οι τεχνικές χειρισμών και οι τεχνικές αρθρικής κινητοποίησης σε συνδυασμό με ασκήσεις αποτελούν αποτελεσματικό τρόπο για την μείωση του πόνου. Η ιδία συστηματική ανασκόπηση κατέληξε ότι οι τεχνικές manual therapy με ασκήσεις βελτιώνει την λειτουργικότητα των ασθενών [266]. Όσον άφορα την μάλαξη, το Philadelphia Panel (2001) κατέληξε ότι υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα όσον άφορα την αποτελεσματικότητα της μάλαξης για την οσφυαλγία, την αυχενογενή και τον πόνο στους ωμούς. Ωστόσο σε μια συστηματική ανασκόπηση από τους Harris et al., προσδιόρισε ότι η μάλαξη στην οσφυϊκή μοίρα και στην άκρα χείρα έδειξε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις όσον άφορα τους σωματικούς και ψυχολογικούς δείκτες στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Προστατευτικά και υποστηριτικά μέσα

Οι προστατευτικές και υποστηρικτές συσκευές βοηθούν στην μείωση του πόνου και την αύξηση της λειτουργικότητας στους ασθενείς με αστάθεια στις αρθρώσεις ή κακή ευθυγράμμιση των αρθρώσεων, Η θεραπευτική περίδεση για την ευθυγράμμιση της επιγονατίδας είναι αποτελεσματική για την μείωση του πόνου και την βελτίωση της λειτουργικότητας σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα στο γόνατο. Η πρόσφατη μέθοδος με Kinesio tape βοηθά στην αύξηση της κυκλοφορίας του αίματος, την μείωση του πόνου και την χαλάρωση της περιτονίας, των τενόντων και των μυών σε σχέση με διάφορες επώδυνες μυοσκελετικές καταστάσεις. Οι ασθενείς με άλγος στα μετατάρσια λόγω παρουσίας ρευματοειδούς αρθρίτιδας παρουσιάζουν μείωση του πόνου έπειτα από την χρήση ορθωτικών πελμάτων. Εκτός από τις υποστηρικτικές και προστατευτικές συσκευές, οι συσκευές μετακίνησης όπως τα αμαξίδια, τα μπαστούνια και οι βακτηρίες μπορούν να βοηθήσουν στην μείωση της φόρτισης στα κάτω άκρα ειδικά έπειτα από μια περίοδο ακινησίας λόγω μυοσκελετικών τραυματισμών στα ηλικιωμένα άτομα [267].

Διαδερμικός ηλεκτρικός νευρικός ερεθισμός (T.E.N.S.)

Πάρα τα θετικά συμπεράσματα σχετικά με την χρήση του διαδερμικού ηλεκτρικού νευρικού ερεθισμού, οι μεθοδολογικές αδυναμίες των ερευνών περιορίζουν την ικανότητα εξαγωγής ασφαλών συμπερασμάτων όσον αφορά την χρήση T.E.N.S. για τις καταστάσεις χρόνιου μυοσκελετικού πόνου στους ηλικιωμένους. Τα T.E.N.S. υψηλής συχνότητας αποτελούν την πιο αποτελεσματική εφαρμογή T.E.N.S. όσον αφορά τον μετεγχειρητικό πόνο και μπορούν να χρησιμοποιηθούν με τροποποιήσεις στην συχνότητα ώστε να αποφευχθεί το φαινόμενο εθισμού [267].

Πιο πρόσφατα, οι Middlekoop et al. δεν βρήκαν διαφορές στην αποτελεσματικότητα της χρήσης T.E.N.S. και της placebo ομάδας άλλα ούτε διαφορές μεταξύ της χρήσης T.E.N.S. και των ενεργητικών τρόπων αντιμετώπισης. Τα δεδομένα στη έρευνα αυτή παρείχαν χαμηλής ποιότητας αποδείξεις για την χρήση T.E.N.S. σε σχέση με την ομάδα placebo. Ωστόσο, οι ερευνητές κατέληξαν ότι η χρήση T.E.N.S. μειώνει την αρτηριακή πίεση και τις αγγειοσυσταλτικές αντιδράσεις κατά την διάρκεια των ασκήσεων, ενώ βελτιώθηκε η ισορροπία συμπαθητικού-παρασυμπαθητικού συστήματος στα ηλικιωμένα άτομα(268).

Γνωσιακή συμπεριφοριστική θεραπεία

Η Αμερικανική Ένωση Ψυχολόγων αναγνωρίζει την γνωσιακή συμπεριφοριστική θεραπεία, ως μια εμπειρικά υποστηρικτική παρέμβαση για την διαχείριση του χρόνιου μυοσκελετικού πόνου, συμπεριλαμβανόμενου της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, οστεοαρθρίτιδας, ινομυαλγίας και της οσφυαλγίας. Βάση της μεθόδου αυτής είναι η θεωρία της πύλης του πόνου, ενσωματώνοντας τους αισθητικούς, την συναισθηματικούς και τους γνωσιακούς παράγοντες του πόνου. Η γνωσιακή διαδικασία είναι οι σκέψεις, οι ατομικές δηλώσεις και αξιολογήσεις σχετικά με τις ιδέες και τα πιστεύω του ασθενή για τον πόνο [269]. Σε μια έρευνα σε 97 ηλικιωμένα άτομα με τουλάχιστον μια επώδυνη χρόνια μυοσκελετική κατάσταση, 10 συνεδρίες προγράμματος ψυχολογικής διαχείρισης του πόνου ειδικά σχεδιασμένες για ηλικιωμένα άτομα, μείωσαν την ένταση του πόνου, ενώ η παρέμβαση αυτή φάνηκε να έχει αποτέλεσμα σε λιγότερες προσαρμοστικές θεωρήσεις σχετικά με τον πόνο [270]. Οι Beissner et al. πρότειναν ότι οι φυ-

σικοθεραπευτές μπορούν να ενσωματώσουν τεχνικές γνωσιακής συμπεριφοριστικής θεραπείας όταν αντιμετωπίζουν ηλικιωμένους ασθενείς με χρόνιο μυοσκελετικό πόνο, με πιο συνηθισμένες τεχνικές, την σταδιακή δραστηριοποίηση και τα προγράμματα ευχάριστων δραστηριοτήτων.

Ασκήσεις

Στα πρόσφατα χρονιά, οι ασκήσεις όντας μια από τις μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις, εξελιχτήκαν ο πιο σημαντικός παράγοντας διαχείρισης του χρόνιου μυοσκελετικού πόνου. Η τακτική άσκηση, η αύξηση της φυσικής κατάστασης, οι ασκήσεις μυϊκής ενδυνάμωσης μαζί με την απώλεια σωματικού βάρους αποτελούν αποτελεσματική μέθοδο για την διαχείριση χρόνιου μυοσκελετικού πόνου όπως είναι η οστεοαρθρίτιδα, η οσφυαλγία κ.λπ. Στα ηλικιωμένα άτομα. Η τακτική άσκηση μέτριας έντασης δεν επιδεινώνει τον πόνο και τα συμπτώματα στις αρθρώσεις όπως αναμένοταν να συμβαίνει σε καταστάσεις οστεοαρθρίτιδας. Ωστόσο ο πόνος, το οίδημα, η κόπωση και η αδυναμία κατά την διάρκεια των ασκήσεων ή έπειτα από 1-2 ώρες μετά τις ασκήσεις θα πρέπει πάντα να θεωρούνται ως σημάδι υπερβολικής φόρτισης. Κάθε δραστηριότητα η οποία επιδεινώνει τον πόνο ή άλλα συμπτώματα, ή και σε μια οξεία έξαρση στην ρευματοειδή αρθρίτιδα δεν θα πρέπει να συνεχίζεται [271].

Ποικίλλες μορφές ασκήσεων μπορούν να τροποποιήσουν τον πόνο είτε άμεσα είτε έμμεσα. Οι παθητικές και ενεργητικές ασκήσεις έχουν ένα άμεσο αντίκτυπο στον πόνο μέσω της αύξησης των εισερχόμενων ερεθισμάτων από τους αλγουποδοχείς. Τα έμμεσα αποτελέσματα των ασκήσεων στον πόνο ενδεχομένως να σχετίζονται με την αύξηση της κυκλοφορίας του αίματος, την μείωση του οιδήματος, την μείωση του μυϊκού σπασμού, την αύξηση του εύρους κίνησης, την ευλυγισία, την ενδυνάμωση και την απώλεια βάρους.Έτσι μπορούν να βελτιωθούν οι βιομηχανικοί παράγοντες και να μειωθεί η φόρτιση στις αρθρώσεις [272]. Η βελτίωση του ύπνου, η καλύτερη διάθεση, η χαλάρωση, η μείωση του άγχους και η βελτίωση της ποιότητας ζωής έπειτα από προγράμματα τακτικής άσκησης μπορούν να αλλάξουν θετικά την ευαισθησία έναντι στον πόνο. Μετά από μια απλή συνέδρια ασκήσεων, η ανοχή στον πόνο αυξάνει σημαντικά [273].

Ένα άλλο όφελος των ασκήσεων είναι τα αποτελέσματα αυτής της παρέμβασης όσον αφορά τον κίνδυνο πτώσεων στους ηλικιωμένους με χρόνιο μυοσκελετικό πόνο. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με χρόνιο μυοσκελετικό πόνο βρίσκονται σε ένα διαρκές κίνδυνο πτώσης λόγω της μυϊκής αδυναμίας λόγω πόνου, της αυξημένης ταλάντωσης του σώματος και την διαταραχή της ισορροπίας [274]. Τα προγράμματα ασκήσεων ενδυνάμωσης καθώς και τα φυσικά μέσα ως συμπληρωματικοί τρόποι αντιμετώπισης συστήνονται για την διαχείριση του αρθρικού πόνου στους ηλικιωμένους [275]. Η πιο αποτελεσματική παρέμβαση για την πρόληψη των πτώσεων είναι ο συνδυασμός ασκήσεων ενδυνάμωσης και ισορροπίας [274], μαζί με αεροβική εκπαιδεύση όπως η βάδιση, ο αεροβικές χορός και οι ασκήσεις στο νερό.

Οι πιο συνηθισμένοι τύποι ασκήσεων οι οποίοι χρησιμοποιούνται για την διαχείριση των ηλικιωμένων ατόμων με χρόνιο μυοσκελετικό πόνο είναι:

1. **Ασκήσεις ευλυγισίας:** Οι διατατικές ασκήσεις θα πρέπει να εκτελούνται 3 φορές την εβδομάδα ή καθημερινά εάν ο πόνος και η δυσκαμψία είναι μικρής έντασης, ή θα πρέπει το πρόγραμμα διατάσεων να τροποποιείται όταν οι αρθρώσεις είναι επώδυνες και έχουν φλεγμονή. Η διαδικασία θα πρέπει να είναι σταδιακή με 4-10 επαναλήψεις για κάθε κύρία μυϊκή ομάδα ενώ η θέση διάτασης θα πρέπει να διατηρείται για 10-30 δευτερόλεπτα [271].
2. **Αεροβικές ασκήσεις:** η ένταση των αεροβικών ασκήσεων θα πρέπει να ποικίλλει μεταξύ του 50-60% του μεγίστου καρδιακού ρυθμού (220-ηλικια σε χρονιά). Η ιδανική διάρκεια για έναν αρχάριο είναι 20-30 λεπτά καθημερινά ωστόσο για τους ηλικιωμένους που βιώνουν καθιστική ζωή και τους ηλικιωμένους με αστάθεια, θα ήταν ευκολότερο να αρχίσουν με μια έως5έντε συνεδρίες την ημέρα των 3-5 λεπτών.Συνολικά 60 με 90 λεπτά ήπιου επιπέδου σωματικής άσκησης μέσα στην εβδομάδα συστήνεται από το Αμερικανικό Κολέγιο Αθλητικής Ιατρικής [271].
3. **Ασκήσεις ενδυνάμωσης:** Εξαιτίας της χαμηλής αρθρικής φόρτισης κατά την διάρκεια των ισομετρικών ασκήσεων, οι ασκήσεις ενδυνάμωσης με ισομετρικές ασκήσεις με λίγες επαναλήψεις θα πρέπει να συστήνονται σε περιπτώσεις που οι αρθρώσεις έχουν φλεγμονή, είναι ασταθείς, έχουν οίδημα και είναι επώδυνες. Οι ισομετρικές συσπάσεις μπορούν να αποτελούν την αρχική φάση του γενικού προγράμματος ενδυνάμωσης. Η ένταση θα πρέπει προοδευτικά να αυξάνεται από το 30% στο 75% της μέγιστης εκούσιας σύσπασης. Ο αριθμός των επαναλήψεων θα πρέπει να είναι 8-10 φορές, 5-10 συνεδρίες την ημέρα. Κατά την διάρκεια των ισομετρικών ασκήσεων, η σύσπαση συστήνεται διατηρείται για 6 δευτερόλεπτα ενώ θα πρέπει να διαμεσολαβείται διάλλειμα για 20 δευτερόλεπτα με βαθιές ανάσες. Οι συσπάσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε διάφορα μυϊκά μήκη και σε διάφορες αρθρικές γωνίες [271].
4. **Ασκήσεις Tai Chi:** Οι ασκήσεις Tai Chi αποτελούν ασκήσεις οι οποίεςι είναι κατάλληλες για ηλικιωμένους ασθενείς με προβλήματα αστάθειας. Εκτός από την μείωση του πόνου, οι ασκήσεις αυτές βελτιώνουν τη φυσική κατάσταση των ηλικιωμένων, την μυϊκή τους δύναμη, την συνεργεία, την ευλυγισία, την ισορροπία μειώνοντας τον κίνδυνο πτώσεων, την δυσκαμψία, την κόπωση βελτιώνοντας ταυτόχρονα την καρδιοαγγειακή και αναπνευστική λειτουργία [276].
5. **Ασκήσεις Υδροθεραπείας:** Οι ασκήσεις υδροθεραπείας αποτελούν επίσης μια κατάλληλη επι-

Πίν. 15-1. Συνοπτικός πίνακας αντιμετώπισης χρόνιου μυοσκελετικού πόνου.

	Τ.Ε.Ν.S.	ΥΠΕΡΗΧΟΣ	ΛΕΙΖΕΡ	ΘΕΡΜΟ-ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΔΙΑΘΕΡΜΙΑ
ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	-	ΟΧΙ
ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
ΙΝΟΜΥΑΛΓΙΑ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	-	ΟΧΙ
ΧΡΟΝΙΟΣ ΟΣΦΥΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ (βραχυπρόθεσμα)	ΝΑΙ	-
ΠΟΛΥΠΛΟΚΟ ΠΕΡΙΟΧΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΝΟΥ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	-	-	ΟΧΙ
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΟΠΩΣΗΣ	-	-	-	-	-
ΧΡΟΝΙΟΣ ΑΥΧΕΝΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	-	ΟΧΙ
ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΕΣ	-	-	-	-	-
ΧΡΟΝΙΟΣ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ	ΝΑΙ	-	-	ΝΑΙ	-

	ΜΑΛΑΞΗ	ΑΣΚΗΣΕΙΣ	MANUAL THERAPY	ΒΕΛΟΝΙΣΜΟΣ
ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	-
ΙΝΟΜΥΑΛΓΙΑ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
ΧΡΟΝΙΟΣ ΟΣΦΥΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ	-	ΝΑΙ	-	ΝΑΙ
ΠΟΛΥΠΛΟΚΟ ΠΕΡΙΟΧΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΝΟΥ	ΝΑΙ (Λεμφικού)	ΝΑΙ	ΝΑΙ	-
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΟΠΩΣΗΣ	**-**	ΝΑΙ	ΝΑΙ	-
ΧΡΟΝΙΟΣ ΑΥΧΕΝΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΕΣ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
ΧΡΟΝΙΟΣ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ	-	ΝΑΙ	-	-

	BIOFEEDBACK	ΟΡΘΩΤΙΚΑ ΜΕΣΑ	MIRROR THERAPY	ΓΝΩΣΙΑΚΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΙΣΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ	-	ΝΑΙ	-	-
ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ	-	ΝΑΙ	-	ΝΑΙ
ΙΝΟΜΥΑΛΓΙΑ	-		-	ΝΑΙ
ΧΡΟΝΙΟΣ ΟΣΦΥΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ	-	ΝΑΙ	-	ΝΑΙ
ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ	ΝΑΙ		ΝΑΙ	ΝΑΙ
ΠΟΛΥΠΛΟΚΟ ΠΕΡΙΟΧΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΝΟΥ	ΝΑΙ	-	ΝΑΙ	ΝΑΙ
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΟΠΩΣΗΣ	-	-	-	ΝΑΙ
ΧΡΟΝΙΟΣ ΑΥΧΕΝΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ	ΝΑΙ	-	-	-
ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΕΣ	ΝΑΙ	-	-	-
ΧΡΟΝΙΟΣ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ	-	ΝΑΙ	-	ΝΑΙ

λογή ασκήσεων για την αντιμετώπιση μυοσκελετικών προβλημάτων, καθώς το νερό αποτελεί ασφαλές περιβάλλον για ασκήσεις και η θερμοκρασία του παρέχει αναλγησία για τους επώδυνους μυς και αρθρώσεις [277]. Η θερμοκρασία του νερού συστήνεται να είναι μεταξύ 29 και 32 της κλίμακας Κελσίου για τους ηλικιωμένους ασθενείς με αρθρίτιδα.

Το γεγονός ότι η ενηλικίωση αποτελεί μια υπερβολικά ποικιλόμορφη διαδικασία, οι ηλικιωμένοι ασθενείς χρειάζονται μια περισσότερο εξατομικευμένη διαχείριση από ότι τα νεότερα άτομα. Οι θεραπευτικές αποφάσεις θα πρέπει να ζυγίσουν τον κίνδυνο για τον πόνο με τον κίνδυνο της θεραπείας Για να παρέχουν οι φυσικοθεραπευτές την πιο αποτελεσματική και ασφαλή θεραπευτική προσέγγιση στα ηλικιωμένα άτομα με μυοσκελετικό πόνο, είναι πολύ σημαντική η αναγνώριση και η συχνή επαναξιολόγηση της αιτίας του χρόνιου πόνου και το αντίκτυπο του στην γενικότερη κατάσταση υγείας του ηλικιωμένου ασθενή.

Το αυξημένο κόστος και οι παρενέργειες που συνδέονται με πολλές αναλγητικές θεραπείες, καθώς και οι διάφορες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων, αποτελούν σημαντικά εμπόδια όσον άφορα την χρήση των στάνταρ φαρμακολογικών προσεγγίσεων στους ηλικιωμένους ασθενείς. Σύμφωνα με έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί έως σήμερα, ο συνδυασμός φαρμακολογικής και μη φαρμακολογικής θεραπείας παρέχουν το καλύτερο αποτέλεσμα για την ανακούφιση από τον πόνο, με την φυσικοθεραπεία να αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο των μη φαρμακολογικών παρεμβάσεων για την μείωση του χρόνιου μυοσκελετικού πόνου και την αύξηση της λειτουργικότητας των ηλικιωμένων ασθενών.

Στο τέλος του κεφαλαίου αυτου παρουσιάζεται ένας συνοπτικός πίνακας φυσικοθεραπευτικής αντιμετώπισης πάνω στις συνηθέστερες χρόνιες μυοσκελετικές παθήσεις (Πίνακας 15-1).

16. Επίλογος / Συμπεράσματα

Ο χρόνιος πόνος αποτελεί μια κατάσταση που συμβαίνει όταν ο εγκέφαλος καταλήγει ότι υπάρχει μια απειλή στο ευ ζην ενός ατόμου, γεγονός στο οποίο βασίζεται σε πολλά σήματα που λαμβάνει από το σώμα. Ο χρόνιος πόνος επηρεάζει τα βιώματα του κάθε ατόμου διαφορετικά. Πολύ συχνά, ο χρόνιος πόνος οδηγεί σε μείωση του επιπέδου δραστηριότητας, έλλειψη εργασίας και οικονομικές δυσκολίες καθώς και σε άγχος, κατάθλιψη και αναπηρία. Οι φυσικοθεραπευτές συνεργάζονται με τους ασθενείς που υποφέρουν από χρόνιο πόνο με σκοπό την μείωση του,καθώς και την αποκατάσταση της δραστηριότητας σε όσο το δυνατόν υψηλοτέρα επίπεδα Ο χρόνιος πόνος πιθανότατα να μην μας προειδοποιεί για τον πιθανό τραυματισμό ή κίνδυνο. Αντίθετα τα κέντρα του πόνου στον εγκέφαλο, μπορεί να προκαλούν πόνο ακόμα και όταν δεν υπάρχουν νέες αιτίες που να προκαλούν πόνο στο σώμα των ασθενών. Έτσι, ο πόνος που δημιουργείται στο νευρικό σύστημα διατηρείται ακόμα και όταν οι ιστοί έχουν φυσιολογικά επουλωθεί [278].

Αν και το εύρος των μυοσκελετικών καταστάσεων είναι ιδιαίτερα ευρύ, οι ασθενείς με μη καρκινικό χρόνιο μυοσκελετικό πόνο αντιμετωπίζουν παθήσεις όπως είναι η χρόνια οσφυαλγία, χρόνια αυχεναλγία, νευροπαθητικούς πόνους και πολύπλοκου περιοχικού συνδρόμου πόνου, πόνο «φάντασμα», κεφαλαλγίες, σύνδρομα χρόνιας κόπωσης ενώ πολύ συχνά παρουσιάζονται ρευματολογικές παθήσεις όπως είναι η οστεοαρθρίτιδα, η ρευματοειδή αρθρίτιδα και η ινομυαλγία [23].

Οι φυσικοθεραπευτές διαθέτουν πολλά μέσα τα όποια μπορούν να χρησιμοποιήσουν για την αντιμετώπιση ασθενών με χρόνιες μυοσκελετικές καταστάσεις, υστέρα, βεβαία, από μια διεξοδική και λεπτομερή αξιολόγηση. Τα φυσιοθεραπευτικά μέσα διακρίνονται σε παθητικά και ενεργητικά μέσα αντιμετώπισης. Έως τώρα, τα ενεργητικά μέσα κερδίζουν σημαντικό έδαφος για την αντιμετώπιση αυτής της κατηγορίας ασθενών, καθώς δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις για την αποτελεσματικότητα των παθητικών μεσών όπως η διαθερμία βραχέων κυμάτων, ο θεραπευτικός υπέρηχος, το λέιζερ και η θερμοθεραπεία, ενώ για αλλά μέσα όπως είναι ο διαδερμικός ηλεκτρικός νευρικός ερεθισμός είτε δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις είτε υπάρχουν ως συμπληρωματικό μέσο μαζί με την εφαρμογή ασκήσεων για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου. Για μεθόδους όπως είναι ο βελονισμός, χρειάζονται περαιτέρω μελέτες ώστε να βγουν ασφαλέστερα συμπεράσματα για την εφαρμογή τους σε καταστάσεις χρόνιου πόνου. Ακρογωνιαίος λίθος για την αντιμετώπιση του χρόνιου μυοσκελετικού πόνου αποτελούν οι θεραπευτικές ασκήσεις σε όλες τις μορφές τους (ασκήσεις εύρους κίνησης, ασκήσεις ενδυνάμωσης, ασκήσεις αεροβικής, ασκήσεις Otago και Tai Chi), ενώ σημαντικό έδαφος κερδίζουν οι τεχνικές απευαισθητοποίησης του εγκέφαλου όπως είναι οι τεχνικές manual therapy, οι ασκήσεις σε καθρέπτη, οι ασκήσεις κινητικής απεικόνισης και bio feedback.

Ο χρόνιος μυοσκελετικός πόνος αποτελεί ένα πολύπλοκο ιατρικό πρόβλημα με αρκετές προκλήσεις. Για αυτό τον λόγο αποτελεί ένα ενδιαφέρον θέμα ανάμεσα στους ερευνητές και τους κλινικούς, συμπεριλαμβανόμενου και τους φυσικοθεραπευτές. Τις περασμένες δεκαετίες, η επιστημονική κατανόηση του χρόνιου μυοσκελετικού πόνου αυξήθηκε σημαντικά. Έχει διαπιστωθεί πλέον σε μεγάλο βαθμό, ότι το ιατρικό μοντέλο υπολείπεται αρκετά όσον άφορα την εξήγηση και την αντιμετώπιση του χρόνιου μυοσκελετικού πόνου. Στην πλειονότητα των ασθενών με χρόνιο μυοσκελετικό πόνο, οι μυοσκελετικές δυσλειτουργίες δεν είναι σε θέση να εξηγήσουν την πολύπλοκη κλινική εικόνα του πόνου, της αναπηρίας και της καταπόνησης. Επομένως απαιτείται μια βιοψυχοκοινωνική προσέγγιση για την κλινική αξιολόγηση και αντιμετώπιση του πόνου. Πιο συγκεκριμένα, υπάρχουν αποδείξεις από δημοσιευμένα τυχαιοποιημένα ελεγχόμενα δείγματα σημειώνοντας ότι η αποκατάσταση του χρόνιου μυοσκελετικού πόνου αποκάλυψε ότι η αυτό-αποτελεσματικότητα, η κατάθλιψη, ο καταστροφισμός λόγω του πόνου και η σωματική δραστηριότητα θα πρέπει

να αποτελούν τους πρωταρχικούς θεραπευτικούς στόχους για τους ασθενείς με χρόνιο μυοσκελετικό πόνο [279].

Το βιοϊατρικό μοντέλο απευθύνεται στους φυσικοθεραπευτές, οι οποίοι έχουν ένα μακροχρόνιο ιστορικό στην βιομηχανική προσέγγιση του μυοσκελετικού πόνου. Η βιοϊατρική αυτή εκπαίδευση είναι πιθανό να διαμορφώσει την νοοτροπία και τις αντιλήψεις των θεραπευτών όσον αφορά την αντιμετώπιση του χρόνιου μυοσκελετικού πόνου [279].

Στην περίπτωση που κάποιος φυσικοθεραπευτής διατηρεί ισχυρές βιοιατρικές απόψεις όσον αφορά τον χρόνιο μυοσκελετικό πόνο (π.χ. η χρόνια οσφυαλγία οφείλεται αποκλειστικά και μόνο στην αστάθεια της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής άστολης, στην κακή στάση του σώματος και στην ακατάλληλη ανύψωση βαρέων αντικειμένων ή ότι οι τεχνικές manual therapy για τις χρόνιες διαταραχές έπειτα από τραυματισμό δίκην μαστιγίου θα πρέπει να αποτελούνται μονό από τεχνικές που θα εφαρμόζονται με τα χέρια στους μυς και στις αρθρώσεις της αυχενικής μοίρας), ο ασθενής ενδέχεται να υιοθετήσει και να προσαρμόσει αυτές τις απόψεις με ανάλογο τρόπο. Πράγματι, υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις ότι, οι απόψεις και η νοοτροπία του θεραπευτή σχετικά με τον μυοσκελετικό πόνο συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με τις απόψεις του ασθενή και την περαιτέρω κλινική διαχείριση. Οι φυσικοθεραπευτές με ένα βιοϊατρικό προσανατολισμό είναι περισσότερο πιθανό να συμβουλέψουν τους ασθενείς τους να περιορίσουν την σωματική δραστηριότητα και την εργασία τους, κάτι το όποιο εμμέσως συνεπάγεται οι ασθενείς να αποφεύγουν δραστηριότητες λήγω του πόνου (Fear Avoidance). Αυτή η ομάδα θεραπευτών θεωρείται ότι είναι απίθανο να υιοθετήσει τις αποδεδειγμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του χρόνιου μυοσκελετικού πόνου [279].

Οι φυσικοθεραπευτές, λοιπόν, θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τους όσον αφορά το αντίκτυπο που έχει η νοοτροπία τους και οι αντιλήψεις τους πάνω στις αντιλήψεις και την νοοτροπία των ασθενών. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι πολλοί ασθενείς διατηρούν ισχυρές βιοιατρικές απόψεις πάνω στον χρόνιο μυοσκελετικό πόνο πριν ακόμα από την πρώτη τους επίσκεψη σε κάποιον γιατρό ή φυσικοθεραπευτή. Καθώς η νοοτροπία και οι αντιλήψεις των ασθενών επηρεάζει το αποτέλεσμα της θεραπείας, οι φυσικοθεραπευτές θα πρέπει να γνωρίζουν ότι η εστίαση στο βιοϊατρικό μοντελο για τον χρόνιο μυοσκελετικό πόνο είναι περισσότερο πιθανό να έχει φτωχή συμμόρφωση με τις αποδεδειγμένες κατευθυντήριες οδηγίες και φτωχότερη αποτελεσματικότητα της θεραπείας [279].

Αρκετοί φυσικοθεραπευτές προχώρησαν την σκέψη τους και εφαρμόζουν μια ευρύτερη βιοψυχοκοινωνική προσέγγιση σε σχέση με τις διαταραχές χρόνιου πόνου. Επιπλέον, ένας συνεχώς αυξανόμενος αριθμός φυσικοθεραπευτών δίνει ιδιαίτερη έμφαση στο βιοψυχοκοινωνικό μοντελο και εκπαιδεύεται στις συμπεριφοριστικές θεραπείες επιπρόσθετα με τις θεραπείες που περιλαμβάνουν τεχνικές με τα χέρια (Hands-on Therapies). Οι μέθοδοι γνωσιακής συμπεριφοριστικής θεραπείας, έχουν δείξει να είναι αποτελεσματικές στους ασθενείς με λειτουργικά ελλείμματα εξαιτίας επίμονων μυοσκελετικών συμπτωμάτων όπως είναι ο πόνος.

Δεν θα πρέπει να ξεχνάμε ότι Η Παγκόσμια Φυσικοθεραπευτική Ομοσπονδία *(World Confederation for Physical Therapy)* ορίζει την φυσικοθεραπεία ως «….την παροχή υπηρεσιών στα άτομα και τους πληθυσμούς ώστε να αναπτύξουν, να διατηρούν και αποκαθιστούν την μέγιστη κινητική και λειτουργική ικανότητα κατά την διάρκεια της ζωής τους. Η φυσικοθεραπεία περιλαμβάνει την πρόληψη των καταστάσεων οπού η κινητικότητα και η λειτουργικότητα απειλούνται από την διαδικασία της γήρανσης, των τραυματισμών και των νοσημάτων. Η πλήρης και λειτουργική κίνηση θεωρείται η καρδιά της υγείας. Η φυσικοθεραπεία εμπλέκεται στην αναγνώριση και στην μεγιστοποίηση κάθε πιθανής κίνησης, στην σφαίρα της προαγωγής, της πρόληψης, της θεραπείας και της αποκατάστασης…» [280].

Πρόληψη

Για την ελαχιστοποίηση της εμφάνισης χρόνιου μυοσκελετικού πόνου, θα πρέπει κάποιος να διακρίνει τα άτομα τα όποια βρίσκονται σε κίνδυνο κατά την διάρκεια την αντιμετώπισης μυοσκελετικών προβλημάτων στο οξύ στάδιο, και ανταποκρίνονται με την κατάλληλη παρέμβαση, δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή στους ψυχοκοινωνικούς και εργασιακούς παράγοντες (Yellow Flags). Είναι σημαντική η διατήρηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής. Αυτό περιλαμβάνει τακτικό έλεγχο του σωματικού βάρους και της διατροφής, των κινδύνων που προκύπτουν στον χώρο εργασίας, την ενασχόληση με δημιουργικές δραστηριότητες καθώς και επιλογών του τρόπου ζωής οι οποίες άγουν την γενικότερη υγεία του ατόμου και το ευ ζην. Στην περίπτωση χρόνιων μυοσκελετικών διαταραχών όπως π.χ. οστεοαρθρίτιδα, η κατάλληλη φροντίδα της υποκείμενης νόσου και η προσαρμοσμένη αντιμετώπιση του πόνου είναι σημαντικά για την αποφυγή περαιτέρω μη σωματικών περιορισμών [23]. Η εργασία αυτή κλείνει με μια παλιά αλλά διαχρονική άποψη του Roberts ο όποιος το 1983 ανέφερε ότι «ίσως η μεγαλύτερη ανάγκη αυτήν την στιγμή είναι η αλλαγή της προσοχής μας περισσότερο προς την πρόληψη πάρα προς την θεραπεία. Θα πρέπει να αναπτυχθούν προληπτικά προγράμματα για τους ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιου πόνου» [25].

17. Βιβλιογραφία

1. Harriet M. Wittink, T. HM. (2002) Chronic pain Management For physical Therapists.
2. Moayedi M, D.K. (2013) Theories of pain: from specificity to gate control. J Neurophysiol.
3. Melzack, R. (2005) Evolution of the neuromatrix theory of pain. Pain Pract.

4. Melzack, R. (2001) Pain and the neuromatrix in the brain. J Dent Educ.
5. Henschke N, K. SMC. (2015) The epidemiology and economic consequences of pain. Mayo Clin Proc.
6. Goldberg DS, M.S. (2011) Pain as a global public health priority. BMC Public Health.
7. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. (2006) Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain.
8. McGee SJ, Kaylor BD, Emmott H, Christopher MJ. (2011) Defining chronic pain ethics. Pain Med.
9. Hecke O van, Torrance N, Smith BH. (2013) Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. Br J Anaesth.
10. Tsang A, Von Korff M, Lee S, Alonso J, Karam E, Angermeyer MC (2008) Common chronic pain conditions in developed and developing countries: gender and age differences and comorbidity with depression-anxiety disorders. J Pain.
11. Wiesenfeld-Hallin Z. (2005) Sex differences in pain perception. Gender Medicine.
12. Macfarlane TV, Glenny A-M, Worthington HV (2001) Systematic review of population-based epidemiological studies of oro-facial pain. Journal of Dentistry.
13. Greenspan JD, Craft RM, LeResche L, Arendt-Nielsen L, Berkley KJ, Fillingim RB (2007) Studying sex and gender differences in pain and analgesia: A consensus report. PAIN.
14. Elliott AM, Smith BH, Penny KI, Cairns Smith W, Alastair Chambers W (1999) The epidemiology of chronic pain in the community. The Lancet.
15. Abdulla A, Adams N, Bone M, Elliott AM, Gaffin J, Jones D (2013) Guidance on the management of pain in older people. Age Ageing.
16. Kronborg C, Handberg G, Axelsen F (2009) Health care costs, work productivity and activity impairment in non-malignant chronic pain patients. Eur J Health Econ.
17. Reid KJ, Harker J, Bala MM, Truyers C, Kellen E, Bekkering GE (2011) Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. Curr Med Res Opin.
18. Phillips CJ (2006) Economic burden of chronic pain. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.
19. Mary Beth Babos, Brittany Grady, Warren Wisnoff, Christy McGhee. (2013) Pathophysiology of pain. Disease-a-Month.
20. Rodriguez, L. (2015) Pathophysiology of Pain:Implications for Perioperative Nursing. AORN Journal.
21. Arendt-Nielsen L, Fernández-de-Las-Peñas C, Graven-Nielsen T. (2011) Basic aspects of musculoskeletal pain: from acute to chronic pain. J Man Manip Ther.
22. Feizerfan A. (2014) Transition from acute to chronic pain. Continuing Education In Anaesthisia, Critical Care & Pain.
23. Walsh, Brooks P, Hazes JM, Walsh RM, Dreinhöfer K, Woolf AD, Akesson K, Lidgren L (2008) Standards of care for acute and chronic musculoskeletal pain: the Bone and Joint Decade (2000-2010). Arch Phys Med Rehabil.
24. Wolff, M. Chronic Pain - Assessment of Physical Therapists' Knowledge and Attitudes [thesis]. Boston: Massachusetts General Hospital Institute of Health Professions. 1989.
25. Robert HD. (1997) Which Individuals With Acute Pain Are Most Likely to Develop a Chronic Pain Syndrome? Pain Forum.
26. S, G. L. (1997) Rehabilitation of Movement: Theoretical bases of clinical practice Saunders, London 196-232.
27. Boyling JD, Jull GA (2004) Grieve's Modern Manual Therapy Third Edition edn., Churching Livingstone- Endinburgh.
28. Gifford L S Thacker M and Jones M (2006) Physiotherapy and pain. In: McMahon S, Koltzenburg M. Wall and Melzack's Textbook of Pain, 5th Edn.
29. Nijs J, Lluch Girbés E, Lundberg M, Malfliet A, Sterling M (2015) Exercise therapy for chronic musculoskeletal pain: Innovation by altering pain memories. Man Ther.
30. F. Doury-Panchout, J.C. Métivier,B. Fouquet (2014) VO2max in patients with chronic pain: The effect of a 4-week rehabilitation program. Annals of Physical and Rehabilitation Medicine.
31. Panel O. (2004) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Electrotherapy and Thermotherapy Interventions in the Management of Rheumatoid Arthritis in Adults. Phys Ther.
32. Demarin, Rundek, Zavoreo, (2008) Recommendations For Neuropathic Pain Treatment. Acta Clin Croat.
33. Allen, R.J. (2006) Physical Agents Used in the Management of Chronic Pain by Physical Therapists. Phys Med Rehabil Clin N Am.
34. Vance CG, Rakel BA, Blodgett NP, DeSantana JM, Amendola A, Zimmerman MB, Walsh DM, Sluka KA. (2012) Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on pain, pain sensitivity, and function in people with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. Phys Ther.
35. Tsao, J. Cl. (2007) Effectiveness of Massage Therapy for Chronic, Non-malignant Pain: A Review. Evid Based Complement Alternat Med.
36. Diederik C Bervoets, Pim AJ Luijsterburg, Jeroen JN Alessie, Martijn J Buijs, Arianne P Verhagen (2015) Massage therapy has short-term benefits for people with common musculoskeletal disorders compared to no treatment: a systematic review. Journal Of Physiotherapy.
37. F, A. (2010) Biofeedback in headache: An overview of approaches and evidence,. Cleveland Clinic Journal of Medicine.
38. J. Derek Kingsley, Timothy Demchak, Reed Mathis (2014) Low-level laser therapy as a treatment for chronic pain. Front Physiol.
39. Vickers AJ, Cronin AM, Maschino AC, Lewith G, MacPherson H, Foster NE, Sherman KJ, Witt CM, Linde K (2012) Acupuncture for chronic pain: individual patient data meta-analysis. Arch Intern Med.
40. Manheimer E, Cheng K, Linde K, Lao L, Yoo J, Wieland S, van der Windt DA, Berman BM, Bouter LM (2010) Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev.
41. Andrew Bokarius, Vladimir Bokarius (2010) Evidence-Based Review of Manual Therapy Efficacy in Treatment of Chronic Musculoskeletal Pain. Pain Practice.
42. DC, T. (2002) Clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for patients with chronic pain. Clin J Pain.
43. Rundell SD, Davenport TE (2010) Patient education based on principles of cognitive behavioral therapy for a patient with persistent low back pain: a case report. J Orthop Sports Phys Ther.
44. Senthil Kumar, Sourov Saha (2011) Mechanism-based Classification of Pain for Physical Therapy Management in Palliative care: A Clinical Commentary. Indian J Palliat Care.
45. Nicola Petty, Ann P Moore (2001) Neuromusculoskeletal Examination and Assessment: A Handbook for Therapists 3rd edn.
46. Phil Page, Clare Frank, Robert Lardner (2010) Assessment and Treatment of Muscle Imbalance: The Janda Approach.
47. Γεωργούδης, Κατσουλάκης, Κανέλλου (2005) Γνωσιακή Αξιολόγηση του Χρόνιου Μυοσκελετικού Πόνου: Η περίπτωση του φόβου του ασθενή για τραυματισμό ή επανατραυματισμό. Θέματα φυσικοθεραπείας.
48. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, Christy W, Cooke TD, Greenwald R, Hochberg M (1986) Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum.
49. V.M, G. (1995) Osteoarthritic Disorders. American Academy of Othopaedic Surgeons.
50. Peyron, J.G. (1979) Epidemiologic and etiologic approach of osteoarthritis. Seminars in Arthritis and Rheumatism.
51. E, A. (1982) 'Rheumatology in perspective. The epidemiological view. Scand J Rheum.
52. Kelsey JL, Hochberg MC (1988) Epidemiology of chronic musculoskeletal disorders. Annu Rev Public Health.
53. Olivier Bruyere, Cyrus Cooper, Nigel Arden, Jaime Branco, Maria Luisa Brandi, Gabriel Herrero-Beaumont, Francis Berenbaum, Elaine Dennison, Jean-Pierre Devogelaer, Marc Hochberg, John Kanis, Andrea Laslop, Tim McAlindon, Susanne Reiter, Pascal Richette, R (2015) Can We Identify Patients With High Risk Of Osteoarthritis Progression Who Will Respond To Treatment ?A Focus On Epidemiology And Phenotype Of Osteoarthritis. Drugs Aging.
54. Sinusas K. (2012) Osteoarthritis: Diagnosis and Treatment. American Family Physician.
55. Susan L. Murphy & Kristine Phillips & David A. Williams & Daniel J. Clauw (2012) The Role of the Central Nervous System in Osteoarthritis Pain and Implications for Rehabilitation. Curr Rheumatol Rep.
56. Kristin Uth, Dimitar Trifonov (2014) Stem cell application for osteoarthritis in the knee joint: A mini review. World J Stem Cells.
57. Pearle AD, Warren RF, Rodeo SA. (2005) Basic science of articular cartilage and osteoarthritis. Clin Sports Med.
58. Joern W-P. Michael, Klaus U Schlüter-Brust,Peer Eysel (2010) The Epidemiology, Etiology, Diagnosis, and Treatment of Osteoarthritis of the Knee. Dtsch Arztebl Int.
59. Coleman S, Briffa NK, Carroll G, Inderjeeth C, Cook N, McQuade J. (2012) A randomised controlled trial of a self-management education program for osteoarthritis of the knee delivered by health care professionals. Arthritis Res Ther.
60. RK Arya, Vijay Jain (2013) Osteoarthritis of the knee joint: An overview. Journal Indian Academy of Clinical Medicine.
61. Ryu JH, Lee A, Huh MS, Chu J, Kim K, Kim BS, Choi K, Kwon IC, Park JW, Youn I. (2012) Measurement of MMP Activity in Synovial Fluid in Cases of Osteoarthritis and Acute Inflammatory Conditions of the Knee Joints Using a Fluorogenic Peptide Probe-Immobilized Diagnostic Kit. Theranostics.
62. Erika Ringdahl, Sandesh Pandit (2011) Treatment of Knee Osteoarthritis. Am Fam Physician.
63. Zhang W, Doherty M, Peat G, Bierma-Zeinstra MA, Arden NK, Bresnihan B, Herrero-Beaumont G, Kirschner S, Leeb BF, Lohmander LS, Mazières B, Pavelka K, Punzi L, So AK, Tuncer T, Watt I, Bijlsma JW. (2010) EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis.
64. M. et al. (2014) OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage.

65. Kim L. Bennell, Rachelle Buchbinder, Rana S. Hinman (2015) Physical therapies in the management of osteoarthritis: current state of the evidence. Curr Opin Rheumatol.
66. Rachel Brakke, Jaspal Singh, William Sullivan (2012) Physical Therapy in Persons With Osteoarthritis,. American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation.
67. Paul W. Hodges, Wolbert van den Hoorn, Tim V. Wrigley, Rana S. Hinman, Kelly-Ann Bowles, Flavia Cicuttini, Yuanyuan Wang, Kim Bennell (2016) Increased Duration Of Co-contraction Of Medial Knee Muscles Is Associated With Greater Progression Of Knee Osteoarthritis. Man Ther.
68. Diracoglu D, Aydin R, Baskent A, Celik A. (2005) Effects of kinesthesia and balance exercises in knee osteoarthritis. J Clin Rheumatol.
69. B. et al. (2007) Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis (Review). The Cochrane Library.
70. Hinman R.S., Heywood S.E. (2007) Aquatic physical therapy for hip and knee osteoarthritis: results of a single-blind randomized controlled trial. Journal of Physical Therapy.
71. LE. S et al. (2008) Hydrotherapy Versus Conventional Land-Based Exercise for the Management of Patients With Osteoarthritis of the Knee: A Randomized Clinical Trial. Physical Therapy.
72. Wang T., Belza B., Elaine Thompson F., Whitney J.D., Bennett K. (2007) Effects of aquatic exercise of flexibility, strength and aerobic fitness in adults with osteoarthritis of the hip or knee. Journal of Advanced Nursing.
73. Riann M. Palmieri-Smith, Abbey C. Thomas, Carrie Karvonen-Gutierrez, Mary Fran Sowers (2010) A Clinical Trial of Neuromuscular Electrical Stimulation in Improving Quadriceps Muscle Strength and Activation Among Women With Mild and Moderate Osteoarthritis. Phys Ther.
74. Deyle et al. (2005) Physical Therapy Treatment Effectiveness for Osteoarthritis of the Knee: A Randomized Comparison of Supervised Clinical Exercise and Manual Therapy Procedures Versus a Home Exercise Program. Physical Therapy Journal.
75. Mariette J Jansen, Wolfgang Viechtbauer, Antoine F Lenssen, Erik JM Hendriks, and Rob de Bie (2011) Strength training alone, exercise therapy alone, and exercise therapy with passive manual mobilisation each reduce pain and disability in people with knee. Journal Of Physiotherapy.
76. Al. P et al.(2006) Massage Therapy for Osteoarthritis of the Knee,. Archives of Internal Medicine.
77. L. B et al. (2011) Thermotherapy for treatment of osteoarthritis (Review),. The Cochrane Library.
78. Pietrosimone B, Saliba S, Hart J, Hertel J, Kerrigan D, Ingersoll C. (2011) Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation and therapeutic exercise on quadriceps activation in people with tibiofemoral osteoarthritis. J Orthop Sports Phys Ther.
79. Rutjes A, Nuesch E, Kalichman L et al. (2009) Transcutaneous electrostimulation for osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Systematic Rev.
80. M et al. (2012) Effects of kinesiotherapy, ultrasound and electrotherapy in management of bilateral knee osteoarthritis: prospective clinical trial. BMC Musculoskeletal Disorders.
81. Hinman R.S., Heywood S.E. (2007) Aquatic physical therapy for hip and knee osteoarthritis: results of a single-blind randomized controlled trial. Journal of Physical Therapy.
82. E.M. Roos, C.B. Juhl (2012) Osteoarthritis 2012 year in review: rehabilitation and outcomes. Osteoarthritis and Cartilage.
83. Cibulka Michael, Douglas White, Judith Woehrle,Marcie Harris-Hayes, Keelan Enseki, Timothy Fagerson, James Slover, Joseph Godges (2009) Hip Pain And Mobility Deficits-Hip Osteoarthritis:Clinical Practice Guidelines Linked To The International Classification Of Functioning, Disability And Health From The Orthopedic Section Of The American Physical Therapy Association. J Orthop Sports Phys Ther.
84. Derek J. Rutherford, Janice Moreside a,b, Ivan Wong (2015) Hip joint motion and gluteal muscle activation differences between healthy controls and those with varying degrees of hip osteoarthritis during walking. Journal of Electromyography and Kinesiology.
85. Carlos Beselga, Francisco Neto, Francisco Alburquerque-Sendín, Toby Hall,Natalia Oliveira-Campelo (2015) Immediate Effects Of Hip Mobilization With Movement In Patients With Hip Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. Man Ther.
86. H.P. French,A. Brennan, B. White, T. Cusack, (2011). Manual therapy for osteoarthritis of the hip or knee: A systematic review. Manual Therapy.
87. Cheatham SW, Cain M. (2015) Rheumatoid Arthritis: Exercise Programming for the Strength and Conditioning Professional. Strength & Conditioning Journal.
88. Maura D. Iversen et al. (2011) Predictors of the use of physical therapy services among patients with rheumatoid arthritis. American Physical Therapy Association.
89. https://www.niams.nih.gov/health_info/Rheumatic_Disease/.
90. Evangelia Zampeli, Panayiotis G. Vlachoyiannopoulos, Athanasios G. Tzioufas (2015) Treatment of rheumatoid arthritis: Unraveling the conundrum. Journal of Autoimmunity.
91. Ottawa Panel (2004) Ottawa Panel evidence-based clinical practice guidelines for therapeutic exercises in the management of rheumatoid arthritis in adults. Phys Ther.
92. O'Sullivan and Schmitz (2007) Physical Rehabilitation 5th edn. Davis Company, Philadelphia.
93. Mark A Williams, Esther M Williamson, Peter J Heine, Vivien Nichols, Matthew J Glover, Melina Dritsaki, Jo Adams, Sukhdeep Dosanjh, Martin Underwood, Anisur Rahman, Christopher McConkey, Joanne Lord, Sarah E Lamb (Health Technology Assessment) Strengthening And stretching for Rheumatoid Arthritis of the Hand (SARAH). A randomised controlled trial and economic evaluation. 2015.
94. Helen Slater, Andrew M. Briggs, Robyn E. Fary, Madelynn Chan (2013) Upper cervical instability associated with rheumatoid arthritis:what to 'know' and what to 'do'. Man Ther.
95. Wilke W. (2010) Rheumatoid Arthritis. Journal Of Cleveland Clinic.
96. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS (1988) The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum..
97. Neuberger GB, Aaronson LS, Gajewski B, Embretson SE, Cagle PE, Loudon JK, Miller PA (2007) Predictors of exercise and effects of exercise on symptoms, function, aerobic fitness, and disease outcomes of rheumatoid arthritis.. Arthritis Rheum.
98. Vural Kavuncu, Deniz Evcik (2004) Physiotherapy in Rheumatoid Arthritis. Med Gen Med.
99. Bell MJ, Lineker SC, Wilkins AL, Goldsmith CH, Badley EM (1998) A randomized controlled trial to evaluate the efficacy of community based physical therapy in the treatment of people with rheumatoid arthritis. J Rheumatol.
100. Ottawa Panel (2004) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Electrotherapy and Thermotherapy Interventions in the Management of Rheumatoid Arthritis in Adults. Phys Ther.
101. Siti Hana Nasir, Olga Troynikov, Nicola Massy-Westropp (2014) Therapy gloves for patients with rheumatoid arthritis: a review. Ther Adv Musculoskelet Dis.
102. Angela Reid, Audrey Brady, Catherine Blake, Anne-Barbara Mongey, Douglas J Veale, Oliver FitzGerald,Tara Cusack (2011) Randomised controlled trial examining the effect of exercise in people with rheumatoid arthritis taking anti-TNFα therapy medication. BMC Musculoskeletal Disorders.
103. Sofia Brorsson, Marita Hilliges, Christer Sollerman, and Anna Nilsdotter (2009) A six-week hand exercise programme improves strength and hand function in patients with rheumatoid arthritis,. J Rehabil Med.
104. Sharpe L. (2016) Psychosocial management of chronic pain in patients with rheumatoid arthritis : challenges and solutions. Journal of Pain Research.
105. Meeus M, Nijs J. (2007) Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. Clin Rheumatol.
106. DJ, C. (2009) Fibromyalgia: an overview. Am J Med.
107. GL., M. (2005) Is successful rehabilitation of complex regional pain syndrome due to sustained attention to the affected limb? A randomised clinical trial. Pain.
108. Adelaida Mana Castro-Sanchez, Guillermo A Mataran-Penarrocha, Manuel Arroyo-Morales, Manuel Saavedra-Hernandez, Cayetano Fernandez-Sola and Carmen Moreno-Lorenzo (2011) Effects of myofascial release techniques on pain, physical function, and postural stability in patients with fibromyalgia: A randomised controlled trial. Clinical Rehabilitation.
109. Jones KD, Horak FB, Winters KS, Mores JM and Bennet RM. (2009) Fibromyalgia is associated with impaired balance and falls.. J Clin Rheumatol.
110. Centers for Disease Control and Prevention Website. Fibromyalgia.. Available at: http://www.cdc.gov/arthritis/basics/fibromyalgia.htm
111. Available at: http://fibrocenter.com
112. DJ, C. (2014) Fibromyalgia: a clinical review. JAMA.
113. JD, E. (2005) Behavioral insomnia therapy for fibromyalgia patients: a randomized clinical trial. Arch Intern Med.
114. M., R. (2008) Effect of aquatic respiratory exercise-based program in patients with fibromyalgia. International Journal of Rheumatic Diseases.
115. Winfried Häuser, W. EMHDONMSPH. (2009) CLINICAL PRACTICE GUIDELINE Fibromyalgia Syndrome Classification, Diagnosis, and Treatment,. Deutsches Ärzteblatt International Deutsch Arztebl Int.
116. J.A. Ruaro, A.R. Fréz, M.B. Ruaro, R.A. Nicolau (2014) Low-level laser therapy to treat fibromyalgia. Lasers Med Sci.
117. Noehren B, Dailey DL, Rakel BA, Vance CG, Zimmerman MB, Crofford LJ, Sluka KA. (2015) Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on pain, function, and quality of life in fibromyalgia: adouble-blind randomized clinical trial. Phys Ther.
118. Carbonario F, Matsutani LA, Yuan SL, Marques AP. (2013) Effectiveness of high-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation at tender points as adjuvant therapy for patients with fibromyalgia. Eur J Phys Rehabil Med.
119. Julia Anna Glombiewski, Kathrin Bernardy and Winfried Häuser (2013) Efficacy of EMG- and EEG-Biofeedback in Fibromyalgia Syndrome: A Meta-Analysis

and a Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.
120. Susan Lee King Yuan, Luciana Akemi Matsutani, Amelia Pasqual Marques (2015) Effectiveness of different styles of massage therapy in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis,. Manual Therapy.
121. Ekici G, Bakar Y, Akbayrak T, Yuksel I. (2009) Comparison of Manual Lymph Drainage Therapy and Connective Tissue Massage in Women with Fibromyalgia: a Randomized Controlled Trial. Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics.
122. Gonzalez Gonzalez J, Del Teso Rubio MD, Walino Paniagua CN (2015) Symptomatic pain and fibromyalgia treatment through multidisciplinary approach for primary care. Reumatol Clin.
123. Segura-Jimenez V, Carbonell-Baeza A, Aparicio VA (2013) A warm water pool-based exercise program decreases immediate pain in female fibromyalgia patients: uncontrolled clinical trial. Int J Sports Med.
124. Kirsten R. Ambrose A, Yvonne M. Golightly (2015) Physical exercise as non-pharmacological treatment of chronic pain: Why and when. Best Practice & Research Clinical Rheumatology.
125. Busch AJ, Webber SC, Richards RS (2013) Resistance exercise training for fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev.
126. Bidonde J, Busch AJ, Webber SC. (2014) Aquatic exercise training for fibromyalgia. Cochrane database Syst Rev.
127. Busch AJ, Schacter CL, Overend TH, Peloso PM, Barber KA. (2008) Exercise for Fibromyalgia: a Sytematic Review. The Journal of Rheumatology.
128. Joshi MN, Joshi R, Jain AP. (2009) Effect of amitriptyline vs physiotherapy in treatment of fibromyalgia syndrome: What predicts a clinical benefit? J Postgrad Med.
129. Neslihan Duruturk, Emine Handan Tuzun, Belde Culhaoglu (2015) Is balance exercise training as effective as aerobic exercise training in fibromyalgia syndrome?. Rheumatol Int.
130. Laura D. Ellingson, Aaron J. Stegner, Isaac J. Schwabacher, Kelli F. Koltyn and Dane B. Cook (2016) Exercise Strengthens Central Nervous System Modulation of Pain in Fibromyalgia. Brain Sci.
131. John C Deare, Zhen Zheng, Charlie CL Xue, Jian Ping Liu, Jingsheng Shang, Sean W Scott, and Geoff Littlejohn (2014) Acupuncture for treating fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev. available in PMC.
132. DL., G. (2008) Multidisciplinary modalities in the treatment of fibromyalgia. J Clin Psychiatry.
133. Bennett R, N. D. (2006) Cognitive behavioral therapy for fibromyalgia. Nat Clin Pract Rheumatol.
134. Carville SF, Arendt-Nielsen L, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, Da Silva JA, Danneskiold-Samsøe B, Dincer F, Henriksson C, Henriksson KG,Kosek E, Longley K, McCarthy GM, Perrot S, Puszczewicz M, Sarzi-Puttini P, Silman A, Späth M, Choy EH (2008) EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. Ann Rheum Dis.
135. Ferreira PH, Latimer J, Herbert RD, Hodges PW, Jennings MD, Maher CG, Refshuage KM. (2007) Comparison of General Exercise, Motor Control Exercise and Spinal Manipulative Therapy for Chronic Low Back Pain: A Randomized Trial. Pain.
136. R., C. (2010) Pharmacological Management of Low Back Pain. Drugs.
137. Koes, Van Tulder, S Thomas. (2006) Diagnosis and treatment of low back pain. BMJ.
138. Nicholas A. Cooper, Kelsey M. Scavo, Kyle J. Strickland, Natti Tipayamongkol, Jeffrey D. Nicholson, Dennis C. Bewyer, Kathleen A. Sluka (2015) Prevalence of gluteus medius weakness in people with chronic low back pain compared to healthy controls. Eur Spine J.
139. George S, Fritz J, Bialosky J (2003) The effect of a Fear-Avoidance-Based Physical Therapy Intervention for Patients With Acute Low Back Pain: Results of a Randomized Clinical Trail. Spine.
140. Chou R, Qaseem A, Snow V, Casey D, Cross TJ, Shekelle P, Owens DK. (2007) Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. Ann Intern Med.
141. Deyo RA, Nachemson A, Mirza SK. (2004) Spinal fusion: the case for restraint. NEJM.
142. Costa LOP, Majer CG, Latimer J, Hodges PW, Herbert RD, Refshauge KM, McAuley JH, Jennings MD. (2009) Motor Control Exercise for Chronic Low Back Pain: A Randomized Placebo-Controlled Trial. Phys Ther.
143. Ney Meziat Filho, Sonia Santos, Ricardo Mourilhe Rocha (2009) Long-term effects of a stabilization exercise therapy for chronic low back pain. Manual Therapy.
144. Peter B. O'Sullivan, Lance Twomey, Garry T. Allison (1998) Altered abdominal muscle recruitment in patients with chronic back pain following a specific exercise intervention. J Orthop Sports Phys Ther.
145. Joshua H You, Suhn-Yeop Kim, Duck-Won Oh, Seung-Chul Chon (2014) The effect of a novel core stabilization technique on managing patients with chronic low back pain - a randomized, controlled, experimenter-blinded study. Clinical Rehabilitation.
146. Scott, A.R.S. Vaughan, J. Hall (2015) Swiss ball enhances lumbar multifidus activity in chronic low back pain. Physical Therapy in Sport.
147. Martin Gustaf Byström, Eva Rasmussen-Barr, Wilhelmus Johannes Andreas Grooten (2013) Motor Control Exercises Reduces Pain and Disability in Chronic and Recurrent Low Back Pain. Spine.
148. Aure OF, Nilsen JH, Vasseljen O. (2003) Manual Therapy and Exercise Therapy in Patients With Chronic Low Back Pain: A Randomized, Controlled Trial With 1-Year Follow-Up. Spine.
149. Cherie Wells, Gregory S. Kolt, Paul Marshall, Andrea Bialocerkowski (2014) Indications, Benefits, and Risks of Pilates Exercise for People With Chronic Low Back Pain: A Delphi Survey of Pilates-Trained Physical Therapists. PHYS THER.
150. Jamil Natour, Luciana de Araujo Cazotti, Luiza Helena Ribeiro, Andréia Salvador Baptista,Anamaria Jones: (2015) Pilates improves pain, function and quality of life in patients with chronic low back pain: a randomized controlled trial. Clinical Rehabilitation.
151. Marianne L. Magnusson, Daniel H. Chow, Zoe Diamandopoulos, Malcom H. Pope (2008) Motor Control Learning in Chronic Low Back Pain. SPINE.
152. Rubinstein SM, van Middelkoop M, Assendelft WJJ, de Boer MR, Van Tulder MW. (2011) Spinal Manipulative Therapy for Chronic Low-Back Pain: An Update of a Cochrane Review. Spine.
153. Megan Lam,Rose Galvin, Philip Curry (2013) Effectiveness of Acupuncture for Nonspecific Chronic Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. Spine.
154. Shane L. Koppenhaver, Michael J. Walker, Jonathan Su, Jared M. McGowen, Lindsey Umlauf, Kevin D. Harris, Michael D. Ross (2015) Changes in lumbar multifidus muscle function and nociceptive sensitivity in low back pain patient responders versus non-responders after dry needling treatment. Manual Therapy.
155. Sea Hyun Bae, Jeong Hun Lee, Kyeong ae oH, Kyung yoon Kim (2013) The Effects of Kinesio Taping on Potential in Chronic Low Back Pain Patients Anticipatory Postural Control and Cerebral Cortex: J Phys Ther Sci.
156. Nicholas M, George S. (2011) Psychologically Informed Interventions for Low Back Pain: An update for Physical Therapists. Physical Therapy.
157. O. Airaksinen, J. I. Brox, C. Cedraschi, J. Hildebrandt, J. Klaber-Moffett, F. Kovacs, A. F. Mannion, S. Reis, J. B. Staal, H. Ursin, G. Zanoli (2006) Chapter 4 European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. Eur Spine J.
158. Maija Haanpää, Rolf-Detlef Treede (2010) Diagnosis and Classification of Neuropathic Pain. IASP.
159. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. (2008) Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology.
160. GJ, B. (1995) Neuropathic pain: new insights, new interventions. Hosp Pract.
161. Scadding, J. (2003) Neuropathic Pain. ACNR.
162. Paul M. Scholten, MD, R. Norman Harden, MD (2015) Assessing and Treating Patients With Neuropathic Pain. PMR.
163. S Chetty, E Baalbergen, A I Bhigjee, P Kamerman, J Ouma, R Raath, M Raff, S Salduker (2012) Clinical practice guidelines for management of neuropathic pain: expert panel recommendations for South Africa. S Afr Med J.
164. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson P, Haythornthwaite JA, Iannetti GD, Jensen TS, Kauppila T,Nurmikko TJ, Rice AS, Rowbotham M, Serra J, Sommer C, Smith BH, Treede RD (2011) NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. Pain.
165. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lantéri-Minet M,Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaut E (2005) Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain.
166. John L. Dobson1, Jim McMillan1 and Li Li (2014) Benefits of exercise intervention in reducing neuropathic pain. Frontiers in Cellular Neuroscience.
167. Bobinski F, Ferreira TA, Córdova MM, Dombrowski PA, da Cunha C, Santo CC, Poli A, Pires RG, Martins-Silva C, Sluka KA, Santos AR (2015) Role of brainstem serotonin in analgesia produced by low-intensity exercise on neuropathic pain after sciatic nerve injury in mice. Pain.
168. Gulseren Akyu, Ozge Kenis (2014) Physical Therapy Modalities and Rehabilitation Techniques in the Management of Neuropathic Pain. Am. J. Phys. Med. Rehabil.
169. Yu-Wen Chen, Jann-Inn Tzeng, Min-Fei Lin, Ching-Hsia Hung, Jhi-Joung Wang (2015) Transcutaneous electrical nerve stimulation attenuates postsurgical allodynia and suppresses spinal substance P and proinflammatory cytokine release in rats. Phys Ther.
170. David L Somers and F Richard Clemente (2006) Transcutaneous electrical nerve stimulation for the management of neuropathic pain: the effects of frequency and electrode position on prevention of allodynia in a rat model of complex regional

pain syndrome type II. Phys Ther.
171. Cecilia Norrbrink, Thomas Lundeberg (2011) Acupuncture and massage therapy for neuropathic pain following spinal cord injury: an exploratory study,. Acupunct Med.
172. Young S. Gwak, Hee Young Kim a, Bong Hyo Lee b, Chae Ha Yang (2016) Combined approaches for the relief of spinal cord injury-induced neuropathic pain. Complementary Therapies in Medicine.
173. Jiang Huili,Yu Xue, Ren Xiujun (2016) Electroacupuncture alters pain-related behaviors and expression of spinal prostaglandin E2 in a rat model of neuropathic pain. J Tradit Chin Med.
174. Βασιλική Σούλια, Μαργαρίτα Γιαννακοπούλου (2011) Μη Επεμβατικές και Μη Φαρμακολογικές Μέθοδοι Ανακούφισης του Νευροπαθητικού Πόνου. NOSILEFTIKI.
175. O'Connell NE, Wand BM, McAuley J, Marston L, Moseley GL. (2013) Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome. Cochrane Database Syst Rev.
176. Richard H. Rho, Randall P. Brewer, Tim J. Lamer, Peter R. Wilson (2002) Concise Review for Clinicians,Complex Regional Pain Syndrome. Mayo Clin Proc.
177. Wasner G, Schattschneider J, Heckmann K, Maier C, Baron R. (2001) Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): mechanisms and diagnostic value. Brain.
178. Tran DQ, Duong S, Bertini P, Finlayson RJ. (2010) Treatment of complex regional pain syndrome: a review of the evidence. Can J Anaesth.
179. A., G. (2011) Complex regional pain syndrome in adults. Rheumatology.
180. Johan Marinus, G Lorimer Moseley, Frank Birklein, Ralf Baron, Christian Maihöfner, Wade S Kingery, Jacobus J van Hilten (2011) Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome. Lancet Neurol.
181. Turner-Stokes L, Goebel A. (2011) Complex regional pain syndrome in adults: concise guidance. Clinical Med.
182. A., J. (2014) Complex Regional Pain Syndrome Type I: Incidence and Risk Factors in Patients With Fracture of the Distal Radius. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.
183. Baron R., (2001) Complex regional pain syndromes. Curr Pain Headache Rep.
184. Allen G, Galer BS, Schwartz L. (1999) Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 134 patients. Pain.
185. Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, Low PA. (2003) Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. Pain.
186. Srinivasa N. Raja,Theodore S. Grabow (2002) Complex Regional Pain Syndrome I (Reflex Sympathetic Dystrophy). Anesthesiology.
187. Sumitani Masahiko et al. (2014) Complex regional pain syndrome. Rheumatology.
188. Hooshmand H, Phillips E. Spread of complex regional pain syndrome. Neurological Associates Pain Management Center.
189. Collins, C.K. (2007) Physical Therapy Management of Complex Regional Pain Syndrome I in a 14-Year-Old Patient Using Strain Counterstrain: A Case Report. J Man Manip Ther.
190. Stanton-Hicks M, Baron R, Boas R, Gordh T, Harden N, Hendler N, Koltzenburg M, Raj P, Wilder R. (1998) Complex Regional Pain Syndromes: guidelines for therapy. Clin J Pain.
191. McGABE et al., (2008) Mirror visual feedback for the treatment of complex regional pain syndrome (Type 1). Current Pain and Headache Reports.
192. GL, M. (2004) Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomised controlled trial. Pain.
193. TO., S. (2005) How effective is physiotherapy in the treatment of complex regional pain syndrome type I? A review of the literature. Musculoskeletal Care.
194. Gul Devrimsel, Aysegul Kucukali Turkyilmaz, Murat Yildirim, Munevver Serdaroglu Beyazal (2015) The effects of whirlpool bath and neuromuscular electrical stimulation on complex regional pain syndrome. J Phys Ther Sci.
195. Anandkumar S, Manivasagam, M. (2014) Multimodal physical therapy management of a 48-year-old female with post-stroke complex regional pain syndrome. Physiother Theory Pract.
196. Goodman CC., Fuller KS. (2009) Pathology: implications for the physical therapist 3rd edn. Saunders, St. Louis.
197. Goodman C, Snyder T. (2007) Differential Diagnosis for Physical Therapists Screening for Referral 4th edn. Elsevier Inc, St. Louis.
198. Afari N., Buchwald D (2003) Chronic fatigue syndrome: a review.. The American Journal of Psychiatry.
199. Marshall R, Paul L, Wood L (2011) The search for pain relief in people with chronic fatigue syndrome: a descriptive study. Physiotherapy Theory and Practice.
200. Gur A., Oktayoglu P. (2008) Central nervous system abnormalities in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: new concepts in treatment. Current Pharmaceutical Design.
201. Available at: http://www.medicalook.com/Nutritional_supplement/Chronic_Fatigue_Syndrome.html
202. Jo Nijs, Geert Crombez, Mira Meeus, Hans Knoop, Stefaan Van Damme, Deborah Van Cauwenbergh, and Gijs Bleijenberg (2012) Pain in Patients with Chronic Fatigue Syndrome: Time for Specific Pain Treatment? Pain Physician.
203. Jo Nijs, Lorna Paul, and Karen Wallman (2008) Chronic fatigue syndrome: an approach combining self-management with graded exercise to avoid exacerbations. J Rehabil Med.
204. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL (2011) Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomized trial. Lancet.
205. Deborah Van Cauwenbergh, Margot De Kooning, Kelly Ickmans, Jo Nijs (2012) How to exercise people with chronic fatigue syndrome: evidence-based practice guidelines. European Journal of Clinical Investigation.
206. Jo Nijs, Mira Meeus, Kenny De Meirleir (2006) Chronic musculoskeletal pain in chronic fatigue syndrome: Recent developments and therapeutic implications. Manual Therapy.
207. Roberts, A.D.L., Charler, M.L., Papadopoulos, A., Wessely, S., Chalder, T. Cleare, A.J. (2010) Does hypocortisolism predict a poor response to cognitive behavioural therapy in chronic fatigue syndrome? Psychological Medicine.
208. Todd E. Davenport, Staci R. Stevens, Mark J. VanNess, Christopher R. Snell, Tamara Little (2010) Conceptual Model for Physical Therapist Management of Chronic Fatigue Syndrome/ Myalgic Encephalomyelitis. Physical Therapy.
209. R. De Pauw, I. Coppieters, J. Kregel, K. De Meulemeester, L. Danneels, B. Cagnie (2015) Does muscle morphology change in chronic neck pain patients? A systematic review. Manual Therapy.
210. Bahar Shahidi, Douglas Curran-Everett, and Katrina S. Maluf (2015) Psychosocial, Physical, and Neurophysiological Risk Factors for Chronic Neck Pain: A Prospective Inception Cohort Study. The Journal of Pain.
211. Misailidou V, Malliou P, Beneka A, Karagiannidis A, Godolias G (2010) Assessment of patients with neck pain: a review of definitions, selection criteria, and measurement tools. Journal of Chiropractic Medicine.
212. Kääria S, Laaksonen M, Rahkonen O, Lahelma E, Leino-Arjas P (2011) Risk factors of chronic neck pain: A prospective study among middle-aged employees. European Journal of Pain.
213. Zacharias Dimitriadis, Eleni Kapreli, Nikolaos Strimpakos, Jacqueline Oldham (2013) Respiratory weakness in patients with chronic neck pain. Manual Therapy.
214. Thomas Rudolfsson, Martin Björklunda, Mats Djupsjöbacka (2012) Range of motion in the upper and lower cervical spine in people with chronic neck pain. Manual Therapy.
215. K, W. C. (2009) Factors contributing to pain chronicity. Current pain and headache reports.
216. Sloan, P. D. (2008) Wolters kluwer.
217. Childs J, Cleland J, Elliott J, Deydre T, Wainner R, Whitman J, et al. (2008) Neck Pain: Clinical Practice Guidelines Linked to the International Classification of Functioning, Disability, and Health From the Orthopaedic Section of the American Physical Therapy Association. J Orthop Sports Phys Ther.
218. P.M., P. (2013) Pharmacological Interventions Including Medical Injections for Neck Pain: An Overview as Part of the ICON Project. The open orthopedics journal.
219. J, Kautiainen H, Wirén K, Häkkinen A. (2007) Stretching exercises vs manual therapy in treatment of chronic neck pain: a randomized, controlled cross-over trial. Journal of Rehabilitation Medicine.
220. Honorio Izquierdo Pérez, Jose Luis Alonso Perez, Alfonso Gil Martinez,Roy La Touche, Sergio Lerma-Lara, Noelia Commeaux Gonzalez,Hector Arribas Perez, Mark D. Bishop, Josue Fernández-Carnero (2014) Is one better than another?: A randomized clinical trial of manual therapy for patients with chronic neck pain. Man Ther.
221. Ylinen J, Häkkinen A, Nykänen M, Kautiainen H, Takala EP (2007), Neck muscle training in the treatment of chronic neck pain: a three-year follow-up study,. Europa Medicophysica.
222. G.A. Jull, D. Falla, B. Vicenzino, P.W. Hodges (2009) The effect of therapeutic exercise on activation of the deep cervical flexor muscles in people with chronic neck pain. Manual Therapy.
223. Sherman KJ, Cherkin DC, Hawkes RJ, Miglioretti DL, Deyo RA. (2009) Randomized trial of therapeutic massage for chronic neck pain. The Clinical Journal of Pain.
224. Sherman KJ, Cook AJ, Wellman RD, Hawkes RJ, Kahn JR, Deyo RA, Daniel C. Cherkin DC, (2014) Five-Week Outcomes From a Dosing Trial of Therapeutic Massage for Chronic Neck Pain. Ann Fam Med.
225. Seyda Toprak Celenay, Derya Ozer Kaya, Turkan Akbayrak (2016) Cervical and scapulothoracic stabilization exercises with and without connective tissue massage for chronic mechanical neck pain- A prospective, randomised controlled trial.. Manual Therapy.
226. D.P. Thompson, J.A. Oldham, S.R. Woby (2015) Does adding cognitive-behavioural physiotherapy to exercise improve in patients with chronic neck pain-A randomised controlled trial. Physiotherapy.
227. K. Brage, I. Ris, D. Falla, K. Søgaard, B. Juul-Kristensen (2015) Pain education

combined with neck- and aerobic training is more effective at relieving CNP education alone,. Manual Therapy.
228. Kroeling P, Gross A, Graham N, Burnie SJ, Szeto G, Goldsmith CH, Haines T, Forget M (2013) Electrotherapy for neck pain. The Cochrane Collaboration.
229. Juan Alfonso Andrade Ortega, Encarnacion Ceron Fernandez, Rosario Garcıa Llorent, Marisa Ribeiro Gonzalez, Alberto Damian Delgado Martınez (2014) Microwave diathermy for treating nonspecific chronic neck pain- a randomized controlled trial. The Spine Journal.
230. Cramer H, Lauche R, Hohmann C, Langhorst J, Dobos G. (2013) Yoga for chronic neck pain: a 12-month follow-up. Pain medicine.
231. Roland Bryans, DC,a Martin Descarreaux, Mireille Duranleau, Henri Marcoux, Brock Potter, Rick Ruegg, Lynn Shaw, Robert Watkin and Eleanor White (2011) Evidence-based guidelines for the chiropractic treatment of adults with headache. Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics.
232. K. Luedtke, Caspersen N. et al. (2016) International consensus on the most useful physical examination tests used by physiotherapists for patients with headache: A Delphi study. Manual Therapy.
233. Bogduk N, Govind J. (2009) Cervicogenic headache: an assessment of the evidence on clinical diagnosis, invasive tests, and treatment. Lancet Neurol.
234. James R. Dunning, Raymond Butts, Firas Mourad, Ian Young, Cesar Fernandez-de-las Peñas, Marshall Hagins, Thomas Stanislawski, Jonathan Donley, Dustin Buck, Todd R. Hooks and Joshua A. Cleland (2016) Upper cervical and upper thoracic manipulation versus mobilization and exercise in patients with cervicogenic headache:a multi-center randomized clinical trial. BMC Musculoskeletal Disorders.
235. G. Zito, G. Jull, I. Story (2006) Clinical tests of musculoskeletal dysfunction in the diagnosis of cervicogenic headache. Manual Therapy.
236. Sureeporn Uthaikhup, Michele Sterling, Gwendolen Jull (2009) Cervical musculoskeletal impairment is common in elders with headache. Manual Therapy.
237. Jull G, Stanton W. (2005) Predictors of responsiveness to physiotherapy management of cervicogenic headache. Cephalalgia.
238. Hall T et all. (2008) Clinical Evaluation of Cervicogenic Headache: A Clinical Perspective. Journal of Manual and Manipulative Therapy.
239. Fritz JM, Brennan GP. (2007) Preliminary Examination of a Proposed Treatment-Based Classification System for Patients Receiving Physical Therapy Interventions for Neck Pain. Physical Therapy.
240. Hall T et al. (2007) Efficacy of a C1-C2 Self-sustained Natural Apophyseal Glide (SNAG) in the Management of Cervicogenic Headache. JOSPT.
241. Gerna Bodes-Pardo, Daniel Pecos-Martín, Tomás Gallego-Izquierdo, Jaime Salom-Moreno, César Fernández-de-las-Peñas, and Ricardo Ortega-Santiago (2013) Manual treatment for cervicogenic headache and active trigger point in the sternocleidomastoid muscle: a pilot randomized clinical trial. Journal Of manipulative And Physiological Therapeutics.
242. Beers MH, Porter RS, Jones TV, Kaplan JL, Berkwits M. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy 18th edn.
243. Lauren E. Baillie, Jeanne M. Gabriele, Donald B. Penzien (2014) A Systematic Review of Behavioral Headache Interventions With an Aerobic Exercise Component, 2014. Headache.
244. Aleksander Chaibi, Peter J. Tuchin, and Michael Bjørn Russell (2011) Manual therapies for migraine: a systematic review. J Headache Pain.
245. Biondi DM. (2005) Physical Treatments for Headache: A structured Review. Headache.
246. Adam S Sprouse-Blum, Alexandra K Gabriel, BSN, RN, Jon P Brown, and Melvin HC Yee (2013) Randomized Controlled Trial: Targeted Neck Cooling in the Treatment of the Migraine Patient. Hawaii J Med Public Health.
247. Busch V, Gaul C. (2008) Exercise in Migraine Therapy - Is There Any Evidence for Efficacy? A Critical Review. Headache.
248. Deborah A Stokes, Martha S Lappin (2010) Neurofeedback and biofeedback with 37 migraineurs: a clinical outcome study. Behavioral and Brain Functions.
249. Facco E, et al. (2008) Traditional Acupuncture in Migraine: A Controlled, Randomized Study. Headache.
250. Lawler SP, Cameron LD. (2006) Randomized, Controlled Trial of Massage Therapy as a Treatment for Migraine. Ann Behav Med.
251. Shengyuan Yu, Xun Han (2015) Update of Chronic Tension-Type Headache. Curr Pain Headache Rep.
252. Liesbeth Daenen, Emma Varkey, Michael Kellmann, Jo Nijs (2015) Exercise, Not to Exercise, or How to Exercise in Patients With Chronic Pain? Applying Science to Practice. Clin J Pain.
253. Ferrell BA (2001) Pain management in the elderly. Clin Geriatr Med.
254. Cavalieri TA (1999) Pain management at the end of life. J Am Osteopath Assoc.
255. Cowan, D T; Fitzpatrick, J M; Roberts, J D; While, A E; Baldwin, J. (2003) The assessment and management of pain among older people in care homes: current status and future directions. International Journal of Nursing Studies.
256. Ersek M, Turner JA, Cain KC,Kemp CA (2004) Chronic pain self-management for older adults: a randomized controlled trial. BMC Geriatrics.
257. Charlton JE, (2005) Pain in Older Adults Core Curriculum for Professional Education in Pain. IASP Press.
258. Frondini C, Lanfranchi G, Minardi M, Cucinotta D (2007) Affective, behavior and cognitive disorders in the elderly with chronic musculoskelatal pain: the impact on an aging population. Arch Gerontol Geriatr..
259. Morone NE, Karp JF, Lynch CS, Bost JE, El Khoudary SR, Weiner DK (2009) Impact of chronic musculoskeletal pathology on older adults: a study of differences between knee OA and low back pain. Pain Med.
260. Williams AK (1999) Geriatric Rehabilitation Manual, In: Pain. Kaufman TL editor, Churchill Livingstone.
261. Leveille SG, Jones RN, Kiely DK, Hausdorff JM, Shmerling RH, Guralnik JM, Kiel DP, Lipsitz LA, Bean JF (2009) Chronic musculoskeletal pain and the occurrence of falls in an older population. JAMA.
262. Lihavainen K, Sipilä S, Rantanen T, Sihvonen S, Sulkava R, Hartikainen S (2010) Contribution of musculoskeletal pain to postural balance in community-dwelling people aged 75 years and older.. J Gerontol A Biol Sci Med Sci.
263. Beissner K (2012) Conservative Pain Management for the Older Adult 3rd edn. Geriatric Physical Therapy. Elsevier.
264. Barry LC, Gill TM, Kerns RD, Reid MC (2005) Identification of pain-reduction strategies used by community-dwelling older persons. J Gerontol A Biol Sci Med Sci.
265. Barry LC, Gill TM, Kerns RD, Reid MC (2005) Identification of pain-reduction strategies used by community-dwelling older persons. J Gerontol A Biol Sci Med Sci.
266. Miller J, Gross A, D'Sylva J, Burnie SJ, Goldsmith CH, Graham N, Haines T, Br nfort G, Hoving JL. (2010) Manual therapy and exercise for neck pain: a systematic review. Man Ther.
267. M, KW. (2008) Managing pain in the older Physical Therapy. Ed Springer Publication Co.
268. Vieira PJ, Ribeiro JP, Cipriano G Jr, Umpierre D, Cahalin LP, Moraes RS, Chiappa GR (2012) Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on muscle metaboreflex in health young and older subjects. Eur J Appl Physiol.
269. Beissner K, Henderson CR Jr, Papaleontiou M, Olkhovskaya Y, Wigglesworth J, Reid MC, (2009) Physical therapists' use of cognitive-behavioral therapy for older adults with chronic pain: a nationwide survey. Phys Ther.
270. Green SM, Hadjistavropoulos T, Hadjistavropoulos H, Martin R, Sharpe D. (2009) A controlled investigation of a cognitive behavioural pain management program for older adults. Behav Cogn Psychother.
271. American Geriatrics Society Panel on Exercise and Osteoarthritis. (2001) Exercise prescription for older adults with osteoarthritis pain: consensus practice recommendations. A supplement to the AGS Clinical Practice Guidelines on the management of chronic pain in older adults. J Am Geriatr Soc.
272. Bosomworth NJ, (2009) Exercise and knee osteoarthritis: benefit or hazard? Can Fam Physician.
273. Bartholomew JB, Lewis BP, Linder DE, Cook DB (1996) Post-exercise analgesia: replication and extension. J Sports Sci.
274. Karinkanta S, Piirtola M, Sievänen H, Uusi-Rasi K, Kannus P (2010) Physical therapy approaches to reduce fall and fracture risk among older adults. Nat Rev Endocrinol.
275. Alghwiri AA, Whitney SL (2012) Balance and Falls 3rd edn. Geriatric Physical Therapy, Elsevier.
276. Wang C (Rheum Dis Clin North Am) Tai Chi and Rheumatic Diseases, 2011.
277. Fransen M, Nairn L, Winstanley J, Lam P, Edmonds J (2007) Physical activity for osteoarthritis management: a randomized controlled clinical trial evaluating hydrotherapy or Tai Chi classes. Arthritis Rheum.
278. Physical Therapist's Guide to Chronic Pain Syndromes. Available at: http://www.moveforwardpt.com/symptomsconditionsdetail.aspx?cid=dd79c11d-9ac3-42cc-bcc2-2edd5079a57a
279. Nijs J, Roussel N, Paul van Wilgen C, Köke A, Smeets R. (2013) Thinking beyond muscles and joints: therapists' and patients' attitudes and beliefs regarding chronic musculoskeletal pain are key to applying effective treatment. Manual Therapy.
280. Kumar SP, Jim A. (2010) Physical therapy in palliative care: from symptom control to quality of life: a critical review. Indian J Palliat Care.
281. Michael J Hudspith, M. (2016) Anatomy, physiology and pharmacology of pain. Anaesthisia and Intensive Care Medicin.
282. MayoClinic.com Website. Fibromyalgia symptoms or Not? Understand the fibromyalgia diagnosis process. Available at: http://mayclinic.com/health/fibromyalgia-symptoms/AR00054
283. A., P. (2008) Relaxation as treatemnt for chronic musculoskeletal pain-a systematic review of randomised controlled studies. Physical Therapy Reviews.
284. Ilkim C, Itak-Karakaya, Turkan Akbayrak, Funda Demirturk, Gamze Ekici, and YesSim Bakar, Short and long-term results of connective tissue manipulation and combined ultrasound therapy in patients with fibromyalgia, (2006) Short and long-term results of connective tissue manipulation and combined ultrasound therapy in

patients with fibromyalgia. Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics.
285. S., B. (2000) The Role of Paraspinal Muscle Spindles in Lumbosacral Position Sense in Individuals With and Without Low Back Pain. Spine.
286. Danneels L., Vanthillo B. (2010) Oefentherapie bij rugaandoeningen. Standaard Uitgeverij nv Antwer.
287. Nitz A.J., Peck D (1986) Comparison of muscle spindle concentrations in large and small human epaxial muscles acting in parallel combinations.;. The American Surgeon.
288. Bogduk N. (2005) Clinical anatomy of the lumbar spine and sacrum. Churchill livingstone, Edinburgh.
289. J., E. (2001) Sensory-motor control of the lower back: implications for rehabilitation. Medicine & Science in Sports Exercise.
290. Whitman JM, Flynn TW (2006) A comparison between two physical therapy treatment programs for patients with lumbar spinal stenosis. Spine.
291. Mirza SK, Deyo RA. (2007) Systematic review of randomized trials comparing lumbar fusion surgery to nonoperative care for treatment of chronic back pain. Spine.
292. SC, H. (1999) Clinical evaluation and treatment options for herniated lumbar disc. Am Fam Physician.
293. Ashby S, Richards K, James C. (2010) The effect of fear of movement on the lives of people with chronic low back pain including commentary by Carleton RN, Poulain C, Meyer K, and Glombiewski JA. International Journal of Therapy.
294. Hill J, Fritz J. (2011) Psychosocial Influences on Low Back Pain, Disability, and Response to Treatment. Physical Therapy.
295. Demoulin C, Grosdent S, Vanderthommen M (2010) Effectiveness of a semi-intensive multidisciplinary outpatient rehabilitation program in chronic low back pain. Joint Bone Spine.
296. David L Somers and F Richard Clemente (2006) Transcutaneous electrical nerve stimulation for the management of neuropathic pain: the effects of frequency and electrode position on prevention of allodynia in a rat model of complex regional pain syndrome type II. Phys Ther.
297. Bobinski F, Ferreira TA, Córdova MM, Dombrowski PA, da Cunha C, Santo CC, Poli A, Pires RG, Martins-Silva C, Sluka KA, Santos AR. (2015) Role of brainstem serotonin in analgesia produced by low-intensity exercise on neuropathic pain following sciatic nerve injury in mice. Pain.
298. Jänig W, Baron R. (2003) Complex regional pain syndrome: mystery explained? The Lancet Neurology.
299. Jo Nijs, Geert Crombez, Mira Meeus, Hans Knoop, Stefaan Van Damme, Deborah Van Cauwenbergh, and Gijs Bleijenberg (2012) Pain in Patients with Chronic Fatigue Syndrome: Time for Specific Pain Treatment? Pain Physician.
300. Hill J, Lewis M, Papageorgiou AC, Dziedzic K, Coft P. (2004) Predicting Persistent Neck Pain a One Year Follow-Up of Population Cohort. Spine.
301. Cote P, Cassidy JD, Carroll LJ, Krisman V. (2004) The Annual Incidence and Course of Neck Pain in the General Population: A Population-Based Cohort Study. Pain.
302. Bogduk, N. (2003) The anatomy and pathophysiology of neck pain. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics North America.
303. Vincent K, Maigne JY, Fischhoff C, Lanlo O, Dagenais S. (2013) Systematic review of manual therapies for nonspecific neck pain. Joint Bone Spine.
304. Walker M, Boyles R, Young B, Strunce J, Garber M, Whitman J, Deyle G, Wainner R. (2008) The Effectiveness of Manual Physical Therapy and Exercise for Mechanical Neck Pain. Spine.
305. Cleland J, Mintken P, Carpenter K, Fritz J, Glynn P, Whitman J, Childs J. (2010) Examination of a Clinical Prediction Rule to Identify Patients With Neck Pain Likely to Benefit From Thoracic Spine Thrust Manipulation and a General Cervical Range of Motion Exercise:Multi Center Randomized Clinical trial. Phys Ther.
306. Gross AR, Hoving JL, Haines TA, Goldsmith CH, Kay T, Aker P, Bronfort G. (2004) Cervical overview group. Manipulation and mobilisation for mechanical neck disorders. Cochrane Database Syst Rev..
307. Cleland J, Whitman J, Fritz J, Palmer J. (2005) Manual Physical Therapy, Cervical Traction, and Strengthening Exercises in Patients With Cervical Radiculopathy: A Case Series. J Orthop Sports Phys Ther.
308. Young I, Michener L, Cleland J, Aguilera A, Snyder A. (2009) Manual Therapy, Exercise and Traction for Patients With Cervical Radiculopathy: A Randomized Clinical Trial. Phys Ther.
309. Jull G, Trott P, Potter H, (2002) A Randomized Controlled Trial of Exercise and Manipulative Therapy for Cervicogenic Headache. Spine.
310. H, SB. (2003) Evidence for Exercise Therapy in Mechanical Neck Disorders. Manual Therapy.
311. Becker WJ. (2010) Cervicogenic Headache: Evidence that the neck is a pain generator. Headache.
312. P Page (2011) Cervicogenic headaches: An evidence-led approach to clinical management. The International Journal of Sports Physical Therapy.

4 Διαταραχές σηματοδότησης Wnt στις καλοήθεις ινώδεις και οστικές βλάβες του κρανίου

Αναστασία Σπανού

Πρόλογος

Εν γένει το φαινόμενο των καλοηθών ινωδών και οστικών δυσπλασιών του κρανίου και ειδικότερα ο ρόλος της σηματοδοτικής οδού του Wnt δεν έχει μελετηθεί αρκετά. Είναι ευρέως γνωστό ότι όλες οι παθήσεις (ακόμα και αυτές, που μέχρι πρότινος θεωρούντο μονογονιδιακές) είναι αποτέλεσμα ενός δικτύου, το οποίο περιλαμβάνει τις περίπλοκες αλληλεπιδράσεις του περιβάλλοντος με το γονιδίωμα. Ειδικότερα, τα τελευταία δέκα περίπου έτη έχει προκύψει μια μεγάλη συζήτηση αλλά ταυτοχρόνως και εκτενής έρευνα πάνω στο ρόλο σηματοδοτικών οδών στην ανθρώπινη παθοφυσιολογία. Προς την κατεύθυνση αυτή συνέβαλαν πολλοί παράγοντες μερικοί εκ των οποίων περιλαμβάνουν την τεχνολογική πρόοδο, όπως τις σύγχρονες μεθοδολογίες της γενωμικής και πρωτεομικής. Το μέγεθος των παραγόμενων δεδομένων από τις μεθόδους αυτές οδήγησε στην ανάγκη κατανόησής τους και με αυτό με τη σειρά του οδήγησε στην ανάπτυξη μεθοδολογιών για την κατανόηση της μετάδοσης σήματος στο κυτταρικό επίπεδο.

Ως εκ τούτου, η προκύπτουσα γνώση έφερε στο προσκήνιο το ρόλο διαφόρων μορίων, τα οποία παίζουν ρόλο σε πολλαπλές λειτουργίες, γεγονός το οποίο καθιστά την κατανόησή τους εξαιρετικά δύσκολη.

Ένα από τα πλέον μελετημένα μόρια και ταυτοχρόνως σηματοδοτική οδός είναι το Wnt. Ο ρόλος και οι λειτουργίες του έχουν μεγάλο εύρος στη φυσιολογία του ευκαρυωτικού κυττάρου. Οι λειτουργίες της σηματοδοτικής οδού του Wnt εμπλέκονται στη λειτουργία του εγκεφάλου, στην εμβρυογένεση και στη φυσιολογική ή παθολογική λειτουργία των οστών.

Εισαγωγή

Οι ινώδεις και οστικές βλάβες του κρανιοπροσωπικού συμπλέγματος (Fibro-Osseous Lesions of the Craniofacial Complex) αποτελούν μία ομάδα βλαβών με εντόπιση στις γνάθους, στα οστά του κρανίου και του προσώπου και χαρακτηρίζονται από ανάπτυξη ινώδους ιστού εντός του μυελού των οστών. Η ταξινόμηση και κατ' επέκταση η διάγνωσή τους είναι δύσκολη καθώς ανευρίσκονται κοινά κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά. Ωστόσο, σύμφωνα με την ταξινόμηση του WHO [2], οι βλάβες διακρίνονται στις τρεις ακόλουθες κατηγορίες: 1) Ινώδης δυσπλασία (Fibrous Dysplasia) η οποία περιλαμβάνει τρεις μορφές: τη μονοοστική (*Monostotic Dysplasia*), την πολυοστική (*Polyostotic Dysplasia*), την κρανιοπροσωπική (*Craniofacial Dysplasia*) και το χερουβισμό (*Cherubism*) [3], 2) Οστική δυσπλασία (*Osseous Dysplasia*) όπου περιλαμβάνονται 4 υποκατηγορίες: η περιακρορριζική (*Periapical Osseous Dysplasia*) και η εντοπισμένη οστεϊνική δυσπλασία (*Focal Osseous Dysplasia*) καθώς και δύο ακόμη μορφές η διάχυτη οστεϊνική δυσπλασία (*Florid Osseous Dysplasia*), και το γιγαντοκυτταρικό ίνωμα (*Giant Cell Fibroma*), 3) Οστεοποιούμενο ίνωμα ή οστεοϊνώδης δυσπλασία μία μορφή νεοπλάσματος με δύο υποκατηγορίες: το νεανικό δοκιδώδες ίνωμα (*Juvenile Trabecular Ossifying Fibroma*) και το νεανικό ψαμμωματώδες ίνωμα (*Juvenile Psammomatoid Ossifying Fibroma*).

Οι αναφορές στη βιβλιογραφία σχετικά με το ρόλο του μονοπατιού *Wnt/β-κατενίνης* στις διάφορες ινώδεις και οστικές βλάβες του κρανιοπροσωπικού συμπλέγματος είναι λίγες. Η ινώδης δυσπλασία, μία εξ' αυτών, είναι μία σκελετική διαταραχή που οφείλεται σε ενεργοποιητική μεταλλαγή της α υποομάδας των G-πρωτεϊνών (γονίδιο *GNAS*) και η οποία χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη ανάπτυξη ινώδους ιστού εντός του μυελού των οστών λόγω αυξημένου πολλαπλασιασμού και ελαττωμένης διαφοροποίησης οστεοβλαστών καθώς και από φτωχή επιμετάλλωση οστού. Πρόσφατα ερευνήθηκε η αλληλεπίδραση του *GNAS* με το σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt/β-κατενίνης και η πιθανή συμμετοχή του στη πρόκληση της ινώδους δυσπλασίας [4]. Συγκεκριμένα τα αυξημένα επίπεδα *β-κατενίνης* στο προσβεβλημένο από ινώδη δυσπλασία οστίτη ιστό συγκριτικά με το φυσιολογικό οστό (control) έδειξαν αυξημένη ενεργοποίηση του εν λόγω σηματοδοτικού μονοπατιού στα προσβεβλημένα κύτταρα, λόγω της ενεργοποιητικής μετάλλαξης του *GNAS* που παρατηρείται σε αυτά, ενώ αντίθετα η απώλεια του *GNAS* οδήγησε σε μείωση της σηματοδότησης του και σε μειωμένο οστικό σχηματισμό. Σε άλλες μελέτες έχει φανεί ότι η ενεργοποιητική μετάλλαξη του *GNAS* σε οστεοπρογονικά κύτταρα ενισχύει τη σηματοδότηση του μονοπατιού Wnt/β-κατενίνης και αναστέλλει την ωρίμανση των οστεοβλαστών. Αυτή η αυξημένη ενεργοποίηση του μονοπατιού *Wnt/β-κατενίνης* σε πρόδρομους οστεοβλάστες, σε αντίθεση με ώριμους οστεοβλάστες, συμβάλλει στο φαινότυπο της ινώδους δυσπλασίας, με αποτέλεσμα η αναστολή του εν λόγω μονοπατιού να αποτελεί μία νέα πιθανή θεραπευτική προσέγγιση της ινώδους δυσπλασίας. Ωστόσο η ενεργοποιημένη *GNAS* αν και έχει σημαντικό ρυθμιστικό ρόλο στο μονοπάτι *Wnt/β-κατενίνης*, τουλάχιστον στο σκελετό, δεν αποτελεί απαραίτητα στοιχείο σηματοδότησης του, καθώς ασκείται διαφορετική επίδραση στα διάφορα κύτταρα αυξάνοντας ή ελαττώνοντας την ισχύ της σηματοδότησης του μονοπατιού *Wnt/β-κατενίνης*, αναλόγως του είδους της *GNAS* που ενεργοποιείται.

Επιβλέπων: Γ. Λυρίτης

1. Ινώδης δυσπλασία

Η ινώδης δυσπλασία (Fibrous Dysplasia) αποτελεί μία βραδέως εξελισσόμενη αναπτυξιακή πάθηση του οστικού μεταβολισμού που αποτελεί το 2,4% της παθολογίας του [3]. Πρόκειται για ένα συγγενές, μη κληρονομούμενο, αγνώστου αιτιολογίας, σκελετικό νόσημα που αποτελεί αναπτυξιακή ανωμαλία ή καλοήθη νεοπλασματική αλλοίωση του ινώδους ιστού[5]. Η νόσος χαρακτηρίζεται από αντικατάσταση του μυελώδους οστού από ινώδη ιστό που ακτινολογικά απεικονίζεται με την ακτινοδιαυγαστική εικόνα της «θαμβής υάλου». Η νόσος εκδηλώνεται με μικρή και σκληρή ανώδυνη διόγκωση του οστού που έχει προσβληθεί, η οποία βαθμιαία αυξάνεται σε μέγεθος (Εικόνα 1) [6].

Εμφανίζεται κυρίως στο φατνιακό και στα παρακείμενα οστά της άνω ή κάτω γνάθου με συνέπεια την ασυμμετρία προσώπου (Εικόνα 2) [7,8]. Γενικότερα, πρόκειται για μια βραδέως εξελισσόμενη αναπτυξιακή πάθηση του οστικού μεταβολισμού που αποτελεί το 2,4% της παθολογίας του. Η πρόγνωση εξαρτάται από το βαθμό της βλάβης στο οστό [9].

Κλινικά, περιλαμβάνει τέσσερις τύπους και συγκεκριμένα διακρίνεται σε μονοοστική, πολυοστική, κρανιοπροσωπική και χερουβισμό.

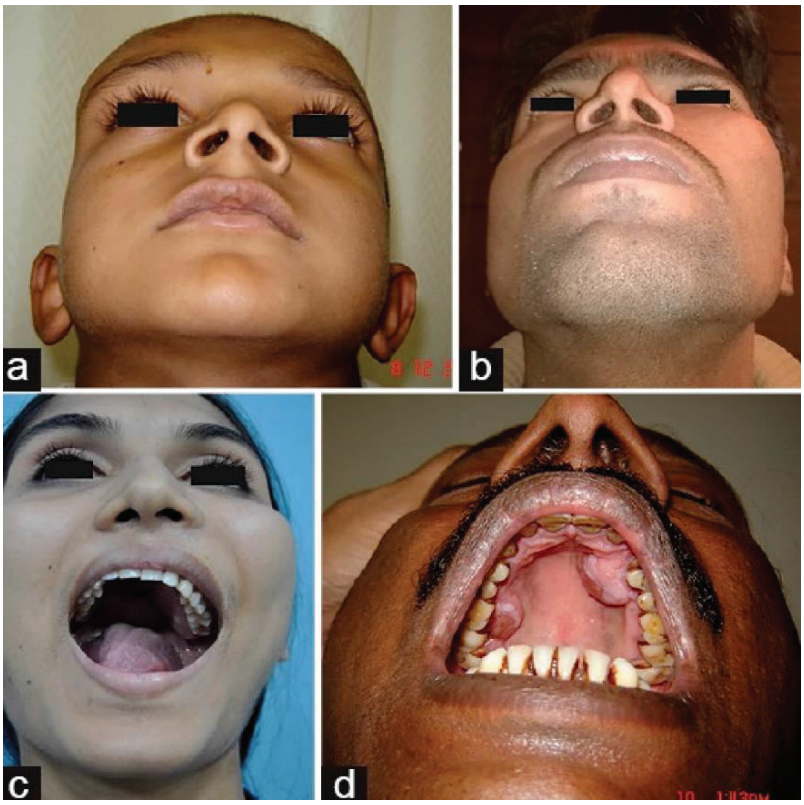


Εικ. 1. Κλινική εικόνα ινώδους δυσπλασίας με σκληρή διόγκωση της άνω και της κάτω γνάθου. *(Πηγή: Αγγελόπουλος Α. και συν (2000) [6]).*

1.1 Μονοστική

Η μονοστική ινώδης δυπλασία (Monostotic Dysplasia), αποτελεί καλοήθη βλάβη, που χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη συνδετικού ιστού με στροβιλοειδή διάταξη και άωρες οστικές δοκίδες. Πρόκειται για μία σπάνια νόσο (1:1.000.000) με συχνότερη

Εικ. 2. Κοινή εκδήλωση ινώδους δυσπλασίας (A). στην περικογχική περιοχή (B), στο ζύγωμα (C) και στην άνω γνάθο και στην υπερώια επιφάνεια της άνω γνάθου (D). *(Πηγή: Bhattacharya, S & Mishra, RK (2005) [7]).*





Εικ. 3. Μονοοστική Ινώδης δυσπλασία με ασυμμετρία στο πρόσωπο του ασθενούς. *(Πηγή: Λάσκαρης (1996) [8]).*

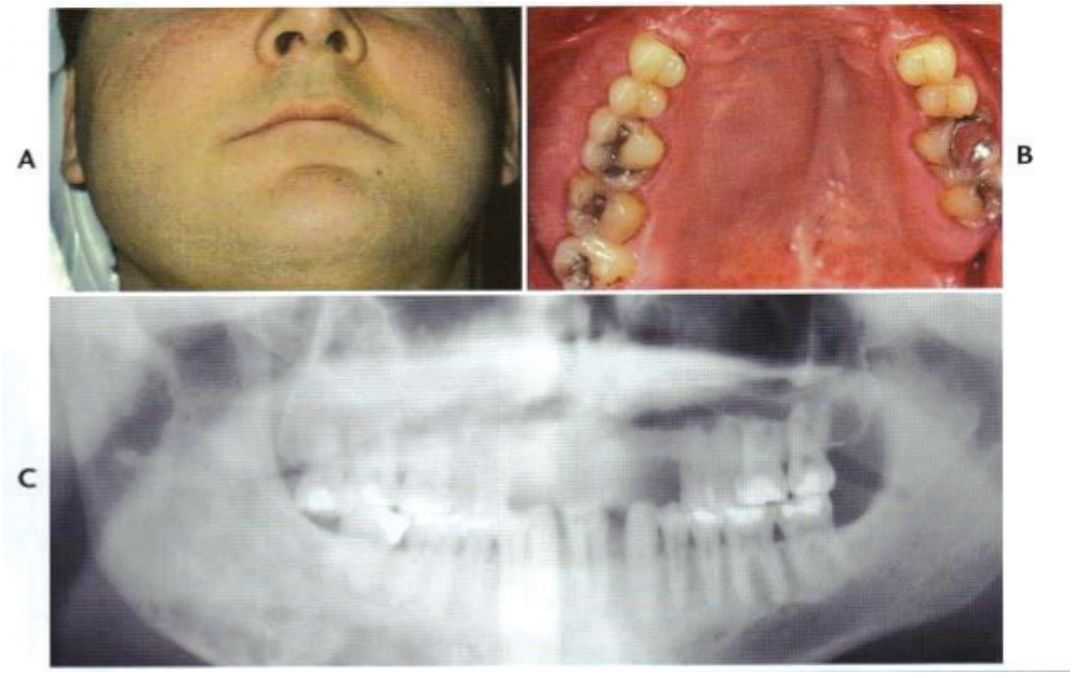
εντόπιση στην άνω και στην κάτω γνάθο [10]. Αποτελεί το 70-80% των ασθενών με ινώδη δυσπλασία, είναι συνήθως ετερόπλευρη και παρατηρείται σε άτομα ηλικίας 10-70 ετών. Εντοπίζεται, κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας, στις πλευρές (28%), το μηριαίο (23%), την κνήμη ή τα κρανιοπροσωπικά οστά (10-25%), το βραχιόνιο και τους σπονδύλους. Στο κρανίο, προσβάλλει συχνότερα το μετωπιαίο, το σφηνοειδές, το ηθμοειδές, την άνω και τη κάτω γνάθο. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει ανώδυνη προοδευτική διόγκωση των γνάθων ετερόπλευρα, προκαλώντας ασυμμετρία στο πρόσωπο (Εικόνα 3), ελαστική ή σκληρή σύσταση και φυσιολογικό βλεννογόνο [10].

Η μονοοστική ινώδης δυσπλασία κατά κανόνα δεν μεταπίπτει σε πολυοστικό τύπο, δεν μεγαλώνει σε μέγεθος και αδρανοποιείται στην εφηβική ηλικία [11,12]. Ιστολογικά παρατηρείται κυτταροβριθής συνδετικός ιστός με σχηματισμό οστού, το οποίο παρουσιάζει ανώμαλες γραμμώσεις. Η πρόγνωση για τη μονοστική μορφή της νόσου είναι συνήθως ευνοϊκή και η θεραπεία απαιτεί χειρουργική επανορθωτική παρέμβαση σε μεγάλες βλάβες με αισθητικό πρόβλημα, ενώ οι μικρές βλάβες δεν απαιτούν θεραπευτική αντιμετώπιση.

1.2 Πολυοστική

Η πολυοστική ινώδης δυσπλασία (Polyostotic Dysplasia) ουσιαστικά προσβάλλει περισσότερο από ένα οστά. Παρατηρείται τυπικά πριν από το 10ο έτος της ηλικίας και αποτελεί το 20-30% των ασθενών με ινώδη δυσπλασία. Οι εκδηλώσεις της πολυοστικής ινώδους δυσπλασίας δεν επεκτείνονται και γενικά ηρεμούν στην διάρκεια της εφηβείας, αλλά οι υπάρχουσες παραμορφώσεις μπορεί να επιδεινωθούν [11,12]. Η πολυοστική μορφή χαρακτηρίζεται από «*café-au-lait*» κηλίδες στο δέρμα και ενδοκρινικές διαταραχές. Τα 2/3 των ασθενών παρουσιάζουν συμπτώματα πριν από το 10ο έτος της ηλικίας. Συχνά, το αρχικό σύμπτωμα είναι πόνος στο προσβληθέν μέλος συνδεόμενος με χωλότητα, ή/και αυτόματο

Εικ. 4. Σύνδρομο *Jaffe-Lichtenstein*. Διόγκωση της δεξιάς άνω και κάτω γνάθου (Α). Ενδοστοματική φωτογραφία που δείχνει την ετερόπλευρη διόγκωση στην άνω γνάθο (Β). Πανοραμική ακτινογραφία που δείχνει τις αλλοιώσεις στη δεξιά πλευρά και των δύο γνάθων (C). *(Πηγή: Χατζηαθανασίου, Χ και συν. (2004) [13]).*





Εικ. 5. Παραμόρφωση προσώπου σε άτομο με το McCune-Albright σύνδρομο. *(Πηγή: Δρύλλη Α και συν (2015) [4]).*

κάταγμα. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τον υπερπαραθυρεοειδισμό, τη νόσο του Paget και την νευροϊνωμάτωση. Η αντιμετώπιση εξαρτάται από την εντόπιση της βλάβης και τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου.

Η πολυοστική δυσπλασία διακρίνεται στην: α) απλή πολυοστική μορφή γνωστή και ως τύπος *Jaffe-Lichtenstein*, και β) στο σύνδρομο *McCune-Albright*. Το 1926, ο *Jaffe* υποστήριξε ότι οι οστικές βλάβες που τότε αποτελούσαν την γενικευμένη ινώδη οστείτιδα, συνέθεταν ένα σύνολο οστικών όγκων. Πιο συγκεκριμένα, στην ινώδη δυσπλασία τύπου *Jaffe-Lichtenstein*, η προσβολή των οστών είναι περιορισμένης έκτασης και το μεγαλύτερο μέρος του σκελετού είναι φυσιολογικό. Συνοδεύεται από μελαγχρωματικές κηλίδες στο δέρμα, χωρίς όμως ενδοκρινοπάθεια. Γενικότερα, αποτελεί μια ήπια ή μη εξελικτική μορφή του συνδρόμου *McCune-Albright* [13] (Εικόνα 4).

Το σύνδρομο *McCune-Albright* πήρε την ονομασία του από τους Albright et al. και McCune et al. το 1937, από τους οποίους περιεγράφηκε. Συγκεκριμένα, ο *Albright* περιέγραψε πολυοστικές κυστικές βλάβες που συνυπήρχαν με μελαγχρωματικές κηλίδες σε ασθενή με γενικευμένη ινώδη οστείτιδα. Παράλληλα, οι *McCune* και *Bruck* χρησιμοποίησαν τον όρο ινώδης οστεοδυστροφία για τις οστικές κυστικές βλάβες, ενώ το 1938 ο *Lichtenstein* έδωσε το όνομα πολυοστική ινώδης δυσπλασία στη νόσο [3].

Το σύνδρομο *McCune-Albright* προσβάλλει περισσότερα από ένα οστά, συχνότερα τα κρανιοπροσωπικά, με αποτέλεσμα την παραμόρφωση του προσώπου σε μεγαλύτερες ηλικίες (Εικόνα 5). Λόγω της μειωμένης οστικής μάζας και της λέπτυνσης του φλοιώδους οστού παρατηρούνται συχνά κατάγματα, ιδίως στην ηλικία 4-10 ετών.

Το σύνδρομο *McCune-Albright* χαρακτηρίζεται επίσης από μελαγχρωματικές κηλίδες στο δέρμα και πιθανόν στο βλεννογόνο του στόματος, αλλά και από ενδοκρινικές διαταραχές όπως πρώιμη ήβη σε θήλεα άτομα [14]. Η υπέρχρωση δέρματος έχει τη μορφή «*café au lait*» κηλίδων και μεγάλων υπέρχρωων περιοχών με ανώμαλα όρια σε σχήμα «*ακτής του Maine*» (Εικόνα 6) [15].

Η νόσος αφορά περίπου στο 3% των περιπτώσεων ινώδους δυσπλασίας [16].

Στους ασθενείς με πολυοστική ινώδη δυσπλασία πρέπει να πραγματοποιείται τακτικός κλινικός, ακτινολογικός και ορμονολογικός έλεγχος για την έγκαιρη διάγνωση πιθανής βλάβης του οπτικού νεύρου, την πρόληψη παθολογικών καταγμάτων, αλλά για τον αποκλεισμό ενδοκρινικών διαταραχών, αντίστοιχα [13].

Η χειρουργική τεχνική αποσυμπίεσης μπορεί να χωριστεί σε δύο υποτύπους: Τη συντηρητική αποσυμπίεση και τη ριζική χειρουργική επέμβαση. Η συντηρητική χειρουργική επέμβαση συνίσταται στη διαμόρφωση των δυσπλαστικών οστών, και συχνά επαναλαμβάνεται με την πάροδο του χρόνου. Επι της ουσίας, έχει ως στόχο την αναβολή της ριζικής χειρουργικής επέμβασης. Η ριζική προσέγγιση συνίσταται στη ριζική απομάκρυνση των δυσπλαστικών

Εικ. 6. *Café-au-lait* κηλίδες σε σχήμα «*ακτής του Maine*». *(Πηγή: Boyce and Collins (2015) [17]).*





Εικ. 7. Κλινική εικόνα ασθενούς με διόγκωση στην αριστερή ζυγωματοπαρειακή περιοχή (Α), Μετεγχειρητική όψη της ασθενούς ένα χρόνο μετά (Β). *(Πηγή: Δρύλλη και συν. (2015) [3]).*

οστών και στην ανασυγκρότηση με αυτόλογο οστικό μόσχευμα. Μετεγχειρητικές επιπλοκές συμβαίνουν συνήθως στο 50% των ασθενών και περιλαμβάνουν λοιμώξεις, διόφθαλμη διπλωπία, παράλυση κρανιακών νεύρων, πόνο και επίσταξη. Η προφυλακτική αποσυμπίεση είναι αμφιλεγόμενη, και η απομάκρυνση του δυσπλαστικών οστών αυξάνει τον κίνδυνο χειρουργικών επιπλοκών όπως απώλεια όρασης [18].

1.3 Κρανιοπροσωπική ινώδης δυσπλασία

Η κρανιοπροσωπική ινώδης δυσπλασία (Craniofacial Dysplasia) (Εικόνα 7) απαντάται στο 10-25% και στο 50% των ασθενών με μονοοστική και πολυοστίκη μορφή, αντίστοιχα [9]. Πρόκειται για μία σπάνια νόσο, όπου προσβάλλονται τα οστά των γνάθων και τα οστά του κρανίου. Περιλαμβάνει την άνω γνάθο, το ζυγωματικό οστό, τα ρινικά οστά, τη μαλθακή και σκληρά υπερώα, το ηθμοειδές και σφηνοειδές οστό, μεταξύ άλλων. Πιο συγκεκριμένα, εντοπίζεται συχνότερα στο μετωπιαίο, το σφηνοειδές, το ηθμοειδές οστό και στην άνω γνάθο ενώ λιγότερο συχνά στα κροταφικά και το ινιακό οστό [3]. Η διάγνωση της κρανιοπροσωπικής ινώδους δυσπλασίας βασίζεται στην παρουσία κεφαλαλγίας, νευραλγίας, αισθητηριακών διαταραχών (όραση, ακοή, ισορροπία, οσμή), λειτουργικών διαταραχών (ρινική απόφραξη και απόφραξη του ρινοδακρυικού πόρου), και λοιμωδών επιπλοκών (ιγμορίτιδα, ωτίτιδα, μαστοειδίτιδα) [19]. Επίσης, κλινικά χαρακτηρίζεται από υπερτελορισμό, ασυμμετρία του κρανίου, εξασθένηση της όρασης, εξόφθαλμο και τύφλωση λόγω προσβολής των κογχικών και περικογχικών ιστών. Συχνά, αναπτύσσονται σοβαρές παραμορφώσεις του προσώπου παρόμοιες με λεόντειο προσωπείο (οστική λεοντίαση, *leontiasis ossea*) λόγω προσβολής των οστών του μετώπου και του προσώπου [20,21].

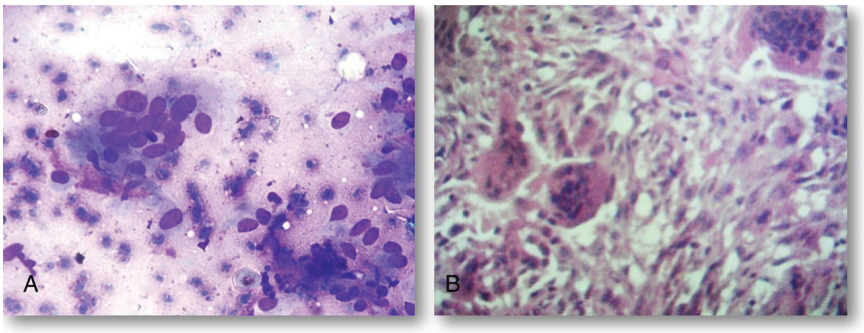
Ακτινογραφικά ανευρίσκονται ασαφείς βλάβες στην κάτω γνάθο, στην οπίσθια περιοχή της άνω γνάθου και στην περιοχή της γενειακής σύμφυσης της κάτω γνάθου (Εικόνα 8) [22]. Ενδείξεις για χειρουργική θεραπεία αποτελούν η σοβαρή παραμόρφωση, που προκαλεί αισθητικό και λειτουργικό πρόβλημα, οι νευρολογικές διαταραχές και η υποψία κακοήθους εξαλλαγής [9].

Εικ. 8. Πανοραμική ακτινογραφία που απεικονίζει ασαφή βλάβες σχήματος «*round glass*» σε τρεις διαφορετικές περιοχές της άνω και κάτω γνάθου. *(Πηγή: Ulan Erzurumlu et al. (2015) [22]).*





Εικ. 9. Χερουβισμός. Πρόσθια-κατώτερη όψη που αποδεικνύει παραμόρφωση του προσώπου και τον ορατό σκληρό χιτώνα κάτω από την ίριδα, λόγω υπερανάπτυξης της άνω γνάθου (Α). Πλευρική όψη με έμφαση στην προεξέχουσα κάτω γνάθο και στην πρόπτωση των ματιών (Β).



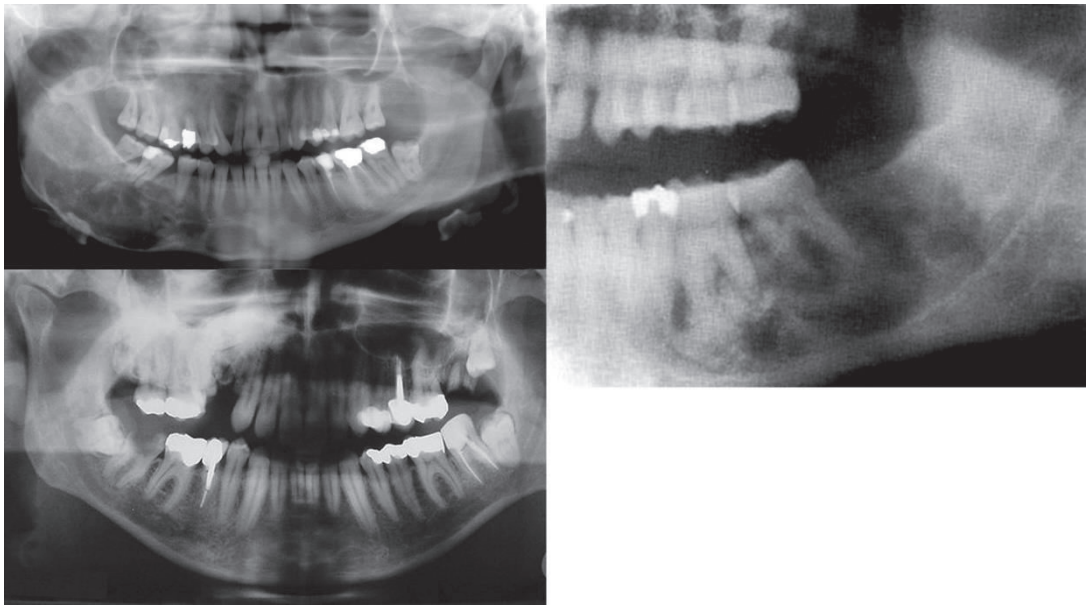
Εικ. 10. Χερουβισμός-Ιστολογική Εικόνα που δείχνει μεγάλο αριθμό πολυπύρηνων γιγαντιαίων οστεοκλαστικών κυττάρων (Α). Χρώση Αιματοξυλίνης-Ηωσίνης, μεγέθυνση ×40 (Β). *(Πηγή: Misra et al. (2014) [1]).*

1.4 Χερουβισμός

Ο χερουβισμός (*cherubism*) αποτελεί μία σπάνια καλοήθη ινοστική βλάβη των γνάθων με ποικίλη εκφραστικότητα, με 100% διεισδυτικότητα στους άνδρες και 50-70% στις γυναίκες, το οποίο μεταβιβάζεται με τον αυτοσωμικό επικρατητικό τύπο κληρονομικότητας [23,24]. Ο χερουβισμός χαρακτηρίζεται από αντικατάσταση του οστού της άνω και κάτω γνάθου από αγγειο-ινώδη συνδετικό ιστό. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει αμφοτερόπλευρη ανώδυνη διόγκωση στο σπλαγχνικό κρανίο, ειδικότερα στον κρανιοπροσωπικό τύπο, εφόσον προσβάλλει συμμετρικά τη γνάθο, χαλάρωση του κάτω βλέφαρου και αποκάλυψη του σκληρού χιτώνα του οφθαλμού κάτω από την ίριδα (Εικόνα 9Α, 9Β). Παρατηρείται συχνή προσβολή της κάτω γνάθου και πιο σπάνια της άνω. Η εμφάνιση της νόσου ποικίλει, υποστρέφει στην ήβη, και είναι συχνότερη στα άρρενα άτομα με εξαίρεση την υπεροχή των θήλεων ατόμων σε νόσηση από το σύνδρομο *McGune-Albright* [25,26].

Η βλάβη ανευρίσκεται συχνά στην περιοχή της παρειάς, με άθικτο τον υπερκείμενο βλεννογόνο, και οι διαστάσεις της προσεγγίζουν τα 2,5-7,5 εκ., ενώ έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία και βλάβες μεγαλύτερου μεγέθους. Τα ιστοπαθολογικά ευρήματα από τις οστικές βλάβες του χερουβισμού είναι όμοια με τις υπόλοιπες γιγαντοκυτταρικές βλάβες των γνάθων που έχουν περιγραφεί, από τις οποίες πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί [27]. Συγκεκριμένα, παρατηρείται χαλαρό ινώδες υπόστρωμα με πολυάριθμα πολυπύρηνα γιγαντοκύτταρα και πλούσια αγγειοβρίθεια (Εικόνα 10).

Ακτινογραφικά ανευρίσκονται πολύχωρες διαυγαστικές περιοχές με οστική διάταση και παρεκτόπιση των οδοντικών σπερμάτων. Οι διαυγάσεις ενδέχεται να επεκτείνονται και στην κορωνοειδή απόφυση ή στους σπονδύλους και να προκαλούν λέπτυνση ή διάτρηση του συμπαγούς πετάλου των γνάθων [6] (Εικόνα 11). Η πρόγνωση της νόσου θεωρείται ευνοϊκή, εφόσον μετά την αρχική αύξηση, η διόγκωση παραμένει στάσιμη, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις ελαττώνεται σε μέγεθος. Θεραπεία απο-



Εικ. 12. Ακτινογραφική εικόνα ινώδους δυσπλασίας σε ενδιάμεσο (2ο) στάδιο.

τελεί η χειρουργική διόρθωση, η οποία εφαρμόζεται μετά την ήβη [10].

1.5 Επιδημιολογία ινώδους δυσπλασίας

Η ακριβής συχνότητα της ινώδους δυσπλασίας δεν είναι γνωστή, δεδομένου ότι οι περισσότερες περιπτώσεις είναι ασυμπτωματικές. Η ινώδης δυσπλασία αποτελεί περίπου το 10% όλων των καλοήθων όγκων των οστών. Το 1% των βιοψιούμενων οστικών αλλοιώσεων οφείλονται στην ινώδη δυσπλασία. Ο μονοοστικός τύπος είναι 7 φορές συχνότερος από τον πολυοστικό. Η ινώδης δυσπλασία είναι συχνότερη στα άρρενα άτομα, με εξαίρεση το σύνδρομο *McCune-Albright*, όπου τα θήλεα άτομα προσβάλλονται συχνότερο. Η νόσος παρατηρείται συχνότερα στην παιδική και εφηβική ηλικία (3-15 ετών) με μέσο όρο εμφάνισης τα 8 έτη. Οι περισσότερες περιπτώσεις παρουσιάζονται μέχρι το 30ο έτος της ηλικίας, ενώ τα 2/3 των ασθενών με πολυοστική νόσο παρουσιάζουν συμπτωματολογία πριν από το 10ο έτος της ηλικίας.

1.6 Επιπλοκές ινώδους δυσπλασίας

Η ινώδης δυσπλασία παρουσιάζεται συνήθως με έντονο άλγος συνδεόμενο με παθολογικό κάταγμα. Τα κατάγματα αυτά γενικά επουλώνονται κανονικά, αλλά νέα μπορεί να παρουσιασθούν στην ίδια περιοχή [12]. Ο κίνδυνος παθολογικού κατάγματος ακολουθεί γεωμετρική πρόοδο όταν προϋπάρχει ανευρυσματική οστική κύστη, η οποία εξασθενεί περισσότερο το προσβληθέν οστούν [3].

Ο πολυοστικός τύπος εξαλλάσσεται κακοήθως σε οστεοσάρκωμα, ινοσάρκωμα και το κακόηθες ινώδες ιστιοκύττωμα σε <1% των περιπτώσεων. Συχνότερα, το κρανίο και τα οστά του προσώπου υφίστανται κακοήθη εξαλλαγή στον μονοοστικό τύπο, ενώ τα μηριαία και τα οστά του προσώπου στον πολυοστικό τύπο [28].

Ακτινολογικά ευρήματα ενδεικτικά κακοήθους εξαλλαγής αποτελούν η ταχεία αύξηση του μεγέθους της αλλοίωσης, η καταστροφή του φλοιού, η μετάπτωση μιας προηγουμένως επιμεταλλομένης οστικής αλλοίωσης σε λυτική και η απεικόνιση μάζας μαλακών μορίων. Κλινικές εκδηλώσεις ενδεικτικές κακοήθους εξαλλαγής είναι ο αυξανόμενος πόνος και η μεγεθυνόμενη μάζα μαλακών μορίων. Αξίζει να σημειωθεί ότι η συχνότητα της κακοήθους εξαλλαγής σε οστεοσάρκωμα, ινοσάρκωμα, κακόηθες ινώδες ιστιοσάρκωμα και χονδροσάρκωμα που παρατηρούνται στο πολυοστικό τύπο της νόσου είναι <1% [3].

1.7 Διάγνωση της ινώδους δυσπλασίας

Η έγκαιρη διάγνωση της ινώδους δυσπλασίας είναι αναγκαία και η προσεκτική διαφορική διάγνωση παθήσεων με ανάλογα κλινικά και ανκτινογραφικά ευρήματα πολύ σημαντική [9]. Η διάγνωση της νόσου μόνο με ιστολογικά στοιχεία είναι δύσκολη. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει περαιτέρω ινοοστικές βλάβες όπως το οστεοποιό ίνωμα. Η τελική διάγνωση βασίζεται στην εκτίμηση κλινικών, ακτινογραφικών, ιστολογικών και εργαστηριακών ευρημάτων.

1.8 Ακτινολογικά ευρήματα

Η ακτινογραφική εικόνα ποικίλλει ανάλογα με το στάδιο εξέλιξης της νόσου. Αρχικά εμφανίζεται σαν διάχυτη διαύγαση χωρίς σαφή όρια, γνωστή και ως περίοδος οστεολυσίας. Στα ενδιάμεσα στάδια (Εικόνα 12) παρατηρείται συνδυασμός διαύγασης και σκί-



Εικ. 13. 3D αναπαράσταση της δεξιάς πλευράς της κάτω γνάθου ινώδους δυσπλασίας (ΙΔ) (A), εγκάρσια τομή και 3D αναπαράσταση του αριστερού ζυγωματικού βλάβης ΙΔ (B), 3D αναπαράσταση δεξιάς υπερκόγχιας βλάβης ΙΔ (C). *(Πηγή: Bhattacharya & Mishra (2015) [7]).*

ασης και εναπόθεση δοκίδων ανώριμου οστίτη ιστού με εικόνα αμμοβολλημένου γυαλιού με ασαφή όρια. Στα τελικά στάδια ανάπτυξης της βλάβης αυξάνεται ο βαθμός ενασβεστίωσής της και εμφανίζεται διάχυτη σκίαση [9]. Η προσβολή της γνάθου παρουσιάζει μικτή ακτινοδιαυγαστική και ακτινοσκιερή εικόνα, με παρεκτόπιση των οδόντων και παραμόρφωση των ρινικών κοιλοτήτων.

1.9 Αξονική - μαγνητική τομογραφία

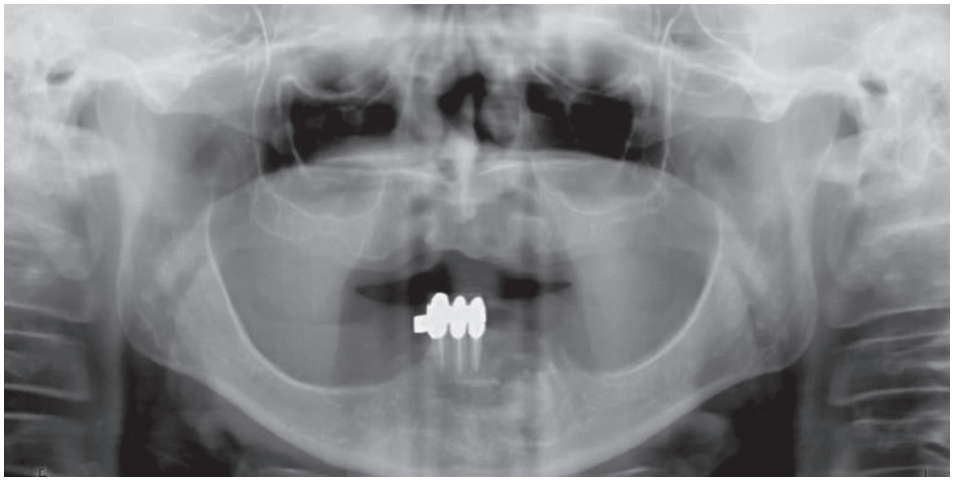
Η αξονική τομογραφία (CT) (Εικόνα 13) και η μαγνητική τομογραφία (MRI) προσδιορίζουν τα συστατικά των μαλακών μορίων και την συνολική έκταση της αλλοίωσης. Η MRI δείχνει ενδιάμεσης έως χαμηλής έντασης σήμα στις ακολουθίες Τ1 προσανατολισμού, ενδιάμεσο έως υψηλό στις ακολουθίες Τ2 και ετερογενή ενίσχυση μετά την χορήγηση.

1.10 Ιστολογικά ευρήματα

Στην ινώδη δυσπλασία παρατηρούνται τρία ιστολογικά στάδια. Στο αρχικό στάδιο παρατηρείται ινώδης συνδετικός ιστός χωρίς ή με λίγα στοιχεία



Εικ. 14. Ιστολογική εικόνα ινώδους δυσπλασίας.



Εικ. 15. Μεταγενέστερο στάδιο της βλάβης με ενασβεστίωση στο κέντρο της βλάβης. *(Πηγή: Roghi et al., (2014) [30]).*

οστεοποίησης. Στο ενδιάμεσο στάδιο, ο συνδετικός ιστός περιέχει οστικές δοκίδες σε ίσες περίπου αναλογίες, ενώ στο τελικό στάδιο παρατηρείται μεγάλη πύκνωση των οστικών δοκίδων (Εικόνα 14). Μακροσκοπικά, η ινώδης δυσπλασία παρουσιάζεται ως σκληρή, συμπαγής λευκή μάζα, η οποία αντικαθιστά την μυελική κοιλότητα. Μικροσκοπικά, χαρακτηρίζεται από ακανόνιστες ατράκτους άναρχου οστού, συνήθως μη επιμεταλλωμένου, διεσπαρμένες μέσα σε ινοκυτταρική θεμέλια ουσία. Μπορεί ακόμα να υπάρχουν εστίες χόνδρου, οι οποίες συχνά οδηγούν στη λανθασμένη διάγνωση του χονδροσαρκώματος. Οι περισσότερο ακτινοδιαυγαστικές αλλοιώσεις συνίστανται κυρίως από ινώδη στοιχεία, ενώ οι περισσότερο ακτινοσιερές περιέχουν μεγαλύτερη αναλογία άναρχου οστού. Μερικές αλλοιώσεις παρουσιάζουν κυστική εικόνα, η οποία αφορά περιοχές νέκρωσης.

1.11 Θεραπεία

Η θεραπεία είναι συντηρητική, με παρακολούθηση των βλαβών, ενώ η χειρουργική επέμβαση (ριζική ή συντηρητική) ενδείκνυται για τη λειτουργική και αισθητική αποκατάσταση μεγάλων βλαβών ανάλογα με τη θέση, την έκταση των βλαβών και την ηλικία του ασθενούς. Συνήθως χειρουργικές επεμβάσεις αναδιαμόρφωσης για την αισθητική και λειτουργική αποκατάσταση του ασθενούς ενδείκνυνται μετά την ολοκλήρωση της ανάπτυξης του ασθενούς [9]. Οι περισσότερες μονοοστικές αλλοιώσεις δεν αποτελούν πρόβλημα και δεν χρειάζονται αφαίρεση [29]. Ακόμη και μετά από χειρουργική απόξεση του παθολογικού ιστού, η πιθανότητα υποτροπής είναι μεγάλη. Στην απόφαση για την έκταση της χειρουργικής αντιμετώπισης πρέπει να αξιολογούνται τόσο η εντόπιση, το μέγεθος, η βιολογική συμπεριφορά της βλάβης όσο και η ηλικία του πάσχοντος [3].

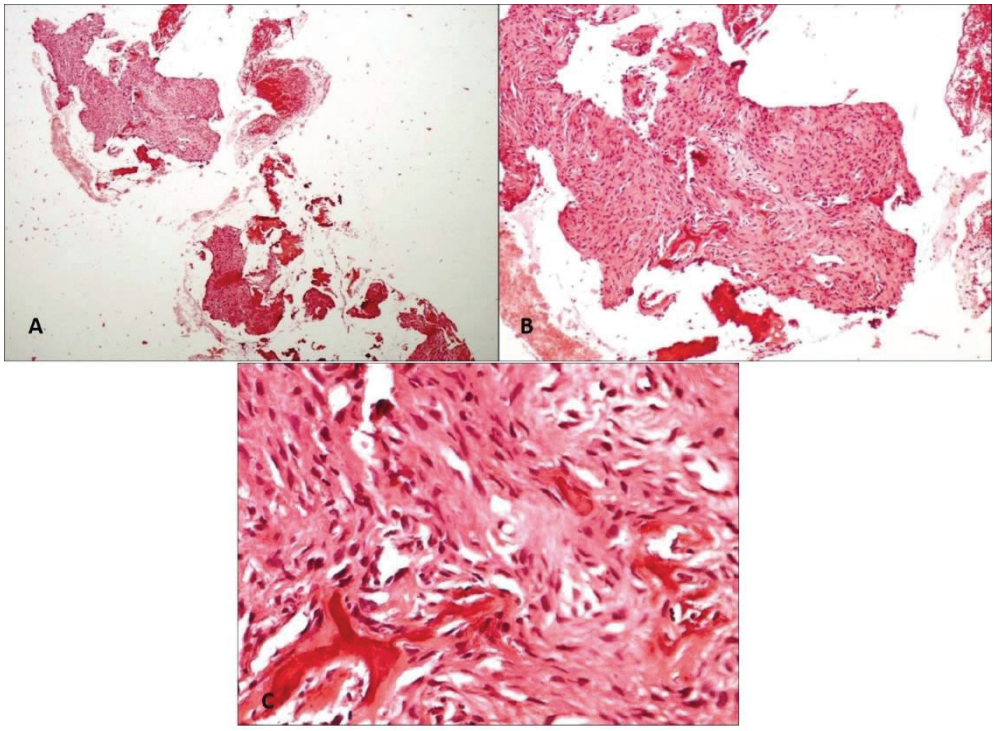
2. Οστεϊνική δυσπλασία

2.1 Περιακρορριζική δυσπλασία της οστεΐνης

Η περιακρορριζική δυσπλασία της οστεΐνης (Periapical Osseous Dysplasia) αποτελεί ενδοστική ασυμπτωματική βλάβη των γνάθων, που εντοπίζεται στο 90% των περιπτώσεων ακρορριζικά των τομέων της κάτω γνάθου, αλλά μπορεί να εμφανισθεί συγχρόνως και σε άλλες περιοχές των γνάθων στο ίδιο άτομο. Προσβάλλει κυρίως άτομα ηλικίας 30-50 ετών [6]. Είναι βλάβη ασυμπτωματική, μονήρης ή πολλαπλή με κύριο χαρακτηριστικό ότι τα δόντια στα οποία εντοπίζεται έχουν πάντοτε ζωντανό πολφό χωρίς μετατόπιση ή απορρόφηση ρίζας, που συνήθως αποκαλύπτεται μετά από τυχαίο ακτινογραφικό έλεγχο.

Ακτινογραφικά, η νόσος έχει τρία στάδια ανάπτυξης. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι ανεξάρτητα από το στάδιο εξέλιξης, η βλάβη έχει συνήθως σαφώς καθορισμένα και ομαλά ακτινοδιαυγαστικά όρια. Οι πρώιμες βλάβες απεικονίζονται ως καλά περιγεγραμμένες διαυγάσεις στην ακρορριζική περιοχή του δοντιού, όπου αναπτύσσονται ινοβλάστες, κολλαγόνες ίνες και αγγεία. Σε μεταγενέστερα στάδια, οι ινοβλάστες διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες ή/και οστεϊνοβλάστες και παράγουν οστεοειδές. Έτσι σχηματίζονται σποραδικές εστίες ενασβεστίωσης στο κέντρο της βλάβης (Εικόνα 15). Η ουσία που παράγεται μπορεί να είναι οστεΐνη ή οστούν ή συνδυασμοί. Ακτινογραφικά, μέσα στη διαύγαση αναπτύσσονται σκιάσεις: ακτινοδιαυγαστική περιοχή που περιέχει ακτινοσκιερά στοιχεία διαφόρου μεγέθους. Στο τελικό στάδιο στην ώριμη βλάβη οι οστεοειδείς σχηματισμοί έχουν αυξηθεί και συνενωθεί σε μία ομοιογενή, συμπαγή ενασβεστιωμένη μάζα, ενώ ακτινογραφικά η σκίαση περιβάλλεται από ακτινοδιαυγαστική άλω [6].

Η θεραπευτική προσέγγιση για την περιακρορρι-



Εικ. 16. Θραύσματα κυτταρικών μεσεγχυματικών ιστών με περιοχές αιμορραγίας. Χρώση αιματοξυλίνη-Εοσίνη, μεγένθυνση ×4 (A), ×10 (B), ×40 (C). *(Πηγή: Bhandari et al. (2012)[32]).*

ζική δυσπλασία της οστεΐνης είναι συντηρητική και αποτελείται από περιοδικό κλινικό και ακτινογραφικό έλεγχο. Έχει προταθεί ότι εκτομή της βλάβης επιφυλάσσεται για τις περιπτώσεις με προφανή κατάσταση χρόνιας φλεγμονής, ή για τις περιπτώσεις εκείνες που χαρακτηρίζονται από επαναλαμβανόμενα αποστήματα, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιας σκληρυντικής οστεομυελίτιδας [30]. Τα συμπτώματα συνήθως ξεκινούν με σημεία φλεγμονής. Σε αυτές τις περιπτώσεις, το δόντι μπορεί να θεραπευτεί ενδοοδοντικά. Η εξαγωγή του συνήθως δεν συνιστάται, λόγω της πτωχής επούλωσης από την κακή κυκλοφορία του αίματος στην πληγείσα περιοχή των οστών. Εκτεταμένη χειρουργική εκτομή έχει προταθεί ως θεραπευτική επιλογή, όταν οι βλάβες γίνονται εκτεταμένες και συμπτωματικές [31].

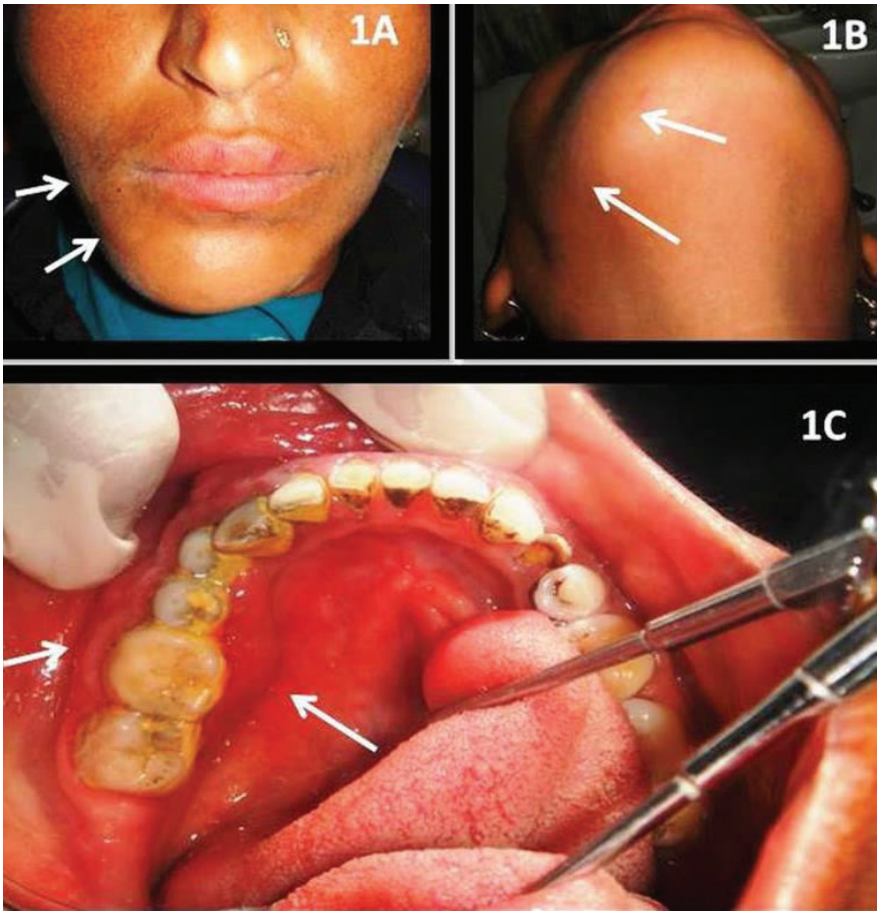
2.2 Εντοπισμένη οστεϊνική δυσπλασία

Η εντοπισμένη οστεϊνική δυσπλασία (Focal Osseous Dysplasia) αποτελεί μία καλοήθη, ασυμπτωματική ινο-οστική βλάβη που παρατηρείται στη περιοχή των γομφίων και προγομφίων της κάτω γνάθου. Η αιτιολογία παραμένει άγνωστη, αλλά πιστεύεται ότι είναι αντιδραστική στη φύση, μετά από βλάβη σε προηγούμενες εξαγωγές δοντιών. Περαιτέρω πιθανούς αιτιολογικούς παράγοντες αποτελούν το τραύμα, η τερηδόνα, η περιοδοντική νόσος, η μόλυνση ή οι συστημικές ασθένειες. Έχουν επίσης αναφερθεί λίγες περιπτώσεις αυτοσωματικής κληρονομικότητας [32]. Η διάγνωση της εντοπισμένης οστεϊνικής δυσπλασίας συνήθως βασίζεται σε κλινικά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά. Ακτινολογικά, η βλάβη έχει τρία στάδια ωρίμανσης. Στο αρχικό στάδιο (οστεολυτικό στάδιο), οι αλλοιώσεις εμφανίζονται ακτινοδιαυγαστικές, ενώ σε μεταγενέστερα στάδιά (οστεοσκληρωτικό στάδιο), οι αλλοιώσεις έχουν μικτή ακτινοδιαυγαστική-ακτινοσκιερή εμφάνιση με ασαφή όρια ή ακτινοσκιερή εμφάνιση [33]. Κατά τη διάρκεια αυτών των σταδίων η βλάβη μπορεί να διαγνωσθεί λανθασμένα [34]. Εντοπισμένες αλλοιώσεις έχουν περιγραφεί ως αποτέλεσμα που προκύπτει από τραυματισμό του οστού [35].

Ιστοπαθολογικά, η εντοπισμένη οστεϊνική δυσπλασία είναι μία ετερογενής βλάβη που αποτελείται από ένα καλόηθες ινώδες στρώμα με ακανόνιστες άωρες και ώριμες δοκίδες οστίτη ιστού και οστεΐνης (Εικόνα 16). Περαιτέρω χειρουργική επέμβαση δεν απαιτείται, αλλά συνιστάται περιοδική παρακολούθηση, λόγω της πιθανότητας να εξελιχθεί σε διάχυτη οστεϊνική δυσπλασία [32,36,37].

2.3 Διάχυτη οστεϊνική δυσπλασία

Η διάχυτη οστεϊνική δυσπλασία (Florid Osseous Dysplasia) περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1976 από τους Melrose, Abrams και Mills [38, 39]. Αποτελεί την πιο δραματική και σπάνια παραλλαγή από τις οστικές βλάβες κατά την οποία το φυσιολογικό σπογγώδες οστό αντικαθίσταται από πυκνό, μη κυτταρικό ιστό [40]. Οι αλλοιώσεις παρατηρούνται συνηθέστερα σε



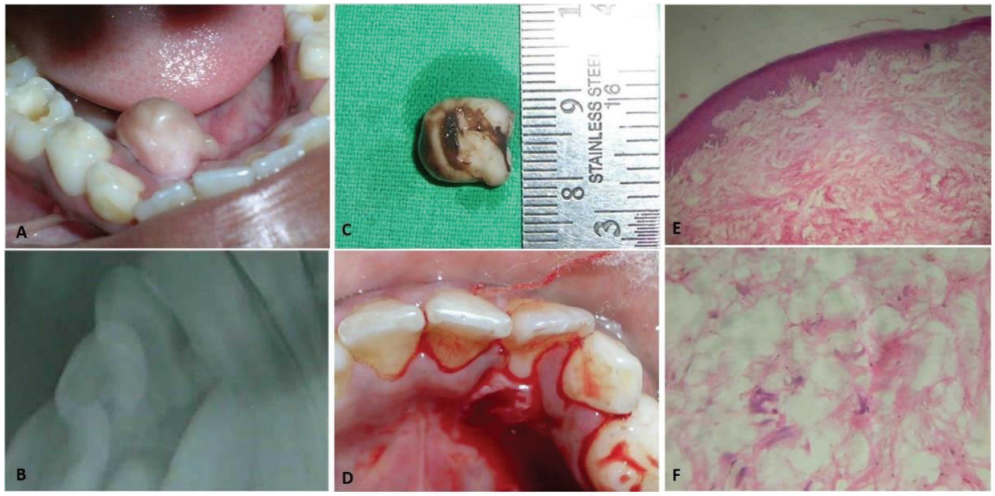
Εικ. 17. Φωτογραφία προφίλ προσώπου με διάχυτη οστεϊνική δυσπλασία που δείχνει: α) ασαφές οίδημα στη δεξιά κάτω όψη του προσώπου, β) ασυμμετρία της γνάθου που οφείλεται σε οίδημα στο δεξιό κάτω όριο της γνάθου, γ) ενδοστοματική όψη που δείχνει διάχυτη διόγκωση. *(Πηγή: Mohan et al. (2013) [40]).*

Αφροαμερικανούς μέσης ηλικίας (>45 ετών) αν και ενδέχεται να εμφανίζονται και σε Καυκάσιους και Ασιάτες [41,42]. Η αναλογία των αρσενικών ατόμων προς τα θηλυκά είναι 1:2.6. Η αιτιολογία της νόσου και οι λόγοι για τις διαφορές στον επιπολασμό μεταξύ των φυλών και των φύλων δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί. Προηγούμενες μελέτες υποστηρίζουν ότι η ασθένεια προέρχεται από τον περιοδοντικό σύνδεσμο, με βάση την ιστοπαθολογική ομοιότητα και την εμφάνισή του σε κοντινές περιοχές. Ωστόσο, ορισμένες μελέτες έχουν επίσης υποστηρίξει ότι μπορεί να προκύψουν από την οστεΐνη που έχει εναπομείνει μετά από εξαγωγή [43]. Πρόκειται για μία ασυμπτωματική νόσο, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε πόνο και παραμορφώσεις του προσώπου (Εικόνα 17).

Η θεραπεία της διάχυτης οστεϊνικής δυσπλασίας εξαρτάται από την παρουσία των συμπτωμάτων. Σε μία ασυμπτωματική εκδήλωση, η παρέμβαση δεν είναι απαραίτητη, αν και είναι προτιμότερο οι ασθενείς να υποβάλλονται σε κλινική και ακτινολογική παρακολούθηση [43]. Η θεραπεία κρίνεται απαραίτητη σε περιπτώσεις μόλυνσης του τραύματος. Αξίζει να σημειωθεί εδώ ότι η άσηπτη φύση της βλάβης συμβάλλει στην ανάπτυξη ευαισθησίας έναντι πιο σοβαρών λοιμώξεων όπως η οστεομυελίτιδα [42,44].

2.4 Γιγαντοκυτταρικό ίνωμα

Το γιγαντοκυτταρικό ίνωμα (Giant Cell Fibroma) είναι ινώδης όγκος που παρουσιάζει ιδιαίτερη κλινική και ιστοπαθολογική εικόνα και αποτελεί το 3-5% των καλοήθων όγκων του συνδετικού ιστού στο στόμα (Εικόνα 18Α, 18C). Περιεγράφηκε για πρώτη φορά το 1974 από τους Weathers και Gallihan [45]. Κλινικά, εμφανίζεται ως ανώδυνο, καλά περιγεγραμμένο μισχωτό ογκίδιο, με φυσιολογικό χρώμα και μικρή επιφάνεια που εντοπίζεται συχνότερα στα ούλα, ενώ ακολουθούν η γλώσσα, η παρειά, η υπερώα και άλλες περιοχές του στοματικού βλεννογόνου. Προσβάλλει συνήθως νεαρά άτομα, κυρίως Καυκάσιους, με μικρή υπεροχή στα θήλεα άτομα [46]. Ιστολογικά αποτελείται από ινώδη συνδετικό ιστό που περιέχει αυξημένο αριθμό αιμοφόρων αγγείων. Επίσης, χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη ατρακτοειδών ή αστεροειδούς σχήματος πολυπύρηνων κυττάρων με υπερμικροσκοπικά γνωρίσματα ινοβλαστών, σε ινώδες υπόστρωμα πλούσιο σε δικτυωτές ίνες, αλλά χωρίς μαστοκύτταρα (Εικόνα 18) [6].



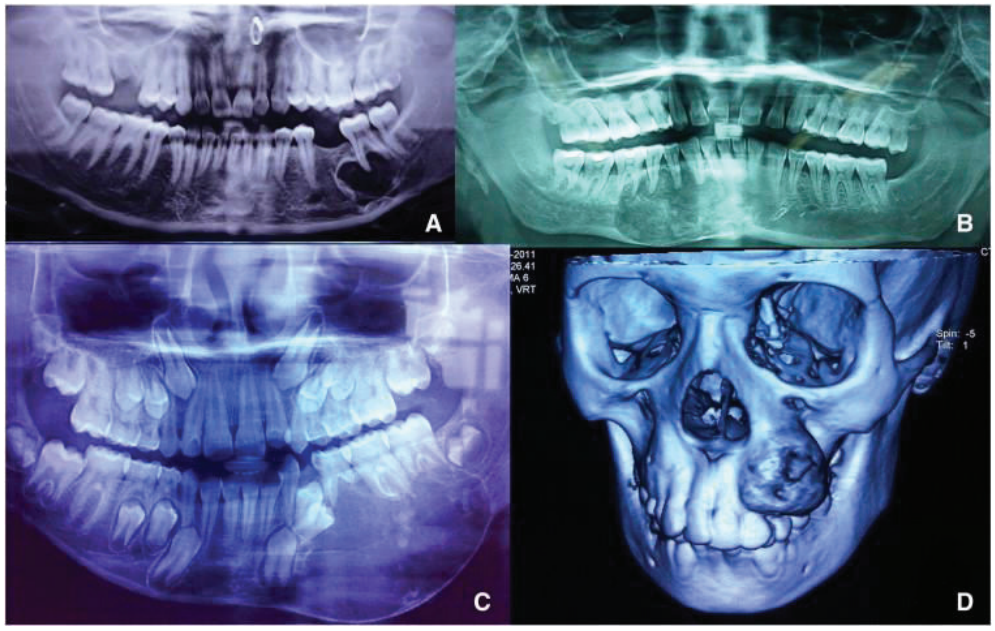
Εικ. 18. Γιγαντοκυτταρικό ίνωμα από κορίτσι ηλικίας 10 ετών. Κλινική εξέταση (A), ακτινογραφική εικόνα νόσου (B), βιοψία ιστού (C), μετεγχειρητική εικόνα (D) και ιστολογικές εικόνες νόσου (E, F). *(Πηγή: Reddy et al. (2015) [45]).*

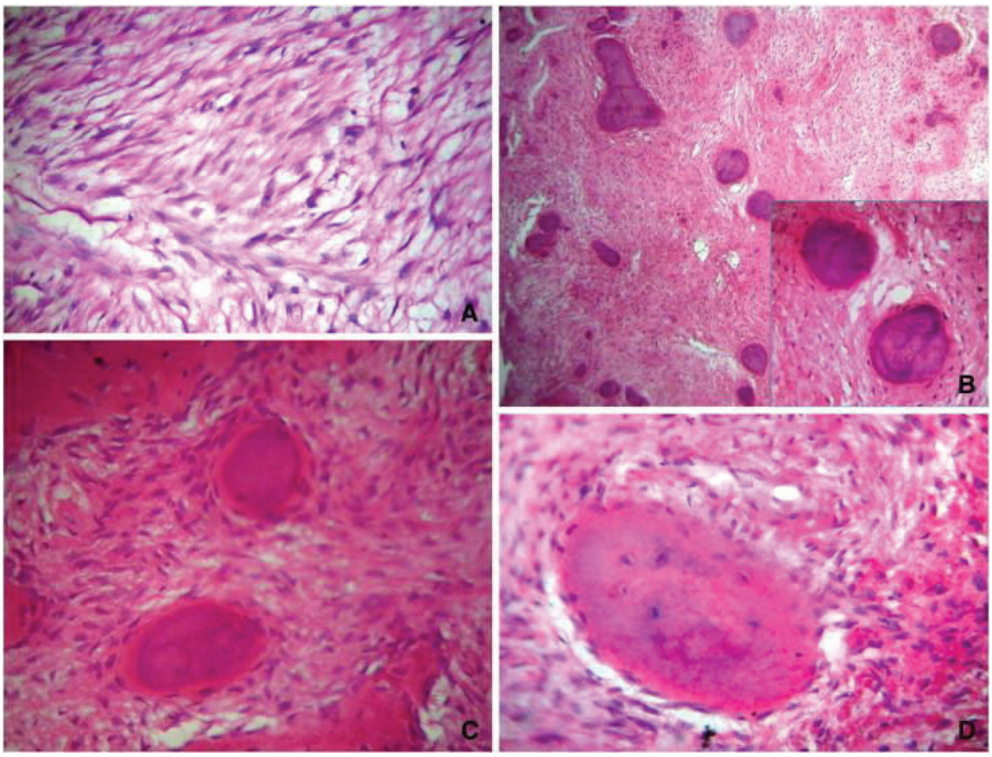
Η ακτινογραφική εικόνα συνήθως δεν αποκαλύπτει οστική συμμετοχή (Εικόνα 18B). Κλινικά το γιγαντοκυτταρικό ίνωμα μοιάζει με το τραυματικό και για το λόγο αυτό σε ιστολογικό επίπεδο η διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνεται σε σύγκριση με αυτό. Η πρόγνωση του όγκου είναι άριστη εφόσον θεραπευτεί με συντηρητική χειρουργική εξαίρεση (Εικόνα 18D) [6].

3. Οστεοποιούμενο ή οστεοποιό ίνωμα

Το οστεοποιούμενο ή οστεοποιό ίνωμα (Ossifying Fibroma) ανήκει στο ευρύτερο σύνολο των ινο-οστικών δυσπλασιών και περιγράφεται ως μία κυστική εξεργασία σαφώς περιγεγραμμένη, ασυμπτωματική και βραδέως εξελισσόμενη. Προσβάλλει συνήθως θήλεα άτομα στη δεύτερη με τέταρτη δεκαετία της ζωής τους. Κλινικά το οστεοποιούμενο ίνωμα είναι

Εικ. 19. Ακτινογραφίες από τέσσερα περιστατικά. Πανοραμική ακτινογραφία που παρουσιάζει μία καλά καθορισμένη ακτινοδιαυγαστική βλάβη (A). Οστεοποιούμενο ίνωμα με συμμετοχή της κάτω γνάθου που εμφανίζεται ως ακτινοδιαυγαστική βλάβη με ασαφή όρια (B). Οστεοποιούμενο ίνωμα με χαρακτηριστική διεύρυνση στην κάτω γνάθο (C) και Τρισδιάστατη απεικόνιση που δείχνει την αλλοιωμένη έκταση του ινώματος στην πρόσθια άνω γνάθο (D). *(Πηγή: Urs et al. (2013) [47]).*





Εικ. 20. Ιστολογικές παρατηρήσεις: Ατρακτοειδή κύτταρα σε μία περίπτωση με κυτταρικό στρώμα υποστήριξης (A). Μικροφωτογραφία με βασεόφιλα σφαιρίδια οστεΐνης (cementicles) υπό υψηλή μεγέθυνση (B). Cementicles και οστεώδεις δοκίδες σέ κυτταρικό υπόβαθρο (C). Ωοειδής επένδυση οστεοβλαστών που περιέχει οστεοκύτταρα μέσα σε ένα κυτταρικό στρώμα (D). *(Πηγή: Urs et al. (2013) [47]).*



Εικ. 21. Περίπτωση όπου ο όγκος προκαλεί διόγκωση της αριστερής κάτω γνάθου και παραμόρφωση του προσώπου. *(Πηγή: Slootweg, PJ (2012) [57]).*

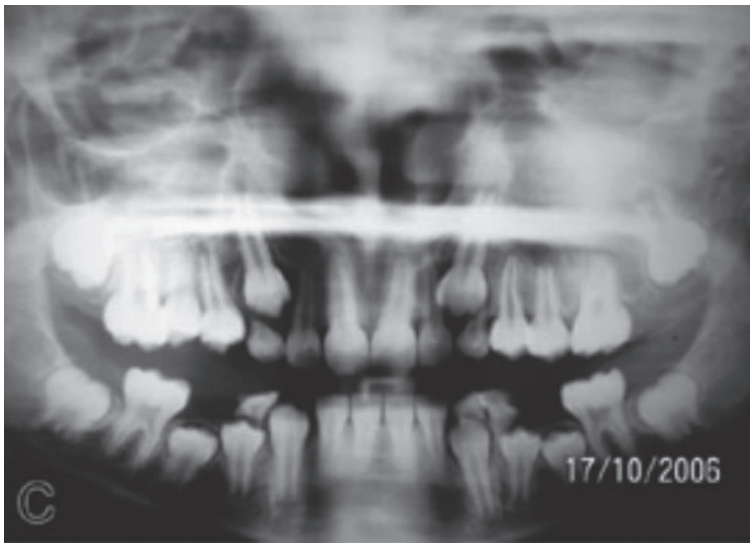
ασυμπτωματικό έως ότου η διόγκωση λάβει αξιόλογες διαστάσεις προκαλώντας ασυμμετρία στο πρόσωπο. Ως πρώιμο σύμπτωμα θεωρείται η μετατόπιση των δοντιών που βρίσκονται κοντά στη βλάβη. Στα αρχικά στάδια η βλάβη εμφανίζεται ακτινοδιαυγής, ενώ καθώς αναπτύσσεται και ενασβεστιώνεται, παρουσιάζεται πιο ακτινοσκιερή. Γενικότερα, η ακτινολογική του εμφάνιση ποικίλλει όπως τεκμηριώνεται και από τους Chang et al. (2008) (Εικόνα 19).

Σύμφωνα με τους Sarwar et al. (2008), το οστεοποιούμενο ίνωμα εμφανίζεται ως μία σαφώς περιγεγραμμένη βλάβη, σφαιρικού σχήματος, η οποία έχει την τάση να αναπτύσσεται στον ίδιο βαθμό προς όλες τις κατευθύνσεις [48]. Η διάγνωση τίθεται με βάση την ιστοπαθολογική εικόνα (Εικόνα 20).

Η θεραπεία συνίσταται στη ριζική χειρουργική εκτομή [49], ενώ η έκταση και το μέγεθος της βλάβης καθορίζουν την ενδοστοματική ή εξωστοματική προσπέλαση κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Ωστόσο, η ατελής χειρουργική εκτομή έχει συσχετισθεί με υψηλά ποσοστά υποτροπής που αγγίζουν έως και το 56% [50]. Σύμφωνα με τα επικρατούντα χαρακτηριστικά το οστεοποιούμενο ίνωμα διακρίνεται σε νεανικό δοκιδώδες και σε νεανικό ψαμμωματώδες.

3.1 Νεανικό δοκιδώδες ίνωμα (Juvenile Trabecular Ossifying Fibroma)

Το νεανικό δοκιδώδες ίνωμα αποτελεί γναθική βλάβη, η οποία διακρίνεται από την παρουσία δοκίδων ινώδους οστεοειδούς [51]. Ο τύπος αυτός χαρακτηρίζεται από προοδευτική και ενίοτε γρήγορη



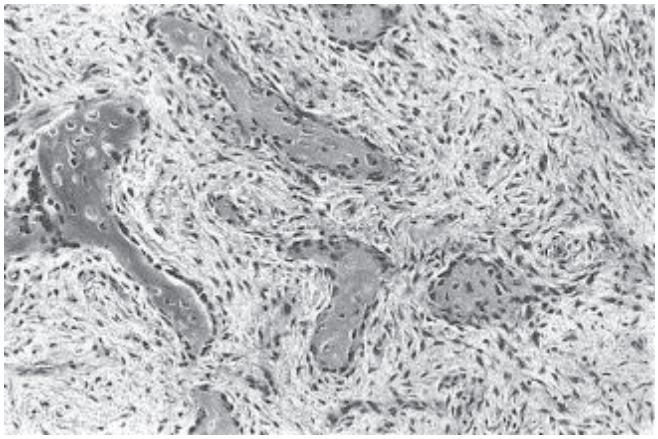
Εικ. 22. Πανοραμική ακτινογραφία που αποκαλύπτει μια βλάβη με απροσδιόριστα όρια και τη συμμετοχή της άνω γνάθου αριστερά των κόλπων. *(Πηγή: Silva et al. (2011) [59]).*

ανάπτυξη, αλλά όχι σε όλες τις περιπτώσεις [51,52], διότι αργή ανάπτυξη έχει επίσης αναφερθεί [52]. Στην άνω γνάθο, ο όγκος μπορεί να προκαλέσει ρινική απόφραξη, επίσταξη και εντοπισμό των οφθαλμών. Σπάνια εκδηλώνονται πόνος και παραισθησία. Η μέση ηλικία εμφάνισης του νεανικού δοκιδώδους ινώματος είναι 8-12 ετών, ενώ απαντάται συχνότερα στην άνω γνάθο [47,53].

Ο όγκος διατείνει το προσβεβλημένο οστό με αποτέλεσμα να οδηγεί σε ασυμμετρία προσώπου και να προκαλεί παραμόρφωση. Οι όγκοι στην άνω γνάθο τείνουν να εκτείνονται προς το εσωτερικό καθώς τείνουν να εξαφανίσουν το ιγμόρειο. Στην κάτω γνάθο, εμπλέκονται συχνότερα η γωνία και ο κλάδος. Επίσης, έχει παρατηρηθεί απορρόφηση της ρίζας και παρεκτόπιση των εμπλεκόμενων δοντιών (Εικόνα 21) [54-58].

Ακτινολογικά, το νεανικό δοκιδώδες ίνωμα είναι επεκτατικό, καλά καθορισμένο με φλοιώδη λέπτυνση και διάτρηση [54]. Η μάζα του όγκου είναι ακτινοδιαυγαστική με μεταβλητή ασβεστοποίηση που προκαλείται από ραδιο-σκιάσεις [54-56,58]. Αύξηση στη ραδιοπυκνότητα μπορεί να παρατηρηθεί με το πέρασμα του χρόνου (Εικόνα 22).

Η μικροσκοπική εξέταση δείχνει καλά καθορισμένη, αλλά όχι οριοθετημένη βλάβη που διηθείται στο περιβάλλον οστό [54]. Ο όγκος αποτελείται από πλούσιο ινοβλαστικό στρώμα κυττάρων ατρακτοειδούς σχήματος. Αναπτύσσεται ινώδες οστεοειδές στρώμα ενσωματώνοντας ηωσινοφιλικά οστεοβλαστικά κύτταρα. Αρχικά, οι δομές αυτές γύρω από το στρώμα είναι δύσκολο να διακριθούν [54]. Οι εντοπισμένες συλλογές πολυπύρηνων γιγαντιαίων κυττάρων είναι κοινές (Εικόνα 23). Σε ορισμένες περιπτώσεις έχουν περιγραφεί σχηματισμός κυστικού εκφυλισμού και ανευρυσματική κύστη στα οστά [56,58].



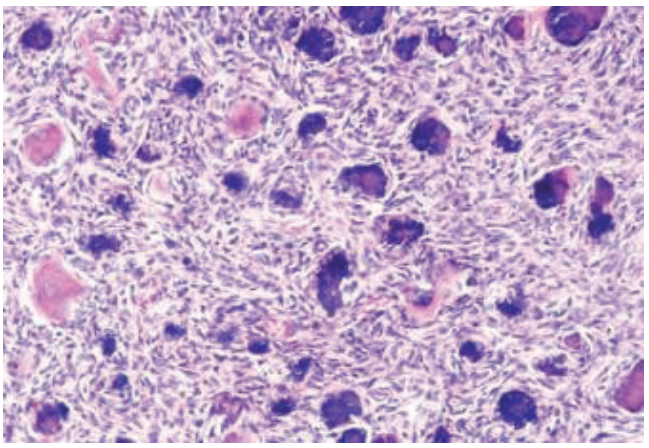
Εικ. 23. Νεανικό δοκιδώδες ίνωμα με δοκίδες ανώριμων οπών περιβαλλόμενες από οστεοβλάστες και οστεοκύτταρα. Χρώση αιματοξυλίνης/ εωσίνης, μεγένθυση ×200. *(Πηγή: Mofty et al. (2002)[54]).*

3.2 Νεανικό ψαμμωματώδες ίνωμα

Ο όρος «ψαμμωματοειδή σωμάτια» προέρχεται από την αρχαία ελληνική λέξη ψάμμος (κόκκοι της άμμου) και περιεγράφηκε για πρώτη φορά από τον Benjamins το 1938 ως οστεοειδές ίνωμα με άτυπη οστεοποίηση του μετωπιαίου κόλπου [60]. Αργότερα, το 1949 πήρε το όνομα νεανικό ψαμμωματώδες ίνωμα (Juvenile Psammomatoid Ossifying Fibroma) από τον Gögl [61,62]. Αφορά κυρίως σε ηλικίες 16-33 ετών με συχνότερη εντόπιση τα οστέινα τοιχώματα των παραρρινίων κόλπων (Εικόνα 24) [47,50,53]. Η πρόγνωση του νεανικού ψαμμωματώδους ινώματος θεωρείται ευνοϊκή. Παρά το γεγονός ότι οι βλάβες τείνουν να επανέρχονται τοπικά, δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μετάστασης. Οι χειρουργικές επι-



Εικ. 24. Κλινική εικόνα ασθενούς με νεανικό ψαμμωματώδες ίνωμα. *(Πηγή: Βαλασίδης και συν.,(2012) [50]).*



Εικ. 25. Παρουσία βασεόφιλων οστεοποιημένων σωματίων ψαμμωματώδους τύπου (αιματοξυλίνη-ηωσίνη, ×200). *(Πηγή: Βαλασίδης και συν. (2012) [50]).*

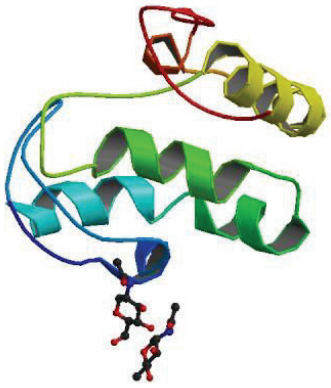
πλοκές μπορεί να περιλαμβάνουν σημαντική απώλεια αίματος που να απαιτεί μετάγγιση καθώς και απώλεια της όρασης. Μηνιγγίτιδα έχει επίσης αναφερθεί ως δευτερεύουσα της εισβολής στην κρανιακή κοιλότητα [63].

Ιστολογικά, στις περιοχές με αυξημένη κυτταροβρίθεια ανευρέθηκαν δοκίδες οστίτη ιστού, άφθονα βασεόφιλα οστεοποιημένα σωμάτια ψαμωματώδη τύπου (Εικόνα 25). Τα οστεοποιημένα σωμάτια ψαμμωματώδους τύπου εμφανίζουν παχύ και ακαθόριστο κολλαγονώδες περίγραμμα, ενώ στο εσωτερικό τους ανευρίσκονται και άλλα όμοια με αυτά σωμάτια [2].

4. Η σηματοδοτική οδός του Wnt

Η ανακάλυψη της σηματοδοτικής οδού του Wnt ξεκίνησε από την έρευνα των νεοπλασιών και πιο συγκεκριμένα από τις ιογενείς νεοπλασίες των ρετροιών. Το 1982 οι Roel Nusse and Harold Varmus επιμόλυναν μύες με τον ρετροϊό *mouse mammary tumor virus* με σκοπό να διερευνήσουν ποιες μεταλλάξεις μπορούσαν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη νεοπλασίας και ειδικότερα νεοπλάσματα του μαστού. Από τις μελέτες αυτές προέκυψε ότι ένα τέτοιο γονίδιο ήταν το πρωτο-ογκογονίδιο (*proto-oncogene*), το οποίο ονόμασαν και *Int1* (*integration 1*) [64,65].

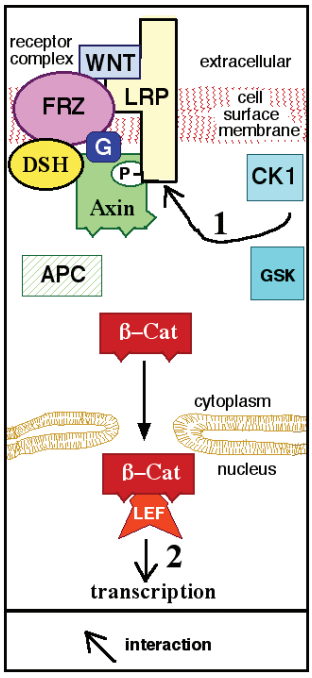
Το γονίδιο Int1 είναι συντηρημένο ανάμεσα στα είδη, που ξεκινά από τη Δροσόφυλλα μέχρι τον άνθρωπο (*Drosophila Melanogaster*). Η παρουσία του γονιδίου στη Δροσόφυλλα οδήγησε την έρευνα προς αυτή την κατεύθυνση, όπου ήταν γνωστό ως *Wingless (Wg)* [64]. Η μελέτη στη Δροσόφυλλα είχε γίνει από τους Christiane Nüsslein-Volhard και Eric Wieschaus, οι οποίοι είχαν ήδη ταυτοποιήσει το γονίδιο Wg στη ρύθμιση της πολικότητας του εμβρύου της Δροσόφυλλας. Η ταυτόχρονη ανακάλυψη του γονιδίου *Int1* στη Δροσόφυλλα οδήγησε στο συνδυασμό των δύο ονομάτων *Wg* και *Int* και προέκυψε η ονομασία *Wnt* [64,66].



Εικ. 26. Παράδειγμα πρόσδεσης της πρωτεΐνης Wnt8 στον υποδοχέα Frizzled8. Η υπολογιστική δομή προέκυψε από την ανάλυση της κρυσταλλικής δομής του συμπλέγματος των δύο πρωτεϊνών. *(Πηγή: https://en.wikipedia.org/wiki/Wnt_signaling_pathway).*

Οι πρωτεΐνες του *Wnt* ανήκουν σε μια οικογένεια σηματοδοτικών οδών, οι οποίες συμμετέχουν στη μεταφορά σήματος από την κυτταρική μεμβράνη, μέσω μεμβρανικών υποδοχέων, στον κυτταρικό πυρήνα. Μέχρι σήμερα έχουν χαρακτηρισθεί τρεις σηματοδοτικές οδοί του Wnt: Η κανονική σηματοδοτική οδός (*canonical Wnt pathway*), η μη-κανονική σηματοδοτική οδός κυτταρικής πολικότητας (*non-canonical planar cell polarity pathway*) και η μη-κανονική σηματοδοτική οδός του ασβεστίου (*non-canonical Wnt/calcium pathway*). Όλες οι προαναφερόμενες σηματοδοτικές οδοί, ενεργοποιούνται με την πρόσδεση του υποστρώματος, της πρωτεΐνης *Wnt*, στην οικογένεια υποδοχέων *Frizzled* (Εικόνα 26).

Το σύμπλεγμα αυτό μεταφέρει το σήμα στην πρωτεΐνη *Dishevelled* μέσα στο κυτταρόπλασμα. Στην κανονική οδό (*canonical Wnt pathway*) η σηματοδότηση αυτή οδηγεί στη ρύθμιση της μεταγραφής. Από την άλλη μεριά η μη-κανονική οδός της



Εικ. 27. Η κανονική σηματοδοτική οδός του Wnt. Η πρωτεΐνη *Wnt* προσδένεται στο σύμπλεγμα του υποδοχέα *Frizzled*, και τον ενεργοποιεί. Η αξίνη (*Axin*) απομακρύνεται από το σύμπλεγμα των πρωτεϊνών *CK1 (Casein Kinase 1)* και *GSK (Glycogen synthase kinase)* και σε συνέχεια η πρωτεΐνη *β-Cat (β-Catenin)* μαζί με την πρωτεΐνη *LEF (Lymphoid enhancer-binding factor 1)*, μετακινούνται στον πυρήνα, όπου προσδένονται σε μεταγραφικό παράγοντα και ρυθμίζουν τη γονιδιακή έκφραση. *(Πηγή: https://en.wikipedia.org/wiki/Wnt_signaling_pathway)*.

Πίν. 1. Η οικογένεια πρωτεϊνών Wnt και η παρουσία τους στα είδη.

Species	Wnt proteins
Homo sapiens	Wnt1, Wnt2, Wnt2B, Wnt3, Wnt3A, Wnt4, Wnt5A, Wnt5B, Wnt6, Wnt7A, Wnt7B, Wnt8A, Wnt8B, Wnt9A, Wnt9B, Wnt10A, Wnt10B, Wnt11, Wnt16
Mus musculus	Wnt1, Wnt2, Wnt2B, Wnt3, Wnt3A, Wnt4, Wnt5A, Wnt5B, Wnt6, Wnt7A, Wnt7B, Wnt8A, Wnt8B, Wnt9A, Wnt9B, Wnt10A, Wnt10B, Wnt11, Wnt16
Xenopus	Wnt1, Wnt2, Wnt2B, Wnt3, Wnt3A, Wnt4, Wnt5A, Wnt5B, Wnt7A, Wnt7B, Wnt8A, Wnt8B, Wnt10A, Wnt10B, Wnt11, Wnt11R
Danio rerio	Wnt1, Wnt2, Wnt2B, Wnt3, Wnt3A, Wnt4, Wnt5A, Wnt5B, Wnt6, Wnt7A, Wnt7B, Wnt8A, Wnt8B, Wnt10A, Wnt10B, Wnt11, Wnt16
Drosophila	Wg, DWnt2, DWnt3/5, DWnt 4, DWnt6, WntD/DWnt8, DWnt10
Hydra	hywnt1, hywnt5a, hywnt8, hywnt7, hywnt9/10a, hywnt9/10b, hywnt9/10c, hywnt11, hywnt16

κυτταρικής πολικότητας (*non-canonical planar cell polarity pathway*) ρυθμίζει τη δομή του κυτταροσκελετού, ο οποίος είναι υπεύθυνος για το κυτταρικό σχήμα. Τέλος, η μη-κανονική οδός του ασβεστίου (*non-canonical Wnt/calcium pathway*) ρυθμίζει την ομοιοστασία του ασβεστίου στο κύτταρο. Στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 27) παρουσιάζεται διαγραμματικά η σηματοδότηση Wnt μέσω του συμπλέγματος της πρωτεΐνης *Frizzled*.

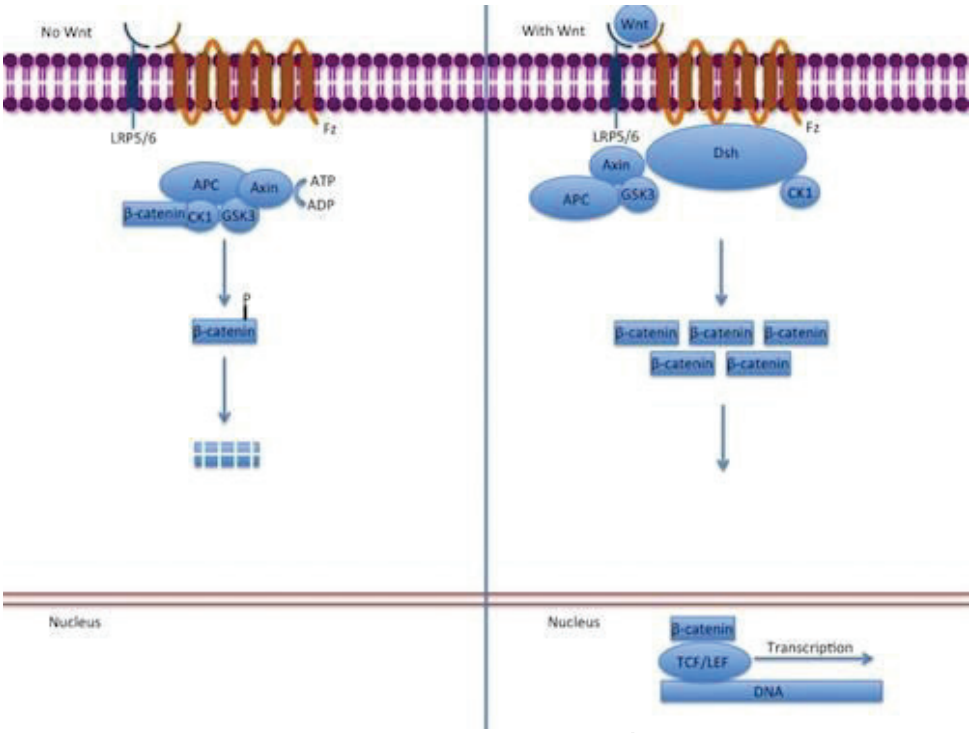
Οι πρωτεΐνες *Wnt* είναι συντηρημένες πρωτεΐνες, ήτοι έχουν διατηρήσει κοινή δομή στην εξελικτική πορεία και είναι όμοιες ανάμεσα στα είδη από τα έντομα μέχρι και τον άνθρωπο [64,67].

Η σηματοδοτική οδός του Wnt, είναι γνωστή για τη λειτουργία και το ρόλο της σε πολλαπλές λειτουργίες του ευκαρυωτικού κυττάρου και της φυσιολογίας του οργανισμού. Ορισμένοι από αυτές τις λειτουργίες περιλαμβάνουν την καρκινογένεση, την εμβρυϊκή διαφοροποίηση, στην οποία παίζει ρόλο στη διαφοροποίηση των εμβρυϊκών κυττάρων, στον εμβρυϊκό κυτταρικό πολλαπλασιασμό και στην εμβρυϊκή κυτταρική μετανάστευση. Οι διαδικασίες αυτές είναι σημαντικές στην ανάπτυξη του καρδιαγγειακού, των μυών και των οστών. Ο ρόλος του Wnt στην εμβρυϊκή ανάπτυξη ανακαλύφθηκε αρχικά από μεταλλάξεις του γονιδίου του Wnt σε έμβρυα δροσόφυλλας. Τέλος, η Wnt σηματοδότηση ρυθμίζει τη διαφοροποίηση στα κύτταρα του μυελού των οστών, στο δέρμα και το παχύ έντερο στους ενήλικες [68].

Η βασική έρευνα επί της σηματοδοτικής οδού Wnt ανέδειξε το ρόλο της στην κλινική πράξη, όπου φάνηκε ότι διαδραματίζει ρόλο στον καρκίνο του μαστού, του προστάτη, του γλοιοβλαστώματος, του διαβήτη κ.ά. [69,70].

Οι πρωτεΐνες Wnt, αποτελούν μια μεγάλη οικογένεια γλυκοπρωτεϊνών, μήκους 350-400 αμινοξέων [71]. Όπως προαναφέραμε, οι πρωτεΐνες αυτές είναι συντηρημένες ανάμεσα στα είδη και βρίσκονται σε πολλούς οργανισμούς, όπως οι μύες, ο *Xenopus Laevis* (βάτραχος), το *Zebrafish* και η Δροσόφυλλα. Οι οικογένειες των πρωτεϊνών *Wnt* παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 1), όπου παρουσιάζονται οι πρωτεΐνες του *Wnt* ανά είδος.

Ο μηχανισμός της σηματοδοτικής οδού *Wnt* ξεκινά με την πρόσδεση της πρωτεΐνης *Wnt* στο αμινο-τελικό άκρο κυστεϊνης (N-terminal extra-cellular cysteine-rich domain) της πρωτεΐνης *Frizzled* [72]. Το σύμπλεγμα πρωτεϊνών του υποδοχέα *Frizzled* εκτείνεται στην κυτταρική μεμβράνη διαπερνώντας την περίπου επτά φορές. Το σύμπλεγμα του υποδοχέα *Frizzled* ανήκει στην κατηγορία των *G-συνδεδεμένων πρωτεϊνών (G-protein coupled receptors (GPCRs))* [73]. Σε πολλές περιπτώσεις, πέραν της πρόσδεσης της πρωτεΐνης *Wnt* με τον υποδοχέα *Frizzled*, απαιτείται και η ενεργοποίηση ενός συστήματος συν-υποδοχέων, όπως ο συμπαράγοντας *LRP (lipoprotein receptor-*



Εικ. 28. Η κανονική σηματοδοτική οδός Wnt.

related protein (LRP)-5/6), ο υποδοχέας *RTK (Receptor Tyrosine Kinase)* και ο παράγοντας *ROR2* (*Tyrosine-protein Kinase Transmembrane Receptor*, γνωστός και ως *Neurotrophic Tyrosine Kinase, Receptor-Related 2*) [69] (Εικόνα 27). Μετά την ενεργοποίηση του συμπλέγματος του υποδοχέα, το σήμα μεταβιβάζεται προς τη φωσφοπρωτεΐνη *Dishevelled (Dsh)*, η οποία βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα. Η μετάδοση του σήματος αυτού, λαμβάνει χώρα με άμεσα μεταξύ των πρωτεϊνών *Frizzled (Fz)* και *Dishevelled (Dsh)*. Οι *Dsh* πρωτεΐνες ανευρίσκονται σε όλους τους οργανισμούς και έχουν παρόμοια, εξελικτικά συντηρημένη δομή, η οποία περιλαμβάνει μία αμινο-τελική *DIX* περιοχή (*amino-terminal DIX domain*), μια κεντρική *PDZ*[1] περιοχή και μια καρβόξυ-τελική *DEP* περιοχή. Η παρουσία των τριών περιοχών είναι εξαιρετικής σημασίας, διότι μετά τη μετάβαση του σήματος στην πρωτεΐνη *Dishevelled* η σηματοδότηση μπορεί να διακλαδωθεί σε πολλαπλές διαφορετικές οδούς, όπου κάθε πιθανή σηματοδότηση οδηγεί σε διαφορετική λειτουργία [76].

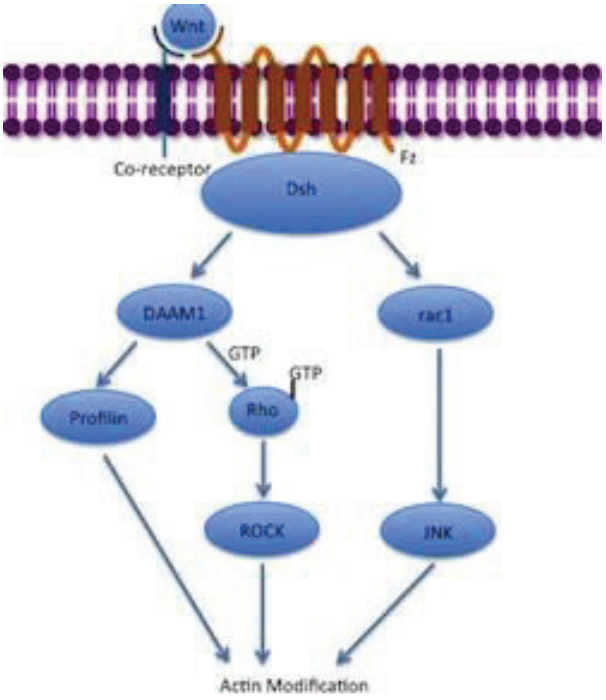
[1] *Η περιοχή PDZ (η συντόμευση PDZ προέρχεται από τα ακρωνύμια τριών πρωτεϊνών: post synaptic density protein (PSD95), Drosophila disc large tumor suppressor (Dlg1), και zonula occludens-1 protein (zo-1)) αφορά σε μια δομική περιοχή των πρωτεϊνών μήκους 80-90 αμινοξέων και ανευρίσκεται σε σηματοδοτικά μόρια, σε οργανισμούς που κυμαίνονται από τα βακτήρια και τους ιούς [74] μέχρι τα θηλαστικά [75]. Οι πρωτεΐνες, με την περιοχή PDZ είναι προσκολητικά μόρια και υποβοηθούν στην αγκίστρωση πρωτεϊνικών υποδοχέων στην κυτταρική μεμβράνη.*

4.1 Η κανονική και μη-κανονική οδός σηματοδότησης του Wnt

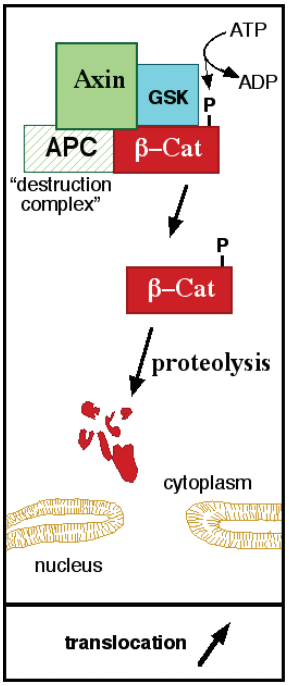
Οι πλέον καλύτερα ταυτοποιημένες σηματοδοτικές οδοί του *Wnt* αφορούν στην κανονική οδό, στη μη-κανονική οδό και στη μη-κανονική οδό Wnt/ασβεστίου. Η διαφορά μεταξύ των δύο οδών είναι ότι η κανονική οδός περιλαμβάνει τη συμμετοχή της *β-κατενίνης (β-catenin)* ενώ η μη-κανονική οδός λειτουργεί ανεξάρτητα από τη *β-κατενίνη* [72].

4.1.1 Η κανονική οδός

Η κανονική οδός του *Wnt* (ή αλλιώς *Wnt/β-catenin pathway*) έχει ως λειτουργικό αποτέλεσμα τη συσσώρευση της β-catenin στο κυτταρόπλασμα και την επικείμενη μεταφορά της στον πυρήνα. Τελικά, η *β-κατενίνη* στον πυρήνα δρα ως μεταγραφικός συμπαράγοντας ήτοι ως συμπαράγοντας σε άλλους μεταγραφικούς παράγοντες, όπως οι μεταγραφικοί παράγοντες που ανήκουν στην οικογένεια *TCF/LEF (T-cell factor/lymphoid enhancing factor)* [77] (Εικόνα 28). Χωρίς τη σηματοδότηση του Wnt η *β-κατενίνη* δεν θα μπορούσε να συσσωρευθεί στο κυτταρόπλασμα, αφού ο εναλλακτικός μηχανισμός περιλαμβάνει την καταστροφή της. Η εναλλακτική οδός καταστροφής της β-κατενίνης περιλαμβάνει τις πρωτεΐνες *αξίνη (Axin)*, *APC (Adenomatosis Polyposis Coli), PP2A (Protein Phosphatase 2A), GSK3 (Glycogen Synthase Kinase 3)* και *CK1α (Casein Kinase 1α)* [78,79]. Η αποδόμηση της β-κατενίνης προκύπτει μετά από τη σήμανση της β-κατενίνης με *ουβικουιτίνη (ubiquitin)*, μια διαδικασία γνωστή ως *ουβικουτι-*



Εικ. 29. Η μη-κανονική σηματοδοτική οδός κυτταρικής πολικότητας Wnt.



Εικ. 30. Η μη-κανονική σηματοδοτική οδός κυτταρικής πολικότητας Wnt, όπου παρουσιάζεται η αποδόμηση της β-κατενίνης.

νίωση (ubiquitination). Η σήμανση της β-κατενίνης με ουβικουιτίνη οδηγεί την πρωτεΐνη προς το *πρωτεάσωμα (proteasome)*, όπου και συντελείται η τελική αποδόμηση της πρωτεΐνης (κατακερμάτιση της πρωτεΐνης στα επιμέρους αμινοξέα της) [72,80]. Πάρα ταύτα, η σύνδεση του *Wnt* με την πρωτεΐνη *Fz* και το σύμπλεγμα *LRP5/6*, οδηγεί στην αναστολή της αποδόμησης της *β-κατενίνης*. Η αναστολή της αποδόμησης της *β-κατενίνης* προκαλείται από τη μετάθεση της *αξίνης*, η οποία είναι ανασταλτικός παράγοντας της αποδόμησης της *β-κατενίνης*. Ακολούθως, η φωσφορυλίωση του συμπλέγματος αποδόμησης προσδένει την *αξίνη* στο κυτταροπλασματικό τμήμα των *LRP5/6*. Η *αξίνη* αποφωσφορυλιώνεται και έτσι μειώνονται τα επίπεδά της στο κυτταρόπλασμα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την απενεργοποίηση της *Dsh*, φωσφορυλίωση των *DIX* και *PDZ* και αναστολή της δράσης της *GSK3*. Με αυτή τη διαδικασία γίνεται δυνατή η συσσώρευση της β-κατενίνης στο κυτταρόπλασμα και η επικείμενη μεταφορά της στον πυρήνα. Η μετάβαση της β-κατενίνης στον πυρήνα προκαλεί την ανάλογη γονιδιακή ρύθμιση σε συνεργασία με το σύμπλεγμα μεταγραφικών παραγόντων *TCF/LEF* (*T-cell factor/lymphoid enhancing factor*) [77,80]. Η κανονική οδός παρουσιάζεται στην (Εικόνα 28).

4.1.2 Η μη-κανονική οδός κυτταρικής πολικότητας

Η μη-κανονική σηματοδοτική οδός της κυτταρικής πολικότητας *(Planar Cell Polarity (PCP))* διαφέρει από την κανονική οδό όσον αφορά τη συμμετοχή της *β-κατενίνης*. Επίσης, δε συμμετέχει το σύμπλεγμα *LRP5/6* και είναι πιθανό ότι συμμετέχουν οι πρωτεΐνες *NRH1, Ryk, PTK7* και *ROR2*. Η οδός *PCP* ενεργοποιείται μετά τη σύνδεση του Wnt με την Fz και το σύμπλεγμα υποδοχέων της. Το σύμπλεγμα αυτό χρησιμοποιεί την πρωτεΐνη Dsh, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί τις *PDZ* και *DIX* περιοχές. Η σύνδεση αυτή οδηγεί τη διαμόρφωση ενός συμπλέγματος με την πρωτεΐνη *Dishevelled-associated activator of morphogenesis 1 (DAAM1)*. Η *Daam1* στη συνέχεια ενεργοποιεί τις πρωτεΐνες *G-protein Rho*. Η πρωτεΐνη *Rho* ενεργοποιεί την πρωτεΐνη *Rho-associated kinase (ROCK)*, η οποία αποτελεί έναν από τους βασικούς παράγοντες ρύθμισης του κυτταροσκελετού. Τέλος, η πρωτεΐνη *Dsh* σχηματίζει ένα σύμπλεγμα με την πρωτεΐνη *rac1*, η οποία καταλύει τη σύνδεση των πρωτεϊνών *προφιλίνης (profiling)* και *ακτίνης (actin)*. Η πρωτεΐνη *Rac1* με τη σειρά της ενεργοποιεί την *JNK* κινάση (*c-Jun N-terminal kinases*) και προκαλεί τον πολυμερισμό της *ακτίνης* [76,81]. Η μη-κανονική οδός της κυτταρικής πολικότητας παρουσιάζεται στην Εικόνα 29 και στην Εικόνα 30.

4.1.3 Η μη-κανονική οδός Wnt/ασβεστίου

Η τρίτη σηματοδοτική οδός του *Wnt* είναι η μη-κανονική σηματοδότηση *Wnt/ασβεστίου (noncanonical Wnt/calcium pathway)*. Όπως και στην προηγούμενη περίπτωση, η σηματοδότηση αυτή δεν περιλαμβάνει τη β-κατενίνη. Η σηματοδοτική αυτή οδός συμμετέχει στη ρύθμιση του ασβεστίου ήτοι στο μηχανισμό απελευθέρωσής του από το ενδοπλασματικό δίκτυο *(Endoplasmic Reticulum (ER))*. Όπως και στις άλλες σηματοδοτικές οδούς, η ενεργοποίηση του μονοπατιού αρχίζει με την πρόσδε-

ση του *Wnt* με τον ενεργοποιημένο υποδοχέα *Fz*. Πάρα ταύτα, σε αντίθεση με τις προηγούμενες υποπεριπτώσεις της *Wnt* σηματοδότησης, ο υποδοχέας *Fz* συνδέεται άμεσα με μια *τριμερή G-πρωτεΐνη (trimeric G-protein)*. Από τη σύνδεση αυτή, προκύπτει μια συν-ενεργοποίηση της πρωτεΐνης *Dsh* και μιας *G-πρωτεΐνης (G-protein)*. Αυτή η συν-ενεργοποίηση οδηγεί με τη σειρά της στην ενεργοποίηση μιας *φωσφολιπάσης C (PLC)* ή της φωσφοδιεστεράσης *(PDE)* ειδικά ενεργοποιούμενη από την κυκλική Μονοφωσφορική Γουανοσίνη *(cGMP-specific PDE)*. Στην περίπτωση ενεργοποίησης της *PLC* το κυτταρομεμβρανικό φωσφολιπίδιο *PIP2 (Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate or PtdIns(4,5)P_2, επίσης γνωστό ως PIP_2)*[2] ενεργοποιείται και χωρίζεται σε δύο μέρη σε μια διακύλ-γλυκερόλη *(diacylglycerol (DAG))* και στην τριφωσφορική ινοσιτόλη *(Inositol trisphosphate ή inositol 1,4,5-trisphosphate, επίσης γνωστά ως triphosphoinositol και εν συντομία $InsP_3$ ή Ins3P, ή IP_3)*[3]. Ο παράγοντας *IP3* προσδένεται στον υποδοχέα των οιστρογόνων (*ER*) και με τον τρόπο αυτό απελευθερώνεται ασβέστιο. Η αύξηση της συγκέντρωσης ιόντων ασβεστίου και DAG ενεργοποιείται η πρωτεϊνη *Cdc42 (Cell division control protein 42 homolog)*[4] μέσω της κινάσης *PKC (Protein Kinase C)*. Η αύξηση της συγκέντρωσης των ιόντων ασβεστίου έχει και περαιτέρω δράσεις, όπως η ενεργοποίηση της *καλσινευρίνης (calcineurin)* και του παράγοντα *CaMKII (Ca^{+2}/calmodulin-dependent protein kinase II, ή εν συντομία CaM kinase II, ή CaMKII)*[5]. Επίσης, η *CaMKII* επάγει την ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα *NFAT (Nuclear factor of activated T-cells)*, ο οποίος είναι γνωστό για το ρόλο του στην κυτταρική προσκόλληση, στην κυτταρική μετανάστευση και τη διαφοροποίηση των ιστών [69]. Η προαναφερόμενη καλσινευρίνη (*Calcineurin*) ενεργοποιεί την κινάση TAK1 (*Transforming growth factor beta-activated kinase 1*) και την κινάση *NLK (Serine/threonine protein kinase NLK)*, οι οποίες με το σύμπλεγμα TCF/ß-Catenin στην κανονική σηματοδοτική οδό του Wnt [82]. Στην προαναφερόμενη ενεργοποίηση του μηχανισμού απελευθέρωσης ασβεστίου υπάρχει και ο μηχανισμός της αναστολής του, ο οποίος λειτουργεί μέσω της της ενεργοποίησης της φωσφοδιεστεράσης (PDE), αφού προκαλείται η αναστολή της λειτουργίας του υποδοχέα των οιστρογόνων (ER). Η αναστολή αυτή επιτελείται πρωτίστως μέσω της αναστολής της *PKG (cGMP-dependent protein kinase or Protein Kinase G (PKG))* [69].

4.1.4 Λοιπή σηματοδότηση του Wnt

Πέραν των παραπάνω προσεγγίσεων, περαιτέρω μελέτες επί της σηματοδότησης του Wnt έδειξαν ότι ο διαχωρισμός μεταξύ των κανονικών και μη-κανονικών μονοπατιών φάνηκε ότι δεν αποτελούσε τη μοναδική ανασκόπηση της σηματοδότησης. Στον αντίποδα των δύο αυτών κατηγοριών βρίσκεται η συστημική προσέγγιση της σηματοδοτικής οδού, ήτοι αυτή που ανασκοπεί το μηχανισμό αυτό ως ένα ολοκληρωμένο σύστημα [83]. Τα ευρήματα για το ενναιαίο σύστημα του Wnt βρέθηκε από ένα μόριο υπόστρωμα του *Wnt (Wnt5A)* [84]. Τα βασικά ευρήματα για την ενιαία σηματοδοτική οδό του *Wnt* και η οποία δείχνει ότι υπάρχει κοινή σηματοδοτική οδός στην ενεργοποίηση του *Wnt/Ca^{+2}* και του Wnt/ß-catenin συστήματος προέκυψαν από μελέτες σε κυτταρικές σειρές ευκαρυωτικών κυττάρων [85].

Ως εκ τούτου, πέραν των προαναφερόμενων σηματοδοτικών συστημάτων υπάρχουν και άλλα μονοπάτια στα οποία συμμετέχει το *Wnt*. Μια τέτοια σηματοδότηση αφορά στην αλληλεπίδραση μεταξύ του *Wnt* και της κινάσης *GSK3*. Κατά τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό το *Wnt* αναστέλλει την *GSK3*, το οποίο με τη σειρά του ενεργοποιεί την οδό του *mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin)* παρουσία της β-κατενίνης. Ταυτόχρονα, όμως με την αναστολή του *mTOR*, το *Wnt* μπορεί να λειτουργήσει και ως αναστολέας του *mTOR*. Η αναστολή αυτή λαμβάνει χώρα μέσω της ενεργοποίησης του ογκοκατασταλτικού γονιδίου *TSC2*, το οποίο ρυθμίζεται μέσω της πρωτεΐνης *Dsh* και της κινάσης *GSK3* [86]. Ειδικότερα, κατά τη μυογένεση, το *Wnt* χρησιμοποιεί την κινάση *Protein Kinase A (PA)* και του

---

[2] Το φωσφολιπίδιο PIP2 είναι ένα μικρό φωσφολιπιδικό τμήμα της κυτταρικής μεμβράνης. Το PtdIns(4,5)P_2 σχηματίζεται στην κυτταρική μεμβράνη, όπου αποτελεί σημαντικό στοιχείο άλλων σηματοδοτικών πρωτεϊνών. Το PtdIns(4,5)P_2 αρχικά σχηματίζεται από το type I phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinases.

[3] Inositol trisphosphate, ή inositol 1,4,5-trisphosphate επίσης γνωστή ως triphosphoinositol και εν συντομία $InsP_3$ ή Ins3P, ή IP_3. Μαζί με την διακύλ-γλυκερόλη (diacylglycerol (DAG)) αποτελούν δευτεροταγή σηματοδοτικά μόρια, τα οποία παίζουν ρόλο στην κυτταρική σηματοδότηση. Το λιπίδιο DAG παραμένει μέσα στην κυτταρική μεμβράνη, ενώ το μόριο IP_3 είναι διαλυτό και εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα. Το φωσφολιπίδιο IP_3 προκύπτει από την υδρόλυση του phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP_2).

[4] Η πρωτεΐνη Cdc42 είναι ένας σημαντικός παράγοντας στη ρύθμιση και διαφοροποίηση της κοιλιακής εμβρυϊκής περιοχής.

[5] Η πρωτεΐνη Ca^{+2}/calmodulin-dependent protein kinase II (CaM kinase II ή CaMKII) είναι ειδική κινάση σερίνης-θρεονίνης (serine/threonine-specific protein kinase), η οποία ρυθμίζεται από την παρουσία του συμπλέγματος καλμοδουλίνης/ασβεστίου (calmodulin/Ca^{+2} complex). Η CaMKII συμμετέχει σε πληθώρα σηματοδοτικών μονοπατιών και θεωρείται από τους πλέον σημαντικούς παράγοντες στις διαδικασίες της μάθησης και της μνήμης. Η CaMKII είναι επίσης απαραίτητη για την ομοιοστασία του ασβεστίου Ca^{+2} και στην επαναπρόσληψή του από τα καρδιοκύτταρα, τη μεταφορά χλωρίου στα επιθηλιακά κύτταρα, την ομοιοστασία των Τα-λεμφοκυττάρων και στην ενεργοποίηση των CD8 θετικών Τ-λεμφοκυττάρων. Η απορρύθμιση της πρωτεΐνης CaMKII έχει ενοχοποιηθεί για το ρόλο της στη νόσο του Alzheimer, στο σύνδρομο Angelman, στην καρδιακή αρρυθμία και στις καλοήθεις δυσπλασίες.

μεταγραφικού παράγοντα *CREB* και οι οποίοι με τη σειρά τους ενεργοποιούν τους μεταγραφικούς παράγοντες *MyoD* και *Myf5* [87]. Επιπροσθέτως, το *Wnt* δρα σε συνέργεια με την κινάση *Ryk (related to receptor tyrosine kinase)* και την *Src (Tyrosine-protein kinase CSK, γνωστή ως C-terminal Src kinase)* προς ρύθμιση της λειτουργίας των νευρώνων και την καθοδήγηση των αξονίων. Επίσης, το *Wnt* ρυθμίζει τη διαμόρφωση της γάστρουλας κατά την εμβρυογένεση, όπου συνδέεται με την κινάση *CK1* και δρα ως αναστολέας του *Rap1-ATPase*. Ο μηχανισμός αυτός ρυθμίζει τη λειτουργία του κυτταροσκελετού του γαστριδίου (*gastrula*) του εμβρύου. Στη διαδικασία αυτή συμμετέχει και πάλι η πρωτεΐνη *Dsh* καθώς και οι *aPKC, Pa3, Par6* και *LGl* μέσω των οποίων ελέγχεται η κυτταρική πολικότητα και τα μικροινίδια. Παρά το γεγονός ότι το παραπάνω μονοπάτι αλληλοεπιδρά με την κανονική και μη-κανονική οδό του Wnt, θεωρείται μια ξεχωριστή και ενιαία σηματοδοτική οδός.

4.1.5 Η ρύθμιση της σηματοδότησης του Wnt

Η σηματοδοτική οδός του *Wnt*, τελεί υπό το συνεχή έλεγχο πολλαπλών μηχανισμών, οι οποίοι εξασφαλίζουν ότι δεν θα προκύψουν λάθη κατά τη μεταφορά του σήματος από την εναρκτήρια πηγή προς τον πυρήνα, ήτοι τη γονιδιακή ρύθμιση [88]. Ένας από τους μηχανισμούς ελέγχου είναι η *παλμιτιλύωση (palmitoylation)*[6]. Επί παραδείγματι, οι πρωτεΐνες *Wnt* είναι *παλμιτιλυωμένες (palmitoylated)*. Η διαδικασία της παλμιτιλύωσης ρυθμίζεται από την πρωτεΐνη *porcupine*. Ο περαιτέρω έλεγχος του *Wnt* ελέγχετε περαιτέρω από πρωτεΐνες, όπως η *wntless* και το σύμπλεγμα retromer. Μετά την έκχυσή του το υπόστρωμα του *Wnt* μπορεί να ανασταλεί από τη σύνδεση με τον υποδοχέα μέσω πρωτεϊνών, όπως οι *Dally* και η *glypican* 3, οι οποίες αναστέλλουν την περαιτέρω διάχυση του υποστρώματος. Ένας άλλος μηχανισμός αναστολής αφορά στην πρόσδεση πρωτεϊνών, διαφορετικών από το *Wnt*, στον υποδοχέα *Fz*. Ανταγωνιστές του *Wnt* είναι η *Dickkopf (Dkk)*, η *Wnt inhibitory factor 1 (WIF-1)*, η *secreted Frizzled-related proteins (SFRP)*, η *Cerberus*, η *Frzb*, η *Wise* και η *SOST*. Πέραν αυτών και άλλα μόρια αποτελούν ανταγωνιστές του *Wnt*. Στον αντίποδα βρίσκονται μόρια, τα οποία δρουν ως ενεργοποιητές της σηματοδότησης του *Wnt* και δρουν ως τέτοια απουσία του *Wnt*. Μερικά από αυτά είναι οι πρωτεΐνες *Norrin* και *R-Spondin2*. Όπως προαναφέραμε η σηματοδότηση Wnt/ασβεστίου (Wnt/calcium pathway) αναστέλλει το σύμπλεγμα TCF/β-catenin και με αυτό τον τρόπο αναστέλλει την κανονική οδό του Wnt. Ένα επιπλέον σημαντικό μόριο για την ενεργοποίηση της κανονικής οδού του Wnt είναι η προσταγλανδίνη E2 (Prostaglandin E2 ή PGE2). Η αλληλεπίδραση του PGE2 με τους υποδοχείς τους E2/E4 σταθεροποιεί τη β-κατενίνη μέσω της φωσφορυλίωσης του *cAMP/PKA*. Η σύνθεση του PGE2 είναι απαραίτητη για τη ρύθμιση της σηματοδότησης του Wnt και ειδικότερα για τις διαδικασίες της αναγέννησης των ιστών και/ή της ρύθμισης των βλαστικών κυττάρων [79].

4.2 Ο ρόλος της σηματοδότησης του Wnt στις κυτταρικές διεργασίες

Ήδη μιλήσαμε προηγουμένως για το ρόλο του Wnt σε διάφορες φυσιολογικές, αλλά και παθοφυσιολογικές διαδικασίες. Ως εκ τούτου, έχει δειχθεί ότι η σηματοδότηση του Wnt παίζει σημαντικό ρόλο στην εμβρυϊκή ανάπτυξη. Έχει βρεθεί ότι ο ρόλος του είναι συντηρημένος ανά τα είδη και εμφανίζεται τόσο στα σπονδυλωτά (θηλαστικά) τόσο και στα ασπονδυλωτά. Η πρώτες ενδείξεις για το ρόλο του στην εμβρυογένεση, ήρθε από μελέτες στη Δροσόφυλλα, όπου έχει δειχθεί ότι ρυθμίζει την πολικότητα του εμβρύου. Δηλαδή, η σηματοδότηση του Wnt συνδράμει στο σχηματισμό της εμπρόσθιας και οπίσθιας ανατομικής του εμβρύου της Δροσόφυλλας, της σπλαχνικής μεσοδερμικής διαφοροποίησης [89].

Περαιτέρω, στην αρχική ανάπτυξη του εμβρύου είναι ο σχηματισμός του βασικού άξονα, ο οποίος καθορίζει το πρόσθιο και το οπίσθιο μέρος του εμβρύου καθώς και τον ραχιαίο και κοιλιακό άξονα. Η σηματοδότηση του Wnt συμμετέχει στην ανάπτυξη του αρχέγονου άξονα (primitive streak) με τη συνδρομή και άλλων μορφογενετικών παραγόντων, όπως είναι τα σηματοδοτικά μόρια *Bone Morphogenetic Proteins (BMPs), Fibroblast Growth Factors (FGFs), Nodal* και το *Ρετινοϊκό Οξύ* [83,89]. Οι παράγοντες αυτοί είναι από τους κύριους συντελεστές στη διαμόρφωση του γαστριδίου (*gastrula*).

Περαιτέρω διεργασίες στις οποίες συμμετέχει η σηματοδότηση του Wnt είναι η διαφοροποίηση των κυττάρων από πολυδύναμους τύπους σε πιο εξειδικευμένα κύτταρα. Ως εκ τούτου, η σηματοδότηση του Wnt συμβάλει στη διαφοροποίηση των πολυδύναμων κυττάρων σε μεσοδερματικά και ενδοδερματικά κύτταρα [64,90]. Τα κύτταρα αυτά διαφοροποιούνται περαιτέρω σε ποιο ειδικούς τύπους, όπως καρδιακά, αγγειακά, ενδοθηλιακά και μυϊκά κύτταρα [91].

---

[6] Η παλμιτυλίωση (Palmitoylation) αφορά στην πρόσδεση λιπαρών οξέων, όπως το παλμιτικό οξύ, κυρίως με την κυστεϊνη (και λιγότερο συχνά με σερίνες και θρεονίνες) μέσω ομοιοπολικών δεσμών. Συνήθως η πρόσδεση του παλμιτικού οξέος γίνεται σε πρωτεΐνες της κυτταροπλασματικής μεμβράνης. Η ακριβής λειτουργία της παλμιτιλύωσης εξαρτάται από τον τύπο της πρωτεΐνης, στην οποία προσκολλάται το παλμιτικό οξύ. Ο βασικός ρόλος της παλμιτιλύωσης αφορά στην αύξηση της υδροφοβικότητας των πρωτεϊνών και ως εκ τούτου, στην προσκόλλησή τους στην κυτταρική μεμβράνη. Επίσης, η παλμιτιλύωση παίζει ρόλο στη μεταφορά μορίων ανάμεσα στα κυτταρικά οργανίδια καθώς και στη διαμόρφωση των διαπρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων. Σε αντίθεση με τη πρενυλίωση (prenylation) ή την μυριστοϋλίωση (myristoylation), η παλμιτιλύωση είναι συνήθως αναστρέψιμη.

Πίν. 2. Ταξινόμηση των καλοήθων ινώδων και οστικών δυσπλασιών της κρανιοπροσωπικής περιοχής. *(Προσαρμοσμένο από Eversole et al (2008) [41]).*

I. Bone dysplasias
a. Fibrous dysplasia
i. Monostotic
ii. Polyostotic
iii. Polyostotic with endocrinopathy (McCune-Albright) iv Osteofibrous dysplasiaa
b. Osteitis deformans
c. Pagetoid heritable bone dysplasias of childhood
d. Segmental odontomaxillary dysplasia
II. Cemento-osseous dysplasias
a. Focal cemento-osseous dysplasia
b. Florid cemento-osseous dysplasia
III. Inflammatory/reactive processes
a. Focal sclerosing osteomyelitis
b. Diffuse sclerosing osteomyelitis
c. Proliferative periostitis
IV. Metabolic Disease: hyperparathyroidism
V. Neoplastic lesions (Ossifying fibromas)
a. Ossifying fibroma NOS
b. Hyperparathyroidism jaw lesion syndrome
c. Juvenile ossifying fibroma
i. Trabecular type
ii. Psammomatoid type
d. Gigantiform cementomas

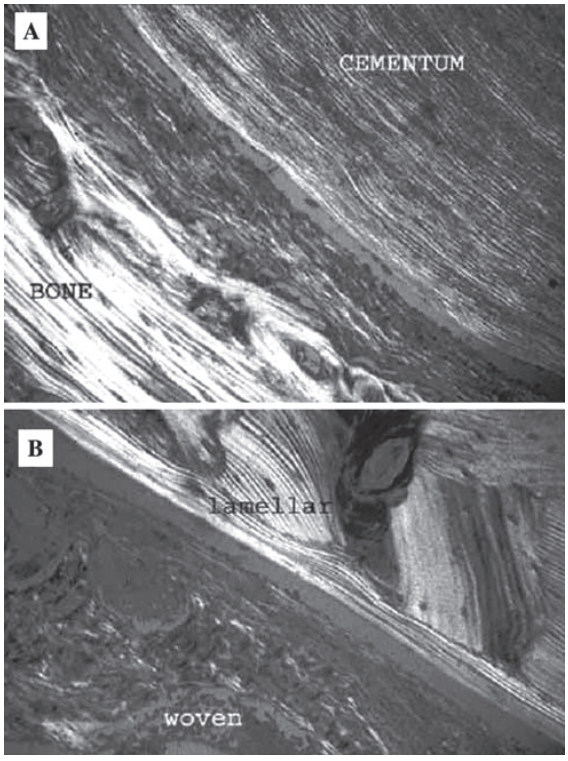
Πίν. 3. Μικροσκοπικές διαφοροποιήσεις και ομοιότητες μεταξύ των ινωδών δυσπλασιών. *(Προσαρμοσμένο από Eversole et al (2008) [41]).*

Fibrous element variations
• Homogeneous plump monomorphic fibroblasts, hypercellularity,
• thin collagen fibers
• Mature, hypocellular
• Fasiculatd, Storiform
Ossification (trabeculation) variations
• Metaplastic woven bone
• ‘‘Chinese/Hebrew’’ figure trabeculae
• Lamellar bone trabeculae
• Osteoblastic rimming
• Mosaic resting/reversal lines
• Trabecular paralleling
• Cemental woven
• Cemental microlamellar
• Sharpey fiber fringe
• Droplet (psammomatoid)
• Curvilinear conglomerates (‘‘Ginger root’’)

5. Η σηματοδοτική οδός του Wnt στις καλοήθεις ινώδεις και οστικές βλάβες

Οι καλοήθεις ινώδεις και οστικές δυσπλασίες της κρανιοπροσωπικής περιοχής αποτελούν μια κατηγορία ενδο-οστικών παθήσεων, οι οποίες φέρουν κοινά χαρακτηριστικά μορφολογικά, μικροσκοπικά και γονιδιακά χαρακτηριστικά [92-95]. Πολλά από τα νεοπλάσματα αυτά/δυσπλασίες είναι τόσο διαγνωστικά όσο και μορφολογικά/ιστολογικά διαχωρίσιμα. Στον αντίποδα, σε πολλές περιπτώσεις πολλά από τα νεοπλάσματα της κρανιοπροσωπικής περιοχής είναι μοναδικά για τη συγκεκριμένη περιοχή όπου εμφανίζονται αλλά ταυτοχρόνως τα ίδια νεοπλάσματα εμφανίζονται και σε άλλα σημεία του σκελετικού συστήματος [96,97]. Η παρατήρηση αυτή έχει εξαιρετικό ενδιαφέρον αφού δείχνει ότι οι γονιδιακοί μηχανισμοί, που τις προκαλούν δεν είναι ειδικοί για συγκεκριμένες δυσπλασίες, ήτοι ειδικοί για κάθε είδος δυσπλασίας που εμφανίζεται αλλά πιθανότατα υπάρχει ένα κοινό υπόβαθρο για τις καλοήθεις δυσπλασίες.

Η ταξινόμηση των δυσπλασιών παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 2) [41,96] (προσαρμοσμένος πίνακας από Eversole et al (2008) [41]). Η ταξινόμηση των καλοηθών δυσπλασιών παρουσιάζει αρκετές δυσκολίες. Πολλές αναφορές δίνουν ένα γενικό ορισμό, ο οποίος περιγράφει τις ινώδεις και



Εικ. 31. Δομές ινών κολλαγόνου στο ώριμο οστό (Α) και στο νεοσχηματισθέν (Β). *(Προσαρμοσμένο από Eversole et al (2008) [41]).*

οστικές δυσπλασίες ως νεοπλασίες οι οποίες αποτελούνται από ένα ινώδες δυσπλαστικό και ένα οστεώδες δυσπλαστικό τμήμα. Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 3) παρουσιάζονται οι διαφοροποιήσεις των

Πίν. 4. Γενωμικά χαρακτηριστικά των ινωδών και οστικών δυσπλασιών. *(Προσαρμοσμένο από Eversole et al (2008) [41]).*

Disease	Genomic lesions
Adult osteitis deformans	• Sequestosome 1 gene (SQSTM1), a scaffold protein in the NFkappaB pathway; • Inactivating mutations in TNFRSF11B, which encodes osteoprotegerin (a decoy receptor for RANK ligand)
Childhood Paget disease (idiopathic hyper-Phosphatasemia	• Insertion mutations in TNFRSF11A, a receptor activator of nuclear factor (NF)kappaB (RANK)-a critical regulator of osteoclast function
Hereditary inclusion body myopathy, Paget's disease	• Mutation in Valosin-containing protein (VCP), targeting the and fronto-temporal dementia inhibitor of NFkappaB for degradation by the proteasome
Familial expansile osteolysis/expansile skeletal Hyperphosphatasia	• Tandem duplications in TNFRSF11A
Fibrous dysplasia, McCune Albright syndrome	• Mutations of the Gsalpha gene (GNAS), the alpha-subunit of the stimulatory G protein
Hyperparathyroidism associated ossifying fibroma	• Mutations in tumor suppressor gene HRPT2
Psammomatoid Ossifying Fibroma	• Chromosomal breakpoints t(X;2)(q26;q33); interstitial insertion of bands 2q24.2q33 into Xq26

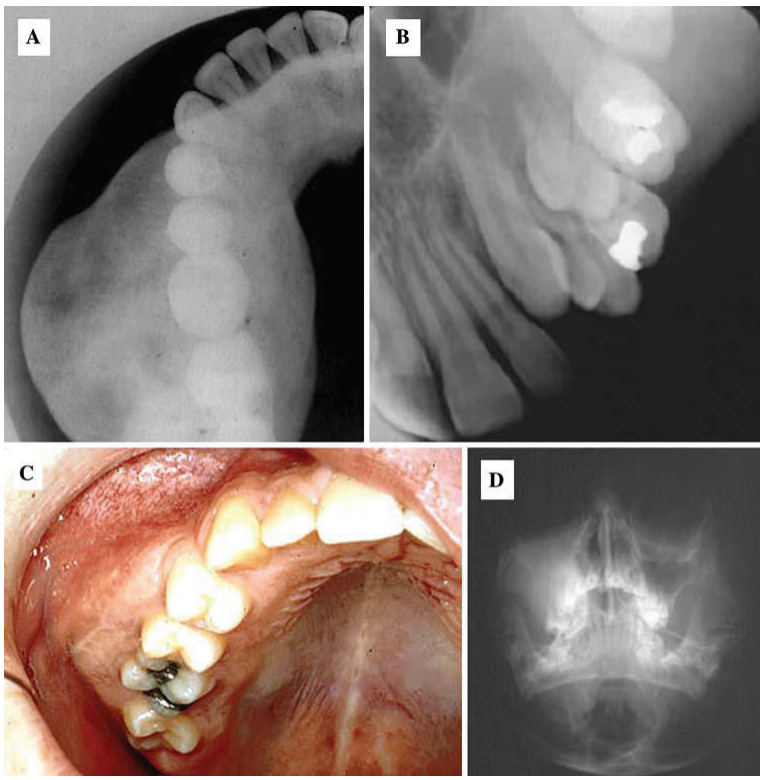
ινώδων και οστικών δυσπλασιών ως προς την ιστολογική τους κατάταξη (προσαρμοσμένος πίνακας από Eversole et al (2008) [41]). Οι διαφοροποιήσεις των δυσπλασιών είναι πολλές φορές μοναδικές για κάθε μια από αυτές, ενώ σε άλλες περιπτώσεις δύο ή περισσότερα χαρακτηριστικά ανευρίσκονται ταυτοχρόνως σε αυτά και μάλιστα παρουσιάζουν πολλές φορές και πανομοιότυπη ιστολογική εικόνα παρά το γεγονός ότι είναι τελείως διαφορετικές μορφολογικές οντότητες [57,93-98]. Σε γενικές γραμμές, τα στρωματικά κύτταρα στις δυσπλασίες αυτές μπορεί να είναι ομοιογενή και άωρα, ήτοι παρόμοιου ιστολογικού τύπου ενώ σε άλλα τα στρωματικά κύτταρα μπορεί να είναι πιο ώριμα και να έχουν ιστολογική εικόνα ινοβλαστών.

Όπως προαναφέραμε, οι δυσλασίες της κρανιοπροσωπικής περιοχής έχουν εξαιρετική διαφοροποίηση τόσο μορφολογικά όσο και ιστολογικά. Ένα νεοσχηματισθέν οστό παρουσιάζει μια κολλαγονική ινώδη δομή όταν εξετάζεται υπό πολωμένο φως. Αντιθέτως, το ώριμο οστό παρουσιάζει διαφορετική δομή, τέτοια που προσομοιάζει το οδοντικό σύστημα (Εικόνα 31).

Πέραν των μορφολογικών και ιστολογικών διαφοροποιήσεων, οι ινώδεις και οστικές δυσπλασίες έχουν και γονιδιακές διαφορές, οι οποίες συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 4).

Οι ινώδεις δυσπλασίες ως καλοήθη νεοπλάσματα, μπορούν να εμφανισθούν είτε σε ένα οστούν (οπότε και μιλάμε για μονο-οστική νόσο) ή ταυτοχρόνως σε περισσότερα (οπότε και μιλάμε για πολύοστική νόσο) [94-96]. Στην περίπτωση των πολύ-οστικών ινο-οστικών δυσπλασιών, όταν παρατηρούνται δευτερογενείς ανωμαλίες και ενδοκρινείς παθογένειες, μιλάμε για το σύνδρομο *McCune-Albright (McCune-Albright Syndrome* (MAS)). Έχει βρεθεί ότι ο γονιδιακός μηχανισμός του συνδρόμου, αποδίδεται σε μια μετάλλαξη στο γονίδιο, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεϊνη *G protein alpha-subunit (Gs-alpha)*. Η πρωτεΐνη αυτή αποτελεί τον καταλύτη που συνδέει το *cAMP* σε ορμονικούς υποδοχείς [99-106]. Η μετάλλαξη αυτή έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των *GTPase* ενζύμων, τα οποία με τη σειρά τους οδηγούν στην παρατεταμένη ενεργοποιήση της Gs-alpha και την επακόλουθη διέγερση των ενδοκρινικών υποδοχέων [41,92,96-98]. Οι βιοψίες των δυσπλασιών αυτών, εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα *cAMP* στα οστεοποιητικά κύτταρα στο μυελό των οστών. Είναι πολύ πιθανό, ότι οι προαναφερθείσες εξαλλαγές ενεργοποιούν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό με ταυτόχρονη ενεργοποίηση της κυτταρικής διαφοροποίησης. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο, που κωδικοποιεί για την πρωτεϊνη Gs-alpha, ανευρίσκονται επίσης στο 40% των όγκων της υπόφυσης, οι οποίοι προκαλούν ακρομεγαλία.

Στις ινώδεις δυσπλασίες, αυτές οι γενετικές εξαλλαγές είναι σωματικές και οδηγούν σε έναν κυτταρικό μωσαϊκισμό. Αυτό σημαίνει ότι το φυσιολογικό οστό στις περιοχές της δυσπλασίας δεν φέρει τις εξαλλαγές αυτές. Στην περίπτωση των κληρονομικών δυσπλασιών, όπως το σύνδρομο κληρονομικής οστεοδυστροφίας (ψευδο-υπο-παραθυροϊδισμός) (σύνδρομο *Albright*) επίσης ανευρίσκονται μεταλλάξεις στο γονίδιο *Gs-alpha* το οποίο είναι υπεύθυνο (στις κληρονομικές δυσπλασίες) και για άλλες ανωμαλίες του σκελετικού.

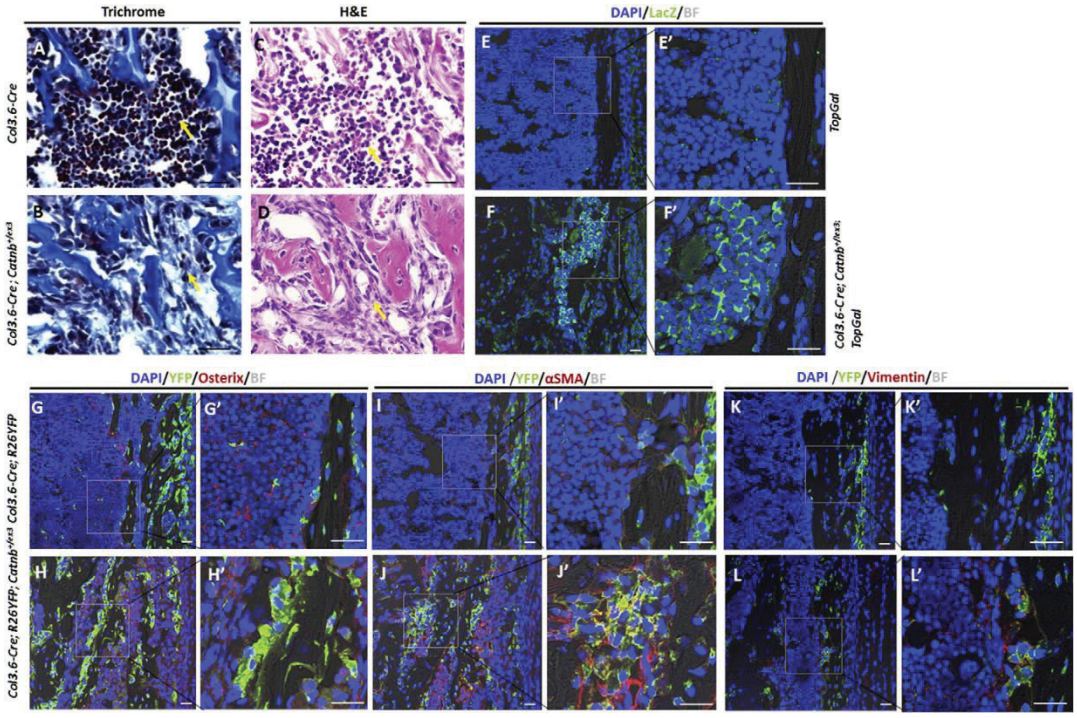


Εικ. 32. Ινώδης δυσπλασία. Ίνωση της άνω γνάθου (A, B). κλινική παρουσίαση της πρόσθιας εξάπλωσης της νόσου (C) και απεικονιστική εικόνα της διάχυσης της νόσου στο γναθιαίο κόλπο (D). *(Προσαρμοσμένο από Eversole et al (2008) [41]).*

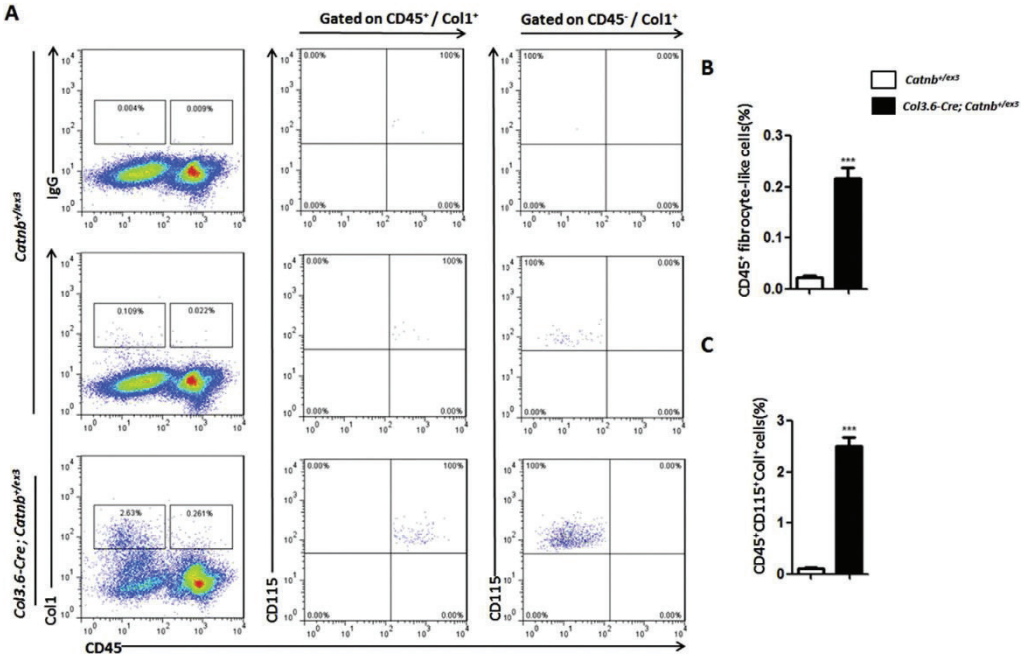
Οι μονο-οστικές ινώδεις δυσπλασίες του κρανιοπροσωπικού συχνά συγχίζονται με άλλες δυσπλασίες του κρανιοπροσωπικού και πιο συνηθέστερα με τις οστικές δυσπλασίες και τις διάχυτες σκληρωτικές οστεομυελίτιδες των γνάθων. Συνήθως οι μονοοστικές δυσπλασίες εμφανίζονται στις γνάθους, όπως έχουμε αναφέρει και σε προηγούμενη ενότητα. Η απεικονιστική διάγνωση διαφέρει ανάλογα με το στάδιο της νόσου, όπως φαίνεται στην Εικόνα 32.

Μια άλλη μορφή οστικής δυσπλασίας, η νόσος *Paget* (*Paget disease of bone* (PDB)) χαρακτηρίζεται από ταχεία ανακατασκευή του οστού (*remodeling*). Σε αντίθεση με τις ινώδεις δυσπλασίες, οι οστικές δυσπλασίες έχουν μεγαλύτερο επιπολασμό στις μεγαλύτερες ηλικίες παρά το γεγονός ότι νοσήματα προσομοιάζονται στη νόσο *Paget* εμφανίζονται στην παιδική και νεανική ηλικία. Η νόσος *Paget* στις μεγαλύτερες ηλικίες εμφανίζει το ίδιο γενετικό προφίλ με τις υπόλοιπες δυσπλασίες, αφού εμπλέκονται οι πρωτεΐνες *osteoprotegerin, TNFRSF11A* και/ή η *RANKL/RANK* με τα αντίστοιχα σηματοδοτικά μονοπάτια τους [107-112]. Έχει βρεθεί επίσης ότι οι οστικές δυσπλασίες είναι συνυφασμένες με μεταλλάξεις του γονιδίου *TNFRSF11B*, το οποίο εκφράζει την *osteoprotegerin*. Επιπροσθέτως, έχουν ανευρεθεί μεταλλάξεις στο γονίδιο *SQSTM1 (p62)*, ή γνωστό ως sequestosome, το οποίο κωδικοποιεί για μια πρωτεΐνη που συνδέεται με τον μεταγραφικό παράγοντα *NFKappaB*. Αυτού του είδους οι μεταλλάξεις έχουν ως αποτέλεσμα την απώλεια της λειτουργίας της ουβικιτινύωσης μέσω της εξαλλαγής ή απαλοιφής της περιοχής πρόσδεσης της ουβικουιτίνης (*ubiquitin binding-associated (UBA) domain*). Αντίστοιχα, η νεανική νόσος του *Paget* ή η ιδιοπαθής υπερφωσφαταιμία είναι αυτοσωματικό υπολειπόμενο νόσημα, το οποίο προκύπτει από τη διαγραφή του εξονίου 3 του γονιδίου *TNFRSF11B* και το οποίο με τη σειρά του οδηγεί στην απώλεια ενός ασπαρτικού στην πρωτεϊνη osteoprotegerin. Η μεταλλαγμένη πρωτεϊνη δεν μπορεί να αναστείλει την οστεοκλαστική απορρόφηση.

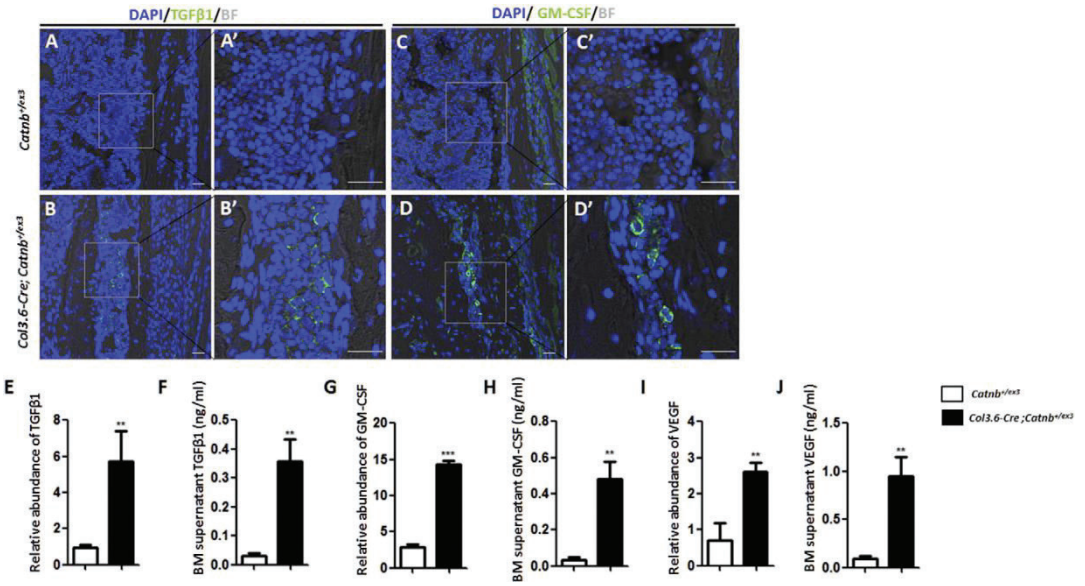
Σε άλλη μελέτη δείχθηκε σε πειραματικά μοντέλα μυών ότι η ίνωση των οστών προκαλείται από την ενεργοποίηση της β-κατενίνης στα πρόδρομα οστικά κύτταρα [113]. Ειδικότερα, δείχθηκε ότι το σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt/β-κατενίνης συμμετέχει στην ινώδη δυσπλασία μέσω της επίδρασης στους ινοβλάστες και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Σε κύτταρα μυελού των οστών μυών φάνηκε ότι σε ιστολογικές τομές η ίνωση περιελάβανε τόσο ινοβλάστες όσο και πρόδρομα οστικά κύτταρα και μυοινοβλάστες (Εικόνα 33). Η προκαλούμενη μεταβολή φάνηκε ότι προκαλείτο από την ενεργοποίηση της *β-κατενίνης* και της παρουσίας της στον πυρήνα με επακόλουθη την υπερενεργοποίηση της σηματοδοτικής οδού του *Wnt*. Επιπλέον, φάνηκε ότι η ενεργοποίηση της β-catenin στα κύτταρα μυών,



Εικ. 33. Η ενεργοποίηση της β-catenin στα κύτταρα μυών οδήγησε σε ίνωση του μυελού των οστών όπως φαίνεται σε ιστοχημική χρώση (A-D). (Trichrome (A, B) και *Αιματοξυλίνη-Ηωσίνη (HE)* (C, D)). Αντίστοιχα η ανοσοιστοχημική χρώση E-F' έδειξε παρόμοια αποτελέσματα, όπως αντίστοιχα αποτελέσματα παρουσιάσθηκαν και με χρώσεις φθορισμού (G-K). *(Προσαρμοσμένο από Yu et al 2016 [113]).*



Εικ. 34. Ενεργοποίηση της β-catenin στα κύτταρα μυών, η οποία οδηγεί στην άθροιση ινοβλαστών στο μυελό των οστών. Τα διαγράμματα διασποράς (scatter plots) δείχνουν την παρουσία CD45+Coll+CD115+ and CD45-Coll+CD115+ πληθυσμών ινοβλαστών σε κύτταρα με παρουσία β-κατενίνης στον πυρήνα. *(Προσαρμοσμένο από Yu et al 2016 [113]).*



Εικ. 35. Η ενεργοποίηση της β-κατενίνης οδήγησε στην ακόλουθη ενεργοποίηση προ-ινωτικών σημάτων, το οποίο επιβεβαιώθηκε από την παρουσία αντι-TGFβ1 και αντι-GM-CSF αντισωμάτων. Η ταυτοποίηση αυτή αφορούσε τόσο στα επίπεδα έκφρασης των δύο προαναφερόμενων γονιδίων (κάτω) όσο και στην παρουσία των πρωτεϊνών στον ινώδη ιστό την άθροιση ινοβλαστών στο μυελό των οστών (επάνω). *(Προσαρμοσμένο από Yu et al 2016 [113]).*

οδηγεί στην άθροιση ινοβλαστών στο μυελό των οστών (Εικόνα 34).

Τέλος, στην ίδια μελέτη φάνηκε ότι η ενεργοποίηση της β-κατενίνης οδήγησε στην ακόλουθη ενεργοποίηση προ-ινωτικών σημάτων, το οποίο επιβεβαιώθηκε από την παρουσία TGFβ1 και GM-CSF. Η ταυτοποίηση αυτή αφορούσε τόσο στα επίπεδα έκφρασης των δύο προαναφερόμενων γονιδίων όσο και στην παρουσία των πρωτεϊνών στον ινώδη ιστό (Εικόνα 35).

Όπως προαναφέραμε, η κανονική οδός του *Wnt* στα φυσιολογικά κύτταρα (και λέγοντας φυσιολογικά εννοούμε όλα αυτά που δεν συμμετέχουν ή δεν βρίσκονται σε παθοφυσιολογικές διαδικασίες) ρυθμίζει μια πληθώρα διαδικασιών, όπως ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός και η κυτταρική διαφοροποίηση. Επίσης, ήδη αναφέραμε ότι οι διεργασίες αυτές έχουν ως αφετηρία την πρόσδεση του *Wnt* στο σύμπλεγμα υποδοχέων *Frizzled* με επακόλουθη ενεργοποίηση της β-κατενίνης [114]. Έχει ήδη αναφερθεί ο ρόλος των *Wnt/b-catenin* στη ρύθμιση της ομοιοστασίας των οστών, όπου έχει φανεί ότι τα δύο αυτά μόρια είναι καταλυτικά στη λειτουργία τους. Ως εκ τούτου, τα μη-φυσιολογικά επίπεδα των δύο αυτών πρωτεϊνών ευθύνονται για μια πληθώρα μυοσκελετικών διαταραχών [115-119]. Πέρα των μη φυσιολογικών επιπέδων των πρωτεϊνών *Wnt/b-catenin* ιδιαίτερο ρόλο παίζουν οι μεταλλάξεις, οι οποίες εμπλέκονται επίσης σε μια σειρά νεοπλασιών [120-123]. Ειδικότερα, έχει αναφερθεί ότι το γονίδιο *CTNNB1*, το οποίο κωδικοποιεί τη *b-catenin*, ή το γονίδιο APC[7], φέρει μεταλλάξεις οι οποίες προκαλούν την αποκόλληση της *β-κατενίνης* από το κυτταρομεμβρανικό σύμπλεγμα πρωτεϊνών και με τον τρόπο αυτό προκαλείται η συσσώρευση της β-κατενίνης στον πυρήνα και με τη σειρά της ρυθμίζει τη γονιδιακή έκφραση [124]. Για παράδειγμα, η ινωμάτωση δεσμοειδούς τύπου προκύπτει από μεταλλάξεις της γαμετικής σειράς του γονιδίου *APC* ή από σωματικές μεταλλάξεις του *CTNNB1* [125-127]. Επιπλέον, η μη-φυσιολογική εναπόθεση της *β-κατενίνης* στον πυρήνα, χρησιμοποιείται ως διαγνωστικό εργαλείο για το διαχωρισμό των δεσμοειδών όγκων από άλλες νεοπλασματικές παθήσεις, οι οποίες μπορεί να προσομοιάζουν μεταξύ τους. Επίσης είναι γνωστό ότι η σηματοδοτική οδός του *Wnt* παίζει σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση του κρανιοεγκεφαλικού σκελετού [114,128] και πρόσφατα δεδομένα έχουν δείξει ότι μεταλλάξεις της *β-κατενίνης* ανευρίσκονται και σε οδοντικά νεοπλάσματα των γνάθων [129,130]. Οι γνάθοι, το κρα-

[7] *Adenomatous polyposis coli (APC) γνωστό και ως deleted in polyposis 2.5 (DP2.5). είναι μια πρωτεΐνη, η οποία κωδικοποιείται από το γονίδιο APC. Η πρωτεΐνη APC είναι ένας ανασταλτικός παράγοντας, ο οποίος ελέγχει τη συγκέντρωση της β-κατενίνης και αλληλοεπιδρά με την E-cadherin, όπου και τα δύο μόρια αυτά συμμετέχουν στην κυτταρική προσκόλληση. Μεταλλάξεις στο γονίδιο έχει δειχθεί ότι συμμετέχουν στην πρόκληση των νεοπλασιών του παχέος εντέρου. Πιο συγκεκριμένα, το γονίδιο APC έχει ταξινομηθεί ως ογκοκατασταλτικό γονίδιο. Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια συμμετέχουν στον έλεγχο του κυτταρικού πολλαπλασιασμού αποτρέποντας τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και ως εκ τούτου, εμποδίζουν την ανάπτυξη νεοπλασιών. Επιπλέον, η πρωτεΐνη APC συμμετέχει στον έλεγχο του αριθμού των χρωμοσωμάτων κατά την κυτταρική διαίρεση.*

νίο και τα κρανιοπροσωπικά οστά αποτελούν ανατομικά σημεία, τα οποία εμφανίζουν ινώδεις οστικές δυσπλασίες. Οι δυσπλασίες αυτές, ανατομικά, αφορούν σε ανώμαλο πολλαπλασιασμό μεσεγχυματικών κυττάρων, ο οποίος οδηγεί στο σχηματισμό ινώδους ιστού αλλά και οστεοποίηση [41].

Οι ινώδεις δυσπλασίες περιλαμβάνουν ένα φάσμα από παθήσεις, μερικές από τις οποίες είναι η περιοστίτιδα, η εμβρυϊκή δυσπλασία και νεοπλασματικές νόσοι (π.χ. οστεοποιητικό ίνωμα). Τα νοσήματα αυτά εμφανίζονται, σε κάποιες περιπτώσεις στο κρανιοπροσωπικό σύμπλεγμα ενώ άλλες στο υπόλοιπο σκελετικό σύστημα [41,131]. Στο σύνολό τους οι ινώδεις οστικές δυσπλασίες είναι καλοήθεις, αλλά πολλές φορές περιπλέκονται με οστεοσαρκώματα χαμηλού βαθμού κακοήθειας. Επί παραδείγματι, στην περίπτωση του δεσμοπλαστικού ινώματος, το οποίο ορίζεται ως ένα αμιγώς ινώδες νεόπλασμα των οστών, υπάρχει το ενδεχόμενο μεταπλαστικής νόσου. Οι ινώδεις και οστικές δυσπλασίες σε πολλές περιπτώσεις είναι δύσκολο να διαχωρισθούν απόλυτα από άλλες νεοπλασίες των οστών. Σε πολλές επίσης περιπτώσεις είναι απαραίτητο να γίνεται ενδελεχείς έλεγχος σε πολλά επίπεδα, όπως η παθολογοανατομική, η κυτταρολογική εκτίμηση αλλά και ακτινογραφική αξιολόγηση.

Μέχρι σήμερα, πολύ λίγα είναι γνωστά για το ρόλο της σηματοδότησης *Wnt/b-catenin* στις ινώδεις και οστικές δυσπλασίες. Ακόμα περισσότερο, είναι πολύ λίγο μελετημένη η δράση της σηματοδότησης *Wnt/b-catenin* στη φυσιολογία του κρανιοπροσωπικού. Πρόσφατα ευρήματα έχουν δείξει ότι η σηματοδότηση *Wnt/b-catenin* στις ινώδεις δυσπλασίες λαμβάνουν χώρα μέσω της *Gas* πρωτεΐνης [4]. Από τα πρόσφατα ευρήματα έχει φανεί ότι το δεσμοπλαστικό ίνωμα είναι μια νόσος στην οποία η συσσώρευση της *β-κατενίνης* στον πυρήνα παίζει ρόλο. Πάρα ταύτα, σε άλλη πρόσφατη μελέτη υπήρξαν αντίθετα αποτελέσματα, αφού δεν παρουσιάστηκε συσσώρευση της β-κατενίνης στον πυρήνα ή άλλες μεταλλάξεις γνωστές για τις ινώδεις δυσπλασίες [131]. Το εύρημα αυτό προέκυψε από μικρό αριθμό δειγμάτων αλλά είναι μια ένδειξη τόσο για την περιπλοκότητα του φαινομένου όσο και ενός πιθανού διφασικού ρόλου της β-κατενίνης στις ινώδεις δυσπλασίες.

Σε μία άλλη μελέτη, οι ερευνητές ανέλυσαν ανοσοιστοχημικά 171 ινώδεις και οστικές βλάβες του κρανιοπροσωπικού συμπλέγματος προκειμένου να μελετήσουν τη συσσώρευση β-κατενίνης στο πυρήνα αυτών [124]. Αυτή ανιχνεύτηκε στο 20% του συνόλου των βλαβών με αποτέλεσμα να έχει περιορισμένη χρησιμότητα στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ αυτών (Πίνακας 5). Ωστόσο η μόνη εξαίρεση αφορούσε τις περιπτώσεις της ινώδους δυσπλασίας όπου παρατηρήθηκε απουσία χρώσης για τη *β-κατενίνη*, εύρημα μη αναμενόμενο σύμφωνα με τη μελέτη των *Regard* και συν (2012) οι οποίοι έδειξαν αυξημένη ενεργοποίηση του μονοπατιού *Wnt/β-κατενίνης* στις εν λόγω βλάβες. Έτσι, η θετική χρώση για τη β-κατενίνη μπορεί να αποβεί χρήσιμη στη διαφορική διάγνωση ώστε να αποκλείσει τις περιπτώσεις της ινώδους δυσπλασίας. Επομένως η παρουσία θετικής χρώσης για τη

Πίν. 5. Περίληψη των ασθενών, οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν για το ρόλο των μεταλλάξεων των γονιδίων CTNNB1 και APC στις ινώδεις. δυσπλασίες. *(Πηγή: Horvai EA & Jordan CR (2014) [124]).*

Age (years)	
Median (range)	32 years (2-69 years)
Gender	
Male (%)	48 (29)
Female (%)	115 (71)
Diagnosis	**No. of tumors (%)**
Fibrous dysplasia	45 (26)
Ossifying fibroma	32 (19)
Cemento-osseous dysplasia	30 (18)
Desmoplastic fibroma	7 (4)
Juvenile trabecular ossifying fibroma	5 (3)
Fibro-osseous lesion NOS	52 (30)
Location	**No. of patients (%)**
Mandible	91 (57)
Maxilla	20 (13)
Frontal	14 (9)
Parietal	6 (4)
Temporal	3 (2)
Skull NOS	8 (5)
Sphenoid	7 (4)
Ethmoid	2 (1)
Clivus	2 (1)
Orbit	6 (4)
Mastoid	1 (1)

NOS not otherwise specified

Πίν. 6. Εκκινητές για τα γονίδια CTNNB1 και APC ειδικοί για τις φερόμενες μεταλλάξεις στις ινώδεις δυσπλασίες. *(Πηγή: Horvai EA & Jordan CR (2014) [124]).*

Γονίδιο στόχος	**Εκκινητής**
CTNNB1_x3a_ver2_F	CTGCTTTTCTTGGCTGTCTTTC
CTNNB1_x3a_ver2_R	GGACTGAGAAAATCCCTGTTCC
CTNNB1_x3b_ver2_F	ATTCTGGTGCCACTACCACAG
CTNNB1_x3b_ver2_R	TCAACACTCACTATCCACA-GTTCA
APC_x15a_ver2_F	ACCTTCATCTAATGCCAAGAGG
APC_x15a_ver2_R	GTCTGCTGGATTTGGTTCTAGG
APC_x15b_ver2_F	TTGGAACTAGGTCAGCTGAAGA
APC_x15b_ver2_R	ATGGTTTGTCCAGGGCTATCT
APC_x15c_ver2_F	GCATTATAAGCCCCAGTGATCT
APC_x15c_ver3_R	TGCTCTGATTCTGTTTCATTCC
APC_x15d_ver3_F	ATAATGCCTCCAGTTCAGGAAA
APC_x15d_ver2_R	AACTAACATGCTTTTGGGGTTG

β-κατενίνη με παρόμοια συχνότητα στις διάφορες βλάβες, με εξαίρεση αυτές της ινώδους δυσπλασίας, εμπλέκει το μονοπάτι *Wnt/β-κατενίνης* στη παθογένεια αυτών. Όσον αφορά τον υποκείμενο μοριακό μηχανισμό που οδηγεί στη συσσώρευση της β-κατενίνης στο πυρήνα στις περιπτώσεις τις θετικές στη χρώση για τη β-κατενίνη δεν φαίνεται να ενέχονται μεταλλάξεις στα γονίδια *CTNNB1*, το οποίο κωδικοποιεί τη β-κατενίνη ή στο γονίδιο APC. Ωστόσο, μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια οδηγούν στην απελευθέρωση της β-κατενίνης από το σύμπλοκο Axin, η οποία διαφεύγει της φωσφορυλίωσης και αποδόμησης της από αυτό, με αποτέλεσμα να συσσωρεύεται και να μεταναστεύει στο πυρήνα, όπου σχηματίζει σύμπλοκα με τους *TCF/LEF* ενεργοποιώντας την έκφραση γονιδίων στόχων του Wnt και αυτός ο μηχανισμός ευθύνεται για πολλούς τύπους ανθρωπίνων νεοπλασμάτων.

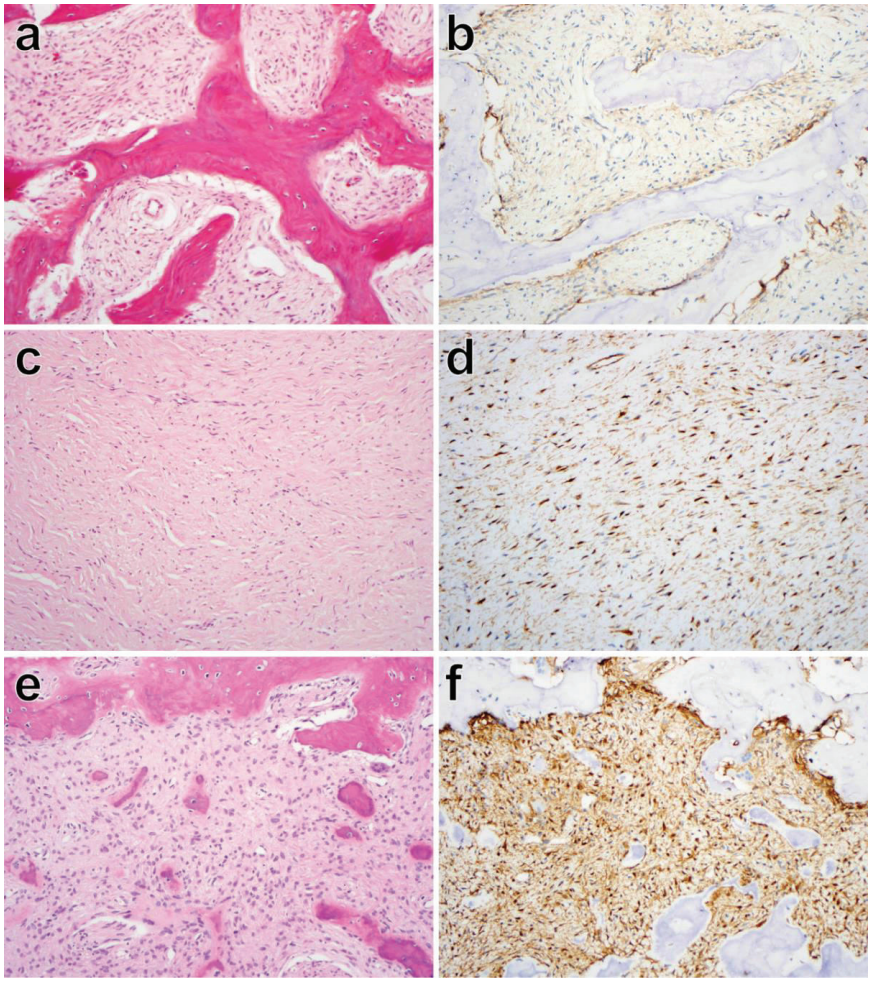
Οι μεταλλάξεις των γονιδίων *CTNNB1* και *APC* έγινε με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης και ειδικότερα με εκκινητές ειδικούς για τις περιοχές των γονιδίων, οι οποίες θεωρούνται ότι φέρουν τις μεταλλάξεις (Πίνακας 6).

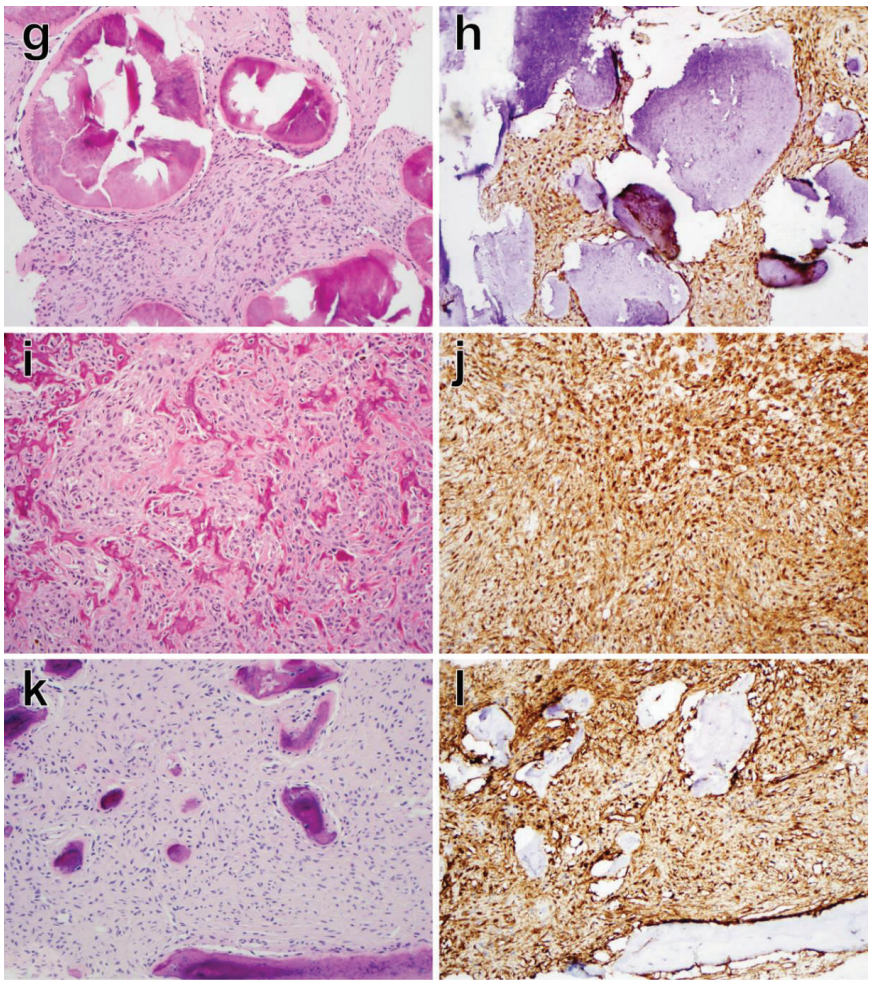
Στην παραπάνω πρόσφατη μελέτη η συγκέντρω-

Πίν. 7. Σύνοψη των αποτελεσμάτων από την ανοσοιστοχημική διερεύνηση της παρουσίας της β-κατενίνης στις ινώδεις και οστικές δυσπλασίες. *(Πηγή: Horvai & Jordan (2014) [124]).*

Diagnosis	No. of cases (Total=171)	Nuclear b-catenin staining (%)
Fibrous dysplasia	45	2 Samples (4%)
Ossifying fibroma	32	8 Samples (25%)
Cemento-osseous dysplasia	30	10 Samples (30%)
Desmoplastic fibroma	7	4 Samples (57%)
Juvenile trabecular ossifying fibroma	5	2 Samples (40%)
Fibro-osseous lesions	52	8 Samples (15%)

Εικ. 36. Ιστολογικά ευρήματα της πυρηνικής εναπόθεσης της β-κατενίνης σε ινώδεις δυσπλασίας. Η πλειονότητα των ινωδών δυσπλασιών ήταν αρνητικές για την β-κατενίνη στον πυρήνα (A, B). Από την άλλη το δεσμοπλαστικό ίνωμα (C, D) και η οστεοποιούμενη δυσπλασία παρουσίασαν θετική χρώση για την πυρηνική β-κατενίνη (E, F).



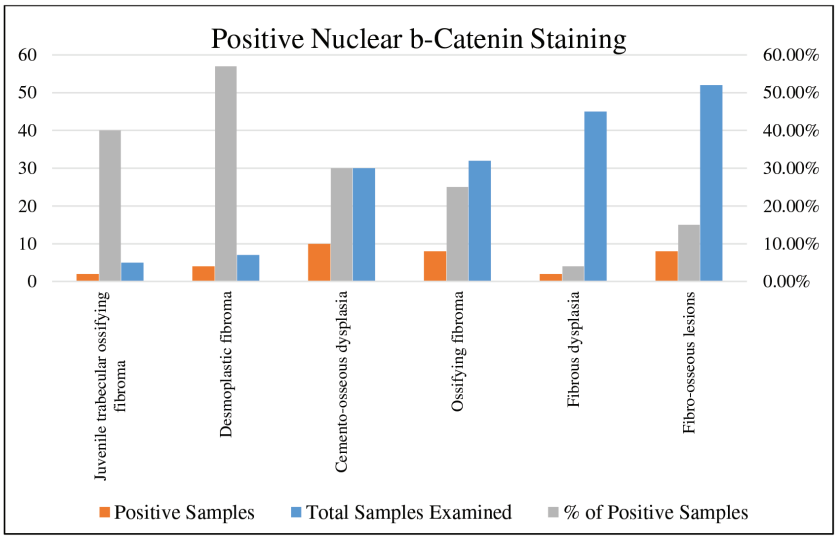


Εικ. 37. Ιστολογικά ευρήματα της πυρηνικής εναπόθεσης της β-κατενίνης σε ινώδεις δυσπλασίες. Θετική σήμανση της β-κατενίνης στον πυρήνα ανευρέθει στο οστεοποιούμενο ίνωμα (G, H), στο νεανικό ισχιακό οστεοποιούμενο ίνωμα (I, J) και σε μη ταξινομούμενες δυσπλασίες (K, L).

ση της β-κατενίνης στον πυρήνα βρέθηκε στο 20% των ινωδών δυσπλασιών (Εικόνα 36 και Εικόνα 37). Από τα ευρήματα αυτά δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας της β-κατενίνης στον πυρήνα και της ηλικίας, του φύλου ή του βαθμού οστεοποίησης του ιστού. Από την ίδια μελέτη τα αποτελέσματα των ποσοστών της θετικής παρουσίας της β-κατενίνης στον πυρήνα των ινωδών και οστικών δυσπλασιών παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 7) καθώς επίσης προσαρμόσθηκαν όπως παρουσιάζεται στην Εικόνα 38. Από τα αποτελέσματα αυτά φαίνεται ότι δεν υπάρχει κάποιο συγκεκριμένο μοτίβο ως προς την παρουσία της β-κατενίνης στον πυρήνα. Από αυτό το εύρημα φαίνεται ότι η παρουσία της β-κατενίνης δεν είναι ένα αξιόπιστο διαγνωστικό εργαλείο.

Το μόνο διαγνωστικό εύρημα στη μελέτη αυτή ήταν ότι στις ινώδεις δυσπλασίες υπήρχε μικρή παρουσία της β-κατενίνης στον πυρήνα (4%) συγκριτικά με τις υπόλοιπες δυσπλασίες, όπως το δεσμοπλαστικό ίνωμα (57%), το νεανικό ισχιακό οστεοποιητικό ίνωμα (40%) και την οστεοποιητική δυσπλασία (30%) (30-57%, p=0.0034). Πέραν των παραπάνω θετικών δειγμάτων υπήρχαν και δύο αρνητικά δείγματα. Επιπλέον, σε ασθενείς στους οποίους υπήρχαν πολλαπλά νεοπλάσματα η παρουσία της β-κατενίνης ήταν σε όλα τα περιστατικά. Ταυτοχρόνως, το φαινόμενο αυτό γίνεται πιο περίπλοκο αφού σε μια γυναίκα, η οποία είχε πολλαπλά νεοπλάσματα από υποτροπή (πρώτη διάγνωση είχε παρουσία της β-κατενίνης στον πυρήνα, ενώ στην υποτροπή που παρουσιάστηκε τρία έτη μετά η β-κατενίνη δεν ανιχνεύθηκε στον πυρήνα).

Ταυτόχρονα με τα παραπάνω ευρήματα, σε 15 δείγματα με παρουσία της β-κατενίνης στον πυρήνα εντοπίσθηκαν μεταλλάξεις στο εξόνιο 3 του γονιδίου CTNNB1. Επίσης, στο εξόνιο 15 του γονιδίου APC, σε μια περίπτωση οστεοποιούμενου ινώματος ταυτοποιήθηκε μια G-C μεταλλαγή και η οποία προέκυπτε στην παραγωγή μιας γλουταμίνης (Glu1317). Σε ένα δεσμοπλαστικό ίνωμα είχε μια G-to-A μεταλλαγή, η οποία οδηγούσε στην παρουσία ενός κωδικονίου τερματισμού με την παρουσία μιας



Εικ. 38. Διαγραμματική παρουσίαση των αποτελεσμάτων της ανοσοϊστοχημικής ανάλυσης της πυρηνικής παρουσίας της β-κατενίνης στις ινώδεις και οστικές δυσπλασίες. *(Προσαρμοσμένο από Horvai & Jordan (2014) [124]).*

ασπαραγίνης (Asp1536). Επιπροσθέτως, σε δώδεκα δυσπλασίες παρουσιάσθηκαν μη κωδικοποιούσες μεταλλάξεις, ήτοι G-to-A μεταθέσεις με επικείμενη παραγωγή τυροσίνης (Tyr1493) στο γονίδιο APC και επίσης σε έντεκα δυσπλασίες δεν υπήρξαν ευρήματα μεταλλάξεων.

Καθώς το *Wnt* σηματοδοτικό μονοπάτι συμμετέχει στη διαφοροποίηση, το πολλαπλασιασμό, την ωρίμανση και τη δραστηριότητα διαφόρων κυττάρων κατέχοντας σημαντικό ρόλο σε ποικίλες βιολογικές διαδικασίες όπως η εμβρυογένεση, η οργανογένεση και η ογκογένεση καθώς και στη διατήρηση της ομοιοστασίας σε ιστούς ενηλίκων, οι μεταλλάξεις σε διάφορα στοιχεία του εν λόγω μονοπατιού και/ή σε πρωτεΐνες ρυθμιστές του προκαλούν ένα ευρύ φάσμα ασθενειών.

Το μονοπάτι *Wnt/β-κατενίνης* κατέχει ουσιαστικό ρόλο στον έλεγχο του οστικού σχηματισμού και στη ρύθμιση της οστικής μάζας [132,133]. Πιο συγκεκριμένα, στο σκελετό, η πρωτεΐνη *LRP5* (low-density lipoprotein receptor-related protein 5) είναι ένας συνυποδοχέας των Wnt, βρίσκεται στη κυτταρική μεμβράνη του οστεοβλάστη μεταξύ δύο άλλων υποδοχέων, των *Frizzled* και *Kremen*. Οι υποδοχείς *Frizzled* και *LRP5* συνδέονται με τις πρωτεΐνες *Wnt* και έτσι αναστέλλεται η αποδόμηση της β-κατενίνης από το σύμπλοκο Axin, η οποία εν συνεχεία μεταναστεύει στο πυρήνα όπου ενεργοποιεί την έκφραση γονιδίων-στόχων με αποτέλεσμα τη διέγερση του οστικού σχηματισμού. Έτσι, αδρανοποιητική μετάλλαξη του γονιδίου *LRP5* προκαλεί το σύνδρομο *οστεοπορωτικό ψευδογλίωμα (osteoporosis-pseudoglioma)*, το οποίο χαρακτηρίζεται από σοβαρή οστεοπόρωση με έναρξη στη παιδική ηλικία, κατάγματα και διαταραχές οράσεως (τύφλωση). Αντίθετα, ενεργοποιητική μετάλλαξη του γονιδίου *LRP5* οδηγεί σε φαινότυπους που χαρακτηρίζονται από υψηλή οστική πυκνότητα *(high bone mass phenotypes)*, λόγω αυξημένης ενεργοποίησης του μονοπατιού *Wnt* άρα και διέγερσης των οστεοβλαστών. Σε ασθενείς με τέτοιου είδους οστικές σκληρυντικές δυσπλασίες συνίσταται ανάλυση για ανεύρεση μεταλλάξεων του γονιδίου *LRP5*.

Μία άλλη πρωτεΐνη, με εξέχοντα ρόλο στη ρύθμιση της βιολογίας του οστού είναι η σκληροστίνη η οποία κωδικοποιείται από το γονίδιο *SOST* και ταυτοποιήθηκε κατά τη μελέτη ασθενών που έπασχαν από σκληροστέωση και νόσο *Van Buchem* [134,135]. Πρόκειται για μία γλυκοπρωτεΐνη η οποία συνδέεται στους υποδοχείς *LRP4, LRP5* και *LRP6* με αποτέλεσμα να αναστέλλει τη σηματοδότηση του μονοπατιού *Wnt/β-κατενίνης* άρα το πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών δηλαδή καταστέλλει τον οστικό σχηματισμό. Αποτελεί επομένως ένα ενδογενή αναστολέα του οστεοαναβολικού μονοπατιού. Στις δύο προαναφερθείσες σκελετικές παθήσεις, η απουσία έκφρασης της σκληροστίνης οδηγεί σε μία γενικευμένη οστεοσκλήρυνση και υπερόστωση του σκελετού, με κύριες εκδηλώσεις στο κρανίο (πάχυνση), ενώ η κάτω γνάθος, οι πλευρές και τα μακρά οστά μπορούν επίσης να προσβληθούν. Λόγω της στένωσης των κρανιακών τρημάτων διαμέσου των οποίων διέρχονται τα νεύρα μπορεί να παρατηρηθεί παράλυση του προσωπικού νεύρου, απώλεια ακοής καθώς και ατροφία των οπτικών νεύρων. Επίσης μετάλλαξη στο γονίδιο *SOST* προκαλεί τη κρανιοδιαφυσιακή δυσπλασία με υπερόστωση του κρανίου και των οστών του προσώπου, νευρολογικά συμπτώματα και προσβολή των διαφύσεων των μακρών οστών [136].

Άλλες παθήσεις οι οποίες σχετίζονται με διατα-

ραχές στη σηματοδότηση Wnt αφορούν: 1.τη κρανιοσυνοστέωση όπου παρατηρήται πρόωρη σύγκλειση των ραφών του κρανίου λόγω επιταχυνόμενης ενδομεμβρανώδους οστεοποίησης λόγω έλλειψης της *Axin2* [137], 2. τη νόσο *Paget* όπου ανιχνεύτηκαν αυξημένα επίπεδα της πρωτεΐνης *Dickkopf-1 (Dkk-1)* (αναστολέας του *Wnt*) στον ορό ασθενών με νόσο *Paget* [138] 3.τη τετρα-αμελία (απώλεια και των 4 άκρων) λόγω μετάλλαξης στο γονίδιο *WNT3*, 4.Το σύνδρομο *Robinow*, με κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, κοντό ανάστημα και άκρα λόγω μετάλλαξης στο γονίδιο *WNT5A*, 5. Άλλα σύνδρομα λόγω μετάλλαξης στο γονίδιο *WNT7A*, 6. Την οδοντο-ονυχο-δερμική δυσπλασία, λόγω μετάλλαξης στο *WNT10A*, 7. διάφορους τύπους νεοπλασμάτων, ιδίως το καρκίνο του παχέος εντέρου.

6. Επίλογος

Οι ινώδεις και οστικές δυσπλασίες της κρανιοπροσωπικής περιοχής αποτελούν ένα πεδίο στο οποίο η γνώση είναι εξαιρετικά περιορισμένη. Στις μελέτες που έχουν γίνει μέχρι τώρα έχει μελετηθεί ο ρόλος της σηματοδοτικής οδού του *Wnt* και της *β-κατενίνης*. Φάνηκε από τα μέχρι τώρα ευρήματα ότι το *Wnt* είναι από τους σημαντικούς παράγοντες στην παθογένεια των δυσπλασιών αυτών. Δείχθηκε επίσης ότι η σηματοδότηση του *Wnt* παίζει ρόλο τόσο μέσω της δικής του δυσλειτουργίας όσο και με τη συμμετοχή και άλλων μονοπατιών, όπως η σηματοδοτική οδός του NFκB και του RANKL.

Στην παρούσα εργασία ανασκοπήσαμε τη βιβλιογραφία αναφορικά με την υπάρχουσα γνώση του ρόλου της σηματοδότησης του Wnt στις ινώδεις και οστικές δυσπλασίες του κρανιοπροσωπικού. Από τη μελέτη μας προέκυψε ότι η παθογένεια των νοσημάτων αυτών είναι εξαιρετικά περίπλοκη και περιλαμβάνει τη λειτουργία ενός εκτενούς δικτύου σηματοδότησης. Επίσης, φάνηκε ότι η παθοφυσιολογία των οστικών δυσπλασιών, από τη μια παρουσιάζει διαφορετικές μορφολογικές, ιστολογικές αλλά και κλινικές απεικονίσεις, από την άλλη όμως φαίνεται ότι υπάρχουν κοινές μοριακές οδοί σε όλους τους τύπους αυτών των καλοηθειών.

Ένα άλλο εύρημα της μελέτης μας ήταν ότι δεν υπάρχει εκτενής βιβλιογραφία για το αντικείμενο αυτό και ειδικότερα για τους μοριακούς μηχανισμούς, που το περιβάλλουν. Ενώ αναφορικά με την κλινική γνώση υπάρχει μεγάλη πληθώρα από βιβλιογραφικές αναφορές, ο ρόλος των μοριακών παραγόντων δεν είναι αρκετά μελετημένος και ακόμα πιο πολύ δεν έχει μελετηθεί ο ρόλος της σηματοδότησης του Wnt στην παθογένειά τους.

Ως εκ τούτου, φαίνεται ότι ο ρόλος της σηματοδότησης του Wnt στις καλοήθεις ινώδεις και οστικές δυσπλασίες αποτελεί ένα πεδίο έρευνας με μεγάλο περιθώριο διερεύνησης και στο οποίο επιπλέον μελέτες απαιτούνται για να γίνει κατανοητή η παθοφυσιολογία του.

7. Βιβλιογραφία

1. Misra SR, et al. Cherubism with multiple dental abnormalities: a rare presentation. BMJ case reports 2014;2014.
2. Barnes L, et al. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon: IARC Press; 2005.
3. Δρύλλη Α, et al. Κρανιοπροσωπική ινώδης δυσπλασία. Ελληνική Ωτορινολαρυγγολογία 2015; 36(1):59-63.
4. Regard JB, et al. Wnt/beta-catenin signaling is differentially regulated by Galpha proteins and contributes to fibrous dysplasia. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2011;108(50):20101-6.
5. Stanton RP, et al. Glucocorticoids decrease interleukin-6 levels and induce mineralization of cultured osteogenic cells from children with fibrous dysplasia. Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research 1999;14(7):1104-14.
6. Αγγελόπουλος Α, et al. Σύγχρονη στοματική και γναθοπροσωπική παθολογία. 3η Έκδοση ed. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας; 2000.
7. Bhattacharya S, et al. Fibrous dysplasia and cherubism. Indian journal of plastic surgery: official publication of the Association of Plastic Surgeons of India 2015; 48(3):236-48.
8. Singer SR, et al. Clinical and radiographic features of chronic monostotic fibrous dysplasia of the mandible. Journal (Canadian Dental Association) 2004; 70(8):548-52.
9. Δρούκας Χ, et al. Ινώδης δυσπλασία. Αναφορά περίπτωσης. Στοματολογία 2007;64(2):60-5.
10. Λάσκαρης Γ. Έγχρωμος Άτλας: Νοσήματα του στόματος σε παιδιά και εφήβους. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας; 1996.
11. Kakitsubata Y, et al. Cartilaginous endplates of the spine: MRI with anatomic correlation in cadavers. Journal of computer assisted tomography 2002; 26(6):933-40.
12. Resnick D, et al. Do patients with primary sclerosing cholangitis have a greater frequency of pancreatic abnormalities at MRI than patients with other liver diseases? Journal of computer assisted tomography 2002;26(6):994-9.
13. Χατζηαθανασίου Χ, et al. Πολυοστική Ινώδης Δυσπλασία με Προσβολή των Γνάθων σε Αγόρι 9 Ετών. Αρχεία Ελληνικής Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής 2004;5(1):34-7.
14. de Sanctis C, et al. McCune-Albright syndrome: a longitudinal clinical study of 32 patients. Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM 1999; 12(6):817-26.
15. Βαργιάμη Ε, et al. Σύνδρομο McCune-Albright. Περιγραφή μιας περίπτωσης. Παιδιατρική Βορείου Ελλάδος 2003;15:288-93.
16. Feuillan PP. McCune-Albright syndrome. Current therapy in endocrinology and metabolism 1994;5:205-9.
17. Boyce AM, et al. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome. 2015.
18. Belsuzarri TA, et al. McCune-Albright syndrome with craniofacial dysplasia: Clinical review and surgical management. Surgical neurology international 2016;7(Suppl 6):S165-9.
19. Couturier A, et al. [Craniofacial fibrous dysplasia]. La Revue de medecine interne / fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne 2016.
20. Ozek C, et al. Craniomaxillofacial fibrous dysplasia. The Journal of craniofacial surgery 2002;13(3):382-9.
21. Ozek MM, et al. Surgical approach to thalamic tumors. Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery 2002;18(8):450-6.
22. Unal Erzurumlu Z, et al. CT Imaging of Craniofacial Fibrous Dysplasia. Case reports in dentistry 2015;2015:134123.
23. Betts NJ, et al. Multiple central giant cell lesions with a Noonan-like phenotype. Oral surgery, oral medicine, and oral pathology 1993;76(5):601-7.
24. Regezi JA, et al. Oral pathology: clinical pathologic correlations: Elsevier Health Sciences; 2012.
25. Idowu BD, et al. Mutations in SH3BP2, the cherubism gene, were not detected in central or peripheral giant cell tumours of the jaw. The British journal of oral & maxillofacial surgery 2008;46(3):229-30.
26. Mortellaro C, et al. Diagnosis and treatment of familial cherubism characterized by early onset and rapid development. The Journal of craniofacial surgery 2009;20(1):116-20.
27. Orhan E, et al. Idiopathic bilateral central giant cell reparative granuloma of jaws: a case report and literature review. International journal of pediatric otorhinolaryngology 2010;74(5):547-52.
28. Ruggieri P, et al. Malignancies in fibrous dysplasia. Cancer 1994;73(5):1411-24.
29. Tornero Salto J, et al. [Monostotic fibrous dysplasia. Three cases and literature review]. Anales otorrinolaringologicos ibero-americanos 2004;31(2):147-58.
30. Roghi M, et al. Periapical cemento-osseous dysplasia: clinicopathological features. Anticancer research 2014;34(5):2533-6.

31. Ariji Y, et al. Florid cemento-osseous dysplasia. Radiographic study with special emphasis on computed tomography. Oral surgery, oral medicine, and oral pathology 1994;78(3):391-6.
32. Bhandari R, et al. Focal cemento-osseous dysplasia masquerading as a residual cyst. Contemporary clinical dentistry 2012;3(Suppl 1):S60-2.
33. Rao GS, et al. Focal cemento-osseous dysplasia masquerading as benign cementoblastoma: A diagnostic dilemma. Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP 2014;18(1):150.
34. Cankaya AB, et al. Focal cemento-osseous dysplasia of mandible. BMJ case reports 2012;2012.
35. Sinanoglu A, et al. Case of osseous dysplasia with an unusual concentric, circular, radiological appearance. The British journal of oral & maxillofacial surgery 2016;54(1):e7-9.
36. Bulut EU, et al. Expansive focal cemento-osseous dysplasia. The journal of contemporary dental practice 2012;13(1):115-8.
37. Salem YM, et al. Focal cemento-osseous dysplasia: review and a case report. SADJ: journal of the South African Dental Association = tydskrif van die Suid-Afrikaanse Tandheelkundige Vereniging 2010;65(9):422-3.
38. Sarmento DJ, et al. Immunohistochemical analysis of mismatch proteins in carcinogenesis of the lower lip. Histopathology 2013;63(3):371-7.
39. Sarmento DJ, et al. Severe florid cemento-osseous dysplasia: a case report treated conservatively and literature review. Oral and maxillofacial surgery 2013;17(1):43-6.
40. Mohan RP, et al. Florid osseous dysplasia. BMJ case reports 2013;2013.
41. Eversole R, et al. Benign fibro-osseous lesions of the craniofacial complex. A review. Head and neck pathology 2008;2(3):177-202.
42. Minhas G, et al. Orthodontic treatment and cemento-osseous dysplasia: a case report. Journal of orthodontics 2008;35(2):90-5.
43. Kucukkurt S, et al. Familial florid osseous dysplasia: a report with review of the literature. BMJ case reports 2016;2016.
44. Goncalves M, et al. Clinical, radiographic, biochemical and histological findings of florid cemento-osseous dysplasia and report of a case. Brazilian dental journal 2005;16(3):247-50.
45. Reddy VK, et al. Giant Cell Fibroma in a Paediatric Patient: A Rare Case Report. Case reports in dentistry 2015;2015:240374.
46. Nikitakis NG, et al. Giant cell fibroma in children: report of two cases and literature review. Journal of oral & maxillofacial research 2013;4(1):e5.
47. Urs AB, et al. Clinicopathologic and radiologic correlation of ossifying fibroma and juvenile ossifying fibroma - an institutional study of 22 cases. Annals of diagnostic pathology 2013;17(2):198-203.
48. Sarwar HG, et al. Cemento-ossifying fibroma--a rare case. Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry 2008;26(3):128-31.
49. Hasselblatt M, et al. Juvenile psammomatoid ossifying fibroma of the neurocranium. Report of four cases. Journal of neurosurgery 2005; 102(6):1151-4.
50. Βαλασίδης Α, et al. Νεανικό ψαμμωματώδες οστεοποιούμενο ίνωμα. Παρουσίαση περίπτωσης. Αρχεία Ελληνικής Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής 2012;2:107-14.
51. Rahman T, et al. Trabecular Variant of Juvenile Aggressive Ossifying Fibroma. Rare tumors 2015;7(2):5890.
52. Rai S, et al. Trabeculae type of juvenile aggressive ossifying fibroma of the maxilla: Report of two cases. Contemporary clinical dentistry 2012;3(Suppl 1):S45-50.
53. Pandit N, et al. Juvenile trabecular ossifying fibroma. Journal of Indian Society of Periodontology 2014;18(2):232-5.
54. El-Mofty S. Psammomatoid and trabecular juvenile ossifying fibroma of the craniofacial skeleton: two distinct clinicopathologic entities. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics 2002;93(3):296-304.
55. Halkias LE, et al. Rapidly growing, expansile mass of the mandible in a 6-year-old boy. Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 1998;56(7):866-71.
56. Noffke CE. Juvenile ossifying fibroma of the mandible. An 8 year radiological follow-up. Dento maxillo facial radiology 1998;27(6):363-6.
57. Slootweg PJ. Juvenile trabecular ossifying fibroma: an update. Virchows Archiv: an international journal of pathology 2012;461(6):699-703.
58. Williams HK, et al. Juvenile ossifying fibroma. An analysis of eight cases and a comparison with other fibro-osseous lesions. Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology 2000;29(1):13-8.
59. Silva CA, et al. Trabecular juvenile ossifying fibroma with aneurysmal bone cyst: a rare presentation. Pediatric dentistry 2011;33(5):388-91.
60. Benjamins C. Das osteoid-fibrom mit atypischer verkalkung im sinus frontalis. Acta Oto-Laryngologica 1938;26(1):26-44.
61. Gogl H. [Not Available]. Monatsschrift fur Ohrenheilkunde und Laryngo-Rhinologie 1949;83(1):1-10.
62. Malathi N, et al. Psammomatoid juvenile ossifying fibroma of the jaws. Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP 2011;15(3):326-9.
63. Sarode SC, et al. Juvenile psammomatoid ossifying fibroma: a review. Oral oncology 2011;47(12):1110-6.
64. Nusse R. Wnt signaling in disease and in development. Cell research 2005;15(1):28-32.
65. Nusse R, et al. Mode of proviral activation of a putative mammary oncogene (int-1) on mouse chromosome 15. Nature 1984;307(5947):131-6.
66. Klaus A, et al. Wnt signalling and its impact on development and cancer. Nature reviews Cancer 2008;8(5):387-98.
67. Nusse R, et al. Wnt genes. Cell 1992;69(7):1073-87.
68. Goessling W, et al. Genetic interaction of PGE2 and Wnt signaling regulates developmental specification of stem cells and regeneration. Cell 2009; 136(6):1136-47.
69. Komiya Y, et al. Wnt signal transduction pathways. Organogenesis 2008; 4(2):68-75.
70. Logan CY, et al. The Wnt signaling pathway in development and disease. Annual review of cell and developmental biology 2004;20:781-810.
71. Cadigan KM, et al. Wnt signaling: a common theme in animal development. Genes & development 1997;11(24):3286-305.
72. Rao TP, et al. An updated overview on Wnt signaling pathways: a prelude for more. Circulation research 2010;106(12):1798-806.
73. Schulte G, et al. The Frizzled family of unconventional G-protein-coupled receptors. Trends in pharmacological sciences 2007;28(10):518-25.
74. Boxus M, et al. The HTLV-1 Tax interactome. Retrovirology 2008;5:76.
75. Ponting CP. Evidence for PDZ domains in bacteria, yeast, and plants. Protein science: a publication of the Protein Society 1997;6(2):464-8.
76. Habas R, et al. Dishevelled and Wnt signaling: is the nucleus the final frontier? Journal of biology 2005;4(1):2.
77. Staal FJ, et al. Tcf/Lef transcription factors during T-cell development: unique and overlapping functions. The hematology journal : the official journal of the European Haematology Association / EHA 2000;1(1):3-6.
78. Minde DP, et al. Messing up disorder: how do missense mutations in the tumor suppressor protein APC lead to cancer? Molecular cancer 2011;10:101.
79. Minde DP, et al. Large extent of disorder in Adenomatous Polyposis Coli offers a strategy to guard Wnt signalling against point mutations. PloS one 2013;8(10):e77257.
80. MacDonald BT, et al. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. Developmental cell 2009;17(1):9-26.
81. Gordon MD, et al. Wnt signaling: multiple pathways, multiple receptors, and multiple transcription factors. The Journal of biological chemistry 2006; 281(32):22429-33.
82. Sugimura R, et al. Noncanonical Wnt signaling in vertebrate development, stem cells, and diseases. Birth defects research Part C, Embryo today: reviews 2010;90(4):243-56.
83. van Amerongen R, et al. Towards an integrated view of Wnt signaling in development. Development (Cambridge, England) 2009;136(19):3205-14.
84. van Amerongen R, et al. Wnt5a can both activate and repress Wnt/beta-catenin signaling during mouse embryonic development. Developmental biology 2012;369(1):101-14.
85. Thrasivoulou C, et al. Activation of intracellular calcium by multiple Wnt ligands and translocation of beta-catenin into the nucleus: a convergent model of Wnt/Ca2+ and Wnt/beta-catenin pathways. The Journal of biological chemistry 2013; 288(50):35651-9.
86. Inoki K, et al. TSC2 integrates Wnt and energy signals via a coordinated phosphorylation by AMPK and GSK3 to regulate cell growth. Cell 2006; 126(5):955-68.
87. Kuroda K, et al. Canonical Wnt signaling induces BMP-4 to specify slow myofibrogenesis of fetal myoblasts. Skeletal muscle 2013;3(1):5.
88. Malinauskas T, et al. Extracellular modulators of Wnt signalling. Current opinion in structural biology 2014;29:77-84.
89. Gilbert SF. Developmental Biology: Sinauer Associates; 2010.
90. Nusse R. Wnt signaling and stem cell control. Cell research 2008;18(5):523-7.
91. Bakre MM, et al. Generation of multipotential mesendodermal progenitors from mouse embryonic stem cells via sustained Wnt pathway activation. The Journal of biological chemistry 2007;282(43):31703-12.
92. Hamner JE 3rd, et al. Benign fibro-osseous jaw lesions of periodontal membrane origin. An analysis of 249 cases. Cancer 1968;22(4):861-78.
93. Waldron CA, et al. Benign fibro-osseous lesions of the jaws: a clinical-radiologic-histologic review of sixty-five cases. II. Benign fibro-osseous lesions of periodontal ligament origin. Oral surgery, oral medicine, and oral pathology 1973;35(3):340-50.
94. Waldron CA, et al. Benign fibro-osseous lesions of the jaws: a clinical-radiologic-histologic review of sixty-five cases. Oral surgery, oral medicine, and oral

pathology 1973;35(2):190-201.
95. Waldron CA, et al. Sclerotic cemental masses of the jaws (so-called chronic sclerosing osteomyelitis, sclerosing osteitis, multiple enostosis, and gigantiform cementoma. Oral surgery, oral medicine, and oral pathology 1975;39(4):590-604.
96. Eversole LR, et al. Fibrous dysplasia: a nosologic problem in the diagnosis of fibro-osseous lesions of the jaws. Journal of oral pathology 1972;1(5):189-220.
97. Slootweg PJ. Maxillofacial fibro-osseous lesions: classification and differential diagnosis. Seminars in diagnostic pathology 1996;13(2):104-12.
98. Alawi F. Benign fibro-osseous diseases of the maxillofacial bones. A review and differential diagnosis. American journal of clinical pathology 2002;118 Suppl:S50-70.
99. Cohen MM, Jr. The new bone biology: pathologic, molecular, and clinical correlates. American journal of medical genetics Part A 2006;140(23):2646-706.
100. de Sanctis L, et al. Genetics of McCune-Albright syndrome. Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM 2006;19 Suppl 2:577-82.
101. Kalfa N, et al. Searching for somatic mutations in McCune-Albright syndrome: a comparative study of the peptidic nucleic acid versus the nested PCR method based on 148 DNA samples. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies 2006;155(6):839-43.
102. Lietman SA, et al. A highly sensitive polymerase chain reaction method detects activating mutations of the GNAS gene in peripheral blood cells in McCune-Albright syndrome or isolated fibrous dysplasia. The Journal of bone and joint surgery American volume 2005;87(11):2489-94.
103. Lumbroso S, et al. Activating Gsalpha mutations: analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome--a European Collaborative Study. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2004;89(5):2107-13.
104. Perdigao PF, et al. Investigation of the GSalpha gene in the diagnosis of fibrous dysplasia. International journal of oral and maxillofacial surgery 2004; 33(5):498-501.
105. Weinstein LS. G(s)alpha mutations in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research 2006;21 Suppl 2:P120-4.
106. Weinstein LS, et al. Minireview: GNAS: normal and abnormal functions. Endocrinology 2004;145(12):5459-64.
107. Cavey JR, et al. Loss of ubiquitin binding is a unifying mechanism by which mutations of SQSTM1 cause Paget's disease of bone. Calcified tissue international 2006;78(5):271-7.
108. Chong B, et al. Idiopathic hyperphosphatasia and TNFRSF11B mutations: relationships between phenotype and genotype. Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research 2003;18(12):2095-104.
109. Janssens K, et al. An intermediate form of juvenile Paget's disease caused by a truncating TNFRSF11B mutation. Bone 2005;36(3):542-8.
110. Whyte MP. Paget's disease of bone and genetic disorders of RANKL/OPG/RANK/NF-kappaB signaling. Annals of the New York Academy of Sciences 2006;1068:143-64.
111. Whyte MP, et al. Expansile skeletal hyperphosphatasia is caused by a 15-base pair tandem duplication in TNFRSF11A encoding RANK and is allelic to familial expansile osteolysis. Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research 2002;17(1):26-9.
112. Yip KH, et al. p62 ubiquitin binding-associated domain mediated the receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand-induced osteoclast formation: a new insight into the pathogenesis of Paget's disease of bone. The American journal of pathology 2006;169(2):503-14.
113. Yu J, et al. Bone marrow fibrosis with fibrocytic and immunoregulatory responses induced by beta-catenin activation in osteoprogenitors. Bone 2016;84:38-46.
114. Liu F, et al. Wnt/beta-catenin signaling in oral tissue development and disease. Journal of dental research 2010;89(4):318-30.
115. Day TF, et al. Wnt/beta-catenin signaling in mesenchymal progenitors controls osteoblast and chondrocyte differentiation during vertebrate skeletogenesis. Developmental cell 2005;8(5):739-50.
116. Day TF, et al. Wnt and hedgehog signaling pathways in bone development. The Journal of bone and joint surgery American volume 2008;90 Suppl 1:19-24.
117. Gong Y, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. Cell 2001;107(4):513-23.
118. Hill TP, et al. Canonical Wnt/beta-catenin signaling prevents osteoblasts from differentiating into chondrocytes. Developmental cell 2005;8(5):727-38.
119. Loughlin J, et al. Functional variants within the secreted frizzled-related protein 3 gene are associated with hip osteoarthritis in females. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2004;101(26):9757-62.
120. Abutaily AS, et al. Cadherins, catenins and APC in pleural malignant mesothelioma. The Journal of pathology 2003;201(3):355-62.
121. Iwai S, et al. Mutations of the APC, beta-catenin, and axin 1 genes and cytoplasmic accumulation of beta-catenin in oral squamous cell carcinoma. Journal of cancer research and clinical oncology 2005;131(12):773-82.
122. Munemitsu S, et al. Regulation of intracellular beta-catenin levels by the adenomatous polyposis coli (APC) tumor-suppressor protein. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1995; 92(7):3046-50.
123. Palacios J, et al. Mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) in endometrioid ovarian carcinomas. Cancer research 1998;58(7):1344-7.
124. E Horvai A, et al. Fibro-osseous lesions of the craniofacial bones: beta-catenin immunohistochemical analysis and CTNNB1 and APC mutation analysis. Head and neck pathology 2014;8(3):291-7.
125. Alman BA, et al. Increased beta-catenin protein and somatic APC mutations in sporadic aggressive fibromatoses (desmoid tumors). The American journal of pathology 1997;151(2):329-34.
126. Bhattacharya B, et al. Nuclear beta-catenin expression distinguishes deep fibromatosis from other benign and malignant fibroblastic and myofibroblastic lesions. The American journal of surgical pathology 2005;29(5):653-9.
127. Ng TL, et al. Nuclear beta-catenin in mesenchymal tumors. Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc 2005;18(1):68-74.
128. Jarvinen E, et al. Continuous tooth generation in mouse is induced by activated epithelial Wnt/beta-catenin signaling. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2006;103(49):18627-32.
129. Sekine S, et al. Beta-catenin mutations are frequent in calcifying odontogenic cysts, but rare in ameloblastomas. The American journal of pathology 2003; 163(5):1707-12.
130. Siriwardena BS, et al. Aberrant beta-catenin expression and adenomatous polyposis coli gene mutation in ameloblastoma and odontogenic carcinoma. Oral oncology 2009;45(2):103-8.
131. Hauben EI, et al. Desmoplastic fibroma of bone: an immunohistochemical study including beta-catenin expression and mutational analysis for beta-catenin. Human pathology 2005;36(9):1025-30.
132. Johnson ML, et al. LRP5 and Wnt signaling: a union made for bone. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research 2004;19(11):1749-57.
133. Wang Y, et al. Wnt and the Wnt signaling pathway in bone development and disease. Frontiers in bioscience (Landmark edition) 2014;19:379-407.
134. Balemans W, et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). Human molecular genetics 2001;10(5):537-43.
135. Weivoda MM, et al. Developments in sclerostin biology: regulation of gene expression, mechanisms of action, and physiological functions. Current osteoporosis reports 2014;12(1):107-14.
136. Kim SJ, et al. Identification of signal peptide domain SOST mutations in autosomal dominant craniodiaphyseal dysplasia. Human genetics 2011;129(5):497-502.
137. Liu B, et al. Craniosynostosis caused by Axin2 deficiency is mediated through distinct functions of beta-catenin in proliferation and differentiation. Developmental biology 2007;301(1):298-308.
138. Marshall MJ, et al. Increased circulating Dickkopf-1 in Paget's disease of bone. Clinical biochemistry 2009;42(10-11):965-9.

5 Αποτελεσματικότητα και κόστος προγραμμάτων φυσικοθεραπείας σε οστεοπορωτικούς ασθενείς

Διονύσιος Θεοδόσης-Παλιμέρης

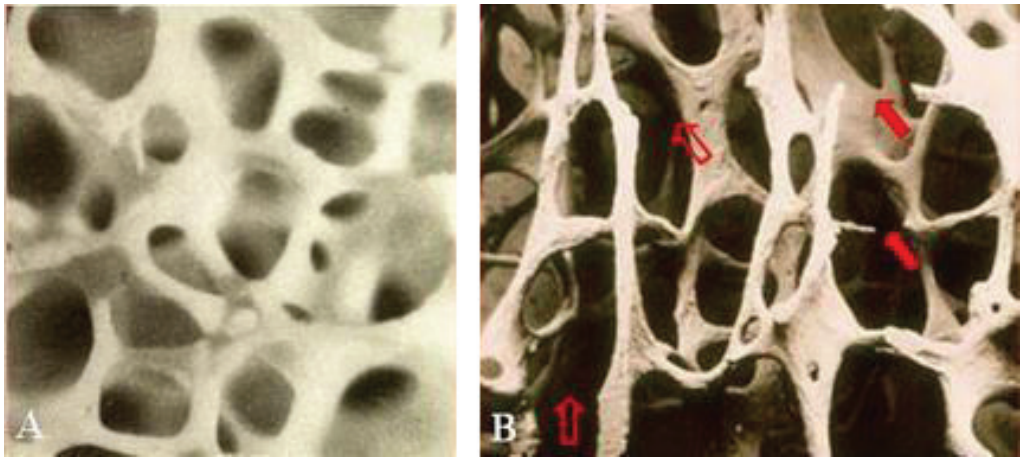
Εισαγωγή

Λόγω της αύξησης του ηλικιακού μέσου όρου, η οστεοπόρωση, αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας στο πέρασμα των χρόνων, τόσο στην Ελλάδα όσο και στην υπόλοιπη Ευρώπη [1,2]. Η οστεοπόρωση καταλαμβάνει ένα μεγάλο μέρος του προϋπολογισμού υγειονομικής περίθαλψης. Κατάγματα σχετιζόμενα με την οστεοπόρωση, οδηγούν σε περισσότερες μέρες νοσηλείας από το σακχαρώδη διαβήτη, το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή και τον καρκίνο του μαστού. Ωστόσο, μείζον πρόβλημα το οποίο προκαλεί, είναι η απώλεια ποιότητας ζωής ή ακόμη και απώλεια της ίδιας της ζωής ατόμων τα οποία υπό διαφορετικές συνθήκες θα ήταν εξαιρετικά υγιή [3]. Οι επαγγελματίες της υγείας διαδραματίζουν έναν πολύ σημαντικό ρόλο, πιο συγκεκριμένα, οι φυσικοθεραπευτές μέσω της άσκησης, με στρατηγικές επανεκπαίδευσης λειτουργικότητας, μείωση του κινδύνου των πτώσεων, βελτίωση καρδιαγγειακής λειτουργίας καθώς επίσης και διαχείριση του πόνου [4-6]. Το κόστος των καταγμάτων, τα οποία σχετίζονται με την οστεοπόρωση έχει εκτιμηθεί σε ορισμένες μελέτες. Οι μελέτες όμως αυτές, είναι δύσκολο να συγκριθούν μεταξύ τους γιατί διαφέρει τόσο η χρήση των πόρων για τη θεραπεία καταγμάτων σχετιζόμενα με την οστεοπόρωση, όσο και τα επίπεδα των τιμών (τιμάριθμος) μεταξύ των χωρών. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν ότι τα κατάγματα του ισχίου είναι ο πλέον δαπανηρός τύπος κατάγματος και ακολουθούν τα κατάγματα σπονδυλικής στήλης. Μολονότι τα αποτελέσματα μιας μελέτης κόστους - αποτελεσματικότητας, είναι δύσκολο να συγκριθούν με παρόμοιες μελέτες άλλων χωρών, θα μπορούσε να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι το εκτιμώμενο κόστος των καταγμάτων ισχίου που σχετίζονται με την οστεοπόρωση στη Σουηδία είναι πιθανώς αρκετά υψηλότερο συγκριτικά με το διεθνές πλαίσιο. Για παράδειγμα, τα συγκριτικά επίπεδα των τιμών για την υγειονομική περίθαλψη στη Σουηδία, είναι περίπου 10% υψηλότερο συγκριτικά με το Ηνωμένο Βασίλειο, τη Γερμανία και τη Γαλλία, 20% υψηλότερο από ότι στην Ιταλία και 30% υψηλότερο από τις αντίστοιχες δαπάνες στην Ισπανία. Αντίθετα, τα επίπεδα τιμών υγειονομικής περίθαλψης στη Σουηδία είναι σημαντικά χαμηλότερα συγκριτικά με τη Νορβηγία, τη Δανία, την Ελβετία, και τις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής [7].

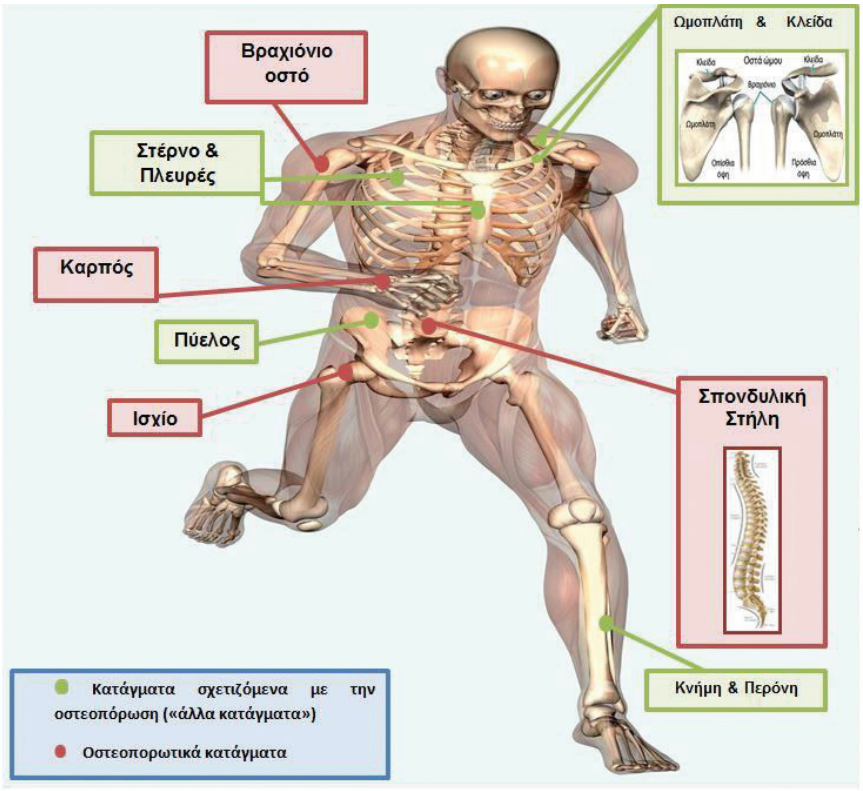
Παρά το γεγονός ότι το κόστος και η σχέση κόστους αποτελεσματικότητας για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης έχει μελετηθεί από πλήθος ερευνητών [8], καμία μελέτη δεν επικεντρώνεται στο κόστος της φυσικοθεραπείας και στη σχέση κόστους αποτελεσματικότητας των προγραμμάτων φυσικοθεραπείας οστεοπορωτικών ασθενών.

Στόχος της παρούσας εργασίας δεν είναι να παρουσιάσει αναλυτικά τα προγράμματα φυσικοθεραπείας για την πρόληψη και την αποκατάσταση

Εικ. 1.1 Ηλεκτρονική μικροφωτογραφία. (Α) Φυσιολογικό οστό, (Β) Οστεοπορωτικό οστό. Σε σύγκριση με το φυσιολογικό οστό, πολλές κάθετες και οριζόντιες δοκίδες είναι λεπτότερες και για αυτό η οστική πυκνότητα είναι χαμηλή στην οστεοπόρωση. Επιπλέον, η μικροαρχιτεκτεκτονική των οστικών δοκίδων είναι διαταραγμένη. Αρκετές δοκίδες λείπουν (ανοιχτά βέλη) και άλλες είναι σπασμένες (συμπαγή βέλη). *(Ηλεκτρονική πηγή (www.elire.gr).*



Επιβλέπων: Ε. Χρονόπουλος



Εικ. 1.2 Τοπογραφική απεικόνιση οστεοπορωτικών καταγμάτων και καταγμάτων σχετιζόμενα με την οστεοπόρωση ("Άλλα Κατάγματα"). *(Ιδία επεξεργασία).*

ασθενών με οστεοπόρωση. Στην παρούσα εργασία θα ασχοληθούμε σε αδρές γραμμές με τη φυσικοθεραπευτική προσέγγιση της οστεοπόρωσης, τις αρχές από τις οποίες διέπεται, τα εργαλεία που έχει ένας φυσικοθεραπευτής για την πρόληψη και την αποκατάσταση της οστεοπόρωσης και των συνεπειών αυτής, ώστε να αναδειχθεί η αναγκαιότητα της παρουσίας φυσικοθεραπευτών ως μέλη της διεπιστημονικής ομάδας της οστεοπόρωσης. Στόχος της παρούσας εργασίας, είναι να αναδείξει το οικονομικό κόστος των προγραμμάτων φυσικοθεραπείας οστεοπορωτικών ασθενών και να μελετήσει τη σχέση κόστους και αποτελεσματικότητας αυτών.

1. Οστεοπόρωση

1.1 Ορισμός και επιδημιολογία Οστεοπόρωσης

1.1.1 Ορισμός Οστεοπόρωσης

Η οστεοπόρωση είναι μια μεταβολική διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική πυκνότητα και διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής δομής των οστών, τα οποία οδηγούν σε σκελετική ευθραυστότητα και αυξημένο καταγματικό κίνδυνο [9].

1.1.2 Επιδημιολογία Οστεοπόρωσης

Η οστεοπόρωση είναι μια ασθένεια η οποία χαρακτηρίζεται από αδυναμία των οστών. Πρόκειται για ένα σημαντικό πρόβλημα της δημόσιας υγείας καθώς επηρεάζει εκατοντάδες εκατομμύρια ανθρώπους σε όλο τον κόσμο, κυρίως γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Η κύρια κλινική συνέπεια της νόσου είναι τα κατάγματα των οστών. Εκτιμάται ότι μία στις τρεις (1:3) γυναίκες και ένας στους πέντε (1:5) άνδρες ηλικίας άνω των 50 ετών σε όλο τον κόσμο υφίσταται ένα οστεοπορωτικό κάταγμα. Αποτελεί, μια σημαντική μη μεταδοτική ασθένεια του σήμερα και αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά στο μέλλον [8].

Οι δημογραφικές αλλαγές κατά τις επόμενες δεκαετίες θα οδηγήσουν τουλάχιστον σε διπλασιασμό του αριθμού των καταγμάτων. Παγκοσμίως, υπολογίζεται ότι υπάρχουν περίπου 9 εκατομμύρια οστεοπορωτικά κατάγματα κάθε χρόνο και πάνω από τα μισά από αυτά συμβαίνουν στην Ευρώπη και την Αμερική, επιπλέον, επισημαίνεται ότι η οστεοπόρωση προσβάλλει το 30% όλων των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών και το 70% αυτών είναι μεγαλύτερες των 80 ετών [10].

Ως οστεοπορωτικό κάταγμα ορίζεται το κάταγμα χαμηλής ενέργειας, το οποίο μπορεί να προκληθεί ακόμα και από πτώση εξ ιδίου ύψους. Τέτοιου τύπου κατάγματα είναι τα κατάγματα του ισχίου, της Σπονδυλικής Στήλης και του καρπού αλλά και κατάγματα σχετιζόμενα με την οστεοπόρωση όπως τα κατάγματα της λεκάνης, των πλευρών, της κνήμης, της περόνης, της κλείδας, της ωμοπλάτης και του στέρ-

	Κατάγματα Ισχίου		Σπονδυλικά Κατάγματα		Κατάγματα Καρπού		"Άλλα κατάγματα"	
Χώρες	Γυναίκες	Άνδρες	Γυναίκες	Άνδρες	Γυναίκες	Άνδρες	Γυναίκες	Άνδρες
Αυστρία	11.835	4.252	8.280	4.822	11.049	2.373	26.029	17.894
Βέλγιο	10.761	4.199	7.566	4.480	10.263	2.095	23.809	16.720
Βουλγαρία	3.857	2.061	3.558	2.805	4.914	1.579	9.147	10.277
Κύπρος	469	228	446	326	786	165	1.408	1.222
Τσεχία	8.330	3.761	6.406	4.623	9.364	2.550	19.642	17.519
Δανία	8.488	3.553	6.221	4.018	8.299	2.004	18.886	14.889
Εσθονία	1.229	384	942	451	1.186	222	2.628	1.646
Φινλανδία	4.484	2.064	3.269	2.385	4.334	1.202	9.818	8.849
Γαλλία	54.935	18.695	36.069	19.556	47.131	8.969	117.952	73.467
Γερμανία	95.672	34.178	74.336	39.291	99.112	19.342	215.271	147.572
Ελλάδα	9.942	4.741	8.248	5.061	12.309	2.268	24.483	18.466
Ουγγαρία	9.704	3.698	7.144	4.224	29.832	9.356	22.084	16.415
Ιρλανδία	2.294	892	1.677	996	2.519	482	5.530	3.695
Ιταλία	67.595	22.944	47.921	23.540	61.523	10.156	145.243	86.478
Λετονία	2.022	613	1.558	728	1.985	467	4.368	2.664
Λιθουανία	1.986	646	1.584	835	2.087	456	4.385	3.095
Λουξεμβούργο	340	127	254	151	378	79	808	563
Μάλτα	331	117	283	144	403	70	790	503
Ολλανδία	9.367	4.028	7.169	4.455	10.318	2.152	21.944	16.514
Πολωνία	19.665	7.981	15.835	10.609	22.211	6.018	45.124	40.221
Πορτογαλία	7.358	2.502	5.232	2.573	7.053	1.120	16.501	9.482
Ρουμανία	9.332	4.975	8.768	6.901	12.375	3.880	22.638	25.413
Σλοβακία	3.899	1.927	3.395	2.683	5.147	1.606	9.655	10.322
Σλοβενία	2.032	748	1.451	890	1.977	483	4.502	3.427
Ισπανία	30.030	10.442	19.155	10.534	25.155	4.563	65.079	39.193
Σουηδία	14.688	5.592	10.509	5.983	13.556	2.837	31.650	22.231
Ηνωμένο Βασίλειο	56.136	23.107	40.121	25.803	59.007	9.913	189.933	131.853
ΕΕ27	446.806	168.509	327.398	188.868	464.227	96.309	1.059.304	740.591

Πίν. 1.1 Επιδημιολογικά στοιχεία οστεοπορωτικών καταγμάτων και καταγμάτων σχετιζόμενα με την οστεοπόρωση ("Άλλα κατάγματα") στην Ευρωπαϊκή Ένωση των 27 Χωρών. Με πράσινο ανοιχτό απεικονίζονται οι χώρες με τα λιγότερα κατάγματα (Μάλτα - Λουξεμβούργο), ενώ με πορτοκαλί ανοιχτό, η χώρα με τα περισσότερα κατάγματα (Γερμανία). *(Τροποποιημένο από Hernlund et al, (2013)) [8].*

νου. Στο εξής, στην παρούσα εργασία τα κατάγματα σχετιζόμενα με την οστεοπόρωση θα φέρουν τον τίτλο «άλλα κατάγματα» [8,11] (Εικόνα 1.2).

Τα κατάγματα ευθραυστότητας που συμβαίνουν στην Ευρώπη των 27 χωρών, στην πλειοψηφία τους ήταν τα «άλλα κατάγματα» (περίπου 1.800.000) ακολουθούμενα από τα κατάγματα ισχίου (περίπου 600.000) και τα σπονδυλικά κατάγματα (περίπου 500.000). Άτομα ηλικίας 80 ετών και άνω, προσβλήθηκαν ως επί το πλείστον από τα κατάγματα του ισχίου, ενώ τα περισσότερα από τα κατάγματα του αντιβραχίου βρέθηκαν σε νεότερες ηλικιακές ομάδες. Ο μεγαλύτερος αριθμός σπονδυλικών καταγμάτων συμβαίνει σε άτομα ηλικίας 70-75 ετών. Όταν η ηλικιακή ομάδα 50-95 έτη διαστρωματώθηκε σε 5ετείς ηλικιακές ομάδες, ο υψηλότερος αριθμός γυναικών με κατάγματα ισχίου (περίπου 110.000) και «άλλα κατάγματα» (210.000) παρατηρήθηκε στην ηλικιακή ομάδα των 85-90 ετών, ενώ τα υψηλότερα ποσοστά σπονδυλικών καταγμάτων (περίπου 55.000) και των καταγμάτων αντιβραχίου, παρατηρήθηκαν σε ηλικιακές ομάδες 80-84 έτη και 70-74 έτη, αντίστοιχα. Για τους άνδρες ο μεγαλύτερος αριθμός καταγμάτων ισχίου (περίπου 36.000), σπονδυλικών καταγμάτων (περίπου 31.000), καταγμάτων αντιβραχίου (περίπου 18.000) και «άλλων καταγμάτων» (περίπου 113.000) βρέθηκαν στις ηλικιακές ομάδες 80-84 έτη, 70-74 έτη, 60-64 έτη και 80-84 έτη, αντίστοιχα. Συνολικά ο μεγαλύτερος αριθμός οστεοπορωτικών καταγμάτων, τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες, βρέθηκε στην ηλικία των 80-84 ετών [8].

Τα υψηλότερα ποσοστά καταγμάτων για όλους τους τύπους των καταγμάτων, τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες, κατείχε η Γερμανία (725.000 οστεοπορωτικά κατάγματα) (Πίνακας 1.1), αντανακλώντας σε ένα μεγάλο μέγεθος του πληθυσμού και με σχετικά υψηλή συχνότητα εμφάνισης. Η Μάλτα και το Λουξεμβούργο είχε τον χαμηλότερο αριθμό καταγμάτων σε όλα τα είδη των καταγμάτων (περίπου 3.000 καταγματικά περιστατικά ανά χώρα) αντανακλώντας μικρότερα πληθυσμιακά μεγέθη. Το άθροισμα όλων των καταγεγραμμένων περιστατικών με οστεοπορωτικά κατάγματα εκτιμήθηκε περίπου στα 3.490.000 στην Ευρωπαϊκή Ένωση το 2010, μέγεθος που ισοδυναμεί με 9.556 νέα κατάγματα ανά μέρα (390 ανά ώρα). Τα οστεοπορωτικά κατάγματα που

Ηλικιακές Ομάδες (χρόνια)	Ισχίο	Σπονδυλική Στήλη	Καρπός	«Άλλα κατάγματα»	Σύνολο Οστεοπορωτικών Καταγμάτων	Σύνολο Οστεοπορωτικών Ασθενών
	Άνδρες					
50-54	6.969	15.380	10.167	50.406	82.922	17.152.000
55-59	9.647	16.304	17.689	104.264	147.904	15.637.000
60-64	10.599	26.631	**18.414**	88.906	144.551	14.242.000
65-69	13.795	18.965	16.427	87.014	136.200	11.054.000
70-74	20.803	**30.971**	9.351	95.400	156.525	9.967.000
75-79	27.929	26.227	8.296	72.704	135.156	7.459.000
80-84	**36.332**	23.484	7.146	**113.011**	179.974	4.886.000
85-89	28.988	20.298	5.904	88.146	143.336	2.366.000
90-94	10.299	7.969	2.199	31.134	51.602	585.000
95+	3.149	2.640	715	9.604	16.108	143.000
Σύνολο	**168.509**	**188.868**	**96.309**	**740.591**	**1.194.227**	**83.491.000**

Πίν. 1.2 Εκτίμηση του αριθμού των καταγμάτων ανά ηλικιακή ομάδα και τύπο κατάγματος στους άνδρες, στην Ευρωπαϊκή Ένωση των 27 χωρών το 2010. Με πορτοκαλί ανοιχτό χρώμα κελιού απεικονίζεται ανά ηλικιακή ομάδα ο τύπος του κατάγματος με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης, με κόκκινη έντονη γραφή (Bold), απεικονίζεται ανά τύπο κατάγματος η ηλικιακή ομάδα με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης. *(Τροποποιημένο από Hernlund et al, (2013)) [8].*

Ηλικιακές Ομάδες (χρόνια)	Ισχίο	Σπονδυλική Στήλη	Καρπός	«Άλλα κατάγματα»	Σύνολο Οστεοπορωτικών Καταγμάτων	Σύνολο Οστεοπορωτικών Ασθενών
	Γυναίκες					
50-54	5.032	13.290	36.413	41.566	96.301	17.566.000
55-59	8.898	21.978	62.014	69.231	162.121	16.434.000
60-64	14.135	22.222	51.092	51.983	139.432	15.302.000
65-69	22.324	31.422	55.684	85.452	194.882	12.489.000
70-74	41.064	51.355	**69.828**	115.263	277.510	12.217.000
75-79	67.253	53.766	61.136	150.026	332.181	10.335.000
80-84	103.117	**55.247**	61.248	188.015	407.627	8.170.000
85-89	**110.164**	48.304	44.851	**210.095**	413.414	5.184.000
90-94	51.930	21.058	15.967	101.304	190.259	1.632.000
95+	22.891	8.755	6.039	46.370	84.055	587.000
Σύνολο	**446.806**	**327.398**	**464.272**	**1.059.304**	**2.297.780**	**9.906.000**

Πίν. 1.3 Εκτίμηση του αριθμού των καταγμάτων ανά ηλικιακή ομάδα και τύπο κατάγματος στις γυναίκες, στην Ευρωπαϊκή Ένωση των 27 χωρών το 2010. Με πορτοκαλί ανοιχτό χρώμα κελιού απεικονίζεται ανά ηλικιακή ομάδα ο τύπος του κατάγματος με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης, με κόκκινη έντονη γραφή (Bold), απεικονίζεται ανά τύπο κατάγματος η ηλικιακή ομάδα με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης. *(Τροποποιημένο από Hernlund et al, (2013)) [8].*

αφορούσαν τις γυναίκες ήταν διπλάσια συγκριτικά με τα αντίστοιχα κατάγματα των ανδρών [8].

Οι επιπτώσεις των οστεοπορωτικών καταγμάτων αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας. Στις γυναίκες, η μέση ηλικία για κατάγματα τύπου Colles είναι περίπου τα 65 έτη ενώ για κατάγματα ισχίου περίπου τα 80 έτη. Η ηλικία στην οποία τα σπονδυλικά κατάγματα φτάνουν τη μέγιστη τιμή είναι λιγότερο καλά προσδιορισμένη, ωστόσο στις γυναίκες, πιστεύεται ότι είναι μεταξύ 65-80 έτη. Στους άνδρες, πιστεύεται ότι δεν υπάρχει καμία συσχέτιση μεταξύ καταγμάτων αντιβραχίου και ηλικίας, αλλά η συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων του ισχίου αυξάνει εκθετικά μετά την ηλικία των 75 χρόνων. Η συχνότητα εμφάνισης των σπονδυλικών καταγμάτων αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας στους άνδρες, αν και λιγότερο απότομα συγκριτικά με τις γυναίκες. Κατά τις επόμενες 4-5 δεκαετίες σε όλο τον κόσμο, εκτιμάται ότι ο αριθμός των καταγμάτων ισχίου θα αυξηθεί από 1,7 εκατομμύρια το 1990 σε 6,3 εκατομμύρια το 2050 [8,10].

Τα κατάγματα του ισχίου, της Σπονδυλικής Στήλης και του καρπού, έχουν θεωρηθεί η πεμπτουσία των οστεοπορωτικών καταγμάτων. Τα αποτελέσματα σε μεγάλες προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι σχεδόν όλα τα είδη των καταγμάτων αυτών αυξάνονται σε ασθενείς με χαμηλή οστική πυκνότητα και ανεξάρτητα από το είδος του κατάγματος, οι ενήλι-

Ηλικιακές Ομάδες (χρόνια)	Ισχίο	Σπονδυλική Στήλη	Καρπός	«Άλλα κατάγματα»	Σύνολο Οστεοπορωτικών Καταγμάτων	Σύνολο Οστεοπορωτικών Ασθενών
	Άνδρες & Γυναίκες					
50-54	12.001	28.670	46.580	91.972	179.233	34.708.000
55-59	18.545	38.281	**79.703**	173.495	310.024	32.071.000
60-64	24.734	48.854	69.507	140.889	283.982	29.544.000
65-69	36.118	50.387	72.111	172.465	331.081	23.543.000
70-74	61.867	**82.326**	79.179	210.663	434.035	22.184.000
75-79	95.181	79.993	69.432	222.730	467.336	17.794.000
80-84	**139.449**	78.731	68.394	**301.027**	587.601	13.056.000
85-89	139.151	68.602	50.755	298.242	556.750	7.550.000
90-94	62.229	29.027	18.166	132.438	241.860	2.217.000
95+	26.040	11.395	6.754	55.975	100.164	730.000
Σύνολο	**615.316**	**516.266**	**560.581**	**1.799.895**	**3.492.058**	**1.833.970.000**

Πίν. 1.4 Εκτίμηση του αριθμού των καταγμάτων ανά ηλικιακή ομάδα και τύπο κατάγματος σε άνδρες και γυναίκες, στην Ευρωπαϊκή Ένωση των 27 χωρών το 2010. Με πορτοκαλί ανοιχτό χρώμα κελιού απεικονίζεται ανά ηλικιακή ομάδα ο τύπος του κατάγματος με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης, με κόκκινη έντονη γραφή (Bold), απεικονίζεται ανά τύπο κατάγματος η ηλικιακή ομάδα με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης. *(Τροποποιημένο από Hernlund et al, (2013)) [8].*

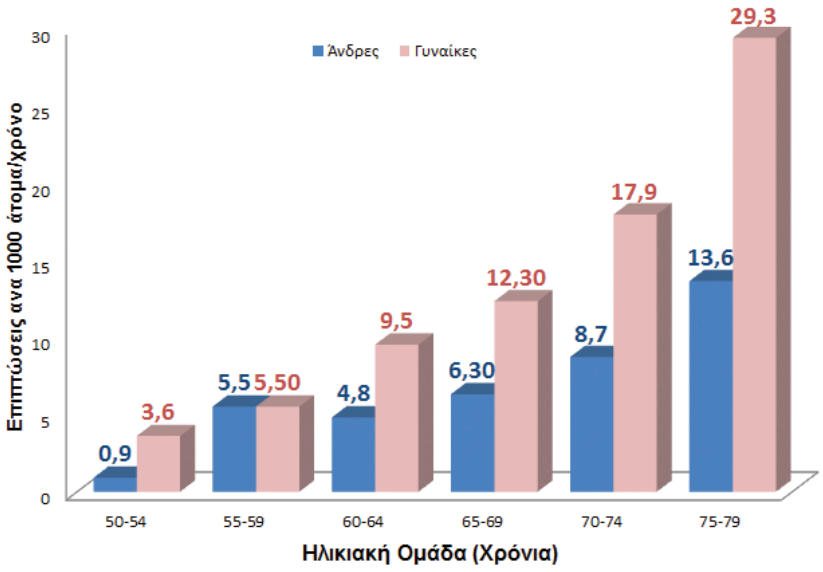
κες που θα υποστούν κάποιο οστεοπορωτικό κάταγμα, έχουν 50-100% περισσότερες πιθανότητες να υποστούν άλλο ένα διαφορετικού τύπου κάταγμα, στη μετέπειτα ζωή τους [12].

1.1.2.1 Επιδημιολογία καταγμάτων ισχίου

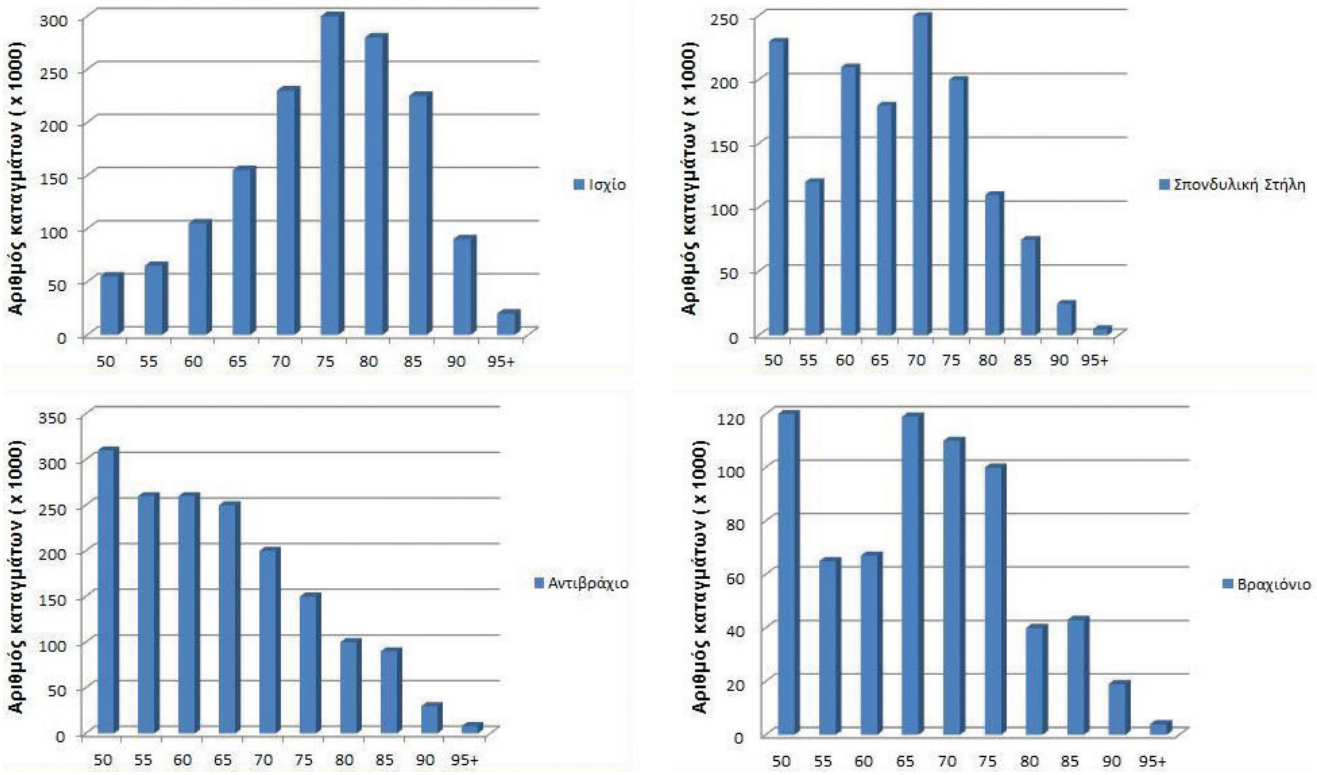
Τα κατάγματα του ισχίου έχουν χαρακτηριστεί ως το διεθνές βαρόμετρο της οστεοπόρωσης, είναι άρρηκτα συνδεδεμένα με τη χαμηλή οστική πυκνότητα, κοστίζουν περισσότερο για να αποκατασταθούν και μπορούν να προκαλέσουν μεγαλύτερη ανικανότητα συγκριτικά με τα υπόλοιπα οστεοπορωτικά κατάγματα. Επιπλέον, σχεδόν πάντα αντιμετωπίζονται στο νοσοκομείο και ως εκ τούτου, είναι πιο εύκολα μετρήσιμα και συγκρίσιμα από χώρα σε χώρα. Τα ποσοστά των καταγμάτων του ισχίου, αυξάνουν εκθετικά με την ηλικία, τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες στις περισσότερες χώρες του κόσμου. Η δραματική αυτή αύξηση του καταγματικού κινδύνου οφείλεται στην ηλικιοεξαρτώμενη BMD στο εγγύς μηριαίο. Οι πτώσεις εξ ιδίου ύψους είναι το πρώτο κατά σειρά αίτιο το οποίο σχετίζεται με το 90% του συνόλου των καταγμάτων ισχίου. Τα κατάγματα του ισχίου στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (Η.Π.Α.) και στην Ευρώπη, προσβάλλουν διπλάσιο αριθμό γυναικών συγκριτικά με τον αντίστοιχο αριθμό καταγμάτων ισχίου που παρατηρείται στους άνδρες, και αυτό λόγω της μεγαλύτερης οστικής απώλειας και του κινδύνου των πτώσεων στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες. Επιπλέον, το προσδόκιμο ζωής των γυναικών είναι μεγαλύτερο συγκριτικά με αυτό των ανδρών, έτσι τα ¾ του συνόλου των καταγμάτων του ισχίου συμβαίνουν στις γυναίκες. Ο κίνδυνος κατάγματος ισχίου από την ηλικία των 50 ετών και άνω, έχει εκτιμηθεί στο 17% για τις λευκές γυναίκες σε σύγκριση με το 6% για τους λευκούς άνδρες των Η.Π.Α. Οι ηλικιωμένοι, είναι η ταχύτερα αναπτυσσόμενη ηλικιακή ομάδα στον κόσμο και ο ετήσιος αριθμός των καταγμάτων του ισχίου θα αυξηθεί σε μεγάλο βαθμό με τη συνεχή γήρανση του πληθυσμού. Στην Ευρώπη, ο αριθμός των ατόμων ηλικίας 65 ετών και άνω αναμένεται να αυξηθεί από περίπου 68 εκατομμύρια το 1990 σε περισσότερο από 133 εκατομμύρια το 2050 (αύξηση μεγαλύτερη του 195%), ενώ στην Ασία ο αριθμός αυτός αναμένεται να αυξηθεί από 145 εκατομμύρια σε 894 εκατομμύρια (αύξηση μεγαλύτερη του 616%). Αυτή και μόνο η δημογραφική αύξηση, θα μπορούσε να προκαλέσει παγκοσμίως, αύξηση του αριθμού των καταγμάτων από 1,7 εκατομμύρια κατάγματα το 1990, σε 6,3 εκατομμύρια κατάγματα το 2050 [8,12].

1.1.2.2 Επιδημιολογία σπονδυλικών καταγμάτων

Συγκριτικά με τα κατάγματα του ισχίου, η επιδημιολογία των καταγμάτων της Σπονδυλικής Στήλης είναι λιγότερο αποσαφηνισμένη. Αυτό, συμβαίνει για δύο λόγους, πρώτον γιατί δεν υπάρχει καθολικά αποδεκτός ορισμός για τα οστεοπορωτικά κατάγματα της Σπονδυλικής Στήλης και δεύτερον επειδή σημαντικός αριθμός αυτών των καταγμάτων διαφεύγουν της κλινικής διάγνωσης. Η επικράτηση των σπονδυλικών καταγμάτων μπορεί να κυμαίνεται έως και 3 φορές (three-fold), ανάλογα με τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό του σπονδυλικού κατάγματος. Μόνο το 1\3 του συνόλου των σπονδυλικών παραμορφώσεων διαγιγνώσκονται σε ακτινογραφίες όταν προσέλθουν για ιατρική φροντίδα και λιγότερο από το 10% αυτών απαιτεί εισαγωγή σε νοσοκομείο. Ακόμα και όταν υπάρχει σπονδυλικό κάταγμα στην ακτινογραφία, συχνά δεν αναφέρεται από τον ακτινολόγο και σπάνια σημειώνεται στα ιατρικά αρχεία του ασθενούς και ζητείται προληπτική θεραπεία. Η συχνότητα των σπονδυλικών καταγμάτων αυξάνεται ραγδαία με την ηλικία και στα δύο



Πίν. 1.5 Οι επιπτώσεις των σπονδυλικών καταγμάτων σε άνδρες και γυναίκες ανά ηλικιακή ομάδα.
(Τροποποιημένο από Cummings & Melton, (2002)) [12].



Πίν. 1.6 Παγκόσμια κατανομή των οστεοπορωτικών καταγμάτων κατά τύπο και ηλικία (σε χιλιάδες/ έτος) το 2000.
(Τροποποιημένο από Johnell & Kanis, (2006)) [1].

φύλα. Μετά τα 60 έτη οι γυναίκες στις Η.Π.Α. και την Ευρώπη, έχουν διπλάσια έως τριπλάσια μεγαλύτερη συχνότητα για σπονδυλικό κάταγμα συγκριτικά με τους άνδρες. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι οι γυναίκες ζουν περισσότερο. Ο κίνδυνος πρόκλησης ενός σπονδυλικού κατάγματος έχει υπολογιστεί στο 16% για τις γυναίκες ενώ στους άνδρες το ποσοστό αυτό κυμαίνεται κάτω του 5%. Δεδομένα από την μελέτη EVOS (European Vertebral Osteoporosis Study), έδειξαν ότι στον ευρωπαϊκό πληθυσμό ο επιπολασμός της νόσου είναι 21% για τις γυναίκες και 12,2% για τους άνδρες ηλικίας 50-

79 χρόνων. Στις Η.Π.Α. τα ποσοστά αυτά κυμαίνονται στα 10,7/1.000 άτομα το χρόνο για τις γυναίκες και 5,7/1.000 το χρόνο για τους άνδρες [8,10,12]. Εκτιμάται ότι το 30% των λευκών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών στις Η.Π.Α., έχουν οστεοπόρωση και μία στις τέσσερεις γυναίκες έχει μια παραμόρφωση στη Σπονδυλική Στήλη. Τα 2/3 των σπονδυλικών καταγμάτων παραμένουν αδιάγνωστα [13].

1.1.2.3 Επιδημιολογία καταγμάτων καρπού

Τα κατάγματα του καρπού είναι 4 φορές πιο συχνά στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες, και παρουσιάζουν σαφείς διαφορές όσον αφορά στη συχνότητα εμφάνισης και στα δύο φύλα. Αυξάνονται γραμμικά από την ηλικία των 40-65 χρόνων και στη συνέχεια σταθεροποιούνται για τις γυναίκες, ενώ για τους άνδρες παραμένει σταθερή από τα 20 έως τα 80 έτη ζωής. Μόνο η μειοψηφία των καταγμάτων καρπού απαιτεί νοσηλεία [10].

1.1.2.4 Επιδημιολογία «άλλων καταγμάτων»

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, τα «άλλα κατάγματα» είναι τα κατάγματα τα οποία σχετίζονται με την οστεοπόρωση, πλην των καταγμάτων ισχίου, καρπού και Σπονδυλικής Στήλης. Τα κατάγματα αυτά συμβάλουν στη συνολική νοσηρότητα η οποία σχετίζεται με την οστεοπόρωση, ωστόσο, επειδή περιλαμβάνουν πλήθος ανατομικών δομών δεν υπάρχει σαφής προσδιορισμός των επιδημιολογικών τους στοιχείων [10].

1.2 Επιπτώσεις οστεοπορωτικών καταγμάτων

Ένα προηγούμενο οστεοπορωτικό κάταγμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ένα μελλοντικό οστεοπορωτικό κάταγμα. Η παρουσία ενός σπονδυλικού κατάγματος συνδέεται 7 έως 10 φορές με την ύπαρξη μεταγενέστερου σπονδυλικού κατάγματος και ο κίνδυνος ενός νέου σπονδυλικού κατάγματος πλησιάζει το 20% τους πρώτους 12 μήνες μετά το πρώτο κάταγμα. Ένα κάταγμα ευπάθειας σε οποιαδήποτε ανατομική θέση, αποτελεί παράγοντα κινδύνου για μετέπειτα οστεοπορωτικό κάταγμα στο ίδιο ή σε διαφορετικό ανατομικό σημείο. Για παράδειγμα, ο κίνδυνος κατάγματος ισχίου αυξάνει 1,4 και 2,7 φορές αντίστοιχα, σε γυναίκες και άνδρες μετά από ένα περιφερικό κάταγμα του αντιβραχίου. Ο κίνδυνος κατάγματος του ισχίου αυξάνει 4 με 5 φορές σε γυναίκες με σπονδυλικά κατάγματα. Οι παρατηρήσεις αυτές τονίζουν τη σημασία ταχείας παρέμβασης σε ασθενείς με οστεοπορωτικό κάταγμα για την πρόληψη άλλων καταγμάτων [10].

Η κλινική σπουδαιότητα της οστεοπόρωσης έγκειται στα κατάγματα που συμβαίνουν ως συνέπεια της αυξανόμενης σκελετικής ευθραυστότητας. Οι αναφορές για τις συνέπειες των οστεοπορωτικών καταγμάτων σε μεγάλο βαθμό αναφέρονται κυρίως στα κατάγματα του ισχίου και αυτό γιατί, ένα πολύ μεγάλο ποσοστό των καταγμάτων αυτών αντιμετωπίζονται στα νοσοκομεία και ως εκ τούτου, αποτελούν μέρος της βάσης δεδομένων και αναλύονται στατιστικά από τα νοσοκομεία αυτά. Τα «άλλα κατάγματα» αντιμετωπίζονται στα ιατρεία και έτσι είναι πιο δύσκολο να ελεγχθούν εντός μιας κοινότητας [8].

1.2.1 Θνησιμότητα σχετιζόμενη με οστεοπορωτικά κατάγματα

Τα οστεοπορωτικά κατάγματα αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας, θνησιμότητας και ανικανότητας σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας [10].

1.2.1.1 Οστεοπορωτικά κατάγματα ισχίου και θνησιμότητα

Η συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων ισχίου, όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, αυξάνεται εκθετικά με την ηλικία τόσο στις γυναίκες, όσο και στους άνδρες, με αναλογία γυναικών-ανδρών 2-5:1 [8,10]. Από τα οστεοπορωτικά κατάγματα, τα κατάγματα του ισχίου έχουν τη μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνησιμότητα καθώς επηρεάζουν χαρακτηριστικά την ευπάθεια των ηλικιωμένων. Στους 6 πρώτους μήνες μετά το κάταγμα, τα ποσοστά θνησιμότητας κυμαίνονται από 12-20% και μόνο μια μειοψηφία των ασθενών που επιβιώνουν μετά το κάταγμα, ανακτούν το πρότερο επίπεδο ανεξαρτησίας τους. Περίπου το 1\3 των χειρουργημένων καταγμάτων ισχίου απαιτεί νοσοκομειακή περίθαλψη. Στις Η.Π.Α., περίπου το 7% όσων επέζησαν έπειτα από ένα οστεοπορωτικό κάταγμα απέκτησαν ένα βαθμό μόνιμης αναπηρίας και το 8% χρήζει μακροχρόνιας νοσηλευτικής φροντίδας στο σπίτι. Περίπου το 40% των λευκών γυναικών και το 13% των λευκών ανδρών στις Η.Π.Α. έχουν τουλάχιστον ένα κάταγμα ευπάθειας μετά την ηλικία των 50 χρόνων. Οι περισσότεροι θάνατοι σημειώνονται κατά τους 6 πρώτους μήνες μετά το κάταγμα του ισχίου. Ένα χρόνο μετά το κάταγμα, καταλήγει το 20% των ασθενών, το 30% αποκτούν μια μόνιμη ανικανότητα, το 40% αδυναμία ανεξάρτητης βάδισης και το 80% αδυναμία να ολοκληρώσει κάποια καθημερινή δραστηριότητα. Επιπλέον, το 27% των ασθενών αυτών εισάγεται σε κάποια γεροντολογική κλινική για πρώτη φορά [1,10,13].

1.2.1.2 Οστεοπορωτικά κατάγματα Σπονδυλικής Στήλης και θνησιμότητα

Όπως τα κατάγματα του ισχίου, έτσι και τα κατάγματα της Σπονδυλικής Στήλης, συνδέονται με αύξηση της θνησιμότητας κυρίως ως αποτέλεσμα συνοσηρότητας. Ωστόσο, σε αντίθεση με τα κατάγματα ισχίου, η θνησιμότητα μετά από ένα κάταγμα Σπονδυλικής Στήλης αυξάνει με την πάροδο του χρόνου μετά το σπονδυλικό αυτό κάταγμα. Σε μια μελέτη από τη βάση δεδομένων του τμήματος Έρευνας Γενικής Ιατρικής του Ηνωμένου Βασιλείου (UK General Practice Research Database), η επιβίωση στις γυναίκες 12 μήνες μετά το κάταγμα ήταν 86,5% και στην πενταετία μετά από αυτό το, ποσοστό κυμαινόταν στο 56,5% [1,10].

Το 2010, ο αριθμός των θανάτων που αιτιολογι-

κά σχετιζόταν με οστεοπορωτικά κατάγματα εκτιμήθηκε περίπου στις 43.000. Το 50% των θανάτων που σχετίζονταν με κατάγματα σε γυναίκες οφειλόταν σε κατάγματα ισχίου, το 28% σε κάταγμα Σπονδυλικής Στήλης και το 22% σε «άλλα κατάγματα». Αντίστοιχα, τα ποσοστά θνησιμότητας μετά από ένα οστεοπορωτικό κάταγμα για τους άνδρες ήταν 47%, 39% και 14% για το ισχίο, τη Σπονδυλική Στήλη και τα «άλλα κατάγματα» [8].

Συμπερασματικά, η οστεοπόρωση πλήττει μεγάλο ποσοστό του παγκόσμιου πληθυσμού. Κατάγματα σχετιζόμενα με την οστεοπόρωση, ανάλογα με την πληγείσα ηλικιακή ομάδα, το φύλο αλλά και την ανατομική δομή η οποία έχει υποστεί το κάταγμα, οδηγούν σε ανικανότητα τέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων, απώλεια της ποιότητας ζωής είτε ακόμη σε θάνατο τους οστεοπορωτικούς ασθενείς. Για το λόγο αυτό, πλήθος θεραπευτικών παρεμβάσεων έχει προταθεί για την πρόληψη και την αποκατάσταση της οστεοπόρωσης.

2. Θεραπευτικές παρεμβάσεις στην οστεοπόρωση

Πολλές παρεμβάσεις έχουν προταθεί για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης τόσο στην πρόληψη, όσο και στη θεραπεία. Οι παρεμβάσεις αυτές αφορούν σε ακτινολογική, φαρμακολογική, χειρουργική και φυσικοθεραπευτική προσέγγιση. Η ύπαρξη διεπιστημονικής ομάδας για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης είναι επιβεβλημένη όπως επισημαίνεται από τους Dionyssiotis και συν. (2014) [14].

Οι φυσικοθεραπευτές, αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της διεπιστημονικής ομάδας για τη θεραπεία οστεοπορωτικών ασθενών [4]. Στόχος της παρούσας εργασίας, όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, δεν είναι να παρουσιάσει αναλυτικά τα προγράμματα φυσικοθεραπείας τα οποία στοχεύουν στην πρόληψη και αποκατάσταση ασθενών με οστεοπόρωση, αλλά να αναδείξει τη συνεισφορά τους στην παθολογία της οστεοπόρωσης. Παρακάτω, γίνεται αδρή αναφορά των τεχνικών αυτών, καθώς και των αρχών που διέπουν τη φυσικοθεραπευτική προσέγγιση της οστεοπόρωσης.

2.1 Φυσικοθεραπευτική αξιολόγηση στην οστεοπόρωση

Μια πλήρης υποκειμενική και αντικειμενική φυσικοθεραπευτική αξιολόγηση, όπως τονίζεται από τον Bennell και συν. (2000) [4], είναι απαραίτητη. Η επιλογή των κατάλληλων εργαλείων, ερωτήσεων και διαδικασιών εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως η ηλικία του ασθενούς, η σοβαρότητα της κατάστασης, τα αποτελέσματα της DXA καθώς και από την ύπαρξη συνοσηροτήτων. Υπάρχει ένας αριθμός αξιόπιστων και τεκμηριωμένων εργαλείων μέτρησης που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ακριβέστερη εκτίμηση των αναγκών του οστεοπορωτικού ασθενούς. Τα εργαλεία αξιολόγησης προκειμένου να επιτευχθεί εξατομικευμένο πρόγραμμα αποκατάστασης, περιλαμβάνουν:

- την αξιολόγηση της στάσης του σώματος και του εύρους τροχιάς κίνησης των αρθρώσεων [4],
- τη μυϊκή δύναμη και αντοχή [4,5],
- την αεροβική ικανότητα [4,15,16],
- την ισορροπία [6,17],
- τον πόνο και τη λειτουργικότητα [18-20].

2.1.1 Φυσικοθεραπευτική αξιολόγηση της στάσης του σώματος και του εύρους των κινήσεων στην οστεοπόρωση

Για την αξιολόγηση της στάσης του σώματος θα πρέπει αρχικά να καταγράφεται το ύψος, ιδιαίτερα στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση αλλά και στους ηλικιωμένους άνδρες. Η σοβαρότητα της αυχενικής και της θωρακικής παραμόρφωσης μπορεί να εκτιμηθεί με τη μέτρηση της απόστασης τοίχου - ινίου από όρθια θέση, με το εύρος ανύψωσης των ώμων, τις στροφές του αυχένα και την τοποθέτηση του χεριού πίσω από το κεφάλι ή την πλάτη. Ένα κυφόμετρο ή ένας ελαστικός χάρακας είναι μια απλή, αξιόπιστη και οικονομικά συμφέρουσα εναλλακτική λύση, αντί της μέτρησης της αυχενικής ή θωρακικής παραμόρφωσης με τη χρήση απλών ακτινογραφιών [4].

2.1.2 Φυσικοθεραπευτική αξιολόγηση της μυϊκής δύναμης και αντοχής στην οστεοπόρωση

Διάφορα είδη μυϊκών συσπάσεων (ισομετρική, ισοτονική, ισοκινητική) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της δύναμης. Η αξιολόγηση της μυϊκής δύναμης περιλαμβάνει τη μέτρηση μιας μέγιστης επανάληψης, 1 RM, (1 Repetition Maximum) ή 3 RM, η οποία ορίζεται ως το μέγιστο βάρος το οποίο μπορεί να σηκώσει ένα άτομο 1 ή 3 φορές αντίστοιχα. Ωστόσο, η τεχνική αυτή μπορεί να είναι ακατάλληλη για οστεοπορωτικούς ασθενείς, οπότε πρέπει να γίνει μια αναπροσαρμογή του μοχλοβραχίονα δύναμης και αντίστασης. Η αξιολόγηση της μυϊκής δύναμης πραγματοποιείται χρησιμοποιώντας ένα δυναμόμετρο χειρός, ενώ για την αντοχή χρησιμοποιούνται λειτουργικές δοκιμασίες όπως το Timed Up and Go Test, το οποίο μπορεί να μας δώσει χρήσιμες πληροφορίες για τη δύναμη των κάτω άκρων [4,5].

2.1.3 Φυσικοθεραπευτική αξιολόγηση της αεροβικής ικανότητας

Μια υπομέγιστη δοκιμασία προοδευτικής άσκησης χρησιμοποιώντας ένα κυλιόμενο διάδρομο ή ένα κυκλοεργόμετρο χειρός μπορεί να παρέχει μια εκτίμηση της αερόβιας ικανότητας σε ηλικιωμένους ασθενείς με οστεοπόρωση. Απλές δοκιμασίες οι οποίες απαιτούν ελάχιστο εξοπλισμό, όπως η εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης (6 Minutes Walking Test) και το προσαρμοσμένο Shuttle Walk Test είναι κατάλληλα εργαλεία αξιολόγησης της αεροβικής ικανότητας [4,15,16].

Αξιολόγηση		Αποκατάσταση	
Περιγραφή	**Μέσο Αξιολόγησης**	**Περιγραφή**	**Μέσο Αποκατάστασης**
Στάσης Σώματος & Εύρος Κινήσεων	• Απόσταση τοίχου-ινίου, • Εύρος τροχιάς ανύψωσης ώμων, • Στροφές Αυχενικής Μοίρας Σπονδυλικής Στήλης, • Κυφόμετρο ή Ελαστικός Χάρακας	**Ασκήσεις Φόρτισης Οστών & Μυϊκή Ενδυνάμωση**	• Βάδιση, • Τρέξιμο σε ελεγχόμενο περιβάλλον, • Ασκήσεις ενδυνάμωσης σε κλειστή-ανοιχτή κινητική αλυσίδα
Μυϊκής Δύναμης, Αντοχής & Αεροβικής Ικανότητας	• 1 ή 3 RM • Δυναμόμετρο Χειρός • Time Up and Go Test • Κυκλοεργόμετρο χεριών ή/και ποδιών • 6 Minutes Walking Test • Shuttle Walk Test	**Βελτίωση στάσης & Ελαστικότητας**	• Ενδυνάμωση κοιλιακών – Ραχιαίων, • Ενδυνάμωση αυχενικών μυών, • Ασκήσεις McKenzie, • Χρήση taping
Ισορροπίας	• Ανοιχτά/κλειστά μάτια σε σταθερή/ ασταθή επιφάνεια • Δοκιμασία σκαλοπατιού • Λειτουργική προσέγγιση αντικειμένου	**Τεχνικές Ανακούφισης Πόνου**	• Μάλαξη (ήπια), • Ηλεκτροθεραπεία: TENS, παρεμβαλλόμενα ρεύματα και διαθερμία βραχέων κυμάτων • Ήπιες διατάσεις (Προστατευτικός Μυϊκός Σπασμός), • Μέτριας έντασης ασκήσεις για 30' 3-4 φορές ανά εβδομάδα (Μετεγχειρητικός πόνος), • Ειδικές Τεχνικές Κινητοποίησης
Πόνου& Λειτουργικότητας	• Time Up and Go Test • Ερωτηματολόγια αυτοαναφοράς όπως:Osteoporotic Functional Disability Questionnaire και το Quality of Life Questionnaire of European Foundation of Osteoporosis (QUYALEFFO) • SF-36 • Visual Analog Scale (VAS) • Ερωτηματολόγιο Πόνου McGill	**Εκπαίδευση και Επανεκπαίδευση του Ασθενούς.**	• Λειτουργική επανεκπαίδευση βάδισης & σκαλοπατιού, • Επανεκπαίδευση καθημερινών δραστηριοτήτων σε ορθά εμβιομηχανικά πρότυπα, • Χρήση ενημερωτικού υλικού από την Οργάνωση Οστεοπόρωσης (Osteoporosis Organization)

Πίν. 2.1 Ενδεικτικές μέθοδοι και τεχνικές αξιολόγησης και αποκατάστασης ασθενών με οστεοπόρωση.

2.1.4 Φυσικοθεραπευτική αξιολόγηση της ισορροπίας

Συμφωνά με τους Waters και συν. (2010) [6] καθώς επίσης και τον Cook (2002) [17], ανάλογα με το επίπεδο λειτουργικής ικανότητας του ασθενούς, έγκυρα και αξιόπιστα εργαλεία μέτρησης περιλαμβάνουν:

i. Αλληλεπίδραση ιδιοδεκτικότητας-ισορροπίας, όπου αξιολογείται η μεγαλύτερη διάρκεια στην οποία το άτομο μπορεί να ισορροπήσει υπό διαφορετικές συνθήκες (ανοιχτά ή κλειστά μάτια, σε σταθερή ή ασταθή επιφάνεια).
ii. Η δοκιμασία του σκαλοπατιού, όπου αξιολογείται πόσες φορές μπορεί να τοποθετήσει ο εξεταζόμενος το πόδι του πάνω σε ένα σκαλοπάτι ύψους 7,5-15 cm εντός 15 sec.
iii. Η λειτουργική προσέγγιση, στην οποία εξετάζεται η μέγιστη απόσταση στην οποία μπορεί να τοποθετήσει ο ασθενής το χέρι του (τεντωμένο) από την όρθια θέση προς τα εμπρός ή προς τα πίσω χωρίς να χάσει την ισορροπία του.

2.1.5 Φυσικοθεραπευτική αξιολόγηση του πόνου και της λειτουργικότητας

Ιστορικό οστεοπορωτικού κατάγματος σε οποιαδήποτε ανατομική δομή συνδέεται με διπλασιασμό του κινδύνου για σωματικό ή λειτουργικό περιορισμό [4]. Απλές δοκιμασίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε κλινικό περιβάλλον για την αξιολόγηση της ανικανότητας ή της αναπηρίας όπως το Time Up and Go Test. Ερωτηματολόγια αυτοαναφοράς, μπορούν να παρέχουν χρήσιμες πρόσθετες πληροφορίες, ιδιαίτερα σε άτομα με σοβαρή οστεοπόρωση.

Το Osteoporotic Functional Disability Questionnaire και το Quality of Life Questionnaire of European Foundation of Osteoporosis (QUALEFFO) είναι δύο έγκυρα και αξιόπιστα ερωτηματολόγια για συγκεκριμένες ασθένειες και αφορούν μεταξύ άλλων ασθενείς με πόνο στην πλάτη λόγω συμπιεστικών σπονδυλικών καταγμάτων. Επιπλέον, υπάρχουν και τα ερωτηματολόγια τα οποία αξιολογούν την υγεία σχετιζόμενη με την ποιότητα ζωής όπως το SF-36, επιτρέποντας τη σύγκριση των επιπτώσεων της νόσου με την εκάστοτε παρέμβαση [18-20].

Ο πόνος μπορεί να αξιολογηθεί μεταξύ άλλων με τη χρήση της οπτικής αναλογικής κλίμακας (Visual Analog Scale, VAS) [21] και του ερωτηματολογίου πόνου McGill [22].

2.2 Φυσικοθεραπευτική αποκατάσταση στην οστεοπόρωση

Η φυσικοθεραπευτική αποκατάσταση όπως τονίζεται από τους Bennel και συν. (2000) [4] ποικίλλει ανάλογα με τα ευρήματα από την φυσικοθεραπευτική αξιολόγηση, τα αποτελέσματα της DXA, καθώς και το επίπεδο λειτουργικής ικανότητας του ασθενούς. Οι στόχοι της φυσικοθεραπείας θα πρέπει να καθοριστούν με σαφήνεια, έτσι ώστε να αποβλέπουν στη δημιουργία ενός εξατομικευμένου προγράμματος βάσει των αναγκών του εκάστοτε ασθενούς. Τα προγράμματα φυσικοθεραπευτικής παρέμβασης περιλαμβάνουν:

i. Ασκήσεις φόρτισης οστών και μυϊκή ενδυνάμωση [23-25],
ii. ασκήσεις βελτίωσης στάσης και ελαστικότητας [4] και
iii. τεχνικές ανακούφισης από τον πόνο [4,26].

2.2.1 Φυσικοθεραπευτική αποκατάσταση με ασκήσεις φόρτισης οστών και μυϊκή ενδυνάμωση

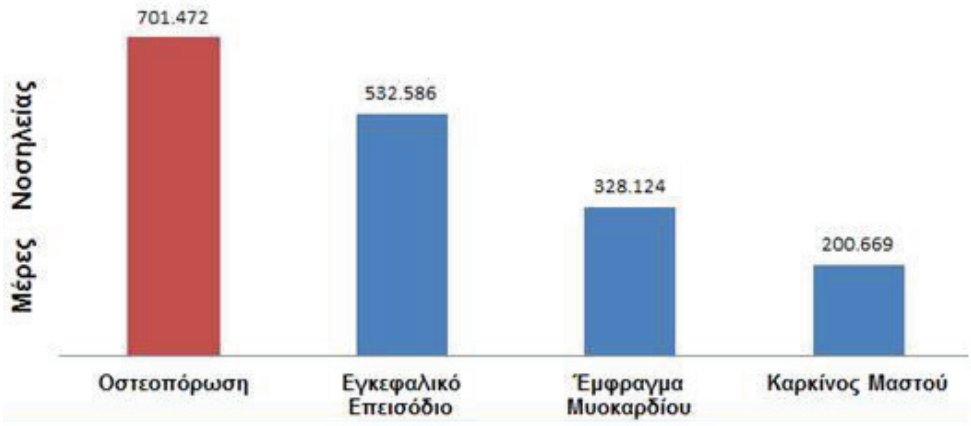
Ενώ η άσκηση θα πρέπει να απευθύνεται στη βελτίωση ή τη διατήρηση της οστικής πυκνότητας, στα οστεοπορωτικά άτομα η άσκηση αφορά στη φόρτιση των οστών για την πρόληψη των πτώσεων και τη βελτίωση της λειτουργικότητας. Επιπλέον, σε ασθενείς στους οποίους έχει προηγηθεί χειρουργική αποκατάσταση, θα πρέπει να επανεκπαιδευτεί τόσο η βάδιση όσο και η λειτουργικότητα, η κινητοποίηση θα πρέπει να είναι άμεση και τόσο η φόρτιση όσο και η αύξηση του εύρους της κίνησης θα πρέπει να γίνονται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του θεράποντα ιατρού [24]. Πολλές μελέτες έχουν αναφερθεί στα πλεονεκτήματα της άσκησης στην οστεοπόρωση, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου των πτώσεων και της αποκατάστασης των καταγμάτων. Οι άρσεις βάρους και οι ασκήσεις μυϊκής ενδυνάμωσης, συνιστώνται τόσο για την πρόληψη της οστεοπόρωσης όσο και για την αποκατάσταση των συνεπειών αυτής [25]. Σε μια πολύ πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση των Howe και συν. (2011) [27], βρέθηκε μικρή αλλά σημαντική συσχέτιση της επίδρασης της άσκησης στη μείωση της οστικής απώλειας αλλά και στη μείωση του καταγματικού κινδύνου. Πιο συγκεκριμένα, οι ασκήσεις ενδυνάμωσης χωρίς πρόσθετο βάρος (ασκήσεις με την επίδραση μόνο της βαρύτητας, διαβάθμισης 3 στην κλίμακα της Οξφόρδης) [23], για τα κάτω άκρα ήταν η πιο αποτελεσματική άσκηση για την αύξηση της οστικής πυκνότητας στον αυχένα του μηριαίου. Επιπλέον, φάνηκε ότι συνδυαστικά προγράμματα ενδυνάμωσης ήταν πιο αποτελεσματικά για τη σπονδυλική στήλη [23].

2.2.2 Φυσικοθεραπευτική αποκατάσταση για τη βελτίωση της στάσης και της ελαστικότητας

Σε ασθενείς με οστεοπόρωση, η θεραπεία θα πρέπει να στοχεύει στην ελαχιστοποίηση των καμπτικών φορτίων της σπονδυλικής στήλης, τη βελτίωση της στάσης και την έκπτυξη του θωρακικού κλωβού. Η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας, σχετίζεται με μείωση του κινδύνου παραμόρφωσης της σπονδυλικής στήλης. Ασκήσεις επανεκπαίδευσης της στάσης και δυναμική σταθεροποίηση του κορμού και των άκρων, είναι ιδιαίτερα σημαντικές για την εξομάλυνση των μηχανικών δυνάμεων. Η ενδυνάμωση των ραχιαίων μυών έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με μείωση του κινδύνου θωρακικής κύφωσης. Διάφορες τεχνικές έχουν προταθεί για την αναχαίτιση του κυφωτικού προτύπου, όπως για παράδειγμα η στήριξη στους αγώνες από πρηνή κατάκλιση και η χρήση tapping. Στο σύνολό τους οι τεχνικές αυτές, στοχεύουν στη διατήρηση της στάσης του σώματος και στην ανακούφιση από τον πόνο [4].

2.2.3 Φυσικοθεραπευτική αποκατάσταση με τεχνικές ανακούφισης πόνου

Η άσκηση έχει φανεί ότι μειώνει τον πόνο στην πλάτη και βελτιώνει την ψυχική ευεξία των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με οστεοπενία ή εγκατεστημένη οστεοπόρωση. Η υδροθεραπεία, μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα λόγω της επίδρασης της θερμότητας και της αποφόρτισης των αρθρώσεων και είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την οικοδόμηση εμπιστοσύνης του ασθενούς πριν την έναρξη ενός προγράμματος αποκατάστασης έξω από το νερό. Άλλες τεχνικές που χρησιμοποιούνται στην καθ' ημέρα κλινική πρακτική είναι η ήπια μάλαξη των ιστών, η χρήση ηλεκτροθεραπείας (TENS), τα παρεμβαλλόμενα ρεύματα και η διαθερμία βραχέων κυμάτων. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι τόσο οι ήπιες διατάσεις, όσο και οι μέτριας έντασης ασκήσεις για 30min 3-4 φορές την εβδομάδα για ένα μήνα βοηθούν στη μείωση του πόνου από μυϊκό σπασμό και του μετεγχειρητικού πόνου αντίστοιχα. Ειδικές τεχνικές κινητοποίησης χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση από τον πόνο, ωστόσο η εφαρμογή τους θα πρέπει να γίνεται με προσοχή για να αποφευχθούν ανεπιθύμητα αποτελέσματα [4,26].



Πίν. 2.2 Εκτιμώμενες μέρες Νοσηλείας για την Οστεοπόρωση, το Εγκεφαλικό Επεισόδιο, το Έμφραγμα του Μυοκαρδίου και του Καρκίνου του Μαστού. *(Τροποποιημένο από Lippuner et al, (1997))[3].*

2.2.4 Φυσικοθεραπευτική εκπαίδευση και επανεκπαίδευση του ασθενούς

Στόχος κάθε προγράμματος φυσικοθεραπευτικής παρέμβασης είναι να υιοθετήσει στον ασθενή την άσκηση ως τρόπο ζωής, να ανεξαρτητοποιηθεί και να επανενταχθεί στο κοινωνικό σύνολο, φτάνοντας, όπου αυτό είναι εφικτό, στο προ τραυματισμού επίπεδο λειτουργικής ικανότητας. Σε πολλές περιπτώσεις οι ασθενείς μπορεί να είναι ανήσυχοι και για αυτό το λόγο θα πρέπει να δοθούν σαφείς συμβουλές/οδηγίες για την ασφαλή εκτέλεση καθημερινών δραστηριοτήτων. Η παροχή εκπαιδευτικού υλικού έχει αποδειχθεί ότι άλλαξε τη συμπεριφορά σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Οι φυσικοθεραπευτές θα πρέπει διαρκώς να αναβαθμίζουν/ανανεώνουν τις γνώσεις τους στο κομμάτι της οστεοπόρωσης, σε αυτό βοηθάει μεταξύ άλλων και η Οργάνωση Οστεοπόρωσης (Osteoporosis Organization) η οποία εδρεύει σε πολλές χώρες και παρέχει μια σειρά από χρήσιμες υπηρεσίες και πόρους [28].

2.3 Οικονομικό κόστος οστεοπόρωσης

Η οστεοπόρωση καταναλώνει ένα μεγάλο μέρος του προϋπολογισμού υγειονομικής περίθαλψης. Συγκεκριμένα, κατάγματα σχετιζόμενα με την οστεοπόρωση, οδηγούν σε περισσότερες μέρες νοσηλείας από το σακχαρώδη διαβήτη, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το εγκεφαλικό, ή και τον καρκίνο του μαστού [3]. Ωστόσο, το μείζον πρόβλημα το οποίο προκαλεί, είναι η απώλεια ποιότητας ζωής ή ακόμη και απώλεια της ίδιας της ζωής ατόμων τα οποία υπό διαφορετικές συνθήκες θα ήταν εξαιρετικά υγιή [3] (Πίνακας 2.2). Το οικονομικό κόστος των οστεοπορωτικών καταγμάτων περιλαμβάνει το άμεσο κόστος νοσηλείας και της μετέπειτα παρακολούθησης και το έμμεσο κόστος που οφείλεται στις επιπτώσεις των καταγμάτων στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής συμπεριλαμβανομένων των ημερών της εργασίας [10].

Οι δαπάνες και οι επιπτώσεις για την υγεία, οι οποίες σχετίζονται με οστεοπορωτικά κατάγματα συλλέγονται βάσει: (1) του χρόνου περίθαλψης και του αριθμού των εισαγωγών σε νοσηλευτικό ίδρυμα, (2) την εξωνοσοκομειακή περίθαλψη, η οποία περιλαμβάνει, τον αριθμό των επισκέψεων στο νοσοκομείο, καθώς επίσης τις επισκέψεις σε κέντρα φυσικοθεραπείας, εργοθεραπείας και κατ' οίκον νοσηλεία, αλλά και τον αριθμό των πράξεων που βασίζονται στα εξωτερικά ιατρεία νοσοκομείων και τις ακτινολογικές εξετάσεις, (3) τις κοινωνικές υπηρεσίες, (4) τη φροντίδα από μη εξειδικευμένο προσωπικό όπως για παράδειγμα συγγενείς, (5) τις μεταφορές ασθενών, (6) τη φαρμακευτική αγωγή, (7) τις έμμεσες δαπάνες, όπως για παράδειγμα δαπάνες για αναρρωτική άδεια με αποδοχές και τέλος, (8) την ποιότητα ζωής των ασθενών [29].

Όλες αυτές οι δαπάνες επιφέρουν ένα τεράστιο οικονομικό βάρος για την υγειονομική περίθαλψη και τις κοινωνικές υπηρεσίες. Στις Η.Π.Α., το άμεσο κόστος των οστεοπορωτικών καταγμάτων υπολογίζεται σε περίπου 18 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως, ενώ στην Ευρώπη το ποσό αυτό ανέρχεται στα 36 δισεκατομμύρια ευρώ ετησίως. Τα ποσά αυτά, αναμένεται να διπλασιαστούν μέχρι το 2050 [10].

Από τα ανωτέρω, γίνεται αντιληπτό ότι η συνεισφορά της φυσικοθεραπείας στην πρόληψη και την αποκατάσταση είναι καταλυτικής σημασίας. Όμως, τόσο τα προληπτικά μέτρα όσο και τα μέτρα αποκατάστασης, στο σύνολό τους, κοστίζουν. Συνεπώς, μελέτες κόστους - αποτελεσματικότητας των διαφόρων παρεμβάσεων πρέπει να τεκμηριώνονται [7]. Ως εκ τούτου, κρίνεται επιτακτικό το αίτημα διερεύνησης του οικονομικού κόστους των προγραμμάτων φυσικοθεραπείας οστεοπορωτικών ασθενών και η συσχέτιση του κόστους και της αποτελεσματικότητας αυτών.

Όροι (Terms)	Λέξεις Κλειδιά
Νόσο (Disease)	• osteoporosis, • osteopenia, • osteoporotic fracture
Οικονομικοί Οροί (Economic)	• cost, • economic burden, • cost of illness, • burden of illness

Πίν. 3.1 Ομάδες όρων που χρησιμοποιήθηκαν για τη Συστηματική Ανασκόπηση του οικονομικού κόστους προγραμμάτων φυσικοθεραπείας οστεοπορωτικών ασθενών.

PubMed
#1,"Search ((osteoporosis[Title/Abstract]) OR osteopenia[Title/Abstract]) OR osteoporotic fracture[Title/Abstract]",55327
#2,"Search (((cost[Title/Abstract]) OR economic burden[Title/Abstract]) OR cost of illness[Title/Abstract]) OR burden of illness[Title/Abstract]",281183
#3,"Search ((((osteoporosis[Title/Abstract]) OR osteopenia[Title/Abstract]) OR osteoporotic fracture[Title/Abstract])) AND ((((cost[Title/Abstract]) OR economic burden[Title/Abstract]) OR cost of illness[Title/Abstract]) OR burden of illness[Title/Abstract])",**1476**
Cochrane
#1, "osteoporosis":ti,ab,kw or "osteopenia":ti,ab,kw or osteoporotic fracture:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 6186
#2, "cost":ti,ab,kw or economic burden:ti,ab,kw or cost of illness:ti,ab,kw or burden of illness:ti,ab,kw (Word variations have been searched)45801
#3, #1 and #2 **369**

Πίν. 3.2 Αλγόριθμος Συστηματικής Ανασκόπησης οικονομικού κόστους προγραμμάτων φυσικοθεραπείας οστεοπορωτικών ασθενών.

3. Οικονομικό κόστος προγραμμάτων φυσικοθεραπείας οστεοπορωτικών ασθενών

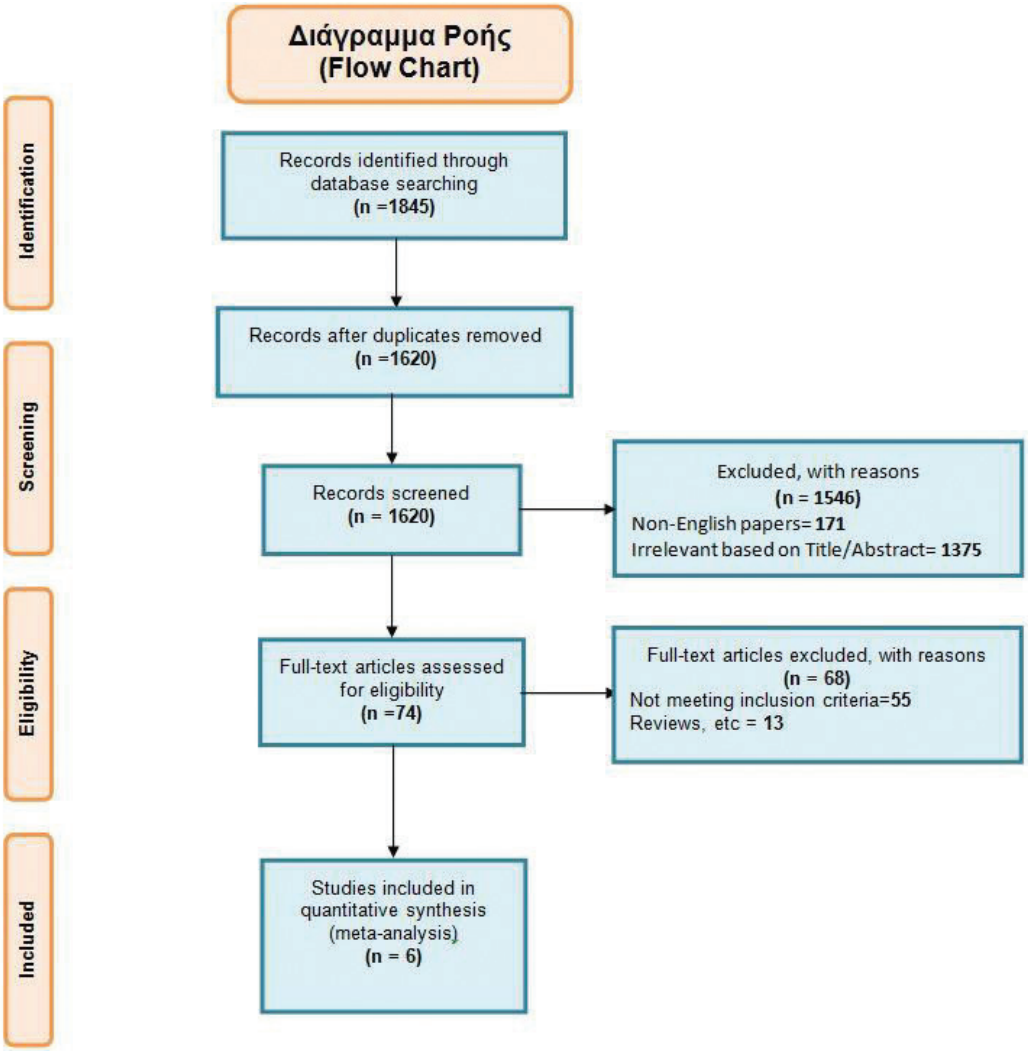
3.1 Μεθοδολογία- Στρατηγική Αναζήτησης

Η συστηματική αυτή ανασκόπηση διεξήχθη σύμφωνα με τις αρχές του Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)[30,31].

Προκειμένου να εντοπιστούν όλες οι μελέτες κόστους, η συλλογή των δεδομένων βασίστηκε στην αναζήτηση επιστημονικών άρθρων της διεθνούς αρθρογραφίας στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων «MEDLINE/PubMed» και «Cochrane Database», χωρίς χρονικό περιορισμό για την ημερομηνία δημοσίευσης. Η αναζήτηση διεξήχθη την Παρασκευή 14 Αυγούστου 2015, ώρα Ελλάδας 2:40 π.μ., με την χρήση όλων των πιθανών συνδυασμών από τις ακόλουθες δύο ομάδες όρων όπως φαίνεται στον πίνακα που προηγείται (Πίνακας 3.1).

Οι μελέτες επιλέχθηκαν για την εισαγωγή στην ανασκόπηση βάσει Τίτλου/Περίληψης (Title/Abstract) εάν ήταν: cost, economic burden ,cost of illness, burden of illness, και αφορούσαν μεταξύ άλλων το κόστος προγραμμάτων φυσικοθεραπείας οστεοπορωτικών ασθενών. Επιπλέον, θα έπρεπε να είναι δημοσιευμένες ως ολόκληρα άρθρα (full papers) στην αγγλική γλώσσα. Μελέτες οι οποίες δεν ήταν στην αγγλική γλώσσα, ήταν βιβλία, περιλήψεις και στα αποτελέσματά τους δεν εμφάνιζαν αριθμητικά κόστη για τις φυσικοθεραπευτικές παρεμβάσεις για την οστεοπόρωση ή ήταν μελέτες οικονομικής αξιολόγησης (Cost-effectiveness, Cost-Benefit, Cost-Minimization και Cost-Utility studies), αποκλείστηκαν από την ανασκόπηση. Ο αλγόριθμος της συστηματικής ανασκόπησης παρουσιάζεται αναλυτικά στον Πίνακα 3.2.

Η διαδικασία επιλογής μελετών περιελάμβανε 3 στάδια. Στο 1ο στάδιο, αποτελέσματα από την ηλεκτρονική αναζήτηση εισήχθηκαν στο πρόγραμμα Endnote X6 Library (Thomson Reuters, CA, USA). Στην αρχική αναζήτηση της αρθρογραφίας εντοπίστηκαν 1845 μελέτες για την αξιολόγηση.



Πίν. 3.3 Διάγραμμα Ροής της Συστηματικής Ανασκόπησης οικονομικού κόστους προγραμμάτων φυσικοθεραπείας οστεοπορωτικών ασθενών.

Στο 2ο στάδιο, αφού αφαιρέθηκαν οι διπλές αναφορές (duplicates), έμειναν 1620 μελέτες για αξιολόγηση. Στο 3ο στάδιο, από τις 1620 αυτές μελέτες, αφού εξαιρέθηκαν οι 171 διότι η γλώσσα γραφής τους ήταν διαφορετική της αγγλικής (Non English papers) και οι 1375 διότι δεν ήταν σχετικές βάσει τίτλου, περίληψης και λέξεων κλειδιά (Irrelevant based on title, abstract and key words), έμειναν 74 μελέτες (πλήρη άρθρα, full papers). Από τις 74 αυτές μελέτες, αφαιρέθηκαν οι 68 γιατί δεν πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής ή ήταν ανασκοπήσεις, περιλήψεις κλινικές δοκιμές; κ.λπ. Τελικά, 6 μελέτες επιλέχθηκαν να αξιολογηθούν για την παρούσα συστηματική ανασκόπηση. Λεπτομέρειες για τη στρατηγική αναζήτησης της αρθρογραφίας απεικονίζονται στο διάγραμμα ροής της συστηματικής ανασκόπησης (Πίνακας 3.3).

3.2 Ανάλυση άρθρων συστηματικής ανασκόπησης

Από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση, 6 μελέτες φάνηκε να αξιολογούν το οικονομικό κόστος των ασθενών με οστεοπόρωση, συμπεριλαμβανομένου του κόστους της φυσικοθεραπείας. Ήταν μελέτες οι οποίες πραγματοποιήθηκαν στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (Η.Π.Α.) [32], το Βέλγιο [33], τη Γερμανία [34], την Αυστρία [35], την Ολλανδία [36] και την Κίνα [37], δημοσιευμένες μεταξύ του 1988 και του 2014. Οι μελέτες αυτές, αφορούσαν οικονομική επιβάρυνση της κοινωνίας (ασθενείς), των ασφαλιστικών εταιριών και του Εθνικού Συστήματος Υγείας. Η πλειοψηφία των μελετών εξέταζε τόσο το άμεσο όσο και το έμμεσο κόστος της οστεοπόρωσης [33,35-37] και μόνο δύο μελέτες εξέταζαν μόνο το άμεσο κόστος αυτής [32,34]. Επιπλέον, η περίοδος κοστολόγησης ήταν για ένα χρόνο μετά το κάταγμα [35-37], 6 μήνες μετά από αυτό [33] ή δεν αναφερόταν [32,34]. Αναλυτική αναφορά του περιεχομένου των άρθρων παρουσιάζεται στον Πίνακα 3.4 που ακολουθεί.

Αναλυτικότερα, ο Πίνακας 3.5, παρουσιάζει τις εκτιμήσεις κόστους ανά είδος θεραπευτικής παρέμβασης σε οστεοπορωτικές γυναίκες άνω των 45 ετών στις Η.Π.Α. το 1986. Στην παρούσα μελέτη,

Συγγραφέας (Χρονολογία)	Χώρα	Δείγμα (N)	Περίοδος Κοστολόγησης	Οικονομική Επιβάρυνση (Perspective)	Έτος Κοστολόγησης (Νόμισμα)	Κόστος		Συνολικό Κόστος
						Άμεσο	Έμμεσο	
Phillips et al (1988)	Η.Π.Α	Γυναίκες άνω των 45 ετών	✖	Ασφαλιστικό Σύστημα	1986 (US Dollars [a],$)	✓	✖	5,2 [b] $
Rabenda et al (2006)	Βέλγιο	Άνδρες & Γυναίκες (N:329)	Για 6 Μήνες μετά το Κάταγμα	Κοινωνία (Ασθενείς) & Ασφαλιστικές Εταιρίες	2004 (Euros,€)	✓	✓	80,9€ (ασθενής/Μήνα)
Haussler et al (2007)	Γερμανία	Άνδρες & Γυναίκες άνω των 50 ετών Νανδρών:1.321.672 Νγυναικών:6.482.086 Νσύνολο: 7.803.758, (25.8% Συνολικού πληθυσμού)	✖	Εθνικό Σύστημα Υγείας & Ασφαλιστικό Σύστημα Νοσηλευτικής Φροντίδας	2003 (Euros,€))	✓	✖	5,4 [b]€
Dimai et al (2012)	Αυστρία	Νανδρών: 51.721 Νγυναικών: 68.190 Νσύνολο: 119.911	Ένα χρόνο μετά το κάταγμα	Κοινωνία (Ασθενείς)	2008 (Euros,€)	✓	✓	685,6 [c] €
Eekman et al (2014)	Ολλανδία	N: 116 Γυναίκες άνω των 50 ετών	Ένα χρόνο μετά το κάταγμα	Κοινωνία (Ασθενείς)	2008(Euros,€))	✓	✓	79,154 €
Qu et al (2014)	Κίνα	N: 938 Άνδρες & Γυναίκες	Ένα χρόνο μετά το κάταγμα	Κοινωνία (Ασθενείς) & Εθνικό Σύστημα Υγείας	2007 (Chinese Yuan , ¥)	✓	✓	19.730¥ (Μέσο Ετήσιο Κόστος)

a: Δολάρια Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής (Η.Π.Α.) **b:** Δισεκατομμύρια, **c:** Εκατομμύρια, ✓: Αναφέρεται, ✖: Δεν Αναφέρεται

Πίν. 3.4 Συγκεντρωτικός πίνακας άρθρων για τα φορτία νοσηρότητας της οστεοπόρωσης, όπως προέκυψε έπειτα από τη συστηματική ανασκόπηση της αρθρογραφίας.

Συγγραφέας/είς (Χρονολογία)	Άμεσο Κόστος						Συνολικό Κόστος (δισεκατομμύρια €)
	Ενδονοσοκομειακή φροντίδα			Εξωνοσοκομειακή Φροντίδα			
	Περιγραφή Κόστους	Κόστος (εκατομμύρια €)	Ποσοστό % Ενδονοσοκομειακής Φροντίδας	Περιγραφή Κόστους	Κόστος (εκατομμύρια €)	Ποσοστό % Εξωνοσοκομειακής Φροντίδας	
Phillips et al (1988)	Δωμάτιο & Διατροφή	2.679.443	53,6%	Ιατρικές Επισκέψεις	84.661	45,1%	5,2
	Χειρουργικές Εργασίες	52.353	1,1%	Απεικονιστικές εξετάσεις	34.256	18,8%	
	Ιατρικές Επισκέψεις	148.248	3%	Εργαστηριακές εξετάσεις	3.869	2,2%	
	Κατ' Οίκον Νοσηλεία			Φυσικοθεραπεία	10.821	5,9%	
	Νοσηλευτικές Επισκέψεις	2.052.405	41 %	Χειρουργικές εργασίες	34.517	18,4%	
	Ιατρικές Επισκέψεις	35.927	0,7%	Φαρμακευτική Αγωγή	19.146	10,2%	
	Συνολικό Κόστος Ενδονοσοκομειακής Φροντίδας (εκατομμύρια €)	4.968.366		Συνολικό Κόστος Εξωνοσοκομειακής Φροντίδας (εκατομμύρια €)	187.720		

Πίν. 3.5 Οικονομικό κόστος οστεοπόρωσης των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής το 1986. *(Τροποποιημένο από Phillips et al (1988)) [32].*

αναφέρεται μόνο το άμεσο κόστος για την οστεοπόρωση, το οποίο επιβαρύνει το ασφαλιστικό σύστημα των Η.Π.Α και αφορά στο κόστος ενδονοσοκομειακής και εξωνοσοκομειακής φροντίδας [32].

Το συνολικό κόστος της οστεοπόρωσης σε γυναίκες άνω των 45 ετών, υπολογίστηκε στα 5,2 δισεκατομμύρια δολάρια ($), κοστολογούμενο το 1986. Το κόστος ενδονοσοκομειακής περίθαλψης υπολογίστηκε στο 55,4% του συνολικού κόστους της οστεοπόρωσης, με το κόστος διαμονής και διατροφής να

Συγγραφέας/είς (Χρονολογία)	Άμεσο Κόστος			Έμμεσο Κόστος			Συνολικό Κόστος (Ασθενής / Μήνα, €)
	Περιγραφή Κόστους	Μέσο Κόστος (Ασθενής / Μήνα)	Ποσοστό % του Άμεσου Κόστους	Περιγραφή Κόστους	Μέσο Κόστος (Ασθενής / Μήνα)	Ποσοστό % του Έμμεσου Κόστους	
Rabenda et al (2006)	Ιατρικές Επισκέψεις:			Ανικανότητα Εργασίας	34,5	49,4%	80,9
	Γενικοί Γιατροί	2,8	6,3%				
	Ρευματολόγοι	3	6,7%				
	Λοιπές Ειδικότητες	2,7	6,2%				
	Επισκέψεις σε Παραϊατρικές Ειδικότητες:						
	Φυσικοθεραπεία	2,2	4,9%				
	Εργοθεραπεία	0,1	0,3%	Φροντίδα εξαρτημένων ατόμων (Informal care)	1,8	50,6	
	Εναλλακτικές Θεραπείες	0,1	0,3%				
	Μέτρηση Οστικής Πυκνότητας	2,4	5,4%				
	Απεικονιστικές Εξετάσεις	15,6	34,8%				
	Εργαστηριακές Εξετάσεις	1	2,3%				
	Νοσοκομειακή Περίθαλψη & Επισκέψεις στα Επείγοντα	2,6	5,9%				
	Φαρμακευτική Αγωγή	12,1	26,9%				

Πίν. 3.6 Οικονομικό κόστος οστεοπόρωσης στο Βέλγιο το 2004. *(Τροποποιημένο από Rabenda et al, (2006)) [33].*

κυμαίνεται περίπου στο 54% αυτού. Στην παρούσα μελέτη, η κατ' οίκον νοσηλεία αντικατοπτρίζει το 40,2% του συνολικού άμεσου κόστους της οστεοπόρωσης, με το κόστος των νοσηλευτικών υπηρεσιών να ισοδυναμεί με το 39,1% αυτού. Το κόστος της εξωνοσοκομειακής περίθαλψης υπολογίστηκε περίπου στα 188 εκατομμύρια δολάρια, ποσό το οποίο αντικατοπτρίζει το 3,6% του συνολικού κόστους για την οστεοπόρωση σε γυναίκες άνω των 45 ετών το 1986 στον αμερικανικό πληθυσμό. Στο κόστος της εξωνοσοκομειακής περίθαλψης περιλαμβάνονται οι ιατρικές επισκέψεις, οι απεικονιστικές και εργαστηριακές εξετάσεις, η φαρμακευτική αγωγή, οι χειρουργικές εργασίες και η φυσικοθεραπεία. Το μεγαλύτερο κόστος της εξωνοσοκομειακής φροντίδας, καταλαμβάνουν οι ιατρικές επισκέψεις σε ποσοστό περίπου στο 45,1% του συνολικού κόστους εξωνοσοκομειακής φροντίδας, με τη φυσικοθεραπεία να καταλαμβάνει την 5η θέση στις αντίστοιχες δαπάνες (11 εκατομμύρια δολάρια) σε ποσοστό 5,9% του συνολικού αυτού κόστους. Οι χειρουργικές εργασίες, η φαρμακευτική αγωγή και οι εργαστηριακές εξετάσεις καταλαμβάνουν την 2η, 4η και 6η θέση των δαπανών εξωνοσοκομειακής φροντίδας, σε ποσοστά 18,4%, 10,2% και 2,2% αντίστοιχα [32].

Οι Rabenda και συν. (2006) [33] στο Βέλγιο, πραγματοποίησαν μελέτη για τα οικονομικά φορτία νοσηρότητας σε 329 οστεοπορωτικούς άνδρες και γυναίκες, για 6 μήνες μετά το κάταγμα. Η κοστολόγηση πραγματοποιήθηκε το έτος 2004 σε Ευρώ με το κόστος της παρέμβασης να επιβαρύνει τόσο την κοινωνία (ασθενείς) όσο και τις ασφαλιστικές εταιρίες. Στη συγκεκριμένη μελέτη υπολογίστηκε τόσο το άμεσο κόστος, όσο και το έμμεσο κόστος της οστεοπόρωσης, το οποίο ανέρχεται στα 80,9€ για κάθε ασθενή ανά μήνα. Στο άμεσο κόστος περιλαμβάνονται οι ιατρικές επισκέψεις και οι επισκέψεις σε παραϊατρικές ειδικότητες, οι οποίες αποτελούν το 19,2% και 80,8% του άμεσου κόστους, αντίστοιχα. Οι ιατρικές επισκέψεις περιλαμβάνουν επισκέψεις σε γενικούς γιατρούς, ρευματολόγους και λοιπές ειδικότητες, οι οποίες κυμαίνονται όλες στα ίδια περίπου ποσοστά, με μέσο όρο το 6,4% (6,2-6,7%) του άμεσου κόστους. Στις επισκέψεις σε παραϊατρικές ειδικότητες, το μεγαλύτερο ποσοστό καταλαμβάνουν οι απεικονιστικές εξετάσεις, η φαρμακευτική αγωγή, η νοσοκομειακή περίθαλψη και οι επισκέψεις στα επείγοντα και τέλος οι μετρήσεις οστικής πυκνότητας σε ποσοστά 34,8%, 26,9%, 5,9% και 5,4% αντίστοιχα. Η φυσικοθεραπεία αναδεικνύεται ως η 5η δαπανηρότερη παρέμβαση σε ποσοστό 4,9% του συνολικού άμεσου κόστους. Το έμμεσο κόστος των ασθενών με οστεοπόρωση περιλαμβάνει το κόστος από ανικανότητα εργασίας και το κόστος φροντίδας οστεοπορωτικών ασθενών σε ποσοστά 49,4% και 50,6% του έμμεσου κόστους, αντίστοιχα. Αναλυτική αναφορά του άμεσου και έμμεσου κόστους της μελέτης των Rabenda και συν (2006) [33] παρουσιάζεται στον Πίνακα 3.6.

Για τη Γερμανία, οι Haussler και συν. (2007) [34], υπολόγισαν το άμεσο κόστος της θεραπείας οστεοπορωτικών ασθενών σε σύνολο 7.803.758 ασθενών,

Συγγραφέας/είς (Χρονολογία)	Άμεσο Κόστος					Συνολικό Κόστος (Δισεκατομμύρια €)
	Περιγραφή	Με Κάταγμα (Εκατομμύρια €)	Χωρίς Κάταγμα (Εκατομμύρια €)	Σύνολο (Εκατομμύρια €)	% Συνολικού Κόστους	
Haussler et al (2007)	Ενδονοσοκομειακή Περίθαλψη	2.144	882	3.026	55,8%	5,4
	Εξωνοσοκομειακή Φροντίδα	142	90	232	4,3%	
	Αποκατάσταση	181	52	233	4,3%	
	Φαρμακευτική Αγωγή	51	741	792	14,6%	
	Φυσικοθεραπεία	**119**	**50**	**169**	**3,1%**	
	Ιατρικά Βοηθήματα	52	22	74	1,4%	
	Νοσηλευτικές Υπηρεσίες	632	262	894	16,5%	
	Σύνολο	**3.321**	**2.099**	**5.420**		

Πίν. 3.7 Οικονομικό κόστος οστεοπόρωσης στη Γερμανία το 2003. *(Τροποποιημένο από Haussler et al, (2003)) [34].*

Συγγραφέας/είς (Χρονολογία)	Άμεσο Κόστος			Έμμεσο Κόστος			Συνολικό Κόστος (Εκατομμύρια €)
	Περιγραφή Κόστους	Κόστος (Εκατομμύρια €)	Ποσοστό% του Συνολικού Άμεσου Κόστους	Περιγραφή Κόστους	Κόστος (Εκατομμύρια €)	Ποσοστό% του Συνολικού Έμμεσου Κόστους	
Dimai et al (2012)	Ενδονοσοκομειακή Περίθαλψη	182,5	47,5%	Χαμένες Μέρες Εργασίας	13,3	5,1%	685,6
	Ιδιωτικές Ιατρικές Επισκέψεις	18,4	4,8%				
	Εξωτερικά Ιατρεία	16,4	4,3%	Απώλεια της προσπθέμενης αξίας (κοινωνική ασφάλιση & εισφορές)	26,7	10,1%	
	Φυσικοθεραπεία	**38,4**	**10%**				
	Μεταφορά	3,5	1%	Πρόωρη Συνταξιοδότηση	19,3	7,3%	
	Φαρμακευτική Αγωγή	17,7	4,6%				
	Ακτινολογικές &Βιοχημικές εξετάσεις	25,8	6,7%	Οικογενειακή Φροντίδα	207,3	78,8%	
	Νοσηλευτική Φροντίδα	78,8	20,8%				
	Ειδικός Εξοπλισμός	4,4	0,6%				
	Σύνολο	385,9		Σύνολο	266,7		

Πίν. 3.8 Οικονομικό κόστος οστεοπόρωσης στην Αυστρία το 2008. *(Τροποποιημένο από Dimai et al, (2012)) [35].*

εκ των οποίων οι 1.321.672 ασθενείς ήταν άνδρες και οι 6.482.086 γυναίκες (αναλογία ανδρών-γυναικών περίπου 1:5). Το ποσοστό των οστεοπορωτικών ασθενών (ανδρών και γυναικών) το 2007, αντικατοπτρίζει το 25,8% του συνολικού πληθυσμού της Γερμανίας. Ο υπολογισμός του κόστους έγινε σε Ευρώ το 2003 με οικονομική επιβάρυνση του εθνικού συστήματος υγείας και του ασφαλιστικού συστήματος νοσηλευτικής φροντίδας.

Στην παρούσα μελέτη [34], φαίνεται ότι το συνολικό κόστος για τη θεραπεία οστεοπορωτικών ασθενών ανέρχεται στα 5,4 δισεκατομμύρια Ευρώ. Στη μελέτη αυτή, ο Haussler και συν. (2007) [34], υπολόγισαν το άμεσο κόστος των οστεοπορωτικών ασθενών με και χωρίς κάταγμα, καταδεικνύοντας την ενδονοσοκομειακή φροντίδα οικονομικά δαπανηρότερη,

Συγγραφέας/είς (Χρονολογία)	Άμεσο Κόστος (Μέση τιμή)			Έμμεσο Κόστος (Μέση τιμή)			Συνολικό Κόστος (€)
	Περιγραφή Κόστους	Κόστος (€)	Ποσοστό % του Άμεσου Κόστους	Περιγραφή Κόστους	Κόστος (€)	Ποσοστό % του Έμμεσου Κόστους	
	Άμεσο Ιατρικό Κόστος						
	Νοσοκομειακή περίθαλψη	17.977	54%				
	Γενικοί Γιατροί	358	1,1%				
	Εξωνοσοκομειακή Φροντίδα	4.598	13,8%	Αμειβόμενη Εργασία	40.596	90,6%	
	Φυσικοθεραπεία	5.443	16,3%				
Eekman et al (2014)	Φαρμακευτική Αγωγή	89	0,3%				79,154
	Επισκέψεις σε Θεραπευτές (Εργοθεραπευτές, Χειροπράκτες, ομοιοπαθητικούς κλπ)	530	1,6%				
	Διαγνωστικές Εξετάσεις	1.344	4%	Μη Αμειβόμενη/ Εθελοντική Εργασία	4.237	9,4%	
	Άμεσο μη Ιατρικό Κόστος						
	Άτυπη & Εναλλακτική Φροντίδα	3.982	12%				
	Συνολικό Άμεσο Κόστος	34.321 €		Συνολικό Έμμεσο Κόστος	44.833 €		

Πίν. 3.9 Οικονομικό κόστος οστεοπόρωσης στην Ολλανδία το 2008. *(Τροποποιημένο από Eekman et al, (2014)) [35].*

σε ποσοστό 55,8% του συνολικού κόστους. Η φυσικοθεραπεία φαίνεται να καταλαμβάνει την 5η θέση σε ποσοστό 3,1% του συνολικού άμεσου κόστους σε ασθενείς με και χωρίς κάταγμα. Στους ασθενείς με κάταγμα, το κόστος της φυσικοθεραπείας ανέρχεται στα 119 εκατομμύρια Ευρώ (3,6% του συνολικού κόστους), ενώ για τους ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν υποστεί κάποιο κάταγμα, η φυσικοθεραπευτική παρέμβαση κόστισε 50 εκατομμύρια Ευρώ (2,4% του συνολικού κόστους). Αναλυτική αναφορά των δαπανών για την οστεοπόρωση, όπως επισημαίνεται από τους Haussler και συν. (2007) [34] παρουσιάζεται στον Πίνακα 3.7.

Στην Αυστρία, σύμφωνα με τους Dimai και συν. (2012) [35], το άμεσο κ έμμεσο κόστος 119.911 οστεοπορωτικών ασθενών, από τους οποίους οι 51.721 ασθενείς ήταν άνδρες και οι 68.190 γυναίκες, ένα χρόνο μετά το κάταγμα, υπολογίστηκε ότι ανέρχεται στα 685,6 εκατομμύρια Ευρώ κοστολογούμενο το 2008 (Πίνακας 2.8). Στη συγκεκριμένη μελέτη, η οικονομική επιβάρυνση αφορά στην κοινωνία (ασθενείς). Το άμεσο κόστος της θεραπείας οστεοπορωτικών ασθενών υπολογίστηκε στα 385,9 εκατομμύρια Ευρώ, ενώ το έμμεσο κόστος στα 266,7 εκατομμύρια Ευρώ. Το άμεσο κόστος περιλαμβάνει την ενδονοσοκομειακή περίθαλψη, τις ιδιωτικές ιατρικές επισκέψεις, τις επισκέψεις στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου, τη φυσικοθεραπεία, τις μεταφορές των ασθενών, τη φαρμακευτική αγωγή, τις ακτινολογικές και βιοχημικές εξετάσεις, τη φροντίδα από νοσηλευτικό προσωπικό και τον ειδικό εξοπλισμό όπως για παράδειγμα βακτηρίες. Από το άμεσο κόστος οικονομικά δαπανηρότερη παροχή αποτελεί η ενδονοσοκομειακή περίθαλψη (47,5% του άμεσου κόστους) και η νοσηλευτική φροντίδα (20,8% του άμεσου κόστους). Η φυσικοθεραπεία, αποτελεί την 3η δαπανηρότερη παροχή του άμεσου κόστους για τη θεραπεία οστεοπορωτικών ασθενών σύμφωνα με τους Dimai και συν. (2012) [35], με το κόστος της να ανέρχεται στα 38,4 εκατομμύρια Ευρώ (10% του άμεσου κόστους). Στο έμμεσο κόστος, περιλαμβάνονται οι χαμένες μέρες εργασίας, η απώλεια προστιθέμενης αξίας από κοινωνικές ασφαλίσεις και εισφορές, το κόστος της πρόωρης συνταξιοδότησης και η οικογενειακή φροντίδα, με την τελευταία να καταλαμβάνει την 1η θέση στις δαπάνες του έμμεσου κόστους σε ποσοστό 78,8% αυτού [35].

Στον Πίνακα 3.9, παρουσιάζονται οι δαπάνες του άμεσου και έμμεσου κόστους 116 οστεοπορωτικών γυναικών, ένα χρόνο μετά το κάταγμα, στην Ολλαν-

Συγγραφέας/είς (Χρονολογία)	Άμεσο Κόστος (¥) (Μέσο Κόστος Ετησίως)			Έμμεσο Κόστος (¥) (Μέσο Κόστος Ετησίως)			Συνολικό Κόστος (¥) (Μέσο Κόστος Ετησίως)
	Περιγραφή Κόστους	Μέσο Κόστος (¥)	Ποσοστό % Άμεσου Κόστους	Περιγραφή Κόστους	Μέσο Κόστος (¥)	Ποσοστό % Έμμεσου Κόστους	
Qu et al (2014)	Ιατρικό Κόστος (Μέσο Κόστος Ετησίως)			Αναρρωτική Άδεια	143	16,4 %	19.730
	Εξωτερικά Ιατρεία	64	0,3%				
	Ενδονοσοκομειακή Περίθαλψη	10.378	51,9%				
	Εργαστηριακές & Βιοχημικές εξετάσεις	2.218	11,1%				
	«Δυτικά» Φάρμακα	4.292	21,5%				
	Φάρμακα Παραδοσιακής Κινεζικής Ιατρικής	30	0,2%	Πρόωρη Συνταξιοδότηση	314	35,8%	
	Αποκατάσταση	13	0,1%				
	Φυσικοθεραπεία	12	0,1%				
	Μη Ιατρικό Κόστος (¥) (Μέσο Κόστος Ετησίως)						
	Μεταφορές Ασθενών	504	2,5%				
	Κατ' οίκον Φροντίδα	1.451	7,3%	Χαμένες Μέρες Εργασίας	419	47,8%	
	Διατροφή	171	0,9%				
	Ειδικός εξοπλισμός	224	1,1%				

Πίν. 3.10 Οικονομικό κόστος οστεοπόρωσης στην Κίνα το 2007. *(Τροποποιημένο από Qu et al, (2014)) [37].*

δία το 2008, σύμφωνα με μελέτη των Eekman και συν (2014) [36]. Οι συνολικές δαπάνες για την οστεοπόρωση αγγίζουν τις 80.000€ (έτος κοστολόγησης 2008). Στην παρούσα μελέτη, το οικονομικό φορτίο νοσηρότητας επιβαρύνει την κοινωνία (ασθενείς) και περιλαμβάνει τόσο το άμεσο όσο και το έμμεσο κόστος. Στο άμεσο κόστος θεραπείας οστεοπορωτικών ασθενών, δαπανηρότερη παροχή, αποτελεί η νοσοκομειακή περίθαλψη (54% του άμεσου κόστους), ενώ η φυσικοθεραπεία αποτελεί τη 2η δαπανηρότερη παρέμβαση, σε ποσοστό 16,3% του άμεσου κόστους. Αντίθετα, η φαρμακευτική αγωγή, φαίνεται να είναι η λιγότερο δαπανηρή παροχή για την οστεοπόρωση στην Ολλανδία το 2008, σε ποσοστό 0,3% του συνολικού άμεσου κόστους. Το συνολικό άμεσο κόστος της θεραπείας οστεοπορωτικών ασθενών, σύμφωνα με τους Eekman και συν. (2014) [35] ανέρχεται στις 34.321€ σε αντίθεση με το έμμεσο κόστος το οποίο φαίνεται να ανέρχεται στις 44.833€ με την αμειβόμενη εργασία να αποτελεί το 90,6% (40.596€) αυτού.

Οι Qu και συν. (2014) [37], στην Κίνα, πραγματοποίησαν μελέτη για τον υπολογισμό του άμεσου και έμμεσου κόστους στη θεραπεία οστεοπορωτικών ασθενών σε 938 οστεοπορωτικούς άνδρες και γυναίκες, ένα χρόνο μετά το κάταγμα. Η κοστολόγηση πραγματοποιήθηκε σε κινεζικά Γιέν (Chinese Yuan, ¥) το 2007 και υπολογίστηκε ότι ανέρχεται στα 19.730¥ (μέση τιμή) ετησίως, τα οποία επιβαρύνουν στο σύνολό τους τόσο την κοινωνία (ασθενείς), όσο και το Εθνικό Σύστημα Υγείας της Κίνας [37].

Οι Qu και συν. (2014) [37], χώρισαν το άμεσο κόστος σε ιατρικό και μη ιατρικό κόστος. Στο ιατρικό κόστος, τη δαπανηρότερη παροχή αποτελεί η ενδονοσοκομειακή περίθαλψη, η οποία υπολογίζεται στο 51,9% του συνολικού άμεσου κόστους και ακολουθεί η φαρμακευτική αγωγή με «δυτικά» φάρμακα σε ποσοστό 21,5% αντίστοιχα. Η φυσικοθεραπεία φαίνεται η λιγότερο δαπανηρή παροχή, με μέσο κόστος 12¥ ετησίως, αντικατοπτρίζοντας μόλις το 0,1% του μέσου συνολικού άμεσου κόστους. Στο μη ιατρικό κόστος, εντάσσονται οι μεταφορές των ασθενών και η κατ' οίκον φροντίδα, η διατροφή και ο ειδικός εξοπλισμός σε ποσοστά 2,5%, 7,3%, 0,9% και 1,1% του συνολικού άμεσου κόστους ετησίως στη θεραπεία οστεοπορωτικών ασθενών. Το έμμεσο κόστος, περιλαμβάνει οικονομικές απώλειες από αναρρωτική άδεια, χαμένες μέρες εργασίας και πρόωρη συνταξιοδότηση, με τις χαμένες μέρες εργασίας να αποτελούν την οικονομικά δαπανηρότερη συνιστώσα του έμμεσου κόστους, η οποία αντικατοπτρίζει το 47,8% του μέσου συνολικού έμμεσου ετήσιου κόστους για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης [37]. Αναλυτική αναφορά των δαπανών του άμεσου (ιατρικού και μη ιατρικού) κόστους αλλά και του έμμεσου κόστους, παρουσιάζεται στον Πίνακα 3.10.

3.2.1 Σύγκριση άρθρων συστηματικής ανασκόπησης

Η ανασκόπηση της αρθρογραφίας, με τη μέθοδο της συστηματικής ανασκόπησης, όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, ανέδειξε 6 μελέτες [32-37] για το οικονομικό κόστος της οστεοπόρωσης οι οποίες, στα αποτελέσματά τους περιλαμβάνουν το κόστος των φυσικοθεραπευτικών παρεμβάσεων οστεοπορωτικών ασθενών.

Σε όλες τις ανωτέρω μελέτες, δαπανηρότερη παρέμβαση άμεσου κόστους αναδεικνύεται η ενδονοσοκομειακή περίθαλψη, καταναλώνοντας πάνω από το 50% αυτού, εκτός από τη μελέτη των Rabenda και συν. (2006) [33] όπου φαίνεται να καταναλώνει μόνο το 5,9% του συνολικού άμεσου κόστους για τη θεραπεία οστεοπορωτικών ασθενών.

Η νοσηλευτική φροντίδα [32,34,35], φαίνεται να είναι η 2η δαπανηρότερη παροχή υπηρεσιών άμεσου κόστους για τη θεραπεία ασθενών με οστεοπόρωση, καταναλώνοντας περίπου το 39,5% [32], το 20% [35], και το 16,5% [34], του συνολικού άμεσου κόστους. Στις υπόλοιπες μελέτες [33,36,37], δεν αναφέρεται ως ξεχωριστή δαπάνη, γεγονός το οποίο οδηγεί στο συμπέρασμα ότι εμπεριέχεται εντός του ενδονοσοκομειακού κόστους.

Οι ιατρικές επισκέψεις, στη μελέτη των Philipps και συν. (1988) [32], κατατάσσονται ως η 3η δαπανηρότερη παροχή του άμεσου κόστους, και αφορούν τόσο τις ενδονοσοκομειακές όσο και τις εξωνοσοκομειακές ιατρικές επισκέψεις. Αντίθετα, οι μελέτες για τα οικονομικά φορτία νοσηρότητας της οστεοπόρωσης στην Αυστρία [35], την Ολλανδία [36], και την Κίνα [37], περιλαμβάνουν μόνο τις εξωνοσοκομειακές ιατρικές επισκέψεις, οι οποίες κατατάσσονται ως η 5η, 7η, και 8η οικονομικά δαπανηρότερη παροχή για τη θεραπεία οστεοπορωτικών ασθενών. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ιατρικές επισκέψεις, είτε ενδονοσοκομειακά είτε εξωνοσοκομειακά, δεν συμπεριλαμβάνονται στο κόστος για τη θεραπεία ασθενών με οστεοπόρωση στις μελέτες των Haussler και συν. (2007) [34] και Rabenda και συν. (2006) [33].

Στον αντίποδα των ιατρικών επισκέψεων, οι βιοχημικές και απεικονιστικές εξετάσεις, φαίνεται να είναι η δαπανηρότερη παροχή για την θεραπεία οστεοπορωτικών ασθενών, σύμφωνα με μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε από τους Rabenda και συν. (2006) [33], καταναλώνοντας το 3,4% του συνολικού άμεσου κόστους. Σε αντίστοιχες μελέτες για την Κίνα [37], τις Η.Π.Α. [32] και την Αυστρία [35], αλλά και για την Ολλανδία [36], οι δαπάνες αυτές καταλαμβάνουν την 3η, 4η, και 5η θέση των οικονομικών δαπανών για την οστεοπόρωση. Τέλος, στη μελέτη των Haussler και συν. (2007) [34], οι δαπάνες των βιοχημικών και απεικονιστικών εξετάσεων δεν αναφέρονται.

Οι δαπάνες για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση ασθενών με οστεοπόρωση, έχουν μελετηθεί στο σύνολο των ερευνών που εξήχθησαν από τη συστηματική ανασκόπηση για τα οικονομικά φορτία νοσηρότητας ασθενών με οστεοπόρωση. Αναλυτική αναφορά του οικονομικού κόστους της φαρμακευτικής αγωγής, καθώς επίσης, και της θέσης που καταλαμβάνουν ανάμεσα στις υπόλοιπες δαπάνες του άμεσου κόστους, παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.11.

Φαρμακευτική Αγωγή		
Συγγραφέας/είς (χρονολογία)	% Άμεσου Κόστους	Κατάταξη Δαπάνης
Phillips et al (1988)	0.4%	6η
Rabenda et al (2006)	26.9%	2η
Haussler et al (2007)	14.6%	3η
Dimai et al (2012)	4.6%	6η
Eekman et al (2014)	0.3%	8η
Qu et al (2014)[a]	21.7%	2η

a: «Δυτικά» φάρμακα 21,5%, Παραδοσιακά Φάρμακα Κινεζικής Ιατρικής 0,2%

Πίν. 3.11 Δαπάνες φαρμακευτικής αγωγής άρθρων συστηματικής ανασκόπησης.

Οι χειρουργικές εργασίες για τη θεραπεία οστεοπορωτικών ασθενών, στην πλειοψηφία των μελετών [33-37], φαίνεται να συμπεριλαμβάνονται στο ενδονοσοκομειακό κόστος. Η μοναδική μελέτη η οποία αξιολογεί το οικονομικό κόστος των χειρουργικών εργασιών, είναι η μελέτη των Phillips και συν. (1988) [32], στην οποία οι δαπάνες αυτές καταλαμβάνουν την 4η θέση, καταναλώνοντας μόλις το 1,7% του συνολικού άμεσου κόστους.

Ο ειδικός εξοπλισμός (βακτηρίες, περιπατητήρες, κηδεμόνες κ.λπ.), οι μεταφορές των ασθενών και η διατροφή, φαίνεται να είναι οι δαπάνες με τη λιγότερη βιβλιογραφική αναφορά κόστους, στις μελέτες οι οποίες εξήχθησαν από τη συστηματική ανασκόπηση [32-37]. Εντύπωση προκαλεί η έλλειψη αναφορών για τη διατροφή, καθώς σύμφωνα με τον Prentice (2004) [38], η διατροφή διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο, τόσο στην πρόληψη όσο και στην αποκατάσταση της οστεοπόρωσης. Αναλυτική αναφορά του κόστους του ειδικού εξοπλισμού, της μεταφοράς των ασθενών και της διατροφής, παρουσιάζεται στον Πίνακα 3.12.

Οι επισκέψεις σε θεραπευτές (ομοιοπαθητικούς, βελονιστές, χειροπράκτες και εργοθεραπευτές), φαίνεται να καταναλώνουν το μικρότερο ποσοστό δαπανών άμεσου κόστους για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης, όπως αναφέρεται στις μελέτες των Rabenda και συν. (2006) [33] και Eekman και συν. (2014) [36]. Αναλυτικότερα, οι δαπάνες για επισκέ-

Ειδικός εξοπλισμός, Μεταφορές Ασθενών & Διατροφή						
Συγγραφέας/είς (Χρονολογία)	Phillips et al (1988)	Rabenda et al (2006)	Haussler et al (2007)	Dimai et al (2012)	Eekman et al (2014)	Qu et al (2014)
Περιγραφή						
Ειδικός Εξοπλισμός (% Άμεσου Κόστους)	×	×	✓ (1,4%)	×	×	✓ (1,1%)
Μεταφορές (% Άμεσου Κόστους)	×	×	×	×	×	✓ (2,5%)
Διατροφή (% Άμεσου Κόστους)	✓[a] (51,5%)	×	×	×	×	✓ (0,9%)

a: Περιλαμβάνεται στην ενδονοσοκομειακή Φροντίδα, ✓: Αναφέρεται, ×: Δεν Αναφέρεται

Πίν. 3.12 Κόστος Ειδικού εξοπλισμού, Μεταφορές και Διατροφή οστεοπορωτικών ασθενών σε % του Άμεσου Συνολικού Κόστους.

ψεις σε θεραπευτές στο Βέλγιο [33] κατατάσσονται τελευταίες στη λίστα των δαπανών άμεσου κόστους, ενώ στην Ολλανδία [36] κατατάσσονται έκτες σε σύνολο οκτώ δαπανών άμεσου κόστους για τη θεραπεία οστεοπορωτικών ασθενών σε ποσοστά 0,6% και 1,6% του συνολικού άμεσου κόστους, αντίστοιχα.

Τέλος, το κόστος των προγραμμάτων φυσικοθεραπείας οστεοπορωτικών ασθενών φαίνεται να ποικίλει ανάμεσα στις έρευνες. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη των Eekman και συν. (2014) [36], η φυσικοθεραπεία καταλαμβάνει τη 2η θέση στις δαπάνες άμεσου κόστους, για τη θεραπεία οστεοπορωτικών ασθενών, σε ποσοστό 16,3% του συνολικού άμεσου κόστους και 3η δαπανηρότερη θεραπεία, σύμφωνα με τους Dimai και συν. (2012) [35] σε ποσοστό 10% αυτού. Επιπλέον, στις μελέτες των Rabenda και συν. (2006) [33] και Haussler και συν. (2007) [34] αναδεικνύεται στην 6η δαπανηρότερη παροχή υπηρεσιών του άμεσου κόστους σε ποσοστά 4,9% και 3,1% αντίστοιχα. Επιπροσθέτως, φαίνεται ότι στις Η.Π.Α. το 1988 [32] η φυσικοθεραπευτική παρέμβαση οστεοπορωτικών ασθενών κατατάσσεται ως 7η δαπανηρότερη θεραπεία άμεσου κόστους (από τις 8 παροχές) σε ποσοστό 0,2% αυτού. Τέλος, στη μελέτη την οποία πραγματοποίησαν στην Κίνα οι Qu και συν. (2014) [37], η φυσικοθεραπεία φαίνεται να είναι η λιγότερο δαπανηρή θεραπεία, καταναλώνοντας μόλις το 0,1% του συνολικού άμεσου κόστους, ποσοστό το οποίο την κατατάσσει τελευταία (10η) στις δαπάνες άμεσου κόστους για τη θεραπεία των οστεοπορωτικών ασθενών (Πίνακας 3.13).

Το έμμεσο κόστος, στην πλειοψηφία των μελετών [33,35-37], υπολογίστηκε στα φορτία οικονομικής νοσηρότητας για την οστεοπόρωση. Στις μελέτες αυτές, δαπανηρότερη πτυχή του έμμεσου κόστους αναδεικνύεται η αμειβόμενη εργασία η οποία καταναλώνει από το 46,1% [37] έως το 90,6% [36] αυτού. Αναλυτική αναφορά των δαπανών του έμμεσου κόστους, παρουσιάζεται ανωτέρω (Πίνακας 3.5 έως 3.10).

Φυσικοθεραπεία		
Συγγραφέας/είς (χρονολογία)	% Άμεσου Κόστους	Κατάταξη Δαπάνης
Phillips et al (1988)	0,2%	7η
Rabenda et al (2006)	4,9%	6η
Haussler et al (2007)	3,1%	6η
Dimai et al (2012)	10%	3η
Eekman et al (2014)	16,3%	2η
Qu et al (2014)[a]	0,1%	10η

Πίν. 3.13 Κόστος Φυσικοθεραπείας οστεοπορωτικών ασθενών και σειρά κατάταξης αντίστοιχης δαπάνης σε % του Άμεσου Συνολικού Κόστους.

4.Οικονομική αξιολόγηση στο τομέα της υγείας

Η ύπαρξη περιορισμού των πόρων για την υγειονομική περίθαλψη δημιουργεί την ανάγκη, οι πόροι αυτοί να κατανέμονται και να χρησιμοποιούνται αποτελεσματικά. Η οικονομική αξιολόγηση στον τομέα της υγείας, έχει σαν στόχο να αποδείξει αν οι πόροι κατανέμονται σε εκείνες τις θεραπευτικές προσεγγίσεις που επιφέρουν τη μεγαλύτερη δυνατή βελτίωση στην υγεία και στην ποιότητα ζωής του πληθυσμού. Η οικονομική αξιολόγηση μπορεί να κατευθύνει τη λήψη αποφάσεων κατανομής πόρων, μέσα στα πλαίσια καθορισμένων προϋπολογισμών, σε εκείνες τις επιλογές που επιφέρουν τα μέγιστα δυνατά αποτελέσματα. Πρακτικά, τα οικονομικά της

υγείας, αφορούν στη μεγιστοποίηση των κοινωνικών παροχών οι οποίες λαμβάνονται από περιορισμένους πόρους, προάγοντας την υγεία. Η εισαγωγή της οικονομικής αξιολόγησης στην υγεία οφείλεται κυρίως στη συνειδητοποίηση ότι οι πόροι δεν είναι ανεξάντλητοι. Οι πόροι οι οποίοι χρησιμοποιούνται στον υγειονομικό τομέα, μπορούν να διακριθούν σε οικονομικούς, υλικούς και ανθρώπινους. Η διαθέσιμη ποσότητα αυτών μεταβάλλεται διαρκώς και ανάλογα με τη ζήτηση, για τις υπηρεσίες υγείας. Θα πρέπει λοιπόν οι επαγγελματίες υγείας να προλαμβάνουν και να σχεδιάζουν τον κατάλληλο συνδυασμό για την κατανομή των πόρων [39].

Η οργάνωση των συστημάτων υγείας διέπεται από τρείς αρχές που ταυτόχρονα αποτελούν και στόχους των συστημάτων υγείας. Αυτές είναι η αρχή της αποδοτικότητας, της κλινικής αποτελεσματικότητας, της ισότητας και της δικαιοσύνης [40]. Πιο αναλυτικά:

I. Αποδοτικότητα: Η αποδοτικότητα αναφέρεται στο σύνολο των πόρων που χρησιμοποιήθηκαν για την υλοποίηση των σκοπών του συστήματος υγείας. Αποδοτικότητα μιας κλινικής παρέμβασης, είναι ο βαθμός που έχει επιτευχθεί ένα αποτέλεσμα με τους ελάχιστους δυνατούς πόρους. Επιπλέον, περιγράφονται δύο διαφορετικές χρήσεις του όρου [41]:
   i) Τεχνική αποδοτικότητα (Technical Efficiency), η οποία σημαίνει, να παράγεται το μεγαλύτερο δυνατό αποτέλεσμα, με συγκεκριμένο αριθμό εισροών [41], και
   ii) Κατανεμητική αποδοτικότητα (Allocative Efficiency), η οποία σημαίνει ότι η οικονομία προσφέρει στα άτομα, εκείνα τα αγαθά και τις υπηρεσίες και σε εκείνες τις ποσότητες που προτιμούν [41].
II. Κλινική αποτελεσματικότητα: Είναι ο βαθμός υλοποίησης των στόχων που έχουν τεθεί εκ των προτέρων. Πρακτικά, αφορά στην ορθολογική χρήση των πόρων [39,40,42].
III. Ισότητα και Κοινωνική δικαιοσύνη: Μεταφράζεται σε ίσες ευκαιρίες για την υγεία, ισότητα στην πρόσβαση των υπηρεσιών υγείας, καθώς και γεωγραφική ισότητα [39,40,42].

Η οικονομική αξιολόγηση χρησιμοποιείται συχνά στον ιατρικό χώρο σαν ένα μεθοδολογικό εργαλείο που βοηθά να λαμβάνονται ορθολογικότερες αποφάσεις κατανομής των πόρων. Πρέπει να σημειωθεί ότι η οικονομική αξιολόγηση δεν συγχέει την οικονομική αποτελεσματικότητα με την ιατρική αποτελεσματικότητα, άλλα χρησιμοποιεί τα επιστημονικά στοιχεία όσον αφορά στις ιατρικές πρακτικές για να αποτυπώσει το κόστος αυτών ή και να προσφέρει τη δυνατότητα σύγκρισης ανάμεσα σε εναλλακτικές πράξεις με τον ίδιο υγειονομικό σκοπό. Δηλαδή, χρησιμοποιώντας αποδεκτά ιατρικά αποτελέσματα, γίνεται προσπάθεια μέσω της οικονομικής αξιολόγησης να επιλεχθεί η άριστη σχέση εισροών - εκροών με δεδομένη τη στενότητα των πόρων [43].

4.1 Είδη οικονομικών αξιολογήσεων

Μπορούν να χρησιμοποιηθούν 4 είδη οικονομικής αξιολόγησης [44-47]:

1) Ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους (Cost Minimization Analysis, CMA),
2) Ανάλυση κόστους - αποτελεσματικότητας (Cost Effectiveness Analysis, CEA),
3) Ανάλυση κόστους - οφέλους (Cost Benefit Analysis, CBA) και
4) Ανάλυση κόστους - χρησιμότητας (Cost Utility Analysis, CUA).

Οι διαφορές που μπορεί να εντοπιστούν μεταξύ των 4 αυτών ειδών οικονομικών αξιολογήσεων, αφορούν κυρίως στην αποτίμηση των αποτελεσμάτων και τη σύγκριση με το κόστος, ενώ η μέτρηση του κόστους συνήθως γίνεται με παρόμοιους τρόπους [44-47].

4.1.1 Ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους (Cost Minimization Analysis, CMA)

Η ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους, χρησιμοποιείται όταν σκοπός είναι ο υπολογισμός του κόστους μιας ιατρικής παρέμβασης ή πράξης. Η CMA απαντά στην ερώτηση, ποια θεραπεία ή ιατρική παρέμβαση κοστίζει λιγότερο, αποτελεί εργαλείο σύγκρισης δύο ή περισσοτέρων ιατρικών πράξεων ή προγραμμάτων υγείας, που παρέχουν ισοδύναμα υγειονομικά αποτελέσματα και εκτιμάται ποιο είναι αυτό με το μικρότερο κόστος. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης κόστους αποτιμώνται σε χρηματικές μονάδες που δαπανώνται για κάθε αποτέλεσμα [44,47].

4.1.2 Ανάλυση κόστους - αποτελεσματικότητας, (Cost Effectiveness Analysis, CEA)

Η Ανάλυση κόστους - αποτελεσματικότητας, (Cost Effectiveness Analysis, CEA), αποτελεί τεχνική σύγκρισης του καθαρού χρηματικού κόστους μιας θεραπευτικής παρέμβασης με κάποια μονάδα μέτρησης κλινικού αποτελέσματος ή αποτελεσματικότητας, όπως τα ποσοστά θνησιμότητας ή τα κερδισμένα έτη ζωής. Η ανάλυση αυτή, θεωρείται μια πλήρης μορφή οικονομικής αξιολόγησης τόσο από την πλευρά του κόστους όσο και από την πλευρά των αποτελεσμάτων. Χρησιμοποιείται συχνά στην ιατρική κοινότητα και ουσιαστικά μετρά το αποτέλεσμα που αποκομίζει από μία κλινική πρακτική σε σχέση με τους πόρους που δαπανήθηκαν για την εφαρμογή αυτής. Αντίστοιχα, μπορεί να ειπωθεί ότι μετρά τους πόρους που δαπανήθηκαν για μια κλινική πρακτική, προκειμένου να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα [39]. Το αποτέλεσμα συνήθως δίνεται σε κερδισμένα έτη ζωής. Από τη στιγμή που τα αποτελέσματα αποτιμώνται στην ίδια μονάδα μέτρησης, η CEA μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να συγκρίνει και διαφορετικά υγειονομικά προγράμματα. Η CEA δεν πραγματοποιείται με σκοπό να επιλέξουμε το πρόγραμμα εκείνο το οποίο δίνει το μικρότερο κόστος, αλλά εκείνο που δίνει το ελάχιστο κόστος και το

βέλτιστο αποτέλεσμα. Επιχειρεί να δώσει απάντηση στο ερώτημα, ποια εναλλακτική θεραπευτική παρέμβαση αποδίδει περισσότερα κερδισμένα έτη ζωής, για κάθε χρηματική μονάδα που δαπανάται [44].

Η έννοια της ανάλυσης κόστους - αποτελεσματικότητας είναι η εκτίμηση της δυνατότητας επίτευξης της βέλτιστης έκβασης, σε αντάλλαγμα για τη χρήση των περισσοτέρων πόρων. Καλή σχέση κόστους - αποτελεσματικότητας δεν σημαίνει χρήση λιγότερων πόρων. Από την άλλη, υπάρχουν αρκετοί ερευνητές που δεν αποδέχονται τη συμβολή της ανάλυσης κόστους - αποτελεσματικότητας στο κλινικό έργο, καθώς υποστηρίζουν ότι οι επαγγελματίες υγείας δεν επιλέγουν κλινικές πρακτικές με οικονομικά κριτήρια [41,44].

4.1.3 Ανάλυση κόστους - οφέλους (Cost Benefit Analysis, CBA)

Σύμφωνα με την ανάλυση κόστους - οφέλους, μια θεραπευτική παρέμβαση αξίζει να υιοθετηθεί, όταν το κοινωνικό όφελος από αυτήν ξεπερνά το κόστος της παρέμβασης. Τα οφέλη/αποτελέσματα αποτιμώνται σε χρηματικές μονάδες, προκειμένου να συγκριθούν ευκολότερα με το αντίστοιχο κόστος του προγράμματος. Με άλλα λόγια, στις CBA συγκρίνονται οι χρηματικές μονάδες που δαπανώνται για μια θεραπευτική παρέμβαση, με τα χρήματα που κερδίζονται από την εφαρμογή της ιατρικής αυτής παρέμβασης. Αντίθετα, στην ανάλυση κόστους - αποτελεσματικότητας δεν γίνεται σαφές αν οι δαπάνες που πραγματοποιήθηκαν αξίζουν το αποτέλεσμα που μας δίνουν. Έτσι, με την ανάλυση κόστους - οφέλους, μπορούμε να ανακαλύψουμε αφ' ενός αν υπάρχει καθαρό κοινωνικό όφελος από την ιατρική αυτή παρέμβαση, αφ' ετέρου, αν αυτή η ιατρική παρέμβαση προσφέρει μεγαλύτερο όφελος από τις εναλλακτικές παρεμβάσεις. Η ανάλυση κόστους οφέλους είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί και σε συγκρίσεις κλινικών πρακτικών διαφορετικής ιατρικής ειδικότητας, αλλά και προγραμμάτων που αφορούν την κατανομή των πόρων γενικότερα στην οικονομία [46,47]. Παρόλα αυτά, η ανάλυση κόστους - οφέλους δεν επιχειρεί να συνδέσει την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με τη συγκεκριμένη κατάσταση υγείας ή κλινική πρακτική, με τη δαπάνη ή την εξοικονόμηση των πόρων. Μπορεί να ενσωματώσει την παραγωγικότητα, αλλά όχι την βελτίωση της ποιότητας της ζωής. Επιπλέον, μπορεί να θέσει και ζητήματα αποδοτικής κατανομής πόρων στην οικονομία, ώστε να κατευθύνει τη λήψη της απόφασης σε επιλογές που τη μεγιστοποιούν. Ακόμα, επειδή, ο τύπος της ανάλυσης δίνει αξία σε όλες τις εκφάνσεις των αποτελεσμάτων, μπορούν και αποτιμώνται και αποτελέσματα ή επιδράσεις σε τρίτους. Η ανάλυση κόστους - οφέλους εφαρμόζεται ευρέως στις οικονομικές αξιολογήσεις, κι αυτό γιατί, τα τελικά αποτελέσματα γίνονται καλύτερα κατανοητά όταν παρουσιάζονται στην ίδια βάση με τα κόστη, δηλαδή σε χρηματικές μονάδες [44].

Η αποτίμηση του οφέλους σε χρηματικούς όρους γίνεται με την βοήθεια των παρακάτω μεθόδων:

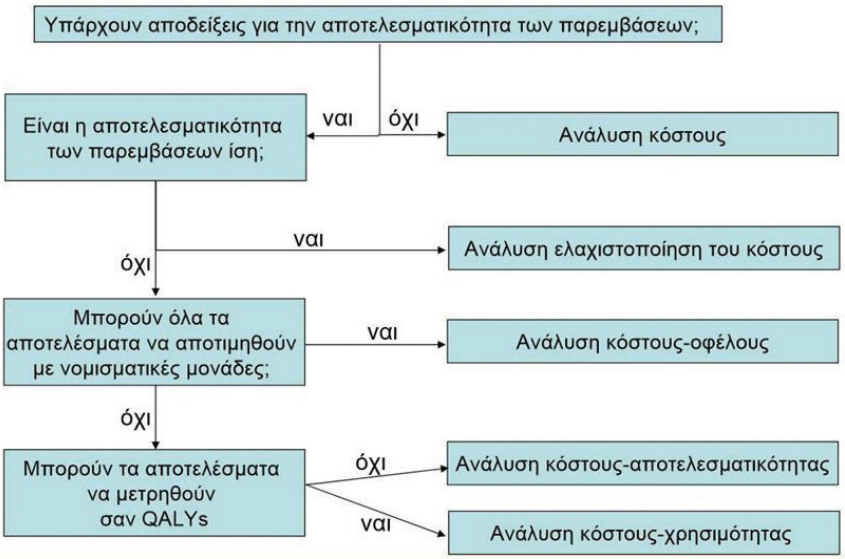
1) Η μέθοδος του ανθρώπινου κεφαλαίου: σε αυτή τη μέθοδο τα αποτελέσματα που προκύπτουν μετρώνται ως ο χρόνος πλήρους υγείας τον οποίο κερδίζει το άτομο από τη θεραπευτική παρέμβαση και μπορεί να τον διαθέσει παραγωγικά [41,44,46].
2) Την αντιστάθμιση υγείας - χρημάτων: σε αυτές τις περιπτώσεις εξετάζεται το πώς αποτιμούν τα άτομα την εργασία σε σχέση με τον κίνδυνο που προκύπτει για τη ζωή τους. Δηλαδή, με ποιο ημερομίσθιο θα αποδέχονταν μια επικίνδυνη μορφή εργασίας [41,44,46].
3) Ενδεχόμενη αποτίμηση: η ενδεχόμενη αποτίμηση αφορά υποθετικά σενάρια τα οποία παρουσιάζουν το ενδεχόμενο εμφάνισης κάποιου οφέλους από ένα πρόγραμμα. Έπειτα τίθενται ερωτήματα για να διευκρινισθεί το μέγιστο ποσό που θα δέχονταν να πληρώσουν προκειμένου να απολαύσουν αυτό το όφελος. Έτσι, υπολογίζεται η μέγιστη προθυμία πληρωμής (Willingness To Pay, WTP). Αντίστοιχα, μπορεί να ερωτηθούν αν θα θυσίαζαν κάποιο άλλο αγαθό για να απολαύσουν το αγαθό αυτό. Αποτελεί δηλαδή ένα είδος μέτρησης της καταναλωτικής ζήτησης κοινωνικών αγαθών, όπως για παράδειγμα, το αγαθό της περίθαλψης. Στον αντίποδα, έχει υποστηριχθεί ότι η προθυμία πληρωμής συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με την οικονομική ευρωστία, επομένως η ενδεχόμενη αποτίμηση εξαρτάται από τον προσωπικό πλούτο του καθενός [41,44,46].

4.1.4 Ανάλυση κόστους - χρησιμότητας (Cost Utility Analysis, CUA)

Η ανάλυση κόστους - χρησιμότητας είναι μια μορφή CEA, και εκφράζει τα υγειονομικά αποτελέσματα με τον ίδιο τρόπο, αλλά, παράλληλα, δίνεται η δυνατότητα να αποκαλυφθούν οι προτιμήσεις των ατόμων για αυτά τα αποτελέσματα. Η CUA μετρά ποσοτικά (θνησιμότητα) και ποιοτικά (νοσηρότητα) τις επιδράσεις μιας ιατρικής παρέμβασης χρησιμοποιώντας μια κλίμακα μέτρησης. Σε αυτό το πλαίσιο, γίνεται σύγκριση ανάμεσα στο πρόσθετο κόστος δύο υγειονομικών προγραμμάτων και το πρόσθετο όφελος για την υγεία. Συνήθως αυτή η κλίμακα μέτρησης είναι τα ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής που κερδίζονται (Quality Adjusted Life Years, QALYs). Ωστόσο, δεν προσδιορίζεται μόνο ο αριθμός των ετών που κερδίζονται αλλά, και η ποιότητα αυτών. Η ανάλυση κόστους - χρησιμότητας είναι η απόδοση των πόρων που δαπανώνται ως προς τα ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής που κερδίζονται. Η CUA παρουσιάζει ομοιότητες με την CEA, αλλά διαφέρει στο ότι δίνει την αναλογία δαπανών και συνολικού οφέλους που κερδίζεται από την θεραπευτική παρέμβαση. Συνεκτιμάται η επιμήκυνση της ζωής και η βελτιωμένη ποιότητα αυτής. Αυτή η μορφή οικονομικής αξιολόγησης μπορεί να ανταποκρίνεται καλύτερα στις περιπτώσεις όπου τα υγειονομικά προγράμματα επιχειρούν παράταση της

Τύπος Οικονομικής Αξιολόγησης	Μέτρηση Κόστους	Μέτρηση Αποτελεσμάτων
Ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους (CMA)	Χρηματικές μονάδες	Κανένα
Ανάλυση κόστους – αποτελεσματικότητας (CEA)	Χρηματικές μονάδες	Φυσικές μονάδες υγείας: • Κερδισμένα έτη ζωής, • Ημέρες ανικανότητας
Ανάλυση κόστους – οφέλους (CBA)	Χρηματικές μονάδες	Χρηματικές μονάδες (προθυμία πληρωμής, WTP)
Ανάλυση κόστους – χρησιμότητας (CUA)	Χρηματικές μονάδες	Ποιοτικός σταθμισμένα έτη ζωής που κερδίζονται (QALYs)

Πίν. 4.1 Σύνοψη τύπων οικονομικής αξιολόγησης και τρόπος εκτίμησης κόστους και αποτελέσματος της κάθε μεθόδου.



Πίν. 4.2 Συλλογιστική πορεία που ακολουθείται, για την εκπόνηση οικονομικών αξιολογήσεων στον τομέα της υγείας.

ζωής ή ελάττωση της νοσηρότητας σε σύγκριση με τη θνησιμότητα. Επιπλέον, για την ανάλυση κόστους - χρησιμότητας μπορούν να χρησιμοποιηθούν στοιχεία που αφορούν μόνο τελικές εκβάσεις (π.χ. κερδισμένες ζωές κ.λπ.). Αντίθετα, οι ενδιάμεσες εκροές (π.χ. αριθμός διαγνωστικών εξετάσεων) δεν προσφέρουν στην CUA δεδομένα που να μπορούν να εκφραστούν σε κάποια κατάλληλη μονάδα μέτρησης [48,49].

4.1.5 QALYs

Για να υπολογιστούν τα QALYs, πολλαπλασιάζεται η χρησιμότητα για την συγκεκριμένη ιατρική κατάσταση με τον αριθμό των ετών που διανύονται όντας σε αυτή την ιατρική κατάσταση. Έτσι, επιτυγχάνεται ο υπολογισμός του οφέλους σε έτη ζωής αλλά και της βελτίωσης της ποιότητας της ίδιας της ζωής. Οι σταθμίσεις που χρησιμοποιούνται για να υπολογιστούν τα QALYs, κλιμακώνονται από την απόλυτη υγεία έως το θάνατο, με ενδιάμεσα διαστήματα διαφορετικών καταστάσεων υγείας. Οι μικρότερες τιμές δίνονται για τις καταστάσεις υγείας που θεωρούνται κοντά στον θάνατο, ενώ οι μεγαλύτερες τιμές δίνονται για αυτές που προσεγγίζουν την απόλυτη υγεία. Μια εύχρηστη κλίμακα είναι αυτή που κυμαίνεται από 0 έως 1. Σε κάθε περίπτωση, προκειμένου να υπολογίσουμε τα QALYs, θα πρέπει να γνωρίζουμε την διάρκεια υγείας που εξετάζουμε και τις σταθμίσεις προτίμησης για αυτήν την κατάσταση, για την διάρκεια που εξετάζουμε [41].

Τα QALYs αποτελούν μονάδα των ατομικών προτιμήσεων, δηλαδή, δείχνουν την χρησιμότητα που το άτομο αποδίδει για τον εαυτό του και όχι για το κοινωνικό σύνολο. Η στάθμιση των προτιμήσεων σύμφωνα με τον Zethraeus και συν. (2002) [41], προκύπτει

από την άθροιση των επιμέρους χρησιμοτήτων.

Στον Πίνακα 4.2 παριστάνεται με τη μορφή σχεδιαγράμματος η συλλογιστική πορεία που ακολουθείται για την εκπόνηση οικονομικών αξιολογήσεων στον τομέα της υγείας.

5. Μελέτες Κόστους - Αποτελεσματικότητας προγραμμάτων Φυσικοθεραπείας οστεοπορωτικών ασθενών

5.1 Μεθοδολογία - Στρατηγική Αναζήτησης

Η συστηματική αυτή ανασκόπηση διεξήχθη σύμφωνα με τις αρχές του Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [30,31].

Προκειμένου να εντοπιστούν όλες οι μελέτες οικονομικής αξιολόγησης, η συλλογή των δεδομένων βασίστηκε στην αναζήτηση επιστημονικών άρθρων της διεθνούς αρθρογραφίας στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων «MEDLINE/PubMed» και «Cochrane Database», χωρίς χρονικό περιορισμό για την ημερομηνία δημοσίευσης. Η αναζήτηση διεξήχθη την Τετάρτη 9 Ιουλίου 2015, ώρα Ελλάδας 3:20πμ, με την χρήση όλων των πιθανών συνδυασμών από τις ακόλουθες τρεις ομάδες όρων όπως φαίνεται στον Πίνακα 5.1.

Οι μελέτες επιλέχθηκαν για την εισαγωγή στην ανασκόπηση βάσει Τίτλου/Περίληψης (Title/Abstract)

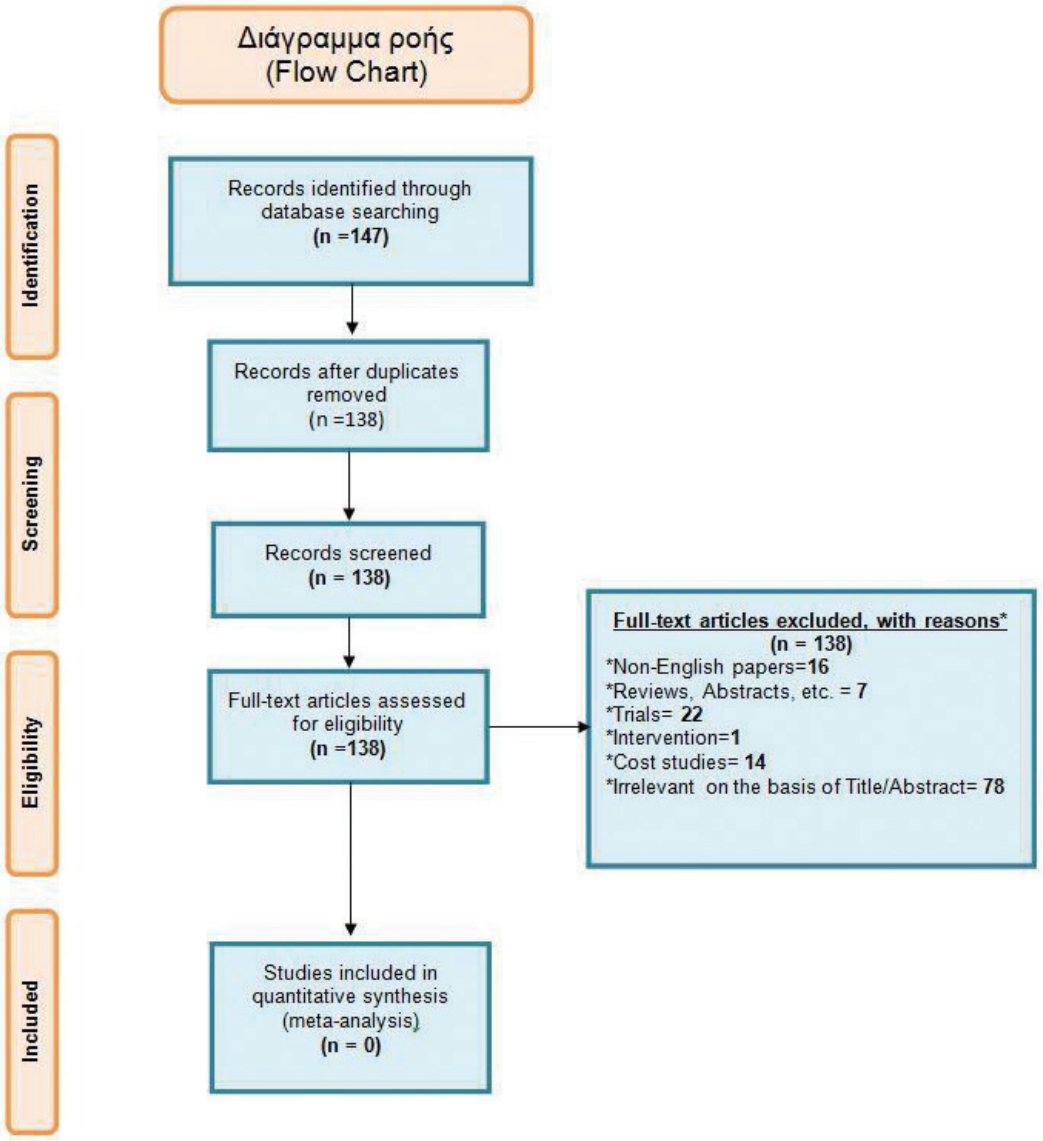
Όροι (Terms)	Λέξεις Κλειδιά
Νόσο (Disease)	• osteoporosis, • osteopenia, • osteoporotic fracture
Παρέμβαση (Intervention)	• physical therapy, • physiotherapy, • rehabilitation, • exercise
Οικονομικοί (Economic)	• economic evaluation, • cost effectiveness, • cost utility, • cost benefit, • cost minimization, • cost

Πίν. 5.1 Ομάδες όρων που χρησιμοποιήθηκαν για τη Συστηματική Ανασκόπηση μελετών κόστους - αποτελεσματικότητας προγραμμάτων φυσικοθεραπείας οστεοπορωτικών ασθενών.

εάν ήταν: cost-effectiveness (CEA), cost-minimization (CMA), cost-utility (CUA), cost-benefit (CBA) analysis, επικεντρωμένες στην οικονομική αξιολόγηση προγραμμάτων φυσικοθεραπείας οστεοπορωτικών ασθενών. Επιπλέον, θα έπρεπε να είναι δημοσιευ-

Πίν. 5.2 Αλγόριθμος Συστηματικής Ανασκόπησης μελετών κόστους - αποτελεσματικότητας προγραμμάτων φυσικοθεραπείας οστεοπορωτικών ασθενών σε PubMed και Cochrane.

PubMed
#1, "Search (((((economic evaluation[Title/Abstract]) OR cost effectiveness[Title/Abstract]) OR cost utility[Title/Abstract]) OR cost benefit[Title/Abstract]) OR cost minimization[Title/Abstract]) OR cost[Title/Abstract]",278215
#2, "Search ((osteoporosis[Title/Abstract]) OR osteopenia[Title/Abstract]) OR osteoporotic fracture[Title/Abstract]",55189
#3, "Search (((physical therapy[Title/Abstract]) OR physiotherapy[Title/Abstract]) OR rehabilitation[Title/Abstract]) OR exercise[Title/Abstract]",319225
#4, "Search ((((((physical therapy[Title/Abstract]) OR physiotherapy[Title/Abstract]) OR rehabilitation[Title/Abstract]) OR exercise[Title/Abstract])) AND (((osteoporosis[Title/Abstract]) OR osteopenia[Title/Abstract]) OR osteoporotic fracture[Title/Abstract])) AND ((((((economic evaluation[Title/Abstract]) OR cost effectiveness[Title/Abstract]) OR cost utility[Title/Abstract]) OR cost benefit[Title/Abstract]) OR cost minimization[Title/Abstract]) OR cost[Title/Abstract])",**119**
Cochrane
#1, economic evaluation:ti,ab,kw or "cost effectiveness":ti,ab,kw or cost utility:ti,ab,kw or "cost benefit":ti,ab,kw or cost minimization:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 26156
#2, "cost":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 44941
#3, #1 or #2 45847
#4, "osteoporosis":ti,ab,kw or "osteopenia":ti,ab,kw or osteoporotic fracture:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 6147
#5, "physical therapy":ti,ab,kw or "physiotherapy":ti,ab,kw or "rehabilitation":ti,ab,kw or "exercise":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 59298
#6, #3 and #4 and #5 **28**



Πίν. 5.3 Διάγραμμα Ροής της Συστηματικής Ανασκόπησης μελετών κόστους - αποτελεσματικότητας προγραμμάτων φυσικοθεραπείας οστεοπορωτικών ασθενών.

μένες ως ολόκληρα άρθρα (full papers) στην αγγλική γλώσσα. Μελέτες οι οποίες δεν ήταν στην αγγλική γλώσσα, ήταν βιβλία, περιλήψεις και δεν αφορούσαν φυσικοθεραπευτικές παρεμβάσεις για την οστεοπόρωση, αποκλείστηκαν από την ανασκόπηση. Ο αλγόριθμος της συστηματικής ανασκόπησης παρουσιάζεται αναλυτικά στον Πίνακα 5.2.

Η διαδικασία επιλογής μελετών περιελάμβανε 3 στάδια. Στο 1ο στάδιο, αποτελέσματα από την ηλεκτρονική αναζήτηση εισήχθηκαν στο πρόγραμμα Endnote X6 Library (Thomson Reuters, CA, USA). Στην αρχική αναζήτηση της αρθρογραφίας εντοπίστηκαν 147 μελέτες για την αξιολόγηση.

Στο 2ο στάδιο, αφού αφαιρέθηκαν οι διπλές αναφορές (duplicates), έμειναν 138 μελέτες για αξιολόγηση. Στο 3ο στάδιο, από τις 138 αυτές μελέτες εξαιρέθηκαν οι 16, διότι η γλώσσα γραφής ήταν διαφορετική της αγγλικής, οι 7 γιατί ήταν ανασκοπήσεις, περιλήψεις, βιβλία κ.λπ., οι 22 γιατί ήταν κλινικές δοκιμές, η 1 γιατί ήταν μελέτη παρέμβασης, οι 14 γιατί ήταν οικονομικές μελέτες και οι 78 γιατί δεν ήταν σχετικές βάσει τίτλου, περίληψης και λέξεων κλειδιά (title, abstract and key words). Τελικά, από τα 138 άρθρα που βρέθηκαν και εξετάστηκαν, κανένα δεν πληρούσε τα κριτήρια εισαγωγής. Λεπτομέρειες για τη στρατηγική αναζήτησης της αρθρογραφίας, απεικονίζονται στο διάγραμμα ροής (Πίνακας 5.3).

5.2 Αποτελέσματα συστηματικής ανασκόπησης

Σύμφωνα λοιπόν, με τα αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης καμία μελέτη οικονομικής αξιολόγησης δεν αφορούσε προγράμματα φυσικοθεραπείας οστεοπορωτικών ασθενών με ανακοινωμένα αποτελέσματα.

Μόνο η μελέτη των Barker και συν. (2014) [50]

πρόκειται να πραγματοποιήσει οικονομική αξιολόγηση τύπου κόστους χρησιμότητας (cost-utility) προγραμμάτων φυσικοθεραπείας οστεοπορωτικών ασθενών με σπονδυλικό κάταγμα, ωστόσο από αυτή τη μελέτη είναι ανακοινωμένο μόνο το πρωτόκολλο το οποίο επρόκειτο να ακολουθηθεί. Πιο συγκεκριμένα, σε αυτή τη μελέτη [50], 600 οστεοπορωτικοί ασθενείς με σπονδυλικό κάταγμα, θα κατηγοριοποιηθούν σε 3 ομάδες, την ομάδα ελέγχου (control group) (ομάδα Α), την ομάδα στην οποία η παρέμβαση θα είναι η φυσικοθεραπευτική άσκηση (ομάδα Β) και την ομάδα εκείνη στην οποία η παρέμβαση θα είναι φυσικοθεραπεία με ειδικές τεχνικές κινητοποίησης (manual therapy) (ομάδα Γ). Η ομάδα ελέγχου θα δεχθεί θεραπεία μόνο μίας συνεδρίας με εκπαίδευση και παροχή συμβουλών, ενώ στις ομάδες Β και Γ θα παρασχεθούν 7 συνεδρίες ανά εβδομάδα σε διάστημα 12 εβδομάδων. Η κλινική αυτή δοκιμή [50] σχεδιάστηκε ως μια προοπτική, προσαρμοστική απλή-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη (prospective, adaptive single-blinded randomized controlled trial). Αφού ολοκληρωθούν οι θεραπείες στις ομάδες Β και Γ, θα πραγματοποιηθεί μια ενδιάμεση ανάλυση αποτελεσμάτων και εάν τα αποτελέσματα της ανάλυσης αυτής δείξουν ότι μία παρέμβαση υπερισχύει της άλλης τότε η κλινική δοκιμή θα συνεχιστεί μόνο με αυτή την παρέμβαση και την ομάδα ελέγχου (control group). Τα αποτελέσματα των παρεμβάσεων θα αξιολογηθούν βάσει του ερωτηματολογίου QUALLEFO-41 και της δοκιμασίας Timed Loaded Standing Test. Επιπλέον, μια οικονομική αξιολόγηση έχει σχεδιαστεί ως ένα αναπόσπαστο κομμάτι της κλινικής αυτής δοκιμής με τη μορφή μελέτης κόστους-χρησιμότητας (cost-utility analysis) [50].

Τα αποτελέσματα για την υγεία θα πρέπει να εκφράζονται ως ποιοτικά προσαρμοσμένα έτη ζωής (Quality Adjusted Life Years, QUALY's). Τα αποτελέσματα για κάθε συμμετέχοντα θα συλλέγονται για 12 μήνες. Το κόστος των παρεχόμενων υγειονομικών υπηρεσιών για κάθε είδος θεραπευτικής παρέμβασης θα εκτιμάται κατά τη διάρκεια της δοκιμής, και οι συμμετέχοντες θα παρέχουν πληροφορίες για 12 μήνες σχετικά με τις υγειονομικές επισκέψεις τις οποίες πραγματοποίησαν [50].

6. Συμπεράσματα - Συζήτηση

Η οστεοπόρωση πλήττει ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού παγκοσμίως. Κατάγματα σχετιζόμενα με την οστεοπόρωση έχουν κοινωνικό και οικονομικό αντίκτυπο, τόσο στους ασθενείς, όσο και στην ίδια την κοινωνία. Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις για την οστεοπόρωση ποικίλουν, με τη φυσικοθεραπεία να αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι των θεραπευτικών αυτών παρεμβάσεων.

Η φυσικοθεραπεία διαδραματίζει καταλυτικό ρόλο, τόσο στην πρόληψη της οστεοπόρωσης όσο και στην αποκατάσταση των συνεπειών αυτής. Παρόλα αυτά, ενώ το οικονομικό κόστος της οστεοπόρωσης έχει αποτελέσει αντικείμενο βιβλιογραφικής διερεύνησης πλήθους μελετών, σε βάθος δεκαετιών, το κόστος προγραμμάτων φυσικοθεραπείας οστεοπορωτικών ασθενών έχει μελετηθεί σε μόλις 6 από αυτές. Καθίσταται λοιπόν σαφές, ότι η εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με τις δαπάνες που καταναλώνονται για τη φυσικοθεραπεία, σε οστεοπορωτικούς ασθενείς, υπόκειται σε περιορισμούς. Εκτός του περιορισμού των δημοσιευμένων μελετών σχετικά με τα οικονομικά φορτία του κόστους της φυσικοθεραπευτικής προσέγγισης οστεοπορωτικών ασθενών, ένας ακόμη λόγος αδυναμίας εξαγωγής ασφαλών συμπερασμάτων είναι το έτος και το νόμισμα κοστολόγησης. Πιο συγκεκριμένα, όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, υπάρχει δυσκολία σύγκρισης του κόστους των παρεμβάσεων μεταξύ των μελετών διαφορετικών χωρών, καθώς διαφέρει τόσο η χρήση των πόρων για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης, όσο και ο τιμάριθμος μεταξύ των χωρών. Προτείνεται λοιπόν, σε μελλοντικούς ερευνητές, όπως αναγάγουν τις ισοτιμίες των νομισμάτων της εκάστοτε χρονικής περιόδου μεταξύ των χωρών, σε ένα ενιαίο νόμισμα προκειμένου να είναι κατά το δυνατόν, εφικτή η σύγκριση.

Οι μελέτες οικονομικής αξιολόγησης θεραπευτικών παρεμβάσεων σε οστεοπορωτικούς ασθενείς, επικεντρώνονται στη χειρουργική και φαρμακευτική προσέγγιση της οστεοπόρωσης ενώ για τη φυσικοθεραπεία, καμία μελέτη οικονομικής αξιολόγησης δεν έχει πραγματοποιηθεί. Ως εκ τούτου, η εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τα βέλτιστα αποτελέσματα με χρήση των ελάχιστων οικονομικών δαπανών, στις φυσικοθεραπευτικές παρεμβάσεις για την οστεοπόρωση, καθίσταται αδύνατη. Επιπλέον, οι περισσότερες μελέτες, επικεντρώνονται στις οικονομικές συνέπειες των οστεοπορωτικών καταγμάτων, ένα χρόνο μετά το κάταγμα, χωρίς όμως να εξετάζεται τόσο το κόστος όσο και η ποιότητα ζωής των οστεοπορωτικών ασθενών μετά το πέρας του ενός αυτού έτους.

Προτείνεται λοιπόν σε μελλοντικούς ερευνητές, η περαιτέρω ενασχόληση με το οικονομικό κόστος προγραμμάτων φυσικοθεραπείας οστεοπορωτικών ασθενών και η διεξαγωγή μελετών κόστους-αποτελεσματικότητας των φυσικοθεραπευτικών παρεμβάσεων για την οστεοπόρωση, τόσο κατά τη διάρκεια ενδονοσοκομειακής περίθαλψης, όσο και μετά από αυτή. Επιπρόσθετα, κρίνεται σημαντική η διερεύνηση των οικονομικών συνεπειών της οστεοπόρωσης, τόσο πριν από το κάταγμα, όσο και μετά το πέρας ενός έτους από αυτό. Στην παρούσα μελέτη, παρά το γεγονός ότι χρησιμοποιήθηκε σαν λέξη κλειδί η λέξη οστεοπενία (osteopenia), καμία ανακοινωμένη μελέτη δεν αναφερόταν τόσο στο οικονομικό κόστος όσο και στη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας οστεοπενικών ασθενών. Τέλος, κοινό τόπο όλων των μελετών αποτελεί ότι τα οστεοπορωτικά κατάγματα είναι οικονομικά δαπανηρά, ως εκ τούτου, η πρόληψη των καταγμάτων αυτών από τα

πρώιμα στάδια εμφάνισης της νόσου κρίνεται επιβεβλημένη. Προτείνεται, λοιπόν, σε μελλοντικούς ερευνητές να ασχοληθούν τόσο με το οικονομικό κόστος, όσο και με τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας προγραμμάτων φυσικοθεραπείας οστεοπενικών ασθενών.

7. Βιβλιογραφία

1. Johnell O, Kanis JA (2004). An estimate of the worldwide prevalence, mortality and disability associated with hip fracture. Osteoporosis International, 15(11): pp. 897-902.
2. Makras P, Athanasakis K, Boubouchairopoulou N, Rizou S, Anastasilakis AD, Kyriopoulos J, Lyritis GP (2015). Cost-effective osteoporosis treatment thresholds in Greece. Osteoporosis International, 1-9.
3. Lippuner K, Von Overbeck J, Perrelet R, Bosshard H, Jaeger PH (1997). Incidence and direct medical costs of hospitalizations due to osteoporotic fractures in Switzerland. Osteoporosis International, 7(5): pp. 414-425.
4. Bennell K, Khan K, McKay H (2000). The role of physiotherapy in the prevention and treatment of osteoporosis. Manual Therapy, 5(4): pp. 198-213.
5. Rubenstein LZ (2006). Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention. Age and ageing, 35(suppl 2), ii37-ii41.
6. Waters DL, Hale L, Grant AM, Herbison P, Goulding A (2010). Osteoporosis and gait and balance disturbances in older sarcopenic obese New Zealanders. Osteoporosis international, 21(2): pp. 351-357.
7. Borgström F, Zethraeus N, Johnell O, Lidgren L, Ponzer S, Svensson O, Jönsson B (2006). Costs and quality of life associated with osteoporosis-related fractures in Sweden. Osteoporosis international, 17(5): pp. 637-650.
8. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, Kanis JA (2013). Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. Archives of osteoporosis, 8(1-2): pp. 1-115.
9. Willson T, Nelson SD, Newbold J, Nelson RE, LaFleur J (2015). The clinical epidemiology of male osteoporosis: a review of the recent literature. Clinical epidemiology, 7, 65.
10. Compston J (2010). Osteoporosis: social and economic impact. Radiologic Clinics of North America, 48(3): pp. 477-482.
11. Soles GL, Ferguson TA (2012). Fragility fractures of the pelvis. Current reviews in musculoskeletal medicine, 5(3): pp. 222-228.
12. Cummings, S.R. Iii, L.J.M. Cummings (2002). Hip Fracture Epidemiology. 359, pp. 1761-1767
13. Cooper C (1997). The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. The American journal of medicine, 103(2): pp. S12-S19.
14. Dionyssiotis Y, Skarantavos G, Papagelopoulos P (2014). Modern rehabilitation in osteoporosis, falls, and fractures. Clinical medicine insights. Arthritis and musculoskeletal disorders, 7, 33.
15. Dyer CAE, Singh SJ, Stockley RA, Sinclair AJ, Hill SL (2002). The incremental shuttle walking test in elderly people with chronic airflow limitation. Thorax, 57(1): pp. 34-38.
16. Thrane G, Joakimsen RM, Thornquist E (2007). The association between timed up and go test and history of falls: the Tromsø study. BMC geriatrics, 7(1), 1.
17. Cook C (2003). The relationship between posture and balance disturbances in women with osteoporosis. Physical & Occupational Therapy in Geriatrics, 20(3-4): pp. 37-49.
18. Azimi P, Shahzadi S, Azhari S, Montazeri A (2014). An outcome measure of functionality and quality of life in Iranian women with osteoporotic vertebral fractures: a validation study of the QUALEFFO-41. Journal of Orthopaedic Science, 19(6), 860-867.
19. de Oliveira Ferreira N, Arthuso M, da Silva R, Pedro AO, Neto AMP, Costa-Paiva L (2009). Quality of life in women with postmenopausal osteoporosis: correlation between QUALEFFO 41 and SF-36. Maturitas, 62(1): pp. 85-90.
20. Lips P, van Schoor NM (2005). Quality of life in patients with osteoporosis. Osteoporosis International, 16(5): pp. 447-455.
21. Martinelli N, Longo UG, Marinozzi A, Franceschetti E, Costa V, Denaro V, (2011). Cross-cultural adaptation and validation with reliability, validity, and responsiveness of the Italian version of the Oxford Hip Score in patients with hip osteoarthritis. Quality of Life Research, 20(6): pp. 923-929.
22. Gordy S, Fabricant L, Ham B, Mullins R, Mayberry J (2014). The contribution of rib fractures to chronic pain and disability. The American Journal of Surgery, 207(5): pp. 659-663.
23. Hundley AF, Wu JM, Visco AG (2005). A comparison of perineometer to brink score for assessment of pelvic floor muscle strength. American journal of obstetrics and gynecology, 192(5): pp. 1583-1591.
24. Hung WW, Egol KA, Zuckerman JD, Siu AL (2012). Hip fracture management: tailoring care for the older patient. JAMA, 307(20): pp. 2185-2194.
25. Kling JM, Clarke BL, Sandhu NP (2014). Osteoporosis prevention, screening, and treatment: a review. Journal of Women's Health, 23(7): pp. 563-572.
26. Bernabei R, Gambassi G, Lapane K, Landi F, Gatsonis C, Dunlop R. SAGE Study Group., (1998). Management of pain in elderly patients with cancer. Jama, 279(23): pp. 1877-1882.
27. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, Creed G (2011). Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women (Review).
28. Jamal SA, Ridout R, Chase C, Fielding L, Rubin LA, Hawker GA (1999). Bone mineral density testing and osteoporosis education improve lifestyle behaviors in premenopausal women: a prospective study. Journal of Bone and Mineral Research, 14(12): pp. 2143-2149.
29. Zethraeus N, Borgström F, Johnell O, Kanis J, Önnby K, Jönsson B (2002). Costs and quality of life associated with osteoporosis related fractures: results from a Swedish survey (No. 512). SSE/EFI Working Paper Series in Economics and Finance.
30. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Moher D (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Annals of internal medicine, 151(4), W-65.
31. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Annals of internal medicine, 151(4): pp. 264-269.
32. Phillips S, Fox N, Jacobs J, Wright WE (1988). The direct medical costs of osteoporosis for American women aged 45 and older, 1986. Bone, 9(5): pp. 271-279.
33. Rabenda V, Manette C, Lemmens R, Mariani AM, Struvay N, Reginster JY (2006). The direct and indirect costs of the chronic management of osteoporosis: a prospective follow-up of 3440 active subjects. Osteoporosis international, 17(9): pp. 1346-1352.
34. Häussler B, Gothe H, Göl D, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D (2007). Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany - the Bone EVA Study. Osteoporosis International, 18(1): pp. 77-84.
35. Dimai HP, Redlich K, Peretz M, Borgström F, Siebert U, Mahlich J (2012). Economic burden of osteoporotic fractures in Austria. Health economics review, 2(1): pp. 1-10.
36. Eekman DA, Ter Wee MM, Coupé VMH, Erisek-Demirtas S, Kramer MH, Lems WF (2014). Indirect costs account for half of the total costs of an osteoporotic fracture: a prospective evaluation. Osteoporosis International, 25(1): pp. 195-204.
37. Qu B, Ma Y, Yan M, Wu HH, Fan L, Liao DF, Hong Z (2014). The economic burden of fracture patients with osteoporosis in western China. Osteoporosis international, 25(7): pp. 1853-1860.
38. Prentice A (2004). Diet, nutrition and the prevention of osteoporosis. Public health nutrition, 7(1a): pp. 227-243.
39. Shiell A, Donaldson C, Mitton C, Currie G (2002). Health economic evaluation. Journal of epidemiology and community health, 56(2), 85.
40. Clark S, Weale A (2012). Social values in health priority setting: a conceptual framework. Journal of health organization and management, 26(3): pp. 293-316.
41. Zethraeus N, Ben Sedrine W, Caulin F, Corcaud S, Gathon HJ, Haim M, Reginster JY (2002). Models for assessing the cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis. Osteoporosis International, 13(11): pp. 841-857.
42. Richardson J, McKie J (2007). Economic evaluation of services for a National Health Scheme: The case for a fairness-based framework. Journal of health economics, 26(4): pp. 785-799.
43. Drummond M (2004). Economic evaluation in health care: Is it really useful or are we just kidding ourselves? Australian Economic Review, 37(1), 3-11.
44. Brown MM, Brown GC, Sharma S, Landy J (2003). Health care economic analyses and value-based medicine. Survey of ophthalmology, 48(2): pp. 204-223.
45. Cape JD, Beca JM, Hoch JS (2013). Introduction to cost-effectiveness analysis for clinicians. University of Toronto Medical Journal, 90(3).
46. Cranney A, Coyle D, Welch V, Lee KM, Tugwell P (1999). A review of economic evaluation in osteoporosis. Arthritis care and research, 12(6): pp. 425-434.
47. Rabarison KM, Bish CL, Massoudi MS, Giles WH (2015). Economic evaluation enhances public health decision making. Frontiers in public health, 3.
48. McDonough CM, Tosteson AN (2007). Measuring preferences for cost-utility analysis. Pharmacoeconomics, 25(2): pp. 93-106.
49. Visentin P, Ciravegna R, Fabris F (1997). Estimating the cost per avoided hip fracture by osteoporosis treatment in Italy. Maturitas, 26(3): pp., 185-192.
50. Barker KL, Javaid MK, Newman M, Lowe CM, Stallard N, Campbell H, Lamb S (2014). Physiotherapy Rehabilitation for Osteoporotic Vertebral Fracture (PROVE): study protocol for a randomised controlled trial. Trials, 15(1): pp.22.

6 Διαταραχές μετάλλων και οστών στη μεταμόσχευση νεφρού

Κωνσταντίνος Ν. Αδαμίδης

Εισαγωγή

Οι διαταραχές της ομοιόστασης των μετάλλων και των οστών είναι εξαιρετικά συχνές στην χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) και μπορεί να οδηγήσουν σε καταστροφικές επιπλοκές. Στο φάσμα των διαταραχών αυτών περιλαμβάνονται διαταραχές της συγκέντρωσης του ασβεστίου, του φωσφόρου, του μαγνησίου όπως επίσης και της παραθορμόνης (PTH) και του μεταβολισμού της βιταμίνης D. Αυτές οι διαταραχές, όπως και άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με το ουραιμικό περιβάλλον, επηρεάζουν τον οργανισμό και οδηγούν στην πρόκληση ασβεστώσεων των μαλακών μορίων και των αγγείων, καθώς και σε ένα φάσμα διαταραχών στα οστά που είναι γνωστές με τον όρο νεφρική οστεοδυστροφία. Ο όρος που περιγράφει πλέον συνολικά αυτή τη «συστηματική διαταραχή» είναι «Χρόνια Νεφρική Νόσος-Διαταραχές Μετάλλων και Οστών (ChronicKidneyDisease-MineralandBoneDisorders)» [1].

Έτσι, ήδη τη στιγμή της μεταμόσχευσης οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν κάποιου βαθμού από τις παραπάνω διαταραχές. Στη συνέχεια, μετά την επέμβαση η εικόνα της νεφρικής οστεοδυστροφίας και οι διαταραχές των μετάλλων των οστών τροποποιούνται σημαντικά εξαιτίας της φαρμακευτικής αγωγής και της ανάκτησης της νεφρικής λειτουργίας [2]. Στην παρούσα εργασία θα περιγράψουμε τις κυρίαρχες διαταραχές στην ομοιόσταση των μετάλλων των οστών, που είναι η υπερασβεστιαιμία, η υποφωσφαταιμία και η υπομαγνησιαμία και τις σημαντικότερες μεταβολές στην οστική νόσο μετά τη μεταμόσχευση νεφρού.

1. Στοιχεία φυσιολογίας

1.1 Φυσιολογία της ομοιόστασης του ασβεστίου

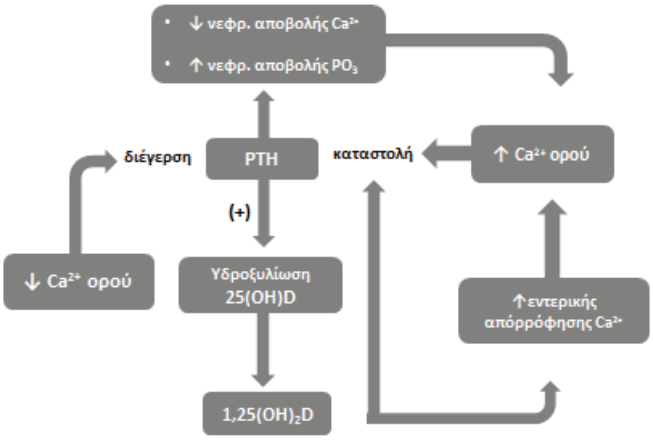
Το ασβέστιο είναι ένα από τα αφθονότερα κατιόντα του ανθρώπινου σώματος. Αντιπροσωπεύει το 2% περίπου του σωματικού βάρους (ΣΒ) ενός μέσου ενήλικα και έτσι η συνολική του ποσότητα στον οργανισμό ανέρχεται στα 1-2 kg [3]. Το 99% της ποσότητάς του περιέχεται στα οστά όπου βρίσκεται κυρίως με τη μορφή των κρυστάλλων υδροξυαπατίτη [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$] και προσδίδει σε αυτά την απαραίτητη μηχανική ισχύ. Εκτός από τον υδροξυαπατίτη, μια πολύ μικρή ποσότητα του ασβεστίου των οστών (περίπου 5-10 gr) απαντάται ως άμορφο $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$ και $Ca_3(PO_4)_2 \cdot 3H_2O$. Η ποσότητα αυτή αποτελεί το ανταλλάξιμο ασβέστιο των οστών και βρίσκεται σε ισορροπία μ' αυτό του εξωκυττάριου υγρού (ΕΞΚΥ) [4]. Έτσι όταν υπάρχει ανάγκη, μέρος της ποσότητας αυτής δύναται να απορροφηθεί και να αποκαταστήσει τη συγκέντρωσή του Ca^{2+} του ΕΞΚΥ στα φυσιολογικά επίπεδα. Αντίθετα όταν υπάρχει αύξηση του Ca^{2+} του ΕΞΚΥ, η επιπλέον ποσότητα εναποτίθεται ταχέως στα οστά. Στην ισορροπία αυτή κεντρικό ρόλο παίζουν οι παραθυρεοειδείς αδένες [4,5]. Το υπόλοιπο 1% του ασβεστίου του οργανισμού κατανέμεται στον εξωκυττάριο και στον ενδοκυττάριο χώρο, όπου αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή της νευρομυϊκής δραστηριότητας, ενώ παράλληλα συμμετέχει σε πλήθος κυτταρικών λειτουργιών [6].

Στο πλάσμα, περίπου το 40% του ασβεστίου είναι συνδεμένο με αλβουμίνη, το 10% σχηματίζει σύμπλοκα με διάφορα ανιόντα (φωσφορικά, κιτρικά, γαλακτικά κ.ά.) και το 50% κυκλοφορεί στην ελεύθερη ιονισμένη του μορφή (Ca^{2+}), η οποία αποτελεί και το βιολογικά δραστικό κλάσμα του ασβεστίου. Η φυσιολογική συγκέντρωση του ολικού ασβεστίου στον ορό είναι 8,5-10,5 mg/dl, ενώ το ιονισμένο Ca^{2+} είναι περίπου 5 mg/dl. Οι μεταβολές της συγκέντρωσης της αλβουμίνης επηρεάζουν αντίστοιχα τη συγκέντρωση του ολικού ασβεστίου, ενώ η το ιονισμένο Ca^{2+} παραμένει φυσιολογικό. Έτσι, στην υποαλβουμιναιμία το ολικό ασβέστιο θα πρέπει να διορθώνεται με την πρόσθεση 0,8 mg/dl στην μετρούμενη τιμή του, για κάθε πτώση της αλβουμίνης κατά 1 gr κάτω από την τιμή των 4gr/dl [$Ca_{διορθωμένο}=Ca_{ορού}+0,8x(4-αλβουμίνη)$]. Αντίθετα, σε περιπτώσεις αιμοσυμπύκνωσης, όπως και σε σπάνιες περιπτώσεις πολλαπλού μυελώματος που παράγει παραπρωτεΐνες που δεσμεύουν το ασβέστιο, μπορεί να παρουσιάζονται ψευδώς αυξημένες συγκέντρωσεις ασβεστίου [7,8].

Σε αντίθεση με τις μεταβολές της αλβουμίνης που επηρεάζουν μόνο το ολικό ασβέστιο του ορού, οι μεταβολές του pH επηρεάζουν μόνο το ιονισμένο κλάσμα. Έτσι, η οξέωση αυξάνει τη συγκέντρωση του ιονισμένου Ca^{2+}, εξαιτίας της ελάττωσης της δέσμευσής του από την αλβουμίνη, ενώ το αντίθετο συμβαίνει στην αλκάλωση. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν συνδυασμένες διαταραχές του pH και της αλβουμίνης, ίσως είναι προτιμότερο να μετράται απευθείας το ιονισμένο κλάσμα [9].

Το ισοζύγιο του ασβεστίου εξαρτάται από την διαιτητική του πρόσληψη, από την εντερική του απορρόφηση και από την απέκκρισή του στα ούρα και στα κόπρανα. Ταυτόχρονα συντελείται μια συνεχής μετακίνηση Ca^{2+} από τα οστά (τα οποία αποτελούν μια τεράστια δεξαμενή Ca^{2+}) προς τους ιστούς και αντίθετα, διαδικασία που διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην τελική διαμόρφωση της ομοιοστασίας του. Στην διαδικασία αυτή σημαντικό θέση κατέχουν οι ασβεστιοτρόπες ορμόνες (παραθορμόνη, καλσιτριόλη, καλσιτονίνη κ.ά.), καθώς και διάφορες

Επιβλέπουσα: Ε. Κασσή



Εικ. 1-1. Ρύθμιση της ομοιόστασης του ασβεστίου. Η ελάττωση της συγκέντρωσης του ασβεστίου στον ορό διεγείρει την έκκριση της PTH. Η PTH ελαττώνει τη νεφρική απέκκριση ασβεστίου και αυξάνει το ρυθμό υδροξυλίωσης της 25(OH)D σε $1,25(OH)_2D$. Η τελευταία με τη σειρά της οδηγεί σε αυξημένη απορρόφηση ασβεστίου στο έντερο. Η αύξηση του ασβεστίου, όπως επίσης και η αύξηση της $1,25(OH)_2D$ απευθείας, προκαλούν στη συνέχεια καταστολή της έκκρισης της PTH από τους παραθυρεοειδείς.

κυτταροκίνες που εμπλέκονται στην οστική απορρόφηση. Πιο συγκεκριμένα, η εντερική απορρόφηση του Ca συντελείται κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο και στη νήστιδα και διεγείρεται από την καλσιτριόλη. Στους νεφρούς επαναρροφάται σχεδόν το 99% της ποσότητας που διηθείται. Η μεγαλύτερη ποσότητα (περίπου το 90%) επαναρροφάται παθητικά στο εγγύς σωληνάριο και στην αγκύλη του Henle, ενώ το υπόλοιπο 10% επαναρροφάται υπό την επίδραση της PTH στο άπω σωληνάριο. Επίσης, η PTH αυξάνει την απελευθέρωση Ca^{2+} από τα οστά, αυξάνοντας έτσι τη συγκέντρωσή του στο αίμα, ενώ προάγει και την 1-υδροξυλίωση της 25(OH)D στο εγγύς σωληνάριο με αποτέλεσμα την ενεργοποίησή της και την αύξηση της απορρόφησης του Ca^{2+} από το έντερο.Η καλσιτριόλη, όπως ήδη αναφέρθηκε, αφενός αυξάνει την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου το οποίο καταστέλλει την έκκριση της PTH, ενώ παράλληλα ασκεί και η ίδια κατασταλτικό ρόλο στους παραθυρεοειδείς κλείνοντας έτσι το κύκλωμα της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης [3] (Εικόνα 1-1).

Καταστάσεις και νοσήματα που διαταράσσουν την παραπάνω ισορροπία σε οποιοδήποτε επίπεδο, ή παρεμβαίνουν στην δράση οποιασδήποτε από τις ορμόνες και κυτταροκίνες που εμπλέκονται στον οστικό μεταβολισμό μπορούν να προκαλέσουν είτε υπασβεστιαιμία, είτε υπερασβεστιαιμία.

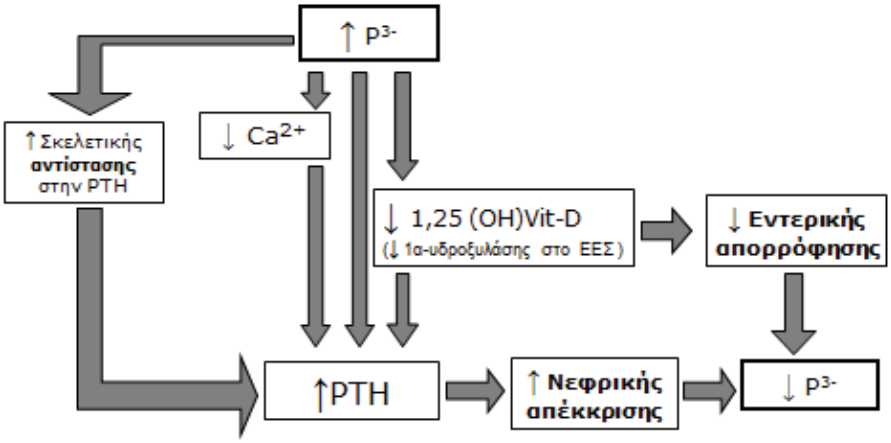
1.2 Φυσιολογία της ομοιόστασης του φωσφόρου

Στον οργανισμό ο φωσφόρος αντιπροσωπεύει συνολικά το 1% του ΣΒ από το οποίο το 85% βρίσκεται στα οστά, το 14% στα μαλακά μόρια, με την οργανική και ανόργανη μορφή, ενώ λιγότερο από το 1% βρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο. Από αυτή την ποσότητα, τα 2/3 είναι με την οργανική μορφή, ενώ το 1/3, δηλαδή μόλις το 0,3% της συνολικής ποσότητας, είναι με την ανόργανη μορφή. Η συγκέντρωση που μετράμε στον ορό ανέρχεται στα 2.5-4.5 mg/dL. Το 15-20% είναι συνδεμένο με λευκώματα που σημαίνει ότι δεν διηθείται από το σπείραμα ενώ ο υπόλοιπος είναι ελεύθερος με τη μορφή μονόξινης και δισόξινης ρίζας καθώς και με τη μορφή συμπλόκων (κυρίως με Ca^{2+}, Na^+ και Mg^{2+}). Πέρα από το ρόλο του ως δομικό συστατικό του υδροξυαπατίτη, ο φωσφόρος συμμετέχει ως δομικό στοιχείο σε όλες τις κυτταρικές δομές (λ.χ. φωσφολιπίδια, νουκλεοτίδια, γενετικό υλικό κ.ά.), καθώς και σε πληθώρα μεταβολικών διεργασιών (λ.χ. φωσφορυλίωση και ενεργοποίηση ενζύμων) που είναι απαραίτητες για την κυτταρική επιβίωση, συμπεριλαμβανομένων και των δεσμών υψηλής ενεργειακής περιεκτικότητας (λ.χ. ATP). Επίσης στην ΟΒ ισορροπία παίζει καθοριστικό ρόλο με τη μορφή του ρυθμιστικού συστήματος και της τιτλοποιήσιμης οξύτητας.

Η ημερήσια πρόσληψη φωσφόρου ανέρχεται στο 1 gr περίπου. Στο δωδεκαδάκτυλο και στη νήστιδα θα απορροφηθεί τελικά το 70 % αυτής της ποσότητας σε μία συσχέτιση γραμμική. Η απορρόφηση γίνεται είτε παθητικά από παρακυττάριες οδούς,είτε ενεργητικά διαμέσου των κυττάρων (σε συμμεταφορά με Na^+). Η παθητική απορρόφηση είναι ανάλογη της πρόσληψης ενώ η ενεργητική αυξάνεται από την παρουσία της $1,25(OH)_2D$. Συγκεκριμένα η πτώση των επιπέδων του φωσφόρου στον ορό διεγείρει την 1^{α}-υδροξυλάση στο νεφρό με αποτέλεσμα την υδροξυλίωση της 25(OH)D και την αύξηση των επιπέδων της $1,25(OH)_2D$ και την αύξηση της απορρόφησης του φωσφόρου στο έντερο. Αντίθετα,η παρουσία δισθενών και τρισθενών ιόντων (λ.χ.Ca^{2+}, Mg^{2+} και Al^{3+}) στον εντερικό αυλό οδηγεί στο σχηματισμό συμπλόκων και μειώνει την απορρόφηση του φωσφόρου [3].

Στο νεφρό, ο φωσφόρος που διηθείται στο σπείραμα επαναρροφάται κυρίως στο εγγύς σωληνάριο, ενώ μόλις το 15% επαναρροφάται στο άπω σωληνάριο.Η επαναρρόφηση γίνεται διαμέσου ειδικών διαύλων σε συμμεταφορά με Na^+.Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η ημερήσια ποσότητα του φωσφόρου που απεκκρίνεται στα ούρα ισούται με αυτή που απορροφήθηκε από το έντερο [3]. Η ποσότητα του φωσφόρου που επαναρροφάται εκφράζεται ως σωληναριακή επαναρρόφηση του φωσφόρου (TRP) και ισούται με $1-(U_{PO4} x S_{Cr} / S_{PO4} x U_{Cr})$ (U_{PO4}: *συγκέντρωση φωσφόρου ούρων*, S_{Cr}: *συγκέντρωση κρεατινίνης ορού*, S_{PO4}: *συγκέντρωση φωσφόρου ορού*, U_{Cr}: *συγκέντρωση κρεατινίνης ούρων*). Η μέγιστη δυνατότητα σωληναριακής επαναρρόφησης, υπολογισμένης για το εκάστοτε GFR (TmP/GFR), παριστάνει την συγκέντρωση του φωσφόρου στον ορό, πάνω από την οποία η περισσότερη ποσότητα του φωσφόρου απεκκρίνεται, ενώ κάτω από αυτή ο περισσότερος φωσφόρος επαναρροφάται [10].

Ο κατάλογος των παραγόντων που αυξάνουν την



Εικ. 1-2. Ρύθμιση της ομοιόστασης του φωσφόρου. Ο ρόλος της παραθορμόνης και της βιταμίνης D. Η αυξημένη συγκέντρωση φωσφόρου στον ορό προκαλεί αύξηση των επιπέδων της PTH με τους παρακάτω μηχανισμούς: i) Αυξάνει την αντίσταση των οστών στην PTH, ii) Σχηματίζει σύμπλοκα με το Ca^{2+} τα οποία κατακρημνίζονται οδηγώντας έτσι σε ελάττωση της συγκέντρωσης του Ca^{2+}. iii) Διεγείρει άμεσα τους παραθυρεοειδείς. iv) Καταστέλλει την 1α-υδροξυλάση στο νεφρό με αποτέλεσμα ελάττωση των επιπέδων της $1,25(OH)_2D$. (ΕΕΣ: εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο).

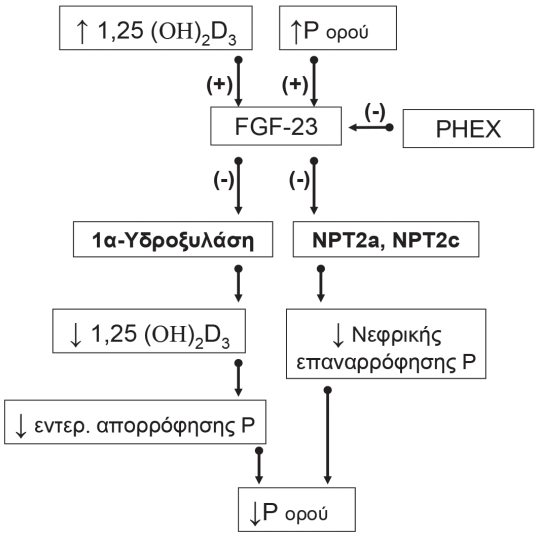
νεφρική απέκκριση τουφωσφόρου είναι μεγάλος. Άλλοι την επηρεάζουν άμεσα και άλλοι έμμεσα. Οι σημαντικότεροι από αυτούς είναι η PTH, οι φωσφατονίνες,η έκπτυξη του ΕΞΚΥ, η μεταβολική και αναπνευστική οξέωση (αυξάνουν την απελευθέρωσή του από τα οστά) και τα διουρητικά (κυρίως η ακεταζολαμίδη) [11].

1.2.1 Παραθορμόνη

Η PTH προκαλεί την ελάττωση της έκφρασης των διαύλων επαναρρόφησης του φωσφόρου στο εγγύς σωληνάριο με αποτέλεσμα την πρόκληση φωσφατουρίας. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις φωσφόρου στον ορό προκαλούν αύξηση της PTH με 3 μηχανισμούς. Πρώτον, η υπερφωσφαταιμία διεγείρει άμεσα την σύνθεση και έκκριση της PTH από τους παραθυρεοειδείς αδένες. Δεύτερον, προκαλεί σχηματισμό συμπλόκων με ασβέστιο και κατακρήμνισή τους και ως εκ τούτου υπασβεστιαιμία η οποία διεγείρει την έκκριση της PTH. Τέλος, τα αυξημένα επίπεδα φωσφόρου στον ορό αναστέλλουν τη δράση της 1α-υδροξυλάσης στο νεφρό με αποτέλεσμα ελάττωση των επιπέδων της $1,25(OH)_2D$ (η οποία όπως προαναφέρθηκε καταστέλλει τους παραθυρεοειδείς) και την αύξηση της PTH [3] (Εικόνα 1-2).

1.2.2 Φωσφατονίνες

Οι φωσφατονίνες αποτελούν μια ομάδα πεπτιδίων που προκαλούν αύξηση της απέκκρισης του φωσφόρου δια των ούρων. Αν και υπάρχουν αρκετές φωσφατονίνες (FGF-23, FRP-4, MEPE, FGF-7), ο FGF-23 αποτελεί την σημαντικότερη και την καλύτερα μελετημένη από αυτές. Παράγεται από τα οστεοκύτταρα σε απάντηση στην υπερφωσφαταιμία και την υψηλή καλσιτριόλη [12]. Εκδηλώνει την δράση του μέσω του ειδικού υποδοχέα FGF receptor (FGFr). Η Klotho αποτελεί μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που



Εικ. 1-3. Ρύθμιση της ομοιόστασης του φωσφόρου. Ο ρόλος του FGF23. Τα οστεοκύτταρα αυξάνουν την παραγωγή του FGF-23 σε απάντηση στην αύξηση της συγκέντρωσης του P και της $1,25(OH)_2D_3$ στο αίμα. Ο FGF-23 στη συνέχεια καταστέλλει την 1α-υδροξυλάση στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο του νεφρού με αποτέλεσμα την ελλάπτωση της ενεργοποιημένης $1,25(OH)_2D_3$ και κατ' επέκταση της εντερικής απορρόφησης του φωσφόρου. Επίσης μειώνεται η έκφραση των διαύλων επαναρρόφησης του φωσφόρου στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο με αποτέλεσμα την απέκκριση μεγαλύτερης ποσότητας φωσφόρου στα ούρα. Με αυτό το μηχανισμό δράσης σε δύο επίπεδα, αποκαθίσταται εν τέλει η συγκέντρωση του φωσφόρου στο αίμα. Ο FGF-23 μεταβολίζεται και αδρανοποιείται από το γονίδιο PHEX, μεταλλάξεις του οποίου προκαλούν την φυλοσύνδετη υποφωσφαταιμική ραχίτιδα.

γειτνιάζει με τον FGFr και λειτουργεί ως συμπαράγοντάς του, ενισχύοντας τη δράση του FGF-23.Γονιδιακές διαταραχές που οδηγούν σε ελαττωμένη έκφραση της Klotho φαίνεται ότι προκαλούν πρόωρη γήρανση, αγγειακές ασβεστώσεις, οστεοπόρωση

και ελάττωση της επιβίωσης [13]. Η ενεργοποίηση του συμπλέγματος Klotho-FGFr έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της έκφρασης των διαύλων επαναρρόφησης του φωσφόρου στο νεφρικό σωληνάριο και την απέκκριση μεγάλης ποσότητας φωσφόρου στα ούρα. Επίσης, μειώνει σημαντικά τη δράση της 1^{α} υδροξυλάσης στο νεφρό και άρα τα επίπεδα της καλσιτριόλης με αποτέλεσμα την ελάττωση της απορρόφησής του από το έντερο. Με την διπλή αυτή δράση (στο νεφρό και στο έντερο) συμβάλλει στην αποκατάσταση των επιπέδων του φωσφόρου. Ο FGF-23 αποδομείται από το πρωτεϊνικό παράγωγο του γονιδίου PHEX, διαταραχές του οποίου έχουν αντίκτυπο στα επίπεδα του φωσφόρου του πλάσματος [14,15] (Εικόνα 1-3).

Το σύμπλεγμα Klotho-FGFr έχει επιπλέον ανιχνευτεί και στους παραθυρεοειδείς αδένες, όπου η ενεργοποίησή του από τον FGF-23 ασκεί κατασταλτική δράση στη σύνθεση και στην έκκριση της PTH [13].

1.2.2.1 FGF-23 και Χρόνια Νεφρική Νόσος

Τα επίπεδα του FGF-23 στον ορό αυξάνονται ήδη από τα πρώιμα στάδια (2 και 3) της ΧΝΝ. Η αύξηση αυτή οφείλεται σε αύξηση της παραγωγής του από τα οστεοκύτταρα και όχι στην ελάττωση της απομάκρυνσής του. Το φαινόμενο αντανακλά την διαταραχή της ομοιόστασης του φωσφόρου και χρονικά προηγείται της αύξησης των επιπέδων του φωσφόρου στον ορό καθώς και της ελάττωσης των επιπέδων της 1,25 $(OH)_2D_3$.

Στην πραγματικότητα φαίνεται ότι με τον τρόπο αυτό, καθώς εξελίσσεται η νεφρική νόσος, διασφαλίζεται η αύξηση της κλασματικής απέκκρισης του φωσφόρου από τους εναπομείναντες λειτουργικούς νεφρώνες, έτσι ώστε να διατηρείται σταθερή η συγκέντρωση του φωσφόρου στο αίμα. Ο μηχανισμός με τον οποίο τα οστεοκύτταρα αντιλαμβάνονται την αρχική διαταραχή στην ομοιόσταση του φωσφόρου ώστε να αυξήσουν την παραγωγή του FGF-23 παραμένει ακόμη άγνωστος [16,17].

Επίσης, η αύξηση του FGF-23 προηγείται της αύξησης της PTH που παρατηρείται στη ΧΝΝ. Φαίνεται λοιπόν ότι ο 2παθής υπερπαραθυρεοειδισμός (ΔΥΠΘ) στη ΧΝΝ εμφανίζεται κυρίως ως αποτέλεσμα της ελάττωσης των επιπέδων της 1,25$(OH)_2D$ που οφείλονται στην ελάττωση της δραστηριότητας της 1^{α}-υδροξυλάσης εξαιτίας των αυξημένων επιπέδων του FGF-23. Αντίθετα με τα παραπάνω, ο διαιτητικός περιορισμός του P όπως επίσης και η χρήση φωσφοροδεσμευτικών φαρμάκων ελαττώνουν τα επίπεδα του FGF-23 [18].

Από τα πρώιμα στάδια ακόμη, καθώς εξελίσσεται η νεφρική νόσος, ελαττώνεται σημαντικά η έκφραση της Klotho στο νεφρικό παρέγχυμα, γεγονός που αυξάνει την αντίσταση των νεφρών στη δράση του FGF-23, ενώ επιπλέον υπάρχουν δεδομένα ότι η μείωση αυτή συμβάλλει στην επιδείνωση της ίνωσης του νεφρικού παρεγχύματος [13].

Όσο εξελίσσεται η ΧΝΝ και μειώνονται ακόμη περισσότερο οι λειτουργικοί νεφρώνες (>στάδιο 3, GFR<30 ml/min), η αύξηση του FGF-23 δεν επαρκεί πλέον να διατηρήσει την απέκκριση του P με αποτέλεσμα την εκδήλωση υπερφωσφαταιμίας. Στην πραγματικότητα στο τελικό στάδιο ΧΝΝ, όταν οι ασθενείς χρειάζονται πλέον αντιμετώπιση με εξωνεφρική κάθαρση, τα επίπεδα του FGF-23 είναι πολύ αυξημένα.

1.3 Φυσιολογία της ομοιόστασης του μαγνησίου

Το μαγνήσιο υφίσταται στον οργανισμό ως δισθενές κατιόν (Mg^{2+}) και αποτελεί το δεύτερο σε ποσότητα ενδοκυττάριο κατιόν μετά το κάλιο. Αποτελεί συστατικό του σκελετού των οστών, όπου συμμετέχει στο σχηματισμό των κρυστάλλων του υδροξυαπατίτη καθώς και στο μεταβολισμό και στη λειτουργία των οστεοκυττάρων [3]. Επιπλέον, αποτελεί βασικό συμπαράγοντα σε πολλές ενζυμικές λειτουργίες, ενώ παίζει σημαντικό ρόλο στη λειτουργία των διαύλων ιόντων σε μύες και νεύρα. Η συνολική του ποσότητα στον οργανισμό ανέρχεται περίπου στα 24 gr από τα οποία το 60% εντοπίζεται στα οστά και το υπόλοιπο 40% ως ενδοκυττάριο ιόν. Μόνο το 1% της συνολικής ποσότητας βρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο. Η συγκέντρωσή του στον ορό ανέρχεται στα 1,8-2,3 mg/dL. Το 30% του εξωκυττάριου Mg^{2+} είναι συνδεμένο με λευκώματα και ως εκ τούτου δεν διηθείται στο σπείραμα. Το υπόλοιπο 70% υφίσταται είτε ως ιονισμένη μορφή (90%) είτε ως σύμπλοκο (10%) με κιτρικά, διττανθρακικά και φώσφορο και αποτελεί τη διηθήσιμη ποσότητα. Η ημερήσια πρόσληψη μαγνησίου ανέρχεται στα 300 mg από τα οποία απορροφάται το 30-50%, κυρίως στη νήστιδα και στον ειλεό [3,19]. Η απορρόφηση στο εντερικό επιθηλιακό κύτταρο γίνεται διαμέσου του ειδικού διαύλου μαγνησίου TRPM6. Η ποσότητα που αποβάλλεται υπό κανονικές συνθήκες στα κόπρανα είναι περιορισμένη, ενώ στα ούρα αποβάλλονται τελικά γύρω στα 100 mg Mg^{2+} (15% του διηθούμενου φορτίου) διατηρώντας έτσι το ημερήσιο ισοζύγιο [20].

Στους νεφρούς επαναρροφάται παθητικά στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο σε ποσοστό περίπου 15%, ενώ το μεγαλύτερο μέρος του (περίπου 60-70%) επαναρροφάται παθητικά στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle διαμέσου παρακυττάριων οδών. Ένα μικρό ποσοστό (περίπου 5-10%) επαναρροφάται ενεργητικά στο άπω σωληνάριο διαμέσου των ειδικών διαύλων TRPM6 [20,21].

Η αύξηση του εξωκυττάριου όγκου υγρών προκαλεί ελάττωση της επαναρρόφησης του μαγνησίου στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, παράλληλα με αυτή του νατρίου και του ασβεστίου. Η PTH αυξάνει την επαναρρόφηση του μαγνησίου, ενώ αντίθετα τα διουρητικά της αγκύλης, οι θειαζίδες καθώς και τα ωσμωτικώς δρώντα διουρητικά, οι αμινογλυκοσίδες, η cis-πλατίνη και η κυκλοσπορίνη προκαλούν αύξηση της απέκκρισης του μαγνησίου στα ούρα.

2. Νεφρική οστική νόσος

2.1 Παθοφυσιολογία της νεφρικής οστικής νόσου

Ο όρος «νεφρική οστική νόσος- διαταραχές μετάλλων οστών (CKD-BMD)» αναφέρεται στη συστηματική διαταραχή του μεταβολισμού των οστών και της ομοιόστασης του ασβεστίου και του φωσφόρου που μπορεί να εκδηλωθεί με μία ή περισσότερες από τις παρακάτω διαταραχές:

α) Διαταραχή των επιπέδων του ασβεστίου, του φωσφόρου, της παραθορμόνης (PTH) ή του μεταβολισμού της βιταμίνης D.

β) Διαταραχή του ρυθμού οστικής εναλλαγής, της επιμετάλλωσης, της οστικής μάζας, της ανάπτυξης ή της αντοχής των οστών.

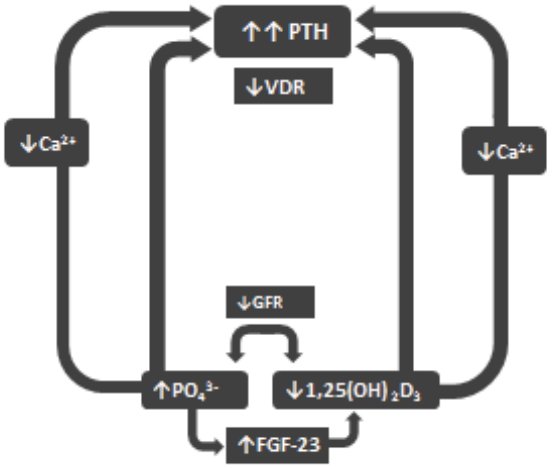
γ) Ασβεστώσεις των αγγείων ή άλλων μαλακών μορίων.

Ο όρος «νεφρική οστεοδυστροφία» αναφέρεται πλέον αποκλειστικά στις μορφολογικές μεταβολές των οστών στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Ο τύπος και η βαρύτητά της καθορίζεται με την ιστομορφομετρική μελέτη της βιοψίας οστού και αποτελεί μόνο μία παράμετρο της νεφρικής οστικής νόσου [1].

Η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, ιδιαίτερα μετά το στάδιο 3 (GFR<60 ml/min), οδηγεί σε προοδευτική ανάπτυξη υπερφωσφαταιμίας, αύξηση του FGF-23 και ελάττωση της μετατροπής της 25(OH)D σε $1,25(OH)_2D$, η οποία ακολουθείται από ελάττωση της εντερικής απορρόφησης ασβεστίου και υπασβεστιαιμία. Παράλληλα φαίνεται ότι ελαττώνεται και ο αριθμός των υποδοχέων της $1,25(OH)_2D$ (VDR) στους παραθυρεοειδείς [18,22,23].

Η υπασβεστιαιμία, τα αυξημένα επίπεδα φωσφόρου στον ορό, τα ελαττωμένα επίπεδα της $1,25(OH)_2D$, η οποία όπως προαναφέρθηκε καταστέλλει την έκκριση της PTH, σε συνδυασμό με την ελάττωση της έκφρασης των υποδοχέων της στα κύτταρα των παραθυρεοειδών οδηγούν στην ανάπτυξη δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (ΔΥΠΘ), ο οποίος αποτελεί την κυρίαρχη διαταραχή στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση και οδηγεί σε νόσο αυξημένου ρυθμού οστικής εναλλαγής (Εικόνα 2-1). Ο μακροχρόνιος ΔΥΠΘ καταλήγει σε υπερπλασία του αδένα και ενδεχόμενη ανάπτυξη αδενώματος (τριτοπαθής ΥΠΘ) [22].

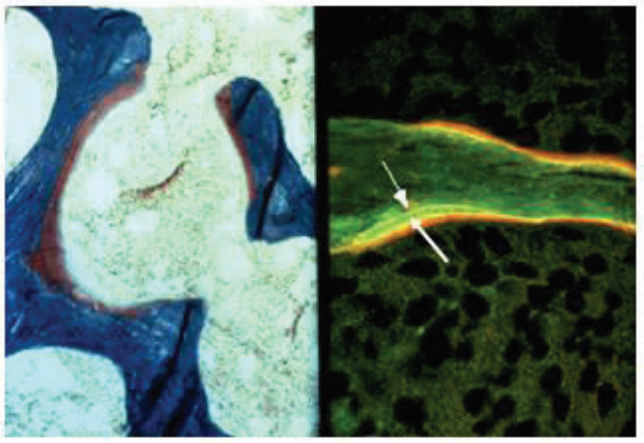
Άλλη μια μορφή οστικής νόσου που συναντάται στην αιμοκάθαρση είναι η νόσος χαμηλής οστικής εναλλαγής που χαρακτηρίζεται και από χαμηλές τιμές PTH. Αν και ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός ανάπτυξής της δεν είναι ξεκάθαρος, στο παρελθόν αποδίδονταν κυρίως στην τοξικότητα από αλουμίνιο. Στην εποχή μας φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο η υπερθεραπεία με ανάλογα βιταμίνης D, ενώ συναντάται συχνότερα στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη [24].



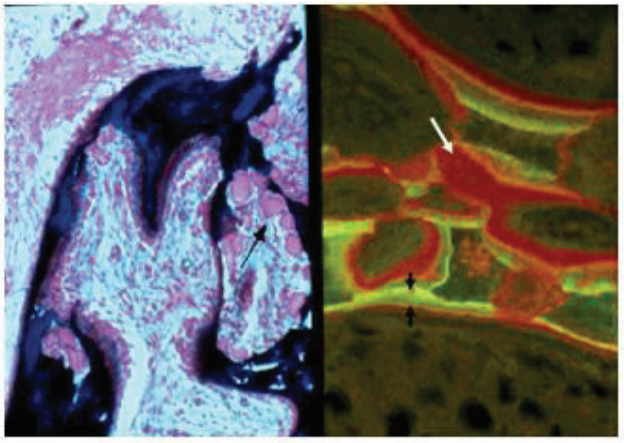
Εικ. 2-1. Παθοφυσιολογία του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού στη χρόνια νεφρική νόσο. Καθώς εκπίπτει η νεφρική λειτουργία (↓GFR) και ελαττώνονται οι λειτουργικοί νεφρώνες αυξάνονται τα επίπεδα φωσφόρου στον ορό (↑PO_4^{3-}), ενώ ελαττώνεται ο ρυθμός ενεργοποίησης της 25(OH)D σε $1,25(OH)_2D$. Η αυξημένη συγκέντρωση φωσφόρου προκαλεί την αύξηση των επιπέδων του FGF-23 (↑FGF-23) με σκοπό την αύξηση της κλασματικής απέκκρισης του φωσφόρου από τους εναπομείναντες νεφρώνες. Όμως, η αύξηση του FGF-23 αναστέλλει τη δραστηριότητα της 1^{α}-υδροξυλάσης στους νεφρούς με αποτέλεσμα την περαιτέρω μείωση των επιπέδων της $1,25(OH)_2D$. Η υπερφωσφαταιμία οδηγεί σε ελάττωση του ιονισμένου ασβεστίου στον ορό (↓Ca^{2+}) εξαιτίας του σχηματισμού συμπλόκων, ενώ παράλληλα φαίνεται ότι ασκεί άμεση διεγερτική επίδραση στους παραθυρεοειδείς. Ταυτόχρονα, τα ελαττωμένα επίπεδα της $1,25(OH)_2D$ σε συνδυασμό με την ελάττωση της έκφρασης των υποδοχέων της (↓VDR) σε αυτούς αδυνατούν πλέον να ελέγξουν τη λειτουργία των παραθυρεοειδών. Επιπλέον, η μείωση της εντερικής απορρόφησης του Ca^{2+} λόγω της χαμηλής $1,25(OH)_2D$ συμβάλλει περαιτέρω στην διέγερση των παραθυρεοειδών και αυξημένη έκκριση PTH.

2.2 Ιστολογία και ακτινολογική εικόνα της νεφρικής οστεοδυστροφίας [22,25]

Στο οστό υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι οστεοβλάστες παράγουν οστεοειδές το οποίο στη συνέχεια επιμεταλλώνεται, ενώ παράλληλα οι οστεοκλάστες προκαλούν ελεγχόμενη απορρόφηση του οστού (Εικόνα 2-2). Η συντονισμένη λειτουργία των δύο τύπων κυττάρων καθορίζει το ρυθμό της οστικής εναλλαγής. Η βιοψία οστού αποτελεί την εξέταση εκλογής που για την ακριβή διάγνωση της υποκείμενης οστικής παθολογίας. Αυτή διενεργείται διαδερμικά υπό τοπική αναισθησία, κατά την οποία λαμβάνεται ένα οστικό τεμάχιο από την λαγόνια ακρολοφία. Οι διαστάσεις του τεμαχίου είναι συνήθως 5x20 mm και περιλαμβάνει τόσο φλοιώδες όσο και σπογγώδες οστό, στο οποίο εξετάζονται τόσο στατικές (πάχος οστεοειδούς, αριθμός οστεοβλαστών και οστεοκλαστών, επιφάνεια οστεοειδούς καλυμμένη από κύτταρα, ίνωση του μυελού) όσο και δυναμικές παράμετροι (ρυθμός παραγωγής και επιμετάλλωση οστεοειδούς). Πιο συγκεκριμένα, για την εκτίμηση του ρυθμού παραγωγής του οστεοει-



Εικ. 2-2. Ιστολογική εικόνα φυσιολογικού οστού. Αριστερά: Οργανωμένες οστικές δοκίδες με φυσιολογική επιμετάλωση (βαθύ μπλέ) και φυσιολογική εναπόθεση οστεοειδούς (πορφυρό). Δεξιά: φυσιολογικός ρυθμός ανάπτυξης και επιμετάλλωσης του οστεοειδούς, έτσι όπως καθορίζεται από την απόσταση μεταξύ των δύο ζωνών της τετρακυκλίνης (βέλη).



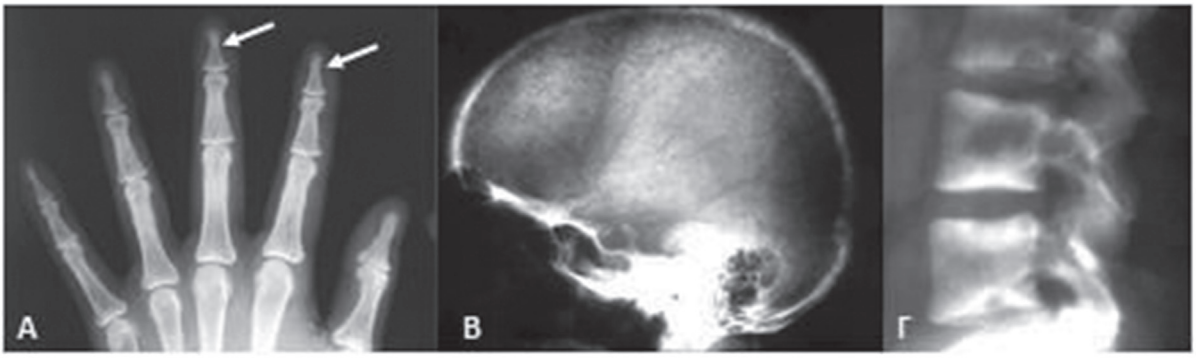
Εικ. 2-3. Ιστολογική εικόνα Δευτεροπαθούς ΥΠΘ. Αριστερά: Μεγάλος αριθμός οστεοβλαστών και οστεοκλαστών που οδηγούν αντίστοιχα σε υψηλό ρυθμό οστικής εναλλαγής (βέλος), ενώ ο προσανατολισμός των δοκίδων είναι άναρχος. Δεξιά: ο ρυθμός σχηματισμού του νέου οστού είναι αυξημένος όπως προσδιορίζεται από τη μεγάλη απόσταση μεταξύ των δύο ζωνών τετρακυκλίνης (μαύρα βέλη), ενώ η ποσότητα του μη επιμεταλλωμένου οστεοειδούς είναι μεγάλη (αδυναμία επιμετάλλωσης εξαιτίας της ταχείας ανάπτυξης) (λευκό βέλος).

δούς, χορηγούνται δύο κύκλοι αγωγής με τετρακυκλίνη (1-3 ημερών έκαστος), με μεσοδιάστημα 1-2 εβδομάδων, αναλόγως το πρωτόκολλο. Η τετρακυκλίνη εναποτίθεται και φθορίζει στο μέτωπο οστεοποίησης και ο ρυθμός παραγωγής καθορίζεται από την απόσταση μεταξύ των δύο ζωνών τετρακυκλίνης. Για παράδειγμα, στην περίπτωση του υψηλού ρυθμού οστικής εναλλαγής η απόσταση μεταξύ των δύο ζωνών τετρακυκλίνης είναι μεγάλη, ενώ στην περίπτωση του χαμηλού ρυθμού οστικής εναλλαγής είναι μικρή (Εικόνα 2-2). Η ιστολογική εικόνα μπορεί να έχει μία από τις παρακάτω μορφές.

2.2.1 Ινώδης οστεΐτιδα

Η μορφή αυτή της οστικής νόσου συνοδεύει τον επίμονο ΔΥΠΘ. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία μεγάλου αριθμού οστεοβλαστών και οστεοκλαστών που οδηγούν αντίστοιχα σε υψηλό ρυθμό οστικής εναλλαγής (αυξημένος ρυθμός σχηματισμού και απορρόφησης του οστού). Συνοδεύεται από ποικίλης βαρύτητας ίνωση του μυελού (Εικόνα 2-3). Ακτινολογικά χαρακτηρίζεται από υποπεριοστική απορρόφηση του οστού στις φάλαγγες των δακτύλων, στο ανώτερο όριο της κνήμης, στον αυχένα του μηριαίου και του βραχιονίου οστού, στα άπω άκρα της κερκίδας και της ωλένης, στο ισχιακό και ηβικό οστό και στο άπω άκρο της κλείδας. Οι διαβρώσεις που εμφανίζονται σε συνδυασμό με το σχηματισμό νέου οστού μπορεί να λάβουν τη μορφή οστικών κύστεων (φαιοί όγκοι). Στο κρανίο, οι ακτινολογικές αλλοιώσεις του ΔΥΠΘ συχνότερα παρουσιάζονται με τη μορφή διάχυτης στικτής ή κοκκώδους εμφάνισης

Εικ. 2-4. Ακτινολογική εικόνα δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Α. Υποπεριοστική απορρόφηση των φαλάγγων (βέλη). Β. Εικόνα «αλατοπίπερου» στο κρανίο. Γ. Εικόνα rugger jersey στη σπονδυλική στήλη.



(εικόνα αλατοπίπερου). Η οστεοσκλήρυνση αποτελεί ακόμη ένα χαρακτηριστικό εύρημα του ΔΥΠΘ, που οφείλεται στην αύξηση του αριθμού και του πάχους των οστικών δοκίδων στα σπογγώδη οστά. Παρατηρείται στις σκελετικές περιοχές που αποτελούνται κυρίως από σπογγώδες οστό όπως η σπονδυλική στήλη, όπου οδηγεί χαρακτηριστικά σε μια ριγωτή εμφάνιση (rugger-jersey) (Εικόνα 2-4).

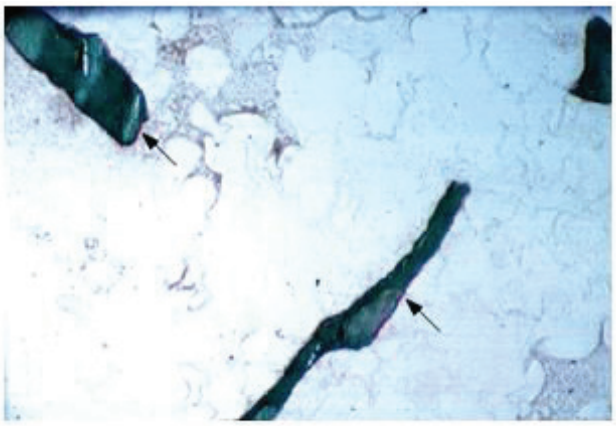
Η σοβαρότητα της κατάστασης σχετίζεται αδρά με την βαρύτητα και τη διάρκεια του υπερπαραθυρεοειδισμού. Η αντοχή των οστών φαίνεται να είναι μεγαλύτερη στην περίπτωση της ήπιας ινώδους οστεΐτιδας συγκριτικά με την αδυναμική νόσο. Στις σοβαρές περιπτώσεις η εναπόθεση του οστεοειδούς είναι τόσο ταχεία που δεν επιμεταλλώνεται σωστά. Επίσης, η εναπόθεση των ινών του κολλαγόνου γίνεται ακανόνιστα σε αντιδιαστολή με την φυσιολογική πεταλοειδή διαμόρφωση.

2.2.2 Αδυναμική νόσος

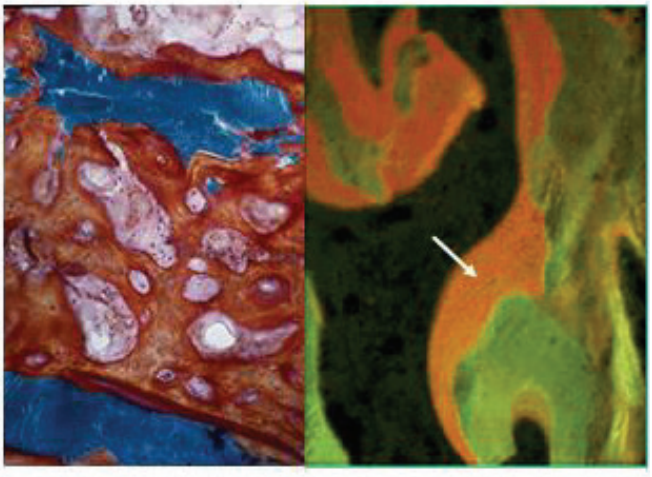
Η αδυναμική νόσος χαρακτηρίζεται από ελαττωμένο αριθμό τόσο οστεοβλαστών, όσο και οστεοκλαστών, καθώς και από πολύ χαμηλό ρυθμό παραγωγής οστεοειδούς (Εικόνα 2-5). Το πάχος του παραγόμενου οστεοειδούς είναι πολύ ελαττωμένο, χαρακτηριστικό που την διακρίνει από την οστεομαλακία. Εργαστηριακά ευρήματα που συνοδεύουν την αδυναμική νόσο αποτελούν οι επιμένουσες χαμηλές συγκεντρώσεις PTH(<100 pg/ml), τα χαμηλά επίπεδα του οστικού κλάσματος αλκαλικής φωσφατάσης και ενίοτε αυξημένα επίπεδα ασβεστίου ορού. Ιδιαίτερη ευαισθησία φαίνεται να παρουσιάζουν οι ηλικιωμένοι , οι γυναίκες, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και όσοι υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση. Όπως προαναφέρθηκε, η υπερβολική θεραπεία με βιταμίνη D αποτελεί μία από τις σημαντικότερες αιτίες της αδυναμικής νόσου στην εποχή μας.

2.2.3 Οστεομαλακία

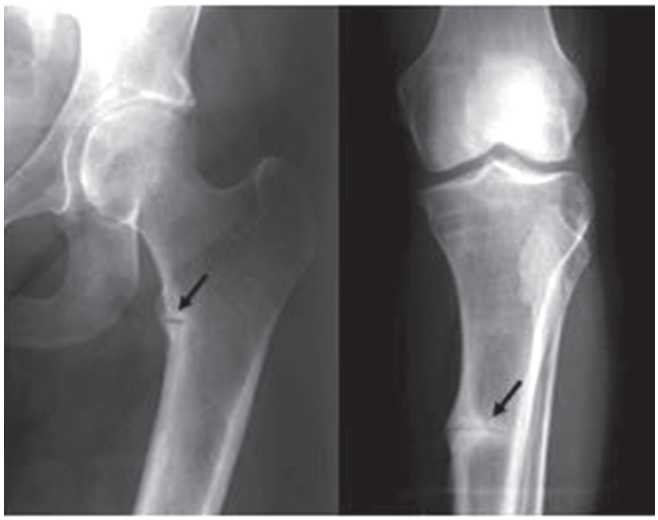
Όπως και η αδυναμική νόσος, η οστεομαλακία αποτελεί μια κατάσταση χαμηλού ρυθμού οστικής εναλλαγής. Ωστόσο διαφέρει στο γεγονός ότι χαρακτηρίζεται από την παρουσία μεγάλων ποσοτήτων μη επιμεταλλωμένου οστεοειδούς (Εικόνα 2-6). Όπως και στο γενικό πληθυσμό, μία από τις σημαντικότερες αιτίες της αποτελεί η έλλειψη της βιταμίνης D. Τα ακτινολογικά ευρήματα της οστεομαλακίας είναι πολύ πιο δυσδιάκριτα από αυτά του ΔΥΠΘ. Μετά από τη σύγκλιση των επιφύσεων οι χαρακτηριστικές εκδηλώσεις της ραχίτιδας απουσιάζουν. Το μοναδικό παθογνωμονικό εύρημα στους ενηλίκους αποτελούν οι ζώνες του Looser και τα ψευδοκατάγματα (Εικόνα 2-7). Στο παρελθόν η οστεομαλακία οφειλόταν συχνά στην υπερφόρτωση και τοξικότητα από αλουμίνιο, το οποίο παρεμποδίζει την επιμετάλλωση του οστεοειδούς και προκαλεί καταστολή της PTH. Το αλουμίνιο ανιχνεύεται στο μέτωπο οστεοποίησης με την πραγματοποίηση ειδικής χρώσης.



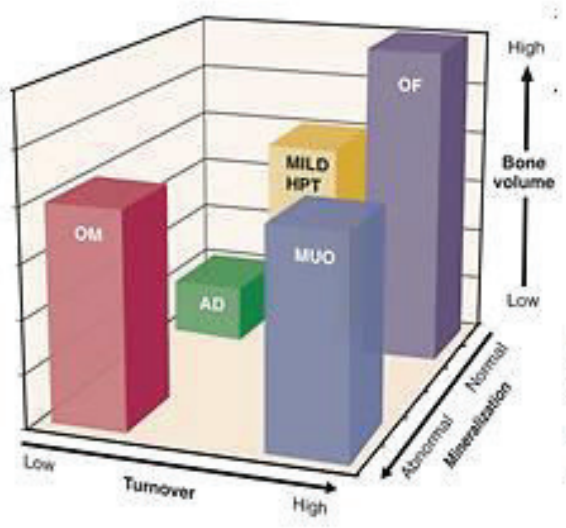
Εικ. 2-5. Ιστολογική εικόνα αδυναμικής νόσου. Διακρίνεται η λεπτή ζώνη του οστεοειδούς (πορφυρό χρώμα) ενδεικτική του χαμηλού ρυθμού παραγωγής του (βέλος).



Εικ. 2-6. Ιστολογική εικόνα οστεομαλακίας. Αριστερά: μεγάλη ποσότητα μη επιμεταλλωμένου οστεοειδούς (καφέ χρώμα). Δεξιά: απουσία των ζωνών επιμετάλλωσης. Διακρίνεται μόνο μη επιμεταλλωμένο οστεοειδές (βέλος).



Εικ. 2-7. Ακτινολογική εικόνα οστεομαλακίας. Ζώνες του Looser (βέλη).



Οστική εναλλαγή	Επιμετάλλωση	Όγκος
Χαμηλή	Φυσιολογική	Ελαττωμένος
Φυσιολογική	Παθολογική	Φυσιολογικός
Υψηλή		Αυξημένος

Εικ. 2-8. Νέο σύστημα κατάταξης της νεφρικής οστεοδυστροφίας. Ο ρυθμός οστικής εναλλαγής, η επιμετάλλωση και ο όγκος του παραγόμενου οστού αξιολογούνται ξεχωριστά. Για παράδειγμα, η οστεομαλακία (OM) αποτελεί κατάσταση χαμηλής οστικής εναλλαγής με παθολογική επιμετάλλωση και ποικίλο όγκο παραγόμενου οστού. Η αδυναμική νόσος (AD) αποτελεί κατάσταση με πολύ χαμηλή οστική εναλλαγή με φυσιολογική επιμετάλλωση ενώ ο όγκος του παραγόμενου οστού είναι εξαιρετικά χαμηλός. Στην περίπτωση της ινώδους οστεΐτιδας (OF), έχουμε ταχεία οστική εναλλαγή, φυσιολογική επιμετάλλωση και αυξημένο όγκο παραγόμενου οστού. AD: αδυναμική νόσος, ΜΟ: μικτή οστική νόσος, OF: ινώδης οστεΐτιδα, OM: οστομαλακία, HPT: υπερπαραθυρεοειδισμός.

2.2.4 Μικτή νόσος

Αρκετοί ασθενείς παρουσιάζουν ιστολογικά ευρήματα τόσο ινώδους οστεΐτιδας όσο και οστεομαλακίας. Αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν συχνά αυξημένα επίπεδα PTH με παράλληλη διαταραχή στο σχηματισμό και την επιμετάλλωση του οστού. Τέτοιες βλάβες παρατηρούνται συνήθως σε νεώτερους ασθενείς, καθώς και σε όσους παρουσιάζουν υπασβεστιαιμία και έλλειψη βιταμίνης D. Τα ιστολογικά ευρήματα είναι χαρακτηριστικά της έλλειψης της βιταμίνης D, με ταυτόχρονη παρουσία στοιχείων ΔΥΠΘ και οστεομαλακίας.

2.2.5 Οστεοπόρωση

Πολλοί από τους ασθενείς που εντάσσονται στην αιμοκάθαρση μπορεί να παρουσιάζουν ήδη εκδηλώσεις οστεοπόρωσης. Αυτή μπορεί να οφείλεται είτε σε προϋπάρχουσα μετεμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, σε ορμονικές διαταραχές ή σε λήψη μεγάλων ποσοτήτων κορτικοστεροειδών στο πλαίσιο της αντιμετώπισης της πρωτοπαθούς νεφρικής νόσου. Η αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης στην αιμοκάθαρση περιλαμβάνει τα γενικά μέτρα και την φαρμακευτική αγωγή που χορηγείται στο γενικό πληθυσμό (διφωσφονικά, δενοσουμάμπη, οιστρογόνα και εκλεκτικούς τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων και τεριπαρατίδη). Ωστόσο στην αιμοκάθαρση δεν έχει τεκμηριωθεί ούτε η ασφάλεια, ούτε η αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων και θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή.

2.2.6 Νέο σύστημα κατάταξης της νεφρικής οστεοδυστροφίας

Η διάκριση της νεφρικής οστεοδυστροφίας στις κατηγορίες που προαναφέρθηκαν, βασίζεται στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς ανάπτυξης της οστικής βλάβης. Ωστόσο, στην πράξη διαπιστώνεται ότι οι παραπάνω ιστολογικές διαταραχές μπορεί να συνυπάρχουν, οπότε προτάθηκε ένα νέο σύστημα αξιολόγησης της οστικής βιοψίας στο οποίο βαθμονομούνται ξεχωριστά ο ρυθμός οστικής εναλλαγής, η επιμετάλλωση και ο όγκος του παραγόμενου οστού (turnover, mineralization, volume-TMV) (Εικόνα 2-8).

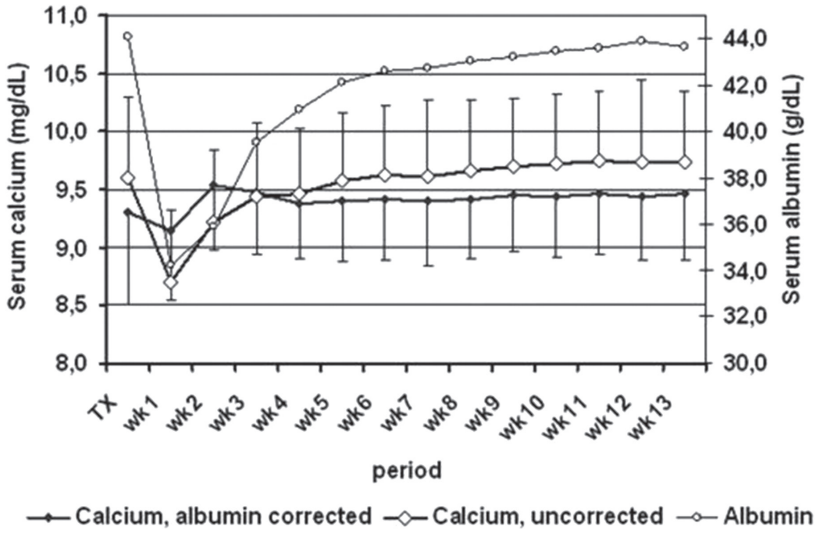
2.2.7 Οστική πυκνότητα

Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας στο γενικό πληθυσμό γίνεται συνήθως με απορροφησιομετρία διπλής ενεργειακής δέσμης ακτίνων-Χ (DEXA). Όμως η χρησιμότητα της μεθόδου στη διάγνωση και στην προσέγγιση της νεφρικής οστικής νόσου είναι αμφίβολη. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην πολυπλοκότητα της συνυπάρχουσας υποκείμενης οστικής παθολογίας.

3. Διαταραχές των μετάλλων μετά τη μεταμόσχευση νεφρού

3.1 Γενικά

Όπως προαναφέρθηκε, ήδη κατά τη στιγμή της μεταμόσχευσης νεφρού, σχεδόν το σύνολο των ασθενών παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα διαταραχών



Εικ. 3-1. Διάγραμμα που δείχνει τις μεταβολές της συγκέντρωσης του Ca κατά τη μετεγχειρητική περίοδο μετά από τη μεταμόσχευση νεφρού. Διακρίνεται η διφασική πορεία όπως και η σαφής σχέση με την αλβουμίνη. *(Evenepoel et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:665-672).*

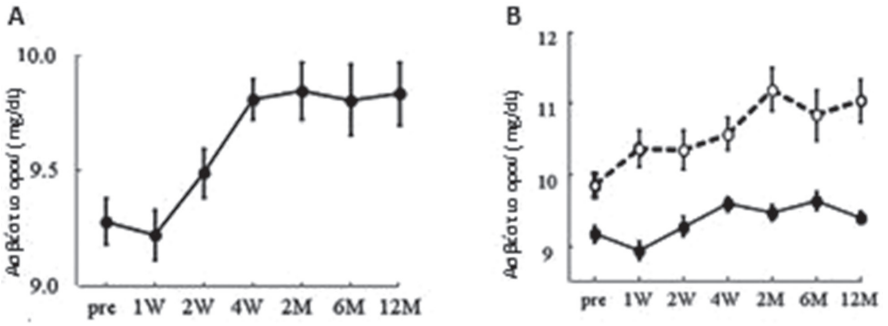
του μεταβολισμού των μετάλλων των οστών (ασβεστίου, φωσφόρου και μαγνησίου), της βιταμίνης D και της PTH, οι οποίες αποτελούν το υπόβαθρο των ασβεστώσεων των μαλακών μορίων, των αγγείων καθώς και της νεφρικής οστεοδυστροφίας. Πολλές από τις διαταραχές αυτές που χαρακτηρίζουν το τελικό στάδιο της νεφρικής ανεπάρκειας τροποποιούνται σε μεγάλο βαθμό μετά την μεταμόσχευση νεφρού. Αυτό συμβαίνει αφενός εξαιτίας της επανάκτησης της νεφρικής λειτουργίας και αφετέρου λόγω της ειδικής φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνουν. Με τον τρόπο αυτό καθορίζεται και η τελική μορφή της οστικής νόσου μετά τη μεταμόσχευση, η οποία εξαρτάται βέβαια από την προϋπάρχουσα σκελετική νόσο, όμως διαμορφώνεται ουσιαστικά και από την ανάπτυξη των νέων διαταραχών στην ομοιόσταση των μετάλλων των οστών. Συχνά μετά τη μεταμόσχευση νεφρού παρατηρούνται αύξηση της συγκέντρωσης του ασβεστίου, προοδευτική υποφωσφαταιμία και υπομαγνησιαιμία. Η σημασία των στοιχείων αυτών στη σύσταση των κρυστάλλων του υδροξυαπατίτη και των οστών όπως έχει ήδη αναφερθεί είναι καθοριστική. Ως εκ τούτου, οι διαταραχές αυτές μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά την πορεία της νεφρικής οστικής νόσου μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Παρακάτω θα αναφερθούμε στις διαταραχές αυτές, θα αναπτύξουμε τους πιθανούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς ανάπτυξής τους όπως επίσης και την αντιμετώπισής τους.

3.2 $1,25(OH)_2D$

Φαίνεται ότι τα επίπεδα της *$1,25(OH)_2D$* ελαττώνονται σημαντικά στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, ενώ στη συνέχεια αποκαθίστανται εντός φυσιολογικών ορίων. Υπεύθυνη για την αρχική ελάττωση φαίνεται ότι είναι η περιεγχειρητική διακοπή της καλσιτριόλης και των ανάλογων βιταμίνης D, ενώ στη συνέχεια η ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας και η αποκατάσταση της λειτουργίας της 1α-υδροξυλάσης στο νεφρικό μόσχευμα συντελούν στην επαρκή μετατροπή της *$25(OH)_2D$* σε *$1,25(OH)_2D$* με αποτέλεσμα την αποκατάσταση των επιπέδων της. Όσον αφορά στην *$25(OH)_2D$*, τα επίπεδά της είναι συχνά χαμηλά, γεγονός που συμβάλλει στη διατήρηση του ΔΥΠΘ στον πληθυσμό των μεταμοσχευμένων ασθενών. Η αποκατάσταση των επιπέδων της *$25(OH)_2D$* σε πρώιμα στάδια της ΧΝΝ είναι ασφαλής. Αν και δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για την αποκατάσταση της *$25(OH)_2D$* στους μεταμοσχευμένους ασθενείς, φαίνεται ότι η διατήρηση των επιπέδων της πάνω από 30 ng/ml, όπως και στο γενικό πληθυσμό, είναι απαραίτητη. Για το σκοπό αυτό η ημερήσια χορήγηση 1000-2000 IU χοληκαλσιφερόλης, συνήθως είναι αρκετή [26,27].

3.3 Διαταραχές του Ca2+ και της PTH μετά τη μεταμόσχευση νεφρού

Συχνά, μετά τη μεταμόσχευση νεφρού παρατηρείται υπερασβεστιαιμία. Περιγράφεται μέχρι και στο 66% των ασθενών μετά την επέμβαση της μεταμόσχευσης και συνήθως εμφανίζεται μέσα στο πρώτο 3μηνο [28]. Έχουν αναφερθεί μάλιστα περιπτώσεις δυσλειτουργίας του νεφρικού μοσχεύματος, ως αποτέλεσμα της εναπόθεσης κρυστάλλων φωσφορικού ασβεστίου. Επίσης, ακόμη πιο σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις καλσιφύλαξης (ασβεστοποιός ουραιμική αρτηριολοπάθεια) και οξείας παγκρεατίτιδας [29,30]. Βέβαια οι περισσότερες μελέτες που αφορούν το ασβέστιο στην μετεγχειρητική περίοδο μετά τη μεταμόσχευση νεφρού είναι αναδρομικές και έλαβαν χώρα πριν από την ανακοίνωση των κατευθυντήριων οδηγιών για την οστική



Εικ. 3-2. Α) Μετεγχειρητική πορεία του διορθωμένου ασβεστίου ορού μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Β) Μετεγχειρητική πορεία της συγκέντρωσης ασβεστίου των ασθενών με φυσιολογικά (-●-) και αυξημένα (-○-) προεγχειρητικά επίπεδα ασβεστίου. Η μετεγχειρητική αύξηση της συγκέντρωσης του ασβεστίου είναι σημαντικότερη στην περίπτωση που προϋπάρχουν αυξημένα επίπεδα ασβεστίου. (*Kawarazaki et al. Ther Apher Dial 2011;15:481-487).*

νόσο (NKF-KDOQI). Έτσι, η συλλογή των πληροφοριών έγινε ακόμη και από εποχές όπου τα δεδομένα για την οστική νόσο ήταν πολύ περιορισμένα, οι συνθήκες αιμοκάθαρσης διαφορετικές (διαλύματα με υψηλές συγκεντρώσεις Ca^{2+}) και οι θεραπείες περιλάμβαναν μεγάλες ποσότητες ασβεστούχων φωσφοροδεσμευτικών. Στην εποχή μας τα διαλύματα αιμοκάθαρσης αντικαταστάθηκαν από αντίστοιχα χαμηλής περιεκτικότητας σε Ca^{2+}, τα ανάλογα της βιταμινης D από νεώτερα με μικρότερη υπερασβεστιαιμική δράση και τέλος, τα ασβεστούχα φωσφοροδεσμευτικά από μη ασβεστούχα. Όλα τα παραπάνω αποτελούν δεδομένα των οποίων την επίδραση στην μετεγχειρητική πορεία δεν τη γνωρίζουμε [28].

Γενικά το Ca^{2+} παρουσιάζει μια διφασική μετεγχειρητική πορεία. Έτσι, αρχικά τα επίπεδα Ca^{2+} φαίνεται ότι παρουσιάζουν μια προσωρινή πτώση στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο (μέχρι την $2^{η}$ εβδομάδα), η οποία ακολουθείται από την προοδευτική αύξησή τους μέχρι την $26^{η}$ εβδομάδα. Έξι μήνες περίπου μετά το χειρουργείο η συγκέντρωση του Ca^{2+} στο πλάσμα σταθεροποιείται στις ανώτερες φυσιολογικές τιμές του γενικού πληθυσμού (μέχρι 10,4 mg/dl) [31]. Αν και τα αίτια της πτώσης της συγκέντρωσης του Ca^{2+} στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο δεν είναι ξεκάθαρα, σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει η διακοπή της αιμοκάθαρσης με διαλύματα υψηλής συγκέντρωσης Ca^{2+} και η περιεγχειρητική διακοπή της χορήγησης δραστικών αναλόγων της βιτ-D. Η συγκέντρωση του ασβεστίου θα πρέπει πάντοτε να διορθώνεται με βάση την τιμή της αλβουμίνης.Έτσι πολλές φορές μπορεί να οδηγηθούμε σε εσφαλμένα συμπεράσματα καθώς συχνά παρατηρείται πτώση της αλβουμίνης στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο είτε λόγω της αιμοαραίωσης από την παρεντερική λήψη υγρών, είτε εξαιτίας της αποδόμησής της υπό την επίδραση των κορτικοστεροειδών [28] (Εικόνα 3-1).

Η ίδια παρατήρηση επιβεβαιώνεται και από τη μελέτη των Kawarazaki και συνεργατών που παρατήρησαν μια προοδευτική αύξηση των επιπέδων του ασβεστίου μετά την πρώτη μετεγχειρητική εβδομάδα από τη μεταμόσχευση νεφρού. Μάλιστα, οι ασθενείς με υψηλότερα προεγχειρητικά επίπεδα ασβεστίου εμφάνιζαν την τάση να παρουσιάσουν και σοβαρότερες υπερασβεστιαιμίες στη μετεγχειρητική περίοδο [30] (Εικόνα 3-2).

Στην πορεία, οι ασθενείς με υπερασβεστιαιμία μετά το πρώτο τρίμηνο χαρακτηρίζονται από χαμηλότερες συγκεντρώσεις φωσφόρου, από υψηλότερα επίπεδα PTH και αλκαλικής φωσφατάσης, καθώς και υψηλότερη κλασματική απέκκριση του ασβεστίου στα ούρα (FECa).

Όσον αφορά στον υπεύθυνο μηχανισμό της υπερασβεστιαιμίας, αν και οι γνώμες διαφοροποιούνται, οι κυρίαρχες απόψεις περιλαμβάνουν την απορρόφηση των εξωσκελετικών ασβεστώσεων και την εμμονή του ΥΠΘ. Παρόλο που σε ορισμένες μελέτες η συγκέντρωση του Ca δεν παρουσίαζε συσχέτιση με τις τιμές της PTH [32], στις περιπτώσεις που η υπερασβεστιαιμία επιμένει πέραν του έτους φαίνεται ότι ευθύνεται κυρίως η επιμονή του ΥΠΘ. Πράγματι, παρά το γεγονός ότι τα επίπεδα της PTH έχουν την τάση να ελαττώνονται μετά τη νεφρική μεταμόσχευση, ιδιαίτερα κατά το πρώτο 3μηνο, στη συνέχεια σταθεροποιούνται και σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών παραμένουν υψηλά. Ακόμη και 2-5 έτη μετά το χειρουργείο περισσότεροι από 50% των ασθενών φαίνεται να εξακολουθούν να παρουσιάζουν υψηλές τιμές PTH ανάλογα με τη νεφρική τους λειτουργία [31]. Τα υψηλότερα επίπεδα ALP υποδηλώνουν ότι η υπερασβεστιαιμία μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της αυξημένης οστικής εναλλαγής. Οι ασθενείς με υπερασβεστιαιμία, όπως προαναφέρθηκε, παρουσιάζουν υψηλότερη FECa παρά τις υψηλότερες τιμές PTH, γεγονός που υποδηλώνει ότι η καταστολή της σωληναριακής επαναρρόφησης του ασβεστίου από τη διέγερση των υποδοχέων ασβεστίου (CaSR) υπερτερεί έναντι της αυξημένης επαναρρόφησης από την επίδραση της PTH, τουλάχιστον στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο.

Επιπλέον, η πτώση της συγκέντρωσης του φωσφόρου προκαλεί ελάττωση της σκελετικής αντί-

στασης στην PTH με αποτέλεσμα την ευκολότερη απελευθέρωση Ca^{2+} από τα οστά. Επίσης, καθοριστική για την εμφάνιση της υπερασβεστιαιμίας φαίνεται να είναι και η αποκατάσταση της υδροξυλίωσης της 25(OH)βιτ-D στο νεφρικό μόσχευμα. Πράγματι τα αυξημένα επίπεδα της PTH διεγείρουν την 1α-υδροξυλάση στα εγγύς σωληνάρια, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της 25(OH)βιτ-D σε $1,25(OH)_2$-D, η οποία στη συνέχεια οδηγεί σε αύξηση της απορρόφησης του Ca^{2+} από το έντερο [31].

Η αντιμετώπιση της υπερασβεστιαιμίας μετά τη μεταμόσχευση περιλαμβάνει την επαρκή ενυδάτωση και τη χορήγηση: α) ασβεστιομιμητικών, β) διφωσφονικών και γ) την παραθυρεοειδεκτομή.

α) Τα ασβεστιομημητικά αποτελούν μια κατηγορία φαρμάκων που είναι αλλοστερικοί τροποποιητές του υποδοχέα του ασβεστίου (CaSR). Με τον τρόπο αυτό ενισχύουν το σήμα που προκαλείται από τη σύνδεση του εξωκυττάριου ιονισμένου ασβεστίου με τον υποδοχέα προκειμένου να ελαττωθεί η έκκριση της PTH. Έτσι, ουσιαστικά αυτή η κατηγορία φαρμάκων «μιμείται» μια αύξηση του εξωκυττάριου ασβεστίου. Η σινακαλσέτη (cinacalcet) αποτελεί το μοναδικό φάρμακο της κατηγορίας αυτής που κυκλοφορεί και χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη. Καταστέλλει αποτελεσματικά την έκκριση της PTH χωρίς να αυξάνει την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου ή του φωσφόρου και ως εκ τούτου δεν προκαλεί υπερασβεστιαιμία ή υπερφωσφαταιμία. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η ελάττωση της έκκρισης της PTH και η πτώση των επιπέδων του Ca στον ορό. Μάλιστα υπάρχουν αναφορές που υποστηρίζουν την βελτίωση της οστικής πυκνότητας μετά τη μεταμόσχευση νεφρού με τη χορήγηση σινακαλσέτης [33,34]. Η σινακαλσέτη κυκλοφορεί με τη μορφή δισκίων των 30, 60 και 90 mg (Mimpara, Sensipar). Η μέγιστη καταστολή της PTH φαίνεται να προκαλείται στις πρώτες 4 ώρες, ενώ μετά από ένα 24ωρο στα δύο τρίτα των ασθενών εξακολουθεί να παρατηρείται αποτελεσματική (30-50%) καταστολή. Η έναρξη της χορήγησης θα πρέπει να γίνεται με 30 mg ανεξάρτητα από τα επίπεδα της PTH και μόνο όταν το διορθωμένο ασβέστιο ορού είναι >8,4 mg/dL. Η τιτλοποίηση της δόσης γίνεται κατά 30mg σε μεσοδιαστήματα 4 εβδομάδων. Η μέγιστη επιτρεπτή ημερήσια δόση είναι τα 180 mg. Επίσης, συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου αποτελεί και η ναυτία, η οποία φαίνεται να βελτιώνεται με τη λήψη του φαρμάκου μετά το φαγητό.

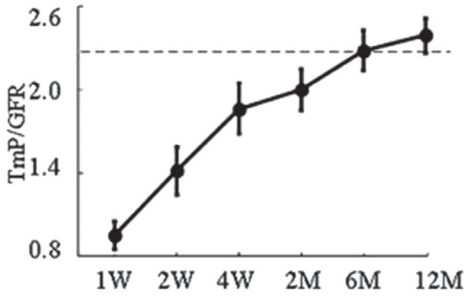
β) Τα διφωσφονικά είναι ανάλογα του πυροφωσφορικού που είναι ανθεκτικά στις φωσφατάσες του οργανισμού. Αποτελούν κλασική αγωγή πλέον για την αντιμετώπιση της υπερασβεστιαιμίας [35]. Μάλιστα υπάρχουν όλο και περισσότερα δεδομένα για τη χορήγησή τους στην οστική νόσο μετά την μεταμόσχευση νεφρού όπου εκτός από την ελάττωση του Ca του ορού παρατηρείται σαφής βελτίωση της οστικής πυκνότητας [36]. Η δέσμευσή τους από τον υδροξυαπατίτη και η εναπόθεσή τους στο μέτωπο οστεοποίησης οδηγούν στην αναστολή της οστεοκλαστικής δραστηριότητας και απορρόφησης του οστού. Είναι πολύ αποτελεσματικά φάρμακα στην αντιμετώπιση της υπερασβεστιαιμίας, ιδιαίτερα αυτής που οφείλεται στην αυξημένη οστική απορρόφηση. Ενώ ο χρόνος ημίσειας ζωής τους στο πλάσμα είναι μόλις 1 ώρα, τα διφωσφονικά παραμένουν στα οστά για περισσότερα από 10 έτη. Η μέγιστη δράση τους εμφανίζεται σε 2-4 ημέρες και διαρκεί, ανάλογα με την δραστική ουσία, από 4 μέχρι 40 ημέρες περίπου (στις διάφορες σειρές ασθενών). Υπάρχουν πολλά σκευάσματα διφωσφονικών. Η χορήγησή τους απαιτεί προσοχή ιδιαίτερα στις περιπτώσεις με χαμηλό ρυθμό σπειραματικής διήθησης και αντενδείκνυται όταν υπάρχει υποψία αδυναμικής νόσου καθώς προκαλούν περαιτέρω ελάττωση του ρυθμού οστικής εναλλαγής. Οι συχνότερες παρενέργειες της ενδοφλέβιας χορήγησης των διφωσφονικών περιλαμβάνουν συμπτωματολογία γριπποειδούς συνδρομής, ενώ σπανιότερα αναφέρονται ραγοειδίτιδα, υπασβεστιαιμία, υποφωσφαταιμία, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο και οστεονέκρωση της γνάθου [37].

γ) Όταν η υπερασβεστιαιμία δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί συντηρητικά ή όταν είναι σοβαρή (>12 mg/dl) έχει ένδειξη η αφαίρεση των παραθυρεοειδών αδένων. Πάντοτε, πριν από την επέμβαση θα πρέπει να προηγείται απεικονιστικός έλεγχος με ραδιενεργό σπινθηρογράφημα με sestamibi, προκειμένου να προσδιοριστεί η θέση των αδένων [38]. Η υφολική παραθυρεοειδεκτομή (αφαίρεση των 3 αδένων και 75% του 4ου αδένα) ή η ολική παραθυρεοειδεκτομή με αυτομεταμόσχευση στην έσω επιφάνεια του πήχη ή υποδορίως μπροστά στο στέρνο, ελαττώνει αποτελεσματικά τα επίπεδα της PTH και του ασβεστίου. Η ολική παραθυρεοειδεκτομή χωρίς αυτομεταμόσχευση, δεν έτυχε ευρείας αποδοχής εξαιτίας της αυξημένης πιθανότητας πρόκλησης μόνιμου υποπαραθυρεοειδισμού και αδυναμικής νόσου [39]. Εναλλακτικά, έχει χρησιμοποιηθεί η διαδερμική έγχυση αιθανόλης ή καλσιτριόλης στους αδένες για την φαρμακευτική εκτομή τους [40,41].

Άμεση μετεγχειρητική επιπλοκή αποτελεί η πρόκληση σοβαρής υπασβεστιαιμίας, η βαρύτητα της οποίας εξαρτάται αντίστοιχα από τη βαρύτητα της προϋπάρχουσας ινώδους οστεΐτιδας. Η αντιμετώπισή της περιλαμβάνει τη μετεγχειρητική χορήγηση υψηλών δόσεων ασβεστίου και καλσιτριόλης. Μακροπρόθεσμες επιπλοκές της επέμβασης αποτελούν ο μόνιμος υποπαραθυρεοειδισμός και η αδυναμική νόσος, καθώς και η υποτροπή του ΔΥΠΘ.

3.4 Διαταραχές του φωσφόρου μετά τη μεταμόσχευση νεφρού

Η συγκέντρωση του φωσφόρου στον ορό ελαττώνεται σημαντικά μετά τη μεταμόσχευση με αποτέλεσμα περισσότεροι από το 60% των ασθενών να εκδηλώνουν σοβαρή υποφωσφαταιμία (<1,5 mg/dL) στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο [42]. Η υποφω-



Εικ. 3-3. Μεταβολές της μέγιστης σωληναριακής επαναρρόφησης (TmP/GFR) του φωσφόρου μετά τη μεταμόσχευση. Μεγάλη ελάττωση της TmP/GFR του φωσφόρου άμεσα μετεγχειρητικά και προοδευτική αύξησή της μέσα στο πρώτο 12μηνο. *(Kawarazaki et al. Ther Apher Dial 2011;15:481-487).*

σφαταιμία οφείλεται κυρίως στην μειωμένη σωληναριακή επαναρρόφηση του φωσφόρου στο νεφρικό μόσχευμα. Πράγματι, η μέγιστη σωληναριακή επαναρρόφηση (TmP/GFR) ελαττώνεται πολύ την άμεση μετεγχειρητική περίοδο και στη συνέχεια ακολουθεί αργή βελτίωση [30] (Εικόνα 3-3).

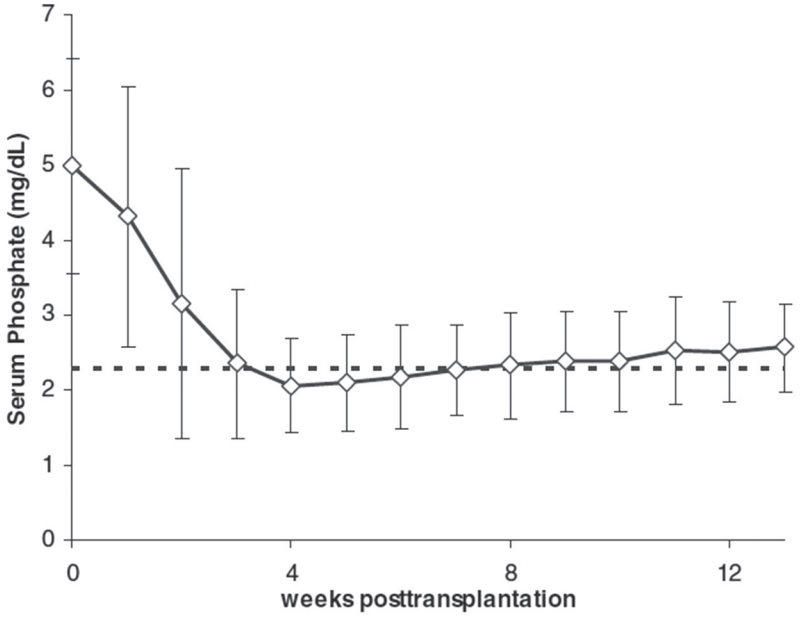
Τα επίπεδα του P αρχίζουν να ελαττώνονται αμέσως μετά τη μεταμόσχευση και αγγίζουν τη χαμηλότερη τιμή 1.48±0.48 mg/dL κατά τη μέρα 27±19 μετά τη μεταμόσχευση [42]. Στη συνέχεια, παρατηρείται βραδεία επάνοδος στα φυσιολογικά όρια η οποία φαίνεται να ολοκληρώνεται μέχρι τον 3ο μετεγχειρητικό μήνα [28] (Εικόνα 3-4).

Στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, ως υπεύθυνος μηχανισμός θεωρούνται τα αυξημένα επίπεδα FGF-23 που προϋπάρχουν από την χρονική περίοδο της αιμοκάθαρσης.Η δράση του FGF-23 στο νεφρικό μόσχευμα έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της έκφρασης των μεταφορέων επαναρρόφησης P στα εγγύς ουροφόρα σωληνάρια. Οι μεταφορείς αυτοί αναφέρονται ως NPT2a και NPT2c και η υπο-έκφρασή τους έχει ως τελική κατάληξη την απέκκριση μεγάλης ποσότητας P στα ούρα. Επιπλέον ο FGF-23 καταστέλλει τη λειτουργία της 1α-υδροξυλάσης στα σωληναριακά κύτταρα και διεγείρει την δραστηριότητα της 24-υδροξυλάσης ελαττώνοντας έτσι τα επίπεδα της δραστικής μορφής της βιτ-D [$(1,25)(OH)_2D_3$] με αποτέλεσμα την μείωση της απορρόφησης του P από το έντερο.

Πράγματι, σύντομα μετά τη μεταμόσχευση, με την αποκατάσταση της διούρησης και τη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας παρατηρείται προοδευτική ελάττωση των επιπέδων του FGF23 η οποία ακολουθείται από παράλληλη αύξηση της συγκέντρωσης του P στον ορό. Τελικά ο FGF-23 σταθεροποιείται σε επίπεδα παρόμοια με αυτά των ατόμων με παραπλήσιο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (ΡΣΔ). Ως εκ τούτου, στον 3ο μήνα η μέση συγκέντρωση του P είναι πλέον 2.60±0.51 mg/dL και το ποσοστό των ασθενών με ήπια ή μέτρια υποφωσφαταιμία (P ορού >1.5 και ≤2.3 mg/dL) είναι περίπου 27% [14,42].

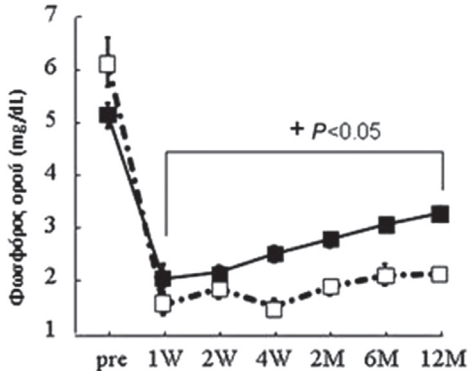
Σε αντίθεση όμως με τον FGF-23, οι υψηλές τιμές της PTH επιμένουν. Επίσης, η PTH είναι πλέον σε θέση να εκδηλώσει τη φωσφατουρική της δράση στο μεταμοσχευμένο νεφρό. Μετά τον 3ο μήνα τα χαμηλά επίπεδα του P φαίνεται να σχετίζονται με υψηλότερες τιμές PTH, ενώ τα επίπεδα του FGF23 αρχίζουν να εξισώνονται μεταξύ των νορμοφωσφαταιμικών και των υποφωσφαταιμικών ασθενών.

Εικ. 3-4. Μετεγχειρητική εξέλιξη της υποφωσφαταιμίας μετά την μεταμόσχευση νεφρού. Η διακεκομμένη γραμμή υποδηλώνει το κατώτερο φυσιολογικό όριο της συγκέντρωσης φωσφόρου πλάσματος. *(Evenepoel et al. AmJTransplant 2007;7:1193-1200).*

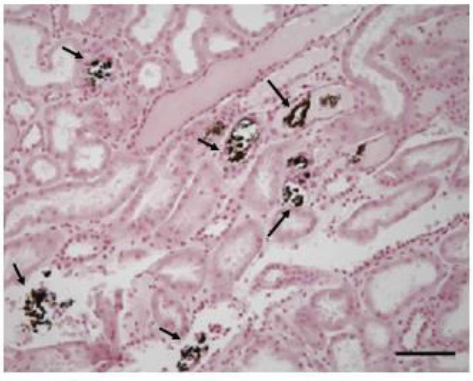


Πίν. 3-1. Παράγοντες που συμβάλλουν στην εγκατάσταση της υποφωσφαταιμίας μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. *(Τροποποιημένο από Riella et al. Am J Kidney Dis 2011;57(4):641-645).*

Παράγοντες που συμβάλλουν στην εγκατάσταση της υποφωσφαταιμίας μετά τη μεταμόσχευση νεφρού		
Διαταραχή	**Μηχανισμός**	**Αποτέλεσμα**
Υπερπαραθυρεοειδισμός	↓ της έκφρασης των συμμεταφορέων NPT2a&2c στο νεφρικό σωληνάριο	Αύξηση της απέκκρισης του φωσφόρου στα ούρα
↑ FGF 23	↓ της έκφρασης των συμμεταφορέων NPT2a&2c στο νεφρικό σωληνάριο και ελάττωση της δραστηκότητας της 1α-υδροξυλάσης της βιτ. D στο νεφρό	Αύξηση της απέκκρισης του φωσφόρου στα ούρα & ελάττωση της εντερικής απορρόφησής του
↓ επίπεδα βιταμίνης D	↓ της έκφρασης των συμμεταφορέων NPT2b στον εντερικό βλεννογόνο	ελάττωση της εντερικής απορρόφησής του φωσφόρου
Υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών	↓ της έκφρασης των συμμεταφορέων NPT2a στο νεφρικό σωληνάριο	Αύξηση της απέκκρισης του φωσφόρου στα ούρα



Εικ. 3-5. Η πορεία του φωσφόρου ορού στους 12 πρώτους μήνες από τη μεταμόσχευση, στους ασθενείς με υψηλά (□) και χαμηλότερα (■) επίπεδα φωσφόρου την προεγχειρητική περίοδο. Τα υψηλά προεγχειρητικά επίπεδα φωσφόρου ορού σχετίζονται με επιμένουσα μετεγχειρητική υποφωσφαταιμία (p<0,05). *(Kawarazaki et al. TherApherDial 2011;15:481-487).*



Εικ. 3-6. Κατακρήμνιση κρυστάλλων φωσφορικού ασβεστίου στα νεφρικά σωληνάρια (μαύρα βέλη) και πρόκληση οξείας νεφρικής βλάβης σε μεταμοσχευμένο ασθενή που λάμβανε μεγάλες ποσότητες φωσφόρου για την αντιμετώπιση της μετεγχειρητικής υποφωσφαταιμίας (χρώση VonKossa). *(Riella et al. Am J Kidney Dis 2011;57(4):641-645).*

έτσι ώστε μετά τον 12ο μην παρατηρείται διαφορά μεταξύ τους. Φαίνεται λοιπόν ότι για την διατήρηση της υποφωσφαταιμίας πέραν των 3 μηνών από την επέμβαση, ευθύνεται η επιμονή του ΥΠΘ, ενώ όσον αφορά στο ρόλο των κορτικοειδών υπάρχει διχογνωμία. Ειδικότερα, ενώ υπάρχουν δεδομένα για την ανασταλτική επίδραση των γλυκοκορτικοειδών στην επαναρρόφηση του φωσφόρου στο εγγύς σωληνάριο, έχουν δημοσιευτεί μελέτες οι οποίες δεν κατάφεραν να δείξουν τη συσχέτιση.

Φαίνεται ότι οι ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα φωσφόρου την προεγχειρητική περίοδο, παρουσιάζουν συχνότερα και σημαντικότερου βαθμού επιμένουσα μετεγχειρητική υποφωσφαταιμία [30] (Εικόνα 3-5).

Επιπλέον των παραπάνω μηχανισμών, ενδεχόμενα επεισόδια οξείας απόρριψης μπορεί να αποτελέσουν την αιτία δυσλειτουργίας του εγγύς σωληναρίου με αποτέλεσμα την εκδήλωση υποφωσφαταιμίας στο πλαίσιο συνδρόμου Fanconi.

Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην πρόκληση της υποφωσφαταιμίας μετεγχειρητικά, μετά τη μεταμόσχευση νεφρού συνοψίζονται στον Πίνακα 3-1 [43].

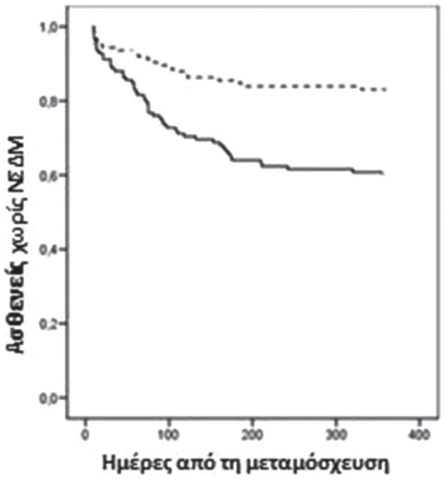
Η αντιμετώπιση της ήπιας ή μετρίου βαθμού υποφωσφαταιμίας περιλαμβάνει δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε P (1L αποβουτυρωμένου γάλακτος περιέχει περίπου 1gr P) την χορήγηση φωσφορικών συμπληρωμάτων με ή χωρίς τη συγχορήγηση βιταμίνης D. Σε πολύ βαριές περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί και η ενδοφλέβια χορήγηση παρεντερικών διαλυμάτων P, η οποία όμως πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή καθώς μπορεί να οδηγήσει σε εναπόθεση συμπλόκων φωσφορικού ασβεστίου στους μαλακούς ιστούς ή να προκαλέσει νεφρική βλάβη από ενδοσωληναριακή κατακρήμνιση κρυστάλλων φωσφορικού ασβεστίου [43] (Εικόνα 3-6).

3.5 Διαταραχές του μαγνησίου μετά τη μεταμόσχευση νεφρού - Υπομαγνησιαιμία

Μεγάλη μερίδα των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση παρουσιάζουν χαμηλή συγκέντρωση Mg στον ορό. Τα χαμηλά αυτά επίπεδα αφορούν εξίσου στο ολικό και στο ιονισμένο Mg. Αν και η υπομαγνησιαιμία αποτελεί γνωστή παρενέργεια της δράσης των διουρητικών της αγκύλης, αυτή δεν φαίνεται να είναι, αποκλειστικά τουλάχιστον, υπεύθυνη για τα χαμηλά επίπεδα του μαγνησίου του ορού που παρουσιάζουν οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς. Την κύρια αιτία φαίνεται ότι αποτελούν τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα και συγκεκριμένα οι αναστολείς της καλσινευρίνης όπως η κυκλοσπορίνη και το τακρόλιμους [44]. Πιο συγκεκριμένα αυτά τα φάρμακα οδηγούν σε αύξηση της κλασματικής νεφρικής απέκκρισης του Mg. Αν και η νεφροτοξικότητα που παρουσιάζουν υποστηρίζεται ότι οφείλεται στην αναστολή της νεφρικής καλσινευρίνης, η υπομαγνησιαιμία δε φαίνεται να σχετίζεται με αυτή [44].Έρευνες έδειξαν ότι ο υπεύθυνος μηχανισμός συνίσταται στην ελάττωση της έκφρασης των διαύλων μεταφοράς του Mg^{2+} (TRPM6) στον άπω νεφρώνα [45].

Πολλά δεδομένα υποστηρίζουν επίσης ότι η ένδεια Mg επηρεάζει την έκκριση της ΠΘ από τα κύτταρα των παραθυρεοειδών αδένων και αυξάνει την αντίσταση των οστών στη δράση της, με αποτέλεσμα την πρόκληση υποπαραθυρεοειδισμού και υπασβεστιαιμίας [46]. Υπάρχουν δεδομένα υποστηρίζουν ότι η ένδεια μαγνησίου επηρεάζει δυσμενώς το μεταβολισμό των οστών και εμπλέκεται στην παθογένεια της οστεοπόρωσης [47]. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη μαγνησίου οδηγεί σε αύξηση της οστικής πυκνότητας της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και του αντιβραχίου, όχι όμως και του μηριαίου [48,49]. Οι υψηλές συγκεντρώσεις μαγνησίου φαίνεται να ελαττώνουν την οστική απορρόφηση και να επιβραδύνουν την οστική εναλλαγή, ενώ αντίθετα η ανεπάρκειά του ευνοεί την οστική απώλεια. Φαίνεται ότι η έλλειψη μαγνησίου οδηγεί σε μείωση του αριθμού των οστεοβλαστών και της οστεοβλαστικής δραστηριότητας με αποτέλεσμα τη μειωμένη σύνθεση κολλαγόνου, γλυκοζαμινογλυκανών [50] και ελαττωμένη σήμανση με τετρακυκλίνη [51]. Επιπλέον, πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι τα χαμηλά επίπεδα μαγνησίου οδηγούν στο σχηματισμό μεγάλου μεγέθους κρυστάλλων υδροξυαπατίτη με ελαττωμένη αντοχή στη φόρτιση, ενώ σε ιστολογικό επίπεδο καθυστερούν την επιμετάλλωση της θεμέλιας ουσίας [52].

Επιπλέον, παρά το γεγονός ότι η υπομαγνησιαιμία αυτή είναι συνήθως ήπια (1,7 mg/dl [1,6-1,8 mg/dl]) και ασυμπτωματική, νεώτερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι τα χαμηλά επίπεδα μαγνησίου προδιαθέτουν στην ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη.Πράγματι, υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι τα χαμηλά επίπεδα Mg κατέχουν κεντρική θέση στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό του σακχαρώδους διαβήτη που προκαλείται από τους αναστολείς καλσινευρίνης και ιδιαίτερα από το τακρόλιμους μετά τη μεταμόσχευση νεφρού [53] (Εικόνα 3-7). Σε βαρύτερες περιπτώσεις μπορεί να προκαλέσει καρδιακές αρρυθμίες καθώς συνοδεύεται από υποκαλιαιμία και υπασβεστιαιμία.



Εικ. 3-7. Μεγαλύτερη μακροπρόθεσμη επίπτωση του νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη μετά τη μεταμόσχευση (ΝΣΔΜ) στους ασθενείς που παρουσιάζουν επίπεδα Mg<1,9 mg/dLτον πρώτο μήνα μετά τη μεταμόσχευση (συνεχής γραμμή: ασθενείς με υπομαγνησιαιμία, διακεκομμένη γραμμή: ασθενείς χωρίς υπομαγνησιαιμία) [53].

Η αντιμετώπιση της υπομαγνησιαιμίας περιλαμβάνει τη χορήγηση συμπληρώματος Mg σε δοσολογία που εξαρτάται από την βαρύτητα της υποκείμενης διαταραχής. Τα σκευάσματα που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν το πινδολικό μαγνήσιο (πόσιμες αμπούλες περιεκτικότητας 122 mg στοιχειακού Mg^{2+}), το ένυδρο ασπαρτικό μαγνήσιο (ταμπλέτες περιεκτικότητας 60,7 mg στοιχειακού Mg^{2+}, φακελλίσκοι περιεκτικότητας 121,5 mg στοιχειακού Mg^{2+} και αμπούλες ενδοφλέβιας χορήγησης περιεκτικότητας 60,8 mg στοιχειακού Mg^{2+}) και το ένυδρο θειικό μαγνήσιο (αμπούλες ενδοφλέβιας χορήγησης περιεκτικότητας 247 mg στοιχειακού Mg^{2+}). Τα ενδοφλέβια διαλύματα του μαγνησίου δεν θα πρέπει να περιέχουν διττανθρακικά γιατί αυτά σχηματίζουν σύμπλοκα άλατα με το μαγνήσιο που καθιζάνουν.

4. Επιπτώσεις της μεταμόσχευσης νεφρού στα οστά

4.1 Γενικά

Όμως εκτός από τις επιπτώσεις της μεταμόσχευσης και της φαρμακευτικής αγωγής στα μέταλλα και στις βιοχημικές παραμέτρους που προαναφέρθηκαν, αυτές επιδρούν με άμεσο μηχανισμό και στα οστά καθαυτά. Έτσι μετά τη μεταμόσχευση παρατηρούνται επιπλέον και οι παρακάτω διαταραχές.

4.2 Οστεοπόρωση

Η οστεοπόρωση είναι μία συχνή μεταβολική πάθηση των οστών που χαρακτηρίζεται από την διάχυτη ελάττωση της οστικής μάζας, χωρίς όμως διαταραχή της αναλογίας οργανικού και ανόργανου οστού. Η διάγνωσή της στηρίζεται στην μέτρηση της οστικής πυκνότητας με την μέθοδο της διπλής ενεργειακής απορροφησιομετρίας με ακτίνες Χ (DEXA). Έτσι με βάση κριτήρια που έχει θέσει ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας (WHO), ως οστεοπόρωση χαρακτηρίζονται οι περιπτώσεις ασθενών με οστική πυκνότητα χαμηλότερη κατά 2,5 σταθερές αποκλίσεις από τη μέση τιμή οστικής πυκνότητας ατόμων του ιδίου φύλου νεαρής ηλικίας (T-score). Οι ασθενείς με T-score μεταξύ -1 και -2,5 χαρακτηρίζονται ως οστεοπενικοί. Η χαμηλή οστική πυκνότητα στον κοινό πληθυσμό συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο καταγμάτων [54].

Οστεοπόρωση παρατηρείται πολύ συχνά ως επιπλοκή στις μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων. Στις διάφορες μελέτες το ποσοστό κυμαίνεται από 44 ως 66%, ενώ αν συνυπολογιστούν και οι περιπτώσεις των οστεοπενικών ασθενών τότε το ποσοστό ξεπερνάει το 80% [55,56]. Η μεγαλύτερη απώλεια της οστικής μάζας συντελείται στο πρώτο εξάμηνο μετά την μεταμόσχευση [57,58], όπου η ελάττωση της οστικής πυκνότητας φτάνει το 10% [59]. Στο διάστημα αυτό οι ασθενείς λαμβάνουν και τις μεγαλύτερες δόσεις κορτικοστεροειδών [60]. Πράγματι, από τις περισσότερες έρευνες φαίνεται ότι τα κορτικοστεοειδή είναι ο βασικότερος αιτιολογικός παράγοντας για την οστεοπόρωση μετά την μεταμόσχευση. Η δράση τους ασκείται κυρίως μέσω της αναστολής της οστεοβλαστογένεσης, της επαγωγής της απόπτωσης των οστεοκυττάρων, ενώ αντίθετα φαίνεται ότι παρατείνουν την διάρκεια της ζωής των οστεοκλαστών [60-62]. Επίσης, σε μεγάλες δοσολογίες αναστέλουν την σύνθεση των ορμονών του φύλου καθώς και την απορρόφηση του ασβεστίου στο έντερο [63]. Άλλοι παράγοντες που εμπλέκονται στην παθογένεια της οστεοπόρωσης μετά την μεταμόσχευση είναι η προϋπάρχουσα οστική νόσος, καθότι στις περιπτώσεις αδυναμικής νόσου είναι πιο έκδηλη η απόπτωση των οστεοβλαστών, και η υποφωσφαταιμία [60]. Όσον αφορά την κυκλοσπορίνη, in vivo μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι προκαλεί οστική νόσο υψηλού μεταβολισμού και απώλεια οστικής μάζας [64]. Τα δεδομένα όμως από μελέτες σε μεταμοσχευμένους ασθενείς είναι αντικρουόμενα. Ακόμη πιο περιορισμένα είναι τα δεδομένα όσον αφορά το τακρόλιμους το οποίο όμως αναφέρεται να έχει μια προστατευτική δράση. Η ραπαμυκίνη και η μυκοφαινολάτη δεν φαίνεται να έχουν επίδραση στον οστικό μεταβολισμό [65].

Η χαμηλή οστική πυκνότητα στον κοινό πληθυσμό θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για κατάγματα. Στους μεταμοσχευμένους ασθενείς, παρόλο που δεν έχει επιβεβαιωθεί η συσχέτιση αυτή, η επίπτωση των καταγμάτων είναι αναμφισβήτητα αυξημένη (5πλάσια σε σχέση με τον κοινό πληθυσμό), ιδιαίτερα στους σακχαροδιαβητικούς ασθενείς με ιστορικό διαβητικής νεφροπάθειας, στους οποίους ο κίνδυνος κατάγματος είναι 4πλάσιος σε σχέση με τους μεταμοσχευμένους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια άλλης αιτιολογίας, γεγονός που ίσως σχετίζεται με την μεγαλύτερη επίπτωση της αδυναμικής νόσου στην ομάδα αυτή των ασθενών. Ακόμη πιο μεγάλο κίνδυνο διατρέχουν όσοι έχουν υποστεί ταυτόχρονη μεταμόσχευση νεφρού και παγκρέατος [66]. Άλλη ομάδα υψηλού κινδύνου αποτελούν οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οι οποίες διατρέχουν πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο κατάγματος από τον κοινό πληθυσμό [65].

Μετά την μεταμόσχευση υπάρχει μία τάση ελάττωσης του οστικού μεταβολισμού με αποτέλεσμα την μετάπτωση από την οστική νόσο υψηλού μεταβολισμού και την μικτή οστική νόσο σε οστική νόσο χαμηλού μεταβολισμού. Επίσης στους μεταμοσχευμένους ασθενείς φαίνεται να είναι συχνότερα τα κατάγματα στον περιφερικό σκελετό αντίθετα από τους κοινούς οστεοπορωτικούς ασθενείς στους οποίους είναι πιο συχνά στον αξονικό σκελετό. Αυτό ίσως σχετίζεται με την υψηλότερη περιεκτικότητα του περιφερικού σκελετού σε φλοιώδες οστούν το οποίο είναι πιο ευαίσθητο στις επιδράσεις του υπερπαραθυρεοειδισμού της χρόνιας νεφρικής νόσου [65].

Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε την αρχική νεφρική νόσο που οδήγησε σε νεφρική ανεπάρκεια κάθώς όπως ήδη αναφέρθηκε ορισμένες κατηγορίες ασθενών όπως οι ινσουλινοεξαρτώμενοι σακχαροδιαβητικοί διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο καταγμάτων. Οι ασθενείς με ιστορικό σπειραματονεφρίτιδας ή κάποιας συστηματικής νόσου για την οποία έχουν λάβει κορτικοστεροειδή, ήδη έχουν κάποιου βαθμού οστεοπενία κατά την μεταμόσχευση. Η ηλικία, το φύλο και η εμμηνόπαυση είναι στοιχεία που πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν καθότι η οστική πυκνότητα στις μεγαλύτερες ηλικίες και στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι χαμηλότερη, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την εξέλιξη της οστικής νόσου μετά την μεταμόσχευση. Στην ομοιόσταση του ασβεστίου εμπλέκεται και ο θυρεοειδής αδένας, του οποίου η λειτουργία θα πρέπει να αξιολογείται επίσης.

Η βαρύτητα και ο τύπος της υποκείμενης οστικής οστεοδυστροφίας είναι παράγοντες που συνδέονται άμεσα με την μετεγχειρητική εξέλιξη της οστικής νόσου, και επιπλέον έχουν σημασία στις μετέπειτα θεραπευτικές επιλογές. Λίγοι ασθενείς όμως είναι αυτοί που υποβάλλονται σε βιοψία οστού για διάγνωση της νεφρικής οστεοδυστροφίας, οπότε στις περισσότερες περιπτώσεις πρέπει να βασιστούμε σε έμμεσα στοιχεία, όπως η PTH, η αλκαλική φωσφατάση, το ασβέστιο, ο φωσφόρος, το μαγνήσιο του ορού και η μέτρηση των επιπέδων της βιταμίνης D. Ο βαθμός της νεφρικής λειτουργίας μετά την μεταμόσχευση έχει μεγάλη σημασία για την αποκατάσταση αυτών των επιπέδων.

Πίν. 4-1. Προφυλακτικά μέτρα και θεραπεία της οστεοπόρωσης μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. *(Τροποποιημένο από [59]).*

- Αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης μετά τη μεταμόσχευση νεφρού
- Βιταμίνη D (αλφακαλσιδόλη 0,25-0,5 μg/ημ ή 600 U χοληκαλσιφερόλης /ημ)
- Πρόσληψη 1000 mg στοιχειακού ασβεστίου ημερησίως. Στην περίπτωση των μετεμηνοπαυσιακών γυναικών συνιστάται 1500 mg/ημ
- Αποφυγή διουρητικών της αγκύλης. Χρήση θειαζιδικών διουρητικών
- Ορμονική υποκατάσταση επί ενδείξεων γοναδικής ανεπάρκειας
- Αποκατάσταση της θυρεοειδικής λειτουργίας
- Θεραπεία υποφωσφαταιμίας
- Θεραπεία υπομαγνησιαιμίας
- Θεραπεία υπερπαραθυρεοειδισμού
- Χορήγηση της ελάχιστης δυνατής δοσολογίας κορτικοστεροειδών
- Χρήση διφωσφωνικών σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών
- Καλσιτονίνη
- Διακοπή καπνίσματος
- Έναρξη άσκησης

Έτσι η αντιμετώπιση αυτών των ασθενών συνιστάται να περιλαμβάνει [59] (Πίνακας 4-1):

- Αρχική μέτρηση της οστικής πυκνότητας με DEXA κατά την στιγμή της μεταμόσχευσης, επανάληψη μετά από ένα εξάμηνο και κατόπιν σε ετήσια βάση. Η παρακολούθηση της οστικής πυκνότητας έχει ιδιαίτερη σημασία στις ομάδες των ασθενών με επιπλέον αυξημένο κίνδυνο κατάγματος όπως οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οι σακχαροδιαβητικοί, οι ηλικιωμένοι και οι ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό κατάγματος.
- Την χαμηλότερη δυνατή δοσολογία κορτικοστεροειδών, κάτι που είναι δυνατόν να επιτευχθεί με τα νέα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.
- Την χορήγηση 1000 mg στοιχειακού ασβεστίου ημερησίως και 1500 mg στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, καθώς και 400-600 IU χοληκαλσιφερόλης, ημερησίως. Εναλλακτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν μικρές δόσεις καλσιτριόλης ή 0,25-0,5 μg αλφακασιδιόλης ημερησίως ή παρ' ημέρα. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ακόμη και οι ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία μπορεί να ωφεληθούν.
- Την αντιμετώπιση της υποφωσφαταιμίας και της υπομαγνησιαιμίας.
- Την χορήγηση διφωσφωνικών. Υπάρχουν πολλές μελέτες που δείχνουν την ελάττωση της οστικής απώλειας στους ασθενείς που χορηγούνται διφωσφωνικά στο άμεσο μετεγχειρητικό διάστημα μετά την μεταμόσχευση. Η χορήγησή τους συνήθως αρχίζει αμέσως μετά την μεταμόσχευση και συνίσταται σε 2 εως 4 ενδοφλέβιες ώσεις μέσα σε συνολικό διάστημα 1 ως 9 μηνών (αναλόγως την φαρμακευτική ουσία και το θεραπευτικό πρωτόκολλο). Παρόλο που οι περισσότερες εργασίες είναι ενθαρρυντικές για την πρόληψη της οστικής απώλειας στον πρώτο μετεγχειρητικό χρόνο, η ιδανική δοσολογία και διάρκεια της θεραπείας με διφωσφωνικά δεν είναι γνωστές. Η παρατεταμένη διάρκεια και η εντατικοποίηση της θεραπείας μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο της αδυναμικής νόσου ή να την επιδεινώσει στους ασθενείς στους οποίους αυτή προϋπάρχει. Επίσης δεν υπάρχουν μελέτες που να δείχνουν ότι τα διφωσφωνικά εκτός από την βελτίωση της οστικής πυκνότητας ελατώνουν και την επίπτωση των καταγμάτων στους μεταμοσχευμένους ασθενείς [36,67]. Έτσι πρέπει να πρέπει να σταθμιστούν τα πιθανά οφέλη έναντι των κινδύνων. Προς το παρόν συστήνεται η χορήγηση των διφωσφωνικών στους ασθενείς αυξημένου κινδύνου όπως αυτούς με προηγούμενο ιστορικό κατάγματος, σε αυτούς με σοβαρή οστεοπόρωση (T-score<-2,5), στους σακχαροδιαβητικούς, σε όσους έχουν υποστεί ταυτόχρονη μεταμόσχευση νεφρού και παγκρέατος, και στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Άλλα γενικότερα μέτρα που εφαρμόζονται και στον κοινό πληθυσμό με οστεοπόρωση, θα πρέπει να εκτιμηθούν, όπως: ορμονική υποκατάσταση, διακοπή καπνίσματος και καθημερινή άσκηση, ενώ στην περίπτωση χρήσης διουρητικών θα πρέπει να λαμβάνουμε υπ' όψιν ότι αυτά της αγκύλης αυξάνουν την αποβολή ασβεστίου ενώ τα θειαζιδικά κατακρατούν ασβέστιο εξασφαλίζοντας έτσι επιπλέον ποσότητα στον οργανισμό. Η καλσιτονίνη παρόλο που χρησιμοποιείται στην οστεοπόρωση των μετεμηνοπαυσιακών γυναικών δεν υπάρχουν μελέτες που να δείχνουν αποτελεσματικότητα στις περιπτώσεις των μεταμοσχευμένων ασθενών [59,67].

Τελευταία δεδομένα από μελέτες στο γενικό πληθυσμό, υποστηρίζουν την ευνοϊκή επίδραση της αναστολής της σκληροστίνης (sclerostin) στην οστική πυκνότητα και στην οστική μάζα. Η σκληροστίνη αποτελεί ανταγωνιστή της οστεοαναβολικής οδού Wnt και η δράση της οδηγεί σε ελάττωση της οστεοβλαστικής δραστηριότητας. Η αναστολή της από μονοκλωνικά αντισώματα (Scl-Ab) οδηγεί σε ταχεία αύξηση των δεικτών οστεοβλαστικής δραστηριότητας και αντίστοιχη αύξηση της οστικής πυκνότητας. Παρά το γεγονός ότι τα εν λόγω αντισώματα δεν έχουν δοκιμαστεί επαρκώς σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι μπορεί να φανούν χρήσιμα, ειδικά στις περιπτώσεις αδυναμικής νόσου [68].

4.3 Οστεονέκρωση

Η οστεονέκρωση ή άσηπτη νέκρωση είναι η πιο σοβαρή οστική επιπλοκή μετά την μεταμόσχευση νεφρού και οφείλεται σε διαταραχή της αιματικής ροής. Συχνότερα προσβάλλεται η κεφαλή του μηριαίου οστού, ακολουθούμενη από τα άλλα μακρά οστά που στηρίζουν και σηκώνουν το βάρος του σώματος ενώ συχνή είναι η πολυεστιακή προσβολή. Το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την μεταμόσχευση ως την

έναρξη της συμπτωματολογίας είναι περίπου 18 μήνες, ενώ η επίπτωσή της κυμαίνεται από 2,8% μέχρι 16% των μεταμοσχευμένων ασθενών στις διάφορες ανακοινώσεις μετά από το 1998 [69].

Οι παράγοντες κινδύνου παραμένουν ασαφείς, ωστόσο η οστεονέκρωση έχει συσχετιστεί με υψηλότερη ημερήσια δοσολογία πρεδνιζολόνης, υψηλότερη συνολική δόση μεθυλπρεδνιζολόνης άμεσα μετά την μεταμόσχευση, συχνότερα επεισόδια οξείας απόρριψης, καθώς και με μεγαλύτερες αυξήσεις βάρους μετά την επέμβαση [70]. Πρόσφατα αναγνωρίστηκε ως παράγοντας κινδύνου και η ισομορφή χαμηλού μοριακού βάρους της Apo(a), τμήμα του μορίου της Lp(a) [71]. Αντικρουόμενα είναι τα δεδομένα σχετικά με τον ρόλο της κυκλοσπορίνης, η οποία σε μερικές αλλά όχι όλες τις μελέτες φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση της οστεονέκρωσης [72].

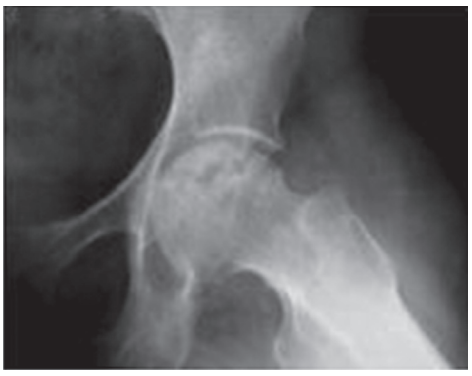
Ειδικότερα όσον αφορά τα γλυκοκορτικοειδή, έχει δειχτεί ότι τροποποιούν την διαφοροποίηση των πολυδύναμων κυττάρων του μυελού, αυξάνοντας την έκφραση γονιδίων που ευνοούν περισσότερο την διαφοροποίηση σε λιποκύτταρα παρά σε οστεοκύτταρα ή χονδροκύτταρα, οδηγώντας έτσι σε υπερπλασία των λιποκυττάρων του μυελού και την αύξηση της ενδομυελικής πίεσης. Άλλοι μηχανισμοί που φαίνεται να εμπλέκονται στην παθογένεια της οστεονέκρωσης περιλαμβάνουν την λιπώδη εμβολή, διαταραχές της πηκτικότητας (ελαττωμένη ινωδόλυση, θρομβοφιλία) και μικρο-έμφρακτα [69]. Το κυρίαρχο σύμπτωμα αποτελεί ο πόνος. Τυπικά η οστεονέκρωση εξελίσσεται σε καθίζηση και καταστροφή της άρθρωσης. Η διάγνωσή της βασίζεται στην κλινική συμπτωματολογία του ασθενούς και στην επιβεβαίωση με ακτινολογικές εξετάσεις. Η απλή ακτινογραφία είναι εξέταση ελαττωμένης ευαισθησίας, ωστόσο σε πιο προχωρημένα στάδια δείχνει σκληρυντικές ή κυστικές αλλοιώσεις (Εικόνα 4-1).

Είναι δυνατόν να υπάρχει ένας ακτινοδιαυγαστικός μηνοειδής σχηματισμός κάτω από τον αρθρικό χόνδρο (crescent sign) ο οποίος αποτελεί ένδειξη αρχόμενης καθίζησης του οστού (Εικόνα 4-2).

Σε ακόμη πιο προχωρημένο στάδιο υπάρχει στένωση του μεσάρθριου διαστήματος και καταστροφή της άρθρωσης. Το σπινθηρογράφημα οστών έχει αυξημένη ευαισθησία ωστόσο η ειδικότητά του στα πρώιμα στάδια είναι περιορισμένη. Η μαγνητική τομογραφία θεωρείται η εξέταση εκλογής για την διάγνωση της οστεονέκρωσης (Εικόνα 4-3), όμως ο ακριβής προσδιορισμός του σταδίου της περιλαμβάνει τον συνδυασμό όλων των παραπάνω εξετάσεων καθώς και την οστική βιοψία.

Έτσι ειδικότερα όσον αφορά την κεφαλή του μηριαίου, βάσει του συστήματος σταδιοποίησης ARCO (Association Research Circulation Osseous system of staging) έχουμε:

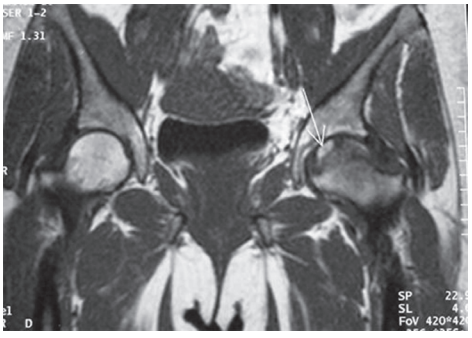
1. Στάδιο 0: το οποίο χαρακτηρίζεται από οστική βιοψία συμβατή με οστεονέκρωση και φυσιολογικά ευρήματα σε όλες τις άλλες εξετάσεις.



Εικ. 4-1. Οστεονέκρωση της κεφαλής του μηριαίου σε ασθενή υπό αγωγή με κορτικοστεροειδή.



Εικ. 4-2. Οστεονέκρωση της κεφαλής του βραχιονίου. Διακρίνεται ο ακτινοδιαυγαστικός μηνοειδής σχηματισμός κάτω από τον αρθρικό χόνδρο (crescent sign).



Εικ. 4-3. Άσηπτη νέκρωση κεφαλής αριστερού μηριαίου σε MRI (βέλος).

2. Στάδιο 1: που χαρακτηρίζεται από θετικό σπινθηρογράφημα ή/και μαγνητική τομογραφία.
3. Στάδιο 2: όπου υπάρχουν ακτινολογικές ανωμαλίες αλλά όχι ευρήματα καθίζησης της κεφαλής του μηριαίου.
4. Στάδιο 3: στο οποίο υπάρχει ένας μηνοειδής σχη-

ματισμός μειωμένης οστικής πυκνότητας αμέσως κάτω από τον αρθρικό χόνδρο, στοιχείο που υποδηλώνει καθίζηση του υποχόνδριου οστού, ενώ

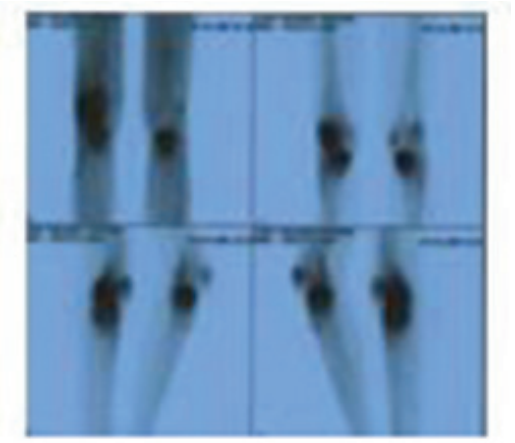
5. Στάδιο 4: το οποίο χαρακτηρίζεται από επιπέδωση της αρθρικής επιφάνειας, από στένωση του μεσάρθριου διαστήματος και διαταραχές στην κοτύλη [69].

Το αποτέλεσμα της θεραπείας εξαρτάται από το στάδιο της νέκρωσης κατά την στιγμή της διάγνωσης. Έτσι η έγκαιρη διάγνωση και η ακριβής σταδιοποίηση είναι πολύ σημαντικές για την έκβαση. Σε πρώιμο, ασυμπτωματικό στάδιο έχουν παρατηρηθεί και περιπτώσεις αυτόματης υποστροφής [73]. Σημαντική θέση στην πρόληψη της οστεονέκρωσης φαίνεται να κατέχουν οι στατίνες. Σε μία πρόσφατη αναδρομική μελέτη ασθενών που λάμβαναν στεροειδή και στατίνες παράλληλα, το 1% παρουσίασε οστεονέκρωση τεκμηριωμένη με MRI μέσα σε 7,5 έτη παρακολούθησης. Το ποσοστό αυτό είναι σαφώς μικρότερο από το 3-20% που αναφέρεται στους ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις στεροειδών [74]. Μελέτες σε κοτόπουλα έδειξαν ότι η λοβαστατίνη ανταγωνίζεται σε γονιδιακό επίπεδο την δράση των γλυκοκορτικοειδών με αποτέλεσμα την ελάττωση της λιπογένεσης καθώς και την μείωση της επίπτωσης της οστεονέκρωσης [75,76]. Σε περιπτώσεις ήδη εγκατεστημένης οστεονέκρωσης χωρίς όμως καθίζηση και καταστροφή της άρθρωσης, μελέτες δείχνουν ότι η χορήγηση αλενδρονάτης 5 mg-10 mg ημερησίως ή 70 mg εβδομαδιαίως για χρονικό διάστημα από 25 εβδομάδες ως ένα έτος (αναλόγως την μελέτη) βελτιώνει την κινητικότητα, καθυστερεί την εξέλιξη της βλάβης και την καθίζηση της άρθρωσης. Αυτό ίσως σχετίζεται με την καταστολή της οστεοκλαστικής δραστηριότητας και την καθυστέρηση της απορρόφησης του νεκρωμένου οστού με αποτέλεσμα την διατήρηση της μηχανικής του ακεραιότητας [77-79]. Η ιλοπρόστη είναι παράγωγο της προστακυκλίνης με αγγειοδιασταλτική δράση. Επίσης θεωρείται ότι σταθεροποιεί το ενδοθήλιο και έχει ανασταλτική δράση στα αιμοπετάλια. Η ενδοφλέβια χορήγησή της για 5 ημέρες φαίνεται να ελαττώνει τον πόνο και να βελτιώνει την κινητικότητα, χρειάζονται όμως μεγαλύτερες, ελεγχόμενες μελέτες για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητάς της [80].

Παρά τα παραπάνω προληπτικά και συντηρητικά μέτρα, σε προχωρημένες βλάβες η θεραπεία ξακολουθεί να παραμένει χειρουργική είτε με τρυπανισμούς αποσυμπίεσης του οστού και εμφύτευση αγγειούμενων οστικών μοσχευμάτων σε πρώιμα στάδια, είτε με ολική αντικατάσταση της άρθρωσης σε πιο προχωρημένα [69].

4.4 Σύνδρομο οστικού πόνου από αναστολείς της καλσινευρίνης

Το σύνδρομο οστικού πόνου από αναστολείς της καλσινευρίνης (CIPS) εμφανίζεται μετεγχειρητικά, στα πλαίσια της μεταμόσχευσης οργάνων και σχετίζεται κυρίως με την λήψη κυκλοσπορίνης και λιγότερο συχνά με του τακρόλιμους. Είναι σχετικά σπάνιο, με συχνότητα εμφάνισης στις διάφορες σειρές ασθενών μεταξύ 1 και 3% [81,82].



Εικ. 4-4. Σπινθηρογράφημα οστών σε ασθενή με σύνδρομο οστικού πόνου από αναστολείς της καλσινευρίνης [84]. Αυξημένη πρόσληψη στις πάσχουσες αρθρώσεις.

Οι περισσότεροι ασθενείς περιγράφουν έντονο άλγος, το οποίο είναι συμμετρικό και εντοπίζεται στις αρθρώσεις του ποδός και των γονάτων. Το βάδισμα και η ορθοστασία επιδεινώνουν τα συμπτώματα, ενώ η ανάπαυση και ιδιαίτερα η ανύψωση των κάτω άκρων ανακουφίζουν τον πόνο. Η έναρξή του παρατηρείται γενικά μέσα στον πρώτο μετεγχειρητικό μήνα και διαρκεί συνήθως 3-6 μήνες. Ωστόσο σε ορισμένες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί η εμφάνισή του ως και 14 μήνες μετά την μεταμόσχευση, ενώ η διάρκειά του ενίοτε μπορεί να φτάσει και τους 18 μήνες [81,82]. Στην διαφοροδιάγνωση περιλαμβάνονται άλλα επώδυνα σκελετικά σύνδρομα που παρουσιάζονται στους μεταμοσχευμένους ασθενείς όπως η ουρική αρθρίτιδα, ο βαρύς υπερπαραθυρεοειδισμός, τα οστεοπορωτικά μικροκατάγματα και η οστεονέκρωση, των οποίων σοβαρότητα και η φυσική πορεία είναι διαφορετική. Η κλινική εξέταση και ο εργαστηριακός έλεγχος είναι συνήθως χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα. Η απλή ακτινογραφία έχει ένδειξη προκειμένου να αποκλειστούν οι εξοστώσεις και τα κατάγματα. Το σπινθηρογράφημα τριών φάσεων παρουσιάζει αυξημένη πρόσληψη στις πάσχουσες αρθρώσεις (Εικόνα 4-4) και στις τρεις φάσεις, στοιχείο που συνηγορεί για υπεραιμία.

Η μαγνητική τομογραφία είναι η εξέταση εκλογής που θα αποκλείσει την οστεονέκρωση και θα επιβεβαιώσει την διάγνωση. Τα ευρήματά της είναι ενδεικτικά υπεραιμίας και οιδήματος του μυελού [81,83,84]. Ωστόσο, παρόμοια ευρήματα στη μαγνητική τομογραφία των κάτω άκρων έχουν παρατηρηθεί και σε μη μεταμοσχευμένους ασθενείς που δεν ελάμβαναν κυκλοσπορίνη, όπου όμως τα ιστολογικά ευρήματα αντιστοιχούσαν σε μικρο-κατάγματα ανε-

πάρκειας (insufficiency fracture) [85], καθώς και στο σύνδρομο αντανακλαστικής συμπαθητικής δυστροφίας των κάτω άκρων (sympathetic reflex dystrophy) [86]. Παρόλο που ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός παραμένει αδιευκρίνιστος, θεωρείται ότι οι αναστολείς καλσινευρίνης και ιδιαίτερα η κυκλοσπορίνη, μπορούν να προκαλέσουν πόνο προκαλώντας αγγειόσπασμο και οδηγώντας έτσι σε ισχαιμία και οίδημα του μυελού [69]. Τα υψηλά επίπεδα του φαρμάκου ενδεχομένως να συμβάλλουν στην πρόκληση του συνδρόμου, όμως δεν σχετίζονται όλες οι περιπτώσεις που έχουν περιγραφεί με αυξημένα επίπεδα στον ορό των ασθενών [81,82].

Η αντιμετώπιση του συνδρόμου περιλαμβάνει την ελάττωση της δοσολογίας ή και την αντικατάσταση των αναστολέων καλσινευρίνης. Τα μη στερινοειδή αντιφλεγμονώδη μπορεί να βελτιώσουν τα συμπτώματα, όμως θα πρέπει να αποφεύγονται λόγω νεφροτοξικότητας ιδιαίτερα επί αυξημένων επιπέδων αναστολέων καλσινευρίνης στο ορό. Η χορήγηση παρατεταμένης αποδέσμευσης νιφεδιπίνης 30-60 mg ημερησίως φαίνεται από μελέτες σε μικρές σειρές ασθενών ότι βελτιώνει σημαντικά τον πόνο. Επιπρόσθετα συντηρητικά μέτρα περιλαμβάνουν την κατάκλιση και την ανύψωση των κάτω άκρων [81,87]. Το σύνδρομο γενικά έχει καλή πρόγνωση και συνήθως υποχωρεί χωρίς συνέπειες.

4.5 Ουρική αρθρίτιδα

Η επίπτωση της ουρικής αρθρίτιδας στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού κυμαίνεται μεταξύ 2 και 13 %, ενώ πολύ πιο συχνή είναι η υπερουριχαιμία η οποία συναντάται σε ποσοστό που φτάνει το 84%. Βασικό αίτιο υπερουριχαιμίας μετά την μεταμόσχευση είναι η κυκλοσπορίνη, η οποία επηρεάζει τόσο την σπειραματική διήθηση όσο και την σωληναριακή έκκριση του ουρικού οξέος. Η χρήση των διουρητικών και η κακή λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος στους ασθενείς αυτούς, συμβάλλουν καθοριστικά στην υψηλή επίπτωση του φαινόμενου [88]. Η επίδραση του τακρόλιμους δεν είναι ξεκάθαρη. Έτσι παρόλο που σε άλλες μελέτες δεν φαίνεται να βελτιώνει τα επίπεδα του ουρικού οξέος [89], υπάρχει μία αναφορά όπου υπήρξε υποχώρηση της ουρικής αρθρίτιδας σε δύο ασθενείς, μετά την αντικατάσταση της κυκλοσπορίνης από αυτό [90].

Η πρώτη κρίση ουρικής αρθρίτιδας μπορεί να παρουσιαστεί από μήνες ως και έτη μετά την μεταμόσχευση. Οι κλινικές της εκδηλώσεις δεν διαφέρουν ιδιαίτερα από αυτές στον κοινό πληθυσμό και η ανοσοκατασταλτική αγωγή δεν αμβλύνει τα συμπτώματα. Η προσβολή μπορεί να είναι μονοαρθρική ή ολιγοαρθρική και πιο συχνά προσβάλλεται η πρώτη μεταταρσιοφαλαγγική άρθρωση, οι καρποί, τα γόνατα και οι αγκώνες. Επίσης συχνοί είναι και οι τόφοι ουρικού οξέος στην κατηγορία αυτή των ασθενών [88]. Σπανιότερα έχουν περιγραφεί περιπτώσεις προσβολής των ισχίων, των ώμων καθώς και της σπονδυλικής στήλης [91]. Στην οξεία φάση η κολχικίνη είναι αποτελεσματική για τους περισσότερους ασθενείς. Σοβαρή παρενέργειά της, ακόμη και σε χαμηλές δόσεις, είναι η πρόκληση νευρομυοπάθειας, η οποία είναι πιο συχνή σε περίπτωση επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας. Η μυϊκή αδυναμία και η αύξηση της κρεατινικής κινάσης (CPK) στους ασθενείς αυτούς θα πρέπει να θέσει την υποψία της. Η διακοπή της κολχικίνης οδηγεί σε υποχώρηση της νευρομυοπάθειας. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAID's) είναι μία δραστική και εναλλακτική λύση, θα πρέπει όμως να χρησιμοποιούνται με μεγάλη προσοχή λόγω της νεφροτοξικότητάς τους. Η αύξηση της δόσης της πρεδνιζολόνης σε 0,5-1 mg/kgΒΣ/24ωρο για 3 ως 7 ημέρες και έπειτα ελάττωσή της μέσα σε 2 εβδομάδες, στην πρότερη δόση συντήρησης είναι επίσης αποτελεσματική λύση. Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί και ACTH [88]. Μετά την υποχώρηση της οξείας φάσης, συνήθως οι ασθενείς πρέπει να ακολουθήσουν υποουριχαιμική αγωγή στα πλαίσια της πρόληψης νέων κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι είτε ουρικοζουρικά, όπως η προβενεσίδη, η σουλφιπυραζόνη και η βενζβρομανόνη [88,92], που αυξάνουν την απέκκριση του ουρικού οξέος στα ούρα, είτε η αλλοπουρινόλη η οποία ελαττώνει την παραγωγή του. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η αλλοπουρινόλη επιβραδύνει τον μεταβολισμό της αζαθειοπρίνης, οπότε σε περίπτωση συγχορήγησης των δύο φαρμάκων η δόση της αζαθειοπρίνης πρέπει να μειώνεται στο 25-50% της συνηθισμένης, προς αποφυγή σοβαρής μυελοκαταστολής. Εναλλακτικά η αζαθειοπρίνη μπορεί να αντικατασταθεί από μυκοφαινολικό οξύ (MMF, MPA), φάρμακο που δεν χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας του κατά τη συγχορήγηση με αλλοπουρινόλη. Τα ουρικοζουρικά φάρμακα γενικά δεν είναι δραστικά σε επίπεδα GFR<30 ml/min, οπότε δεν ενδείκνυνται σε περιπτώσεις σοβαρής δυσλειτουργίας του μοσχεύματος. Επίσης στους ασθενείς που λαμβάνουν τέτοια φάρμακα θα πρέπει να μετράται η αποβολή του ουρικού οξέος στα ούρα και να γίνεται περιοδικά υπερηχογραφικός έλεγχος για ουρολιθίαση [88]. Η χορήγηση της αμλοδιπίνης ως αντιυπερτασικού φαίνεται να ελαττώνει τα επίπεδα του ουρικού οξέος [93]. Σε ορισμένους ασθενείς, που παρά τα παραπάνω θεραπευτικά μέτρα εξακολουθούν να έχουν υποτροπιάζουσες σοβαρές κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας μπορεί να χρειαστεί η διακοπή της κυκλοσπορίνης.

5. Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, αν και πολλές από τις διαταραχές της ομοιόστασης των αλάτων ασβεστίου και φωσφόρου καθώς και του οστικού μεταβολισμού της χρόνιας νεφρικής νόσου αποκαθίστανται μετά την μεταμόσχευση νεφρού, η οστική νόσος μετά τη μεταμόσχευση εξακολουθεί να αποτελεί σημαντική επιπλοκή που μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ποιότητα ζωής αλλά και την επιβίωση των ασθενών

αυτών. Η συχνότητα των καταγμάτων στην κατηγορία αυτή των ασθενών αυτών είναι τετραπλάσια σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Σχεδόν αμέσως μετά τη μεταμόσχευση εμφανίζονται σαφείς ιστολογικές ενδείξεις οστικής παθολογίας, οστεοδυστροφίας και οστεοπενίας. Η οστική νόσος μετά τη μεταμόσχευση νεφρού διαφέρει από αυτή που προκαλείται στο πλαίσιο μεταμόσχευσης άλλων οργάνων. Στη δεύτερη περίπτωση, η οστικές διαταραχές ταυτίζονται σχεδόν με την οστεοπόρωση που οφείλεται στα γλυκοκορτικοειδή. Στους ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος, μπορεί να συνυπάρχει κάποιου βαθμού οστεομαλακία εξαιτίας έλλειψης ή δυσλειτουργίας της 25-υδροξυλάσης. Όμως στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού η οστική νόσος οφείλεται στην προϋπάρχουσα οστική νόσο της αιμοκάθαρσης, καθώς και σε παράγοντες που επηρεάζουν τα οστά και εμφανίζονται μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Επιπλέον των ανοσοκατασταλτικών και άλλοι μεταβολικοί παράγοντες όπως η υποφωσφαταιμία, ο υπερπαραθυρεοειδισμός, η υπερασβεστιαιμία και η υπομαγνησιαιμία παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο.

Αμέσως μετά τη μεταμόσχευση, με την αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας, πολλές από τις διαταραχές που είναι υπεύθυνες για τη νεφρική οστεοδυστροφία, τροποποιούνται σημαντικά. Έτσι η υπερφωσφαταιμία της αιμοκάθαρσης ακολουθείται από δραματική ελάττωση της συγκέντρωσης του φωσφόρου και την εγκατάσταση σοβαρής ενίοτε υποφωσφαταιμίας. Η επιμονή του υπερπαραθυρεοειδισμού με τη δευτεροπαθή ή και τριτοπαθή μορφή του, σε συνδυασμό με την αποκατάσταση της λειτουργίας τη 1α-υδροξυλάσης και των επιπέδων $1,25(OH)_2D$ είναι υπεύθυνες για την πρόκληση υπερασβεστιαιμίας. Επιπλέον, τα ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά σχήματα και ιδιαίτερα τα γλυκοκορτικοειδή παίζουν καθοριστικό ρόλο.

Η επιμονή του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού μετά τη μεταμόσχευση ευθύνεται σε μεγάλο βαθμό για πολλές από τις διαταραχές των οστών ακόμη και πολλά έτη μετά από αυτή. Πράγματι, μέχρι και το 50% των μεταμοσχευμένων ασθενών εξακολουθεί να έχει κάποιου βαθμού ΔΥΠΘ ένα έτος μετά την επέμβαση, ενώ στο 20% των ασθενών ο ΔΥΠΘ επιμένει ακόμη και πέραν της 10ετίας. Η επιμονή του ΥΠΘ ευθύνεται για την υπερασβεστιαιμία που παρουσιάζει η κατηγορία αυτή των ασθενών καθώς και για την εκδήλωση υπερασβεστιαιμικών κρίσεων σε μεγάλο ποσοστό μεταμοσχευμένων ασθενών. Η εξέλιξη του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού σε τριτοπαθή, ευνοείται από την ανεξέλεγκτη υπερφωσφαταιμία και την καθυστερημένη έναρξη της θεραπείας με καλσιτριόλη ή ανάλογα βιταμίνης D. Ο τριτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός είναι εξαιρετικά απίθανο να υποστραφεί μετά τη μεταμόσχευση. Η κακή λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος αποτελεί έναν επιπλέον παράγοντα που εμποδίζει την υποστροφή του υπερπαραθυρεοειδισμού. Η PTH δρα στους οστεοβλάστες, αυξάνοντας τον αριθμό τους, διεγείροντας τη λειτουργία τους και παρατείνοντας τη διάρκεια της ζωής τους. Έτσι αυξάνεται σε μεγάλο βαθμό η παραγωγή του οστεοειδούς. Η επίδραση της PTH στους οστεοκλάστες είναι έμμεση διαμέσου της επαφής τους με τους οστεοβλάστες. Νεώτερα δεδομένα υποστηρίζουν τη δράση της PTH στους οστεοκλάστες διαμέσου ειδικών υποδοχέων. Σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις η PTH επιταχύνει το ρυθμό οστικής εναλλαγής και διεγείρει την παραγωγή κυρίως του σπογγοειδούς οστού σε σχέση με το φλοιώδες. Πάντως, η εικόνα της οστικής νόσου από την μακρόχρονη επίδραση της PTH στα οστά μετά τη μεταμόσχευση προσομοιάζει περισσότερο με αυτή της ινώδους οστεΐτιδας. Η θεραπεία περιλαμβάνει κυρίως τη φαρμακευτική ή χειρουργική αντιμετώπιση του υπερπαραθυρεοειδισμού.

Η εκδήλωση υποφωσφαταιμίας την άμεση μετεγχειρητική περίοδο, ως αποτέλεσμα της εκσεσημασμένης υπερφωσφατουρίας παρατηρείται σε περισσότερους από τους 90% των ασθενών. Παρά την προοδευτική αποκατάσταση των επιπέδων του φωσφόρου στο αίμα στον 1ο χρόνο, κάποιου βαθμού υπερφωσφατουρία εξακολουθεί να παρατηρείται στους περισσότερους ασθενείς. Σε ορισμένους ασθενείς εξακολουθεί να παρατηρείται κάποιου βαθμού υποφωσφαταιμία ακόμη και 10 έτη μετά τη μεταμόσχευση. Η υποφωσφαταιμία την άμεση μετεγχειρητική περίοδο οφείλεται στην απέκκριση μεγάλων ποσοτήτων φωσφόρου στα ούρα εξαιτίας των υψηλών συγκεντρώσεων του FGF23. Στη συνέχεια, η διατήρηση του υπερπαραθυρεοειδισμού, οι διαταραχές της 1α-υδροξυλάσης και της βιταμίνης D, όπως επίσης και η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή συμβάλλουν σημαντικά στην απέκκριση μεγάλης ποσότητας φωσφόρου στα ούρα και την εκδήλωση υποφωσφαταιμίας. Η παρατεταμένη υποφωσφαταιμία οδηγεί σε αυξημένη απόπτωση των οστεοβλαστών, ελάττωση της δράσης τους, καθώς και σε διαταραχή της οστεοβλαστογένεσης, παράγοντες που οδηγούν στην εκδήλωση οστεομαλακίας. Η θεραπεία στηρίζεται στην χορήγηση διατροφικών συμπληρωμάτων με στόχο την αποκατάσταση της συγκέντρωσης του φωσφόρου στο αίμα.

Μεγάλο ποσοστό των μεταμοσχευμένων ασθενών παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα μαγνησίου στο αίμα, κυρίως ως αποτέλεσμα της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας με αναστολείς της καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη και τακρόλιμους) αλλά και της χρήσης διουρητικών. Η υπομαγνησιαιμία οφείλεται στην σωληναριακή απέκκριση μεγάλων ποσοτήτων μαγνησίου εξαιτίας της ελάττωσης της έκφρασης των διαύλων επαναρρόφησης Mg^{2+} (TRPM6) στα άπω σωληνάρια. Αυτή επηρεάζει την έκκριση της ΠΘ και οδηγεί σε αντίσταση των οστών στη δράση της, με αποτέλεσμα την εκδήλωση υποπαραθυρεοειδισμού και υπασβεστιαιμίας. Αν και νεώτερα δεδομένα υποστηρίζουν πως η ένδεια του μαγνησίου επηρεάζει δυσμενώς το μεταβολισμό των οστών και ότι η επί-

δραση των συμπληρωμάτων μαγνησίου στην οστική πυκνότητα είναι γενικά θετική, οι αποκλίσεις στο σχεδιασμό των διαφόρων κλινικών μελετών, περιορίζει την χρησιμότητα των πληροφοριών στην κλινική πράξη. Επιπλέον, φαίνεται ότι τα χαμηλά επίπεδα μαγνησίου στον ορό μετά τη μεταμόσχευση προδιαθέτουν και στην εκδήλωση σακχαρώδους διαβήτη και καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η αντιμετώπιση της κατάστασης στηρίζεται στη χορήγηση διατροφικών συμπληρωμάτων μαγνησίου αναλόγως της βαρύτητας της κατάστασης.

Η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών στο πλαίσιο της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας οδηγεί σε μείωση της οστικής παραγωγής και αύξηση της οστικής απορρόφησης και είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση οστεοπόρωσης, αλλά και περιστατικών οστικής νέκρωσης μετά τη μεταμόσχευση με αποτέλεσμα την αυξημένη επίπτωση καταγμάτων σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Η επίδρασή τους ασκείται διαμέσου της αναστολής της οστεοβλαστογένεσης και της επαγωγής της απόπτωσης των οστεοκυττάρων, ενώ αντίθετα φαίνεται ότι παρατείνουν την διάρκεια της ζωής των οστεοκλαστών. Τα φαινόμενα αυτά είναι πιο έντονα στους πρώτους 6 μήνες από τη μεταμόσχευση, όταν η δοσολογία των γλυκοκορτικοειδών είναι υψηλότερη. Η θεραπεία περιλαμβάνει όλα τα γενικά μέτρα αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης που εφαρμόζονται στο γενικό πληθυσμό. Ιδιαίτερα, η χορήγηση διφωσφονικών σε διάφορα σχήματα και πρωτόκολλα μετά τη μεταμόσχευση φαίνεται να βελτιώνει την οστική πυκνότητα και να προστατεύει σημαντικά από την απώλεια οστού, ωστόσο δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή δεδομένα για τον αντίκτυπο που έχει στην επίπτωση των καταγμάτων και τη συνολική νοσηρότητα. Επίσης, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στις περιπτώσεις που υπάρχουν ενδείξεις ή ιστολογικά επιβεβαιωμένη αδυναμική οστική νόσος διότι τα διφωσφονικά μπορεί να οδηγήσουν σε επιπλέον καταστολή της οστικής εναλλαγής και περαιτέρω επιδείνωσή της.

Η άσηπτη οστική νέκρωση είναι μια σοβαρή επιπλοκή μετά τη μεταμόσχευση και μπορεί να οδηγήσει σε αναπηρία σημαντικού βαθμού. Φαίνεται να προκαλείται από τις διαταραχές της αιματικής ροής και στην παθογένειά της κεντρικό ρόλο παίζουν οι υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών, ενώ αμφιλεγόμενος είναι ο ρόλος της κυκλοσπορίνης. Η εξέταση εκλογής που μπορεί να οδηγήσει στη διάγνωση ακόμη και σε πιο πρώιμα στάδια είναι η μαγνητική τομογραφία της πάσχουσας άρθρωσης. Η θεραπεία στα πρώιμα στάδια στηρίζεται στη βελτίωση της αιματικής ροής, όμως συνήθως είναι αναγκαία η αντικατάσταση της πάσχουσας άρθρωσης με ολική αρθροπλαστική.

Επιπλέον των παραπάνω, στο πλαίσιο της ανοσοκατασταλτικής αγωγής με κυκλοσπορίνη μπορεί να εμφανιστούν το σύνδρομο οστικού πόνου από αναστολείς καλσινευρίνης, υπερουριχαιμία και επεισόδια ουρικής αρθρίτιδας. Το πρώτο οφείλεται σε διαταραχές της αιμάτωσης και βελτιώνεται με τη χορήγηση αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων, ενώ η υπερουριχαιμία οφείλεται σε διαταραχή της απέκκρισης του ουρικού οξέος. Σε βαριές, επιμένουσες περιπτώσεις απαιτείται η διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου και η αλλαγή του ανοσοκατασταλτικού σχήματος.

Είναι πλέον σαφές ότι παρά την ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας, η οστική νόσος επιμένει, ενώ πολλοί παράγοντες επιδρούν εκ νέου στα οστά με αποτέλεσμα όχι μόνο την τροποποίηση, αλλά και την εμφάνιση νέων διαταραχών. Επειδή οι παραπάνω παράγοντες που έχουν περιγραφεί επιδρούν ταυτόχρονα στα οστά, τα οποία είναι ήδη επηρεασμένα από τη νεφρική οστεδυστροφία, αλλά και αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, η τελική μορφή της οστικής νόσου μετά τη μεταμόσχευση είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη. Για το λόγο αυτό η προφύλαξη και η αντιμετώπισή της θα πρέπει να εξατομικεύεται. Οι υποκείμενες βιοχημικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές θα πρέπει να διορθώνονται κατά το δυνατόν, ενώ ιδιαίτερη σημασία θα πρέπει να δίδεται στις ενδείξεις που έχουμε για το ρυθμό οστικής εναλλαγής και σε ειδικές περιπτώσεις η θεραπευτικές αποφάσεις να λαμβάνονται μόνο μετά από βιοψία οστού.

6. Βιβλιογραφία

1. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N and Eknoyan G,(2006). Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 69(11):1945-1953.
2. Rojas E, Carlini RG, Clesca P, Arminio A, Suniaga O, De Elguezabal K, Weisinger JR, Hruska KA and Bellorin-Font E, (2003). The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodeling. Kidney Int 2003; 63(5):1915-1923.
3. YuASL, (2004). Renal transport of calcium, magnesium, and phosphate, In: Barry M Brenner, ed. Brenner & Rector's The Kidney. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders. pp. 535-571.
4. Hall JE, (2011). Parathyroid hormone, calcitonin, calcium and phosphate metabolism, vitamin D, bone and teeth, In: Hall JE, ed. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders. pp. 955-972.
5. Carafoli E,(1987). Intracellular calcium homeostasis. Annu Rev of Biochem 56: 395-433.
6. Hall JE, (2011). Membrane potentials and action potentials, In: Hall JE, ed. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders. pp. 57-70.
7. Toffaletti J, Savory J and Gitelman HJ, (1977). Use of gel filtration to examine the distribution of calcium among serum proteins. Clin Chem 23:2306-2310.
8. Moore EW, (1970). Ionized calcium in normal serum, ultrafiltrates, and whole blood determined by ion-exchange electrodes. J Clin Invest 49:318-334.
9. Oberleithner H, Greger R and Lang F, (1982). The effect of respiratory and metabolic acid-base changes on ionized calcium concentration: in vivo and in vitro experiments in man and rat. Eur J Clin Invest 12:451-455.
10. Bijvoet OL, (1969). Relation of plasma phosphate concentration to renal tubular reabsorption of phosphate. Clin Sci 37(1):23-36.
11. Friedlander G, (1998). Autocrine/paracrine control of renal phosphate transport. Kidney Int Suppl 65:S18-23.
12. Yoshiko Y, Wang H, Minamizaki T, Ijuin C, Yamamoto R, Suemune S, Kozai K, Tanne K, Aubin JE and Maeda N, (2007). Mineralized tissue cells are a principal source of FGF23. Bone 40:1565-1573.
13. Tsuchiya K, Nagano N and Nitta K, (2015). Klotho/FGF23 Axis in CKD. Contrib Nephrol 185:56-65.
14. Berndt TJ, Schiavi S and Kumar R, (2005). "Phosphatonins" and the regulation of phosphorus homeostasis. Am J Physiol Renal Physiol 289(6):1170-1182.
15. Prié D, Beck L, Urena P and Friedlander G, (2005). Recent findings in phosphate

homeostasis. Curr Opin Nephrol Hypertens 14(4):318-324.
16. Hasegawa H, Nagano N, Urakawa I, Yamazaki Y, Iijima K, Fujita T, Yamashita T, Fukumoto S and Shimada T, (2010). Direct evidence for a causative role of FGF23 in the abnormal renal phosphate handling and vitamin D metabolism in rats with early-stage chronic kidney disease. Kidney Int 78:975-980.
17. Jüppner H, Wolf M and Salusky IB, (2010). FGF-23: More than a regulator of renal phosphate handling? J Bone Miner Res 25:2091-2097.
18. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G, Jüppner H and Wolf M, (2005). Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 16:2205-2215.
19. Swaminathan R, (2003). Magnesium metabolism and its disorders. Clin Biochem Rev 24(2):47-66.
20. Quamme GA, (2008). Recent developments in intestinal magnesium absorption. Curr Opin Gastroenterol 24(2):230-235.
21. Voets T, Nilius B, Hoefs S, van der Kemp AW, Droogmans G, Bindels RJ and Hoenderop JG, (2004). TRPM6 forms the Mg^{2+} influx channel involved in intestinal and renal Mg^{2+} absorption. J Biol Chem 279(1):19-25.
22. Llach F and Velasquez-Forero F, (2004). Renal osteodystrophy. In: Hörl WH, Koch KM, Lindsay RM, Ronco C, Winchester JF, eds. Replacement of renal function by dialysis. The Netherlands, Kluwer Academic Publishers, pp. 1057-1103.
23. Gogusev J, Duchambon P, Hory B, Giovannini M, Goureau Y, Sarfati E and Drüeke TB, (1997). Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. Kidney Int 51(1):328-336.
24. Couttenye MM, D'Haese PC, Verschoren WJ, Behets GJ, Schrooten I and De Broe ME, (1999). Low bone turnover in patients with renal failure. Kidney Int Suppl 73:S70-76.
25. Gonzalez EA and Martin KJ, (2007). Bone and mineral metabolism in chronic kidney disease, In: Feehally J, Floege J and Johnson RJ (eds). Comprehensive Clinical Nephrology. Philadelphia, Mosby, Elsevier. pp. 869-880.
26. de Sévaux RG, Hoitsma AJ, van Hoof HJ, Corstens FJ and Wetzels JF, (2003). Abnormal vitamin D metabolism and loss of bone mass after renal transplantation. Nephron Clin Pract 93(1):C21-28.
27. Riancho JA, de Francisco AL, del Arco C, Amado JA, Cotorruelo JG, Arias M and Gonzalez-Macias J, (1988). Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D after renal transplantation. Miner Electrolyte Metab 14(6):332-337.
28. Evenepoel P, Van Den Bergh B, Naesens M, De Jonge H, Bammens B, Claes K, Kuypers D and Vanrenterghem Y, (2009). Calcium Metabolism in the Early Posttransplantation Period. Clin J Am Soc Nephrol 4:665-672.
29. Evenepoel P, Lerut E, Naesens M, Bammens B, Claes K, Kuypers D, Vermeersch P, Meijers B, Van Damme B and Vanrenterghem Y, (2009). Localization, etiology and impact of calcium phosphate deposits in renal allografts. Am J Transplant 9:2470-2478.
30. Kawarazaki H, Shibagaki Y, Fukumoto S, Kido R, Ando K, Nakajima I, Fuchinoue S, Fujita T, Fukagawa M and Teraoka S, (2011). Natural history of mineral and bone disorders after living-donor kidney transplantation: a one-year prospective observational study. Ther Apher Dial 15:481-487.
31. Sprague SM, Belozeroff V, Danese MD, Martin LP and Olgaard K, (2008). Abnormal Bone and Mineral Metabolism in Kidney Transplant Patients - A Review. Am J Nephrol 28:246-253.
32. Reinhardt W, Bartelworth H, Jockenhövel F, Schmidt-Gayk H, Witzke O, Wagner K, Heemann UW, Reinwein D, Philipp T and Mann K, (1998). Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant 3:436-442.
33. Cho ME, Duan Z, Chamberlain CE, Reynolds JC, Ring MS and Mannon RB, (2010). Cinacalcet improves bone density in post-kidney transplant hyperparathyroidism. Transplant Proc 42:3554-3558.
34. Srinivas TR, Schold JD, Womer KL, Kaplan B, Howard RJ, Bucci CM and Meier-Kriesche HU, (2006). Improvement in hypercalcemia with cinacalcet after kidney transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 1(2):323-326.
35. Nouri P and Llach F, (2008). Hypercalcemia, hypocalcemia, and other divalent cation disorders. In: Wilcox CS, ed. Therapy in Nephrology & Hypertension: a companion to Brenner & Rector's The Kidney. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders. pp. 412-425.
36. Mitterbauer C, Schwarz C, Haas M and Oberbauer R, (2006). Effects of bisphosphonates on bone loss in the first year after renal transplantation-a meta-analysis of randomized controlled trials. Nephrol Dial Transplant.21: 2275-2281.
37. Body JJ, (2004). Hypercalcemia of malignancy. Semin Nephrol 24:48-54.
38. Hindié E, Urenã P, Jeanguillaume C, Mellière D, Berthelot JM, Menoyo-Calonge V, Chiappini-Briffa D, Janin A and Galle P, (1999). Preoperative imaging of parathyroid glands with technetium-99m-labelled sestamibi and iodine-123 subtraction scanning in secondary hyperparathyroidism. Lancet 353(9171):2200-2204.
39. Gagné ER, Ureña P, Leite-Silva S, Zingraff J, Chevalier A, Sarfati E, Dubost C and Drüeke TB, (1992). Short- and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 3(4):1008-1017.
40. Fassi J, Lambertini R, Farias P, Blejman O, Rosa Diez G, Algranati S, Plantalech L, (2005). Treatment of uremic hyperparathyroidism with percutaneous ethanol injection. Nephron Clin Pract 101(2):53-57.
41. Kitaoka M, Onoda N, Kitamura H, Koiwa F, Tanaka M and Fukagawa M, (2003). Percutaneous calcitriol injection therapy (PCIT) for secondary hyperparathyroidism: multicentre trial. Nephrol Dial Transplant 18(Suppl.3):iii38-41.
42. Evenepoel P, Naesens M, Claes K, Kuypers D and Vanrenterghem Y, (2007). Tertiary 'hyperphosphatoninism' accentuates hypophosphatemia and suppresses calcitriol levels in renal transplant recipients. Am J Transplant 7:1193-1200.
43. Riella LV, Rennke HG, Grafals M and Chandraker A, (2011). Hypophosphatemia in kidney transplant recipients: report of acute phosphate nephropathy as a complication of therapy. Am J Kidney Dis 57(4):641-645.
44. Vannini SD, Mazzola BL, Rodoni L, Truttmann AC, Wermuth B, Bianchetti MG and Ferrari P, Permanently reduced plasma ionized magnesium among renal transplant recipients on cyclosporine. Transpl Int 12(4):244-249.
45. Nijenhuis T, Hoenderop JG and Bindels RJ, (2004). Downregulation of Ca^{2+} and Mg^{2+} transport proteins in the kidney explains tacrolimus (FK506)-induced hypercalciuria and hypomagnesemia. J Am Soc Nephrol 5:549-557.
46. Tahara H and Nishizawa Y, (2007). Hypomagnesemia and hypoparathyroidism. Clin Calcium 17:1200-1204 (Abstract).
47. Rude RK and Gruber HE, (2004). Magnesium deficiency and osteoporosis: animal and human observations. J Nutr Biochem 15:710-716.
48. New SA, Bolton-Smith C, Grubb DA and Reid DM, (1997). Nutritional influences on bone mineral density: a cross-sectional study in premenopausal women. Am J Clin Nutr 65(6):1831-1839.
49. New SA, Robins SP, Campbell MK, Martin JC, Garton MJ, Bolton-Smith C, Grubb DA, Lee SJ, Reid DM, (2000). Dietary influences on bone mass and bone metabolism: further evidence of a positive link between fruit and vegetable consumption and bone health? Am J Clin Nutr 71(1):142-15.
50. Creedon A, Flynn A and Cashman K, (1999). The effect of moderately and severely restricted dietary magnesium intakes on bone composition and bone metabolism in the rat. Br J Nutr 82(1):63-71.
51. Rude RK, Gruber HE, Wei LY, Frausto A and Mills BG, (2003). Magnesium deficiency: effect on bone and mineral metabolism in the mouse. Calcif Tissue Int 72(1):32-41.
52. Salimi MH, Heughebaert JC, Nancollas GH, (1985). Crystal growth of calcium phosphates in the presence of magnesium ions. Langmuir 1:119-122.
53. Van Laecke S, Van Biesen W, Verbeke F, De Bacquer D, Peeters P and Vanholder R, (2009). Posttransplantation hypomagnesemia and its relation with immunosuppression as predictors of new-onset diabetes after transplantation. Am J Transplant 9:2140-2149.
54. Kanis JA, (1994). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. Osteoporos Int 4: 368-381.
55. Gallego R, Oliva E, Vega N, Ojeda S, Hortal L, Hernández FF, Fernández A, Eisman A, Silva D and Palop L, (2006). Steroids and bone density in patients with functioning kidney allografts. Transplant Proc 38:2434-2437.
56. Cayco AV, Wysolmerski J, Simpson C, Mitnick MA, Gundberg C, Kliger A, Lorber M, Silver D, Basadonna G, Friedman A, Insogna K, Cruz D and Bia M, (2000). Posttransplant bone disease: evidence for a high bone resorption state. Transplantation 70:1722-1728.
57. Mikuls TR, Julian BA, Bartolucci A and Saag KG, (2003). Bone mineral density changes within six months of renal transplantation. Transplantation 75: 49-54.
58. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ and Quarles LD, (1991). Rabid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. N Engl J Med 325:544-550.
59. EBPG Expert Group on Renal Transplantation, (2002). European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long term management of the transplant recipient. Bone disease. Nephrol Dial Transplant 17(Suppl.4):43-48.
60. Rojas E, Carlini RG, Clesca P, Arminio A, Suniaga O, De Elguezabal K, Weisinger JR, Hruska KA and Bellorin-Font E, (2003). The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodelling. Kidney Int 63:1915-1923.
61. Kim HJ, Zhao H, Kitaura H, Bhattacharyya S, Brewer JA, Muglia LJ, Ross FP and Teitelbaum SL, (2006). Glucocorticoids suppress bone formation via the osteoclasts. J Clin Invest 116:2152-2160.
62. Jia D, O'Brien CA, Stewart SA, Manolagas SC and Weinstein RS, (2006). Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density. Endocrinology 147:5592-5599.
63. Delmas PD, (2001). Osteoporosis in patients with organ transplants: a neglected problem. Lancet 357:325-326.

64. Movsowitz C, Epstein S, Fallon M, Ismail F and Thomas S, (1988). Cyclosporin-A in vivo produces severe osteopenia in the rat: effect of dose and duration of administration. Endocrinology 123:2571-2577.
65. K Kodras and M Haas, (2006). Effect of kidney transplantation on bone. Eur J Clin Invest 36:63-75.
66. Vautour LM, Melton LJ, Clark BL, Achebach SJ, Oberg AL and Mc Carthy JT, (2004). Long-term fracture risk following renal transplantation: a population-based study. Osteoporos Int 15:160-167.
67. Palmer SC, Strippoli GFM and Mc Gregor DO, (2005). Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. Am J Kidney Dis 45:638-649.
68. Costa AG, Bilezikian JP and Lewiecki EM, (2015). The potential use of antisclerostin therapy in chronic kidney disease - mineral and bone disorder. Curr Opin Nephrol Hypertens 24(4):324-329.
69. Elder GJ, (2006). From marrow oedema to osteonecrosis: Common paths in the development of post-transplant bone pain. Nephrology 11:560-567.
70. Tang S, Chan TM, Lui SL, Li FK, Lo WKand Lai KN, (2000). Risk factors for avascular bone necrosis after renal transplantation. Transplant Proc 32:1873-1875.
71. Hirata T, Fujioka M, Takahashi KA, Asano T, Ishida M, Akioka K, Okamoto M, Yoshimura N, Satomi Y, Nishino H, Hirota Y, Nakajima S, Kato S and Kubo T, (2007). Low molecular weight phenotype of Apo(a) is a risk factor of corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head after renal transplant. J Rheumatol 34:316-522.
72. Abbott KC, Koff J, Bohen EM, Oglesby RJ, Agodoa LY, Lentine KL and Schnitzler MA, (2005). Maintenance immunosuppression use and the associated risk of avascular necrosis after kidney transplantation in the United States. Transplantation 79:330-336.
73. Cheng EY, Thongtrangan I, Laorr A, Saleh KJ, (2004). Spontaneous resolution of osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Am. 86: 2594-2599.
74. Pritchett JW, (2001). Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids. Clin Orthop Relat Res 386:173-178.
75. Cui Q, Wang GJ, Su CC and Balian G, (1997). The Otto Aufranc Award. Lovastatin prevents steroid induced adipogenesis and osteonecrosis. Clin Orthop Relat Res344:8-19.
76. Li X, Cui Q, Kao C, Wang GJ and Balian G, (2003). Lovastatin inhibits adipogenic and stimulates osteogenic differentiation by suppressing PPARgamma2 and increasing Cbfa/Runx2 expression in bone marrow mesenchymal cell cultures. Bone 33:652-659.
77. Lai KA, Shen WJ, Yang CY, Shao CJ, Hsu JT and Lin RM, (2005). The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis. A randomized clinical study. J Bone Joint Surg Am 87:2155-2159.
78. Nishii T, Sugano N, Miki H, Hashimoto J and Yoshikawa H, (2006). Does alendronate prevent collapse in osteonecrosis of the femoral head? Clin Orthop Relat Res 443:273-279.
79. Agarwala S, Jain D, Joshi R and Sule A, (2005). Efficacy of Aledronate, a biphosphonate, in the treatment of AVN of the hip. A prospective open-label study. Rheumatology 44:352-359.
80. Disch AC, Matziolis G and Perka C, (2005). The management of necrosis-associated and idiopathic bone-marrow oedema of the proximal femur by intravenous iloprost. J Bone Joint Surg Br 87:560-564.
81. Grotz WH, Breitenfeldt MK, Braune SW, Allmann KH, Krause TM, Rump JA and Schollmeyer PJ, (2001). Calcineurin-inhibitor induced pain syndrome (CIPS): a severe disabling complication after organ transplantation. Transpl Int 14:16-23.
82. Coates PT, Tie M, Russ GR and Mathew TH, (2002). Transient bone marrow edema in renal transplantation: a distinct post-transplantation syndrome with a characteristic MRI appearance. Am J Transplant 2:467-470.
83. Pilmore H, Walker R, Mc Millan B, Paranjpe D and Berkeley B, (1998). Acute bone pain following renal transplantation: Differentiation between benign bone edema and avascular necrosis. Am J Nephrol 18:57-60.
84. Αποστόλου Θ, Τσαγγάλης Γ, Μουρτόπουλος Κ, Δαμιανού Λ, Δρακόπουλος Σ, Χατζηκωνσταντίνου Β, (2004). Περίπτωση επώδυνου συνδρόμου των κάτω άκρων σε ασθενή με νεφρική μεταμόσχευση. Ελληνική Νεφρολογία 16:336-340.
85. Yamamoto T, Schneider R and Bullough PG, (2001). Subchondral insufficiency fracture of the femoral head: histopathologic correlation with MRI. Skeletal radiology 30:247-254.
86. Grandtnerova B, Spisiakova D, Lepej J and Markova I, (1998). Reflex sympathetic dystrophy of the lower limbs after kidney transplantation. Transpl Int 11(Suppl.1): 331-333.
87. Gauthier VJ and Barbosa LM, (1994). Bone pain in transplant recipients responsive to Calcium Channel Blockers. A Intern Med 121:863-865.
88. Clive DM, (2000). Renal transplant-associated hyperuricemia and gout. J Am Soc Nephrol 11:974-979.
89. Kanbay M, Akcay A, Huddam B, Usluogullari CA, Arat Z, Ozdemir FN and Haberal M, (2005). Influence of cyclosporine and tacrolimus on serum uric acid levels in stable kidney transplant recipients. Transplant Proc 37:3119-3120.
90. Pilmore H, Faire B and Dittmer I, (2001). Tacrolimus for treatment of gout in renal transplantation. Two case reports and review of the literature. Transplantation 72:1703-1705.
91. Hou LC, Hsu AR, Veeravagu A and Boakye M, (2007). Spinal gout in a renal transplant patient: a case report and literature review. Surgical Neurology 67:65-73.
92. Perez-Ruiz F, Gomez-Ullate P, Amenabar JJ, Zarraga S, Calabozo M, Herrero-Beites AM and Nolla JM, (2003). Long-term efficacy of hyperuricaemia treatment in renal transplant patients. Nephrol Dial Transplant 18: 603-606.
93. Chanard J, Toupance O, Lavaud S, Hurault de Ligny B, Bernaud C and Moulin B, (2003). Amlodipine reduces cyclosporine-induced hyperuricaemia in hypertensive renal transplant recipients. Nephrol Dial Transplant 18: 2147-2153.

7 Οι επιπτώσεις της σαρκοπενίας στην ποιότητα ζωής: μια μικρο- και μακροσκοπική ανάλυση των προκλήσεων για τη δημόσια υγεία

Αρχοντούλα Φιλιπποπούλου

Εισαγωγή

Η ποιότητα ζωής έχει απασχολήσει από αρχαιοτάτους χρόνους τους Έλληνες φιλόσοφους. Ο Αριστοτέλης, στο σύγγραμμά του "*Ηθικά Νικομάχεια*", απέδιδε τους όρους ποιότητα ζωής *(ευ ζην)* και ευημερία *(ευ πράττειν)* με τη λέξη "ευδαιμονία", δηλαδή «*το τέλειο και αυτάρκες αγαθό*», που αποτελεί τον τελικό σκοπό των πράξεων του ανθρώπου.

Ο πληθυσμός των ενηλίκων, άνω των 50, αλλά κυρίως των ηλικιωμένων, έχει αυξηθεί ραγδαία τον τελευταίο αιώνα και αναμένεται πως θα συνεχίσει να αυξάνεται σε όλο τον κόσμο.

Υπάρχουν 580 εκατομμύρια άνθρωποι, παγκοσμίως, άνω των 60 ετών ενώ το 2025 ο πληθυσμός αυτός αναμένεται να φτάσει τα 694 εκατομμύρια ή το 22,3%. Ταυτόχρονα, οι γυναίκες φαίνεται να έχουν μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης σε σχέση με τους άνδρες. Ενδεικτικά, το 2002 στην Ευρώπη η αναλογία άνδρες προς γυναίκες άνω των 60 ήταν 678 άνδρες για κάθε 1000 γυναίκες. Αυτή η αναλογία, αν και διατηρείται σε παγκόσμιο επίπεδο δεν παρατηρείται και στις αναπτυσσόμενες χώρες και αναμένεται να αυξηθεί τα επόμενα 20 χρόνια.

Στην Ευρώπη το 22% των κατοίκων είναι άνω των 60 ετών και το ποσοστό αυτό εκτιμάται πως θα αυξηθεί σε 27% μέχρι το τέλος του 2020 [1,2] οπότε και αναμένεται η Ευρώπη να διατηρεί τον τίτλο της «αρχαιότερης» ηπείρου παγκοσμίως. Η Ελλάδα και η Ιταλία εμφανίζουν το μεγαλύτερο ποσοστό ηλικιωμένων στον κόσμο, το οποίο στη χώρα μας ανέρχεται στο 19% στην τελευταία απογραφή του 2010, έναντι του 14% το 1991[1].

Επίσης, σύμφωνα με τη στατιστική υπηρεσία της χώρας μας το ποσοστό των γυναικών σε ολόκληρο τον πληθυσμό φτάνει το 50%.

Καθώς το ποσοστό των παιδιών και των νέων μειώνεται και το ποσοστό των ηλικιωμένων αυξάνεται, η τριγωνική πληθυσμιακή πυραμίδα του 2010 θα αντικατασταθεί από μια πιο «δομή το 2025 (Εικόνα 1).

Η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, του επιπολασμού των χρόνιων ασθενειών, μαζί με την ασθένεια και των φυσιολογικών φθορών του σώματος στην τρίτη ηλικία, αναδεικνύουν τη σημαντικότητα της διατήρησης της ποιότητας ζωής στους ενήλικες και τους ηλικιωμένους εφόσον η διαχωριστική γραμμή μεταξύ των δύο ομάδων είναι λεπτή και ο καλύτερος τρόπος διατήρησης και θεραπείας είναι η πρόληψη.

Ένας από τους πιο σημαντικούς τροποποιήσιμους παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ενηλίκων είναι η διατροφή, με την οποία μπορεί να επιτευχθεί η διατήρηση τριών συμπεριφορών-κλειδιών: α) Χαμηλός κίνδυνος ασθενειών και αναπηριών σχετιζόμενων με ασθένειες, β) υψηλή νοητική και φυσιολογική λειτουργία και γ) δέσμευση με τη ζωή.

Ανεξάρτητα, των νοσογόνων καταστάσεων που βιώνουν τα ηλικιωμένα άτομα, η γήρανση συνοδεύεται και από φυσιολογικές μεταβολές σε όλα τα συστήματα του σώματος.

Οι αλλαγές αυτές του οργανισμού, οφείλονται στην εξέλιξη της ζωής και χαρακτηρίζονται από φθορά ή περιορισμό των λειτουργιών του ατόμου.

Εντοπίζονται δε, σε επίπεδο λειτουργίας ιστών, σύστασης σώματος καθώς και σε επίπεδο μεταβολισμού [2]. Αν και είναι παρόμοιες και στα δύο φύλα παρουσιάζονται σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα και αυτό λόγω διαφοράς της φυσιολογίας μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Ο ρόλος της πολιτείας στην προαγωγή και διατήρηση της υγείας ή και στην βελτίωση αυτής αναφέρεται στον Ν.3370/2005 άρθρο 1 και 2 «*Η Δημόσια Υγεία* είναι επένδυση για τη διατήρηση και βελτίωση του ανθρώπινου κεφαλαίου της χώρας».

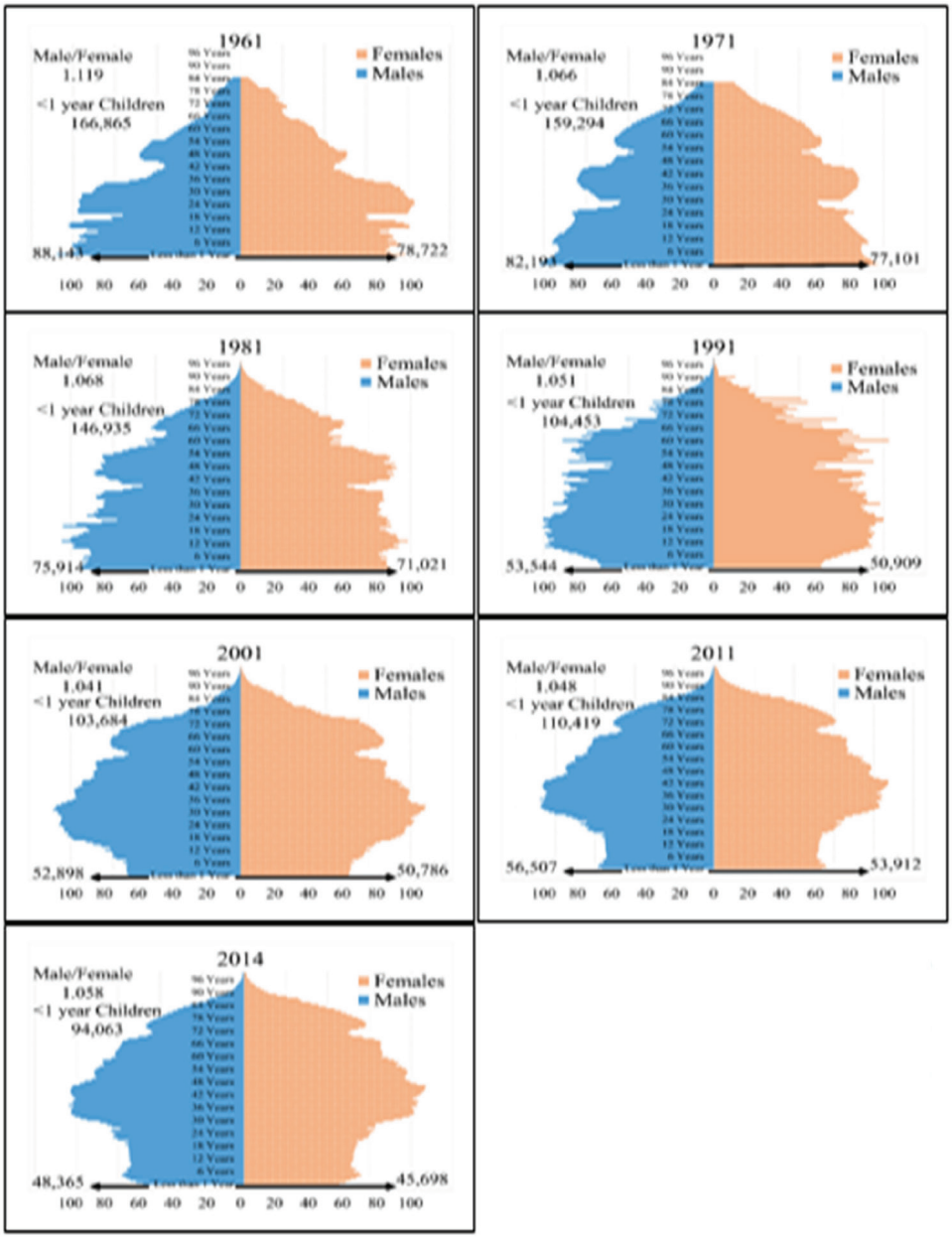
Ως Δημόσια Υγεία ορίζεται «το σύνολο των οργανωμένων δραστηριοτήτων της πολιτείας και της κοινωνίας, που είναι επιστημονικά τεκμηριωμένες και αποβλέπουν στην πρόληψη νοσημάτων, στην προστασία και την προαγωγή της υγείας του πληθυσμού, στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής».

Στενά συνδεδεμένες με την έννοια της Δημόσι-

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ ΚΑΙ ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ	
ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΗ	**ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ**
Π.Ο.Υ.	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
WHO	World Health Organization
ΠΖ	Ποιότητα Ζωής
EWGSOP	Ευρωπαϊκή Ομάδα Εργασίας για την Σαρκοπενία στους ηλικιωμένους
ΚΑΠΗ	Κέντρο Ανοικτής Περίθαλψης Ηλικιωμένων
MNA	Mini nutritional Assessment
ΔΘ	Δείκτης θρέψης
ΕΚΤ	Ευρωπαϊκή κεντρική Τράπεζα
EUROSTAT	Ευρωπαϊκή Στατιστική Υπηρεσία

[1] *Συνοπτική στατιστική επετηρίδα της Ελλάδας 2009. Υπολογιζόμενος πληθυσμός στο μέσο όρο ετών 1989-2008, Σελ. 36, Πίνακας ΙΙ4.*

Επιβλέπων: Γ.Ι. Λάμπρου



Εικ. 1. Τριγωνική πληθυσμιακή πυραμίδα του 2010 θα αντικατασταθεί από μια πιο «κυλινδρική» δομή το 2025.

ας Υγείας είναι οι έννοιες της ανάπτυξης και προαγωγής της υγείας, της εκτίμησης των επιπτώσεων στην υγεία διαφόρων πολιτικών και προγραμμάτων, της διαχείρισης του κινδύνου για την υγεία, της βελτίωσης της ποιότητας των υπηρεσιών και των συνθηκών διαβίωσης, καθώς και των προτεραιοτήτων για την υγεία.

Στην ευρύτερη έννοια της Δημόσιας Υγείας περιλαμβάνονται, επίσης, ο σχεδιασμός και η αποτίμηση των υπηρεσιών υγείας, καθώς και η κοινωνικοοικονομική αξιολόγηση των υγειονομικών προγραμμάτων και παρεμβάσεων.

Η Δημόσια Υγεία στηρίζεται σε διάφορες επιστήμες και τεχνικές όπως η ιατρική, η επιδημιολογία και η βιο-στατιστική, η δημογραφία και οι κοινωνικές επιστήμες, οι οποίες συντελούν στο να διερευνηθεί το επίπεδο υγείας και νοσηρότητας του πληθυσμού και να παραχθούν και να αξιολογηθούν μέτρα που προτείνονται από τους ειδικούς, με σκοπό την πρόαση και προαγωγή της υγείας του πληθυσμού και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής του. Οι βασικές λειτουργίες της Δημόσιας Υγείας συνίστανται ιδίως:

1) Στην παρακολούθηση της υγείας του πληθυσμού, καθώς και των παραγόντων που την επηρεάζουν.
2) Στην προστασία και προαγωγή της υγείας, καθώς και στην πρόληψη ασθενειών.
3) Στο σχεδιασμό και στην αξιολόγηση υπηρεσιών υγείας.

4) Στην προάσπιση των αναγκών υγείας των διαφόρων ομάδων του πληθυσμού.
5) Στον έλεγχο των λοιμωδών νοσημάτων και άλλων υψηλής επικράτησης νοσημάτων, και στην αντιμετώπιση εκτάκτων κινδύνων και απρόβλεπτων ειδικών συνθηκών.

Τέλος, οι δράσεις της Δημόσιας Υγείας επικεντρώνονται:
1) Στην εκτίμηση και αντιμετώπιση των επιπτώσεων στην υγεία από το φυσικό περιβάλλον από δραστηριότητες της κοινωνικής και παραγωγικής ζωής.
2) Στους κοινωνικούς περιβαλλοντικούς και οικονομικούς παράγοντες που επηρεάζουν την υγεία του πληθυσμού και στην προσβασιμότητα στις υπηρεσίες υγείας.
3) Στις ανάγκες των ευπαθών πληθυσμών και στους τρόπους ζωής και τις συνθήκες που τις επηρεάζουν.
4) Στην αποτελεσματική αντιμετώπιση επειγόντων ή έκτακτων καταστάσεων και γεγονότων.
5) Στη διαμόρφωση πολιτικών που προάγουν την υγεία και τη βιωσιμότητα.
6) Στη διατήρηση, βελτίωση και ανάπτυξη του ανθρώπινου κεφαλαίου της.

Η σαρκοπενία σχετίζεται με διάφορες παθολογικές επιπτώσεις στην υγεία καθώς και την οικονομία της χώρας μακροσκοπικά και μικροσκοπικά .

Επηρεάζει:
1) την καρδιαγγειακή λειτουργία, δεδομένου ότι ο καρδιακός ρυθμός σε άτομα με σαρκοπενία αυξάνεται δυσανάλογα, ενώ συχνά εμφανίζονται στηθαγχικά ενοχλήματα ύστερα από μέτρια κόπωση,
2) την αναπνευστική λειτουργία, οδηγώντας σε καταστάσεις όπως η χρόνια αναπνευστική πνευμονοπάθεια,
3) το νευρικό σύστημα και την κινητικότητα τους, αφού τα σαρκοπενικά άτομα έχουν μεγάλη τάση για πτώσεις και ατυχήματα,
4) τη σκελετική υγεία: τα σαρκοπενικά άτομα και ειδικά οι γυναίκες με σαρκοπενία μετά την εμμηνόπαυση παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα οστεοπόρωσης και καταγμάτων,
5) τις αρθρώσεις: άτομα με σαρκοπενία και ταυτόχρονη παχυσαρκία παρουσιάζουν μεγαλύτερη εκφυλιστική αρθροπάθεια και ισχυρότερους αρθριτικούς πόνους,
6) τα επίπεδα γλυκόζης και την εμφάνιση διαταραχής γλυκόζης. Έχει φανεί πως η απώλεια της μυϊκής μάζας που συνοδεύει τη σαρκοπενία οδηγεί σε αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, που ευνοεί την ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου και της παχυσαρκίας. Ειδικά τα παχύσαρκα σαρκοπενικά άτομα κινδυνεύουν σε πολύ μεγάλο βαθμό λόγω της υψηλότερης συχνότητας θανάτου. Η σαρκοπενική παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από βάρος φυσιολογικό ή αυξημένο, αλλά με ταυτόχρονα αυξημένο ποσοστό λιπώδους ιστού και μειωμένη μυϊκή μάζα, και έτσι μειωμένο μεταβολικό ρυθμό.

Στις συντάξεις:
1) Στη μακροχρόνια υγειονομική περίθαλψη.
2) Στην εκπαίδευση.
3) Στα επιδόματα ανεργίας.
4) Στις διάφορες συζητήσεις πολίτικης σε επίπεδο Ε.Ε.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση και εκτίμηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με σαρκοπενία και σύνδρομο ευπάθειας. Η μελέτη αποτελεί μια βιβλιογραφική επισκόπηση για την παρουσίαση και την εκτίμηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με σαρκοπενία και σύνδρομο ευπάθειας. Τα στοιχεία συλλέχθηκαν με τη μέθοδο της βιβλιογραφικής επισκόπησης από βιβλιοθήκες και ηλεκτρονικές πηγές.

1. Ορισμοί βασικών εννοιών

1.1 Ποιότητα ζωής

Οι ορισμοί που έχουν προταθεί είναι: «*ο τρόπος με τον οποίο οι ασθενείς αντιλαμβάνονται και αντιδρούν στην κατάσταση της υγείας τους και στις άλλες μη ιατρικές πλευρές της ζωής τους*» έκδοση των *Gill* και *Feinstein* (1994), ο οποίος κατευθύνετε προς την κλινική προσέγγιση, χωρίς να έχει μεγάλη πρακτική αξία από ότι αναφέρετε [3,4]. Άλλος ορισμός της ΠΖ που προέρχεται από τον χώρο της Δημόσιας Υγείας ορίζει ότι: «*Η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής είναι η αξία που διανέμετε στη διάρκεια της ζωής, όπως τροποποιείται από τα ελαττώματα, τη λειτουργική κατάσταση, τις αντιλήψεις και τις κοινωνικές ευκαιρίες που επηρεάζονται από αρρώστια, τραύμα, θεραπεία ή πολιτική υγείας*», ο οποίος τονίζει τον πολυδιάστατα χαρακτήρα της Π.Ζ. και τη σχέση, κυρίως, μεταξύ της διάρκειας της ζωής ενός ατόμου και της ποιότητας της ζωής του.

Άλλος ορισμός είναι αυτός του ΠΟΥ: «Η υποκειμενική αντίληψη που έχουν οι άνθρωποι για τη θέση τους στη ζωή, μέσα στα πλαίσια των πολιτισμικών χαρακτηριστικών και του συστήματος αξιών της κοινωνίας στην οποία ζουν και σε συνάρτηση με τους προσωπικούς στόχους, τις προσδοκίες, τα πρότυπα και τις ανησυχίες τους». Τονίζει τον πολυδιάστατο χαρακτήρα της Π.Ζ., δίνει βάρος στην υποκειμενική διάσταση και στις θετικές όψεις, παρουσιάζει την περιβαλλοντική προσέγγιση της Π.Ζ. και εισάγει την πολιτισμική της διάσταση.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) τοποθετεί την ποιότητα ζωής στο χώρο της υγείας έχοντας δύο στόχους:
- την αντιμετώπιση των συναφών με την υγεία κοινωνικών και οικονομικών θεμάτων ,μέσω της πολιτικής και των προγραμμάτων που ενισχύουν την ισότητα στην υγεία και την ενσωμάτωση ευνοϊκής αντιμετώπισης των φτωχών σε μια βάση σεβασμού και τήρησης των ανθρωπίνων δικαιωμάτων,
- να προωθήσει ένα υγιές περιβάλλον, να εντατικοποιήσει την πρωτογενή πρόληψη και να εντείνει την επιρροή των δημόσιων πολιτικών σε όλους τους το-

μείς, έτσι ώστε να αντιμετωπιστούν τα βαθύτερα αίτια των περιβαλλοντικών απειλών για την υγεία.

και με τον ορισμό που δίνει στην υγεία την προσδιορίζει ως «φυσική, ψυχική και κοινωνική ευεξία και όχι μόνο την απουσία αρρώστιας ή αναπηρίας» [5].

Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. η ποιότητα ζωής ορίζεται ως «*η υποκειμενική αντίληψη που έχει το άτομο για τη θέση του στη ζωή, μέσα στα πλαίσια του συστήματος αξιών και πολιτισμικών χαρακτηριστικών της κοινωνίας στην οποία ζει, καθώς και σε συνάρτηση με τους προσωπικούς στόχους, τις προσδοκίες, τα πρότυπα και τις ανησυχίες του*» [6,7].

Η ποιότητα ζωής είναι ένα σύμπλεγμα παραμέτρων με τρεις διαστάσεις, *σωματική, ψυχική* και *κοινωνική ευεξία*. Η σωματική ευεξία αφορά την εκτίμηση του ατόμου για την υγεία του. Εξετάζεται σ' αυτή η νοσηρότητα, ο πόνος και το επίπεδο σωματικής λειτουργίας. Η ψυχοσυναισθηματική κατάσταση του ατόμου αφορά την ψυχική ευεξία ενώ η κοινωνική ευεξία αντανακλά το βαθμό γενικής ικανοποίησης του ατόμου από τη ζωή του [8].

Θεωρητικά η ποιότητα ζωής μπορεί να οριστεί με την περιγραφή χαρακτηριστικών της ζωής των ανθρώπων, που είναι απαραίτητα για να λειτουργεί ανεξάρτητα και αυτόνομα ο άνθρωπος. Η ποιότητα ζωής αφορά την ελευθερία δράσης, την επαγγελματική και οικογενειακή καταξίωση, την εκπλήρωση ψυχοκοινωνικών αναγκών και επιθυμιών στην καθημερινή ζωή καθώς και τη διατήρηση της υγείας. Ο *Hornquist* (1982) θεωρεί ότι συνολικά η ποιότητα ζωής έχει να κάνει με το βαθμό ικανοποίησης των αναγκών αναφορικά με τους σωματικούς, ψυχολογικούς, κοινωνικούς, υλικούς και διαρθρωτικούς τομείς της ζωής [9,10].

1.2 Σαρκοπενία

Σαρκοπενία είναι η απώλεια μυϊκής μάζας και δύναμης με την πάροδο της ηλικίας [11,12]. Η κατάσταση αυτή διαφέρει από τη μείωση της μυϊκής μάζας που οφείλεται σε φλεγμονώδεις νόσους ή σε ελάττωση του σωματικού βάρους, η οποία προέρχεται από κακή θρέψη λόγω παρατεταμένης νηστείας ή κακής θρέψης [13].

Η σαρκοπενία αποτελεί μία από τις μεγαλύτερες επιδημιολογικές τάσεις της εποχής εφόσον εμφανίζεται σε όλο και νεότερες ηλικίες της τρίτης ηλικίας, ενώ ταυτόχρονα παρατηρείται και αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης. Η σημασία της μελέτης της, όμως, έγκειται στο γεγονός πως είναι μία από τις κυριότερες αιτίες αδυναμίας, αναπηρίας και μείωσης της ανεξαρτησίας των ηλικιωμένων.

Ο επιπολασμός της κατάστασης αυτής φαίνεται να διαφοροποιείται ανάλογα με τη μέθοδο εκτίμησής της, το φύλο και την ηλικία. Οι περισσότερες έρευνες χρησιμοποιούν τη μέθοδο της απόστασης των τυπικών αποκλίσεων (2SD) από τη μέση φυσιολογική τιμή της μυϊκής μάζας υγιών νέων ενηλίκων. Έρευνες, έδειξαν πως ο επιπολασμός της σαρκοπενίας είναι 13-24% σε άτομα κάτω των 70 ετών, ενώ φτάνει το 50% σε άτομα μεγαλύτερα των 80 ετών [14,15]. Παρόμοιες μελέτες δείχνουν πως συνολικά η σαρκοπενία φτάνει το 22,6% στις γυναίκες και το 26,8% στους άνδρες [15]. Τέλος, ένα άλλο σημαντικό εύρημα αυτών των μελετών είναι πως η μείωση της μυϊκής μάζας ήταν μεγαλύτερη σε μικρόσωμους άνδρες και γυναίκες.

Σημαντική, ωστόσο, φαίνεται να είναι και η σχέση της σαρκοπενίας με το σωματικό βάρος. Η μείωση του βάρους δεν είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την ανάπτυξή της, μπορεί όμως να την επισπεύσει [13]. Η απειλή της απώλειας σωματικού βάρους για τη σαρκοπενία γίνεται πιο έντονη στις οικονομικά ανεπτυγμένες χώρες όπου παρατηρείται μείωση του βάρους μετά την ηλικία των 60 ετών. Παρόλα αυτά, η σαρκοπενία μπορεί να εμφανιστεί και σε καταστάσεις που συνοδεύονται από υπερβάλλον σωματικό βάρος, όπως η παχυσαρκία. Η σαρκοπενική παχυσαρκία είναι ένα αναδυόμενο επείγον πρόβλημα δημόσιας υγείας κι αυτό γιατί αν και η αύξηση βάρους οδηγεί σε αύξηση της ισχνής όσο και της λιπώδους μάζας, η παχυσαρκία στους ηλικιωμένους δρα συνεργικά με τη σαρκοπενία με αποτέλεσμα τη μεγιστοποίηση της ανικανότητας.

Οι επιπτώσεις της σαρκοπενίας επηρεάζουν σημαντικά, εκτός από τη μυϊκή δύναμη, το βάδισμα και την ισορροπία. Επίσης, η σαρκοπενία, συνεισφέρει στην αύξηση του κινδύνου των ατυχημάτων από πτώση και της αστάθειας στους ηλικιωμένους, ανεξάρτητα από συνυπάρχουσες ασθένειες που οδηγούν στο ίδιο αποτέλεσμα (π.χ. οστεοπόρωση) [12]. Βέβαια, μια τέτοια ασθένεια θα επιδεινώσει την ελάττωση της μυϊκής μάζας αυξάνοντας ακόμη περισσότερο τον κίνδυνο καταγμάτων και θνησιμότητας. Τέλος δεν υπάρχει αμφιβολία πως οι ηλικιωμένοι με σαρκοπενία έχουν χειρότερη πρόγνωση σε άλλες παθήσεις, σε σχέση με υγιείς ενήλικες [12]. Σύμφωνα με τα παραπάνω, η σαρκοπενία συνεισφέρει συνολικά και στη μείωση ποιότητας ζωής, την αύξηση του κόστους της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης, καθώς και την αύξηση της θνησιμότητας και της θνητότητας σε άτομα άνω των 60 ετών.

Δεν υπάρχει απόλυτο επίπεδο ισχνής, μυϊκής και κυτταρικής μάζας το οποίο να προσδιορίζει την παρουσία της σαρκοπενίας [12,16]. Ένα τέτοιο κριτήριο θα αποτελούσε το κλειδί εύρεσης του αιτιολογικού μηχανισμού που οδηγεί σε αυτήν. Σύμφωνα με τον *Roubenoff* (2004) δύο υποθέσεις πρέπει να αποσαφηνιστούν ώστε να αποδοθεί ο ορισμός της σαρκοπενίας [13]. Η πρώτη είναι ο προσδιορισμός της δομικής σχέσης μεταξύ μυϊκής δύναμης και μάζας αλλά και του τρόπου αλληλεξάρτησής τους. Η δεύτερη υπόθεση αφορά στη σημασία της σαρκοπενίας ως δείκτη απώλειας πρωτεϊνικών αποθεμάτων σε καταστάσεις στρες και ποια είναι η οριακή ποσότητα μυϊκής μάζας πέραν της οποίας επέρχεται ο θάνατος.

Ο όρος σαρκοπενία υιοθετήθηκε για να περιγράψει την απώλεια μυϊκής μάζας στη φυσιολογική

γήρανση [11]. Η μάζα των σκελετικών μυών εκπροσωπεί το συνολικό ποσό των συσταλτών πρωτεϊνών τους και αποτελεί σημαντική παράμετρο για την εθελούσια παραγωγή μεγίστης δύναμης. Η συσχέτιση μεταξύ των δύο επιβεβαιώνεται ικανοποιητικά σε μελέτες εγκάρσιας τομής [17].

Αρκετές μελέτες αναδεικνύουν αυτή την συνάρτηση σε σχέση με την αύξηση της ηλικίας και με τη μείωση δύναμης να είναι σημαντικά μεγαλύτερη έναντι της παρατηρούμενης ελάττωσης μάζας [18]. Φάνηκε ότι το μυϊκό μέγεθος είναι συνυπεύθυνο για την παρατηρούμενη μείωση δύναμης [19]. Σε σύγκριση με τη μάζα, η δύναμη και κυρίως η μυϊκή ισχύς, παράμετρος που απηχεί τον ρυθμό εκτέλεσης μηχανικού έργου και εκφράζεται από το γινόμενο δύναμης επί την ταχύτητα συστολής, προβλέπουν καλύτερα τους περιορισμούς που αφορούν την κινητικότητα [20]. Συνεπώς η σαρκοπενία χαρακτηρίζεται ως η σχετιζόμενη με τη γήρανση αξιοσημείωτη ελάττωση της μυϊκής μάζας και λειτουργικής ικανότητας του μυός [21]. Η ποσοτική διάσταση αφορά τη μείωση της μυϊκής μάζας με την αύξηση της ηλικίας. Έχει αντίκτυπο στη σύσταση του σώματος και στο πρωτεϊνικό αποθεματικό των μυών και επομένως στο μέγεθος τους, αλλά και στη δυνατότητά τους να ασκήσουν δύναμη και να έχουν ισχύ [22]. Χαρακτηρίζεται και ως ατροφία. Η μυϊκή ποιότητα αφορά τη δυνατότητα άσκησης δύναμης ή ισχύος ανά μονάδα μάζας ή εγκάρσιας τομής του μυός και είναι ανεξάρτητη του μυϊκού μεγέθους. Η σαρκοπενία ως έννοια παρουσιάζει αυξημένο κλινικό ενδιαφέρον γιατί ενέχει την προοπτική καλύτερης κατανόησης των λειτουργικών επιπτώσεων της μυϊκής αδυναμίας [23].

1.3 Σύνδρομο ευπάθειας

Ο όρος σύνδρομο ευπάθειας *(Frailty Syndrome)* αναφέρεται στους περισσότερο ευάλωτους και αδύναμους ηλικιωμένους. Χαρακτηρίζεται ως ο φαινότυπος γήρανσης που συνοδεύεται από περιορισμένη φυσική δραστηριότητα, αδυναμία, απώλεια βάρους, εύκολη κόπωση, βραδύτητα, χαμηλή άμυνα και τελικά αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Θεωρητικά η απορρύθμιση του νευροενδοκρινικού και αμυντικού συστήματος με τη γήρανση καταλήγει σε μια ομάδα συγγενών παθήσεων. Η σταδιακή και αθροιστική εξέλιξη των επιπτώσεών τους οδηγεί στην ευπάθεια. Συμβάλλουν η παρουσία άλλης νόσου, γενετικές, ψυχολογικές, κοινωνικές και περιβαλλοντικές παράμετροι. Η επιβαρυνόμενη σαρκοπενία συνιστά κεντρικό άξονα του συνδρόμου. Ενδέχεται καθαυτή ή συνεργικά με άλλες παθήσεις που εμπλέκονται (π.χ. οστεοπόρωση) να καταλήξει σε λειτουργικούς περιορισμούς [24]. Καθώς η δύναμη φθίνει, ο ηλικιωμένος τείνει να επιστρατεύει ολοένα μεγαλύτερο μέρος του αποθέματος του για την πραγματοποίηση απλών καθηκόντων. Οι πιο αδύναμοι μπορεί να υπερβούν το υπάρχον αποθεματικό οδηγούμενοι σε καθήλωση, με σοβαρές ατομικές συνέπειες και υψηλό οικονομικό κόστος [25].

2. Δεδομένα και βιβλιογραφική αναζήτηση

Τα δεδομένα συλλέχθησαν από τις στατιστικές βάσεις δεδομένων. Πιο συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από την Ελληνική Στατιστική Αρχή και την Ευρωπαϊκή Στατιστική Υπηρεσία.

Η βιβλιογραφική αναζήτηση έγινε με τη χρήση της βάσεως δεδομένων pub med[2]. Για τη διερεύνηση των δεδομένων επί της σαρκοπενίας, χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις κλειδιά sarcopenia, Ποιότητας ζωής, Σαρκοπενία, Σύνδρομο Ευπάθειας, Γήρανση, Μυϊκή δύναμη, δημόσια υγεία, οστεοπόρωση, παχυσαρκία, διατροφή. Επίσης ελλείψη συνολικών στοιχείων για τον επιπολασμό της σαρκοπενίας στο γενικό πληθυσμό έγινε προσπάθεια προσομοίωσης των δεδομένων, επί του δείγματος για το οποίο υπάρχουν δεδομένα. Ως εκ τούτου, έγινε αναγωγή, από τον πληθυσμό ανά έτος, με βάση το ποσοστό σαρκοπενίας ώστε να υπολογισθεί ο σαρκοπενικός πληθυσμός. Τα δεδομένα αυτά χρησιμοποιήθηκαν για την περαιτέρω μελέτη και συσχετισμούς, που έγιναν στην παρούσα εργασία.

3. Ποιότητα ζωής

3.1 Έννοια της ποιότητας ζωής

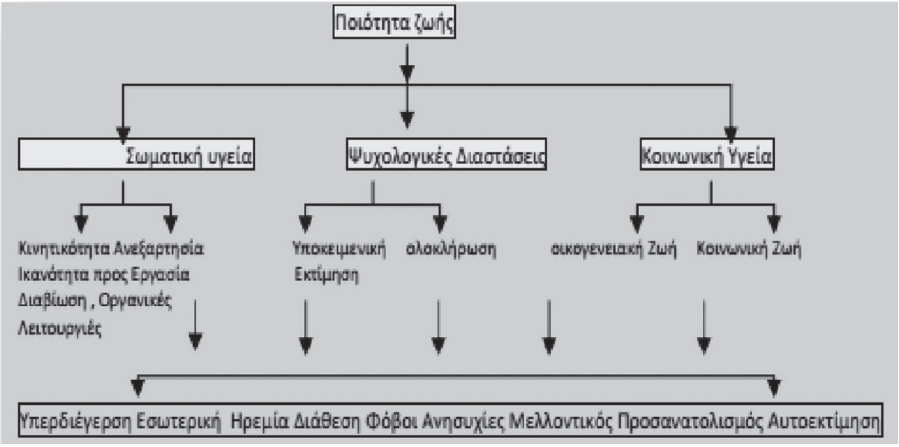
Η έννοια της ποιότητας ζωής τις τελευταίες δεκαετίες έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον των ερευνητών στο χώρο της υγείας. Συγκεκριμένα, η έννοια της ποιότητας ζωής χρησιμοποιείται σήμερα ως δείκτης αξιολόγησης των θεραπευτικών παρεμβάσεων και μελετάται ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ασθενών οι οποίοι πάσχουν από χρόνιες ασθένειες ή ασθενείς που πάσχουν από ψυχικές διαταραχές και ασθενείς τελικού σταδίου [26,27].

Η ποιότητα ζωής αποτελεί μία δύσκολα καθοριζόμενη και πολυδιάστατη έννοια, η οποία αναφέρεται σε όλες τις πλευρές της ζωής ενός ατόμου και χρησιμοποιείται σε πολλούς τομείς, όπως λογοτεχνία, φιλοσοφία, διαφήμιση, ιατρικές και κοινωνικές επιστήμες (π.χ. οικονομικά της υγείας, κοινωνιολογία, ψυχολογία και άλλες επιστήμες. που ασχολούνται με τον άνθρωπο και το περιβάλλον του) [28].

Πρόκειται για έννοια με ευρύ περιεχόμενο και περιλαμβάνει επιδημιολογικές, βιοϊατρικές, λειτουργικές, οικονομικές και πολιτισμικές προσεγγίσεις, καθώς και προσωπικές προτιμήσεις, αντιλήψεις και εμπειρίες [29].

Ο *McCall* αργότερα υποστήριξε ότι η ποιότητα ζωής συνίσταται στην ύπαρξη και στη δυνατότητα πρόσβασης προς τις απαραίτητες εκείνες συνθήκες που εξασφαλίζουν την ευτυχία σε μια δεδομένη κοινωνία ή περιοχή. Μετά το 1979, οι *Zautra* και *Goodman* και αργότερα ο *Lehman*, υποστήριξαν ότι για την αποσαφήνιση και τον εννοιολογικό προσδιορισμό της έννοιας ΠΖ, είναι απαραίτητος τόσο ο συνδυασμός αντικειμενικών όσο και υποκειμενικών παραγόντων και δεικτών [30].

[2] *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed*



Διάγρ. 1. Βασικά στοιχεία της Ποιότητας Ζωής. *(Πηγή: [9]).*

Οι αντικειμενικοί παράγοντες αφορούν στο τι είναι το άτομο ικανό να κάνει και στην πρόσβαση που έχει σε πόρους και ευκαιρίες, ώστε να μπορεί να χρησιμοποιήσει τους πόρους αυτούς για την επίτευξη των ενδιαφερόντων του. Οι υποκειμενικοί παράγοντες αφορούν στο αίσθημα ψυχικής ευεξίας που βιώνει το άτομο. Ο όρος «ποιότητα ζωής» άρχισε να γίνεται ευρέως γνωστός με τον Β' Παγκόσμιο Πόλεμο όταν υπήρξε η ανάγκη να δοθεί έμφαση στο γεγονός ότι η «καλή ζωή» εξαρτάται όχι μόνο από υλικά αγαθά αλλά και από άλλους παράγοντες όπως η απασχόληση, η κατοικία, το περιβάλλον και η υγεία [31].

Μετά το '60, το περιεχόμενο του όρου διευρύνεται, συμπεριλαμβάνοντας την εκπαίδευση, την υγεία, όπως και τη διάθεση ελεύθερου χρόνου για δραστηριότητες και ανάπαυση. Στη δεκαετία του '70, δίνεται επιπλέον έμφαση προς την κατεύθυνση της «προσωπικής ελευθερίας», της συναισθηματικής και ψυχο-κοινωνικής ισορροπίας και ευεξίας. Επίσης παρατηρήθηκε ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την ποιότητα ζωής σε καταστάσεις αρρώστιας, θεραπείας και αποκατάστασης.

Η ποιότητα ζωής είναι ένας όρος, ο οποίος έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς από όλους τους κλάδους των επιστημόνων. Επιστήμονες σε διαφορετικά πεδία εφαρμοσμένων ερευνών έχουν μετρήσει και καταγράψει τις επιπτώσεις της. Είναι πολύ δύσκολο να διατυπώσουμε έναν κοινώς αποδεκτό ορισμό της ποιότητας ζωής. Οι κλινικοί γιατροί εξετάζουν τις φυσικές διαστάσεις της, σε αντίθεση με τους ψυχολόγους, οι οποίοι δίνουν έμφαση στις ψυχολογικές και συναισθηματικές διαστάσεις της υγείας.

Η ποιότητα ζωής αποτελεί αδιαμφισβήτητα μία πολυδιάστατη, ευμετάβλητη και υποκειμενική έννοια. Κατά καιρούς έχουν προταθεί διάφοροι ορισμοί, ανάλογα με την οπτική γωνία υπό την οποία κάθε στοχαστής ή μελετητής αντιμετωπίζει το θέμα.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) τοποθετεί την ποιότητα ζωής στο χώρο της υγείας με το σύνταγμά του και τον ορισμό που δίνει στην υγεία προσδιορίζοντάς την ως «φυσική, ψυχική και κοινωνική ευεξία και όχι μόνο την απουσία αρρώστιας ή αναπηρίας» [5].

Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. η ποιότητα ζωής ορίζεται ως «*η υποκειμενική αντίληψη που έχει το άτομο για τη θέση του στη ζωή, μέσα στα πλαίσια του συστήματος αξιών και πολιτισμικών χαρακτηριστικών της κοινωνίας στην οποία ζει, καθώς και σε συνάρτηση με τους προσωπικούς στόχους, τις προσδοκίες, τα πρότυπα και τις ανησυχίες του*» [29].

Η ποιότητα ζωής είναι ένα σύμπλεγμα παραμέτρων με τρεις διαστάσεις, σωματική, ψυχική και κοινωνική ευεξία (Διάγραμμα 1). Η σωματική ευεξία αφορά την εκτίμηση του ατόμου για την υγεία του. Εξετάζεται σ' αυτή η νοσηρότητα, ο πόνος και το επίπεδο σωματικής λειτουργίας. Η ψυχοσυναισθηματική κατάσταση του ατόμου αφορά την ψυχική ευεξία ενώ η κοινωνική ευεξία αντανακλά το βαθμό γενικής ικανοποίησης του ατόμου από τη ζωή του [10].

Θεωρητικά η ποιότητα ζωής μπορεί να οριστεί με την περιγραφή χαρακτηριστικών της ζωής των ανθρώπων, που είναι απαραίτητα για να λειτουργεί ανεξάρτητα και αυτόνομα ο άνθρωπος. Η ποιότητα ζωής αφορά την ελευθερία δράσης, την επαγγελματική και οικογενειακή καταξίωση, την εκπλήρωση ψυχοκοινωνικών αναγκών και επιθυμιών στην καθημερινή ζωή καθώς και τη διατήρηση της υγείας. Ο *Hornquist* θεωρεί ότι συνολικά η ποιότητα ζωής έχει να κάνει με το βαθμό ικανοποίησης των αναγκών αναφορικά με τους σωματικούς, ψυχολογικούς, κοινωνικούς, υλικούς και διαρθρωτικούς τομείς της ζωής [9].

3.1.1 Η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής

Κρίθηκε αναγκαίο να διαχωριστεί η έννοια της *ποιότητας ζωής* γενικά από την *σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής* και σύμφωνα με τον *Till* et al. (1992) η *σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής* είναι οι υποκειμενικές εμπειρίες ή προτιμήσεις που εκφράζονται

από ένα άτομο, ή μέλη μιας συγκεκριμένης ομάδας ατόμων, σε σχέση με συγκεκριμένες πλευρές της κατάστασης της υγείας τους και είναι σημαντικές και προσδιορίσιμες για το άτομο ή την ομάδα [32]. Σήμερα για την αξιολόγηση των νέων θεραπειών λαμβάνεται υπόψη το κόστος και τα οφέλη που αποκομίζουν οι ασθενείς. Ο καθορισμός της *ποιότητας ζωής* των ασθενών, αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στην επιλογή θεραπευτικών σχημάτων και τη δημιουργία νέων φαρμακευτικών και τεχνολογικών βοηθημάτων [32].

Ο όρος της *σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής* ενέχει επίσης ασάφειες και είναι σχετικά δύσκολο να προσδιοριστούν τα στοιχεία που τον συνθέτουν, τα οποία ποικίλουν από μελέτη σε μελέτη. Γενικά, η *ποιότητα ζωής* σε σχέση με την υγεία, μπορεί να περιλαμβάνει θέματα όπως η υγεία γενικά, τα σωματικά συμπτώματα, η συναισθηματική, γνωστική, κοινωνική και σεξουαλική λειτουργικότητα, καθώς και έννοιες υπαρξιακού περιεχομένου [33,34]. Η *σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής* μπορεί να οριστεί ως η λειτουργικότητα στη φυσική, συναισθηματική και κοινωνική διάσταση της ζωής με συνυπολογισμό της ευεξίας, όπως αυτή εκτιμάται από τον κάθε άνθρωπο, ή σαν την αξία που αποδίδεται στο χρόνο επιβίωσης, όπως αυτή τροποποιείται από τις βλάβες, τις διάφορες καταστάσεις λειτουργικότητας, τις προσδοκίες και τις κοινωνικές ευκαιρίες.

Γενικά, ο όρος, περιλαμβάνει τρεις θεμελιώδεις διαστάσεις:

- Την υποκειμενική αποτίμηση της (σωματικής και ψυχικής) λειτουργικής κατάστασης του ατόμου.
- Την επίδραση της κατάστασης της υγείας στη λειτουργικότητά του.
- Τον περιορισμό της λειτουργικότητας στους τομείς εκείνους που είναι απαραίτητοι ώστε το άτομο να μπορεί να πραγματοποιεί τους επιδιωκόμενους στόχους της ζωής του [27].

Η *σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής* λοιπόν, αποτελεί μια δυναμική έννοια, που μεταβάλλεται μαζί με το επίπεδο υγείας, τις σχέσεις, τις εμπειρίες και τους ρόλους του ατόμου. Στους πάσχοντες από κάποιο νόσημα, όπως είναι αναμενόμενο, η *σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής* επηρεάζεται από το βασικό νοσολογικό υπόστρωμα, από πιθανές καταστάσεις μειωμένης λειτουργικότητας ή καταστάσεις εξάρτησης από βοηθήματα – συσκευές υποστήριξης, καθώς και από πιθανές παρενέργειες της φαρμακευτικής τους αγωγής. Σημαντικό ρόλο στη *σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής* παίζουν και οι προσδοκίες των ατόμων για βελτίωση της υγείας τους, οι κοινωνικές ευκαιρίες για τη βελτίωση της λειτουργικότητάς τους και οι πολιτικές υγείας, που πιθανά επηρεάζουν θετικά ή αρνητικά τις συνθήκες διαβίωσής τους.

Η ταχεία ανάπτυξη και καθιέρωση θεραπευτικών ιατρικών πράξεων παράτασης ή βελτίωσης της ζωής ασθενών τελικού σταδίου προκάλεσε το ενδιαφέρον των γιατρών και των άλλων επιστημόνων υγείας να μελετήσουν την *ποιότητα ζωής* των ασθενών αυτών, προκειμένου να διερευνηθούν οι τυχόν κίνδυνοι ή τα οφέλη από τις ιατρικές αυτές πράξεις καθώς και οι επιπτώσεις στη ζωή του αρρώστου. Στο πλαίσιο αυτό τοποθετείται η μελέτη για την *ποιότητα ζωής*, αφενός η προσωπική εμπειρία ενός ατόμου για τη ζωή του (υποκειμενική διάσταση) και αφετέρου η εκτίμηση εξωτερικών παραγόντων που επηρεάζουν την ποιότητα της ζωής του (αντικειμενική διάσταση) [35].

3.1.2 Δείκτες μέτρησης και αξιολόγησης της ποιότητας ζωής

Η μέτρηση της *ποιότητας ζωής*, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εκτίμηση αποτελέσματος, ως προγνωστικός παράγοντας ή ως παρέμβαση. Στην πρώτη περίπτωση σκοπός είναι η εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος (π.χ. κλινικές δοκιμές), ο χαρακτηρισμός του ποσοστού επιβίωσης (μελέτες κόστους - αποτελέσματος) και η αξιολόγηση των απώτερων φυσικών και ψυχολογικών προβλημάτων. Στην δεύτερη περίπτωση, σκοπός είναι η πρόβλεψη της θνησιμότητας ή το αντίθετο και ο υπολογισμός της συνολικής επιβίωσης. Στην Τρίτη περίπτωση η αξιολόγηση χρησιμοποιείται, προκειμένου να υποστηρίξει τη διαδικασία παροχής πληροφοριών κατά την ιατρική συμβουλευτική [36].

Η μέτρηση της *ποιότητας ζωής* στο χώρο της υγείας γίνεται με ειδικά και γενικά εργαλεία. Το επίπεδο υγείας του γενικού πληθυσμού όπως και διαφόρων κοινωνικο-οικονομικών ομάδων γίνεται με τη χρήση εργαλείων γενικής χρήσης (generic instruments). Τα εργαλεία αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν και σε διάφορους τύπους ασθενειών και ιατρικών θεραπειών [37].

3.1.2.1 Γενικά εργαλεία μέτρησης ποιότητας ζωής

Είναι συστήματα μέτρησης της κατάστασης της υγείας (health status) ενός πληθυσμού. Περιλαμβάνουν ένα σύστημα περιγραφής της κατάστασης της υγείας και ένα σύστημα απόδοσης της αξίας [38].

Τα εργαλεία αυτά βασίζονται σε μία ευρεία και γενικευμένη αντίληψη της ΠΖ. Αξιολογούν πολλαπλές πλευρές του επιπέδου υγείας, ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο ή τη νόσο των ατόμων. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε όλο τον πληθυσμό και διευκολύνουν τις συγκρίσεις μεταξύ ομάδων του γενικού πληθυσμού ή μεταξύ των πληθυσμών των χωρών. Εστιάζουν σε μία γενική θεώρηση για την υγεία και δεν είναι ευαίσθητα για καταγραφή ιδιαίτερων προβλημάτων που χαρακτηρίζουν μία συγκεκριμένη ασθένεια. Αποδίδουν μία ενιαία τελική βαθμολογία ή ένα βαθμό για κάθε διάσταση ξεχωριστά. Μεταξύ των κυριοτέρων είναι τα παρακάτω [10].

3.1.2.2 Ερωτηματολόγια και κλίμακες αξιολόγησης του γενικού επιπέδου υγείας

- EuroQol (EQ-5D).
- Nottingham Health Profile (NHP).

- Ερωτηματολόγιο Γενικής Υγείας (General Health Questionnaire -GHQ).
- Επισκόπηση της Επίδρασης της Ασθένειας (Sickness Impact Profile - SIP).
- Δείκτης Ωφελιμότητας Υγείας (Health Utility Index - HUI).
- Γενικός Δείκτης Κατάταξης Υγείας (General Health Rating Index - GHRI).
- Κλίμακα Ψυχολογικής Προσαρμογής στην Αρρώστια (The Psychological Adjustment to Illness Scale).

3.1.2.3 Κλίμακες ευεξίας και προσαρμοσμένα έτη ζωής

- Κλίμακα Ποιότητας Ευεξίας (Quality of Well-Being Scale).
- Κλίμακα Πνευματικής Ευεξίας (The Spiritual Well-being Scale).
- Κλίμακα Γενικής Ευεξίας (General Well-Being Scale).
- Ποιοτικά Προσαρμοσμένα Έτη Ζωής (Quality Adjusted Life Years – QALYs): αποτελούν δείκτη μέτρησης της ΠΖ και χρησιμοποιούνται από τη μέθοδο ανάλυσης κόστους – χρησιμότητας για την κοινωνικο-οικονομική αξιολόγηση των ιατρικών παρεμβάσεων και ειδικότερα της κλινικής πρακτικής.

3.1.2.4 Κλίμακες μέτρησης ανικανότητας

- Δείκτης Λειτουργικότητας Karnofski (Karnofski Index).
- Δείκτης Λειτουργικότητας του ΠΟΥ (The WHO Performance Status).
- Δείκτης Spitzer για την ΠΖ (The Spitzer Quality of Life Index).
- Δείκτης Katz των Δραστηριοτήτων της Καθημερινής Ζωής (The Katz Index of Activities of Daily Living).

3.1.2.5 Κλίμακες μέτρησης πόνου

Πολυδιάστατες κλίμακες

Οι πολυδιάστατες κλίμακες αποτελούν εργαλεία που αξιολογούν περισσότερες από μία διαστάσεις του φαινομένου ταυτόχρονα, όπως η έντασή του, η εντόπισή του στο σώμα, η συναισθηματική κατάσταση των ασθενών κ.λπ.

Αντίστοιχες, πολυδιάστατες κλίμακες, αποτελούν οι:

- Chronic Pain Grade Scale (CPGS)
- Dartmouth Pain Questionnaire (DPQ)
- Descriptor Differential Scale (DDS)
- Edmonton Symptom Assessment System Revised (ESAS-r)
- Integrated Pain Score (IPS)
- McGill Comprehensive Pain Questionnaire (MCPQ)
- Multidimensional Pain Evaluation Scale (MPES)
- Pain Perception Profile (PPP)
- Pain Quality Assessment Scale (PQAS)
- Revised Pain Quality Assessment Scale (PQAS-R)
- Short-form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ)
- Short-Form McGill Pain Questionnaire 2 (SF-MPQ-2)
- West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI/ MPI)

3.1.3 Σκοποί της μέτρησης της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητα ζωής

Η αύξηση της μακροβιότητας, η μείωση της νοσηρότητας και η ευεξία των ασθενών όπως αυτή εκφράζεται από τους στόχους του Π.Ο.Υ.,όπως για παράδειγμα η «προσθήκη χρόνων στη ζωή» και «ζωής στα χρόνια», αποτελούν τους σκοπούς της αξιολόγησης της *ποιότητας ζωής*. Κύριες εφαρμογές της αξιολόγησης της *ποιότητας ζωής* σε επίπεδο πληθυσμού [39-44] αποτελούν:

- Η επιτήρηση της κατάστασης του πληθυσμού.
- Η εκτίμηση των αναγκών υγείας του πληθυσμού.
- Η αξιολόγηση των επιπτώσεων της εφαρμογής των πολιτικών υγείας.
- Η κατανομή και παρακολούθηση του προϋπολογισμού της δημόσιας υγείας.

Ενώ σε επίπεδο ομάδας ή ατόμου κύριες εφαρμογές [45], αποτελούν:

Η εκτίμηση προσωπικών αναγκών υγείας:

- Η ανίχνευση ψυχοκοινωνικών προβλημάτων.
- Η διάγνωση της έκτασης και της βαρύτητας της αρρώστιας, πρόγνωση.
- Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας.
- Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών της θεραπείας.
- Η σύγκριση εναλλακτικών θεραπευτικών παρεμβάσεων.
- Οι κλινικές δοκιμές (clinical trials).
- Η ανάλυση κόστους οφέλους.
- Ο οικονομικός έλεγχος (medical audit).

Στην κλινική Ιατρική, η εκτίμηση της *ποιότητας ζωής*, εφαρμόζετε κυρίως για την παρακολούθηση ασθενών με χρόνιες παθήσεις ή την αξιολόγηση των αναγκών υγείας μιας συγκεκριμένης ομάδας πληθυσμού. Στην εκτίμηση αυτή έμφαση δίνεται στις επιπτώσεις της αρρώστιας στις αδιάφορες σφαίρες της ζωής των ασθενών, συμπεριλαμβάνοντας και το ρόλο του στην οικογένεια, την απόδοση στην εργασία, τη συμμετοχή στις κοινωνικές δραστηριότητες, την πρόσβαση, τις υπηρεσίες κ.λπ.

3.1.4 Κοινωνιολογία και ποιότητα ζωής

Η υγεία και η ποιότητα ζωής αποτελούν σήμερα κεντρικό στόχο, όχι μόνο των υπηρεσιών υγείας, αλλά και μιας κοινωνίας μη υγιούς [33].

Μετά την καθιέρωση των Δικαιωμάτων του Ανθρώπου και την διαπίστωση ότι από μόνη της η οικονομική ανάπτυξη, δεν αποτελεί αυτόματα την λύση σε όλες τις ανθρώπινες ανάγκες, ξεκίνησαν προσπάθειες μελέτης της υγείας και της ποιότητας ζωής. Αποσαφηνίζεται σε αρκετές μελέτες ο πολυδιάστατος χαρακτήρας της Π.Ζ. και επιβεβαιώνεται η ανάγκη εκτίμησης, της αντικειμενικής της διάστασης, που εκφράζετε ως ανάγκες αλλά και της υποκειμενικής, που εκφράζετε ως επιθυμίες [46].

Κατά τον OECD, οι κατηγορίες των κοινωνικών

δεικτών που ορίστηκαν για την εκτίμηση της κοινωνικής ανάπτυξης είναι: η υγεία, η παιδεία και η μόρφωση, η εργασία και η ποιότητα της εργασιακής ζωής, η διάθεση χρόνου και οι δραστηριότητες ελεύθερου χρόνου, ο έλεγχος περιουσίας και πρόσβαση σε υπηρεσίες, το φυσικό περιβάλλον, το κοινωνικό περιβάλλον και η προσωπική ασφάλεια [3]. Επίσης στο ατομικό επίπεδο, η φτώχεια αποτελεί τον πλέον σημαντικό και καθοριστικό παράγοντα υγείας, η οποία συνοδεύεται από σειρά δυσμενών κοινωνικών παραγόντων, που επηρεάζουν με την σειρά τους την Π.Ζ. και την υγεία του ατόμου [3].

Άλλοι παράγοντες αντικειμενικοί αλλά και υποκειμενικοί που αναφέρετε ότι παίζουν ρόλο στην «αντιλαμβανόμενη ποιότητα ζωής» είναι: η αυτοαντίληψη, η οικογενειακή ζωή, το οικονομικό επίπεδο, η απόλαυση της ζωής, η στέγη, οι οικογενειακές δραστηριότητες, η διάθεση χρόνου, οι δραστηριότητες ελευθέρου χρόνου, η κυβέρνηση, η πρόσβαση σε υπηρεσίες και αγορά, η υγεία και η εργασία-απασχόληση [47]. Με τα παραπάνω φανερώνεται η σημασία που έχει για την ευεξία του ανθρώπου η οικογένεια ,οι κοινωνικές δραστηριότητες και η αυτονομία του ατόμου.

Τα τελευταία χρονιά γίνονται από μελετητές προσπάθειες επαναπροσέγγισης της υγείας με την κοινωνία, στηριζόμενες στο «ολιστικό» και «βιοψυχοκοινωνικό» μοντέλο υγείας και διερευνώνται όχι μόνο οι αντικειμενικές αλλά και οι υποκειμενικές πραγματικότητες και διαστάσεις της ασθένειας, της αρρώστιας και της υγείας. Επιπλέον παρουσιάζεται από μελέτες, η ανάγκη σύνθεσης των επιμέρους θεωριών και των σχετικών θεωρημάτων, με σκοπό τη διαμόρφωση μιας συνιστώσας μεταθεωρίας, της κοινωνιολογίας της υγείας και της ποιότητας ζωής.

Επίσης στο πεδίο της κοινωνιολογίας της ασθένειας και της κοινωνιολογίας των υπηρεσιών υγείας γίνεται προσπάθεια απάντησης ζητημάτων όπως για παράδειγμα το ζήτημα της νευρικότητας ή μετάνευρικότητας στην υγεία, ως πολυδιάστατο πολυπαραγοντικό κοινωνικό φαινόμενο [33].

3.1.5 Ψυχολογία και ποιότητα ζωής

Το δεύτερο μισό του 20ου αιώνα, στα πλαίσια του καθορισμού των κριτηρίων για την καλή ψυχική υγεία τονίστηκε ότι, η εξασφάλιση των προϋποθέσεων για καλή ψυχική υγεία, βελτιώνει ταυτόχρονα την ποιότητα ζωής [48].

Η έννοια της ποιότητας ζωής τις τελευταίες δεκαετίες έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον των ερευνητών στο χώρο της ψυχικής υγείας, οι οποίοι θεωρούν επίκεντρο της παραμέτρους όπως η ψυχολογική ευεξία και η ικανοποίηση από τη ζωή. Η θεώρηση της ποιότητας ζωής μπορεί να είναι υποκειμενική, όπου, αξιολογείται από το ίδιο το άτομο, με κριτήρια υποκειμενικά, αλλά και αντικειμενική, όπου καθορίζεται από την εκτίμηση των εξωτερικών συνθηκών. Τα παραδοσιακά αυτά θεωρητικά μοντέλα ποιότητας ζωής βασίζονται κυρίως σε αντικειμενικούς και υποκειμενικούς δείκτες, αλλά και στο συνδυασμό τους. Θεωρείται όμως ότι πρέπει επιπλέον να διερευνηθούν και οι εσωτερικές ψυχολογικές διεργασίες του ατόμου, οι οποίες επενεργούν ως διαμεσολαβητικοί μηχανισμοί για την υποκειμενική εκτίμηση της ποιότητας ζωής [10].

Επίσης κριτήρια ψυχικής υγείας αποτελούν: η θετική αυτοαντίληψη, η ανάπτυξη δραστηριοτήτων και δεξιοτήτων από το άτομο, η ολοκληρωμένη προσωπικότητα, η ικανότητα λήψης αποφάσεων και εκτέλεσης πράξεων (χωρίς κοινωνική απομόνωση), η αίσθηση της πραγματικότητας, η εμπάθεια, η ικανότητα δημιουργίας και διατήρησης σχέσεων με άλλους ανθρώπους [3].

Αργότερα αναπτύχθηκε η έννοια της εσωτερικής ποιότητας ζωής, συμφώνα με την οποία η ποιότητα ζωής σε ατομικό επίπεδο είναι καλή όταν το άτομο:

- Είναι δραστήριο, ασχολείται με εξωτερικές δραστηριότητες (όπως άθληση καλλιτεχνικές δραστηριότητες κ.λπ.) που δίνουν σημασία στην ζωή του.
- Έχει καλές διαπροσωπικές σχέσεις (φίλους, συνεργάτες, οικογένεια κ.λπ.),αισθάνεται ότι συμμετέχει στην κοινωνία και ότι κάπου ανήκει.
- Αισθάνεται αυτοεκτίμηση και αυτοπεποίθηση, γνωρίζει τις δεξιότητες του και ικανοποιείται από τις επιτυχίες του.
- Είναι χαρούμενο άτομο, βρίσκει ωραία τη ζωή και νιώθει ασφάλεια.

Οι παραπάνω παράμετροι εξαρτώνται εκτός από την εσωτερική διάθεση και από εξωτερικούς παράγοντες [3]. Επίσης σε άλλα μοντέλα παρουσιάζετε ο συνδυασμός των ψυχολογικών και των κοινωνικοοικονομικών παραγόντων σε τρεις σφαίρες:

- Εξωτερικές συνθήκες (οικονομία, εργασία).
- Διαπροσωπικές σχέσεις (φίλοι, σύντροφος).
- Εσωτερική ισορροπία (αυτοεκτίμηση, διάθεση).

Η διερεύνηση – αποτύπωση της επίδρασης των παραπάνω και η αξιολόγηση της Π.Ζ. γίνεται με τη χρήση ψυχομετρικών εργαλείων, κυρίως ερωτηματολογίων. Τα περισσότερα όργανα εξετάζουν την ποιότητα ζωής σφαιρικά, αξιολογώντας διάφορες πλευρές ή διαστάσεις του ατόμου, όπως η λειτουργικότητα του στον κοινωνικό, οικογενειακό, σεξουαλικό και εργασιακό τομέα, η ψυχολογική ευεξία, καθώς και χαρακτηριστικά του περιβάλλοντος που θεωρούνται ότι καθορίζουν ως ένα βαθμό την ποιότητα ζωής του ατόμου, όπως το φυσικό περιβάλλον, η ποιότητα του χώρου στέγασης, οι οικονομικοί πόροι και οι ευκαιρίες που έχει για απασχόληση, η ψυχαγωγία και η εκπαίδευση [33,34,49].

Τα τελευταία χρονιά επίσης αναπτύχθηκαν εργαλεία που είναι εξειδικευμένα και απευθύνονται σε ασθενείς που πάσχουν από μια συγκεκριμένη νόσο (diseases specific), εξετάζοντας την ποιότητα ζωής σε συνάρτηση με την υγεία και τις πολλαπλές επιπτώσεις της νόσου ή της θεραπείας.

3.1.6 Ιατρική και ποιότητα ζωής

Η υγεία αποτελεί το θεμελιώδη προσδιοριστή της ποιότητας ζωής ενός ατόμου [50]. Ενώ παράλληλα κρίνετε σημαντική η οριοθέτηση του εύρους της Π.Ζ. Στην προσπάθεια να οριοθετηθεί το εύρος της έννοιας «Ποιότητα Ζωής» ώστε να μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην επιστημονική έρευνα, οι μελετητές του τομέα της Υγείας επικεντρώνονται, στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής.

Μέχρι πρόσφατα, πιο ακριβής όρος, θα μπορούσε να ήταν η «σχετιζόμενη με την αρρώστια» ποιότητα ζωής, αφού όλοι οι δείκτες υγείας ήταν αρνητικοί: θνησιμότητα, νοσηρότητα, βαθμός αναπηρίας, χειρουργικών επεμβάσεων αριθμός ημερών νοσηλείας, κόστος νοσηλείας κ.λπ. Ακόμα και θετικοί δείκτες όπως τα αναμενόμενα χρόνια ζωής, δεν εξέφραζαν την ποιότητα της επιβίωσης, αλλά την διάρκεια. Ακολούθησε έτσι, προσπάθεια εκτίμησης της γενικής κατάστασης υγείας και της λειτουργικότητας [51].

Για τους παραπάνω λόγους προτάθηκαν κλίμακες [51], που αφορούσαν δέκα ενότητες όπως: το επίπεδο υγείας (υποεκτιμούμενο), την ανησυχία για την υγεία, τις χρόνιες παθήσεις, το βαθμό ενεργητικότητας, την ικανοποίηση από τη φυσική κατάσταση, την αισθηματική κατάσταση, το βαθμό ευτυχίας, την αναπηρία, τους περιορισμούς και τις κοινωνικές επαφές. Με βάση τα παραπάνω σχεδιάστηκαν εργαλεία που θεωρήθηκαν πολύ χρήσιμα στην επιδημιολογική έρευνα, την αξιολόγηση της υγείας του πληθυσμού και την κατανομή των πόρων στον τομέα της υγείας. Ακολούθως στην κλινική πράξη, άρχισε να γίνεται εκτίμηση των επιδράσεων στην ποιότητα ζωής που έχουν τα διάφορα νοσήματα κυρίως τα χρόνια αλλά και οι τερματικές ασθένειες όπως π.χ. ο καρκίνος, και οι θεραπευτικές παρεμβάσεις [52,53]. Μέχρι την δεκαετία του '90 εμφανίστηκαν πλήθος εργαλείων εκτίμησης της Π.Ζ. που όμως είχαν μειωμένη αξιοπιστία και καθορισμό στόχων [38]. Ακολούθησαν έντονες προσπάθειες αναβάθμισης ως προς την καταλληλόλητα των εργαλείων την αξιοπιστία και την εγκυρότητα και σχεδιάστηκαν ειδικά εργαλεία για κάποια νόσο (disease-specific). Από τα κυριότερα εργαλεία για τη εκτίμηση της κατάστασης της υγείας ενός πληθυσμού και την εκτίμηση της Ποιότητας Ζωής αποτελούν το Nottingham Health Profile με 38 ερωτήσεις [54], το δημοφιλέστερο SF-36 [55-58], και το World Health Organization Quality of Life [59], με 29 ερωτήματα.

Ανάλογα δε με τη στρατηγική και τους στόχους της μέτρησης της Ποιότητας Ζωής, χρησιμοποιείται κάποιο από τα πολλά σήμερα συστήματα ή «εργαλεία» μέτρησης που είναι διαθέσιμα στη διεθνή βιβλιογραφία. Συστήματα μέτρησης που μπορούν να χρησιμοποιηθούν είναι:

– Δείκτες Π.Ζ.: Είναι δείκτες που έχουν θετική ή αρνητική συσχέτιση με την ποιότητα ζωής και η μέτρησή τους οδηγεί σε κάποια συμπεράσματα σχετικά με την Ποιότητα Ζωής. Τέτοιοι δείκτες είναι η απασχόληση, οι ημέρες νοσηλείας σε νοσοκομείο, η σεξουαλική λειτουργία ή δυσλειτουργία, η αϋπνία. κ.λπ.
– «Προφίλ Υγείας» (Health Profiles): Είναι συστήματα μέτρησης της κατάστασης της υγείας (healthstatus) ενός πληθυσμού. Περιλαμβάνουν ένα σύστημα περιγραφής της κατάστασης υγείας και ένα σύστημα απόδοσης αξίας στην περιγραφή αυτή. Εδώ ανήκουν γνωστά συστήματα μέτρησης όπως το Προφίλ Υγείας που δημιουργήθηκε στο Nottingham της Αγγλίας, Nottingham Health Profile (NHP), το Sickness Impact Profile (SIP) και το δημοφιλέστατο ερωτηματολόγιο SF-36 (Short Form Questionnaire-36) που δημιουργήθηκε στη Βοστόνη το 1992 από τους *Ware* και *Shelbourne*. Τα συστήματα αυτά μπορούν να συγκρίνουν πληθυσμούς ασθενών με το γενικό πληθυσμό και πληθυσμούς ασθενών μεταξύ τους, δε δίνουν όμως στοιχεία για επιμέρους προβλήματα που αφορούν το κάθε νόσημα. Αποτελούνται όλα από ερωτηματολόγια που απαντώνται από τον υπό μελέτη πληθυσμό και αντίστοιχες κλίμακες αξιολόγησης και αντιστοίχισης βαρών στις απαντήσεις. Η απάντηση των ερωτηματολογίων μπορεί να γίνει με παρουσία ειδικού ο οποίος και κάνει τις ερωτήσεις, είτε από τον ασθενή μόνο του στο σπίτι, είτε τηλεφωνικά.
– Εξειδικευμένα εργαλεία που έχουν αναπτυχθεί ειδικά για συγκεκριμένα νοσήματα όπως καρδιαγγειακά, πνευμονοπάθειες, νεοπλάσματα, αρθρίτιδες του τελικού σταδίου νεφρική νόσος ή για ειδικούς πληθυσμούς όπως οι ηλικιωμένοι ή για ειδικούς πληθυσμούς όπως η σεξουαλική λειτουργία ή για συγκεκριμένες καταστάσεις και προβλήματα. Τα εξειδικευμένα αυτά εργαλεία εστιάζουν στο θέμα που εξετάζουν με ειδικές ερωτήσεις, δεν επιτρέπουν όμως συγκρίσεις μεταξύ του υπό εξέταση πληθυσμού και άλλων ομάδων, ή συγκρίσεις μεταξύ καταστάσεων ή νοσημάτων.
– Τέλος, από την οικονομική θεωρία, μας έρχονται τα συστήματα μέτρησης που ονομάζονται δείκτες ωφέλειας. Η έννοια δείκτες ωφέλειας αναφέρονται στην αύξηση της δυνατότητας ικανοποίησης των ατομικών και κοινωνικών αναγκών, με την πάροδο του χρόνου, στο εσωτερικό μίας οικονομίας δείκτης της ωφέλειας είναι ο μακροχρόνιος ρυθμός αύξησης του κατά κεφαλή ΑΕΠ, ενώ χρησιμοποιούνται και άλλοι δείκτες, όπως για παράδειγμα δείκτες που σχετίζονται με το επίπεδο υγείας, μόρφωσης και μακροβιότητα Η μέτρηση της χρησιμότητας βασίζεται στον υπολογισμό ενός δείκτη αποτελέσματος που είναι γνωστός με την ονομασία "QALYs" (Quality Adjusted Life-Years), ποιοτικώς προσδιορισμένα έτη ζωής. Ο δείκτης αυτός επιχειρεί να μετρήσει τη βελτίωση της υγείας σε προστιθέμενα ποιοτικά χρόνια ζωής. Συγκεκριμένα, ο δείκτης QALYs παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τη μέτρηση του υγειονομικού αποτελέσματος καθώς συνδυάζει την «ποσότητα» ζωής με την «ποιότητα», σταθμισμένη σε ποιοτικά χρόνια επιβίωσης. Ο δείκτης που θεωρείται ευρύτερα αποδεκτός για τη μέτρηση της ποσότητας ζωής ή μακροβιότητας είναι το προσδόκιμο επιβίωσης.

Γνωρίζοντας ότι η σαρκοπενία επηρεάζει τις βασικές παραμέτρους την ψυχολογική, την κοινωνική, την επαγγελματική και τη σωματική διάσταση που ορίζουν την ποιότητα ζωής, αλλά και την ποσότητα ζωής που ορίζετε από χρόνιες παθήσεις και μακροχρόνια νόσηση καθώς και από την ικανότητα του ατόμου να ανταπεξέλθει στο υπάρχων υγειονομικό σύστημα και από το συνταξιοδοτικό απόθεμα της χώρας.

– Τα συστήματα αυτά επιχειρούν να εκτιμήσουν την οικονομική ωφέλεια που έχει η κοινωνία από τη χρησιμοποίηση ή μη συγκεκριμένων υπηρεσιών υγείας και να ωθήσουν σε μια ορθολογική κατανομή των πόρων μέσα στο σύστημα υγείας.

Συνοψίζοντας φάνηκε ότι ως σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής γενικά αναγνωρίζεται «*η απάντηση του ατόμου στην επίδραση που έχει η νόσος πάνω στη σωματική, ψυχολογική και κοινωνική διάσταση της ζωής του, απάντηση η οποία επηρεάζει το βαθμό στον οποίο μπορεί το άτομο να νιώθει ικανοποίηση με τις συνθήκες της ζωής του*». Στην έννοια της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής περιλαμβάνονται όροι όπως η λειτουργική ικανότητα, η κατάσταση υγείας, το ευ ζην και η λειτουργική κατάσταση του ατόμου.

3.1.7 Χρόνια νοσήματα και ποιότητα ζωής

Από τα μέσα του 20ου αιώνα οι κοινωνίες άρχισαν να συνειδητοποιούν την ανάγκη παροχής ποιοτικής Ιατρικής και Νοσηλευτικής φροντίδας στους χρήστες των υπηρεσιών της υγείας μέσα από ένα οργανωμένο σύστημα υγείας που θα βασίζεται σε τεκμηριωμένες Ιατρικές-Νοσηλευτικές πρακτικές. Στο πλαίσιο αυτό η σύγχρονη ιατρική άρχισε να επικεντρώνει την προσοχή της όχι μονό στα αποτελέσματα των ιατρικών πράξεων, αλλά και στις επιπτώσεις που έχουν αυτές στη συνολική ζωή του πάσχοντα [49].

Το ενδιαφέρον λοιπόν σήμερα εστιάζεται όχι μόνο στην επιμήκυνση της ζωής των ασθενών, αλλά και για τις επιπτώσεις που προκαλούνται, όπως οι ενδεχόμενες επιπλοκές και τα συμπτώματα που επηρεάζουν τη ζωή του πάσχοντα. Οι επιπτώσεις αυτές, τις περισσότερες φορές δημιουργούν περιορισμούς στην καθημερινή ζωή, μειώνουν το θεραπευτικό όφελος και επιδρούν αρνητικά στην αναμενόμενη βελτίωση της ποιότητας ζωής [37,60,61]. Από πολλούς μελετητές τονίζετε ότι, στο βαθμό που η αρρώστια επιφέρει δυσλειτουργικές και περιοριστικές επιπτώσεις στη σωματική και στην ψυχοκοινωνική κατάσταση του ασθενούς, η αβεβαιότητα θα αποτελεί το επίκεντρο της υποκειμενικής εμπειρίας πολλών χρόνιων παθήσεων και παρατηρείται ο χρόνιος ασθενής να ζει υπό συνθήκες και όρους ύπαρξης και διαβίωσης πολλές φορές, που επιδρούν δεσμευτικά και περιοριστικά στην ικανοποίηση της ανάγκης για μια υψηλού επιπέδου ποιότητα ζωής.

Παράλληλα εκδηλώνεται και αποσαφηνίζετε η ανάγκη από μελετητές, η κατάσταση της ασθένειας να ερευνάται και να αναλύεται σε όλες τις όψεις της κοινωνικής ζωής και ιδιαίτερα της καθημερινής ζωής, των ανθρώπων που ζουν μαζί και υπό το βάρος της αρρώστιας [62].

Σημαντικό επίσης ενδιαφέρον για τους ερευνητές παρουσιάζει ο προσδιορισμός της αποτελεσματικότητας της ιατρικής παρέμβασης και η βελτίωση της διαδικασίας των ιατρικών αποφάσεων. Η εκτίμηση αυτή της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας και η χρησιμότητα που έχει μια θεραπευτική πράξη για τον ασθενή καθώς και ρόλος και η σχέση της με την ποιότητα ζωής, μεγάλου ερευνητικού ενδιαφέροντος.

Παράλληλα η σπανιότητα των διαθέσιμων πόρων και η συνεχής διαφοροποίηση των αναγκών υγείας του πληθυσμού, κάνουν την καθιέρωση μεθόδων εκτίμησης της αποτελεσματικότητας των ιατρικών πράξεων επιτακτική [37,60,61].

Στο πλαίσιο αυτό, η ίδια, η αντίληψη των ασθενών για την υγεία και την ποιότητα ζωής τους, αποτελεί μια σημαντική μέτρηση-εκτίμηση για τα αποτελέσματα της θεραπευτικής τους αντιμετώπισης. Η δε χρήση πολυσύνθετων αναλύσεων για την εκτίμηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας καταλήγει σε μια ποικιλία μεθόδων προσέγγισης της χρησιμότητας που έχει για τον ασθενή μια ιατρική πράξη αλλά και η σημασίας της στην εκτίμηση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής.

Συνοψίζοντας, μετά από μελέτη της βιβλιογραφίας, βρίσκουμε ότι τα χρόνια νοσήματα δεν επιφέρουν μονό, αποσταθεροποίηση των βασικών λειτουργιών του οργανισμού, αλλά οδηγούν σε βαθύτερες προεκτάσεις, που ανατρέπουν την συναισθηματική, κοινωνική και οικονομική ισορροπία του ατόμου και της οικογενείας του. Οι χρόνιοι δε πάσχοντες έρχονται αντιμέτωποι με μακροχρόνιες θεραπείες και προκλήσεις, όπως της διατήρησης της συναισθηματικής ισορροπίας, της αυτοεκτίμησης, του αυτοέλεγχου και του συμβιβασμού, πολλές φόρες, με ένα αβέβαιο μέλλον. Οι διαγνωστικές δυσκολίες, η ανικανότητα, η εξάρτηση, το κοινωνικό στίγμα και οι αλλαγές που επιφέρει η νόσος, κοινά προβλήματα των χρονιών πασχόντων, παρουσιάζεται να έχουν, δυσμενή επίδραση στην ποιότητα ζωής τους [63].

3.1.8 Ποιότητα ζωης και υγεία

Ποιότητα ζωής είναι μια γενική, πλούσια σε περιεχόμενο και αφηρημένη έννοια, που έχει απασχολήσει την ανθρωπότητα από αρχαιοτάτων χρόνων. Είναι δύσκολο να οριστεί και αναμφίβολα αποτελεί μία πολυδιάστατη μεταβλητή που μπορεί να οριστεί με διαφορετικό τρόπο από τα διαφορετικά επιστημονικά πεδία και θεωρητικά εμπεριέχει όλες τις διαστάσεις ή πλευρές της ζωής ενός ατόμου [60].

Στο τέλος του 20ου αιώνα υποστηρίχθηκε ότι για την αποσαφήνιση και τον εννοιολογικό προσδιορισμό της, ήταν απαραίτητο να μετρηθεί με διαφορετικούς τρόπους χρησιμοποιώντας συνδυασμό αντικειμενικών και υποκειμενικών δεικτών [31].

Οι περισσότερες μελέτες υιοθέτησαν έναν μεγάλο αριθμό δεικτών σε θέματα υγείας, στέγασης, εργασίας, ψυχαγωγίας εγκληματικότητας, όμως σε τελική ανάλυση αυτό που προέκυψε είναι ότι η ποιότητα ζωής δεν μπορεί να αντικειμενικοποιηθεί αφού η επιλογή των δεικτών, η παρουσία τους και η ερμηνεία τους εμπεριέχουν ούτως η άλλως κάποιο βαθμό υποκειμενικότητας και επομένως η έννοια της ποιότητας ζωής συνδέεται με την υποκειμενική εκτίμηση σωματικής, ψυχολογικής και κοινωνικής ευεξίας [10].

Αξίζει να σκεφτόμαστε την υγεία ως την κατάσταση εκείνη που επιτρέπει στο άτομο να απολαμβάνει όσο γίνεται περισσότερο τη χαρά της ζωής, να εργάζεται δημιουργικά και να υπηρετεί με τον καλύτερο δυνατό τρόπο την ανθρωπότητα. Η ταύτιση της υγείας με την απουσία της αρρώστιας αποτελεί έκφραση μετριότητας. Η υγεία είναι ποιότητα ζωής που σηματοδοτεί έμπνευση και συνεχή δημιουργικότητα. Κατά τη διάρκεια της ζωής του ο άνθρωπος, επιχειρεί να κατασκευάσει μια γέφυρα, μεταξύ ενός βαθύτερου εσωτερικού κόσμου και ενός ευρύτερου εξωτερικού κόσμου. Η υγεία και η ποιότητα ζωής αποτελούν ένα πολυδιάστατο κοινωνικό φαινόμενο, του οποίου η λειτουργία διέπεται, τόσο από τις αρχές της καθολικότητας αλλά και της εξατομίκευσης, όσο και από τις αρχές της πραγματικότητας αλλά και της ικανοποίησης των αναγκών του σύγχρονου κοινωνικού ατόμου. Οι σημαντικότεροι προσδιοριστές της υγείας και της ποιότητας ζωής αφορούν όχι μόνο τις κοινωνικο-οικονομικές συνθήκες ανάπτυξης και ευημερίας, αλλά και τη σωματική και τη ψυχοκοινωνική υγεία και ευεξία του ανθρώπου [33,34,49].

Η πεποίθηση ότι η υγεία ενός ατόμου έχει διαστάσεις σωματικές, διανοητικές, συναισθηματικές και κοινωνικές, οι οποίες αλληλεπιδρούν για να συνθέσουν την ολότητα της, τυγχάνει σήμερα ευρείας αποδοχής, τόσο στο χώρο των κοινωνικών επιστημών, όσο και στην Ιατρική.

Οι πολιτικοί, οι φιλόσοφοι, οι ιερείς, οι ψυχολόγοι, οι ποιητές, οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς μπορεί να δίνουν διαφορετική ερμηνεία και να προτείνουν διαφορετικές μεθόδους μέτρησης της ποιότητας ζωής. Ίσως για ορισμένους η μέτρηση της ποιότητας ζωής δε χρειάζεται. Από τη στιγμή όμως που η ποιότητα άρχισε να απασχολεί το χώρο της υγείας, απαιτείται μεγαλύτερη ακρίβεια στη χρήση του όρου και ανάπτυξη κατάλληλης μεθόδου μέτρησης.

Στη διεθνή βιβλιογραφία απαντώνται πολλές έννοιες συνώνυμες με την ποιότητα ζωής, όπως καλή κατάσταση, ευτυχία, συνθήκες ζωής και ικανοποίηση. Ορισμένοι συγγραφείς ταυτίζουν την ποιότητα με την ικανοποίηση των αναγκών. Ωστόσο, η ικανοποίηση, εξαρτάται από τα υποκειμενικά στοιχεία, ενώ η ποιότητα ζωής στηρίζεται τόσο σε υποκειμενικά όσο και σε αντικειμενικά στοιχεία και είναι πολυσύνθετο φαινόμενο. Οι περισσότεροι συμφωνούν ότι η ποιότητα ζωής δεν αφορά μια μονοδιάστατη αντίληψη, αλλά ένα σύμπλεγμα αλληλοεπιδρώμενων παραγόντων ικανοποιητικής λειτουργίας σε τέσσερις βασικούς τομείς, οι οποίοι περιλαμβάνουν τις ακόλουθες διαστάσεις:

1) την ψυχολογική,
2) την κοινωνική,
3) την επαγγελματική και
4) τη σωματική διάσταση.

Στη συνέχεια αναλύονται οι τέσσερις βασικές διαστάσεις της ποιότητας ζωής.

3.1.8.1 Ψυχική διάσταση

Άγχος και κατάθλιψη

Οι ασθενείς που υποφέρουν από άγχος και κατάθλιψη δεν μπορούν να απολαύσουν τίποτε και η αυτοεκτίμηση τους μειώνεται με επακόλουθο τη μη προσαρμογή τους στη νόσο.

Ο Πλάτωνας ήταν ο πρώτος που μίλησε για τη σπουδαιότητα της ολιστικής φροντίδας: «*Όπως δεν προσπαθούμε να φροντίσουμε τα μάτια αγνοώντας το κεφάλι ή το κεφάλι αγνοώντας το υπόλοιπο σώμα ομοίως πρέπει να συμβαίνει και με την ψυχή*» Επομένως, είναι πολύ σημαντική η ανίχνευση των ψυχολογικών προβλημάτων και η άμεση θεραπεία τους. Για μερικούς ασθενείς ίσως χρειαστεί θεραπεία συμπεριφοράς ή φαρμακευτική αγωγή.

Η θεραπεία συμπεριφοράς βοηθά τα άτομα να αλλάξουν τρόπο σκέψης και αντιμετώπισης του άγχους και της κατάθλιψης. Το άτομο οδηγείται στην επιλογή αποτελεσματικών στρατηγικών για την αντιμετώπιση της πρόκλησης της νόσου και διατηρεί μια θετική εικόνα του εαυτού του [64]. Τις βασικές αρχές της θεραπείας της συμπεριφοράς αναφέρει ο στωικός φιλόσοφος Επισθένης που τονίζει «*…οι άνθρωποι δεν ενοχλούνται από πράγματα αλλά από τον τρόπο που τα βλέπουν και τα αντιλαμβάνονται…*». Παρόμοια άποψη διατυπώνει και ο Shakespeare στον Hamlet «*…δεν υπάρχουν καλά και κακά, οι σκέψεις μας τα κάνουν έτσι…*» [65].

Αποδοχή της νόσου

Αυτό που κάνει τον άνθρωπο να ξεχωρίζει από το υπόλοιπο ζωικό βασίλειο είναι η ικανότητα να αποδέχεται και να κατευθύνει τη ζωή του. Η επιβίωσή του εξαρτάται από την ύπαρξη ορισμένων στοιχείων, όπως οξυγόνου και φωτός για τη ζωή μέσα στο νερό και στο έδαφος, και ένδυσης στις αρκτικές και τροπικές ζώνες. Παρομοίως, η επιβίωση του εσωτερικού κόσμου είναι εφικτή για τον άνθρωπο μόνο με την προσαρμοστική ικανότητα.

Ορισμένα άτομα δεν είναι σε θέση να αντιμετωπίσουν ασθένειες δίχως την υποστήριξη των δικών τους καθώς και των επαγγελματιών υγείας. Ωστόσο, υπάρχουν και άτομα που αντλούν από μόνοι τους το κουράγιο, το σθένος, την αξιοπρέπεια ακόμη και το χιούμορ για να αντιμετωπίσουν τον πόνο, την αναπηρία και το θάνατο.

Κάποιοι υποστηρίζουν ότι η καλή ψυχολογία επιτρέπει σε κάποιον να προσαρμόζεται και να αντιμε-

τωπίζει κάθε σωματική και κοινωνική απειλή, όπως φαίνεται και από τις μαρτυρίες διασωθέντων από στρατόπεδα συγκεντρώσεων. Η συναισθηματική καλή κατάσταση συνδέεται με την σωματική, είναι όμως κάτι ξεχωριστό. Είναι διπολική, καθώς παρουσιάζει θετική και αρνητική επίδραση στη ζωή ενός ατόμου. Ένα καλό εργαλείο μέτρησης της ποιότητας ζωής πρέπει να λαμβάνει υπόψη και τις δύο διαστάσεις του συναισθήματος.

Συμπερασματικά, έχει βρεθεί ότι η ψυχική ευεξία, η αποδοχή και η προσαρμοστική ικανότητα στις διάφορες ασθένειες συμβάλλουν στη διατήρηση καλής ποιότητας ζωής [64].

Οι ασθενείς λοιπόν, με χρόνια νοσήματα μπορούν να προσαρμοστούν καλύτερα στις προκλήσεις της ασθένειας, μέσα από μια προσπάθεια ελέγχου και αντιμετώπισης του άγχους και της κατάθλιψης που επιφέρει η διάγνωση μιας νόσου.

3.1.8.2 Κοινωνική διάσταση

Κοινωνικές σχέσεις

Σε ασθενείς με χρόνιες παθήσεις και μακροχρόνια νόσηση παρατηρείται κατάθλιψη που οφείλεται στο φόβο ότι οι φίλοι και τα αγαπημένα πρόσωπα θα τους εγκαταλείψουν.

Υπάρχουν περιπτώσεις που η υποστήριξη του περιβάλλοντος είναι πολύ σημαντική και κυρίως, όταν πρόκειται για χρόνια-προχωρημένη-θανατηφόρο νόσο. Το σύνθημα που κυριαρχεί στις τάξεις των ασθενών αυτών είναι: «*Ο πιστός φίλος είναι το φάρμακο της ζωής*». Όταν η νόσος συνοδεύεται από κοινωνικό στίγμα, ο φόβος μετατρέπεται σε τρόμο περιθωριοποίησης που δυσκολεύει την επικοινωνία με τους υπολοίπους συνανθρώπους [64].

Η κοινωνική καλή κατάσταση είναι πολύ δύσκολο να καθοριστεί. Οι περισσότερες κλίμακες ποιότητας ζωής είτε ερευνούν ελάχιστα το θέμα είτε δεν ασχολούνται καθόλου με την κοινωνική και οικογενειακή δραστηριότητα των ασθενών. Το φαινόμενο αυτό δείχνει την τάση πολλών να αποφεύγουν ό,τι «πονάει».

Στην κοινωνική διάσταση υπάγονται μια σειρά σημαντικών λειτουργιών, όπως η κοινωνική υποστήριξη, η διατήρηση των δραστηριοτήτων διασκέδασης, η συνοχή της οικογένειας και η σεξουαλικότητα. Δεν υπάρχει σαφής ορισμός και συμφωνία των μελετητών για την κοινωνική διάσταση αλλά έχει πολύ μεγάλη σημασία για τον ίδιο τον ασθενή που προσπαθεί να προσαρμοστεί και να ξεπεράσει τη νόσο. Έτσι, για τους ασθενείς με χρόνια νοσήματα η διατήρηση των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής και η κοινωνική υποστήριξη είναι μείζονος σημασίας για τη διατήρηση ενός ικανοποιητικού επιπέδου ζωής.

Σεξουαλικές σχέσεις

Τα σοβαρότερα προβλήματα στην σεξουαλική ζωή των ανθρώπων προέρχονται από συναισθηματικά και σωματικά τραύματα. Το άγχος που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής μπορεί να υποχωρήσει ή ακόμη και να εξαφανιστεί με την κατάλληλη βοήθεια του συντρόφου. Ο φόβος για την απώλεια του ερωτικού συντρόφου είναι ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα των χρόνιων ασθενών έτσι όπως εκφράζεται από μια ασθενή «η διατήρηση της σχέσης σου είναι το πρώτο που σε απασχολεί, μόλις ξεπεραστούν τα προβλήματα υγείας. Αυτό είναι η πιο σημαντική δοκιμασία που έχεις να περάσεις. Πώς θα αντιδράσει βλέποντας μια γυναίκα με επιδέσμους ανίκανη να βοηθήσει τον ίδιο της τον εαυτό, ακόμη και όταν υπάρχει έρωτας, υπάρχουν πράγματα που του θυμίζουν την κατάστασή σου».

Για τους περισσότερους ανθρώπους, υγιείς και ασθενείς, η επαφή αποτελεί βασική ανάγκη που αποδεικνύει την αγάπη και το ενδιαφέρον. Στα άτομα που αρνούνται τη σωματική επαφή σε περιπτώσεις ανίατων νόσων, εκδηλώνεται τελικά σοβαρή κατάθλιψη.

Στην περίπτωση αυτή απαιτείται η υποστήριξη του συντρόφου και η βοήθεια για την ανακάλυψη νέων τρόπων έκφρασης της αγάπης.

3.1.8.3 Επαγγελματική διάσταση

Η εργασία αποτελεί ένα από τα βασικά γνωρίσματα του ανθρώπου. Το άτομο μέσο της εργασίας μπορεί να πετύχει την κοινωνική και οικονομική του ανάδειξη. Επιπλέον, η επαγγελματική ευεξία επιτρέπει την ενεργό συμμετοχή στα έξοδα του σπιτιού. Πολλοί χάνουν την αυτοεκτίμηση τους, όταν δεν μπορούν να εξασφαλίσουν τα απαραίτητα για την οικογένεια και εξαρτώνται από άλλους για τις καθημερινές τους ανάγκες. Αυτή η εξάρτηση μειώνει την αυτοεκτίμηση του ατόμου και τον καθιστά παρατηρητή και όχι πρωταγωνιστή της ζωής. Ωστόσο, η εργασία δεν προσφέρει πάντα ικανοποίηση καθώς συνδέεται με μεγάλο άγχος που εμποδίζει το άτομο να απολαύσει τη ζωή. Για τα άτομα με χρόνιο νόσημα η μακροχρόνια αποχή από την εργασία επιτείνει την εξάρτηση και τη χαμηλή αυτό-εκτίμηση του ατόμου με αποτέλεσμα να μεγεθύνονται τυχόν συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης [66-68].

3.1.8.4 Σωματική διάσταση

Η σωματική καλή κατάσταση αναφέρεται στη σωματική λειτουργία και περιλαμβάνει εκδηλώσεις όπως ο πόνος, η ναυτία και η κόπωση. Αντιπροσωπεύει μια ποικιλία παραγόντων που συνίστανται στα συμπτώματα της νόσου, την αντιμετώπισή τους και τη γενική καλή κατάσταση, όπως την ορίζει ο ασθενής [66-68]. Η διάκριση της νόσου, από τη σωματική κατάσταση είναι πολύ σημαντική για τον καθορισμό της θεραπείας, αν και για τους ίδιους τους ασθενείς είναι ασήμαντη [69-71].

Ο πόνος αποτελεί μια από τις βασικές αιτίες προσφυγής στις υπηρεσίες φροντίδας υγείας.

Ο χρόνιος πόνος επηρεάζει την κινητικότητα του ατόμου και έχει επιπτώσεις στην ψυχολογική, στην κοινωνική και στην οικονομική κατάσταση του. Όλοι οι άνθρωποι σε κάποια στιγμή της ζωής τους έχουν βιώσει πόνο, όμως είναι πολύ δύσκολο

να περιγράψουν επαρκώς το πλήθος των συναισθημάτων που προκαλεί.

Ο χρόνιος πόνος συχνά είναι λιγότερο απειλητικός και οδυνηρός. Ο ανίατος, όμως, πόνος είναι ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα των ασθενών. Ακόμη και όταν δεν επηρεάζει την εξέλιξη και την πρόγνωση της νόσου πρέπει να λαμβάνεται υπόψη καθώς βιώνεται διαφορετικά από το κάθε άτομο. Ο πόνος συχνά υποδηλώνει άγχος. Ο φόβος του πόνου δεν επιδεινώνει μόνο τον πόνο αλλά μπορεί να αποδειχθεί χειρότερος και από τον ίδιο τον πόνο [67,68].

3.1.9 Ποιότητα ζωής ατόμων με χρόνια νοσήματα

Τις τελευταίες δεκαετίες οι χρόνιες ασθένειες έχουν αναδειχθεί ως η εντονότερη ανησυχία για τους ανθρώπους γενικές γραμμές οι χρόνιες ασθένειες είναι αργές στην εξέλιξη τους πολυδάπανες και απαιτούν μακροχρόνια ιατρική θεραπεία. έτσι οι άνθρωποι δεν επικεντρώνονται απλώς στο να ζουν περισσότερο , αλλά εστιάζουν στο να διατηρήσουν ή και να βελτιώσουν την ποιότητα της ζωή τους. Όλες οι χρόνιες ασθένειες έχουν την δυνατότητα να περιορίσουν την λειτουργική κατάσταση, την παραγωγικότητα και την ποιότητα ζωής των ανθρώπων που ασθενούν αλλά και αυτών που ζουν μαζί τους. Επιπλέον οι χρόνιες ασθένειες είναι μια σημαντική επιβάρυνση στην υγεία λόγω των ιατρικών εξόδων φροντίδας των ατόμων. Στις ΗΠΑ οι ετήσιες δαπάνες για τις χρόνιες ασθένειες αντιπροσωπεύουν το 75% των $2.000 δισεκατομμυρίων δολαρίων που αφορά στις της ετήσιες δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης. Οι ασθενείς με χρόνια νοσήματα έρχονται αντιμέτωποι με μακροχρόνιες θεραπείες και προκλήσεις, όπως η διατήρηση συναισθηματικής ισορροπίας και αυτοεκτίμησης, αυτοελέγχου, ενίσχυση των σχέσεων με την οικογένεια και τους φίλους και ο συμβιβασμός με ένα αβέβαιο μέλλον. Βασικό χαρακτηριστικό των χρόνιων νοσημάτων είναι οι διαγνωστικές ασάφειες, το κοινωνικό στίγμα, η ανικανότητα, η εξάρτηση και οι αλλαγές στον τρόπο ζωής [72]. Τις τελευταίες δεκαετίες έχει αυξηθεί το ενδιαφέρον των κοινωνιολόγων και των επαγγελματιών υγείας για τις επιπτώσεις των χρόνιων νοσημάτων στην ποιότητα ζωής. Πλέον και οι ίδιοι οι ασθενείς με χρόνιες και σοβαρές παθήσεις έχουν αρχίσει να ενδιαφέρονται όχι μόνο για τις πιθανότητες επιβίωσης αλλά και για την ποιότητα της ζωής τους [73-78].

Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι πρόκειται για ένα τόσο σοβαρό θέμα και το ενδιαφέρον των ίδιων των ασθενών είναι τεράστιο, πολύ λίγο έχει ερευνηθεί και ελάχιστες είναι οι πληροφορίες για την επίδραση της νόσου στην ποιότητα ζωής των ατόμων αυτών.

4. Σαρκοπενία και σύνδρομο ευπάθειας

4.1 Σύνδρομο ευπάθειας

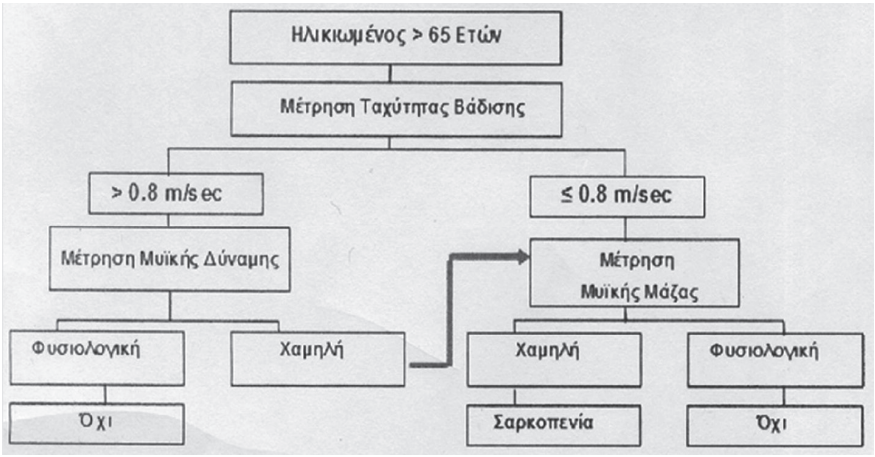
Ο όρος σύνδρομο ευπάθειας αναφέρεται στους περισσότερο ευάλωτους και αδύναμους ηλικιωμένους. Χαρακτηρίζεται ως φαινότυπος γήρανσης που συνοδεύεται από περιορισμένη φυσική δραστηριότητα, αδυναμία, απώλεια βάρους, εύκολη κόπωση, βραδύτητα, χαμηλή άμυνα και τελικά αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα [24].

Η απορρύθμιση του νευροενδοκρινικού και αμυντικού συστήματος με τη γήρανση καταλήγει σε ομάδα συγγενών παθήσεων. Σταδιακή και αθροιστική εξέλιξη των επιπτώσεών τους οδηγεί στην ευπάθεια. Συμβάλλουν η παρουσία άλλης νόσου, γενετικές, ψυχολογικές, κοινωνικές και περιβαλλοντικές παράμετροι. Η επιβαρυνόμενη σαρκοπενία συνιστά κεντρικό άξονα του συνδρόμου. Ενδέχεται καθαυτή ή συνεργικά με άλλες παθήσεις που εμπλέκονται (π.χ. οστεοπόρωση) να καταλήξει σε λειτουργικούς περιορισμούς. Καθώς η δύναμη φθίνει, ο ηλικιωμένος τείνει να επιστρατεύει ολοένα μεγαλύτερο μέρος του αποθέματος του για την πραγματοποίηση απλών καθηκόντων. Οι πιο αδύναμοι μπορεί να υπερβούν το υπάρχον αποθεματικό οδηγούμενοι σε καθήλωση, με σοβαρές ατομικές συνέπειες και υψηλό οικονομικό κόστος [25].

4.1.1 Η ελάττωση μυϊκής μάζας και δύναμης στους ηλικιωμένους

Η χαμηλή μυϊκή μάζα αποτελεί συχνό χαρακτηριστικό στη μεγάλη ηλικία. Απώλεια κάτω των 2SD (standard Deviation - σταθερές αποκλίσεις)έναντι της μέσης τιμής νεαρών ατόμων του ιδίου φύλου χαρακτηρίζει ποσοστό 5-15% στις ηλικιακές ομάδες 60 ως 70 ετών. Υψηλότερη συχνότητα απαντάται στους υπερήλικες άνω των 80 ετών. Οι γυναίκες προσβάλλονται περισσότερο από τους άνδρες, οι παχύσαρκοι έναντι των ομάδων φυσιολογικού δείκτη μάζας σώματος & οι Αφρικανοί συγκριτικά με τους Καυκάσιους. Η μεταβλητότητα ενισχύεται περαιτέρω όταν υιοθετούνται διαφορετικές μέθοδοι και αξιολογικά κριτήρια μέτρησης [14,79]. Η μέγιστη δύναμη αποκτά την κορυφαία τιμή της μεταξύ 2^{ης} και 3^{ης} δεκαετίας ζωής. Παρουσιάζει μικρή έκπτωση έως περίπου την 5^{η}-6^{η} δεκαετία και κατόπιν ακολουθεί φθίνουσα πορεία [80]. Χαρακτηριστικά η μυϊκή δύναμη των εκτεινόντων μυών του γόνατος μετρούμενη ισομετρικά ή ισοκινητικά σε χαμηλές ταχύτητες 60-120°/sec επι τις εκατό ανά δευτερόλεπτο μειομετρικής συστολής, ελαττώνεται με ρυθμό ~10-15% ανά δεκαετία μετά την ηλικία των 65 ετών.

Προοπτικές μελέτες αναδεικνύουν μεγαλύτερη απώλεια ανερχόμενη μεταξύ του 20 και 40% ανά δεκαετία, μετά την ηλικία των 70. Μετά τα 80, αρκετοί ηλικιωμένοι διατηρούν λιγότερο από το ήμισυ των τιμών νεότερων ατόμων. Ο ρυθμός ελάττωσης εξαρτάται από τη μετρούμενη μυϊκή ομάδα και μέθοδο μέτρησης, Σε γενικές γραμμές ανάλογες απώλειες έχουν καταγραφεί για τους κεντρικούς και περιφερικούς μυς των άκρων συμπεριλαμβανομένων των πελματιαίων και ραχιαίων καμπτήρων, των εκτεινόντων του γόνατος, των καμπτήρων του ισχίου, των καμπτήρων και εκτεινόντων του αγκώνα, όπως και για τη δύναμη γροθιάς του χεριού, τουλάχιστον για



Εικ. 2. Αλγόριθμος ανάδειξης ατόμων υψηλού κινδύνου για την παρουσία Σαρκοπενίας σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Ομάδα Εργασίας για την Σαρκοπενία στους ηλικιωμένους (EWGSOP).

τις στατικές και μειομετρικές συστολές [20]. Η μείωση δύναμης είναι αναλογικά μεγαλύτερη σε υψηλότερες ταχύτητες, ενώ η έκπτωση μυϊκής ισχύος και ταχύτητας συστολής κατά κανόνα υπερβαίνουν την απώλεια σε δύναμη. Ο ετήσιος ρυθμός απώλειας της μέγιστης ισχύος των εκτεινόντων του κάτω άκρου μετά τα 65 έτη ανέρχεται σε ποσοστό 3-4% σε υγιή άτομα [81]. Σε ανθρώπους προχωρημένης ηλικίας καθώς και τους περισσότερο ευπαθείς (frail) η ραγδαία απώλεια ισχύος συνιστά κυρίαρχη απειλή μείωσης της κινητικής ανεξαρτησίας. Συγκριτικά με τους άνδρες οι γυναίκες ξεκινούν από χαμηλότερη κορυφαία τιμή, είναι ασθενέστερες και τείνουν να ζουν περισσότερο. Συνεπώς απειλούνται περισσότερο από τις συνέπειες της σαρκοπενίας [82].

4.1.2 Απορύθμιση του ορμονικού ισοζύγιου

Μείωση των συγκεντρώσεων της αυξητικής ορμόνης (Growth Hormone (GH)) και του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα 1 (Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1)) σχετίζεται με ελαττωμένη σύνθεση των ισομερών της μυοσίνης και διαταραχές στον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων-δορυφόρων. Η ελάττωση των επιπέδων τεστοστερόνης και η μειούμενη βιοδιαθεσιμότητα της δρουν υπέρ της ελάττωσης του ρυθμού σύνθεσης μυϊκών πρωτεϊνών, του αριθμού και της δραστικότητας των κυττάρων-δορυφόρων. Επικουρικά δρα η ελάττωση της δεϋδροεπιανδροστερόνης (Dehydroepiandrosterone (DHEA)) [83]. Η εκλεκτική συμμετοχή της ινσουλίνης στη σύνθεση μιτοχονδριακών πρωτεϊνών πιθανώς ελαττώνεται. Η αύξηση του ολικού σωματικού λίπους στη μέση ηλικία αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και περιορίζει την αναβολική της δράση, προδιαθέτοντας στην εγκατάσταση σαρκοπενίας [17]. Η βιταμίνη D έχει γενωμικές και μη γενωμικές επιδράσεις στον μυϊκό ιστό. Η υπό-βιταμίνωση D συνεπάγεται χαρακτηριστική μυοπάθεια, κεντρομελική, εκλεκτικής απώλειας μυϊκών ινών τύπου I Ια. Συσχέτιση παρατηρείται μεταξύ χαμηλών συγκεντρώσεων βιταμίνης D ορού και μείωσης της μυϊκής μάζας ή δύναμης. Πολυμορφισμοί του υποδοχέα της βιταμίνης D (Vitamin D Receptor (VDR)) σχετίζονται με αυξημένο σωματικό λίπος και χαμηλή μυϊκή δύναμη στους υπερήλικες. Η υποβιταμίνωση D επιδρά άμεσα ελαττώνοντας το μυϊκό αναβολισμό και έμμεσα μέσω της ελαττωμένης έκκρισης ινσουλίνης. Η αύξηση της παραθορμόνης επηρεάζει το μυϊκό μεταβολισμό αντισταθμιστικά προς την υποβιταμίνωση D. Ως ανεξάρτητος παράγων επιδρά τοπικά παρεμποδίζοντας τους μηχανισμούς απελευθέρωσης ιόντων ασβεστίου. Συστηματικά προάγει τη δράση κυτοκινών που εμπλέκονται [84].

4.1.3 Αύξηση του μυϊκού καταβολισμού - δράση των κυτοκινών

Η απορύθμιση του αμυντικού ισοζυγίου που συνοδεύει τη φυσιολογική γήρανση διαφέρει από την εντονότερη παραγωγή κυτοκινών που παρατηρείται στους ηλικιωμένους με χρόνιες παθήσεις και την επιθετική υπερπαραγωγή της οξείας φλεγμονής. Πρόκειται για ήπια αύξηση που πραγματοποιείται αργά σε εύρος δεκαετιών. Οι κυτοκίνες παράγονται αντισταθμιστικά προς την αποδρομή των στεροειδών του φύλου, την εμμηνόπαυση και τη μείωση του IGF-1 επιταχύνοντας το μυϊκό καταβολισμό. Η αύξηση του σωματικού λίπους στη μέση ηλικία συνεπιδρά προς αυτή την κατεύθυνση. Ορισμένες κυτοκίνες δρουν τοπικά ή συστηματικά ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινητοποίησης πρωτεολυτικών διεργασιών. Στους ηλικιωμένους υψηλές συγκεντρώσεις φλεγμονωδών δεικτών και κυτοκινών (π.χ. CRP, IL-1, IL-6, TNFa), συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο σαρκοπενίας, κινητικών δυσχερειών και θανάτου [85].

4.2 Σαρκοπενία - παχυσαρκία

Η ταυτόχρονη παρουσία σαρκοπενίας και παχυσαρκίας συνδέεται με μεγαλύτερο βαθμό κινητι-

κής δυσλειτουργίας, υψηλότερο κίνδυνο πτώσεων, συνοσηρότητας και θανάτου έναντι της απώλειας μυϊκού ιστού που δε συνοδεύεται από αύξηση του ολικού σωματικού λίπους. Φαίνεται ακόμα ότι η παρουσία λιπώδους ιστού ενδομυϊκά ελαττώνει τη μυϊκή δύναμη και παρεμβαίνει αρνητικά στο μεταβολισμό και τη φυσιολογική σηματοδότηση της μυϊκής συστολής [14]. Στους υπέρβαρους και παχύσαρκους ηλικιωμένους το αυξημένο κοιλιακό λίπος σχετίζεται στενά με τις φλεγμονώδεις διεργασίες που προάγουν δυσανάλογα τη λύση μυοινιδιακών πρωτεϊνών, ενώ προδιαθέτει περαιτέρω στην ανάπτυξη μεταβολικών διαταραχών [86]. Ωστόσο, η αύξηση σωματικού βάρους στη μέση ηλικία συμπίπτει με αυξημένη παραγωγή λεπτίνης από το λιπώδη ιστό. Το φαινόμενο σε συνδυασμό με την έκλυση άλλων νευροδιαβιβαστών και φλεγμονωδών παραγόντων, με σπουδαιότερο τον παράγοντα νέκρωσης του όγκου α (Tumor Necrosis Factor α (TNFa)), συμβάλλει στην ανάπτυξη γεροντικής ανορεξίας. Αυτή προδιαθέτει σε σαρκοπενία με χαμηλή αναλογία σωματικού λίπους. Η αναλογία λεπτίνης/ σωματικού λίπους θεωρείται παράμετρος κλειδί για την εξέλιξη της σαρκοπενίας προς τη μια ή την άλλη κατεύθυνση [15].

4.2.1 Σαρκοπενία και οστεοπόρωση

Σαρκοπενία, η μείωση τις μυϊκής μάζας και της μυϊκής λειτουργίας θεωρείται ένα από τα χαρακτηρίστηκα των ηλικιωμένων. Πολλές απόψεις θεωρούν την σαρκοπενία από μόνη της μια νόσο που οφείλεται σε ιατρικούς, περιβαλλοντολογικούς παράγοντες καθώς και παράγοντες συμπεριφοράς που χαρακτηρίζουν τα άτομα μεγάλης ηλικίας. Επίσης η απώλεια οστίτη οστού είναι γνωστό ότι οφείλεται σε αρκετούς παθογενετικούς παράγοντες. Το σκελετικό και το μυϊκό σύστημα είναι άρρηκτα δεμένο, οι ισχυρές μυϊκές ασκήσεις δυναμώνουν τα οστά και η έλλειψη μυϊκών ινών ικανών να οδηγήσουν στην γένεση νέου οστικού ιστού οδηγεί σε οστεοπόρωση. Δεν προκαλεί λοιπόν εντύπωση ότι η σαρκοπενία οδηγεί σε οστεοπόρωση ή το αντίθετο!

Η μυϊκή αδυναμία οδηγεί σε φόβο πτώσεων, περιορισμένη κινητικότητα, απώλεια αυτονομίας και μείωση προσδόκιμου ζωής.

Αυξανόμενες ενδείξεις δείχνουν ότι η σαρκοπενία και η οστεοπόρωση έχουν κοινή πορεία, καθώς μοιράζονται την ευαισθησία τους στη μειωμένη έκκριση της αναβολικής ορμόνης, στην αυξημένη έκκριση της κυτοκίνες που έχει φλεγμονώδη δράση και ,στα αναβολικά ή καταβόλικα μόρια που απελευθερώνονται από τους σκελετικούς μυς ή από τα κύτταρα των οστών και τελικά οδηγούνται σε μειωμένη σωματική δραστηριότητα. Βασικές είναι οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής των ηλικιωμένων που σχετίζονται με την άσκηση και τον τρόπο διατροφής, όπως τα επαρκή επίπεδα βιταμίνης D, που έχουν σημαντικό ρολό τόσο στο χτίσιμο των μυών όσο και στην οστεογένεση, που παρέχονται με τρόπο χωρίς κόστος (έκθεση του άτομου στον ήλιο), κατάλληλη διατροφή για την ηλικία καθώς και άσκηση προσαρμοσμένη στην ηλικία και στους περιβαλλοντολογικούς παράγοντες.



Εικ. 3. Ηλικιωμένη γυναίκα με μεγάλη απώλεια σωματικού βάρους, μυϊκού ιστού και λίπους συνέπεια σοβαρής γεροντικής ανορεξίας. Χαρακτηριστική είναι η ατροφία των μυών των κάτω. *(Προσωπικό αρχείο).*

4.2.2 Γεροντική ανορεξία

Η γεροντική ανορεξία αποτελεί με βεβαιότητα ένα νευροενδοκρινές φαινόμενο. Η γεροντική ανορεξία εξαρτάται, όμως, από ποικίλους παράγοντες σχετιζόμενους με τη γήρανση (π.χ. ελαττωμένη γευστική και οσφρητική οξύτητα, πρόωρο αίσθημα κορεσμού), την ύπαρξη άλλης νόσου (π.χ. υποβολή σε περιοριστικές δίαιτες, δυσφαγία πολυφαρμακία), αλλά και ψυχολογικούς παράγοντες όπως η κατάθλιψη, καθώς και κοινωνικούς όπως η φτώχεια, η απομόνωση κ.λπ., συνιστώσες που έχουν ως κατάληξη την ελαττωμένη πρόσληψη τροφής.

Η γεροντική ανορεξία συνεπάγεται συνολική μείωση της προσλαμβανόμενης ενέργειας, πρωτεϊνών και θρεπτικών συστατικών και υπό αυτή την έννοια προδιαθέτει στη μείωση της μυϊκής μάζας. Η γεροντική ανορεξία στην ακραία της μορφή ενδέχεται να καταλήξει σε μεγάλη απώλεια σωματικού βάρους, μυϊκού ιστού και λίπους, αλλά και σε σύνδρομο ευπάθειας. Υπό την επήρεια στρεσογόνων παραγόντων μπορεί να εκτρέψει τη σαρκοπενία σε καχεξία χαρακτηριζόμενη από επιθετικό υπερκαταβολισμό [87,88].

Σε έρευνα που έγινε σε 120 ηλικιωμένων ατόμων που ήταν μέλη των Κέντρων Ανοικτής Προστασίας Ηλικιωμένων (ΚΑΠΗ) του Δημοτικού Διαμερίσματος Αττικής με δείγμα 120 Assessment (MNA) παρατηρήθηκε ότι το 58,3% των ατόμων βρέθηκε σε καλή κατάσταση θρέψης, ενώ το 35.8% βρισκόταν σε κίνδυνο υποσιτισμού και το 5.8% σε κατάσταση υποσιτισμού. Ο δείκτης θρέψης βρέθηκε ότι σχετίζεται με την ηλικία, την οικονομική και οικογενειακή κατάσταση, το μορφωτικό επίπεδο και την συγκατοίκηση.

Η τρίτη ηλικία έχει αποκτήσει ιδιαίτερη σημασία

Πίν. 1. Δείκτης θρέψης (Δ.Θ.) σε σχέση με την οικονομική κατάσταση των ηλικιωμένων στα ΚΑΠΗ.

ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ	ΜΕΣΟΣ Δ.Θ.	ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	$X^{2(TIMHp)}$
ΚΑΚΗ	21.5	3.99	
ΜΕΤΡΙΑ	23.8	2.90	12.29 (0.01)
ΚΑΛΗ	25.75	2.26	
ΣΥΝΟΛΟ	23.35	3.42	

για τη δημογραφία όλων των χωρών του δυτικού κόσμου, εξαιτίας της συνεχιζόμενης γήρανσης του πληθυσμού.

Οι γεροντολόγοι αντιμετωπίζουν τη γήρανση ως μια σειρά αλλαγών που συμβαίνει σε τέσσερα επίπεδα στο βιολογικό, στο χρονολογικό, στο ψυχολογικό και στο κοινωνικό επίπεδο. Οι εν λόγω αλλαγές μπορούν να επηρεαστούν από γεγονότα ζωής όπως ασθένειες γενετικούς και κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες που αλλάζουν και από τον τρόπο ζωής του ηλικιωμένου.

Επίσης σημαντική είναι η μεταβολή που παρατηρείται στη σύσταση του σώματος με την αύξηση της ηλικίας. Η γήρανση συνοδεύεται από μείωση κατά 2-3% της άλιπης μάζας σώματος, από αύξηση και αναδιανομή του σωματικού λίπους καθώς και από μείωση του σωματικού νερού.

Η απώλεια μάζας και δύναμης λόγω ηλικίας, κατάσταση γνωστή και ως σαρκοπενία, οδηγεί σε παράλληλη μείωση του βασικού μεταβολικού ρυθμού κατά 15-20%, καθώς και των ενεργειακών απαιτήσεων των ηλικιωμένων ατόμων [2].

Ο υποσιτισμός είναι ένα συχνό και σοβαρό πρόβλημα για τους ηλικιωμένους ανθρώπους. Ως υποσιτισμός ορίζεται η ελαττωματική ή ανεπαρκής διατροφική κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από ανεπαρκή πρόσληψη τροφής, έλλειψη όρεξης, απώλεια μυϊκής μάζας και κατά συνέπεια η απώλεια σωματικού βάρους (Εικόνα 3). Υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στη διατροφική κατάσταση των ηλικιωμένων και την ποιότητα ζωής , τη νοσηρότητα και την θνησιμότητα. Πρόκειται για μια συσχέτιση που αποδίδεται στην πτωχή διατροφική κατάσταση των ηλικιωμένων και στις συνέπειες του υποσιτισμού.

Ωστόσο η επιλογή των τροφίμων είναι αποτέλεσμα της επίδρασης και άλλων παραγόντων. Έκτος από τους βιολογικούς και του ψυχολογικούς παράγοντες, πολλοί κοινωνικο-οικονομική και κοινωνικοπολιτισμικοί παράγοντες επιδρούν στην διατροφική συμπεριφορά των ηλικιωμένων.

Από όλα τα τρόφιμα τα όποια είναι διαθέσιμα, ο κάθε άνθρωπος επιλεγεί ορισμένα για το διαιτολόγιο του υπό την επίδραση διαφόρων οικονομικών(θρησκευτικών, πολιτισμικών και κοινωνικο-ψυχολογικών παραμέτρων.

Όπως φαίνεται και στον Πίνακα 1, τα άτομα με καλύτερη οικονομική κατάσταση εμφανίζουν αυξημένο μέσο δείκτη θρέψης .Τα ηλικιωμένα άτομα σε κακή οικονομική κατάσταση συχνά δεν έχουν την δυνατότητα να δαπανούν τα χρήματα που απαιτούνται για να έχουν την απαιτούμενη υγιεινή και ισορροπημένη διατροφή ενώ παρουσιάζονται και δυσκολίες στην μετακίνηση τους στα καταστήματα τροφίμων.

Η είσοδος του άτομου στην συνταξιοδότηση μετά το τέλος της επαγγελματικής του σταδιοδρομίας σηματοδότη πολλές αλλαγές στο οικονομικό του προγραμματισμό καθώς η σύνταξη είναι χαμηλότερη από το μισθό. Συνέπεια αυτού είναι η αποφυγή αγοράς ακριβών ή ποιοτικών τροφίμων. Τα οικονομικά προβλήματα που αντιμετωπίζουν τα ηλικιωμένα άτομα βρίσκονται στο επίκεντρο της ζωής τους και συνδέονται άμεσα με τους τομείς της υγείας και της κοινωνικής ευημερίας. Συμπερασματικά για την βελτίωση της διατροφής των ηλικιωμένων στην κοινότητα απαιτείτε η εφαρμογή προγραμμάτων με στόχο τη διατροφική αγωγή, τη διατροφική συμβουλευτική μέσα από ομαδικές και ατομικές συνεδρίες καθώς και η παροχή σκευασμάτων διατροφής μετά από συνεννόηση με τον θεράποντα γιατρό, την παροχή βοήθειας από κοινωνικούς λειτουργούς και νοσηλευτές για την αγορά τροφίμων και την παροχή θρεπτικών γευμάτων σε άτομα με χαμηλό εισόδημα και μοναχικά.

4.2.3 Η έλλειψη μυϊκής επιβάρυνσης ως γενετική προδιάθεση

Η ελάττωση μυϊκής μάζας αποτελεί αναπόφευκτα επακόλουθα της γήρανσης. Ωστόσο η άσκηση εφόρου ζωής μπορεί να εξασφάλισε ηπιότερο ρυθμό ελάττωσης. Αντίθετα, η αδράνεια και η έλλειψη μυϊκής επιβάρυνσης μέσα από την άσκηση οδηγούν σε μεγαλύτερη πτώση δύναμης. Έτσι, η φυσική δραστηριότητα ελαττώνεται με τη γήρανση συνεπεία φυσιολογικών, ψυχολογικών και κοινωνικών περιορισμών.

4.2.4 Αντιμετώπιση της σαρκοπενίας μέσω της άσκησης μυϊκής ενδυνάμωσης

Η άσκηση ενδυνάμωσης προοδευτικής επιβάρυνσης μέσω της άσκησης μυϊκής ενδυνάμωσης συνιστά τη βασική στρατηγική αντιμετώπισης της σαρκοπενίας. Υπερτροφία αναπτύσσεται όταν οι μύες φορτίζονται με επιβαρύνσεις μεγαλύτερες από εκείνες που συνήθως αντιμετωπίζουν και εφόσον η προπόνηση έχει κατάλληλη ένταση, διάρκεια και συχνότητα. Οι πρώιμες μεταβολές της δύναμης οφείλονται κυρίως σε νευρογενείς προσαρμογές. Στους ηλικιωμένους αρκούν μέτριες επιβαρύνσεις (40-60%). Ακόμα η άσκηση είναι συνδεδεμένη με τη δραστηριότητα και την ταχύτητα εκτέλεσης.

Φαίνεται ότι η άσκηση επιβάρυνσης μεμονωμένων μυών με αυξημένες απαιτήσεις στην δυναμική ισορροπία δε βελτιώνει αρκετά αποτελεσματικά τις κινητικές αντιδράσεις ή τους ελιγμούς αυτών.

Ασκήσεις επιβάρυνσης μεμονωμένων μυών είναι οι ασκήσεις όπου τα φορτία «μοιράζονται» σε όλες τις αρθρώσεις του κάτω άκρου καθώς προσομοιώνουν λειτουργικές δραστηριότητες και μπορούν να αποτελέσουν μορφές εκπαίδευσης δύναμης στοχευμένες στη βελτίωση κινητικών δεξιοτήτων. Πρέπει να συνυπολογίζονται όλοι οι παράγοντες που μετέχουν στον τελικό βαθμό δυσκολίας, όπως:

– Οι βλάβες, οι λειτουργικοί περιορισμοί ή οι ανικανότητες.
– Η ψυχολογική κατάσταση, όπως η προσαρμογή του ασθενή στο πρόβλημα, το κίνητρο και η προσωπικότητα, όπως επίσης η ικανότητα κατανόησης και μάθησης.
– Η κοινωνικοοικονομική υποστήριξη.
– Η οικιακή ή άλλου είδους φροντίδα.
– Το φυσικό και συναισθηματικό περιβάλλον, η οικογενειακή αντίδραση, η συνεργασία και οι υπευθυνότητες.

4.2.5 Άλλα μέσα αντιμετώπισης

Για την αντιμετώπιση της σαρκοπενίας συνδυαστικά με την μυϊκή άσκηση θα πρέπει να γίνεται και διατροφικός έλεγχος. Η αναστροφή της ανορεξίας βασίζεται στην εξισορρόπηση του διαιτολογίου με έμφαση στην πρόσληψη πρωτεϊνών υψηλής θερμιδικής αξίας και άλλων υποκείμενων αιτίων, ειδικά της κατάθλιψης. Επιβαρυντικός παράγοντας στην απώλεια βάρους παχύσαρκων σαρκοπενικών είναι και η ανεπάρκεια βιταμίνης D (Vitamin D) που συναντάται σε ευπαθείς υπερήλικες που διαβιούν σε ιδρύματα. Συνολικά η ανάδειξη των πλέον πρόσφορων θεραπευτικών σχημάτων για την αντιμετώπιση της σαρκοπενίας, ειδικά στους περισσότερο ευπαθείς, προϋποθέτει συστηματική διερεύνηση των ωφελειών στοχευμένων θεραπευτικών συνδυασμών σε βάθος χρόνου.

5. Μακροσκοπικές επιπτώσεις σαρκοπενίας

5.1 Αύξηση γήρανσης πληθυσμού και ποιότητας ζωής

Σύμφωνα με στοιχεία της Eurostat αλλά και εθνικών στατιστικών υπηρεσιών, το 17,2% περίπου του πληθυσμού της Ευρώπης των 27 είναι ηλικίας άνω των 65 ετών.

Ο γηράσκων πληθυσμός της Ευρώπης θα συνεχίσει να αυξάνεται και προβλέπεται ότι θα φτάσει σε επίπεδα που δεν έχει γνωρίσει έως σήμερα η ανθρωπότητα. Το γεγονός αυτό αποτελεί σημαντικό πρόβλημα αναφορικά με τις δυνατότητες των κοινωνιών και των χωρών να χρηματοδοτήσουν την καταβολή συντάξεων αλλά και με την εύρεση χρηματικών πόρων για την κατάληψη των δαπανών του συστήματος υγείας. Υπάρχει έμμεση οικονομική επίπτωση στο επιχειρηματικό πνεύμα , την αποφασιστικότητα και στην εισαγωγή καινούργιων καινοτομιών και επενδύσεων με αποτέλεσμα την χαμηλή ανταγωνιστικότητα και την παραγωγικότητα με τελική επίπτωση την επιβράδυνση της οικονομικής ανάπτυξης.

Οι συνέπειες των δημογραφικών εξελίξεων είναι αρνητικές για τα οικονομικά του συστήματος κοινωνικής προστασίας αφού μειώνονται τα έσοδα ενώ αυξάνονται οι δαπάνες για την πληρωμή συντάξεων και ασθένειας , ενός συνεχώς διογκούμενου αριθμού συνταξιούχων συμβάλλοντας έτσι στη δημιουργία ή στην επιδείνωση των ελλειμμάτων με αποτέλεσμα να τίθεται σε κίνδυνο η οικονομική και κοινωνική ισορροπία των συστημάτων κοινωνικής προστασίας.

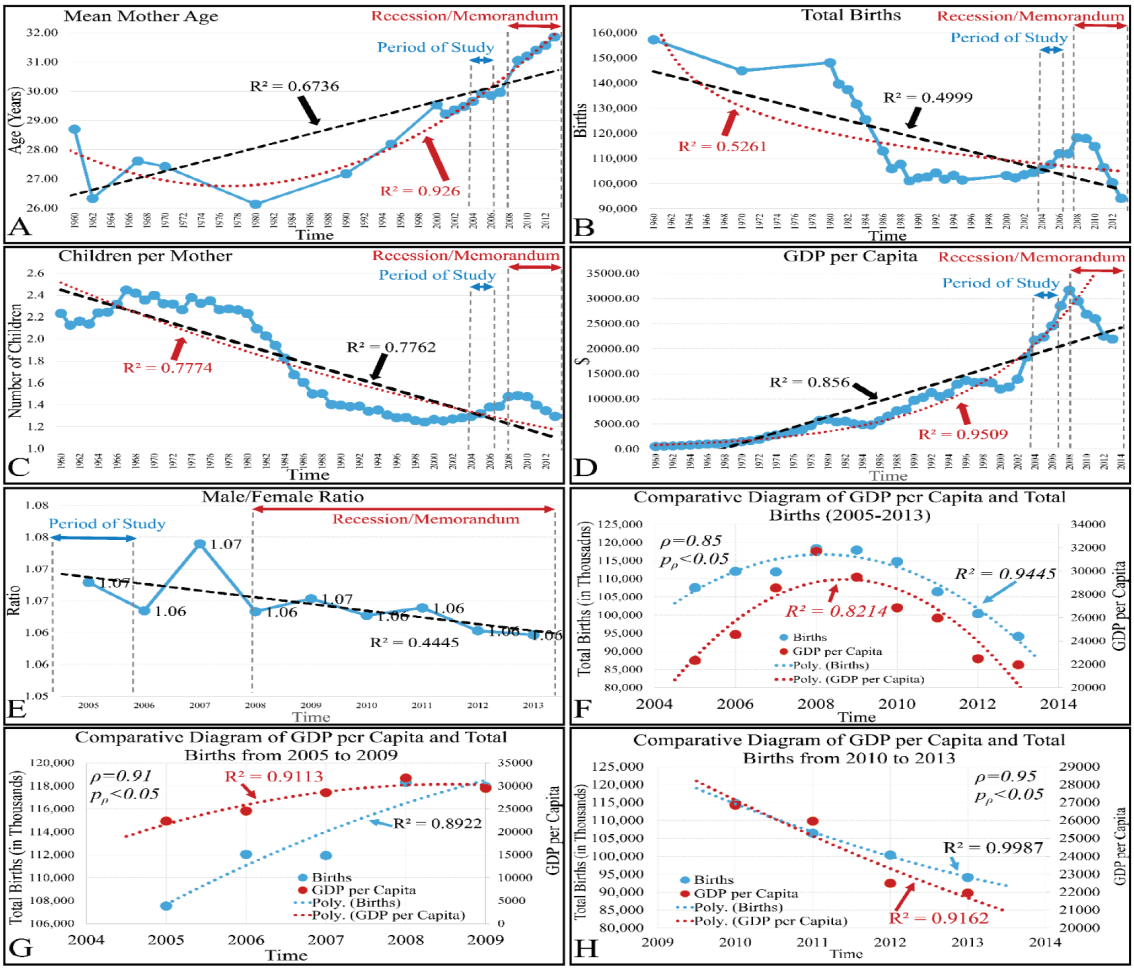
Ταυτόχρονα, γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι το γενικότερο επίπεδο υγείας των Ευρωπαίων είναι σχετικά καλό, με το μεγαλύτερο ποσοστό των ηλικιωμένων άνω των 50 ετών και τουλάχιστον έως τα 80 να μπορούν να ζουν εύπορα αλλά και σχετικά ποιοτικά. Τα δεδομένα αυτά μπορούν να τεκμηριώσουν μία πιθανή αλλαγή στην πολιτική των Ευρωπαϊκών χωρών με σκοπό την ένταξη μεγάλου μέρους των ηλικιωμένων στο ενεργό δυναμικό των χωρών ώστε να μην αποτελούν παθητικό μέρος του πληθυσμού, όταν κάτι τέτοιο δεν κρίνεται απαραίτητο. Παράλληλα, αποδεικνύεται ότι το επίπεδο υγείας και ευζωίας των ηλικιωμένων μπορεί ναι μεν να επηρεάζεται από διάφορους κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες (ηλικία, εκπαίδευση, χώρα, κ.λπ.) αλλά δεν μπορεί να εξηγηθεί από μέρος αυτών των παραγόντων.

Η προστασία και η φροντίδα των ηλικιωμένων αποτελούσε ανέκαθεν ένα μείζον ζήτημα όλων των κοινωνιών. Η αντιμετώπιση των ηλικιωμένων παρ' όλα αυτά, ενώ ο πληθυσμός γηράσκει, καθώς και οι πολιτικές που εφαρμόζουν οι διάφορες χώρες στην Ευρώπη αλλά και σε άλλες ηπείρους, ελάχιστα έχει αλλάξει ή βελτιωθεί. Γνωστή και με ευρεία χρήση είναι η πολιτική προστασίας, ιδιαίτερων προνομίων και παροχών προς τους ηλικιωμένους. Επίσης βασική πολιτική αποτελεί η ολοένα αυξανόμενη επιβολή φόρων και κρατήσεων προς τους νεότερους ώστε να είναι δυνατή η κάλυψη των επίσης αυξανόμενων αναγκών για τις δαπάνες υγείας.

5.2 Αύξηση της γήρανσης του πληθυσμού και σαρκοπενία

Γενικά αποδεκτό είναι το γεγονός ότι ο πληθυσμός της Ευρώπης αυξάνει. Ο πληθυσμός της Ευρώπης αυξάνει με ταχείς ρυθμούς τα τελευταία χρόνια και σύμφωνα με τα στοιχεία και τη βιβλιογραφία θα συνεχίσει να αυξάνει [89]. Η γενικότερη αύξηση του πληθυσμού στην Ευρώπη οφείλεται κυρίως σε δύο λόγους. Ο πρώτος είναι η φυσική αύξηση που συντελείται (γεννήσεις μείον θάνατοι) και ο δεύτερος είναι η συνολική καθαρή μετανάστευση (διεθνής και εσωτερική μετανάστευση). Ουσιαστικό ρόλο παρ' όλα αυτά, φαίνεται να διαδραματίσει η μετανάστευση η οποία επηρεάζει σε μεγαλύτερο βαθμό την αύξηση του πληθυσμού στην Ευρώπη έως και το 2030 [90,91].

Η πληθυσμιακή αυτή αύξηση εμπεριέχει στοιχεία όπως τη γήρανση του πληθυσμού. Η γήρανση του πληθυσμού σε τοπικό, περιφερειακό αλλά και παγκόσμιο επίπεδο έχει απασχολήσει και συνεχίζει να απο-



Εικ. 4. Παρουσιάζονται οι ακόλουθες μεταβλητές με στοιχεία των δημογραφικών και οικονομικών στατιστικών. Η μέση ηλικία της μητέρας είναι η ηλικία της κατά την στιγμή της γέννησης του πρώτου της παιδιού. Γραμμική (μαύρη διεκεκομμένη) και το πολυώνυμο (κοκκινη διεκεκομμένη γραμμή) εχουν παλινδρομήσεις που εχουν διεξαχθεί προκειμένου να διερευνηθεί το μοτίβο της δυναμικής (A) και οι συνολικές γεννήσεις σε απόλυτο αριθμο (S) καθώς και ο αριθμός γονιμότητας που εκφράζεται ως παιδιά ανά μητέρα.

τελεί αντικείμενο μελέτης πολλών επιστημών, ιδιαίτερα των οικονομικών, κοινωνικών και πολιτικών, που μέσω της συγκέντρωσης, μελέτης και ανάλυσης δημογραφικών στοιχείων, πολλές φορές επιδιώκουν την εύρεση τρόπων βελτίωσης της ποιότητας ζωής των ανθρώπων. Οι κυριότεροι λόγοι που οδηγούν στη γήρανση του πληθυσμού είναι δύο

- οι χαμηλοί ρυθμοί τεκνοποίησης ή η υπογεννητικότητα και
- το αυξανόμενο προσδόκιμο όριο ζωής.

Σύμφωνα με τα στοιχεία που δημοσιεύει η Eurostat (2011b) ο πληθυσμός της Ευρώπης των 27 για το 2009 είχε την ακόλουθη διάρθρωση:

- 15.6% του πληθυσμού αποτελείται από νέους ηλικίας από 0 έως 14ετών.
- 67.1% του πληθυσμού αποτελείται από άτομα που κυμαίνονται ηλικιακά από 15 έως 64. Οι ηλικίες αυτές ανήκουν, σύμφωνα με την Eurostat, ηλικιακά στην ομάδα των ατόμων που θεωρητικά εργάζονται.
- 17.2% του πληθυσμού είναι 65 ετών και άνω.

Επιπλέον, μεταξύ των κρατών μελών της Ευρωπαϊκής Ένωσης το υψηλότερο ποσοστό νέων καταγράφεται στην Ιρλανδία (20.9%) ενώ το χαμηλότερο στην Γερμανία (13.6%). Αντιστρόφως, τα πρωτεία στους ηλικιωμένους, άνω των 65 ετών, κατέχει η Γερμανία (20.4%) ενώ στην Ιρλανδία καταγράφεται το χαμηλότερο ποσοστό ηλικιωμένων (11.0%) μεταξύ των ευρωπαϊκών χωρών.

Στη πληθυσμιακή εξέλιξη στην Ευρώπη με βάση την ηλικία και το φύλο (Πίνακας 2) συγκρίνοντας την ηλικιακή διάρθρωση του πληθυσμού κατά το 1990 και το 2009. Παρατηρείται ότι υπάρχει μία τάση αύξησης του ποσοστού των ηλικιωμένων με ταυτόχρονη μείωση του ποσοστού των νέων. Σύμφωνα με διαπιστώσεις και προβλέψεις της Eurostat (2011b) αλλά και του ερευνητικού κέντρου Έρευνα για την

Διάρθρωση Πληθυσμού Ευρώπης						
Ηλικιακό Εύρος	0-14 Έτη Ζωής		15-16 Έτη Ζωής		Άνω των 65 Έτη Ζωής	
Έτος	1990	2009	1990	2009	1990	2009
EU-27	19,5	15,6	66,7	67,1	13,7	17,2
Βέλγιο	18,1	16,9	67,1	66,1	14,8	17,1
Βουλγαρία	20,5	13,4	66,5	69,2	13,0	17,4
Τσεχία	21,7	14,1	65,8	71,0	12,5	14,9
Δανία	17,1	18,3	67,3	65,8	15,6	15,9
Γερμανία	16,0	13,6	69,2	66,0	14,9	20,4
Εσθονία	22,3	14,9	66,1	67,9	11,6	17,1
Ιρλανδία	27,4	20,9	61,3	68,0	11,4	11,0
Ελλάδα	19,5	14,3	66,8	67,0	13,7	18,7
Ισπανία	20,2	14,8	-*66,3	68,6	13,4	16,6
Γαλλία	20,1	18,3	1 | 65,9	65,0	13,9	16,7
Ιταλία	16,8	14,1	68,5	65,8	14,7	20,1
Κύπρος	26,0	17,1	63,1	70,1	10,8	12,7
Λετονία	21,4	13,7	66,7	69,0	i 11,8	17,3
Λιθουανία	22,6	15,1	66,6	68,9	10,8	16,0
Λουξεμβούργο	17,2	18,0	69,4	68,1	13,4	14,0
Ουγγαρία	20,5	14,9	66,2	>^68,8	13,2	16,4
Μάλτα	23,6	15,9	66,0	70,1	10,4	14,1
Ολλανδία	18,2	17,7	69,0	> 67,3	12,8	15,0
Αυστρία	17,5	15,1	67,6	67,5	14,9	17,4
Πολωνία	25,3	15,3	64,8	71,2	10,0	13,5
Πορτογαλία	20,8	15,3	66,0	67,1	13,2	17,6
Ρουμανία	23,7	15,2	66,0	69,9	10,3	14,9
Σλοβενία	20,9	14,0	68,5	69,6	10,6	16,4
Σλοβακία	25,5	15,4	64,3	72,5	10,3	12,1
Φινλανδία	19,3	16,7	67,4	66,5	13,3	16,7
Σουηδία	17,8	16,7	64,4	65,6	17,8	17,8
Ηνωμένο Βασίλειο	19,0	17,6	65,3	66,3	15,7	16,1
Ισλανδία	25,0	20,8	64,4	67,5	10,6	11,6
Λιχτενστάιν	; 19,4	16,4	65,3	70,7	10,0	12,9
Νορβηγία	'-->18,9	19,0	64,4	66,3	16,3	14,7
Ελβετία	. 17,0	15,3	70,6	68,1	14,6	16,6
Κροατία		15,4	64,8	67,3		17,3
Σκόπια		18,1	68,4	70,4		11,5

Πίν. 2. Διάρθρωση πληθυσμού της Ευρώπης σε τρεις ηλικιακές ομάδες[3].

Υγεία, τη Γήρανση και τη Συνταξιοδότηση στην Ευρώπη [92] το ποσοστό των ηλικιωμένων θα συνεχίσει να αυξάνεται έναντι των άλλων ηλικιακών ομάδων και μάλιστα θα ανέλθει σε επίπεδα που δεν έχει γνωρίσει μέχρι σήμερα η ανθρωπότητα.

Πιο αναλυτικά μετά από εργασίες της Ευρωπαϊκής Στατιστικής Υπηρεσίας παρουσιάζεται ένα συγκλητικό σενάριο το οποίο προβλέπει ότι ο πληθυσμός της Ευρώπης των 27 θα αυξάνει και από τα 495,4 εκατομμύρια που ήταν το 2008 θα φτάσει τα 520,7 εκατ. το 2035 και από κει και πέρα, θα μειωθεί ελάχιστα στα 505,7 εκατ. μέχρι το 2060 [90]. Όπως χαρακτηριστικά διαφαίνεται , το ποσοστό του πληθυσμού που ξεπερνά τα 65 έτη θα αυξηθεί από 17.1% σε 30% του συνολικού πληθυσμού. Η Ευρώπη δηλαδή θα γίνει γηραιότερη, με τη μέση ηλικία του πληθυσμού να ανέρχεται από τα 40.4 έτη το 2008 στα 47.9 έτη το έτος 2060.

Σημειώνεται βέβαια ότι η πλειοψηφία των Ευρωπαίων πολιτών είναι σε θέση αυτή τη στιγμή να συμμετέχουν ενεργά στα κοινά, απολαμβάνοντας το αγαθό της ζωής και της συμμετοχικότητας, ακόμη κι όταν αυτά αφορούν σε άτομα μεγάλης ηλικίας, πριν ή μετά την ηλικία των 65 ετών (Commission of the European Communities, 2009). Στο αντίθετο άκρο όμως, η γήρανση του πληθυσμού παραμένει, και σε συνδυασμό με την υπογεννητικότητα, θέτουν σοβαρούς οικονομικούς περιορισμούς και κοινωνικές προκλήσεις.

Οι αλλαγές που συνδέονται με τη γήρανση του πληθυσμού θα έχουν αντίκτυπο:

- Στις συντάξεις
- Στη μακροχρόνια υγειονομική περίθαλψη
- Στην εκπαίδευση

[3] *http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/health/public_health/data_public_healtEurostat2011a*

• Στα επιδόματα ανεργίας
• Στις διάφορες συζητήσεις πολίτικης σε επίπεδο Ε.Ε.

Το συμπέρασμα στο οποίο καταλήγει η Ευρωπαϊκή Επιτροπή είναι ότι θεσμικές και πολιτικές αλλαγές είναι απαραίτητο να ισχύσουν ώστε να αποφευχθούν μελλοντικές συγκρούσεις που θα προέλθουν από την αλλαγή της διάρθρωσης των κοινωνιών, η οποία αλλαγή, θα δημιουργήσει αυξημένες ανάγκες από στις επερχόμενες γενεές. Αυτές οι τάσεις επηρεάζουν σημαντικά την δυνατότητα για ανάπτυξη των χωρών ασκώντας πιέσεις ως προς την αύξηση των δημοσίων δαπανών, όχι μόνο στους τομείς των συντάξεων και της υγείας αλλά και της υποδομής των πόλεων, της ενέργειας, της στέγασης και της εκπαίδευσης. Η οικονομική κρίση την οποία επίσης βιώνει η Ευρώπη καθιστά το πρόβλημα της γήρανσης του πληθυσμού εντονότερο.

5.3 Αύξηση της γήρανσης του πληθυσμού και επιβάρυνση δημόσιων φορέων

Με δεδομένες τις επιπτώσεις της γήρανσης του πληθυσμού, όπως αυτές διατυπώθηκαν στα προηγούμενα, θεωρείται ότι αυτές θα επηρεάσουν σε διαφορετικό βαθμό τις διάφορες χώρες της Ευρώπης [91]. Η αύξηση των δημόσιων δαπανών ενδέχεται να αυξηθεί σημαδιακά (7 ποσοστιαίες μονάδες του ΑΕΠ και περισσότερο) σε χώρες όπως το Λουξεμβούργο, την Ελλάδα, τη Σλοβενία, την Κύπρο, τη Μάλτα, την Ολλανδία, τη Ρουμανία, την Ισπανία και την Ιρλανδία. Για μία ομάδα κρατών όπως το Βέλγιο, τη Φιλανδία, την Τσεχία, τη Λιθουανία, τη Σλοβακία, το Ηνωμένο Βασίλειο, τη Γερμανία και την Ουγγαρία, το κόστος της γήρανσης του πληθυσμού ενδέχεται να είναι πιο περιορισμένο (4 έως 7 ποσοστιαίες μονάδες του ΑΕΠ) αλλά και πάλι σημαντικό. Τέλος, πιο ήπια ενδέχεται να είναι η πίεση ως προς την αύξηση των δημοσίων δαπανών (4 ποσοστιαίες μονάδες του ΑΕΠ και λιγότερο) σε χώρες όπως η Βουλγαρία, η Σουηδία, η Πορτογαλία, η Αυστρία, η Γαλλία, η Δανία, η Ιταλία, η Εσθονία και η Πολωνία. Στις περισσότερες από τις χώρες της τελευταίας ομάδες έχουν εφαρμοστεί ειδικές διατάξεις σχετικά με το θέμα της συνταξιοδότησης και καινοτόμα σχήματα και συνταξιοδοτικά προγράμματα που ενσωματώνουν πολλές φορές και τον ιδιωτικό τομέα. Το σύστημα υγείας επίσης επηρεάζεται από την γήρανση του πληθυσμού.

Οι αυξανόμενες δαπάνες προς αυτήν την κατεύθυνση αποτελούν συνδυασμό και της αύξησης του εισοδήματος καθώς και της προόδου της τεχνολογίας και της επιστήμης.,

Σε αυτό το επίπεδο η επενδύσεις στην πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση, καθώς και σε κάποιες νέες τεχνολογίες, μπορούν να συμβάλουν μακροπρόθεσμα στη μείωση του κόστους και να παρέχουν καλύτερα μέσα στον πληθυσμό για τη διατήρηση της υγείας και της παραγωγικότητάς του για περισσότερα χρόνια Carone, G Eckefeld, P. 2010,Στα εξελιγμένα συστήματα υγείας εντάσσεται και η περίθαλψη των ηλικιωμένων ατόμων (long-term care) που δεν επηρεάζεται μόνο από την αύξηση του προσδόκιμου ορίου ζωής αλλά και από το γεγονός ότι την περίθαλψη αυτή την προσφέρουν έως τώρα στις περισσότερες των περιπτώσεων, σε ανεπίσημη βάση, οι συγγενείς. Η αύξηση όμως του ποσοστού των γυναικών που θα εργάζονται και των ηλικιακών ορίων εργασίας, θα οδηγήσει στην ανάγκη λειτουργίας επίσημων φορέων για την περίθαλψη των 4 ηλικιωμένων [93].

Η εκπαίδευση αποτελεί ακόμη ένα πυλώνα των δημόσιων δαπανών που πρέπει να απασχολήσει τους δημόσιους φορείς και τις υπηρεσίες. Η βάση για τη βιωσιμότητα της «γηραιάς» Ευρώπης είναι η κοινωνία της γνώσης εφόσον η ορθή εκμετάλλευση του ανθρώπινου δυναμικού των χωρών θα αποτελέσει το κλειδί για την κάλυψη των αυξανόμενων αναγκών σε συντάξεις, στο σύστημα υγείας και περίθαλψης των ηλικιωμένων.

Σε αυτό το μοντέλο όπου λαμβάνονται υπόψη οι δημόσιες δαπάνες που άμεσα και έμμεσα επηρεάζονται από τη γήρανση του πληθυσμού (το σύστημα υγείας, η μακροχρόνια περίθαλψη των ηλικιωμένων, οι συντάξεις και η εκπαίδευση), σημαντικοί παράγοντες είναι η βιομηχανική παραγωγή και η απασχόληση του πληθυσμού στην παραγωγή αυτή καθώς και η επικείμενη ανεργία.

Προκειμένου να μπορούν στο μέλλον οι χώρες της Ευρωπαϊκής ηπείρου να αντιμετωπίσουν τις αυξημένες δημόσιες δαπάνες που προκαλεί η αύξηση του πληθυσμού, η ταυτόχρονη γήρανση του πληθυσμού και η υπογεννητικότητα, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή έχει θέσει τους εξής στόχους (Commission of the European Communities, 2009):
• Την προώθηση της δημογραφικής ανανέωσης στην Ευρώπη δημιουργώντας και
• την προώθηση της απασχόλησης στην Ευρώπη, δημιουργία περισσότερων θέσεων εργασίας, παράταση του χρόνου εργασίας με ταυτόχρονη βελτίωση των εργασιακών συνθηκών.
• Την προώθηση της παραγωγικότητας στην Ευρώπη καθώς και της δυναμικής των επιχειρήσεων.
• Την υποδοχή και ομαλή απορρόφηση μεταναστών.
• Την διασφάλιση των δημόσιων οικονομικών στην Ευρώπη, εξασφαλίζοντας έτσι κοινωνική ασφάλεια και δικαιοσύνη μεταξύ των γενεών.

5.4 Αύξηση των σαρκοπενικών στο συνολικό πληθυσμό και επιπτώσεις στην υγεία του πληθυσμού

Η στάθμιση της υγείας ενός πληθυσμού αποτελεί προϋπόθεση για την ορθολογική αξιολόγηση των μέτρων που την επηρεάζουν, για τη διαμόρφωση των πολιτικών επιλογών και τον προγραμματισμό των διαδικασιών πραγμάτωσής των. Οι δυνατότητες αξιολόγησης βέβαια, πολύ συχνά, περιορίζονται από τα διαθέσιμα στοιχεία αλλά στην καλύτερη περίπτωση πρέπει να καλύπτουν τη δημογραφική ανατομία του πληθυσμού, τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα,

καθώς και παραμέτρους που επιτρέπουν την καλύτερη κατανόηση των στοιχείων, την αποτύπωση όσο το δυνατόν της ποιότητας ζωής και της έκτασης των αναπόφευκτων ανισοτήτων [94]. Επιπροσθέτως, η σχέση εισοδήματος με το επίπεδο υγείας έχει τεκμηριωθεί με πολλές παρατηρήσεις, σε διαφορετικούς πληθυσμούς.

Η αλληλεπίδραση ανάμεσα στο εισόδημα, την κοινωνική θέση και την υγεία είναι πολύπλοκη, ωστόσο είναι προφανές ότι η υψηλή κοινωνικοοικονομική θέση συσχετίζεται με καλύτερη υγεία. Οι κοινωνικές ανισότητες στην υγεία, οι οποίες αποτελούνται από το επίπεδο υγείας, την έκθεση σε κινδύνους και κυρίως τη χρήση υπηρεσιών υγείας, φαίνεται να αυξάνονται, ιδιαίτερα στην Ελλάδα, τα τελευταία χρόνια.

Σύμφωνα με Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization (WHO)), υγεία είναι η κατάσταση πλήρους σωματικής, ψυχικής και κοινωνικής ευεξίας και όχι η απλή απουσία της αρρώστιας ή της αναπηρίας.

Σύμφωνα με τον ορισμό, η υγεία αποτελεί σύνθετο βιολογικό και ψυχοκοινωνικό φαινόμενο, το οποίο, πέρα από τις παραδοσιακές βιολογικές διαστάσεις, περιλαμβάνει και τις έννοιες της ευεξίας και της λειτουργικότητας.

Η εξέλιξη αυτή δημιούργησε την ανάγκη μέτρησης της σωματικής ψυχικής και κοινωνικής ευεξίας. Σε αυτό το πλαίσιο κινείται και το ερευνητικό κέντρο SHARE του οποίου εκτενέστερα συστατικά της έρευνας που διεξάγει θα παρουσιαστούν και θα σχολιαστούν παρακάτω.

Παρομοίως, παράγοντες για την υγεία υπό την παραπάνω έννοια που της αποδόθηκε, αποτελούν η κληρονομικότητα, η διατροφή, η Παιδεία, το καθημερινό περιβάλλον, η οικονομική κατάσταση, η περιβαλλοντική κρίση, ο ελεύθερος χρόνος και τα ανθρώπινα δικαιώματα. Μπορεί να ειπωθεί ότι η καλύτερη δυνατή κατάσταση της υγείας είναι ένα από τα θεμελιώδη δικαιώματα του ανθρώπου [95]. Συμπερασματικά αναφέρεται ότι η πλήρης φυσική, διανοητική και κοινωνική ευεξία (υγεία) ταυτίζεται με την άριστη ποιότητα ζωής. Προϋποθέσεις για την υγεία είναι η καλή διατροφή, η απασχόληση, ο οικογενειακός προγραμματισμός και επαγγελματικός προσανατολισμός, η υγιεινή κατοικία και οι καλές συνθήκες εργασίας, η δημιουργική διάθεση του ελεύθερου χρόνου 'και η ελευθερία στην βούληση και την δράση. Ο ρόλος του ατόμου, της ανθρώπινης κοινότητας και της πολιτικής ηγεσίας στην επίτευξη των στόχων της πλήρους ευεξίας είναι καθοριστικός.

Απώτερος στόχος όλων των διαδικασιών είναι να απομακρυνθούν οι παράγοντες κινδύνου που οδηγούν στη νόσο, να αναπτυχθεί όσο το δυνατόν περισσότερο η πρωτογενής πρόληψη. Με αυτόν τον τρόπο, η νοσοκομειοκεντρική και ιατροκεντρική οργάνωση του συστήματος υγείας θα μπορέσει να υποχωρήσει, δίνοντας ώθηση στην ανάπτυξη εκείνων των δομών που έχουν ως στόχο την εξάλειψη των παραγόντων που προκαλούν την αρρώστια.

Πίν. 3. Κατά κεφαλήν συνολική και δημόσια δαπάνη υγείας στην Ελλάδα και επιλεγμένες χώρες της ΕΕ.

ΧΩΡΕΣ	ΚΑΤΑ ΚΕΦΑΛΗ ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΔΑΠΑΝΗ ΥΓΕΙΑΣ (U$$-PPP)	ΚΑΤΑ ΚΕΦΑΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΔΑΠΑΝΗ ΥΓΕΙΑΣ (U$$-PPP)
ΕΛΛΑΔΑ	2,914.00	1.730,70
ΔΑΝΙΑ	4,464.00	3.800,10
ΓΕΡΜΑΝΙΑ	4,.338.00	3.331,00
ΓΑΛΛΙΑ	3,974.00	3.060,90
ΙΤΑΛΙΑ	2,964.00	2.358,90
ΙΣΠΑΝΙΑ	3,056.00	2.266,80
ΠΟΡΤΟΓΑΛΙΑ	2,728.00	2.266,80
ΗΝ. ΒΑΣΙΛΕΙΟ	3,.433.00	2.857,30

5.5 Αύξηση της γήρανσης του πληθυσμού, το σύστημα υγείας και οι δαπάνες

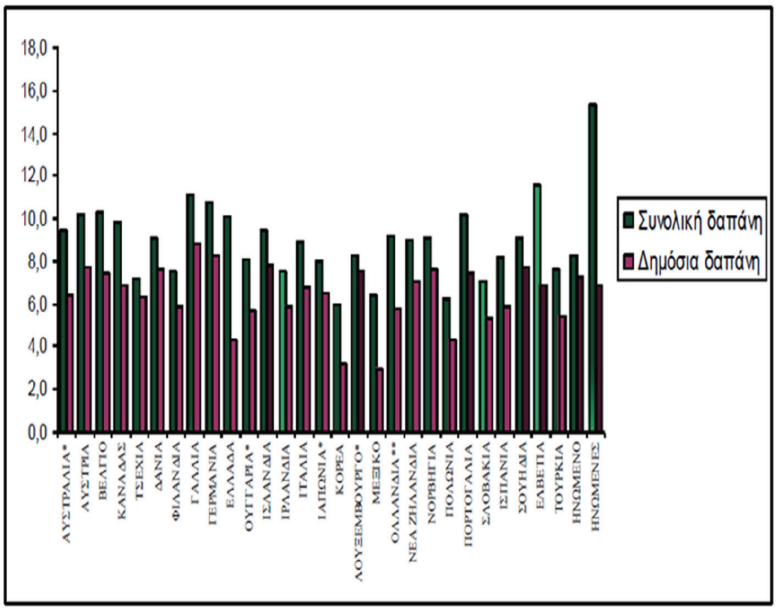
Το συνολικό κόστος της γήρανσης στη ζώνη του ευρώ αναμένεται να αυξηθεί στη διάρκεια του χρονικού ορίζοντα προβολής, αν και με σημαντικές διαφορές μεταξύ χωρών. Σύμφωνα με την Έκθεση για τη δημογραφική γήρανση 2015, το συνολικό κόστος της γήρανσης στη ζώνη του ευρώ προβλέπεται να αυξηθεί κατά 1,5% του ΑΕΠ, δηλ. από 26,8% του ΑΕΠ το 2013 σε 28,3% το 2060).

Ωστόσο, οι εξελίξεις όσον αφορά το κόστος γήρανσης διαφέρουν πολύ από χώρα σε χώρα. Οι δημόσιες δαπάνες αποτελούν σχεδόν το 80% των προϋπολογισμών υγειονομικής περίθαλψης. Για το έτος 2010 οι δημόσιες δαπάνες για υγειονομική περίθαλψη, αντιπροσώπευαν σχεδόν το 15% του συνόλου των δαπανών της κυβέρνησης. Σύμφωνα με στοιχεία του ΟΟΣΑ (Πίνακας 3) που αφορούν στο έτος 2010, η κατά κεφαλήν συνολική δαπάνη υγείας σε (US$) και η αντίστοιχη κατά κεφαλήν δημόσια δαπάνη υγείας για την Ελλάδα είναι πολύ χαμηλότερη συγκριτικά με τις ανεπτυγμένες χώρες του Βορρά (Γερμανία, Δανία) ενώ η κατά κεφαλήν δημόσια δαπάνη υγείας για την Ελλάδα είναι χαμηλότερη και όλων των Μεσογειακών Ευρωπαϊκών κρατών (Ιταλία, Ισπανία, Πορτογαλία).

Οι δημόσιες δαπάνες για την υγειονομική περίθαλψη και τη μακροχρόνια φροντίδα αναμένεται να αυξηθούν κατά το ένα τρίτο έως το 2060 λόγω κυρίως της επιταχυνόμενης γήρανσης.

Το κόστος γήρανσης προβλέπεται να αυξηθεί σημαντικά στη Σλοβενία, τη Μάλτα, το Λουξεμβούργο, το Βέλγιο και τη Γερμανία (τουλάχιστον κατά 5% του ΑΕΠ), ενώ αναμένεται να μειωθεί στη Γαλλία, την Ιταλία, την Ελλάδα, την Ισπανία, την Κύπρο και τη Λετονία. Το υψηλότερο κόστος γήρανσης το 2013 καταγράφηκε στη Φινλανδία και τη Γαλλία (περίπου 31% του ΑΕΠ και στις δύο), ενώ ακολουθούν η Ελλάδα και η Ιταλία (άνω του 28% του ΑΕΠ και στις

Συνολική Δαπάνη και Δημόσια Δαπάνη Υγείας ως ποσοστό του ΑΕΠ κατά το έτος 2005



Εικ. 5. Τα τελευταία δέκα χρόνια παρουσιάζετε αυξητική τάση στις κατά κεφαλήν δαπάνες τις δημόσιας και ιδιωτικής υγειάς στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. *(Πηγή: Ίδια διαμόρφωση στοιχείων του ΟΟΣΑ, OECD Health Data 2007, Στοιχεία 2004).*

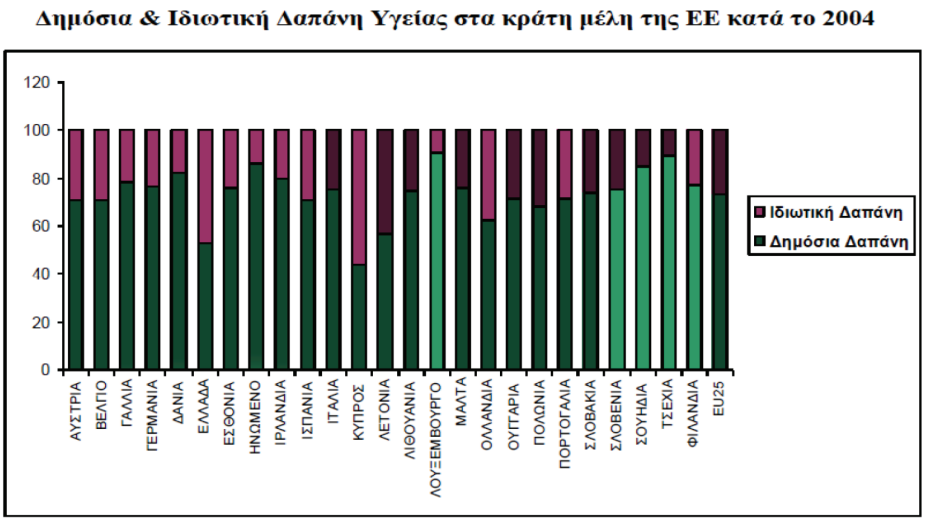
δύο). Μέχρι το 2060 η Φινλανδία, το Βέλγιο και η Σλοβενία αναμένεται να είναι οι χώρες που θα αντιμετωπίσουν τη σοβαρότερη πρόκληση στη ζώνη του ευρώ, καθώς το συνολικό κόστος της γήρανσης θα υπερβαίνει σαφώς το 31% του ΑΕΠ [96].

Σε συνέχεια, είναι σκόπιμο να επαναδιατυπωθεί ότι η υγεία θεωρείται ένα απαραίτητο λειτουργικό στοιχείο που δίνει την ικανότητα και δυνατότητα στο άτομο να εκπληρώσει αποτελεσματικά τον κοινωνικό του ρόλο και να πραγματοποιήσει το σκοπό του μέσα στην κοινωνία, ζητήματα για τα οποία έχει κοινωνικοποιηθεί [97]. Με την έννοια αυτή, η ασθένεια αποτελεί ένα κόστος για το κοινωνικό σύνολο και για το λόγο αυτό είναι προς όφελος όλων να ελέγχεται και να περιορίζεται. Η στρατηγική διαχείριση των μονάδων υγείας και συγκεκριμένα των δημόσιων νοσοκομείων αποτελούν βασικό στοιχείο διαφύλαξης της δημόσιας υγείας, που όπως προαναφέρθηκε, χρήζει ιδιαίτερης μεταχείρισης αλλά ξεφεύγει της ανάλυσης και του σκοπού της παρούσας διπλωματικής. Τα νοσοκομεία, στην περίπτωση αυτή, αποτελούν βασικό παρονομαστή, είναι κοινωνικές οντότητες και έχουν συνειδητά δομημένη την παροχή υπηρεσιών). Σύμφωνα με το εθνικό σύστημα υγείας, στην Ελλάδα η υγεία είναι ένα δημόσιο αγαθό και αποτελεί ένα ολοκληρωμένο σύστημα ευρύτερης κοινωνικής αποδοχής. Μπουραντάς Δ.(1999).

Έτσι, ένα δημόσιο νοσοκομείο οφείλει να παρέχει υπηρεσίες σε όλους όσους το ζητήσουν [98]. Γεγονός είναι ωστόσο ότι ενώ ο κλάδος της δημόσιας υγείας φθίνει ο κλάδος των ιδιωτικών υπηρεσιών υγείας ακολουθεί ανοδική πορεία, σύμφωνα με τη νεότερη έκδοση κλαδικής μελέτης η οποία κυκλοφόρησε πρόσφατα από τον Τομέα Μελετών & Συμβούλων Διοίκησης της.

Το 2008, η Ελλάδα είχε το υψηλότερο κατά κεφαλήν αριθμό γιατρών, 6 γιατροί για κάθε 1000 άτομα, σχεδόν διπλάσιο από τον ευρωπαϊκό μέσο όρο. Ακολουθεί η Αυστρία, η Ιταλία και η Νορβηγία με 4 περίπου γιατρούς για κάθε 1000 άτομα. Αύξηση στους κατά κεφαλήν γιατρούς παρατηρείται τα τελευταία χρόνια στην πλειοψηφία των κρατών, κυρίως λόγω αύξησης των εισακτέων στις ιατρικές σχολές. Γενικότερα τα στοιχεία δείχνουν ότι τα τελευταία περίπου δέκα χρόνια οι κατά κεφαλήν δαπάνες για την υγεία στο δημόσιο αλλά και ιδιωτικό τομέα ακολουθούν μία ετήσια αύξηση της τάξης του 4.6% κατά μέσο όρο σε όλες τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Ο ρυθμός της αυξητικής αυτής τάσης σε ορισμένες χώρες παρουσιάζει μείωση από το 2005 κι έπειτα.

Ουσιαστικά οι χώρες στις οποίες αυξήθηκαν με γοργούς ρυθμούς οι δαπάνες για την υγεία είναι αυτές που παρουσίαζαν χαμηλές επενδύσεις και δαπάνες στην υγεία στο παρελθόν.Επίσης, παρόλο που θεωρείται πως το υψηλό κατά κεφαλήν εισόδημα προϋποθέτει και συνδέεται με τις υψηλές κατά κεφαλήν δαπάνες για την υγεία, τα αποτελέσματα των ερευνών δείχνουν ότι κάτι τέτοιο δεν συμβαίνει στην πραγματικότητα , παρουσιάζεται μια ψευδής εικόνα για τις δαπάνες των «πλουσίων» στον τομέα



Εικ. 6. Το 2004 η αγορά ιδιωτικών αγαθών υγείας παρουσιάζει αύξηση με ετήσιο ρυθμό 8,3%.
(Πηγή: Ίδια διαμόρφωση στοιχείων του ΠΟΥ, WHO DATA 2000-2004).

της υγείας. Το επίπεδο των νοσηλευτικών υπηρεσιών του δημοσίου τομέα είναι ίσως ο σημαντικότερος παράγοντας για τη στροφή του κοινού στις ιδιωτικές υπηρεσίες υγείας, πέραν των δημογραφικών, κοινωνικών και οικονομικών παραγόντων. Η αγορά των ιδιωτικών υπηρεσιών υγείας βάσει αξίας παρουσιάζει διαχρονική αύξηση κατά την περίοδο 2004 με μέσο ετήσιο ρυθμό 8,3% Σχετικά με την αγορά των διαγνωστικών κέντρων, η μέση ετήσια αύξηση είναι 8.3% (Εικόνα 6).

Συνάγεται επομένως ότι η νοσοκομειακή περίθαλψη, καθώς και το γενικότερο σύστημα υγείας, βρίσκονται σήμερα, όχι μόνο στη χώρα μας αλλά και σε Ευρωπαϊκό επίπεδο, κάτω από πολλές πιέσεις από πολλές πλευρές. Ένα μέρος από τις πιέσεις αυτές οφείλεται στις συνεχώς αυξανόμενες απαιτήσεις της σύγχρονης κοινωνίας για ένα πιο αποτελεσματικό και ευέλικτο σύστημα υγείας, καθώς επίσης και στη διαρκώς αυξανόμενη πολυπλοκότητα των αναγνωρίσιμων ασθενειών και μεθόδων θεραπείας [99]. Η εξέλιξη των αναγκών και του ρόλου των νοσοκομείων συνδέεται στενά με τη γήρανση του πληθυσμού, την αύξηση του προσδόκιμου ζωής αλλά και γενικότερα της ποιότητας ζωής και του προσδόκιμου υγιούς ζωής. Η σύγχρονη κοινωνία εστιάζει στην πρόληψη αλλά δημιουργεί και την ανάγκη για μακροχρόνια φροντίδα των ηλικιωμένων σε οργανωμένα κέντρα φροντίδας.

Αξίζει να σημειωθεί ότι όταν οι οργανισμοί αναφέρονται στις δαπάνες για την υγεία λαμβάνουν υπόψη την τελική κατανάλωση αγαθών και υπηρεσιών υγείας καθώς και την επένδυση κεφαλαίων σε υποδομές νοσοκομειακής περίθαλψης. Όλες αυτές οι δαπάνες επιβαρύνουν τον δημόσιο αλλά και τον ιδιωτικό φορέα, αφορούν όλες τις ιδιωτικές και δημόσιες έρευνες επάνω στην υγεία (ιατρική, φαρμακολογία, κ.λπ.), περιλαμβάνουν την πρόληψη και όλες τις ενέργειες ή τα προγράμματα που ασχολούνται με αυτήν, καθώς και τις δαπάνες για τη διοικητική υποστήριξη όλων αυτών των ενεργειών και τη χρήση της τεχνολογίας της πληροφορίας [93]. Το γηριατρικό σύνδρομο που ονομάζεται Σαρκοπενία αποτελεί ένα τεράστιο ζήτημα για τη δημόσια υγεία λόγω των πολλαπλών κλινικών και κοινωνικών- οικονομικών επιπτώσεων. Πολλές από τις συνέπειες σαρκοπενίας είναι προγνωστικοί δείκτες για την επιβάρυνση της δημόσιας υγείας, όπως η ανάπτυξη σωματικής αναπηρίας, η εισαγωγή στο γηροκομείο, η κατάθλιψη καθώς και η νοσηλεία σε νοσοκομείο.

Πότε δεν έχουν ποσοτικοποίηθουν οι επιπτώσεις της σαρκοπενίας ούτε στις ΗΠΑ , ούτε στην Ευρώπη.

Μια μόνο μελέτη έχει αναφερθεί στο κόστος της υγειονομικής περίθαλψης των σαρκοπενικών ασθενών στις Ηνωμένες Πολιτείες το 2000 όπου ήταν 10,8 δισεκατομμύρια δολάρια για τους άνδρες και 7,7 δις δολάρια για τις γυναίκες [100].

Οι δαπάνες αυτές αντιπροσώπευαν από τη νοσηλεία την εισαγωγή σε γηροκομείο καθώς και τα έξοδα υγείας στο σπίτι. Το 2000 το ποσό αυτό αποτελούσε περίπου το 1.5% των συνολικών δαπανών για την υγεία στις Ηνωμένες Πολιτείες.

Σε αξιολόγηση του κόστους υγειονομικής περίθαλψης στις ΗΠΑ, Janssen et al. (2004) των επιπτώσεων της σαρκοπενίας στους ασθενείς (κάταγμα, οστεοπόρωση σακχαρώδης διαβήτης), με σωστή φαρμακολογική αντιμετώπιση, εκστρατείες για τη δημόσια υγεία, την παρότρυνση για σωστή σωματική δραστηριότητα, θα επέφερε στο κράτος 10% μείωση του κόστους υγειονομικής περίθαλψης οδηγώντας σε κέρδος κατά 1,1 δισεκατομμύρια δολάρια κατά έτος [100].

Θα πρέπει να λάβουμε σοβαρά υπόψη μας ότι η σαρκοπενία συνδέεται με πολλαπλά συνωδά νοσή-

ματα όπως οστεοπόρωση, παχυσαρκία, σακχαρώδης διαβήτης, κατάγματα και αναπηρία ανεβάζοντας το κόστος υγειονομικής περίθαλψης.

Στο Ηνωμένο Βασίλειο, μια μελέτη έχει δείξει ότι, σε σύγκριση μα τους ασθενείς χωρίς σαρκοπενία και με αυτούς που διαγνώστηκαν με σαρκοπενία, παρουσιάζεται μια μέση παραμονή στο νοσοκομείο υψηλότερη χρονικά (μέση τιμή 13.4 περίπου 8.8 ημέρες για τους σαρκοπενικούς έναντι 9.4 περίπου 7 ημέρες για τους μη σαρκοπενικούς ασθενείς) [101]σύμφωνα με την Αναπτυξιακή Στρατηγική και τους Στόχους του Τομέα Υγείας για την περίοδο 2014-2020. Σήμερα, στην Ελλάδα ο Τομέας της Υγείας επηρεάζεται πολύπλευρα τόσο από τάσεις καθολικού και παγκόσμιου χαρακτήρα λόγω περιορισμένων διαθέσιμων δημοσιονομικών πόρων , όσο και από τις παθογένειες του παρελθόντος. Στα παραπάνω έρχεται να προστεθεί και η ταχύτατη κατά μέσο όρο γήρανση του Ευρωπαϊκού πληθυσμού από 17,5% το 2009 σε άνω του 22% το 2020 και σε 35% το 2050 που οδηγεί σε μια σειρά σοβαρών κοινωνικό-οικονομικών παραγόντων που διεθνώς θεωρούνται ως προσδιοριστικοί της κατάστασης υγείας του πληθυσμού. Συνολικά προ κρίσης η χώρα χαρακτηριζόταν από υψηλή για τα Ευρωπαϊκά δεδομένα δαπάνη εθνικής υγείας, που όμως αναλυόταν σε χαμηλή δημόσια και υψηλή κατά κεφαλή ιδιωτική δαπάνη, με αποτέλεσμα την άνιση επιβάρυνση των φτωχών και ηλικιωμένων. Η περίοδος αυτή κληρονόμησε τα πολύ γνωστά και σοβαρά διαρθρωτικά-χρονίζοντα προβλήματα όπως η υπέρ προσφορά γιατρών, ακριβές κλίνες και νοσηλευτικές πράξεις, υπέρ κατανάλωση φαρμάκων, κ.λπ. Σε όλα αυτά έρχεται να προστεθεί και η ταχύτατη αύξηση του μέσου όρου γήρανσης του πληθυσμού που οδηγεί σε ραγδαία επιδείνωση των οικονομικών και κοινωνικών παραγόντων που διεθνώς θεωρούνται προσδιοριστικοί για την ποιότητα ζωής του πληθυσμού.

Η γήρανση του πληθυσμού κάνει τους οικονομολόγους της υγείας να αναζητούν τις βέλτιστες πρακτικές για την θεραπεία στους ηλικιωμένους με περισσότερες από μια παθήσεις, αλλά και την μείωση του κόστους νοσηλείας.

Η αντιμετώπιση των επιπτώσεων της κοινωνικο-οικονομικής κρίσης στην υγεία των Ευπαθών Κοινωνικών Ομάδων (ΕΚΟ) θα μπορούσαν με συγκεκριμένες παρεμβάσεις πρόληψης όπως διαμόρφωση παρεμβάσεων προληπτικής ιατρικής στους ηλικιωμένους των λιγότερο ευνοημένων κοινωνικών ομάδων. Ανάπτυξη προγραμμάτων αγωγής και προαγωγής της υγείας, διαχείρισης χρόνιων νοσημάτων, προσυμπτωματικού ελέγχου, εμβολιασμών κ.λπ. σε επιλεγμένες ομάδες πληθυσμού (ΕΚΟ) που αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο κοινωνικού αποκλεισμού.

Σε επόμενη παράγραφο γίνεται ιδιαίτερη αναφορά και στην χρήση φαρμάκων εφόσον όπως ήδη αναφέρθηκε επηρεάζει τις δημόσιες και ιδιωτικές δαπάνες για την υγεία αλλά και επηρεάζεται από την δημογραφική ανατομία ενός πληθυσμού, τα επίπεδα υγείας και την κοινωνικοοικονομική του κατάσταση.

5.6 Κύριες αιτίες θανάτου και νοσηρότητας για ηλικιωμένους

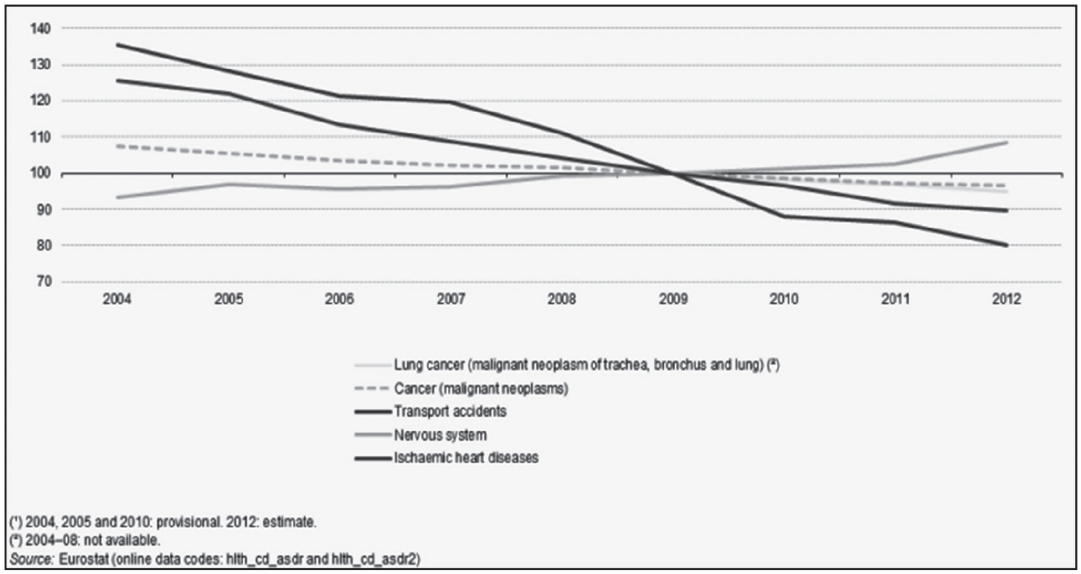
Η περιγραφή της κατάστασης υγείας ενός πληθυσμού, της νοσηρότητας και της θνησιμότητας είναι ένα από τα αντικείμενα μελέτης της επιδημιολογικής έρευνας. Στόχος είναι η διαπίστωση των αναγκών του πληθυσμού για την καλύτερη οργάνωση των υπηρεσιών υγείας και του συστήματος υγείας καθώς και η πρόληψη, όπως αναφέρθηκε και στην προηγούμενη παράγραφο [95]. Πρέπει να αναφερθεί ότι η σαρκοπενία εκτός από αναπηρία συνδέεται και με άλλα συνωδά νοσήματα όπως η οστεοπόρωση (κατάγματα - ακινητοποίηση), παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη τα οποία οδηγούν τις περισσότερες φορές σε θάνατο.

Οι έρευνες για τη θνησιμότητα όπως παρουσιάζονται από εθνικούς, κοινοτικούς και ερευνητικούς φορείς περιλαμβάνουν εκτός από τους δείκτες θνησιμότητας και το προσδόκιμο όριο ζωής καθώς και τις κύριες αιτίες θανάτου των πληθυσμών. Σύμφωνα με τη Eurostat (2009) οι δείκτες θνησιμότητας δείχνουν τη συχνότητα θανάτων των χωρών της Ευρώπης. Σε περιφερειακό επίπεδο, η συχνότητα αυτή κυμαίνεται μεταξύ των 390 και 2,444 ατόμων για κάθε 100.000 κατοίκους. Κατά μέσο όρο παρατηρούνται 1,032 θάνατοι για κάθε 100.000 κατοίκους.

Ο αριθμός θανάτων για κάθε περιοχή συσχετίζεται σημαντικά με τον αριθμό των ηλικιωμένων ανθρώπων στην περιοχή, γιατί η θνησιμότητα είναι πιο συχνή και μάλλον φυσιολογική σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας σε σχέση με τους νεότερους ανθρώπους. Περίπου 80% των θανάτων ανεξαρτήτως φύλου και ηλικίας συμβαίνουν σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών (Διάγραμμα 2). Κατά συνέπεια, χώρες όπως η Σουηδία, το Ηνωμένο Βασίλειο και Ιταλία, όπου μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού είναι ηλικιωμένοι, παρουσιάζουν υψηλούς ρυθμούς θνησιμότητας, σε αντίθεση με χώρες όπως την Ισλανδία και την Ιρλανδία.

Εντούτοις, η ηλικιακή διάρθρωση των πληθυσμών δεν μπορεί από μόνη της να εξηγήσει το επίπεδο του ρυθμού των θανάτων της κάθε περιοχής. Κάποιες χώρες για παράδειγμα, όπως η Πορτογαλία και η Ρουμανία έχουν υψηλούς ρυθμούς θανάτου ενώ το ποσοστό των ηλικιωμένων ατόμων είναι σχετικά χαμηλό.

Ακόμη ένας παράγοντας που μπορεί να εξηγήσει, μονομερώς όμως, τους υψηλότερους ρυθμούς θνησιμότητας που εντοπίζονται σε κάποιες χώρες, είναι η οικονομική κατάσταση των χωρών καθώς και άλλα κοινωνικοοικονομικά κριτήρια. Παράδειγμα τέτοιου κριτηρίου αποτελούν οι χώρες και κράτη μέλη της ανατολικής Ευρώπης, που παρουσιάζουν υψηλούς ρυθμούς θνησιμότητας. Ένα μέρος της θνησιμότητας αυτών των χωρών μπορεί να εξηγηθεί από τις κοινωνικές συνέπειες που προκάλεσε η μετάβαση των χωρών αυτών από τον σοσιαλισμό στην ελεύθερη αγορά.



Διάγρ. 2. Causes of death. Αιτίες θανάτου σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών κατά τα έτη 20004 έως 2012 στα κράτη μέλη της Ε.Ε.

Ο τρόπος ζωής επίσης μπορεί να εξηγήσει πολλές φορές μέρος των διαφορών που εντοπίζονται στους ρυθμούς θνησιμότητας. Χαρακτηριστική είναι η σύγκριση των διαφορών που εντοπίζονται στους ρυθμούς θνησιμότητας ανάμεσα στους άντρες και τις γυναίκες. Ο ρυθμός θανάτου των ανδρών είναι πολύ υψηλότερος σε σχέση με αυτόν των γυναικών σε χώρες όπως την Ελλάδα, τη Γαλλία, τη Σουηδία και τη Φινλανδία. Αυτά τα μεγάλα κενά αναφορικά με τη θνησιμότητα των φύλων συχνά αντικατοπτρίζουν μεγάλες διαφορές μεταξύ των δύο φύλων όσον αφορά την έκθεσή τους σε κινδύνους (κάπνισμα. Χρήση αλκοόλ, κ.λπ.). Ένα άλλο χαρακτηριστικό είναι οι χαμηλοί ρυθμοί θνησιμότητας στις γυναίκες χωρών της Νότιας Ευρώπης. Αυτό οφείλεται στα μειωμένα καρδιακά επεισόδια που παρατηρούνται και αναφέρεται συχνά ως «το Μεσογειακό παράδοξο». Υπάρχουν ελάχιστες και όχι ικανοποιητικές εξηγήσεις ως προς αυτό το φαινόμενο οι οποίες εμμένουν κυρίως στο θέμα της διατροφής.

Σημαντικός παράγοντας επίσης που επηρεάζει τις διαφορές στους ρυθμούς θνησιμότητας αποτελεί και η αποτελεσματικότητα ή όχι του συστήματος υγείας καθώς και η ευκολία και η δυνατότητα πρόσβασης σε αυτό.

Μία σημαντική διάκριση που γίνεται όσον αφορά τη θνησιμότητα των πληθυσμών είναι αυτός της βρεφικής θνησιμότητας (infant mortality) και ο διαχωρισμός των υπόλοιπων ηλικιών σε δύο μεγάλες ομάδες.

Η βρεφική θνησιμότητα μας δείχνει το ρυθμό θανάτων των παιδιών που γεννήθηκαν και πέθαναν πριν από τα πρώτα τους γενέθλια. Στο παρελθόν, και ειδικότερα πριν από τη βιομηχανοποίηση, ο ρυθμός αυτός ήταν πολύ υψηλός λόγω κακής διατροφής του βρέφους, υγιεινής, δυσκολιών στη γέννα. Σήμερα αυτός ο δείκτης είναι καθοριστικός και θεωρείται παγκοσμίως σημείο αναφοράς ως προς το επίπεδο υγείας μίας χώρας, την ανάπτυξη και την ποιότητα άσκησης της πολιτικής.

Η δεύτερη διάκριση γίνεται μεταξύ δύο ηλικιακών ομάδων στις οποίες ανήκουν η θνησιμότητα πριν από την ηλικία των 65 ετών (πρώιμη θνησιμότητα - premature) και η θνησιμότητα μετά από την ηλικία των 65. Στην Ευρώπη η πρώιμη θνησιμότητα καλύπτει σχεδόν το 20% των θανάτων. Σημειώνεται ότι οι ρυθμοί θνησιμότητας για τους άντρες είναι σχεδόν διπλάσιοι από αυτούς των γυναικών.

Γενικότερα, οι λόγοι της πρώιμης θνησιμότητας εντοπίζονται στην έκθεση σε κινδύνους που έχουν σχέση με τη συμπεριφορά και οι κυριότερες αιτίες αυτών εντοπίζονται σε παθήσεις του κυκλοφορικού συστήματος, σε κακοήθειες, ατυχήματα και αυτοκτονίες. Στην περίπτωση των γυναικών προστίθεται και ο καρκίνος του μαστού ο οποίος αποτελεί και τη σημαντικότερη αιτία πρώιμου θανάτου από κακοήθειες.

Όσον αφορά τώρα τις κύριες αιτίες θανάτου στον ελληνικό πληθυσμό, με φθίνουσα σειρά, είναι τα νοσήματα του κυκλοφορικού συστήματος, τα κακοήθη νεοπλάσματα, οι παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος και οι εξωτερικές αιτίες που προκαλούν τραύματα και δηλητηριάσεις.

Οι κύριες αιτίες νοσηρότητας καθώς και οι σχετικοί δείκτες είναι δυσκολότερο να υπολογιστούν με ακρίβεια γι' αυτό πολλές φορές αξιοποιούνται τα στοιχεία από την καταγραφή των νοσηλευομένων ασθενών και συγκεκριμένα στοιχεία εξελθόντων ασθενών. Επίσης πολύ συχνά υπολογίζεται αντί αυτού το προσδόκιμο υγιούς ζωής (Healthy Life Expectancy) ή άλλοι δείκτες όπως τα χρόνια απαλλαγμένα από ανικανότητα (Disability Adjusted Life Years) [93].

Λαμβανομένου υπόψη της παραπάνω διαπίστωσης, το προσδόκιμο όριο ζωής κατά τη γέννηση του πληθυσμού σε όλες τις χώρες της Ευρώπης δείχνει να αυξάνεται. Αυτό οφείλεται στη βελτίωση του επιπέδου ποιότητας ζωής, του βελτιωμένου τρόπου ζωής, της καλύτερης και δια βίου εκπαίδευσης και αύξησης της πρόσβασης σε ποιοτικές υπηρεσίες υγείας.

Το μέσο προσδόκιμο ζωής κατά τη γέννηση μεταξύ των 27 χαρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης έφτασε τα 74.3 έτη για τους άντρες και τα 80,8 έτη για τις γυναίκες. Περίπου το 70% των χωρών της Ευρώπης διατηρεί προσδόκιμο ζωής άνω των 80 ετών για τις γυναίκες και άνω των 77 ετών για τους άντρες. Σε σχέση με τα στοιχεία του 1995-97 το προσδόκιμο ζωής αυξήθηκε δύο έτη για τις γυναίκες.

Αυτό όμως στο οποίο δίνεται μεγαλύτερη βαρύτητα είναι το προσδόκιμο υγιούς ζωής το οποίο αντικατοπτρίζει πόσα κατά μέσο όρο είναι τα χρόνια κατά τα οποία ένα άνθρωπος ζει απαλλαγμένος από κάθε μορφή περιορισμού των δραστηριοτήτων του. Συνήθως χρησιμοποιείται ένας κατάλογος περιορισμών που μπορεί να προκύψουν, πρόκειται για τον διεθνή δείκτη περιορισμού δραστηριοτήτων (GALI-Global Activity Limitation Indicator). Γενικά το προσδόκιμο υγιούς ζωής στην Ευρώπη, σύμφωνα με τα τελευταία στοιχεία, κυμαίνεται στα 61,3 έτη για τις γυναίκες και στα 60,1 έτη για τους άντρες [93].

Η συσχέτιση του εθνικού εισοδήματος, όπως αυτό αποτυπώνεται υπό τη μορφή του κατά κεφαλήν ΑΕΠ, είναι συνδυασμένο συνήθως με υψηλότερο προσδόκιμο κατά τη γέννηση. Αντίθετα το προσδόκιμο υγιούς ζωής δεν φαίνεται να συσχετίζεται το ίδιο σημαντικά με το κατά κεφαλήν εισόδημα.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν και τα ευρήματα που υποδηλώνουν ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές στο προσδόκιμου υγιούς ζωής μεταξύ των χωρών της Ευρώπης που ταυτόχρονα παρουσιάζουν περίπου το ίδιο κατά κεφαλήν εισόδημα. Σημαντική συσχέτιση επίσης εντοπίζεται στις κατά κεφαλήν δαπάνες που γίνονται για την υγεία και το υγειές προσδόκιμο ζωής [102].

6. Συζήτηση και συμπεράσματα

Η εκτίμηση της ποιότητας της ζωής, στην κλινική Ιατρική, εφαρμόζετε για την παρακολούθηση ασθενών με χρόνιες παθήσεις ή την αξιολόγηση των αναγκών υγείας μιας συγκεκριμένης ομάδας πληθυσμού. Στην εκτίμηση αυτή έμφαση δίνεται στις επιπτώσεις της αρρώστιας στις διάφορες σφαίρες της ζωής των ασθενών, συμπεριλαμβάνοντας και το ρόλο του στην οικογένεια, την απόδοση στην εργασία, τη συμμετοχή στις κοινωνικές δραστηριότητες, την πρόσβαση, τις υπηρεσίες κ.λπ.

Συνοψίζοντας ως σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής γενικά αναγνωρίζεται «*η απάντηση του ατόμου στην επίδραση που έχει η νόσος πάνω στη σωματική, ψυχολογική και κοινωνική διάσταση της ζωής του, απάντηση η οποία επηρεάζει το βαθμό στον οποίο μπορεί το άτομο να νιώθει ικανοποίηση με τις συνθήκες της ζωής του*». Στην έννοια ποιότητα ζωής περιλαμβάνονται όροι όπως η λειτουργική ικανότητα, η κατάσταση υγείας, το ευ ζην και η λειτουργική κατάσταση του ατόμου.

Το ενδιαφέρον λοιπόν σήμερα εστιάζεται όχι μόνο την επιμήκυνση της ζωής των ασθενών, αλλά και για τις επιπτώσεις που προκαλούνται, όπως οι ενδεχόμενες επιπλοκές και τα συμπτώματα που επηρεάζουν τη ζωή τους. Οι επιπτώσεις αυτές, τις περισσότερες φορές δημιουργούν περιορισμούς στην καθημερινή ζωή, μειώνουν το θεραπευτικό όφελος και επιδρούν αρνητικά στην αναμενόμενη βελτίωση της ποιότητας ζωής (Παράλληλα εκδηλώνεται και αποσαφηνίζετε η ανάγκη από μελετητές, η κατάσταση της ασθένειας να ερευνάται και να αναλύεται σε όλες τις όψεις της κοινωνικής ζωής και ιδιαίτερα της καθημερινής ζωής, των ανθρώπων που ζουν μαζί και υπό το βάρος της αρρώστιας [62].

Σημαντικό επίσης ενδιαφέρον για τους ερευνητές παρουσιάζει ο προσδιορισμός της αποτελεσματικότητας της ιατρικής παρέμβασης και η βελτίωση της διαδικασίας των ιατρικών αποφάσεων. Η εκτίμηση αυτή της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας και η χρησιμότητα που έχει μια θεραπευτική πράξη για τον ασθενή καθώς και ρόλος και η σχέση της με την ποιότητα ζωής, μεγάλου ερευνητικού ενδιαφέροντος.

Συνοψίζοντας, μετά από μελέτη της βιβλιογραφίας, παρατηρούμε ότι τα χρόνια νοσήματα δεν επιφέρουν μονό, αποσταθεροποίηση των βασικών λειτουργιών του οργανισμού, αλλά οδηγούν σε βαθύτερες προεκτάσεις, που ανατρέπουν την συναισθηματική, κοινωνική και οικονομική ισορροπία του ατόμου και της οικογενείας του. Οι χρόνιοι δε πάσχοντες έρχονται αντιμέτωποι με μακροχρόνιες θεραπείες και προκλήσεις όπως, της διατήρηση της συναισθηματικής ισορροπίας, της αυτοεκτίμησης, του αυτοέλεγχου και του συμβιβασμού, πολλές φόρες, με ένα αβέβαιο μέλλον. Οι διαγνωστικές δυσκολίες, η ανικανότητα, η εξάρτηση, το κοινωνικό στίγμα και οι αλλαγές που επιφέρουν κοινά προβλήματα των χρονιών πασχόντων, παρουσιάζεται να έχουν, δυσμενή επίδραση στην ποιότητα ζωής τους [63].

Στην κλινική Ιατρική, η εκτίμηση της Ποιότητας Ζωής, εφαρμόζεται κυρίως για την παρακολούθηση ασθενών με παθήσεις όπως η οστεοαρθρίτιδα και η ρευματοειδής αρθρίτιδα ή την αξιολόγηση των αναγκών υγείας μιας συγκεκριμένης ομάδας πληθυσμού. Στην εκτίμηση αυτή έμφαση δίνεται στις επιπτώσεις της αρρώστιας στις αδιάφορες σφαίρες της ζωής των ασθενών, συμπεριλαμβάνοντας και το ρόλο του στην οικογένεια, την απόδοση στην εργασία, τη συμμετοχή στις κοινωνικές δραστηριότητες, την πρόσβαση, τις υπηρεσίες κ.λπ.

7. Επίλογος

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η βιβλιογραφική μελέτη και εκτίμηση της ποιότητας ζωής των

ασθενών με σαρκοπενία και σύνδρομο ευπάθειας.

Η μελέτη αποτελεί μια βιβλιογραφική επισκόπηση για την παρουσίαση και την εκτίμηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με σαρκοπενία και σύνδρομο ευπάθειας.

Τα στοιχεία συλλέχθηκαν με τη μέθοδο της βιβλιογραφικής επισκόπησης από βιβλιοθήκες και ηλεκτρονικές πηγές.

Τα βασικά αποτελέσματα υποστηρίζουν ότι, η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής στους ασθενείς με σαρκοπενία και σύνδρομο ευπάθειας, εκτιμήθηκε σύμφωνα με τη βιβλιογραφία ως αρκετά σοβαρό πρόβλημα στον παγκόσμιο και Ευρωπαϊκό γενικό πληθυσμό και κυρίως στον γεροντικό πληθυσμό.

Όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα των σχετικών ερευνών η σαρκοπενία αποτελεί μία από τις μεγαλύτερες επιδημιολογικές τάσεις της εποχής εφόσον εμφανίζεται σε όλο και νεότερες ηλικίες της τρίτης ηλικίας, ενώ ταυτόχρονα παρατηρείται και αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης. Η σημασία της μελέτης της, όμως, έγκειται στο γεγονός πως είναι μία από τις κυριότερες αιτίες αδυναμίας, αναπηρίας και μείωσης της ανεξαρτησίας των ηλικιωμένων. Οι παράγοντες που ευνοούν την σαρκοπενία στους ηλικιωμένους περιλαμβάνουν το ενεργειακό ισοζύγιο, τη μειωμένη φυσική δραστηριότητα, οικονομικούς και κοινωνικούς λόγους (αγορά φτηνών και μη θρεπτικών τροφίμων), κατάθλιψη. Οι γυναίκες στην τρίτη ηλικία εμφανίζουν σε μεγαλύτερο ποσοστό σαρκοπενίας και σε μικρότερο ποσοστό υπέρβαρο σε σχέση με τους άντρες, φαινόμενο που πιθανά οφείλεται στο γεγονός ότι οι γυναίκες παρουσιάζουν μεγαλύτερη τάση στη μείωση βάρους και λιπώδους ιστού, κυρίως μετεμμηνοπαυσιακά.

Τα βασικά συμπεράσματα είναι το ότι, δεν υπάρχει απόλυτο επίπεδο ισχνής, μυϊκής και κυτταρικής μάζας το οποίο να προσδιορίζει την παρουσία της σαρκοπενίας. Ένα τέτοιο κριτήριο θα αποτελούσε το κλειδί εύρεσης του αιτιολογικού μηχανισμού που οδηγεί σε αυτήν. Σύμφωνα με τον *Roubenoff* δύο υποθέσεις πρέπει να αποσαφηνιστούν ώστε να αποδοθεί ο ορισμός της σαρκοπενίας. Η πρώτη είναι ο προσδιορισμός της δομικής σχέσης μεταξύ μυϊκής δύναμης και μάζας αλλά και του τρόπου αλληλεξάρτησής τους. Η δεύτερη υπόθεση αφορά τη σημασία της σαρκοπενίας ως δείκτη απώλειας πρωτεϊνικών αποθεμάτων σε καταστάσεις στρες και ποια είναι η οριακή ποσότητα μυϊκής μάζας πέραν της οποίας επέρχεται ο θάνατος.

Καταλήγοντας, και σύμφωνα με τους *Anderson* και *Hussey* (1999), σε όλες τις χώρες της Ευρώπης η σχετική αναλογία του πληθυσμού των ηλικιωμένων θα αυξηθεί σημαντικά μέχρι και το 2020 και οι άνθρωποι θα ζουν περισσότερο από όσο μέχρι σήμερα έχει παρατηρηθεί. Αυτός ο γηράσκων πληθυσμός υποστηρίζεται ότι μπορεί να είναι διαχειρίσιμος από τη μεριά του δημοσίου εάν ακολουθηθούν και εφαρμοστούν κατάλληλες πολιτικές. Οι *Anderson* και *Hussey* (1999) αποδεικνύουν κατόπιν σχετικής ερευνητικής διαδικασίας ότι το αυξανόμενο ποσοστό του γηράσκοντος πληθυσμού δεν συσχετίζεται σημαντικά και δεν θα προκαλέσει απότομη και καταλυτική αύξηση των δαπανών στο σύστημα υγείας. Σε παρόμοια αποτελέσματα ως προς τη συσχέτιση υπερβολικής αύξησης των δαπανών του συστήματος υγείας με τη γήρανση του πληθυσμού καταλήγουν και οι *Strunk, Ginsburg* και *Banker* (2006). Επιπλέον, από τη στιγμή που διαπιστώνουν ότι οι δαπάνες μακροχρόνιας περίθαλψης των ηλικιωμένων καταλαμβάνουν το 1% ή και λιγότερο στις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες, θα μπορούσαν πιθανόν οι κυβερνήσεις κατευθύνουν επιπλέον δημόσιες δαπάνες προς αυτήν την κατεύθυνση χωρίς να επιβαρύνουν τα οικονομικά των χωρών.

8. Βιβλιογραφία

1. Buckley BM. Healthy ageing: ageing safely. European heart journal 2001;3 Suppl N:N6-10.
2. Ζαμπέλας ΑΗ. διατροφή στα στάδια της ζωής. Ιατρικές εκδόσεις Π Χ Πασχαλίδης 2003.
3. Νάκου Σ. Η εκτίμηση της ποιότητας ζωής στο χώρο της υγείας. τομέας Οικολογίας, Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2001; 18(3):254-60.
4. Gill TM, et al. A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. Jama 1994;272(8):619-26.
5. WHO WHO. Targets for health for all: targets in support of the European regional strategy for health for all: World Health Organization. Regional Office for Europe; 1985.
6. Θεοφιλου ΠΑ. Η συμβολή των κοινωνικών επιστημών στην αξιολόγηση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής. 2015.
7. Θεοφιλου ΠΑ. Ποιότητα ζωής στο χώρο της υγείας. 2015.
8. Stenner PH, et al. Putting the Q into quality of life; the identification of subjective constructions of health-related quality of life using Q methodology. Social science & medicine (1982) 2003;57(11):2161-72.
9. Hornquist JO. The concept of quality of life. Scandinavian journal of social medicine 1982;10(2):57-61.
10. Οικονόμου Μ, et al. Ποιότητα ζωής και ψυχική υγεία. Εννοιολογικές προσεγγίσεις, κλινικές εφαρμογές και αξιολόγηση Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2001;18(3):239-53.
11. Rosenberg IH. Summary comments. The American Journal of Clinical Nutrition 1989;50(5):1231-3.
12. Roubenoff R. Sarcopenia and its implications for the elderly. European journal of clinical nutrition 2000;54 Suppl 3:S40-7.
13. Roubenoff R. Sarcopenic obesity: the confluence of two epidemics. Obesity research 2004;12(6):887-8.
14. Baumgartner RN, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. American journal of epidemiology 1998;147(8):755-63.
15. Doherty TJ. Invited review: Aging and sarcopenia. Journal of applied physiology (Bethesda, Md: 1985) 2003;95(4):1717-27.
16. Solomon AM, et al. Modifying muscle mass - the endocrine perspective. The Journal of endocrinology 2006;191(2):349-60.
17. Rolland Y, et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. The journal of nutrition, health & aging 2008;12(7):433-50.
18. Hughes VA, et al. Longitudinal muscle strength changes in older adults: influence of muscle mass, physical activity, and health. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 2001;56(5):B209-17.
19. Manini T, et al. The role of disease in initial differences and longitudinal trajectories of muscle strength and quality among older adults. Gerontologist 2006;46:153.
20. Clark BC, et al. Sarcopenia =/= dynapenia. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 2008;63(8):829-34.
21. Cruz-Jentoft AJ, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age and ageing 2010;39(4):412-23.
22. Bean JF, et al. A comparison of leg power and leg strength within the InCHIANTI study: which influences mobility more? The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 2003;58(8):728-33.
23. Schrager M, et al. Sarcopenia: twenty open questions for a research agenda. BAM-PADOVA- 2003;13(4):203-8.
24. Ferrucci L, et al. Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or

delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report. Journal of the American Geriatrics Society 2004;52(4):625-34.
25. Walston J, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. Journal of the American Geriatrics Society 2006;54(6):991-1001.
26. Fayers P, et al. Quality of life: the assessment, analysis and interpretation of patient-reported outcomes: John Wiley & Sons; 2013.
27. Fayers PM, et al. Quality of life assessment, analysis and interpretation. John & Sons, England 2000;4.
28. Davison SN, et al. Is there a legitimate role for the therapeutic use of cannabinoids for symptom management in chronic kidney disease? Journal of pain and symptom management 2011;41(4):768-78.
29. Yfantopoulos J. Quality of life and QALYs in the measurement of health. Arch Hell Med 18(2):114-130 2001.
30. Zautra A, et al. Quality of life indicators: a review of the literature. Community mental health review 1979;4(1):1, 3-10.
31. Lehman AF. Instruments for measuring quality of life in mental illnesses. Quality of life in mental disorders 1997:79-94.
32. Till JE, et al. Is there a role for preference assessments in research on quality of life in oncology? Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation 1992;1(1):31-40.
33. Σαρρής Μ. Κοινωνιολογία της υγείας και ποιότητα ζωής. 2014.
34. Σαρρής Μ, et al. Ποιότητα ζωής αιμοκαθαιρομένων και μεταμοσχευμένων νεφροπαθών. 2015.
35. Bullinger M. International comparability of health interview surveys: An overview of methods and approaches. Biomedical And Health Research-Commission Of The European Communities Then IOS Press 2003;57:1-12.
36. Kaplan RM, et al. Health-related quality of life measurement for evaluation research and policy analysis. Health psychology 1982;1(1):61.
37. Υφαντόπουλος ΓΝ, και συν. Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής. 2015.
38. Aaronson NK. Quality of life research in cancer clinical trials: a need for common rules and language. Oncology (Williston Park, NY) 1990;4(5):59-66; discussion 70.
39. Ebrahim S. Clinical and public health perspectives and applications of health-related quality of life measurement. Social science & medicine (1982) 1995; 41(10):1383-94.
40. Ebrahim S, et al. Lowering blood pressure: a systematic review of sustained effects of non-pharmacological interventions. Journal of public health medicine 1998;20(4):441-8.
41. Fitzpatrick R, et al. Quality of life measures in health care. I: Applications and issues in assessment. BMJ (Clinical research ed) 1992;305(6861):1074-7.
42. Fitzpatrick R, et al. Importance of sensitivity to change as a criterion for selecting health status measures. Quality in health care: QHC 1992;1(2):89-93.
43. Fitzpatrick R, et al. A generic health status instrument in the assessment of rheumatoid arthritis. British journal of rheumatology 1992;31(2):87-90.
44. Skevington SM, et al. Can we identify the poorest quality of life? Assessing the importance of quality of life using the WHOQOL-100. Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation 2004;13(1):23-34.
45. Byock IR, et al. Measuring quality of life for patients with terminal illness: the Missoula-VITAS quality of life index. Palliative medicine 1998;12(4):231-44.
46. Schneider M. The quality of life in large American cities: Objective and subjective social indicators. Social Indicators Research 1975;1(4):495-509.
47. Andrews FM, et al. Social indicators of well-being: Americans' perceptions of life quality: Springer Science & Business Media; 2012.
48. Jahoda M. Current concepts of positive mental health. 1958.
49. Σαρρής Μ, και συν. Επισκόπηση υγείας μεταμοσχευμένων ασθενών λόγω τελικού σταδίου χρονίας νεφρικής ανεπάρκειας. 2015.
50. Rokeach M. The nature of human values: Free press New York; 1973.
51. Segovia J, et al. An empirical analysis of the dimensions of health status measures. Social science & medicine (1982) 1989;29(6):761-8.
52. Najman JM, et al. Evaluating the impact of medical care and technologies on the quality of life: a review and critique. Social science & medicine Part F, Medical & social ethics 1981;15(2-3):107-15.
53. Najman JM, et al. Evaluating the impact of medical care and technologies on the quality of life: a review and a critique. Social science & medicine (1982) 1981;15F(2-3):107-15.
54. Kirshner B, et al. A methodological framework for assessing health indices. Journal of chronic diseases 1985;38(1):27-36.
55. Fitzpatrick R, et al. A comparison of the sensitivity to change of several health status instruments in rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology 1993;20(3):429-36.
56. Hayes JA, et al. Outcome measures for adult critical care: a systematic review. Health technology assessment (Winchester, England) 2000;4(24):1-111.
57. Jenkinson C, et al. Short form 36 (SF36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. BMJ (Clinical research ed) 1993;306(6890):1437-40.
58. Garratt AM, et al. The SF36 health survey questionnaire: an outcome measure suitable for routine use within the NHS? BMJ (Clinical research ed) 1993;306(6890):1440-4.
59. Group TW. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. Social science & medicine 1998;46(12):1569-85.
60. Υφαντόπουλος Γ. Μέτρηση της ποιότητας ζωής και το ευρωπαϊκό υγειονομικό μοντέλο. Αρχεία ελληνικής ιατρικής 2007;24:6-18.
61. Υφαντόπουλος Ι. Η Μέτρηση της Ποιότητας Ζωής στα Οικονομικά της Υγείας. Νέα Υγεία 2003;36:4-7.
62. Matas AJ, et al. Life satisfaction and adverse effects in renal transplant recipients: a longitudinal analysis. Clinical transplantation 2002;16(2):113-21.
63. Μηναοίδου ΕΥΤ, et al. Ποιότητα Ζωής Ατόμων με Χρόνια Νοσήματα και η θεωρία της Κοινωνικής Παραγωγής Λειτουργιών. Νοσηλευτική 2005;44(2):202-11.
64. Παπαδάτου Δ, και συν. Η ψυχολογία στο χώρο της υγείας: Papazisis Publishers; 2015.
65. Shakespeare W, et al. Hamlet: Vivliopoleion tis "Hestias" Ioannou D. Kollarou; 1938.
66. Bates T, et al. Breast cancer in elderly women: a Cancer Research Campaign trial comparing treatment with tamoxifen and optimal surgery with tamoxifen alone. The Elderly Breast Cancer Working Party. The British journal of surgery 1991;78(5):591-4.
67. Fallowfield LJ. Counselling and communication in oncology. British journal of cancer 1991;63(4):481-2.
68. Fallowfield LJ, et al. Psychosocial and sexual impact of diagnosis and treatment of breast cancer. British medical bulletin 1991;47(2):388-99.
69. Cella DF, et al. Quality of life in cancer: definition, purpose, and method of measurement. Cancer investigation 1993;11(3):327-36.
70. Cella DF, et al. Integrating health-related quality of life into cross-national clinical trials. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation 1993;2(6):433-40.
71. Cella DF, et al. Cancer support groups: the state of the art. Cancer practice 1993;1(1):56-61.
72. de Ridder D, et al. Developing interventions for chronically ill patients: is coping a helpful concept? Clinical psychology review 2001;21(2):205-40.
73. Fiebiger W, et al. Health-related quality of life outcomes after kidney transplantation. Health and quality of life outcomes 2004;2:2.
74. Patrick D, et al. Postscript: the remaining questions. Medical care 2000;38(9 Suppl):II209-10.
75. Patrick DL, et al. Measurement of health outcomes in treatment effectiveness evaluations: conceptual and methodological challenges. Medical care 2000;38(9 Suppl):II14-25.
76. Patrick DL, et al. Convening health outcomes methodologists. Medical care 2000;38(9 Suppl):II3-6.
77. Aytac I, et al. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. BJU international 1999;84:50-6.
78. Burckhardt CS, et al. Quality of life of women with systemic lupus erythematosus: a comparison with women with rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology 1993;20(6):977-81.
79. Iannuzzi-Sucich M, et al. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 2002;57(12):M772-7.
80. Macaluso A, et al. Muscle strength, power and adaptations to resistance training in older people. European journal of applied physiology 2004;91(4):450-72.
81. Skelton DA, et al. Strength, power and related functional ability of healthy people aged 65-89 years. Age and ageing 1994;23(5):371-7.
82. Lauretani F, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. Journal of applied physiology (Bethesda, Md: 1985) 2003;95(5):1851-60.
83. Nikolic M, et al. Aging of human skeletal muscles. Collegium antropologicum 2005;29(1):67-70.
84. Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care 2009;12(6):628-33.
85. Lang T, et al. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA 2010;21(4):543-59.
86. Zamboni M, et al. Health consequences of obesity in the elderly: a review of four unresolved questions. International journal of obesity (2005) 2005;29(9):1011-29.
87. Hays NP, et al. Eating behavior and weight change in healthy postmenopausal women: results of a 4-year longitudinal study. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 2006;61(6):608-15.

88. Hays NP, et al. The anorexia of aging in humans. Physiology & behavior 2006;88(3):257-66.
89. Marcu M. The EU-27 population continues to grow. Data in focus, Eurostat 2009;31:2009.
90. Giannakouris K. Ageing characterises the demographic perspectives of the European societies. Statistics in focus 2008;72:2008.
91. Giannakouris K. Regional population projections EUROPOP2008: Most EU regions face older population profile in 2030. Population and social conditions, Eurostat Statistics in Focus 2010;1.
92. Peytremann-Bridevaux I, et al. Health correlates of overweight and obesity in adults aged 50 years and over: results from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). Obesity and health in Europeans aged > or = 50 years. Swiss medical weekly 2008;138(17-18):261-6.
93. OECD OfEC-o, et al. Health at a glance: Europe 2010: OECD; 2010.
94. Τούντας Ι. Η Υγεία του Ελληνικού Πληθυσμού Αθήνα: Κέντρο Μελετών Υπηρεσιών Υγείας Εργαστηριου Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστήμιου Αθηνών, 2007.
95. Παπαδάκης. Περιβάλλον, υγεία και ποιότητα ζωής. HELLENIC MEDICINE. Αθήνα: Πανεπιστημιακές παραδόσεις Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης; 2005.
96. ΕΚΤ. Οικονομικό δελτίο. ΕΚΤ, Ιούνιος 2015.
97. Parsons T. Definitions of health and illness in the light of American values and social structure. Patients, physicians and illness 1958:165-87.
98. Arrow K. 1951. Social choice and individual values. New York: Wiley; 1963.
99. Mckee M, et al. Hospitals in a changing Europe. European observatory on health care systems series. Open University Press, Buckingham; 2002.
100. Janssen I, et al. The healthcare costs of sarcopenia in the United States. Journal of the American Geriatrics Society 2004;52(1):80-5.
101. Gariballa S, et al. Sarcopenia: prevalence and prognostic significance in hospitalized patients. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland) 2013;32(5):772-6.
102. Hagemann R, et al. Population ageing: economic effects and some policy implications for financing public pensions: na; 1989.

8 Το οστό ως όργανο στόχος στις φλεγμονώδεις αρθρίτιδες: Η επίδραση της φλεγμονής στη λειτουργία των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών

Παναγιώτης Κ. Παναγόπουλος

Εισαγωγή

Οι φλεγμονώδεις αρθρίτιδες είναι μία ετερογενής ομάδα συστηματικών νοσημάτων, οι οποίες προσβάλλουν τόσο τις αρθρώσεις και τον υπόλοιπο σκελετό όσο και τα υπόλοιπα συστήματα του οργανισμού [1]. Περιλαμβάνουν τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), τις σπονδυλαρθρίτιδες (ΣπΑ) και την αρθρίτιδα που προκαλείται από το συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ) [2]. Η προσβολή των αρθρώσεων προκαλεί έντονη συμπτωματολογία (άλγος, οίδημα, δυσκαμψία των αρθρώσεων), με αποτέλεσμα έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών και μείωση της ποιότητας ζωής τους. Με την πάροδο του χρόνου και χωρίς την κατάλληλη θεραπεία, οι φλεγμονώδεις αρθρίτιδες - κυρίως η ΡΑ και οι ΣπΑ - οδηγούν σε μόνιμες παραμορφώσεις των αρθρώσεων, με αποτέλεσμα ακόμα μεγαλύτερη έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών. Βασικός παράγοντας που συμμετέχει στη δημιουργία χρόνιας βλάβης από τις αρθρώσεις είναι η προσβολή του οστού [3-5], καθώς στις φλεγμονώδεις αρθρίτιδες, η φλεγμονή και άλλοι παράγοντες επηρεάζουν τη λειτουργία των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών [6-9]. Έτσι, στη ΡΑ ο φλεγμαίνων αρθρικός υμένας προκαλεί τη δημιουργία οστικών διαβρώσεων στις θέσεις που έρχεται σε επαφή με το οστό [7]. Από την άλλη, στις ΣπΑ η φλεγμονή των ενθέσεων οδηγεί τόσο στη δημιουργία οστικών διαβρώσεων όσο και στην παραγωγή νέου οστού στον ινώδη δακτύλιο των μεσοσπονδύλιων δίσκων (συνδεσμόφυτα), στο περιόστεο παρακείμενα των διαρθρώσεων (οστεόφυτα) και στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις. Σε βάθος χρόνου αυτή η παθολογική παραγωγή νέου οστού μπορεί να οδηγήσει σε συνένωση των σπονδύλων και αγκύλωση της σπονδυλικής στήλης [10,11]. Άλλωστε, η προσβολή του οστού στις φλεγμονώδεις αρθρίτιδες περιλαμβάνει επίσης την περιαρθρική και τη συστηματική οστική απώλεια στη ΡΑ [7], καθώς και τη συστηματική οστική απώλεια στις ΣπΑ [12]. Στο ΣΕΛ, η προσβολή του οστού σπάνια οδηγεί στη δημιουργία οστικών διαβρώσεων, ενώ πολλές φορές εκδηλώνεται με την εμφάνιση συστηματικής οστικής απώλειας καθώς και οστεονέκρωσης [13-15].

Τις τελευταίες δεκαετίες, η διαλεύκανση της παθογένειας των φλεγμονωδών αρθρίτιδων είχε ως αποτέλεσμα την εισαγωγή των συμβατικών και των βιολογικών τροποποιητικών της νόσου αντιρευματικών φαρμάκων. Τα φάρμακα αυτά οδήγησαν σε αποτελεσματικό έλεγχο της φλεγμονής και των συμπτωμάτων των ασθενών, με αποτέλεσμα βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας και της ποιότητας ζωής τους και περιορισμό των χρόνιων βλαβών από τις αρθρώσεις [16,17]. Ωστόσο, παρόλο που η αγωγή αυτή σταματά την εξέλιξη των οστικών διαβρώσεων στη ΡΑ, η πλήρης επιδιόρθωση των διαβρώσεων είναι σπάνια [18-21]. Επιπλέον, η παθολογική παραγωγή νέου οστού στις ΣπΑ επιβραδύνεται με την υπάρχουσα θεραπεία, αλλά δεν αναστέλλεται πλήρως [22,23]. Τα τελευταία χρόνια, η έρευνα έχει στραφεί και στη διερεύνηση της παθογένεσης της προσβολής του οστού στις φλεγμονώδεις αρθρίτιδες. Έτσι, προκύπτουν συνεχώς νέα στοιχεία για την επίδραση που έχουν τα νοσήματα αυτά στη λειτουργία των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών, με αποτέλεσμα την ανακάλυψη νέων θεραπευτικών στόχων για την αντιμετώπιση των διαφόρων μορφών της προσβολής του οστού.

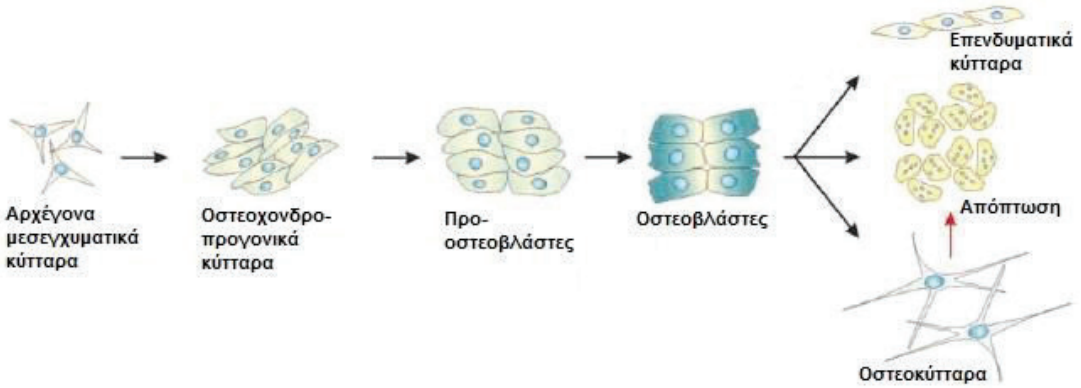
Σκοπός αυτής της διπλωματικής εργασίας είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αναφορικά με την προσβολή του οστού στις φλεγμονώδεις αρθρίτιδες και με την επίδραση που έχουν τα νοσήματα αυτά στη λειτουργία των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών. Θα ανασκοπηθούν τα νεότερα δεδομένα όσον αφορά την παθογένεια και την αντιμετώπιση των διαφόρων μορφών της προσβολής του οστού στις φλεγμονώδεις αρθρίτιδες.

1. Οστεοβλάστης

Ο οστεοβλάστης είναι το κύτταρο που είναι υπεύθυνο για το σχηματισμό του οστού. Είναι επιφορτισμένος με τη σύνθεση της θεμέλιας ουσίας του οστού, η οποία αποτελείται από κολλαγονικές πρωτεΐνες (κυρίως κολλαγόνο τύπου Ι), μη κολλαγονικές πρωτεΐνες (κυρίως οστεοποντίνη, οστεονεκτίνη, οστική σιαλοπρωτεΐνη και οστεοκαλσίνη) και πρωτεογλυκάνες. Ο οστεοβλάστης είναι επίσης υπεύθυνος για την επιμετάλλωση της θεμέλιας ουσίας, δηλαδή την εναπόθεση κρυστάλλων υδροξυαπατίτη [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$] σε αυτή [24].

Σε αυτό το κεφάλαιο θα αναφερθούν ορισμένα στοιχεία για τον οστεοβλάστη τα οποία είναι απαραίτητα για την κατανόηση της επίδρασης των φλεγμονωδών αρθρίτιδων σε αυτόν. Σκοπός του κεφαλαίου δεν είναι η ανασκόπηση όλων των γνώσεων για τον οστεοβλάστη, αλλά μόνο όσων είναι απαραίτητες για τη μελέτη της επίδρασης των φλεγμονωδών αρθρίτιδων στη λειτουργία του οστεοβλάστη. Αρχικά θα περιγραφεί η προέλευση του οστεοβλάστη και η διαφοροποίηση του. Στη συνέχεια θα αναφερθούν τα σηματοδοτικά μόρια και μονοπάτια και οι μεταγραφικοί παράγοντες που διαμεσολαβούν στην οστεοβλαστογένεση και θα περιγραφούν αναλυτικά οι πιο σημαντικοί από αυτούς. Τέλος, θα περιγραφεί ο ρόλος των microRNAs στη διαφοροποίηση του οστεοβλάστη.

Επιβλέπων: Γ.Π. Λυρίτης



Εικ. 1-1. Σχηματική απεικόνιση της διαφοροποίησης των αρχέγονων μεσεγχυματικών κυττάρων σε οστεοβλάστες. *(Τροποποιημένη από de Gorter et al. 2013) [26].*

1.1 Διαφοροποίηση του οστεοβλάστη

Τα αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα (mesenchymal stem cells, MSCs) είναι πολυδύναμα κύτταρα τα οποία εντοπίζονται στο μυελό των οστών, το χόνδρο, τους σκελετικούς μύες και το λιπώδη ιστό και από τα οποία προέρχονται κύτταρα όπως οι οστεοβλάστες, τα χονδροκύτταρα, τα μυϊκά κύτταρα και τα λιποκύτταρα [25]. Σηματοδοτικά μόρια ελέγχουν την έκφραση συγκεκριμένων μεταγραφικών παραγόντων στα αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα και έτσι ρυθμίζουν τη διαφοροποίησή τους σε κάθε κυτταρικό τύπο. Η διαφοροποίηση των αρχέγονων μεσεγχυματικών κυττάρων σε οστεοβλάστες συμβαίνει σταδιακά. Αρχικά διαφοροποιούνται σε οστεοπρογονικά κύτταρα, από τα οποία προέρχονται τόσο οι οστεοβλάστες όσο και τα χονδροκύτταρα, και στη συνέχεια σε προ-οστεοβλάστες και σε οστεοβλάστες (Εικόνα 1-1) [26].

Η διαφοροποίηση των οστεοβλαστών διακρίνεται επίσης σε τέσσερα στάδια: το στάδιο της δέσμευσης, το στάδιο του πολλαπλασιασμού, το στάδιο της ωρίμανσης της θεμέλιας ουσίας και τέλος, το στάδιο της επιμετάλλωσης της θεμέλιας ουσίας [27]. Στο πρώτο στάδιο, τα αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα διαφοροποιούνται σε οστεοπρογονικά κύτταρα και έτσι δεσμεύονται να ακολουθήσουν την οστεοβλαστική σειρά. Στο δεύτερο στάδιο, τα οστεοπρογονικά κύτταρα εκφράζουν το μεταγραφικό παράγοντα Runx2 (Runt-related transcription factor 2) και κολλαγόνο τύπου Ι και πολλαπλασιάζονται. Στο τρίτο στάδιο, τα οστεοπρογονικά κύτταρα διαφοροποιούνται σε προ-οστεοβλάστες, οι οποίοι παράγουν κολλαγόνο τύπου Ι, αλκαλική φωσφατάση και οστική σιαλοπρωτεΐνη ΙΙ και συμμετέχουν στη σύνθεση της θεμέλιας ουσίας του οστού. Στο τέταρτο στάδιο οι προ-οστεοβλάστες διαφοροποιούνται σε ώριμους οστεοβλάστες, οι οποίοι παράγουν ακόμα περισσότερο κολλαγόνο τύπου Ι, οστική σιαλοπρωτεΐνη Ι και ΙΙ, καθώς και οστεοκαλσίνη και κολλαγενάσες. Οι οστεοβλάστες ολοκληρώνουν τη σύνθεση της θεμέλιας ουσίας και προχωρούν στην επιμετάλλωσή της. Τέλος, διαφοροποιούνται σε οστεοκύτταρα που ενταφιάζονται στην επιμεταλλωμένη μεσοκυττάρια ουσία του οστού ή διαφοροποιούνται σε επενδυματικά κύτταρα που καλύπτουν την επιφάνεια του οστού ή υφίστανται απόπτωση [28,29].

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η διαφοροποίηση των αρχέγονων μεσεγχυματικών κυττάρων στην οστεοβλαστική σειρά επάγεται από αυξητικούς παράγοντες, ορμόνες και άλλα σηματοδοτικά μόρια, τα οποία ενεργοποιούν ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μονοπάτια και ρυθμίζουν την έκφραση μεταγραφικών παραγόντων. Τέτοια σηματοδοτικά μόρια είναι οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (bone morphogenetic proteins, BMPs), ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας-β (transforming growth factor beta, TGF-β), ο ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1), ο αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών (fibroblast growth factor, FGF), η παραθορμόνη (parathyroid hormone, PTH), το πεπτίδιο σχετικό με την παραθορμόνη (parathyroid hormone-related peptide, PTHrP), οι πρωτεΐνες Wnt, οι πρωτεΐνες Hedgehog και οι πρωτεΐνες Notch. Οι μεταγραφικοί παράγοντες που παίζουν το σημαντικότερο ρόλο στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών είναι ο Runx2 και η οστερίξη (osterix, Osx). Στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών συμμετέχουν και άλλοι μεταγραφικοί παράγοντες, όπως ο Msx2, οι Dlx-3, 5 και 6, ο Fos, ο Fra και ο ATF4, αλλά αυτοί παίζουν δευτερεύοντα ρόλο [26].

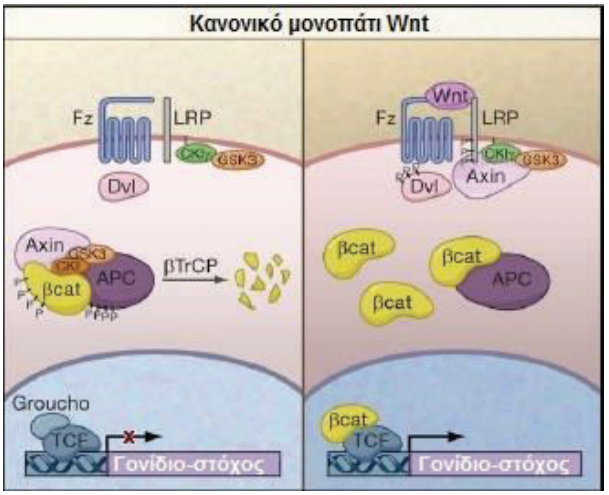
Η έκφραση του Runx2, ο οποίος είναι επίσης γνωστός και ως Osf2 (osteoblast specific factor 2) και ως Cbfa1 (core binding factor alpha 1), είναι απαραίτητη για τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών. Πράγματι, ποντικοί με πλήρη έλλειψη του Runx2 χαρακτηρίζονται από απουσία οστεοβλαστών και από χόνδρινο σκελετό [30,31]. Στον άνθρωπο, μετάλλαξη του Runx2 είναι το αίτιο της κλειδοκρανιακής δυσπλασίας, η οποία είναι μια αυτοσωμική επικρατής σκελετική δυσπλασία που χαρακτηρίζεται από ανωμαλίες των κλειδών και του κρανίου [32,33]. Ο Runx2,

λοιπόν, ωθεί τα αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα να διαφοροποιηθούν σε οστεοβλάστες και προάγει την έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με τη λειτουργία των οστεοβλαστών, δηλαδή των γονιδίων του κολλαγόνου τύπου Ι, της αλκαλικής φωσφατάσης, της οστεοκαλσίνης, της οστεοποντίνης και της οστικής σιαλοπρωτεΐνης [34-39]. Επιπρόσθετα, ο Runx2 αναστέλλει τη διαφοροποίηση των αρχέγονων μεσεγχυματικών κυττάρων σε λιποκύτταρα [40,41]. Από την άλλη, ο Runx2 αναστέλλει την ωρίμανση των οστεοβλαστών και μειώνει την έκφραση των πρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας [42-44]. Επομένως, φαίνεται ότι ο Runx2 ευνοεί τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών στα αρχικά στάδια δεσμεύοντας τα αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα προς την κατεύθυνση της οστεοβλαστικής σειράς, ενώ ταυτόχρονα αναστέλλει την ωρίμανση των οστεοβλαστών στα μετέπειτα στάδια, παρέχοντας έτσι μια δεξαμενή ανώριμων οστεοβλαστών.

Η οστερίξη (Osx) ή SP7 είναι ο δεύτερος μεταγραφικός παράγοντας ο οποίος είναι απαραίτητος για τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών. Πράγματι, οι ποντικοί με πλήρη έλλειψη της Osx χαρακτηρίζονται από απουσία οστεοβλαστών. Μάλιστα, ενώ ποντικοί με έλλειψη Osx εκφράζουν Runx2, ποντικοί με έλλειψη Runx2 δεν εκφράζουν Osx, υποδεικνύοντας ότι η Osx δρα σε μεταγενέστερο σημείο στο σηματοδοτικό καταρράκτη σε σχέση με τον Runx2 [45]. Η Osx μεσολαβεί στη διαφοροποίηση των προοστεοβλαστών σε οστεοβλάστες [45] και ενισχύει την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τη λειτουργία των οστεοβλαστών, όπως τα γονίδια του κολλαγόνου τύπου Ι, της αλκαλικής φωσφατάσης, της οστεοκαλσίνης, της οστεοποντίνης και της οστικής σιαλοπρωτεΐνης [45-47]. Μάλιστα, η Osx αλληλεπιδρά με τον πυρηνικό παράγοντα των ενεργοποιημένων Τ-κυττάρων (nuclear factor of activated T-cells, NFAT), με τον οποίο σχηματίζουν σύμπλοκο που συνδέεται με το DNA και ρυθμίζει την έκφραση των γονιδίων των οστεοβλαστών [48]. Επιπρόσθετα, η Osx ενισχύει την έκφραση του Satb2, ο οποίος είναι έτερος μεταγραφικός παράγοντας που συμμετέχει στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών [49].

1.2 Το σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt

Οι πρωτεΐνες Wnt (*W*ingless and I*NT*-1) είναι διαλυτές γλυκοπρωτεΐνες, οι οποίες συνδέονται με κυτταρικούς υποδοχείς της οικογένειας Frizzled (Fzd), οι οποίοι είναι υποδοχείς με 7 διαμεμβρανικές έλικες. Οι πρωτεΐνες Wnt δρουν είτε μέσω του κανονικού μονοπατιού, το οποίο περιλαμβάνει τη β-κατενίνη, είτε μέσω μη κανονικών μονοπατιών, τα οποία είναι ανεξάρτητα της β-κατενίνης. Όσον αφορά στο κανονικό μονοπάτι Wnt, σε απουσία του παράγοντα Wnt, η β-κατενίνη διατηρείται σε χαμηλά επίπεδα μέσα στο κύτταρο, καθώς φωσφορυλιώνεται από την κινάση-3β της συνθάσης του γλυκογόνου (glycogen synthase kinase-3β, GSK-3β) και στη συνέχεια αποδομείται από τα πρωτεασώματα. Όταν ο παράγοντας Wnt



Εικ. 1-2. Το κανονικό μονοπάτι Wnt.
(Τροποποιημένη από Clevers, 2006) [50].

προσδένεται στον υποδοχέα Frizzled (Fzd) και ταυτόχρονα στους συνυποδοχείς LRP5/6 (Low density lipoprotein receptor related protein), ενεργοποιείται η πρωτεΐνη Dishevelled (Dsh), η οποία αναστέλλει την GSK-3β. Με αυτόν τον τρόπο αυξάνονται τα επίπεδα της β-κατενίνης στο κυτταρόπλασμα, η οποία μεταναστεύει στον πυρήνα του κυττάρου, σχηματίζει σύμπλοκο με τον παράγοντα των Τ-κυττάρων (T-cell factor, TCF) ή τον λεμφοειδή ενισχυτικό παράγοντα (lymphoid enhancer factor, LEF) και τροποποιεί την έκφραση των γονιδίων-στόχων της (Εικόνα 1-2). Αναστολείς του κανονικού μονοπατιού Wnt είναι οι πρωτεΐνες Dickkopf (Dkk), σκληροστίνη (sclerostin, SOST), SFRPs (Soluble frizzled-related proteins) και WIF (Wnt inhibitory factor). Οι Dkk και SOST προσδένονται στους συνυποδοχείς LRP5/6 και οι SFRPs και WIF στον παράγοντα Wnt [50]. Τα μη κανονικά μονοπάτια Wnt είναι δύο, το μονοπάτι Wnt/Ca^{2+} και το μονοπάτι κυτταρικής πολικότητας. Το μονοπάτι Wnt/Ca^{2+} οδηγεί σε ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης C, απελευθέρωση Ca^{2+} ενδοκυττάρια και ενεργοποίηση της πρωτεινικής κινάσης C. Το μονοπάτι κυτταρικής πολικότητας οδηγεί στην ενεργοποίηση μικρών G-πρωτεϊνών, όπως η Rho [51].

Το κανονικό μονοπάτι Wnt παίζει σημαντικό ρόλο στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών. Η β-κατενίνη ωθεί τα οστεοχονδροπρογονικά κύτταρα να διαφοροποιηθούν προς προ-οστεοβλάστες και παράλληλα αναστέλλει τη διαφοροποίηση τους σε χονδροκύτταρα. Πράγματι, η απαλοιφή του γονιδίου της β-κατενίνης σε ποντικούς οδήγησε τα οστεοχονδροπρογονικά κύτταρα να διαφοροποιηθούν σε χονδροκύτταρα αντί σε οστεοβλάστες. Αντίθετα, η ενεργοποίηση του κανονικού Wnt μονοπατιού οδήγησε στην παραγωγή οστεοβλαστών [52-54]. Επιπρόσθετα, το κανονικό μονοπάτι Wnt αναστέλλει τη διαφοροποίηση των αρχέγονων μεσεγχυματικών

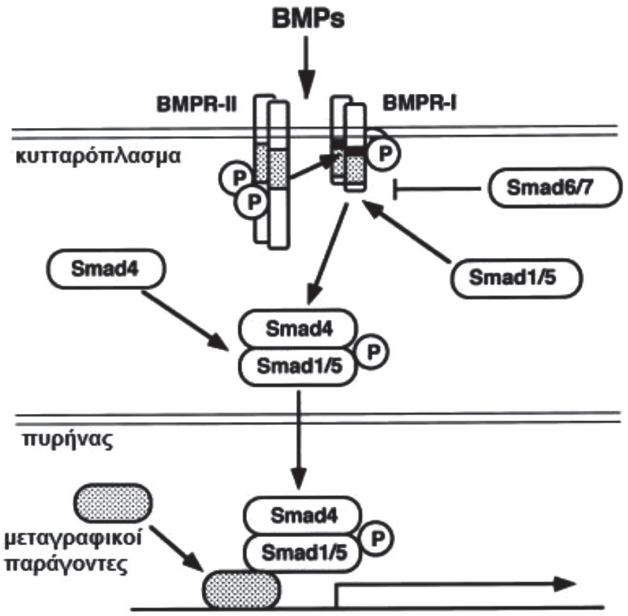
κυττάρων σε λιποκύτταρα και τα ωθεί προς την κατεύθυνση της οστεοβλαστικής σειράς [55]. Τέλος, το μονοπάτι Wnt/β-κατενίνης είναι απαραίτητο για την ωρίμανση και την επιμετάλλωση των οστεοβλαστών, καθώς και για τη φυσιολογική λειτουργικότητα των οστεοκυττάρων. Η απενεργοποίηση της β-κατενίνης σε ποντικούς, τόσο στο επίπεδο των οστεοβλαστών όσο και στο επίπεδο των οστεοκυττάρων, οδήγησε σε σημαντική απώλεια οστικής μάζας [56,57].

Στο επίπεδο των μεταγραφικών παραγόντων, το κανονικό μονοπάτι Wnt επάγει την έκφραση των μεταγραφικών παραγόντων Runx2, Osx και Dlx-5 και με αυτόν τον τρόπο, επάγει την οστεοβλαστογένεση [55,58]. Πράγματι, οι Gaur και συν. έδειξαν ότι ο υποκινητής του γονιδίου του Runx2 διαθέτει θέση σύνδεσης για τον TCF, καθώς και ότι το σύμπλοκο των TCF1 και β-κατενίνης προσδένεται σε αυτή τη θέση και επάγει την έκφραση του Runx2 [58].

1.3 Το σηματοδοτικό μονοπάτι των οστικών μορφογενετικών πρωτεϊνών (bone morphogenetic proteins, BMPs)

Οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (bone morphogenetic proteins, BMPs) (BMP-2, -4, -6, -7) είναι αυξητικοί παράγοντες που ανήκουν στην υπεροικογένεια του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα-β (transforming growth factor beta, TGF-β) και παίζουν σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό των οστών [59-61]. Ποντικοί με απαλοιφή των γονιδίων είτε των BMPs είτε των υποδοχέων των BMPs παρουσιάζουν σημαντικές διαταραχές της χονδρογένεσης και της οστεογένεσης, με αποτέλεσμα σκελετικές ανωμαλίες [62,63].

Υπάρχουν δύο τύποι υποδοχέων των BMPs, ο υποδοχέας BMP τύπου I (BMP receptor, type I, BMPR-I) και ο υποδοχέας BMP τύπου II (BMP receptor, type I, BMPR-II), οι οποίοι είναι υποδοχείς με δραστικότητα κινάσης σερίνης-θρεονίνης. Όσον αφορά στη διαδικασία ενεργοποίησης του σηματοδοτικού μονοπατιού, αρχικά ο BMP προσδένεται σε ένα διμερές που αποτελείται από δύο BMPR-II. Στη συνέχεια, το διμερές BMPR-II προσελκύει και φωσφορυλιώνει ένα διμερές BMPR-I, με αποτέλεσμα το σχηματισμό ενός τετραμερούς. Ο BMPR-I φωσφορυλιώνει και ενεργοποιεί την πρωτεΐνη SMAD, η οποία βρίσκεται ενδοκυττάρια. Η φωσφορυλιωμένη SMAD προσδένεται σε έτερη πρωτεΐνη SMAD και το διμερές μεταναστεύει στον πυρήνα, όπου δρα ως μεταγραφικός παράγοντας και ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων-στόχων (Εικόνα 1-3) [61,64]. Οι πρωτεΐνες SMAD στον πυρήνα συνδέονται με έτερους μεταγραφικούς παράγοντες και ρυθμίζουν συνεργικά τη γονιδιακή έκφραση. Ένας από αυτούς τους μεταγραφικούς παράγοντες είναι και ο Runx2, ο οποίος αφού σχηματίσει σύμπλοκο με τις πρωτεΐνες SMAD, επάγει την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τη λειτουργία των οστεοβλαστών και ευοδώνει την οστεοβλαστογένεση [36,65-67]. Άλλωστε, οι BMPs επάγουν την έκφραση των μεταγραφικών παραγόντων Runx2 και Osx, οι οποίοι παίζουν



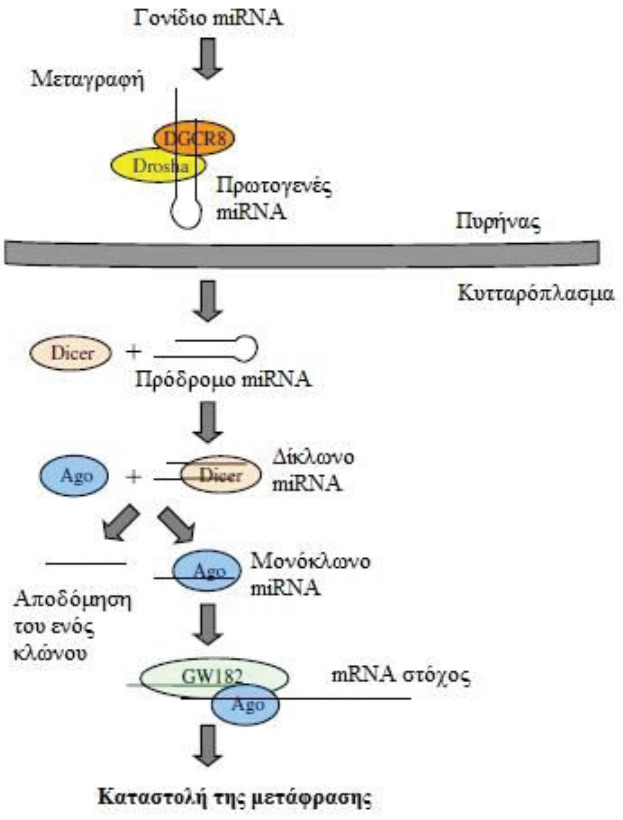
Εικ. 1-3. Το σηματοδοτικό μονοπάτι των BMPs.
(Τροποποιημένη από Kawabata et al. 1998) [64].

σημαντικό ρόλο στην οστεοβλαστογένεση [36,68], καθώς επίσης και την έκφραση των ίδιων των BMPs (θετική ανατροφοδότηση)[69]. Ανταγωνιστής των BMPs είναι η πρωτεΐνη νογκίνη (noggin), η οποία προσδένεται στους BMPR-I και -II και ανταγωνίζεται τις BMPs κατά την οστεογένεση [61].

1.4 Ο ρόλος των microRNAs στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών

Τα microRNAs (miRNAs) είναι μικρά, μονόκλωνα RNAs (ribonucleic acid, ριβονουκλεϊκό οξύ), μήκους περίπου 20-25 νουκλεοτιδίων, τα οποία δεν κωδικοποιούν πεπτίδια. Ρόλος τους είναι η μετά τη μεταγραφή ρύθμιση της έκφρασης των mRNAs (messenger RNA, αγγελιαφόρο RNA) και των πρωτεϊνών. Τα miRNAs προσδένονται μέσω μερικής ομολογίας στην 3'-αμετάφραστη περιοχή του mRNA στόχου τους και είτε εμποδίζουν τη μετάφρασή του είτε προκαλούν την αποδόμησή του. Με αυτόν τον τρόπο καταστέλλουν την έκφραση του γονιδίου στόχου τους σε μετα-μεταγραφικό επίπεδο [70]. Στην εικόνα 1-4 φαίνεται η διαδικασία της σύνθεσης των miRNAs. Μάλιστα, τα τελευταία χρόνια έχει δειχθεί ότι τα miRNAs μπορούν να ενσωματωθούν σε κυστίδια από το κύτταρο που τα παράγει, να εκκριθούν με εξωκυττάρωση, να προσληφθούν από έτερο κύτταρο με ενδοκυττάρωση και να ρυθμίσουν τη γονιδιακή έκφραση του δεύτερου κυττάρου. Τα κυστίδια αυτά ονομάζονται εξωσώματα (exosomes), έχουν διάμετρο 30-100nm και με αυτόν τον τρόπο παίζουν ρόλο στην επικοινωνία μεταξύ κυττάρων [71,72].

Υπολογίζεται ότι πάνω από 3% των γονιδίων του ανθρώπινου γονιδιώματος περιέχει αλληλουχίες που



Εικ. 1-4. Η σύνθεση των miRNAs και η δράση τους. Το πρωτογενές miRNA μεταγράφεται από το αντίστοιχο γονίδιο. Στη συνέχεια η ριβονουκλεάση Drosha και η πρωτεΐνη DGCR8 το μετατρέπουν στο πρόδρομο miRNA. Το πρόδρομο miRNA μεταφέρεται στο κυτταρόπλασμα και μετατρέπεται σε ώριμο miRNA από τη ριβονουκλεάση Dicer. Ο ένας κλώνος του miRNA αποδομείται και ο άλλος φορτώνεται στην πρωτεΐνη Argonaute (Ago). Το miRNA συνδεδεμένο με τις πρωτεΐνες Ago και GW182 προσδένεται στο mRNA στόχο και καταστέλλει τη μετάφρασή του. *(Τροποποιημένη από Miao et al. 2013) [73].*

κωδικοποιούν miRNAs. Εκτιμάται μάλιστα ότι η έκφραση του 40% με 90% των ανθρώπινων γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες επιδέχεται ρύθμιση από miRNAs. Έτσι, τα miRNAs εμπλέκονται σε πολλές βιολογικές διαδικασίες, όπως η κυτταρική διαφοροποίηση, ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, η εμβρυική ανάπτυξη, η απόπτωση και η αντιϊκή άμυνα. Επομένως, δεν προξενεί εντύπωση ότι πολλά miRNAs παίζουν ρόλο στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών [74].

Έτσι, miRNAs αναστέλλουν την έκφραση ανταγωνιστών του κανονικού Wnt μονοπατιού και με αυτό τον τρόπο ευοδώνουν την οστεοβλαστογένεση. Το miRNA-335 (miR-335) αναστέλλει την έκφραση του Dkk-1 [75], το miRNA-218 (miR-218) αναστέλλει την έκφραση των Dkk-2, SFRP-2 και SOST [76,77], ενώ το miRNA-29 (miR-29) αναστέλλει την έκφραση των Dkk-1, SFRP-2 και Kremen-2 [78]. Το κανονικό Wnt μονοπάτι ενισχύει μάλιστα την έκφραση των miR-218 και miR-29, δημιουργώντας έτσι μηχανισμό θετικής ανατροφοδότησης [76-78].

Από την άλλη, miRNAs αναστέλλουν την έκφραση οστεογενετικών μεταγραφικών παραγόντων και με αυτό τον τρόπο αναστέλλουν την οστεοβλαστογένεση. Ένας αριθμός miRNAs (miR-23a, miR-30c, miR-34c, miR-133a, miR-135a, miR-137, miR-204, miR-205, miR-217 και miR-338) αναστέλλει την έκφραση του Runx2 [79], ενώ άλλα miRNAs (miR-93, miR-143, miR-145, miR-214, miR-637) αναστέλλουν την έκφραση της Osx [80-84]. Η Osx μάλιστα, αναστέλλει την έκφραση του miR-93 (αρνητική ανατροφοδότηση)[83], ενώ ο ρόλος των miR-214 και miR-637 είναι η αναστολή της οστεοβλαστογένεσης προς όφελος της μυοβλαστογένεσης και λιπογένεσης αντίστοιχα [82,84].

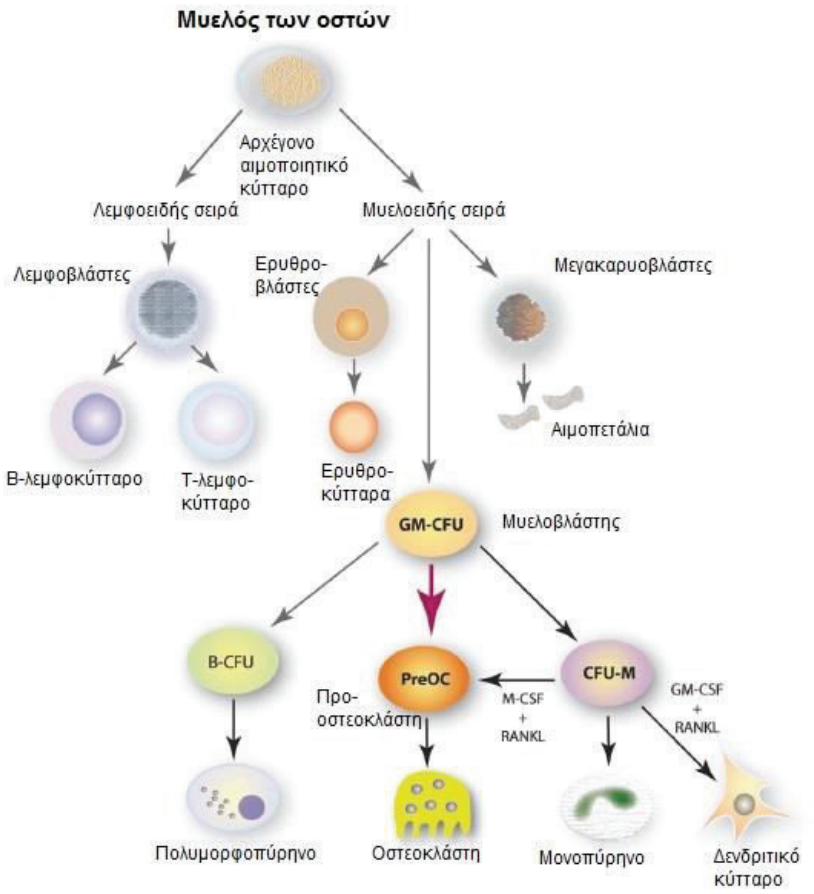
2. Οστεοκλάστη

Η οστεοκλάστη είναι το κύτταρο που είναι επιφορτισμένο με το ρόλο της οστικής απορρόφησης, δηλαδή με τη διάλυση των ανόργανων στοιχείων της μεσοκυττάριας ουσίας του οστού [κρύσταλλοι υδροξυαπατίτη, $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$] και την αποδόμηση των οργανικών στοιχείων αυτής (κυρίως κολλαγόνο τύπου Ι) [85]. Η οστική απορρόφηση είναι απαραίτητη σε πολλές διεργασίες που λαμβάνουν χώρα στο σκελετό, όπως η αύξηση, η κατασκευή και η ανακατασκευή των οστών, η ανατολή των οδόντων και η επούλωση των καταγμάτων. Χάρη στην οστική ανακατασκευή, απορροφάται το παλαιό ή βεβλαμένο οστό από τους οστεοκλάστες από ένα σημείο του σκελετού και στο ίδιο σημείο παράγεται νέο οστό από τους οστεοβλάστες. Τέλος, η οστική απορρόφηση είναι απαραίτητη για τη διατήρηση των επιπέδων του ασβεστίου στο αίμα [86,87].

Στο κεφάλαιο αυτό θα παρατεθούν τα στοιχεία για την οστεοκλάστη τα οποία είναι απαραίτητα για την κατανόηση της επίδρασης των φλεγμονωδών αρθρίτιδων σε αυτήν. Σκοπός του κεφαλαίου δεν είναι η ανασκόπηση όλων των γνώσεων για την οστεοκλάστη, αλλά μόνο όσων είναι απαραίτητες για τη μελέτη της επίδρασης των φλεγμονωδών αρθρίτιδων στη λειτουργία της. Αρχικά, θα περιγραφεί η οστεοκλαστογένεση, δηλαδή η διαδικασία της διαφοροποίησης του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου στην οστεοκλάστη, και θα αναφερθεί η διαδικασία της οστικής απορρόφησης από την οστεοκλάστη. Στη συνέχεια, το κεφάλαιο αυτό θα πραγματευτεί τα μονοπάτια RANKL και ITAM και τη συμμετοχή τους στην οστεοκλαστογένεση. Τέλος, θα περιγραφεί ο ρόλος των κυτοκινών στη διαδικασία της οστεοκλαστογένεσης.

2.1 Οστεοκλαστογένεση

Η οστεοκλάστη προέρχεται από το αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο. Τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα εντοπίζονται στο μυελό τον οστών και δίνουν γένεση στα ερυθροκύτταρα, τα αιμοπετάλια, τα λεμφοκύτταρα, τα πολυμορφοπύρηνα (κοκκιοκύτταρα), τα μονοκύτταρα-μακροφάγα, αλλά και τις οστεοκλάστες (Εικόνα 2-1). Αρχικά, το αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο δεσμεύεται στη μυελοειδή σει-

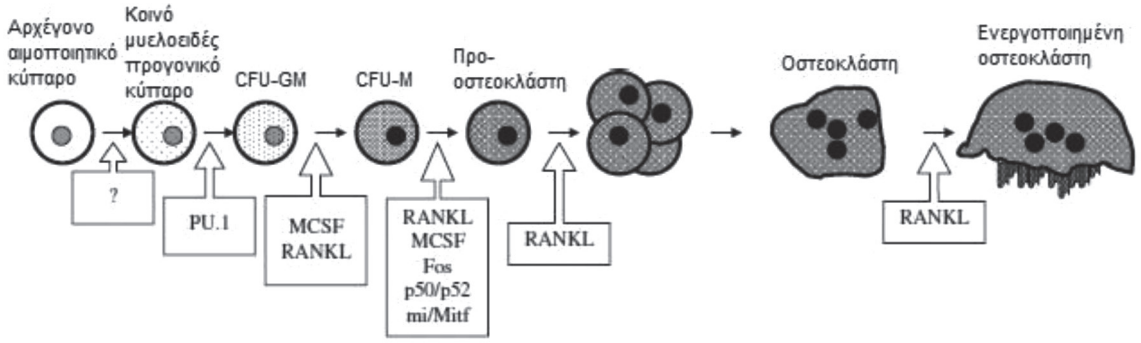


Εικ. 2-1. Η διαφοροποίηση του πολυδύναμου αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου.
(Τροποποιημένη από Yavropoulou and Yovos, 2008) [90].

ρά και δίνει γένεση στο κοινό μυελοειδές προγονικό κύτταρο, το οποίο έχει τη δυνατότητα διαφοροποίησης σε ερυθροκύτταρο, μεγακαρυοκύτταρο, πολυμορφοπύρηνο, μονοκύτταρο ή οστεοκλάστη. Από το κοινό μυελοειδές προγονικό κύτταρο προέρχεται το προγονικό κύτταρο των κοκκιοκυττάρων και των μονοκυττάρων (κύτταρο σχηματισμού αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων, Colony Forming Unit-Granulocyte-Macrophage, CFU-GM) [88,89]. Το CFU-GM είναι το πιο πρώιμο προγονικό κύτταρο που έχει ταυτοποιηθεί ότι μπορεί να διαφοροποιηθεί άμεσα σε προ-οστεοκλάστη και από αυτό επίσης προέρχονται τα πολυμορφοπύρηνα και τα μονοκύτταρα-μακροφάγα. Το CFU-GM διαφοροποιείται σε CFU-M (κύτταρο σχηματισμού αποικιών μακροφάγων, Colony Forming Unit-Macrophage). Το CFU-M μπορεί να διαφοροποιηθεί σε μονοκύτταρο-μακροφάγο, σε δενδριτικό κύτταρο ή σε προ-οστεοκλάστη [90]. Τέλος, το ώριμο μονοκύτταρο και το μακροφάγο έχουν τη δυνατότητα διαφοροποίησης σε προ-οστεοκλάστη στο κατάλληλο μικροπεριβάλλον [89]. Ωστόσο, το κατεξοχήν κύτταρο που διαφοροποιείται σε προ-οστεοκλάστη και παράγει τις οστεοκλάστες είναι το CFU-GM, ενώ το CFU-M παράγει οστεοκλάστες σε μικρότερο αριθμό [91].

Οι προ-οστεοκλάστες είναι κύτταρα με έναν πυρήνα, τα οποία στην πορεία της διαφοροποίησής τους σε οστεοκλάστες παράγουν μόρια απαραίτητα για τη λειτουργία τους και χρήσιμα ως δείκτες για την αναγνώρισή τους. Έτσι, οι προ-οστεοκλάστες αρχίζουν να εκφράζουν ανθεκτική στο άλας του τρυγικού οξέος όξινη φωσφατάση (Tartrate-Resistant Acid Phosphatase, TRAP), υποδοχείς καλσιτονίνης, καθεψίνη K και ATP-εξαρτώμενες αντλίες ιόντων. Στη συνέχεια, οι μονοπύρηνες προ-οστεοκλάστες συντήκονται σε πολυπύρηνες οστεοκλάστες. Οι ώριμες, πολυπύρηνες οστεοκλάστες εκφράζουν σε μεγαλύτερο βαθμό την TRAP και τους υποδοχείς καλσιτονίνης [92].

Δύο κυτοκίνες είναι σημαντικές για την οστεοκλαστογένεση: ο παράγοντας διέγερσης αποικίας μακροφάγων (Macrophage-Colony Stimulating Factor, M-CSF) και ο συνδέτης του υποδοχέα-ενεργοποιητή του πυρηνικού παράγοντα κΒ (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL) (Εικόνα 2-2). Αυτές οι δύο πρωτεΐνες παράγονται από τους οστεοβλάστες και τα προγονικά κύτταρα αυτών και υφίστανται τόσο σε διαλυτή όσο και σε μεμβρανική μορφή [85]. Ο M-CSF επάγει τον πολλαπλασια-

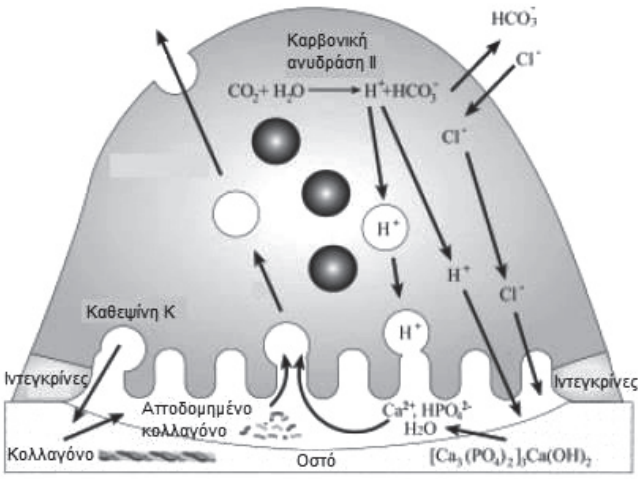


Εικ. 2-2. Οστεοκλαστογένεση. Η εικόνα δείχνει τη σταδιακή διαφοροποίηση του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου σε οστεοκλάστη, καθώς και τις κυτοκίνες και τους μεταγραφικούς παράγοντες που παίζουν ρόλο σε αυτή. *(Τροποποιημένη από Rubin and Greenfield, 2005) [93].*

σμό και αναστέλλει την απόπτωση των προγονικών κυττάρων των οστεοκλαστών. Επιπλέον, ο M-CSF διεγείρει την έκφραση του υποδοχέα του RANKL (υποδοχέας-ενεργοποιητής του πυρηνικού παράγοντα κΒ, receptor activator of nuclear factor kappa-B, RANK) από τα προγονικά κύτταρα των οστεοκλαστών [89]. Ο RANKL είναι μέλος της υπεροικογένειας του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (tumor necrosis factor, TNF) και είναι η κυριότερη κυτοκίνη της οστεοκλαστογένεσης, καθώς η παρουσία της είναι απαραίτητη για την παραγωγή των οστεοκλαστών. Έτσι, ο RANKL παρουσία του M-CSF ωθεί τα προγονικά κύτταρα CFU-M να διαφοροποιηθούν σε οστεοκλάστες [88]. Επιπλέον, ο RANKL διεγείρει τη σύντηξη των προ-οστεοκλαστών για το σχηματισμό οστεοκλαστών, ενισχύει την απορροφητική ικανότητα των ώριμων οστεοκλαστών και αναστέλλει την απόπτωσή τους [93]. Αντίθετα, ο παράγοντας διέγερσης αποικίας κοκκιοκυττάρων και μακροφάγων (Granulocyte-Macrophage-Colony Stimulating Factor, GM-CSF) αναστέλλει τη διαφοροποίηση του CFU-M σε οστεοκλάστη και σε ταυτόχρονη παρουσία του RANKL και απουσία του M-CSF το ωθεί να διαφοροποιηθεί σε δενδριτικό κύτταρο [88].

Στην οστεοκλαστογένεση έχουν επίσης σημαντικό ρόλο ορισμένοι μεταγραφικοί παράγοντες (Εικόνα 2-2). Ο μεταγραφικός παράγοντας PU.1 ρυθμίζει τα αρχικά στάδια της οστεοκλαστογένεσης. Ποντικοί με πλήρη απαλοιφή του γονιδίου του PU.1 στερούνται οστεοκλαστών και μακροφάγων και παρουσιάζουν οστεοπέτρωση [94]. Άλλος μεταγραφικός παράγοντας που συμμετέχει στην οστεοκλαστογένεση είναι ο c-fos. Ποντικοί με πλήρη έλλειψη του γονιδίου του c-fos στερούνται οστεοκλαστών και παρουσιάζουν οστεοπέτρωση, αλλά διαθέτουν αυξημένο αριθμό μακροφάγων. Αυτό καταδεικνύει ότι ο c-fos δρα σε μεταγενέστερο στάδιο από τον PU.1. Ο c-fos συμμετέχει στο σηματοδοτικό μονοπάτι του RANKL και επάγει την έκφραση των μεταγραφικών παραγόντων Fra-1 και NFATc-1, οι οποίοι συμμετέχουν επίσης στην οστεοκλαστογένεση [95,96]. Ο μεταγραφικός παράγοντας MITF (microphthalmia-associated transcription factor, μεταγραφικός παράγοντας που σχετίζεται με τη μικροφθαλμία) εκφράζεται στα προγονικά κύτταρα των οστεοκλαστών και αλληλεπιδρά με τον PU.1 για να ρυθμίσει την έκφραση γονιδίων, όπως της καθεψίνης και της TRAP, κατά την οστεοκλαστογένεση [97].

Η οστεοκλάστη είναι το αποκλειστικό οστεοαπορροφητικό κύτταρο και τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της εξυπηρετούν αυτόν της το ρόλο. Διαθέτει πολλαπλούς πυρήνες (συνήθως μέχρι οκτώ) και έχει ασυνήθιστα μεγάλο μέγεθος [88]. Σχετικά με τη διαδικασία της οστικής απορρόφησης, αρχικά η οστεοκλάστη προσκολλάται στη μεσοκυττάρια ουσία του οστού με τη βοήθεια των ιντεγκρινών, οι οποίες είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες της οστεοκλάστης. Οι ιντεγκρίνες σχηματίζουν μία ζώνη στεγανοποίησης (sealing zone), η οποία δημιουργεί ένα απομονωμένο μικροπεριβάλλον μεταξύ οστεοκλάστης και επιφάνειας του οστού [87]. Η ζώνη στεγανοποίησης υποστηρίζεται από μία δομή του κυτταροσκελετού, η οποία σχηματίζεται από ινίδια ακτίνης και ονομάζεται δακτύλιος ακτίνης (actin ring). Το τμήμα της κυτταρικής μεμβράνης που περικλείεται από τη ζώνη στεγανοποίησης σχηματίζει πολλές προσεκβολές, με σκοπό την αύξηση της απορροφητικής επιφάνειας, και ονομάζεται πτυχωτή επιφάνεια (ruffled border) [88]. Στη συνέχεια, αντλίες πρωτονίων (H^+-ATPάσες) της πτυχωτής επιφάνειας της οστεοκλάστης μεταφέρουν ιόντα H^+ στο χώρο μεταξύ αυτής και του οστού, ενώ ιόντα Cl^- μεταφέρονται παθητικά μέσω διαύλων Cl^-. Με αυτόν τον τρόπο μειώνεται το pH σε αυτό το χώρο και διαλύονται τα ανόργανα στοιχεία της μεσοκυττάριας ουσίας του οστού [κρύσταλλοι υδροξυαπατίτη, $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$]. Έτσι, μένει εκτεθειμμένη η οργανική θεμέλια ουσία του οστού, η οποία αποτελείται κυρίως από κολλαγόνο τύπου Ι. Η θεμέλια ουσία στη συνέχεια αποσυντίθεται από πρωτεολυτικά ένζυμα (καθεψίνη Κ, μεταλλοπρωτεάσες), τα οποία απελευθερώνονται από την οστεοκλάστη [85]. Τα προϊόντα της οστικής απορρόφησης ενδοκυτταρώνονται από την οστεοκλάστη, μεταφέρονται στη βασικοπλάγια επιφάνεια της μέσα σε



Εικ. 2-3. Η διαδικασία της οστικής απορρόφησης από την οστεοκλάστη. *(Τροποποιημένη από Bar-Shavit, 2007) [88].*

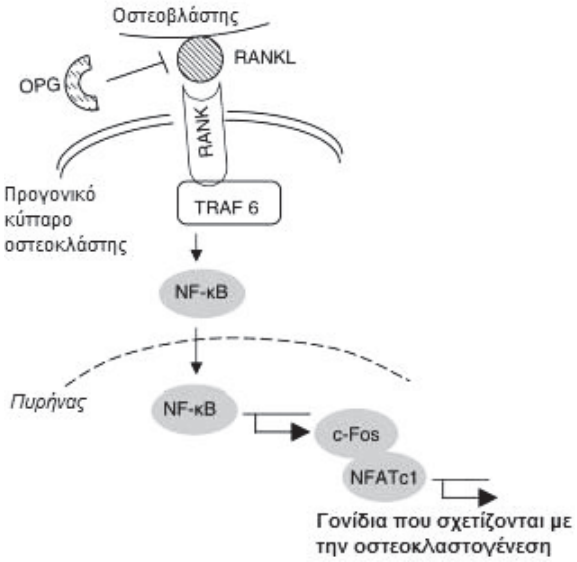
κυστίδια και αποβάλλονται στην περιβάλλουσα εξωκυττάρια ουσία. Τέλος, η οστεοκλάστη αποσπάται από την επιφάνεια του οστού και είτε μεταφέρεται σε νέο σημείο είτε αποπίπτει [88].

2.2 Ο ρόλος του συνδέτη του υποδοχέα-ενεργοποιητή του πυρηνικού παράγοντα κΒ (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL) στην οστεοκλαστογένεση

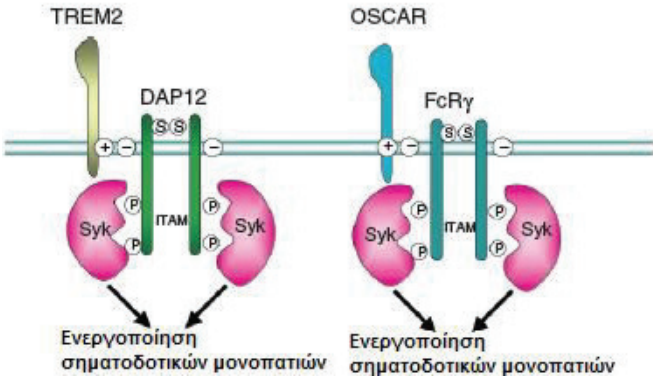
Ο RANKL είναι μία ομοτριμερής διαμεμβρανική πρωτεΐνη, η οποία ανήκει στην υπεροικογένεια του TNF. Όπως ειπώθηκε παραπάνω, ο RANKL, εφόσον προσδεθεί στον κυτταρικό υποδοχέα του (RANK), διεγείρει τη διαφοροποίηση των προγονικών κυττάρων των οστεοκλαστών, ενισχύει τη λειτουργικότητα των οστεοκλαστών και αναστέλλει την απόπτωσή τους [93]. Πράγματι, η πλήρης απαλοιφή του γονιδίου του RANKL από ποντικούς οδήγησε σε πλήρη απουσία οστεοκλαστών και σε σοβαρή οστεοπέτρωση [98]. Σε φυσιολογικές συνθήκες ο RANKL παράγεται από τα οστεοκύτταρα, τους οστεοβλάστες και τα προγονικά κύτταρα των οστεοβλαστών, ενώ σε συνθήκες φλεγμονής παράγεται και από τα Τ-λεμφοκύτταρα [90,99]. Εκτός από τη μεμβρανική μορφή, ο RANKL απαντάται και σε διαλυτή μορφή, η οποία όμως είναι λιγότερο δραστική. Η διαλυτή μορφή του RANKL είναι είτε αποτέλεσμα εναλλακτικού ματίσματος του mRNA του είτε αποτέλεσμα πρωτεολυτικής διάσπασης της μεμβρανικής μορφής του από τις μεταλλοπρωτεάσες MMP3 (matrix metalloprotease 3), MMP7 και ADAM (a disintegrin and metallopeptidase) [86]. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, κατά την οστική ανακατασκευή, η έκφραση του RANKL από τα οστεοκύτταρα και τους οστεοβλάστες επάγεται από παράγοντες όπως η 1,25-διυδροξυβιταμίνη D_3 [1,25$(OH)_2D_3$], η παραθορμόνη (PTH), η προσταγλανδίνη E_2 (PGE_2) και η ιντερλευκίνη-1 (IL-1) [89], ενώ αναστέλλεται από παράγοντες όπως ο TGF-β [100]. Σε συνθήκες παθολογικής οστικής ανακατασκευής, όπως για παράδειγμα σε λοίμωξη, φλεγμονή ή κακοήθεια, ενεργοποιημένα Τ- και Β-λεμφοκύτταρα, συνοβιακές ινοβλάστες, οστεοκλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα και καρκινικά κύτταρα συμμετέχουν στην παραγωγή του RANKL με άμεσο ή έμμεσο τρόπο. Αυτά τα κύτταρα μπορούν να ενισχύσουν την παραγωγή του RANKL παράγοντας κυτοκίνες όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (Tumor Necrosis Factor-α, TNF-α), η IL-1, η IL-17 και ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (epidermal growth factor, EGF) [89].

Η δράση του RANKL απαιτεί ένα ρυθμιστικό μηχανισμό, ούτως ώστε να μην ενεργοποιείται η οστεοκλαστογένεση ανεξέλεγκτα. Το ρόλο αυτό επιτελεί η οστεοπροτεγερίνη (osteoprotegerin, OPG), μία πρωτεΐνη που ανήκει στην υπεροικογένεια των υποδοχέων του TNF. Η OPG ένας διαλυτός υποδοχέας του RANKL, ο οποίος προσδένεται με τον RANKL και δεν του επιτρέπει να συνδεθεί και να ενεργοποιήσει τον κυτταρικό υποδοχέα του (RANK). Η OPG παράγεται από τους οστεοβλάστες, αλλά και από την καρδιά, τους νεφρούς, το ήπαρ και τον σπλήνα. Οι περισσότεροι από τους παράγοντες που ρυθμίζουν την έκφραση του RANKL ρυθμίζουν και την έκφραση της OPG. Σε γενικές γραμμές, οι παράγοντες που διεγείρουν την έκφραση του RANKL αναστέλλουν την έκφραση της OPG και το αντίστροφο [86]. Ο TGF-β, η 17-οιστραδιόλη, ο BMP2 και το κανονικό Wnt μονοπάτι διεγείρουν την έκφραση OPG από τους οστεοβλάστες, ενώ η PTH, η PGE_2, ο IGF-1 και τα γλυκοκορτικοειδή την αναστέλλουν. Έτσι, η οστεοκλαστογένεση ρυθμίζεται από την αναλογία RANKL/OPG: ευνοείται όταν η αναλογία είναι υψηλή και αναστέλλεται όταν η αναλογία είναι χαμηλή [101].

Ο RANK είναι μία ομοτριμερής διαμεμβρανική πρωτεΐνη, η οποία ανήκει στην υπεροικογένεια των υποδοχέων του TNF και αποτελεί τον κυτταρικό υποδοχέα του RANKL. Εκφράζεται από τους οστεοκλάστες και τα προγονικά κύτταρα αυτών, καθώς και από δενδριτικά κύτταρα, Τ- και Β-λεμφοκύτταρα, χονδροκύτταρα, ινοβλάστες και από διάφορους ιστούς, όπως οι σκελετικοί μύες, ο θύμος, οι μαζικοί αδένες και το ήπαρ [101]. Όταν ο RANKL συνδέεται με τον RANK, ο RANK επιστρατεύει τον TRAF-6 (TNF receptor associated factor-6, σχετιζόμενος με τους υποδοχείς TNF παράγοντας-6). Ο TRAF6 συνδέεται με το ενδοκυττάριο τμήμα του RANK και ενεργοποιεί ενδοκυττάριους σηματοδοτικούς καταρράκτες, με πιο σημαντικό αυτόν που περιλαμβάνει το μεταγραφικό παράγοντα NF-κΒ (nuclear factor-κΒ, πυρηνικός παράγοντας-κΒ) [102]. Ο NF-κΒ επάγει την έκφραση των γονιδίων των μεταγραφικών παραγόντων c-fos και NFATc1, οι οποίοι όπως αναφέρθηκε παραπάνω, αλληλεπιδρούν και επάγουν την έκφραση γονιδίων που συμμετέχουν στην οστεοκλαστογένεση (Εικόνα 2-4) [101,103]. Ο TRAF6 ενεργοποιεί επίσης τρεις σηματοδοτικούς καταρράκτες που περιλαμβάνουν τρεις MAP κινάσες (mitogen activated protein kinases, πρω-



Εικ. 2-4. Η ενεργοποίηση του NF-κB από τον RANKL. *(Τροποποιημένη από Boyce and Xing, 2007) [104].*



Εικ. 2-5. Οι πρωτεΐνες-προσαρμοστές συνδέονται με διαμεμβρανικούς υποδοχείς με σκοπό τη μεταγωγή του σήματος. *(Τροποποιημένη από Humphrey et al. 2005) [106].*

τεϊνικές κινάσες που ενεργοποιούνται από μιτογόνα): την ERK (extracellular signal-regulated kinase, κινάση που ρυθμίζεται από εξωκυττάρια σήματα), την JNK (c-Jun N-terminal kinase, c-Jun αμινοτελική κινάση) και την p38, καθώς και έναν πέμπτο σηματοδοτικό καταρράκτη που εμπλέκει την κινάση Akt-2 [102].

2.3 Το μονοπάτι του βασισμένου στην τυροσίνη μοτίβου ενεργοποίησης των ανοσοϋποδοχέων (immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM) και η συμμετοχή του στην οστεοκλαστογένεση

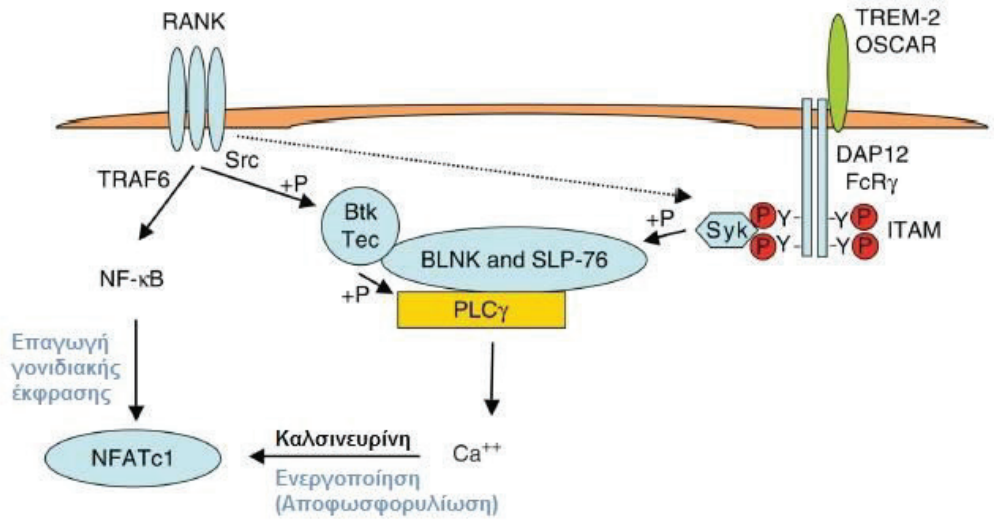
Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ο RANKL και ο M-CSF είναι τα δύο κυριότερα σηματοδοτικά μόρια που επάγουν την οστεοκλαστογένεση. Ωστόσο, στη διαδικασία της οστεοκλαστογένεσης συμμετέχουν επίσης συνδιεγερτικά σήματα, τα οποία δρουν μέσω σηματοδοτικών προσαρμοστών που περιέχουν μοτίβα ενεργοποίησης των ανοσοϋποδοχέων βασισμένα στην τυροσίνη (immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM) [105].

Το μοτίβο ITAM είναι μία αλληλουχία τεσσάρων αμινοξέων που επαναλαμβάνεται δύο φορές στην κυτταροπλασματική ουρά διαμεμβρανικών πρωτεϊνών που εντοπίζονται σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, καθώς και σε οστεοκλάστες. Το μοτίβο περιέχει μία τυροσίνη που διαχωρίζεται από μία λευκίνη ή μία ισολευκίνη από δύο οποιαδήποτε άλλα αμινοξέα (YxxL/I). Αυτή η αλληλουχία επαναλαμβάνεται μετά από 6-8 αμινοξέα ($YxxL/Ix_{(6-8)}YxxL/I$) [106].

Το μοτίβο ITAM εντοπίζεται στην κυτταροπλασματική περιοχή διαμεμβρανικών πρωτεϊνών που δρουν ως σηματοδοτικοί προσαρμοστές (signaling adaptors) σε κύτταρα της φυσικής και της επίκτητης ανοσίας και στις οστεοκλάστες (Εικόνα 2-5). Στις οστεοκλάστες, οι κυριότεροι προσαρμοστές που περιέχουν ITAM είναι ο DAP12 (DNAX-activating protein 12) και ο FcRγ (Fc receptor common γ subunit). Αυτές οι πρωτεΐνες-προσαρμοστές διαθέτουν ελάχιστο εξωκυττάριο τμήμα, με αποτέλεσμα να μην μπορούν να δράσουν ως υποδοχείς και να χρειάζεται να συνδεθούν με άλλες πρωτεΐνες-υποδοχείς [106]. Οι κυριότεροι υποδοχείς που συνδέονται με τον DAP12 είναι οι TREM2 (triggering receptor expressed on myeloid cells-2), MDL-1 (Myeloid DAP12-associated lectin 1) και Siglec-15 (Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin 15), ενώ με τον FcRγ συνδέονται οι υποδοχείς OSCAR (Osteoclast activating receptor), PIR-A (Paired immunoglobulin-like receptor A) και FcR (Fc receptors) [107]. Για τους συνδέτες αυτών των υποδοχέων λίγα πράγματα είναι γνωστά. Για παράδειγμα, συνδέτης του υποδοχέα TREM2 είναι η πλεξίνη-A1 (plexin-A1) [108], ενώ συνδέτης του OSCAR είναι το κολλαγόνο τύπου III της θεμέλιας ουσίας του οστού [109]. Ωστόσο, οι συνδέτες πολλών από τους υποδοχείς που σχετίζονται με ITAM δεν είναι ακόμα γνωστοί.

Η διέγερση του υποδοχέα προκαλεί τη φωσφορυλίωση των καταλοίπων τυροσίνης του μοτίβου ITAM του προσαρμοστή από κινάσες της οικογένειας Src. Στη συνέχεια η τυροσυλοκινάση Syk προσδένεται στα φωσφορυλιωμένα κατάλοιπα τυροσίνης και ενεργοποιεί με τη σειρά της σηματοδοτικά μόρια και μονοπάτια (Εικόνα 2-5) [106].

Η σημασία του μονοπατιού ITAM στην οστεοκλαστογένεση φαίνεται από το ότι ποντικοί με ταυτόχρονη απαλοιφή των γονιδίων των προσαρμοστών DAP12 και FcRγ δεν μπορούν να σχηματίσουν οστεοκλάστες, παρά την παρουσία RANKL και M-CSF, με αποτέλεσμα να παρουσιάζουν φαινότυπο οστεοπέτρωσης [110]. Επιπρόσθετα, μονοπύρηνα που απομονώθηκαν από το περιφερικό αίμα ασθενών με νόσο Nasu-Hakola (άνθρωποι με έλλειψη είτε του προσαρμοστή DAP12 είτε του υποδοχέα TREM2) παρουσίαζαν καθυστερημένη και ελαττωματική διαφοροποί-



Εικ. 2-6. Συνεργασία των μονοπατιών RANKL και ITAM για την έκφραση και ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NFATc1. *(Τροποποιημένη από Ivashkiv, 2009) [112].*

ηση σε οστεοκλάστες, παρά τη διέγερση με RANKL και M-CSF [111].

Μελέτες έχουν δείξει ότι το μονοπάτι του RANKL και το μονοπάτι ITAM συνεργάζονται για την επαγωγή της οστεοκλαστογένεσης [112]. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ο RANK χρησιμοποιεί τον TRAF6 και τον NF-κB για να επάγει την έκφραση του NFATc1, ο οποίος είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας απαραίτητος για την οστεοκλαστογένεση [101,103]. Προκειμένου ο NFATc1 να ενεργοποιηθεί και να μετακινηθεί στον πυρήνα, χρειάζεται να αποφωσφορυλιωθεί από την καλσινευρίνη, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιείται από την παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων Ca^{2+}. Για να επιτευχθούν αυτές οι υψηλές συγκεντρώσεις Ca^{2+} απαιτείται η συνεργασία των μονοπατιών RANKL και ITAM (Εικόνα 2-6). Ο RANK χρησιμοποιεί την κινάση Src για τη φωσφορυλίωση των τυροσυλοκινασών Btk και Tec, οι οποίες με τη σειρά τους φωσφορυλιώνουν τη φωσφολιπάση Cγ (PLCγ). Οι πρωτεΐνες-προσαρμοστές του μονοπατιού ITAM επιστρατεύουν την τυροσυλοκινάση Syk για τη φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών-ικριωμάτων BLNK και SLP-76. Το αποτέλεσμα είναι η δημιουργία συμπλέγματος BTK/TEC/BLNK/SLP76/PLCγ και η ενεργοποίηση της PLCγ. Η PLCγ με τη σειρά της προκαλεί την αύξηση της συγκέντρωσης του Ca^{2+}, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του NFATc1. Μάλιστα, ένα άλλο σημείο που συναντώνται τα μονοπάτια RANKL και ITAM είναι η περαιτέρω φωσφορυλίωση των προσαρμοστών ITAM που προκαλεί ο RANK [112].

Ωστόσο, σε αντίθεση με το μονοπάτι του RANKL, το οποίο είναι απαραίτητο για την οστεοκλαστογένεση, δεν ισχύει το ίδιο για το μονοπάτι ITAM. Στο κατάλληλο μικροπεριβάλλον, μπορεί να λάβει χώρα η οστεοκλαστογένεση παρά την απουσία της σηματοδότητησης ITAM. Για παράδειγμα, ποντικοί με ταυτόχρονη απαλοιφή των γονιδίων των προσαρμοστών DAP12 και FcRγ, οι οποίοι υπόκεινται σε ωοθηκεκτομή, σχηματίζουν οστεοκλάστες in vivo. Αυτό υπονοεί ότι υπάρχουν και άλλα συνδιεγερτικά μονοπάτια εκτός του ITAM [107].

2.4 Ο ρόλος των κυτοκινών στην οστεοκλαστογένεση

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η οστεοκλαστογένεση ρυθμίζεται πρωτίστως από τον RANKL και τον M-CSF. Ωστόσο, σε παθολογικές συνθήκες, όπως η χρόνια φλεγμονή, η παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών ρυθμίζει τη διαδικασία της οστεοκλαστογένεσης, συνήθως διεγείροντάς την, με αποτέλεσμα την αύξηση της οστικής απορρόφησης [113]. Μάλιστα, από τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, ορισμένες διεγείρουν την οστεοκλαστογένεση, όπως ο TNF-α και οι IL-1, IL-6, IL-17, ενώ άλλες την αναστέλλουν, όπως οι IL-4, IL-10, IL-13 και IFN-γ. Η ισορροπία μεταξύ των οστεοκλαστογόνων και των αντι-οστεοκλαστογόνων κυτοκινών καθορίζει εάν τελικά η παραγωγή των οστεοκλαστών θα αυξηθεί ή θα μειωθεί [114,115].

Ο TNF-α διεγείρει την οστεοκλαστογένεση, είτε άμεσα διεγείροντας τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των προγονικών κυττάρων των οστεοκλαστών είτε έμμεσα διεγείροντας την παραγωγή RANKL από τους οστεοβλάστες [116,117]. Μάλιστα, ο TNF-α παρουσία άλλων παραγόντων, όπως ο M-CSF και ο TGF-β, μπορεί να επάγει την οστεοκλαστογένεση απουσία του RANKL και ανεξάρτητα από αυτόν [118,119]. Επιπρόσθετα, ο TNF-α αυξάνει την οστική απορρόφηση ενεργοποιώντας τις ώριμες οστεοκλάστες [116]. Η IL-1 είναι έτερη κυτοκίνη που δρα διεγερτικά στην οστεοκλαστογένεση. Δρα άμεσα στην

οστεοκλαστική σειρά, διεγείρωντας την ωρίμανση των πρόδρομων κυττάρων των οστεοκλαστών και ενεργοποιώντας τις ώριμες οστεοκλάστες, αλλά και έμμεσα, καθώς επάγει την έκφραση RANKL από τους οστεοβλάστες [117,120]. Επίσης η IL-1 διαμεσολαβεί στις δράσεις του TNF-α στην οστεοκλαστογένεση [121]. Εκτός των TNF-α και IL-1, οι IL-6, IL-8, IL-11 και IL-17 επάγουν την οστεοκλαστογένεση, δρώντας άμεσα στην οστεοκλαστική σειρά, αλλά και έμμεσα, διεγείρωντας την παραγωγή RANKL από τους οστεοβλάστες [122-127]. Τέλος, οι IL-15 και IL-32 δρουν ευοδωτικά στη διαδικασία της οστεοκλαστογένεσης [128-130].

Από την άλλη, η IL-4 δρα ανασταλτικά στην οστεοκλαστογένεση. Δρα άμεσα στα προγονικά κύτταρα των οστεοκλαστών αναστέλλοντας την έκφραση του NFATc1. Ο NFATc1, όπως αναφέρθηκε παραπάνω είναι μεταγραφικός παράγοντας με σημαντικό ρόλο στην οστεοκλαστογένεση και επάγεται από τον RANKL [131]. Επίσης, η IL-4, καθώς και η IL-13, δρουν έμμεσα στις οστεοκλάστες μειώνοντας την παραγωγή του RANKL και αυξάνοντας την παραγωγή της οστεοπροτεγερίνης (OPG) [132]. Ομοίως, η IL-10 αναστέλλει την έκφραση του NFATc1, αλλά και των c-Fos και c-Jun, στα προγονικά κύτταρα των οστεοκλαστών και μειώνει την αναλογία RANKL/OPG [133-135]. Η IL-12 αναστέλλει την οστεοκλαστογένεση επάγοντας την απόπτωση των κυττάρων της οστεοκλαστικής σειράς μέσω της παραγωγής NO [136]. Επιπρόσθετα, η IL-18 αναστέλλει την οστεοκλαστογένεση με ποικίλους τρόπους, καθώς επάγει την έκφραση GM-CSF και IFN-γ από τα Τ-λεμφοκύτταρα [137,138], αυξάνει την έκφραση της οστεοπροτεγερίνης [139] και επάγει την απόπτωση στις οστεοκλάστες μέσω της παραγωγής NO [136]. Η IL-26 αναστέλλει την οστεοκλαστογένεση παρεμβαίνοντας στο μονοπάτι του RANKL και μειώνοντας την έκφραση του NF-κΒ και του NFATc1[140]. Ανασταλτικά στην οστεοκλαστογένεση δρουν και οι ιντερφερόνες α, β και γ (interferon-α, -β, -γ, IFN-α, -β, -γ). Οι IFN-α και IFN-β μειώνουν την έκφραση του c-Fos στις οστεοκλάστες [141,142], ενώ η IFN-β επάγει την παραγωγή NO [143]. Η IFN-γ παράγεται από τα Τ-λεμφοκύτταρα και παίζει σημαντικό ρόλο στην αναστολή της οστεοκλαστογένεσης. Αναστέλλει τη σηματοδότηση του RANKL μονοπατιού προκαλώντας την αποδόμηση του TRAF6, αναστέλλει την επαγόμενη από τον TNF-α οστεοκλαστογένεση και επάγει την απόπτωση στις οστεοκλάστες [144,145].

Τέλος, οι IL-7 και IL-23 έχουν τόσο οστεοκλαστογόνες όσο και αντι-οστεοκλαστογόνες ιδιότητες. Η IL-7 από τη μία δρα άμεσα στα προγονικά κύτταρα των οστεοκλαστών αναστέλλοντας την οστεοκλαστογένεση [146,147] και από την άλλη αυξάνει την έκφραση του RANKL και του TNF-α [148]. Όσον αφορά στην IL-23, υπάρχουν αναφορές ότι διεγείρει την οστεοκλαστογένεση επάγοντας την παραγωγή IL-17 και RANKL από τα Τ-λεμφοκύτταρα [149,150]. Υπάρχουν όμως και αναφορές ότι η IL-23 αναστέλλει την οστεοκλαστογένεση, είτε επάγοντας την παραγωγή GM-CSF από τα Τ-λεμφοκύτταρα είτε αναστέλλοντας τη σύντηξη των προ-οστεοκλαστών για το σχηματισμό οστεοκλαστών [151,152].

2.5 Ο ρόλος των microRNAs στην οστεοκλαστογένεση

Όπως αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, τα microRNAs (miRNAs) είναι μικρά, μονόκλωνα RNAs, των οποίων ο ρόλος είναι η μετά τη μεταγραφή ρύθμιση της έκφρασης των mRNAs και των πρωτεϊνών. Τα miRNAs καταστέλλουν την έκφραση του γονιδίου στόχου τους σε μετα-μεταγραφικό επίπεδο, καθώς προσδένονται μέσω μερικής ομολογίας στην 3'-αμετάφραστη περιοχή του mRNA στόχου τους και είτε εμποδίζουν τη μετάφρασή του είτε προκαλούν την αποδόμησή του [70].

Αν και κυρίως έχει μελετηθεί ο ρόλος που παίζουν τα miRNAs στην οστεοβλαστογένεση, τα τελευταία χρόνια έχει αρχίσει να μελετάται και ο ρόλος τους στην οστεοκλαστογένεση. Έτσι, έχει βρεθεί ότι το miR-503 δρα ανασταλτικά στην οστεοκλαστογένεση στοχεύοντας και μειώνοντας την έκφραση του RANK [153]. Αντίστοιχα, το miR-124 στοχεύει και ελαττώνει την έκφραση του NFATc1 και το miR-125a την έκφραση του TRAF6 και με αυτόν τον τρόπο αναστέλλουν την οστεοκλαστογένεση [154,155]. Από την άλλη, το miR-21 ευνοεί την οστεοκλαστογένεση μειώνοντας την έκφραση της PDCD4 (programmed cell death 4, πρωτεΐνη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 4), η οποία είναι μία πρωτεΐνη που καταστέλλει τον c-fos. Μάλιστα ο c-fos ενισχύει την έκφραση του miR-21, δημιουργώντας μηχανισμό θετικής ανατροφοδότησης [156]. Τέλος, το miR-155 και το miR-223 ευνοούν την οστεοκλαστογένεση [157,158], ενώ το miR-146a δρα ανασταλτικά σε αυτή [159].

3. Φλεγμονώδεις αρθρίτιδες

Η φλεγμονή είναι μέρος μίας σύνθετης βιολογικής αντίδρασης του οργανισμού σε βλαπτικά ερεθίσματα. Περιλαμβάνει απελευθέρωση διαλυτών μεσολαβητών και κυτοκινών, αγγειοδιαστολή, αυξημένη αιματική ροή, εξαγγείωση υγρών και κυτταρική διήθηση (μετανάστευση κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος από το αίμα στους ιστούς). Τα κλασικά συμπτώματα της φλεγμονής είναι το άλγος, το οίδημα, η θερμότητα, η ερυθρότητα και η απώλεια της λειτουργικότητας. Ο φυσιολογικός ρόλος της φλεγμονής είναι η εξουδετέρωση του αιτίου της κυτταρικής βλάβης, η απομάκρυνση των νεκρωτικών κυττάρων και των βεβλαμένων ιστών και η έναρξη της επιδιόρθωσης των ιστών. Αν και υπό φυσιολογικές συνθήκες η φλεγμονή είναι αυτοπεριοριζόμενη, σε παθολογικές καταστάσεις η φλεγμονή γίνεται χρόνια, με αποτέλεσμα την πρόκληση νόσου [160].

Οι φλεγμονώδεις αρθρίτιδες περιλαμβάνουν τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τις σπονδυλαρθρίτιδες και την αρθρίτιδα που σχετίζεται με το συστηματικό

ερυθηματώδη λύκο [2]. Είναι μία ετερογενής ομάδα συστηματικών νοσημάτων, οι οποίες χαρακτηρίζονται τόσο από φλεγμονή των αρθρώσεων και των γειτονικών ανατομικών δομών όσο και από συστηματικές εκδηλώσεις [1]. Εκδηλώνονται με συμπτώματα που προέρχονται από τις αρθρώσεις (άλγος, οίδημα και δυσκαμψία των αρθρώσεων, που μπορεί να εξελιχθούν σε αρθρική βλάβη και παραμόρφωση), με συστηματικά συμπτώματα (κόπωση, απώλεια βάρους, πυρετός) και με ποικίλες εξωαρθρικές εκδηλώσεις (προσβολή των πνευμόνων, της καρδιάς, των νεφρών, των οφθαλμών και του σκελετού) [161].

Σκοπός του παρόντος κεφαλαίου δεν είναι η πλήρης ανάλυση των φλεγμονωδών αρθρίτιδων, αλλά η περιγραφή των βασικών χαρακτηριστικών τους, με στόχο την πληρέστερη κατανόηση της επίδρασης των νοσημάτων αυτών στο οστό.

3.1 Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ)

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μία χρόνια, φλεγμονώδης, συστηματική αυτοάνοση νόσος άγνωστης αιτιολογίας, η οποία προκαλεί συμμετρική, περιφερική πολυαρθρίτιδα των μικρών και μεγάλων αρθρώσεων. Είναι η πιο συχνή χρόνια φλεγμονώδης αρθρίτιδα και συχνά καταλήγει σε αρθρική βλάβη και περιορισμό της λειτουργικότητας. Η ΡΑ είναι συστηματική νόσος και επομένως, μπορεί να προκαλέσει εξωαρθρικές εκδηλώσεις, όπως κόπωση, υποδόρια οζίδια, πνευμονοπάθεια, περικαρδίτιδα, περιφερική νευροπάθεια, αγγειίτιδα, αιματολογικές διαταραχές και οστεοπόρωση [4].

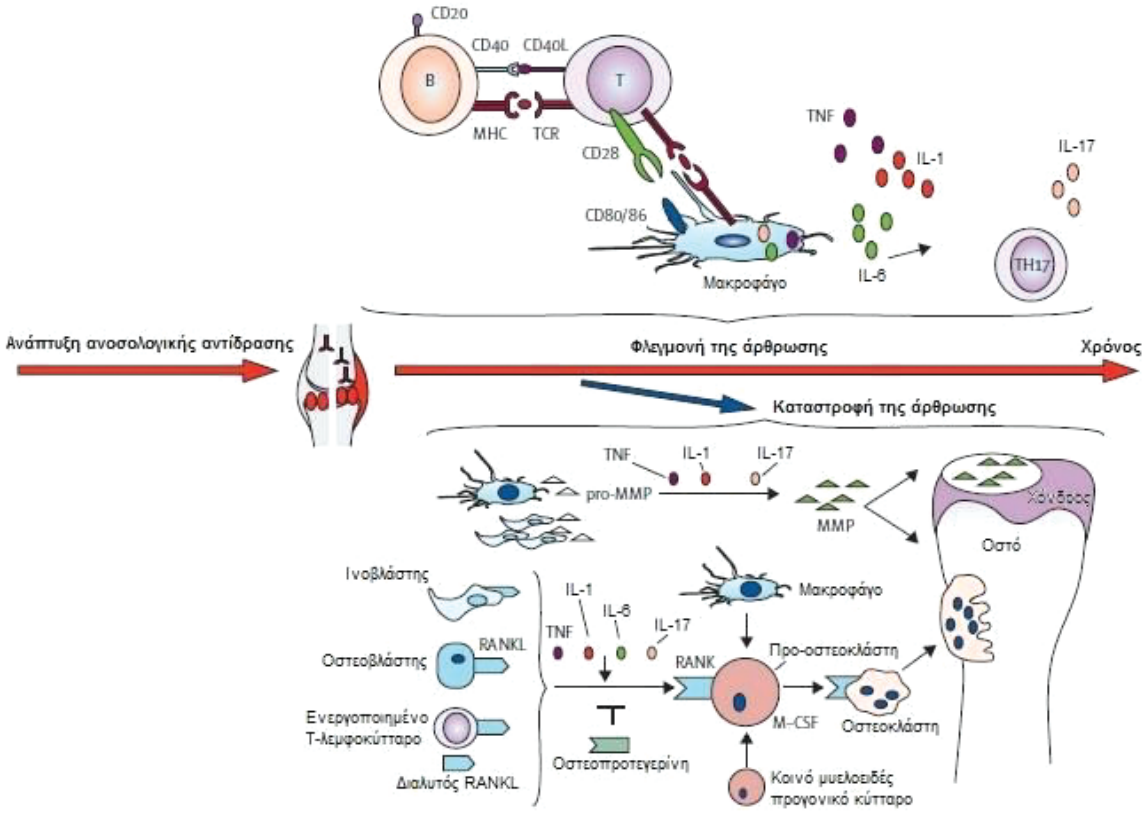
Η ρευματοειδής αρθρίτιδα προσβάλλει το 0,5-1% των ενηλίκων στις αναπτυγμένες χώρες και είναι τρεις φορές πιο συχνή στις γυναίκες από ότι στους άντρες. Ο επιπολασμός της νόσου αυξάνεται με την ηλικία και είναι μεγαλύτερος στις γυναίκες άνω των 65 ετών, υποδεικνύοντας ότι ορμονικοί παράγοντες ίσως παίζουν ρόλο στην παθογένεια της νόσου [162].

Η αιτιολογία της ΡΑ είναι άγνωστη. Ωστόσο θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης τόσο γενετικών όσο και περιβαλλοντικών παραγόντων. Πιθανώς, ένας λοιμώδης ή άλλος ανοσογόνος παράγοντας πυροδοτεί έναν αυτοάνοσο παθογενετικό μηχανισμό με αποτέλεσμα τη φλεγμονή των αρθρώσεων [163,164]. Όσον αφορά τους γενετικούς παράγοντες, είναι υπεύθυνοι μέχρι και για το 60% του κινδύνου να εμφανίσει κανείς ΡΑ [165], ενώ η περιοχή HLA (Human Leukocyte Antigen) έχει τη μεγαλύτερη συμβολή στο γενετικό κίνδυνο. Πιο συγκεκριμένα, τα αλλήλια HLA-DRB1 που κωδικοποιούν μία κοινή αλληλουχία αμινοξέων (τον κοινό επίτοπο) έχουν ταυτοποιηθεί ως αλλήλια υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ΡΑ [166]. Όσον αφορά τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, το κάπνισμα έχει βρεθεί ότι διπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης ΡΑ [167].

Τα μακροφάγα και τα Τ-λεμφοκύτταρα παίζουν κεντρικό ρόλο στην παθογένεση της ΡΑ. Τα μακροφάγα είναι αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, τα οποία ενεργοποιούν τα Τ-λεμφοκύτταρα μέσω της παρουσίασης αντιγόνων και συνδιεγερτικών μορίων. Τα Τ-λεμφοκύτταρα ενεργοποιούν με τη σειρά τους τα μακροφάγα με την έκκριση IFN-γ. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα παράγουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως ο TNF-α, η IL-1, η IL-6 και διάφορες χημειοκίνες. Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και χημειοκίνες προσελκύουν λευκοκύτταρα από τα αιμοφόρα αγγεία στις αρθρώσεις, με αποτέλεσμα φλεγμονή του αρθρικού υμένα (υμενίτιδα). Ο TNF-α διεγείρει επίσης τον πολλαπλασιασμό των συνοβιοκυττάρων του αρθρικού υμένα και έτσι, επάγει την υπερπλασία του αρθρικού υμένα και το σχηματισμό πάννου (κοκκιώδης αγγειοϊνώδης ιστός που διαβρώνει τον υποκείμενο χόνδρο και οστό). Ο υπερπλαστικός αρθρικός υμένας και ο πάννος παράγουν με τη σειρά τους προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, με αποτέλεσμα τη διαιώνιση της φλεγμονής. Επιπλέον, τα ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα στον αρθρικό υμένα παράγουν μεγάλες ποσότητες RANKL. Ο TNF-α και ο RANKL διεγείρουν τα μακροφάγα να διαφοροποιηθούν σε ώριμες οστεοκλάστες, με αποτέλεσμα την επαγωγή της οστικής απορρόφησης στις προσβληθείσες αρθρώσεις (Εικόνα 3-1) [168].

Στην παθογένεση της ΡΑ φαίνεται πως παίζουν ρόλο και τα αυτοαντισώματα. Αν και ο ρευματοειδής παράγοντας (rheumatoid factor, RF) (αυτοαντίσωμα έναντι του Fc τμήματος των IgG αντισωμάτων) είναι το κλασικό αυτοαντίσωμα που ανιχνεύεται στη ΡΑ, εξίσου σημαντικά είναι τα αντισώματα έναντι κιτρουλλινιωμένων πεπτιδίων (anti-citrullinated protein antibody, ACPA ή anti-cyclic citrullinated peptide antibody, anti-CCP). Έτσι, μελέτη έδειξε ότι η έγχυση ACPA σε υγιείς ποντικούς επάγει την ανάπτυξη αρθρίτιδας [170]. Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί ότι τα αλλήλια HLA-DRB1 με τον κοινό επίτοπο καθώς και το κάπνισμα, γνωστοί παράγοντες κινδύνου της ΡΑ, συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο μόνο για ΡΑ με θετικά anti-CCP, ενώ δε συσχετίζονται με anti-CCP αρνητική ΡΑ [166,171]. Έτσι, η ΡΑ είναι ετερογενής νόσος, καθώς διακριτοί γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου χαρακτηρίζουν την anti-CCP-θετική και την anti-CCP-αρνητική ΡΑ, υπονοώντας διαφορετικούς παθογενετικούς μηχανισμούς [172]. Ωστόσο, η κλινική εικόνα της ΡΑ είναι η ίδια στις δύο μορφές, αν και η πορεία της νόσου είναι πιο επιθετική στους anti-CCP-θετικούς ασθενείς [173].

Όσον αφορά στην κλινική εικόνα, η ρευματοειδής αρθρίτιδα εμφανίζεται συνηθέστερα σε άτομα ηλικίας 25 έως 55 ετών. Οποιαδήποτε άρθρωση μπορεί να προσβληθεί, αλλά αυτές που προσβάλλονται συχνότερα είναι οι πηχεοκαρπικές, οι μετακαρποφαλαγγικές και οι εγγύς φαλαγγοφαλαγγικές. Η ΡΑ μπορεί να εμφανιστεί αρχικά ως μονοαρθρίτιδα, ως ολιγοαρθρίτιδα ή ως πολυαρθρίτιδα, συνήθως με συμμετρική κατανομή. Οι ασθενείς παραπονούνται για άλγος και οίδημα των προσβεβλημένων αρθρώσεων, καθώς και για πρωινή δυσκαμψία που διαρκεί πάνω από μία ώρα και υφίεται με τη φυσική δραστηριότητα. Η προοδευτική καταστροφή των αρθρώσε-



Εικ. 3-1. Τα ανοσολογικά μονοπάτια της φλεγμαίνουσας άρθρωσης. Τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (μακροφάγα, Β-λεμφοκύτταρα) ενεργοποιούν τα Τ-λεμφοκύτταρα μέσω της παρουσίασης αντιγόνων και συνδιεγερτικών μορίων. Τα μακροφάγα ενεργοποιούνται από τα Τ-λεμφοκύτταρα και παράγουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (TNF, IL-1, Il-6, IL-17). Τα μακροφάγα και οι ινοβλάστες, υπό την επίδραση των κυτοκινών, παράγουν μεταλλοπρωτεάσες (MMP), οι οποίες αποδομούν τη θεμέλια ουσία του χόνδρου. Τα ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα παράγουν RANKL, ο οποίος διεγείρει τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών. Οι ώριμες οστεοκλάστες απορροφούν το υποχόνδριο οστό στη φλεγμαίνουσα άρθρωση. *(Τροποποιημένη από Klareskog et al. 2009) [169].*

ων και των μαλακών ιστών μπορεί να οδηγήσει σε μη αναστρέψιμες παραμορφώσεις των άκρων χειρών και των άκρων ποδών. Στη σπονδυλική στήλη, μπορεί να προσβληθεί η ατλαντοαξονική άρθρωση και να προκληθεί υπεξάρθρημα αυτής, με κίνδυνο συμπίεσης του νωτιαίου μυελού [4].

Η ΡΑ είναι συστηματική νόσος και έτσι, εκτός της προσβολής των αρθρώσεων, μπορεί να παρουσιάσει και εξωαρθρικές εκδηλώσεις. Οι κυριότερες εξωαρθρικές εκδηλώσεις της ΡΑ περιλαμβάνουν συστηματικά συμπτώματα (απώλεια βάρους, πυρετός, κόπωση, κακουχία), υποδόρια οζίδια (ρευματικά οζίδια), δευτεροπαθές σύνδρομο Sjögren, πνευμονικές εκδηλώσεις (πλευρίτιδα, διάμεση πνευμονοπάθεια), περικαρδίτιδα, συστηματική αγγειίτιδα (ρευματική αγγειίτιδα), αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, σύνδρομο Felty), προσβολή των οφθαλμών (σκληρίτιδα, επισκληρίτιδα, κερατοεπιπεφυκίτιδα) και δευτεροπαθή οστεοπόρωση. Επιπρόσθετα, η ΡΑ αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης λεμφώματος, καθώς και τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου [174]. Η συνολική θνησιμότητα των ασθενών με ΡΑ είναι μεγαλύτερη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό και η συχνότερη αιτία θανάτου είναι η στεφανιαία νόσος [175].

Η διάγνωση της ΡΑ είναι ως επί το πλείστον κλινική, με τις εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις να λειτουργούν επικουρικά. Οι ασθενείς με ΡΑ παρουσιάζουν αυξημένους δείκτες φλεγμονής στο αίμα, όπως είναι η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ) και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein, CRP), οι οποίοι όμως δεν είναι ειδικοί για τη νόσο. Η ανίχνευση στο αίμα του RF και των anti-CCP είναι σημαντική για τη διαφορική διάγνωση της ΡΑ από άλλες πολυαρθρίτιδες, αν και ο RF ανιχνεύεται και σε άλλες φλεγμονώδεις νόσους. Η ανάλυση αρθρικού υγρού δε χρησιμοποιείται συχνά και χρησιμεύει για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ φλεγμονώδους αρθρίτιδας και οστεοαρθρίτιδας, καθώς και στον αποκλεισμό σηπτικής ή κρυσταλλικής αρθρίτιδας. Οι απεικονιστικές εξετάσεις (απλή ακτινογραφία, μαγνητική τομογραφία, υπερηχοτομογραφία) είναι χρήσιμα εργαλεία τόσο για τη διάγνωση της ΡΑ όσο και για την παρακολούθηση τυχόν βλάβης των αρθρώσεων [4].

Όσον αφορά στην αντιμετώπιση της ΡΑ, τα απλά αναλγητικά (παρακεταμόλη) και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του πόνου, ενώ τα ΜΣΑΦ μειώνουν και τη φλεγμονή στις προσβληθείσες αρθρώσεις. Ωστόσο, τα απλά αναλγητικά και τα ΜΣΑΦ δεν επιβραδύνουν την πορεία της νόσου, σε αντίθεση με τα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (Disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs). Τα DMARDs κατέχουν κεντρική θέση στην αντιμετώπιση της ΡΑ, καθώς μειώνουν τον πόνο και το οίδημα των αρθρώσεων, μειώνουν τους δείκτες φλεγμονής, περιορίζουν τη βλάβη των αρθρώσεων και βελτιώνουν τη λειτουργικότητα των ασθενών. Τα κυριότερα συμβατικά συνθετικά DMARDs (conventional synthetic DMARDs, csDMARDs) είναι η μεθοτρεξάτη, η λεφλουνομίδη και η σουλφασαλαζίνη [17]. Όταν η αγωγή με csDMARDs δεν είναι αποτελεσματική, τότε οι βιολογικοί παράγοντες έχουν θέση στη θεραπεία της νόσου. Οι βιολογικοί παράγοντες (biological DMARDs) στοχεύουν κυτοκίνες, σηματοδοτικά μόρια και κύτταρα που συμμετέχουν στην παθογένεση της νόσου. Έτσι, στόχοι των βιολογικών παραγόντων είναι ο TNF-α, η IL-1, ο υποδοχέας της IL-6, τα Β-λεμφοκύτταρα και σηματοδοτικά μόρια που συμμετέχουν στη συνδιέγερση των Τ-λεμφοκυττάρων [163,176]. Τέλος, τα γλυκοκορτικοειδή χρησιμοποιούνται βραχυπρόθεσμα για τον έλεγχο των εξάρσεων της νόσου, καθώς τα csDMARDs και οι βιολογικοί παράγοντες αργούν να δράσουν. Επίσης η ενδαρθρική έγχυση γλυκοκορτικοειδών χρησιμοποιείται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων της αρθρίτιδας [17].

3.2 Σπονδυλαρθρίτιδες (ΣπΑ)

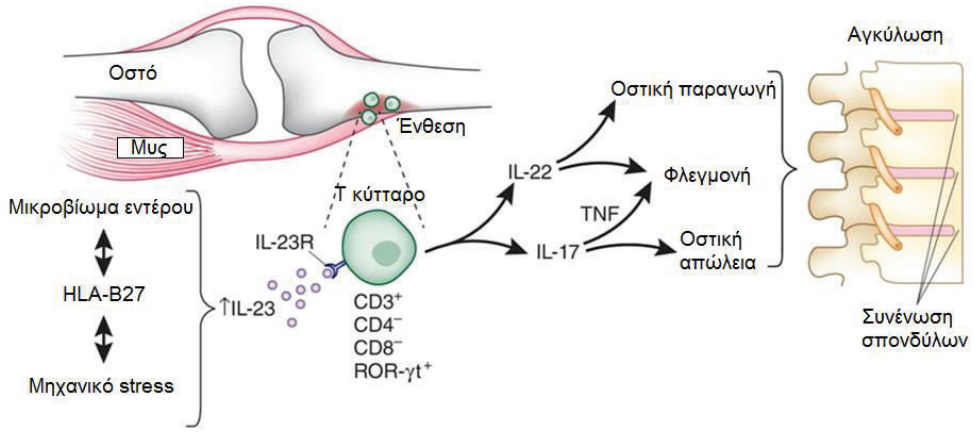
Οι σπονδυλαρθρίτιδες (ΣπΑ) είναι μία ομάδα παθήσεων που μοιράζονται ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά όσον αφορά στην κλινική εικόνα και τη γενετική προδιάθεση. Οι σπονδυλαρθρίτιδες περιλαμβάνουν την αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα (ΑΣ), την ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ), την αρθρίτιδα σχετιζόμενη με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και την αντιδραστική αρθρίτιδα. Οι κλινικές εκδηλώσεις των ΣπΑ περιλαμβάνουν την προσβολή του αξονικού σκελετού, την προσβολή των περιφερικών αρθρώσεων, την ενθεσίτιδα, καθώς και εξωαρθρικές εκδηλώσεις, όπως τη ραγοειδίτιδα, την ψωρίαση και τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Όσον αφορά τη γενετική προδιάθεση, όλες οι ΣπΑ παρουσίαζουν γενετική συσχέτιση με το αντιγόνο HLA-B27 του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τάξης Ι [177].

Σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη, ο επιπολασμός των ΣπΑ στο γενικό πληθυσμό στις ΗΠΑ είναι 0,9-1,4%. Από την άλλη, ο επιπολασμός του HLA-B27 βρέθηκε ότι είναι 6,1% στο γενικό πληθυσμό, ενώ στους ασθενείς με ΑΣ ανέρχεται στο 90%, στους ασθενείς με αντιδραστική αρθρίτιδα στο 70%, στους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα με αξονική προσβολή στο 60-70% και στους ασθενείς με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου στο 70%. Μάλιστα το 2,0-6,7% των ανθρώπων με θετικό το HLA-B27 πάσχει από ΑΣ. Όσον αφορά την αναλογία ανδρών:γυναικών, παλαιότερα θεωρούνταν ότι η ΑΣ προσβάλλει συχνότερα τους άνδρες με αναλογία 3:1. Ωστόσο πρόσφατη μελέτη βρήκε ότι όλο και περισσότερες γυναίκες διαγιγνώσκονται με ΑΣ [177].

Η ενθεσίτιδα (φλεγμονή των σημείων που οι τένοντες και οι σύνδεσμοι προσφύονται στα οστά) είναι κεντρικό παθολογοανατομικό εύρημα των ΣπΑ και συμβάλλει σημαντικά στην αρθρίτιδα, αν και συνυπάρχει υμενίτιδα (φλεγμονή του αρθρικού υμένα). Οι δομικές βλάβες στην ΑΣ περιλαμβάνουν το σχηματισμό νέου οστού, που μπορεί να οδηγήσει σε συνένωση σπονδύλων. Ωστόσο, συνυπάρχει και απώλεια σπογγώδους οστού και μάλιστα, σε γειτνίαση με τις θέσεις οστικής παραγωγής στους σπονδύλους [178].

Η παρουσία του HLA-B27 στο 70-90% των ασθενών με ΣπΑ [177] και η εμφάνιση νόσου παρόμοιας με ΣπΑ σε διαγονιδιακούς με το HLA-B27 επίμυες [179] υποδηλώνουν ότι αυτό το μόριο παίζει ρόλο στην παθογένεση των ΣπΑ. Έχουν διατυπωθεί διάφορες θεωρίες για το μηχανισμό με τον οποίο το HLA-B27 συμβάλλει στην παθογένεση των ΣπΑ. Μία από αυτές υποστηρίζει ότι το HLA-B27 υφίσταται ελαττωματικό δίπλωμα στο ενδοπλασματικό δίκτυο των κυττάρων, με αποτέλεσμα ενδοκυττάριο stress και παραγωγή IL-23. Σύμφωνα με δεύτερη υπόθεση, το HLA-B27 σχηματίζει ομοδιμερή στην επιφάνεια των κυττάρων, τα οποία αλληλεπιδρούν με κύτταρα της φυσικής ανοσίας, με αποτέλεσμα την επαγωγή της νόσου. Από την άλλη, ο ρόλος της IL-23 φαίνεται να είναι σημαντικός στην παθογένεση των ΣπΑ, αν και δεν είναι σαφές το αρχικό φλεγμονώδες ή μικροβιακό ερέθισμα που οδηγεί στην αυξημένη παραγωγή IL-23 στις ΣπΑ. Πρόσφατα ταυτοποιήθηκαν σε ποντικούς Τ-κύτταρα που εντοπίζονται στις ενθέσεις και ανταποκρίνονται στην IL-23. Αυτά τα ενθεσιακά Τ-κύτταρα είναι CD3+ CD4- CD8- IL-23R+ και σε παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων IL-23, εκκρίνουν αυξημένες ποσότητες IL-17 και IL-22 (Εικόνα 3-2). Μάλιστα, σε αυτούς τους ποντικούς, η IL-22 οδήγησε σε ενεργοποίηση των οστεοβλαστών και σε οστική παραγωγή στις ενθέσεις [180].

Όσον αφορά στην κλινική εικόνα, τυπική εκδήλωση των ΣπΑ είναι η προσβολή του αξονικού σκελετού (σπονδυλική στήλη, ιερολαγόνιες αρθρώσεις) (αξονική σπονδυλαρθρίτιδα), η οποία παρουσιάζεται ως άλγος στην σπονδυλική στήλη (συνήθως χαμηλά στην οσφύ) και περιορισμός της κινητικότητάς της λόγω φλεγμονής. Το άλγος επιμένει ή και επιδεινώνεται κατά τη νυκτερινή κατάκλιση, ενώ το πρωί συνοδεύεται από δυσκαμψία, η οποία μπορεί να διαρκέσει μερικές ώρες και υφίεται με τη φυσική δραστηριότητα. Οι ΣπΑ εκδηλώνονται επίσης με προσβολή των περιφερικών αρθρώσεων, συνήθως των κάτω άκρων (περιφερική αρθρίτιδα), οι οποίες παρουσιάζουν άλγος, οίδημα και πρωινή δυσκαμψία.



Εικ. 3-2. Η IL-23 και τα ενθεσιακά Τ-κύτταρα προάγουν την ενθεσίτιδα και την οστική παραγωγή στις ΣπΑ. Παράγοντες όπως το HLA-B27, το μικροβίωμα του εντέρου και το μηχανικό stress οδηγούν στην αυξημένη παραγωγή IL-23. Η IL-23 διεγείρει τα ενθεσιακά Τ-κύτταρα να παραγάγουν IL-17 και IL-22. Η IL-17 προάγει τη φλεγμονή και την οστική απώλεια, ενώ η IL-22 προάγει τη φλεγμονή και την οστική παραγωγή. *(Τροποποιημένη από Lories et al. 2012) [181].*

Έτερες εκδηλώσεις των ΣπΑ είναι η ενθεσίτιδα, δηλαδή άλγος των σημείων που οι τένοντες και οι σύνδεσμοι συνδέονται με τα οστά (π.χ. πτέρνα, μείζονες τροχαντήρες, λαγόνια ακρολοφία) και η δακτυλίτιδα (διάχυτη διόγκωση των δακτύλων λόγω αρθρίτιδας και ενθεσίτιδας). Οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις των ΣπΑ περιλαμβάνουν τη ραγοειδίτιδα (φλεγμονή του ραγοειδή χιτώνα του οφθαλμού με άλγος, ερυθρότητα του οφθαλμού, φωτοφοβία και δακρύρροια), την ψωρίαση (δερματικό εξάνθημα με απολέπιση) και τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (νόσος Crohn, ελκώδης κολίτιδα) [5].

Ο πιο χαρακτηριστικός εκπρόσωπος των ΣπΑ είναι η αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα (ΑΣ), η οποία εκδηλώνεται συνήθως στα τέλη της εφηβείας ή στην αρχή της ενήλικης ζωής. Αν αφεθεί χωρίς θεραπεία, μπορεί να οδηγήσει σταδιακά σε οστεοποίηση του ινώδους δακτυλίου των μεσοσπονδύλιων δίσκων (σχηματισμός συνδεσμόφυτων), σε συνένωση των σπονδύλων και σε αγκύλωση της σπονδυλικής στήλης, με αποτέλεσμα σοβαρό περιορισμό της λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής. Παράλληλα, οι σπόνδυλοι πολλές φορές παρουσιάζουν οστεοπόρωση, με αποτέλεσμα την αυξημένη συχνότητα σπονδυλικών καταγμάτων. Η ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ) παρουσιάζεται σε ασθενείς που πάσχουν από ψωρίαση, αν και σε πολλούς ασθενείς η αρθρίτιδα μπορεί να προηγείται της εμφάνισης της ψωρίασης. Στην πλειοψηφία των ασθενών προσβάλλονται και οι όνυχες (ψωριασική ονυχία). Η αρθρίτιδα σχετιζόμενη με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου παρουσιάζεται σε ασθενείς που πάσχουν από νόσο Crohn ή ελκώδη κολίτιδα και έχει ίδια κλινική εικόνα με την ΑΣ. Η αντιδραστική αρθρίτιδα εμφανίζεται 1-4 εβδομάδες μετά από λοίμωξη του γαστρεντερικού ή του ουροποιητικού. Μπορεί να συνοδεύεται από βλάβες του ουρογεννητικού (ουρηθρίτιδα, προστατίτιδα, τραχηλίτιδα, σαλπιγγίτιδα), οφθαλμική προσβολή (επιπεφυκίτιδα, ραγοειδίτιδα), στοματικές άφθες, εξάνθημα παλαμών και πελμάτων και προσβολή των ονύχων. Η αντιδραστική αρθρίτιδα συνήθως ιάται μετά από 3-5 μήνες, αλλά στο 15% των ασθενών χρονίζει και αποκτά την εικόνα της ΑΣ [5].

Από τις εργαστηριακές εξετάσεις, το HLA-B27 είναι θετικό σε πολλούς ασθενείς, ενώ οι δείκτες φλεγμονής ΤΚΕ και CRP μπορεί να είναι αυξημένοι. Ο ρευματοειδής παράγοντας RF, τα anti-CCP αντισώματα, καθώς και τα αντιπυρηνικά αντισώματα (antinuclear antibodies, ANA) είναι αρνητικά στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών, σε αντιδιαστολή με τους ασθενείς που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα ή συστηματικό ερυθηματώδη λύκο. Από τις απεικονιστικές εξετάσεις, η απλή ακτινογραφία καταδεικνύει δομικές βλάβες στη σπονδυλική στήλη και τις περιφερικές αρθρώσεις, αλλά αυτό συμβαίνει αργά και εφόσον η νόσος έχει ήδη προχωρήσει. Αντίθετα, η μαγνητική τομογραφία, στη σπονδυλική στήλη και τις ιερολαγόνιες αρθρώσεις κυρίως, μπορεί να αναδείξει τη φλεγμονή νωρίς στην εξέλιξη της νόσου και είναι εξαιρετικά χρήσιμη στην έγκαιρη διάγνωση της [5].

Όσον αφορά στην αντιμετώπιση των ΣπΑ, τα ΜΣΑΦ μειώνουν αποτελεσματικά τον πόνο και την δυσκαμψία και ίσως καθυστερούν την ακτινολογική εξέλιξη της νόσου (παραγωγή νέου οστού) στη σπονδυλική στήλη, αν και οι ανεπιθύμητες ενέργειες των ΜΣΑΦ από το γαστρεντερικό και το καρδιαγγειακό θέτουν περιορισμούς στη μακροχρόνια χορήγησή τους. Τα συμβατικά DMARDs, όπως η μεθοτρεξάτη, η λεφλουνομίδη και η σουλφασαλαζίνη, τα οποία είναι αποτελεσματικά στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, δεν έχουν καμία επίδραση στην προσβολή της σπονδυλικής στήλης και στην ενθεσίτιδα από τις ΣπΑ. Αντίθετα, τα csDMARDs είναι μερικώς αποτελεσματι-

κά στην αρθρίτιδα των περιφερικών αρθρώσεων και στις εξωαρθρικές εκδηλώσεις των ΣπΑ. Τέλος, στην ενεργό, ανθεκτική ΣπΑ έχουν θέση οι ανταγωνιστές του TNF-α (βιολογικοί παράγοντες). Οι αντι-TNF παράγοντες μειώνουν τη φλεγμονή, τον πόνο και τη δυσκαμψία και είναι αποτελεσματικοί τόσο στην αξονική σπονδυλαρθρίτιδα όσο και στην περιφερική αρθρίτιδα και τις εξωαρθρικές εκδηλώσεις των ΣπΑ. Μάλιστα, οι αντι-TNF επιβραδύνουν τη βλάβη των περιφερικών αρθρώσεων, αν και δε φαίνεται να έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα στην επιβράδυνση της παραγωγής νέου οστού στη σπονδυλική στήλη [16].

3.3 Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ)

Ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ) είναι μία πολυσυστηματική αυτοάνοση νόσος η οποία παρουσιάζει μεγάλο εύρος κλινικών εκδηλώσεων. Είναι χρόνια πάθηση, η οποία μπορεί να γίνει απειλητική για τη ζωή όταν προσβάλλονται μείζονα όργανα, αλλά συνηθέστερα οδηγεί σε αύξηση της νοσηρότητας [182]. Η βλάβη των οργάνων στο ΣΕΛ προκαλείται από αυτοαντισώματα, δηλαδή αντισώματα που αναγνωρίζουν ίδια αντιγόνα του οργανισμού, και από ανοσοσυμπλέγματα, δηλαδή συμπλέγματα αντιγόνου-αντισώματος. Σε πολλούς ασθενείς, τα αυτοαντισώματα είναι παρόντα για χρόνια προτού εμφανιστούν τα πρώτα κλινικά συμπτώματα [3].

Ο ΣΕΛ εμφανίζεται συνήθως σε γυναίκες ηλικίας 15-44 ετών, ενώ ο λόγος γυναικών προς τους άνδρες ασθενείς είναι 9:1. Ο επιπολασμός της νόσου στις ΗΠΑ είναι 53.6 ασθενείς ανά 100.000 πληθυσμού, με μεγαλύτερη προσβολή του πληθυσμού αφρο-αμερικανικής καταγωγής [183], ενώ στην Ελλάδα ο επιπολασμός έχει υπολογιστεί στους 110 ασθενείς ανά 100.000 πληθυσμού [184].

Σχετικά με την παθογένεση του ΣΕΛ, η νόσος είναι πολυπαραγοντική, με γενετική συνιστώσα, περιβαλλοντικές επιδράσεις και διαταραχές τόσο της φυσικής όσο και της επίκτητης ανοσίας. Στο ΣΕΛ, τα φαγοκύτταρα αδυνατούν να απομακρύνουν αποτελεσματικά τα υπολείμματα των αποπτωτικών κυττάρων, με αποτέλεσμα υπολείμματα πυρήνων να προσλαμβάνονται από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Η αλληλεπίδραση αντιγονοπαρουσιαστικών, Τ- και Β-κυττάρων οδηγεί στην παραγωγή αντιπυρηνικών αντισωμάτων (antinuclear antibodies, ANA), τα οποία είναι χαρακτηριστικά της νόσου και συμμετέχουν στην ιστική βλάβη. Παράλληλα, παρατηρείται πολυκλωνική ενεργοποίηση των Β-κυττάρων, τα οποία είναι λιγότερο επιρρεπή στην ανοσοκαταστολή, ενώ παρατηρούνται διαταραχές και στη λειτουργία των Τ-κυττάρων. Οι κυτοκίνες που συμμετέχουν στην παθογένεση του ΣΕΛ είναι ο ενεργοποιητής των Β-λεμφοκυττάρων (B-lymphocyte stimulator, BLyS), η IL-6, IL-17 και IL-18, οι ιντερφερόνες τύπου Ι (IFN-α, IFN-β) και ο TNF-α [185]. Όσον αφορά στους περιβαλλοντικούς παράγοντες, η επικράτηση των γυναικών ασθενών οφείλεται στα μεγαλύτερα επίπεδα οιστρογόνων σε σχέση με τους άνδρες, τα οποία προκαλούν αυξημένη παραγωγή κυτοκινών από τα Τ- και Β-λεμφοκύτταρα. Επιπλέον, η υπεριώδης ακτινοβολία προκαλεί αυξημένη απόπτωση των κυττάρων της επιδερμίδας, παρουσίαση αυτοαντιγόνων στα λεμφοκύτταρα και αυξημένη παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών [186].

Ο ΣΕΛ μπορεί να προσβάλλει διαφορετικά όργανα και συστήματα και παρουσιάζει εξάρσεις και υφέσεις. Μπορεί να προκαλέσει μη αναστρέψιμη βλάβη των οργάνων, η οποία εξαρτάται από την ενεργότητα της νόσου, τη θεραπευτική αγωγή και τις συννοσηρότητες [187]. Στον Πίνακα 3-1 αναφέρονται οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου.

Πίν. 3-1. Κλινικές εκδηλώσεις του συστηματικού ερυθηματώδους λύκου. *(Τροποποιημένος από Hahn, 2015) [3].*

Συστηματικά συμπτώματα	Κόπωση, κακουχία Πυρετός Απώλεια βάρους
Μυοσκελετικές εκδηλώσεις	Αρθραλγίες/μυαλγίες Πολυαρθρίτιδα Μυοσίτιδα Άσηπτη οστεονέκρωση
Δερματικές εκδηλώσεις	Εξάνθημα Φωτοευαισθησία Αλωπεκία Στοματικές άφθες
Εκδηλώσεις από τους νεφρούς	Πρωτεϊνουρία Νεφρωσικό σύνδρομο Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
Πνευμονικές εκδηλώσεις	Πλευρίτιδα Πνευμονίτιδα Διάμεση ίνωση Πνευμονική υπέρταση
Καρδιαγγειακές εκδηλώσεις	Περικαρδίτιδα Μυοκαρδίτιδα Ενδοκαρδίτιδα Στεφανιαία νόσος
Εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό	Ναυτία, κοιλιακό άλγος, διάρροια Τρανσαμινασαιμία Αγγειίτιδα
Νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις	Νοητικές διαταραχές Διαταραχές της διάθεσης Κεφαλαλγία Επιληπτικές κρίσεις Μονο-, πολυνευροπάθεια Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο Άσηπτη μηνιγγίτιδα
Οφθαλμικές εκδηλώσεις	Ξηροφθαλμία Επιπεφυκίτιδα, επισκληρίτιδα Αγγειίτιδα
Αιματολογικές διαταραχές	Αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία Ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία
Θρομβώσεις	Αρτηριακές θρομβώσεις Φλεβικές θρομβώσεις



Εικ. 4-1. Εστιακές οστικές διαβρώσεις (ακτινογραφία Α) και περιαρθρική οστική απώλεια (ακτινογραφία Β) στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. *(Τροποποιημένη από Roux, 2011) [189].*

Η διάγνωση του ΣΕΛ βασίζεται στην κλινική εικόνα και στην ανίχνευση των αυτοαντισωμάτων. Διαγνωστικά τα πιο σημαντικά αυτοαντισώματα είναι τα αντιπυρηνικά (ANA), καθώς είναι θετικά σε πάνω από 95% των ασθενών, αν και μπορεί να είναι θετικά και σε άλλες παθήσεις. Εξίσου σημαντικά είναι τα αντισώματα έναντι του δίκλωνου DNA (antibodies to double-stranded DNA, anti-dsDNA), των οποίων ο υψηλός τίτλος είναι ειδικός για το ΣΕΛ. Άλλα αυτοαντισώματα που ανιχνεύονται στο ΣΕΛ είναι τα anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro, anti-La, τα αντιιστονικά και τα αντιφωσφολιπιδικά. Κατά την ενεργό φάση της νόσου τα επίπεδα των συστατικών του συμπληρώματος (C3, C4) μπορεί να είναι χαμηλά και τα επίπεδα των anti-dsDNA υψηλά [3].

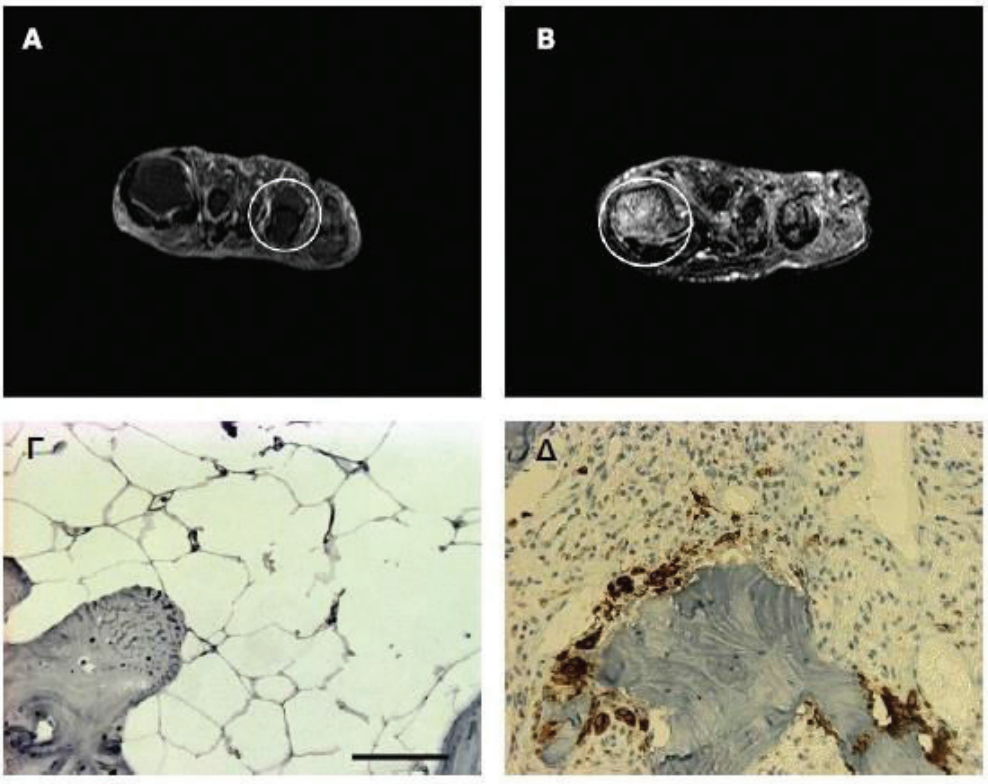
Όσον αφορά στην αντιμετώπιση του ΣΕΛ, τα ΜΣΑΦ έχουν αντιφλεγμονώδεις και αναλγητικές ιδιότητες και χρησιμοποιούνται για τις αρθραλγίες, την αρθρίτιδα και τον πυρετό. Η υδροξυχλωροκίνη έχει ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες και έχει ευνοϊκή επίδραση στις αρθραλγίες, την αρθρίτιδα, το δερματικό εξάνθημα και την κόπωση. Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα κυκλοφωσφαμίδη, αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη, μυκοφαινολάτη, τακρόλιμους και λεφλουνομίδη χρησιμοποιούνται για σοβαρότερες περιπτώσεις, στις οποίες προσβάλλονται εσωτερικά όργανα. Τα γλυκοκορτικοειδή έχουν ικανή ανοσοκατασταλτική δράση και είναι χρήσιμα σε όλο το εύρος των εκδηλώσεων του ΣΕΛ [185,188]. Το rituximab και το belimumab είναι βιολογικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του ΣΕΛ. Το rituximab είναι μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD20 αντιγόνου των Β-λεμφοκυττάρων και μειώνει τον πληθυσμό αυτών των κυττάρων. Χρησιμοποιείται σε ενεργό ΣΕΛ που είναι ανθεκτικός στην αγωγή με τα υπόλοιπα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα [186]. Το belimumab είναι μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του BLyS και προκαλεί απόπτωση και αναστολή της ωρίμανσης των Β-λεμφοκυττάρων. Χρησιμοποιείται για την αγωγή ασθενών με ΣΕΛ με θετικά αντισώματα που έχουν ενεργό νόσο παρά την αγωγή με συμβατικά φάρμακα [185].

4. Προσβολή του οστού στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) - Η επίδραση της φλεγμονής στη λειτουργία των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών

Τρεις μορφές παθολογικής οστικής ανακατασκευής παρατηρούνται στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ). Πρώτον, στις παρυφές των αρθρώσεων και στο υποχόνδριο οστό παρατηρούνται εστιακές οστικές διαβρώσεις (Εικόνα 4-1Α). Στις θέσεις επαφής αρθρικού υμένα και οστού, υπερπλαστικός ιστός, που προέρχεται από τον υμένα, επεκτείνεται πάνω στον αρθρικό χόνδρο και σχηματίζει τον πάννο. Ο πάννος διαβρώνει το χόνδρο και το οστό, με αποτέλεσμα τη δημιουργία εστιακών οστικών διαβρώσεων. Η δεύτερη μορφή παθολογικής οστικής ανακατασκευής στη ΡΑ είναι η περιαρθρική οστική απώλεια (Εικόνα 4-1Β), λόγω της παραγωγής κυτοκινών και άλλων μεσολαβητών της φλεγμονής από τη φλεγμαίνουσα άρθρωση. Τέλος, η είσοδος των μεσολαβητών της φλεγμονής στην κυκλοφορία προκαλεί συστηματική οστική απώλεια στη ΡΑ [7].

4.1 Εστιακές οστικές διαβρώσεις στη ΡΑ

Οι εστιακές οστικές διαβρώσεις ανιχνεύονται νωρίς κατά την εξέλιξη της ΡΑ, ακόμα και σε διάστημα εβδομάδων μετά τη διάγνωση της νόσου. Μέχρι και το 60% των ασθενών έχουν οστικές διαβρώσεις 1 έτος μετά την εκδήλωση της νόσου, ενώ σε πάνω από



Εικ. 4-2. Διήθηση με οστεοκλάστες περιοχών του οστού με οστικό οίδημα στη μαγνητική τομογραφία. Εγκάρσιες τομές MRI στην T2 ακολουθία με καταστολή του λίπους στις οποίες απεικονίζονται: (Α) η κεφαλή του 4ου μεταταρσίου (κύκλος) χωρίς οστικό οίδημα, (Β) η κεφαλή του 1ου μεταταρσίου (κύκλος) με οστικό οίδημα. Δείγματα οστού με χρώση για TRAP στα οποία απεικονίζονται: (Γ) η κεφαλή του 4ου μεταταρσίου χωρίς οστεοκλάστες και με ελάχιστη φλεγμονώδη διήθηση (αντιστοιχεί στην εικόνα Α), (Δ) η κεφαλή του 1ου μεταταρσίου με άφθονες οστεοκλάστες και σημαντική φλεγμονώδη διήθηση του μυελού των οστών (αντιστοιχεί στην εικόνα Β). *(Τροποποιημένη από Dalbeth et al. 2009) [199]*.

10% διαπιστώνονται διαβρώσεις 8 εβδομάδες μετά την εκδήλωση των πρώτων συμπτωμάτων [190]. Μάλιστα η αρθρική βλάβη επιδεινώνεται με την πάροδο του χρόνου, υπονομεύοντας τη λειτουργικότητα των ασθενών και προκαλώντας ανικανότητα [191,192].

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει κατανοητοί σε μεγάλο βαθμό οι παθογενετικοί μηχανισμοί δημιουργίας των εστιακών οστικών διαβρώσεων στη ΡΑ. Έτσι, η ενεργοποίηση των οστεοκλαστών και η αυξημένη οστική απορρόφηση ενοχοποιήθηκαν αρχικά για τη δημιουργία των διαβρώσεων [7,193,194]. Ωστόσο, πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι στις θέσεις των διαβρώσεων είναι διαταραγμένη και η οστική παραγωγή, εφόσον αναστέλλεται η λειτουργία των οστεοβλαστών, με αποτέλεσμα την αδυναμία επιδιόρθωσης των διαβρώσεων [9].

Απεικονιστικά, στην απλή ακτινογραφία και στη μαγνητική τομογραφία (magnetic resonance imaging, MRI), οι εστιακές οστικές διαβρώσεις απεικονίζονται ως εστιακή λύση της συνέχειας του φλοιού του οστού με σαφώς αφορισμένα όρια (Εικόνα 4-1Α). Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι πολλές φορές, της εμφάνισης των οστικών διαβρώσεων προηγείται η εμφάνιση οστικού οιδήματος στην MRI [195-197]. Η ιστολογική ανάλυση περιοχών του οστού με οστικές διαβρώσεις στην MRI έδειξε εντοπισμένη αντικατάσταση του λίπους του μυελού των οστών από φλεγμονώδη κύτταρα, σε γειτνίαση με λύση της συνέχειας του φλοιού. Η αντίστοιχη ανάλυση περιοχών του οστού με απεικόνιση οστικού οιδήματος στην MRI έδειξε αντίστοιχα διήθηση με φλεγμονώδη κύτταρα, καθιστώντας έτσι τον όρο «οστεΐτιδα» πιο δόκιμο από τον όρο «οστικό οίδημα» [198]. Σε άλλη μελέτη, η ιστολογική ανάλυση περιοχών του οστού με οστικό οίδημα στην MRI έδειξε διήθηση με πολυάριθμες οστεοκλάστες και άλλα φλεγμονώδη κύτταρα, όπως μακροφάγα, πλασματοκύτταρα και λιγότερα CD8+ Τ-λεμφοκύτταρα και Β-λεμφοκύτταρα (Εικόνα 4-2). Η ανοσοϊστοχημική ανάλυση μάλιστα αυτών των περιοχών έδειξε υψηλή έκφραση του RANKL, σημαντικού παράγοντα της οστεοκλαστογένεσης [199]. Φαίνεται λοιπόν πως η διήθηση του οστού με φλεγμονώδη κύτταρα και οστεοκλάστες οδηγεί σταδιακά στη δημιουργία των εστιακών οστικών διαβρώσεων.

4.1.1 Οι οστεοκλάστες συμμετέχουν στη δημιουργία των εστιακών οστικών διαβρώσεων στη ΡΑ

Ήδη από τη δεκαετία του 1980 οι οστεοκλάστες έχουν ενοχοποιηθεί ως τα κύτταρα που είναι υπεύθυνα για τη δημιουργία των εστιακών οστικών δια-

βρώσεων στη ΡΑ, καθώς πολυπύρηνα κύτταρα, θετικά για την TRAP, με φαινοτυπικά χαρακτηριστικά οστεοκλάστης, είχαν βρεθεί σε θέσεις διαβρώσεων στο υποχόνδριο οστό αρθρώσεων με ΡΑ [200]. Ωστόσο, η TRAP ανιχνεύεται και σε άλλους τύπους κυττάρων και τότε δεν ήταν γνωστοί δείκτες που παράγονται αποκλειστικά από τις οστεοκλάστες. Οι Gravallese et al. διερεύνησαν πρόσφατα την έκφραση του υποδοχέα καλσιτονίνης, ο οποίος εκφράζεται αποκλειστικά από τις οστεοκλάστες. Έτσι, εντόπισαν πολυπύρηνα κύτταρα, τα οποία εξέφραζαν TRAP και υποδοχείς καλσιτονίνης, σε θέσεις διαβρώσεων στο υποχόνδριο οστό αρθρώσεων με ΡΑ και ταυτοποίησαν οριστικά τις οστεοκλάστες ως υπεύθυνες για τις οστικές διαβρώσεις στη ΡΑ. Επιπρόσθετα, εντόπισαν πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών στις θέσεις επαφής πάννου και οστού, καταδεικνύοντας έτσι ότι στον πάννο παράγονται σήματα που προάγουν την οστεοκλαστογένεση [7].

Στη συνέχεια ακολούθησαν μελέτες σε πειραματόζωα που ενοχοποιούσαν τις οστεοκλάστες για τη δημιουργία των εστιακών οστικών διαβρώσεων σε ζωικά μοντέλα αρθρίτιδας [201-203]. Μάλιστα, σε διαγονιδιακούς ποντικούς με απαλοιφή του γονιδίου του RANKL, σημαντικού παράγοντα της οστεοκλαστογένεσης, στους οποίους προκλήθηκε αρθρίτιδα, παρατηρήθηκαν σημαντικά μειωμένες οστικές διαβρώσεις σε σχέση με τους ποντικούς με φυσιολογική έκφραση RANKL. Όλα τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά της φλεγμονώδους αρθρίτιδας ήταν ίδια, καταδεικνύοντας έτσι το ρόλο των οστεοκλαστών και του RANKL στη δημιουργία οστικών διαβρώσεων [193]. Σε άλλη μελέτη, διασταυρώθηκαν διαγονιδιακοί ποντικοί με υπερέκφραση TNF, οι οποίοι αναπτύσσουν φλεγμονώδη αρθρίτιδα που προσομοιάζει τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, με διαγονιδιακούς ποντικούς με απαλοιφή του c-fos, οι οποίοι στερούνται οστεοκλαστών. Οι ποντικοί που προέκυψαν παρουσίαζαν επίσης όλα τα χαρακτηριστικά της φλεγμονώδους αρθρίτιδας, εκτός των οστικών διαβρώσεων [194].

Μάλιστα, η αναστολή της λειτουργίας των οστεοκλαστών δρα ανασταλτικά στη δημιουργία των εστιακών οστικών διαβρώσεων στη ΡΑ. Η χορήγηση ζολενδρονικού οξέος, ενός ισχυρού αντιοστεοκλαστικού παράγοντα, σε ποντικούς και επίμυες με αρθρίτιδα ανέστειλε τη δημιουργία οστικών διαβρώσεων και μείωσε τον αριθμό των οστεοκλαστών στο υποχόνδριο οστό, ενώ δε βελτίωσε την υμενίτιδα [204,205]. Όταν χορηγήθηκε σε ανθρώπους με ΡΑ, το ζολενδρονικό ανέστειλε τη δημιουργία νέων οστικών διαβρώσεων στις προσβληθείσες αρθρώσεις [206].

Επομένως, όλες οι παραπάνω μελέτες αποδεικνύουν ότι οι οστεοκλάστες είναι τα υπεύθυνα κύτταρα για τη δημιουργία των εστιακών οστικών διαβρώσεων στη ΡΑ. Στη συνέχεια, θα αναλυθούν οι παράγοντες που ευοδώνουν την οστεοκλαστογένεση και τη δημιουργία οστικών διαβρώσεων στη ΡΑ.

4.1.1.1 Ο ρόλος του RANKL στη ΡΑ

Ο συνδέτης του υποδοχέα-ενεργοποιητή του πυρηνικού παράγοντα κΒ (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL) παίζει σημαντικό ρόλο στην οστεοκλαστογένεση και στη δημιουργία εστιακών οστικών διαβρώσεων στη ΡΑ και αυτό αποδεικνύεται από πλήθος μελετών. Ο αρθρικός υμένας των αρθρώσεων που έχουν προσβληθεί από ΡΑ, όπως και ο πάννος, είναι εστίες παραγωγής του παράγοντα RANKL [207,208]. Έτσι, ο υμένας από φλεγμαίνουσες αρθρώσεις με ΡΑ παράγει RANKL σε σημαντικά μεγαλύτερες ποσότητες σε σχέση με το φυσιολογικό αρθρικό υμένα [209,210]. Αντίθετα, η παραγωγή της οστεοπροτεγερίνης (osteoprotegerin, OPG), φυσικού αναστολέα του RANKL, είναι μειωμένη στις αρθρώσεις με ΡΑ [211]. Το αποτέλεσμα είναι ο λόγος RANKL:OPG, ο οποίος όπως αναφέρθηκε παραπάνω ρυθμίζει την οστεοκλαστογένεση, να είναι αυξημένος στις αρθρώσεις που έχουν προσβληθεί από ΡΑ [211,212]. Τα κύτταρα που είναι υπεύθυνα για την αυξημένη παραγωγή του RANKL στις φλεγμαίνουσες αρθρώσεις στη ΡΑ είναι τα Τ-λεμφοκύτταρα και τα υμενοκύτταρα ινοβλαστικού τύπου (Fibroblast-Like Synoviocytes, FLS) [208,210,212]. Μάλιστα, όταν χρησιμοποιήθηκαν μέθοδοι ανοσοϊστοχημείας σε δείγματα αρθρικού υμένα από ασθενείς με ΡΑ, διαπιστώθηκε ότι ο RANKL εκφράζεται επιλεκτικά στις θέσεις των εστιακών οστικών διαβρώσεων στα σημεία επαφής πάννου και οστού. Στις ίδιες θέσεις ήταν παρόντα πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών που εξέφραζαν τον υποδοχέα RANK [213].

Εκτός από τους ασθενείς με ΡΑ, ο RANKL και οι οστεοκλάστες ανιχνεύονται στις θέσεις των οστικών διαβρώσεων στις φλεγμαίνουσες αρθρώσεις ζωικών μοντέλων αρθρίτιδας [202,214]. Ζωικά μοντέλα φλεγμονώδους αρθρίτιδας, τα οποία προσομοιάζουν τη ΡΑ που παρατηρείται στους ανθρώπους, είναι διαγονιδιακοί ποντικοί με υπερέκφραση TNF-α (TNF-α transgenic, TNF-Tg)[215], επίμυες στους οποίους εγχύεται κολλαγόνο τύπου ΙΙ (Collagen Induced Arthritis, CIA) [216], ποντικοί στους οποίους εγχύεται ορός K/BxN από ποντικούς με αρθρίτιδα [193] και επίμυες στους οποίους εγχύεται ανοσοενισχυτικό (νεκρά στελέχη μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης) (Adjuvant-Induced Arthritis, AIA) [217]. Σε μελέτη που αναφέρθηκε και παραπάνω, σε διαγονιδιακούς ποντικούς με απαλοιφή του γονιδίου του RANKL, καθώς και σε φυσιολογικούς ποντικούς, προκλήθηκε αρθρίτιδα με την έγχυση ορού K/BxN. Στους ποντικούς με απαλοιφή του RANKL παρατηρήθηκαν σημαντικά μειωμένες οστικές διαβρώσεις σε σχέση με τους ποντικούς με φυσιολογική έκφραση RANKL, ενώ όλα τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά της φλεγμονώδους αρθρίτιδας ήταν ίδια [193]. Σε άλλη μελέτη, η χορήγηση ανταγωνιστή του RANKL σε TNF-Tg ποντικούς οδήγησε σε δραματική μείωση των οστεοκλαστών στις προσβληθείσες αρθρώσεις και μακροπρόθεσμα, σε βελτίωση των εστιακών οστικών διαβρώσεων. Μάλιστα, όταν διασταυρώθηκαν TNF-

Tg ποντικοί με διαγονιδιακούς ποντικούς με απαλοιφή του RANK, παρατηρήθηκε πλήρης απουσία οστεοκλαστών και οστικών διαβρώσεων [215].

Επιπρόσθετα, η χορήγηση πρωτεΐνης Fc-OPG (χιμαιρική πρωτεΐνη που αποτελείται από οστεοπροτεγερίνη και το Fc τμήμα IgG ανοσοσφαιρίνης) σε ζωικά μοντέλα αρθρίτιδας μείωσε σημαντικά τις εστιακές οστικές διαβρώσεις στις παρυφές των αρθρώσεων και στο υποχόνδριο οστό, καθώς επίσης μείωσε και τον αριθμό των οστεοκλαστών περιαρθρικά, ενώ δεν επηρέασε τη φλεγμονή των αρθρώσεων [216-218]. Οι παραπάνω μελέτες οδήγησαν στη δοκιμή της επίδρασης της δενοσουμάμπης στις εστιακές οστικές διαβρώσεις στη ΡΑ. Η δενοσουμάμπη είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που προσδένεται στον RANKL και τον αναστέλλει. Έτσι, η χορήγηση δενοσουμάμπης σε ασθενείς με ΡΑ οδήγησε στην αναστολή της εξέλιξης των οστικών διαβρώσεων των αρθρώσεων που είχαν προσβληθεί από τη νόσο [219,220]. Μάλιστα, πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η δενοσουμάμπη μπορεί να επαγάγει μερική επιδιόρθωση των εστιακών οστικών διαβρώσεων [221].

4.1.1.2 Ο ρόλος των κυτοκινών στην οστεοκλαστογένεση στη ΡΑ

Ο φλεγμαίνων αρθρικός υμένας στη ΡΑ παράγει πλήθος κυτοκινών οι οποίες προάγουν την οστεοκλαστογένεση με ποικίλους μηχανισμούς. Στις αρθρώσεις που έχουν προσβληθεί από ΡΑ, ο **TNF-α** παράγεται από ενεργοποιημένα μακροφάγα και υμενοκύτταρα [222] και συνεργάζεται με το σηματοδοτικό μονοπάτι του RANKL για την επαγωγή της οστεοκλαστογένεσης. Ο TNF-α αφενός επάγει την έκφραση του υποδοχέα RANK στα πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών [223], αφετέρου προάγει, μέσω της IL-6, την έκφραση του RANKL από τα υμενοκύτταρα ινοβλαστικού τύπου (FLS) ασθενών με ΡΑ [224]. Επιπρόσθετα, ο TNF-α επάγει την έκφραση του NFATc1 στα πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών μέσω ενεργοποίησης του NF-κΒ. Ο NFATc1 είναι μεταγραφικός παράγοντας που ανήκει στο σηματοδοτικό μονοπάτι του RANKL και επάγει την οστεοκλαστογένεση [225]. Ακόμη, ο TNF-α επάγει την έκφραση του Blimp-1 (B-lymphocyte-induced maturation protein-1, επαγώμενη από τα Β-λεμφοκύτταρα πρωτεΐνη ωρίμανσης-1) από τα πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών. Ο Blimp-1 είναι μεταγραφικός παράγοντας που ανήκει στο μονοπάτι του RANKL και η έκφρασή του επάγεται από τον NFATc1 [226]. Από την άλλη, ο TNF-α είναι ικανός να προάγει την οστεοκλαστογένεση στη ΡΑ άμεσα, όπως φάνηκε από την αύξηση του πληθυσμού των προγονικών κυττάρων των οστεοκλαστών σε TNF-Tg ποντικούς, ανεξάρτητα από τον RANKL [215,227]. Επίσης σε TNF-Tg ποντικούς, οι οποίοι αποτελούν ζωικό μοντέλο φλεγμονώδους αρθρίτιδας που προσομοιάζει τη ΡΑ, βρέθηκε ότι ο TNF-α επάγει την οστεοκλαστογένεση μέσω της ενίσχυσης της έκφρασης του c-fms, υποδοχέα του M-CSF, από τα πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών [228]. Επιπρόσθετα, ο TNF-α επάγει την έκφραση του M-CSF από τα στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών. Ο M-CSF είναι οστεοκλαστογόνος παράγοντας και επάγει την έκφραση του RANK από τα πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών. Μάλιστα, σε ποντικούς με φλεγμονώδη αρθρίτιδα, μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα του M-CSF ανέστειλε την οστεοκλαστογένεση και την οστική απορρόφηση στις προσβληθείσες αρθρώσεις [229].

Η **IL-1** παράγεται από ενεργοποιημένα μακροφάγα και από υμενοκύτταρα στις αρθρώσεις με ΡΑ [222], προάγει τη σύντηξη και την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών [120] και καταστέλλει την απόπτωσή τους [230]. Όταν σε διαγονιδιακούς ποντικούς με έλλειψη του υποδοχέα της IL-1 (IL-1R), προκλήθηκε φλεγμονώδης αρθρίτιδα με έγχυση ορού K/BxN, οι ποντικοί παρουσίασαν ήπια σημεία φλεγμονής στις αρθρώσεις, αλλά καθόλου οστικές διαβρώσεις, υποδεικνύοντας έτσι ένα σημαντικό ρόλο για την IL-1 στην παθογένεια των οστικών διαβρώσεων στη ΡΑ [231]. Μάλιστα, η IL-1 διαμεσολαβεί στην οστεοκλαστογόνο δράση του TNF-α, ενισχύοντας την παραγωγή του RANKL από τα στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών. Πράγματι, η έγχυση TNF-α σε συγκαλλιέργεια μακροφάγων και στρωματικών κυττάρων μυελού των οστών προκάλεσε μειωμένη οστεοκλαστογένεση όταν τα στρωματικά κύτταρα είχαν έλλειψη IL-1R ή όταν προστίθετο ανταγωνιστής του IL-1R. Μειωμένη οστεοκλαστογένεση προκλήθηκε επίσης όταν χορηγήθηκε TNF-α σε διαγονιδιακούς ποντικούς με έλλειψη IL-1R [121]. Επιπρόσθετα, όταν διασταυρώθηκαν TNF-Tg ποντικοί με διαγονιδιακούς ποντικούς με έλλειψη IL-1, οι ποντικοί που προέκυψαν παρουσίαζαν μεν φλεγμονώδη αρθρίτιδα, αλλά η οστεοκλαστογένεση και οι εστιακές οστικές διαβρώσεις ήταν σημαντικά μειωμένες σε σχέση με τους TNF-Tg ποντικούς, καταδεικνύοντας έτσι το διαμεσολαβητικό ρόλο της IL-1 στην οστεοκλαστογόνο δράση του TNF-α στη ΡΑ [232].

Η **IL-6** παράγεται στις αρθρώσεις με ΡΑ από υμενοκύτταρα ινοβλαστικού τύπου, ενεργοποιημένα μακροφάγα και Τ-κύτταρα [233,234]. Προάγει την οστεοκλαστογένεση στη ΡΑ επάγοντας την έκφραση RANKL από τα υμενοκύτταρα ινοβλαστικού τύπου [224]. Από την άλλη, η IL-6 έχει ανασταλτική δράση στο ενδοκυττάριο σηματοδοτικό μονοπάτι του RANKL και στην οστεοκλαστογένεση [235]. Ωστόσο, φαίνεται πως η IL-6 συνολικά έχει ευοδωτική δράση στην οστεοκλαστογένεση. Παρόλο που η προσθήκη IL-6 σε καλλιέργεια προδρόμων κυττάρων οστεοκλαστών αναστέλλει την οστεοκλαστογένεση, όταν προστίθεται IL-6 σε συγκαλλιέργεια υμενοκυττάρων και προδρόμων κυττάρων οστεοκλαστών, η οστεοκλαστογένεση διεγείρεται, λόγω παραγωγής RANKL από τα υμενοκύτταρα [236]. Η οστεοκλαστογόνος δράση της IL-6 στη ΡΑ καταδεικνύεται επίσης από μελέτη στην οποία προκλήθηκε φλεγμονώδης αρθρίτιδα σε διαγονιδιακούς ποντικούς με έλλειψη IL-6. Οι διαγονιδιακοί ποντικοί παρουσίασαν σημαντικά λιγότερους

οστεοκλάστες στις θέσεις των οστικών διαβρώσεων σε σχέση με ποντικούς που δεν παρουσίαζαν έλλειψη IL-6 [237]. Επιπρόσθετα, η αναστολή του υποδοχέα της IL-6 (IL-6R) σε TNF-Tg ποντικούς μείωσε σημαντικά τον αριθμό των οστεοκλαστών και τον αριθμό και την έκταση των οστικών διαβρώσεων, καταδεικνύοντας έτσι το ρόλο της IL-6 στην παθογένεση των εστιακών οστικών διαβρώσεων στη ΡΑ [238].

Η **IL-17** παράγεται από τα βοηθητικά Τ κύτταρα τύπου 17 (T helper cells type 17, Th17 cells) και παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ΡΑ και στην αυξημένη οστεοκλαστογένεση που παρατηρείται στη νόσο. Η IL-17 διεγείρει την παραγωγή RANKL από τους οστεοβλάστες, με αποτέλεσμα ενίσχυση της οστεοκλαστογένεσης και της οστικής απορρόφησης [239]. Πράγματι, όταν προκλήθηκε φλεγμονώδης αρθρίτιδα σε ποντικούς που παρουσίαζαν υπερέκφραση της IL-17, παρατηρήθηκε ότι η IL-17 ενίσχυε την παραγωγή RANKL και την οστεοκλαστογένεση, με αποτέλεσμα τη δημιουργία εστιακών οστικών διαβρώσεων [240]. Μάλιστα, η IL-17 διεγείρει την παραγωγή του RANK από τα πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών και έτσι, αυξάνει την ευαισθησία τους στη δράση του RANKL [241]. Επίσης, εκτός της οστεοκλαστογόνου δράσης μέσω του RANKL, η IL-17 διεγείρει την οστεοκλαστογένεση άμεσα [127], αλλά και προκαλώντας την έκκριση προσταγλανδίνης Ε2 από τους οστεοβλάστες [242]. Επιπρόσθετα, η IL-17 διεγείρει την παραγωγή IL-1 και TNF-α από τα μακροφάγα[243] και IL-6 από τους ινοβλάστες [244]. Μάλιστα, ο ρόλος της IL-17 στην παθογένεση των εστιακών οστικών διαβρώσεων στη ΡΑ καταδεικνύεται από τη μείωση των οστεοκλαστών και των οστικών διαβρώσεων στις αρθρώσεις πειραματόζωων με φλεγμονώδη αρθρίτιδα, μετά από χορήγηση ανταγωνιστή της IL-17 (αντι-IL-17 μονοκλωνικό αντίσωμα) [245-247].

Άλλες κυτοκίνες που προάγουν την οστεοκλαστογένεση στη ΡΑ είναι η IL-15, η IL-33 και η IL-34. Η **IL-15** διεγείρει τη διαφοροποίηση των προδρόμων κυττάρων των οστεοκλαστών [128]. Σε διαγονιδιακούς ποντικούς με έλλειψη IL-15, παρατηρήθηκε αναστολή της οστεοκλαστογένεσης που μεσολαβείται από τον RANKL, αλλά και της οστεοκλαστογένεσης που μεσολαβείται από τα Τ-κύτταρα [248]. Στη ΡΑ, η IL-15 παράγεται από το φλεγμαίνοντα αρθρικό υμένα και ενεργοποιεί τα Τ-κύτταρα, τα οποία με τη σειρά τους παράγουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες [249]. Σε ποντικούς με αρθρίτιδα επαγόμενη με κολλαγόνο (CIA) (ζωικό μοντέλο για τη ΡΑ), όταν χορηγήθηκε ανταγωνιστής της IL-15, παρατηρήθηκε μείωση της υμενίτιδας και των οστικών διαβρώσεων των προσβληθέντων αρθρώσεων, υποδηλώνοντας έτσι το ρόλο της IL-15 στην παθογένεση των οστικών διαβρώσεων στη ΡΑ [250].

Η **IL-33** είναι μία κυτοκίνη που ταυτοποιήθηκε πρόσφατα και προάγει την οστεοκλαστογένεση [251]. Στη ΡΑ, παράγεται από τους ινοβλάστες του φλεγμαίνοντα αρθρικού υμένα, ενώ η παραγωγή της επάγεται από τον TNF-α και την IL-1. Η χορήγηση IL-33 σε ποντικούς με CIA οδήγησε σε επιδείνωση της αρθρίτιδας και των οστικών διαβρώσεων των αρθρώσεων των ποντικών [252]. Μάλιστα, η χορήγηση ανταγωνιστή της IL-33 σε ποντικούς με CIA οδήγησε σε βελτίωση της αρθρίτιδας και σε μείωση των επιπέδων του RANKL στις αρθρώσεις [253].

Η **IL-34** επίσης ταυτοποιήθηκε πρόσφατα και παράγεται από τα υμενοκύτταρα ινοβλαστικού τύπου (FLS) ασθενών με ΡΑ. Προάγει τη χημειοταξία των προδρόμων κυττάρων των οστεοκλαστών και ενισχύει την οστεοκλαστογένεση που προκαλεί ο RANKL. Μάλιστα, η παραγωγή της IL-34 από τα FLS διεγείρεται από τον TNF-α [254].

Εκτός των παραπάνω κυτοκινών οι οποίες ευοδώνουν την οστεοκλαστογένεση, ο φλεγμαίνων αρθρικός υμένας στη ΡΑ παράγει και κυτοκίνες οι οποίες την αναστέλλουν. Έτσι, οι κυτοκίνες IL-4, IL-10, IL-23, IFN-α, IFN-β, IFN-γ και GM-CSF παρουσιάζουν αυξημένη παραγωγή στη ΡΑ [255-260] και δρουν ανασταλτικά στην οστεοκλαστογένεση [131,133,141,142,145,152,261]. Επιπλέον, τα Τ-ρυθμιστικά κύτταρα (T regulatory cells, Treg) αποτελούν μία υποομάδα των Τ-λεμφοκυττάρων με αντιοστεοκλαστογόνες ιδιότητες. Η αντιοστεοκλαστογόνος δράση των Treg αποδίδεται στη σύνδεση του υποδοχέα τους CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, πρωτεΐνη-4 που σχετίζεται με τα κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα) με τις πρωτεΐνες CD80/CD86 των προδρόμων κυττάρων των οστεοκλαστών, καθώς και στην παραγωγή IL-4 και IL-10[262,263]. Ωστόσο, η αυξημένη οστεοκλαστογένεση και η δημιουργία οστικών διαβρώσεων στη ΡΑ υποδεικνύουν ότι η δράση των ανασταλτικών παραγόντων της οστεοκλαστογένεσης υπερκεράζεται από τους ευοδωτικούς παράγοντες της οστεοκλαστογένεσης στη ΡΑ.

4.1.1.3 Ο ρόλος της φυσικής ανοσίας στην επαγωγή της οστεοκλαστογένεσης στη ΡΑ

Το **μονοπάτι ITAM**, όπως αναφέρθηκε στο υποκεφάλαιο 2.3, απαντάται σε κύτταρα της φυσικής και της επίκτητης ανοσίας και στις οστεοκλάστες. Στις οστεοκλάστες, οι προσαρμοστές DAP12 και FcRγ συνδέονται με τους υποδοχείς TREM2 και OSCAR αντίστοιχα και συνεργάζονται με το μονοπάτι του RANK για την επαγωγή της οστεοκλαστογένεσης [105] (Εικόνες 2-5, 2-6). Πρόσφατες μελέτες έχουν καταδείξει το ρόλο του μονοπατιού ITAM στην επαγωγή της οστεοκλαστογένεσης στη ΡΑ και στη δημιουργία των εστιακών οστικών διαβρώσεων. Σε μελέτη σε ασθενείς με ΡΑ, βρέθηκε ότι ο υποδοχέας OSCAR εκφράζεται από οστεοκλάστες στα σημεία των οστικών διαβρώσεων στα σημεία επαφής αρθρικού υμένα-οστού στις αρθρώσεις που είχαν προσβληθεί από τη νόσο. Επιπρόσθετα, ανιχνεύθηκε έκφραση του OSCAR από μονοκύτταρα πλησίον των αιμοφόρων αγγείων του αρθρικού υμένα, καθώς και από κυκλοφορούντα μονοκύτταρα στο περιφερικό αίμα. Μάλιστα, η έκφραση του OSCAR από τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος ήταν σημαντικά

μεγαλύτερη στους ασθενείς με ΡΑ σε σχέση με υγιείς εθελοντές, υπονοώντας ότι η ρύθμιση προς τα πάνω της έκφρασης του OSCAR από τα πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών συμβαίνει πριν τη μεταναστευσή τους στον αρθρικό υμένα. Αξιοσημείωτο είναι ότι η έκφραση του OSCAR από τα κυκλοφορούντα μονοκύτταρα συσχετιζόταν με την ενεργότητα της νόσου και με τα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής, ΤΚΕ και CRP. Τέλος, βρέθηκε ότι τα μονοκύτταρα με υψηλότερη έκφραση OSCAR παρουσίαζαν μεγαλύτερη δυνατότητα διαφοροποίησης σε οστεοκλάστες, ενώ ο TNF-α ενίσχυε την έκφραση του OSCAR από τα μονοκύτταρα [264]. Σε άλλη μελέτη, βρέθηκε ότι ο αρθρικός υμένας αρθρώσεων που είχαν προσβληθεί από ΡΑ παρουσίαζε σημαντικά μεγαλύτερη έκφραση των TREM2, OSCAR, DAP12 και FcRγ σε σχέση με τον αρθρικό υμένα υγιών αρθρώσεων [265].

Ο TREM1 είναι υποδοχέας παρόμοιος με τον TREM2, συνδέεται επίσης με τον προσαρμοστή DAP12, αλλά εκφράζεται από τα πολυμορφοπύρηνα κύτταρα, τα οποία είναι σημαντικοί παράγοντες της φυσικής ανοσίας. Επίσης, σε αντίθεση με τον TREM2 ο οποίος συμμετέχει στην οστεοκλαστογένεση, ο TREM1 διεγείρει την έκφραση προφλεγμονωδών κυτοκινών από τα πολυμορφοπύρηνα κύτταρα και έτσι, ενισχύει τη φλεγμονή. Έτσι, πολυμορφοπύρηνα που απομονώθηκαν από το αρθρικό υγρό και από το περιφερικό αίμα ασθενών με ΡΑ εξέφραζαν τον TREM1 και τον DAP12 σε σημαντικά μεγαλύτερα επίπεδα σε σχέση με πολυμορφοπύρηνα υγιών ατόμων. Μάλιστα, στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι ο TNF-α, η IL-6 και η IL-17 προάγουν την έκφραση του TREM1 από τα πολυμορφοπύρηνα [266]. Επομένως, ο TREM1 και ο DAP12 ίσως προάγουν έμμεσα την οστεοκλαστογένεση στη ΡΑ, μέσω της παραγωγής κυτοκινών από τα πολυμορφοπύρηνα.

Οι **υποδοχείς τύπου Toll** (Toll-like receptors, TLR) παίζουν σημαντικό ρόλο στη φυσική ανοσία, καθώς απαντώνται στην επιφάνεια των κυττάρων της φυσικής ανοσίας και αναγνωρίζουν μόρια που προέρχονται από παθογόνα μικρόβια. Εκτός των κυττάρων της φυσικής ανοσίας, οι TLR εντοπίζονται και στους οστεοβλάστες και στις οστεοκλάστες και επηρεάζουν την οστεοκλαστογένεση. Η ενεργοποίηση των TLR στα πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών στα αρχικά στάδια της οστεοκλαστογένεσης αναστέλλει τη διαφοροποίησή τους σε ώριμες οστεοκλάστες. Αντίθετα, η διέγερση των TLR στα τελικά στάδια της οστεοκλαστογένεσης ευοδώνει τη διαφοροποίηση των πρόδρομων κυττάρων σε οστεοκλάστες και αυξάνει την επιβίωση των ώριμων οστεοκλαστών. Επιπρόσθετα, η ενεργοποίηση των TLR στους οστεοβλάστες επάγει την έκφραση RANKL και TNF-α από αυτούς και ευοδώνει την οστεοκλαστογένεση [267].

Σε ασθενείς με ΡΑ, τα μακροφάγα του αρθρικού υγρού και τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος (κύτταρα της φυσικής ανοσίας) παρουσιάζουν αυξημένη έκφραση του υποδοχέα TLR5, η οποία μάλιστα συσχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου. Η ενεργοποίηση του TLR5 στα μονοκύτταρα και στα μακροφάγα στη ΡΑ οδηγεί στην αύξηση της παραγωγής του TNF-α και της IL-6 από αυτά. Μάλιστα, ο TNF-α, η IL-8 και η IL-17 επάγουν την έκφραση του TLR5 από τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα, δημιουργώντας έτσι ένα μηχανισμό θετικής ανατροφοδότησης [268]. Επιπρόσθετα, σε πρόσφατη μελέτη, μονοκύτταρα περιφερικού αίματος ασθενών με ΡΑ επωάστηκαν με flagellin, η οποία είναι συνδέτης του TLR5. Η διεγέρση του υποδοχέα TLR5 οδήγησε στην αύξηση της έκφρασης του RANK από τα μονοκύτταρα και στην ενίσχυση της διαφοροποίησής τους σε οστεοκλάστες παρουσία του RANKL και του M-CSF. Οι ίδιοι ερευνητές χορήγησαν flagellin σε ποντικούς με αρθρίτιδα επαγόμενη με κολλαγόνο (CIA) (ζωικό μοντέλο φλεγμονώδους αρθρίτιδας που προσομοιάζει στη ΡΑ) και διαπίστωσαν ότι η ενεργοποίηση του TLR5 οδήγησε σε αύξηση της παραγωγής του TNF-α και της φλεγμονής των αρθρώσεων, καθώς και σε αύξηση των οστεοκλαστών και των οστικών διαβρώσεων στις προσβληθείσες αρθρώσεις. Μάλιστα, η χορήγηση αντισώματος έναντι του TLR5 σε ποντικούς με CIA οδήγησε σε μείωση της φλεγμονής των αρθρώσεων και σε μείωση των οστεοκλαστών περιαρθρικά [269], υποδεικνύοντας έτσι το ρόλο του υποδοχέα TLR5 στην ενίσχυση της φλεγμονής και της δημιουργίας οστικών διαβρώσεων στις αρθρώσεις που έχουν προσβληθεί με ΡΑ.

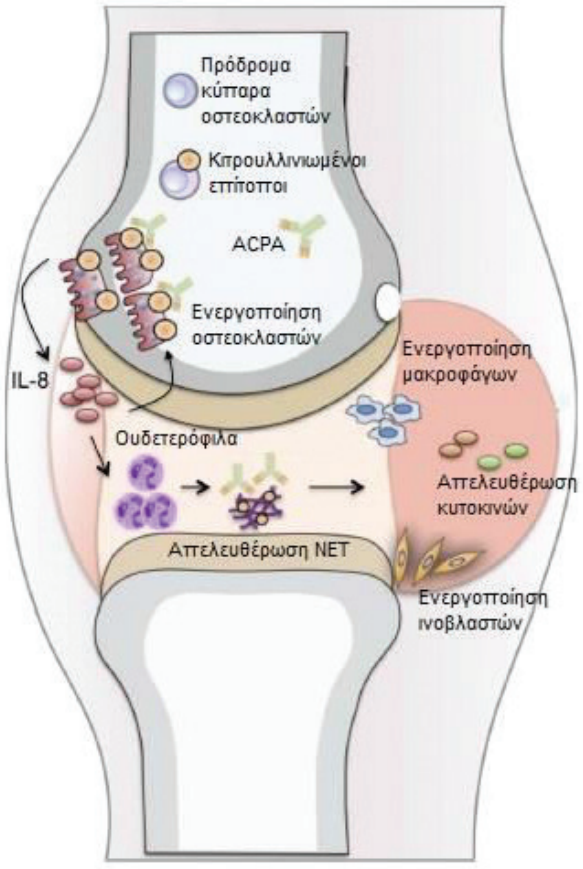
Ο TLR4 είναι έτερος υποδοχέας τύπου Toll του οποίου διερευνάται ο ρόλος στην παθογένεση της ΡΑ και στην οστεοκλαστογένεση που παρατηρείται στη νόσο. Ενδογενείς συνδέτες του TLR4, όπως οι πρωτεΐνες S100A8, S100A9, tenascin-C και HMGB-1 (high mobility group box chromosomal protein 1), παρουσιάζουν αυξημένη συγκέντρωση στο αίμα και στο αρθρικό υγρό ασθενών με ΡΑ [270-274]. Σε ζωικά μοντέλα ΡΑ, ο TLR4 παρουσιάζει αυξημένη έκφραση στον αρθρικό υμένα των προσβληθέντων αρθρώσεων, ενώ όταν απαλείφεται το γονίδιό του, παρατηρείται ελάττωση της φλεγμονής και μείωση των οστεοκλαστών και των οστικών διαβρώσεων στις αρθρώσεις [275-277]. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι οι ενδογενείς συνδέτες του TLR4 παρουσιάζουν αυξημένη έκφραση σε ποντικούς με CIA και ότι η αυξημένη αυτή έκφραση συσχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου, τη φλεγμονώδη διήθηση των προσβληθέντων αρθρώσεων και τον αριθμό των οστεοκλαστών στις αρθρώσεις. Η αναστολή του TLR4 με μονοκλωνικό αντίσωμα οδήγησε σε βελτίωση της νόσου, μείωση της φλεγμονής και ελάττωση των οστεοκλαστών στις αρθρώσεις. Μάλιστα, οι ενδογενείς συνδέτες του TLR4, που παράγονταν από τους ποντικούς με CIA, ενίσχυαν την οστεοκλαστογένεση in vitro, μέσω της παραγωγής TNF-α και IL-6 από τη διέγερση του TLR4 [278]. Επιπρόσθετα, πρόσφατα δείχθηκε ότι η διέγερση του TLR4 στους ινοβλάστες του αρθρικού υμένα στη ΡΑ επάγει την έκφραση του RANKL από αυτούς [279].

Συνοψίζοντας, τα τελευταία χρόνια αυξανόμενος αριθμός μελετών καταδεικνύουν τη συμμετοχή μηχανισμών της φυσικής ανοσίας στην οστεοκλαστογένεση και στη δημιουργία εστιακών οστικών διαβρώσεων στη ΡΑ.

4.1.1.4 Τα αυτοαντισώματα προάγουν την οστεοκλαστογένεση στη ΡΑ

Τα αντισώματα έναντι κιτρουλλινιωμένων πεπτιδίων (anti-citrullinated protein antibody, ACPA ή anti-cyclic citrullinated peptide antibody, anti-CCP) είναι αυτοαντισώματα που ανιχνεύονται ειδικά σε ασθενείς με ΡΑ και έχουν συσχετιστεί με τη δημιουργία εστιακών οστικών διαβρώσεων. Έτσι, ασθενείς με ΡΑ με θετικά ACPA παρουσιάζουν ταχύτερη ακτινολογική εξέλιξη, δημιουργία οστικών διαβρώσεων και στένωση του μεσάρθριου διαστήματος, σε σχέση με ACPA αρνητικούς ασθενείς [280-282]. Επιπρόσθετα, ασθενείς με θετικά ACPA και RF (rheumatoid factor, RF) παρουσιάζουν ακόμα μεγαλύτερο αριθμό και μεγαλύτερο μέγεθος εστιακών οστικών διαβρώσεων, υποδεικνύοντας αθροιστική επίδραση των ACPA και RF στη δημιουργία των οστικών διαβρώσεων [283].

Οι Harre και συν. μελέτησαν την επίδραση των ACPA στην οστεοκλαστογένεση [284]. Αρχικά έδειξαν ότι οι οστεοκλάστες εκφράζουν ένζυμα που επάγουν την κιτρουλλινίωση της βιμεντίνης (πεπτιδυλαργινινικές απιμινάσες, peptidylarginine deiminases, PAD), η οποία αυξάνεται στα τελικά στάδια της οστεοκλαστογένεσης, καθώς και ότι στον ορό ασθενών με ΡΑ ανιχνεύονται ACPA που αναγνωρίζουν την κιτρουλλινιωμένη βιμεντίνη και προσδένονται στις οστεοκλάστες και στα πρόδρομα κύτταρά τους. Στη συνέχεια, έδειξαν ότι η πρόσδεση των ACPA στην επιφάνεια των πρόδρομων κυττάρων των οστεοκλαστών ενισχύει την οστεοκλαστογένεση που επάγεται από τον RANKL και τον M-CSF και αυξάνει την ικανότητα των ώριμων οστεοκλαστών για οστική απορρόφηση. Όσον αφορά στο μηχανισμό με τον οποίο τα ACPA ενισχύουν την οστεοκλαστογένεση, καταδείχθηκε ότι προκαλούν την έκφραση του TNF-α από τα πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών, ο οποίος ενισχύει την οστεοκλαστογένεση με αυτοκρινή τρόπο. Επιπρόσθετα, τα ACPA ενισχύουν την έκφραση του RANK και του υποδοχέα του M-CSF από τα πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών [284]. Η ενίσχυση της παραγωγής TNF-α από τα κύτταρα της σειράς των μονοκυττάρων-μακροφάγων που προκαλούν τα ACPA έχει δειχθεί μάλιστα και από άλλες μελέτες σε ασθενείς με ΡΑ [285,286]. Επιπλέον, πρόσφατη μελέτη των Krishnamurthy και συν. σε ασθενείς με ΡΑ έδειξε ότι μονοκλωνικά ACPA που αναγνωρίζουν την κιτρουλλινιωμένη ενολάση και την κιτρουλλινιωμένη βιμεντίνη επάγουν την οστεοκλαστογένεση, ενώ άλλα μονοκλωνικά ACPA δε διαθέτουν αυτή την ιδιότητα. Επίσης, αποκάλυψε ότι η πρόσδεση των ACPA στα πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών προκαλεί την έκκριση IL-8 από αυτά και ότι η IL-8 δρα με αυτοκρινή τρόπο για να επάγει την οστεοκλαστογένεση



Εικ. 4-3. Αύξηση της κιτρουλλινίωσης στις οστεοκλάστες κατά τη διαφοροποίησή τους, με αποτέλεσμα την πρόσδεση των ACPA και την απελευθέρωση IL-8. Πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών είναι παρόντα στο μυελό των οστών και διαφοροποιούνται σε ώριμες οστεοκλάστες. Κατά τη διαφοροποίηση των προδρόμων κυττάρων των οστεοκλαστών, αυξάνεται η δραστηριότητα των PAD, με αποτέλεσμα την αύξηση της κιτρουλλινίωσης των κυττάρων. Τα ACPA που προέρχονται από το αίμα προσδένονται στα πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών, με αποτέλεσμα την παραγωγή IL-8 από αυτά. Η IL-8 δρα με αυτοκρινή τρόπο και οδηγεί σε ενεργοποίηση των οστεοκλαστών και αύξηση της οστικής απορρόφησης. Επίσης, η IL-8 δρα στην άρθρωση, προκαλώντας τη χημειοταξία και μετανάστευση φλεγμονωδών κυττάρων, κυρίως ουδετεροφίλων. Τα ουδετερόφιλα απελευθερώνουν ουδετεροφιλικές εξωκυττάριες παγίδες (neutrophil extracellular traps, NET), οι οποίες συνεισφέρουν στη φλεγμονή της άρθρωσης. Οι NET προκαλούν τη συγκέντρωση και άλλων φλεγμονωδών κυττάρων, όπως τα μακροφάγα, και την ενεργοποίηση των ινοβλαστών του αρθρικού υμένα, με αποτέλεσμα φλεγμονή του αρθρικού υμένα. *(Τροποποιημένη από Krishnamurthy et al. 2016) [287].*

(Εικόνα 4-3). Μάλιστα, η χορήγηση ανταγωνιστή της IL-8 ανέστειλε την επαγώμενη από τα ACPA οστεοκλαστογένεση, καταδεικνύοντας ότι η IL-8 διαμεσολαβεί τη δράση των ACPA στις οστεοκλάστες [287].

Ο ρόλος των ACPA στην οστεοκλαστογένεση στη ΡΑ αποκτά μεγαλύτερη σημασία από το εύρημα πρόσφατης μελέτης ότι υγιή άτομα με θετικά ACPA παρουσιάζουν αρχόμενα σημεία οστικής απώλειας σε αρθρώσεις που συνήθως προσβάλλονται από τη ΡΑ. Στη μελέτη αυτή, ACPA θετικά υγιή άτομα πα-

ρουσίαζαν χαμηλότερη οστική πυκνότητα στις μετακαρποφαλαγγικές αρθρώσεις σε σύγκριση με ACPA αρνητικά υγιή άτομα. Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα ACPA παρουσιάζονται στον ορό του αίματος χρόνια πριν την έναρξη της ΡΑ, φαίνεται πως η προσβολή των οστών στη ΡΑ ξεκινά πριν την κλινική έναρξη της νόσου [288].

Παράλληλα, τα ανοσοσυμπλέγματα που δημιουργούνται από τη σύνδεση των αυτοαντισωμάτων με τα αντιγόνα που αυτά αναγνωρίζουν αποτελούν έναν ακόμα παράγοντα που ενισχύει την οστεοκλαστογένεση στη ΡΑ. Τα πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών και οι ώριμες οστεοκλάστες διαθέτουν στην επιφάνειά τους υποδοχείς για το Fc τμήμα των IgG αντισωμάτων, τύπου IV (Fc γ receptors IV, FcγRIV). Η ενεργοποίηση των FcγRIV των προδρόμων κυττάρων των οστεοκλαστών με την πρόσδεση IgG αυτοαντισωμάτων διεγείρει άμεσα την οστεοκλαστογένεση. Μάλιστα, η οστεοκλαστογόνος δράση των FcγRIV καταδείχθηκε όταν προκλήθηκε φλεγμονώδης αρθρίτιδα με την έγχυση ορού K/BxN σε ποντικούς με απαλοιφή του γονιδίου του FcγRIV και σε ομάδα ελέγχου με φυσιολογικούς ποντικούς. Οι ποντικοί με την απαλοιφή του FcγRIV παρουσίαζαν μικρότερες οστικές διαβρώσεις με μικρότερο αριθμό οστεοκλαστών στις προσβληθείσες αρθρώσεις. Επιπρόσθετα, εκτός της άμεσης επίδρασης των FcγR υποδοχέων στην οστεοκλαστογένεση, η ενεργοποίηση των FcγR ετέρων κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος οδηγεί στην παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και στην έμμεση διέγερση της οστεοκλαστογένεσης [289].

Από την άλλη, πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η ικανότητα των ανοσοσυμπλεγμάτων να αλληλεπιδρούν με τα πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών και να διεγείρουν την οστεοκλαστογένεση εξαρτάται από τη σιαλυλίωση των IgG αντισωμάτων που αυτά περιέχουν, δηλαδή από το πόσο σιαλικό είναι συνδεδεμένο με το Fc τμήμα των IgG αντισωμάτων. Έτσι, τα αποσιαλυλιωμένα ανοσοσυμπλέγματα, δηλαδή τα ανοσοσυμπλέγματα με λιγότερο σιαλικό, διεγείρουν την οστεοκλαστογένεση in vitro και in vivo σε ποντικούς, ενώ τα σιαλυλιωμένα ανοσοσυμπλέγματα στερούνται αυτής της ιδιότητας. Αυτό αποκτά σημασία για τους ασθενείς με ΡΑ, εφόσον τα ACPA αντισώματα παρουσιάζουν μικρότερου βαθμού σιαλυλίωση σε σχέση με τα υπόλοιπα IgG αντισώματα. Μάλιστα, η σιαλυλίωση των IgG αντισωμάτων συνολικά και των ACPA συγκεκριμένα συσχετίστηκε με την οστική απώλεια σε ασθενείς με ΡΑ, καθώς ασθενείς με μικρότερου βαθμού σιαλυλίωση των IgG και των ACPA παρουσίαζαν μεγαλύτερη οστική απώλεια. Τα ευρήματα αυτά οδήγησαν στη δοκιμή της επίδρασης ενός προδρόμου μορίου του σιαλικού, της N-ακετυλμαννοζαμίνης (N-acetylmannosamine, ManNAc), στην οστική απώλεια που παρουσιάζουν ποντικοί με CIA (πειραματικό μοντέλο φλεγμονώδους αρθρίτιδας που προσομοιάζει στη ΡΑ). Η χορήγηση ManNAc αύξησε τη σιαλυλίωση των IgG αντισωμάτων των ποντικών και μείωσε σημαντικά τον αριθμό των οστεοκλαστών και των εστιακών οστικών διαβρώσεων στις προσβληθείσες αρθρώσεις, καθώς και τη συστηματική οστική απώλεια [290].

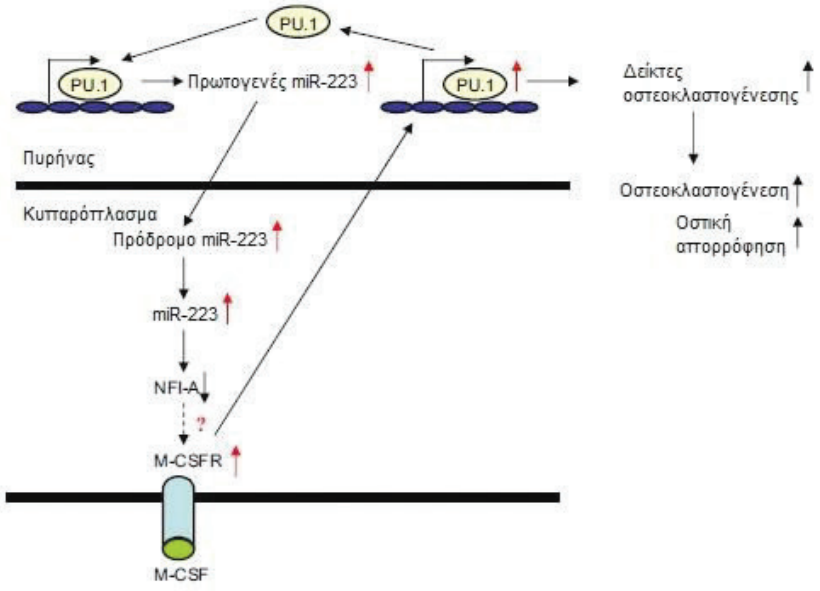
Συνοψίζοντας, τα αυτοαντισώματα και τα ανοσοσυμπλέγματα αποτελούν ένα νέο μηχανισμό, με τον οποίο προάγεται άμεσα η οστεοκλαστογένεση και η δημιουργία εστιακών οστικών διαβρώσεων στη ΡΑ.

4.1.1.5 Τα microRNAs ρυθμίζουν την οστεοκλαστογένεση στη ΡΑ

Τα τελευταία χρόνια έχει αναδειχθεί ο ρόλος των microRNAs (miRNAs) στην παθογένεση της ΡΑ και η επίδρασή τους στην οστεοκλαστογένεση και στη δημιουργία εστιακών οστικών διαβρώσεων.

Σε αρθρώσεις που έχουν προσβληθεί από ΡΑ, το miRNA-155 (miR-155) εκφράζεται σε αυξημένες ποσότητες από τα μονοκύτταρα και μακροφάγα του αρθρικού υμένα και του αρθρικού υγρού, καθώς και από τους ινοβλάστες του αρθρικού υμένα [291,292]. Στόχος του miR-155 είναι η SHIP-1 (Src homology 2-containing inositol phosphatase-1, φωσφατάση-1 της ινοσιτόλης που περιέχει την Src ομολογία-2), η οποία αναστέλλει την έκφραση προφλεγμονωδών κυτοκινών. Έτσι, η αυξημένη έκφραση του miR-155 από τα μονοκύτταρα και μακροφάγα στις αρθρώσεις με ΡΑ οδηγεί στη μείωση της SHIP-1 και στην αύξηση της παραγωγής TNF-α, IL-1, IL-6 και IL-8 από αυτά [291]. Η συμβολή του miR-155 στην παθογένεση της ΡΑ φαίνεται από την αποτυχία επαγωγής φλεγμονώδους αρθρίτιδας με την έγχυση κολλαγόνου σε διαγονιδιακούς ποντικούς με απαλοιφή του γονιδίου του miR-155. Παρόλο που η υποδόρια έγχυση κολλαγόνου προκαλεί φλεγμονώδη αρθρίτιδα με οστικές διαβρώσεις σε ποντικούς φυσικού τύπου, στους miR-155$^{-/-}$ ποντικούς δεν παρατηρήθηκε ούτε φλεγμονή ούτε οστικές διαβρώσεις στις αρθρώσεις [157,291]. Ο ρόλος του miR-155 στην επαγωγή της οστεοκλαστογένεσης και των οστικών διαβρώσεων στη ΡΑ φάνηκε και με τη χρήση έτερου ζωικού μοντέλου φλεγμονώδους αρθρίτιδας, στο οποίο εγχύεται σε ποντικούς αρθριτιδογόνος ορός K/BxN. Η έγχυση ορού K/BxN στους ποντικούς φυσικού τύπου προκάλεσε φλεγμονώδη αρθρίτιδα με οστικές διαβρώσεις και συσσώρευση οστεοκλαστών στις αρθρώσεις. Αντίθετα στους miR-155$^{-/-}$ ποντικούς, παρόλο που παρατηρήθηκε φλεγμονώδης αρθρίτιδα, οι οστικές διαβρώσεις και ο αριθμός των οστεοκλαστών παρουσιάστηκαν σημαντικά μειωμένοι σε σχέση με τους ποντικούς φυσικού τύπου, καταδεικνύοντας έτσι το ρόλο του miR-155 στην οστεοκλαστογένεση στη ΡΑ [157].

Το miR-223 παρουσιάζει αυξημένη έκφραση από τα Τ-λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος και από τον αρθρικό υμένα ασθενών με ΡΑ, καθώς και από τις αρθρώσεις ποντικών με αρθρίτιδα επαγόμενη με κολλαγόνο (CIA) (ζωικό μοντέλο φλεγμονώδους αρθρίτιδας που προσομοιάζει στη ΡΑ) [293,294]. Στόχος του miR-223 είναι ο NFI-A (nuclear factor I-A, πυρηνικός παράγοντας I-A), ο οποίος αναστέλλει την έκφραση



Εικ. 4-4. Η ρύθμιση της οστεοκλαστογένεσης από το miR-223 στα πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών. *(Τροποποιημένη από Sugatani et al. 2009) [158].*

του υποδοχέα του M-CSF. Έτσι, το miR-223 μειώνει την έκφραση του NFI-A στα πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών, με αποτέλεσμα την αύξηση της έκφρασης του υποδοχέα του M-CSF και την ενίσχυση της οστεοκλαστογένεσης. Μάλιστα, ο M-CSF επάγει την έκφραση του miR-223 στα πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών μέσω του μεταγραφικού παράγοντα PU.1 (Εικόνα 4-4) [158]. Η συμβολή του miR-223 στην παθογένεση της PA και στην αυξημένη οστεοκλαστογένεση που παρατηρείται στη νόσο φάνηκε και από τα αποτελέσματα της χορήγησης ανταγωνιστή του miR-223 σε ποντικούς με CIA. Ο ανταγωνιστής του miR-223 βελτίωσε τα σημεία της αρθρίτιδας και ελάττωσε τις οστεοκλάστες και τις εστιακές οστικές διαβρώσεις στις προσβληθείσες αρθρώσεις [294].

Ένα άλλο miRNA που παρουσιάζει αυξημένη έκφραση σε ασθενείς με PA είναι το miR-146, το οποίο παράγεται από Τ-λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος και του αρθρικού υμένα των προσβληθέντων αρθρώσεων, καθώς και από μακροφάγα του αρθρικού υμένα [295,296]. Ωστόσο, σε αντίθεση με το miR-155 και το miR-223, το miR-146 αναστέλλει την οστεοκλαστογένεση, καθώς ένας από τους στόχους του είναι ο TRAF6, παράγοντας ο οποίος ανήκει στο σηματοδοτικό μονοπάτι του RANKL και συμμετέχει στην οστεοκλαστογένεση [159]. Η έκφραση του miR-146 επάγεται από τον NF-κB, ενώ στόχοι του είναι οι παράγοντες TRAF6 και IRAK1 (IL-1 receptor-associated kinase 1, κινάση 1 σχετιζόμενη με τον υποδοχέα της IL-1), οι οποίοι συμμετέχουν στη φυσική ανοσία και την παραγωγή κυτοκινών. Επομένως, ο ρόλος της αυξημένης παραγωγής του miR-146 στον αρθρικό υμένα στη PA ίσως έχει να κάνει με τη ρύθμιση της έκφρασης προφλεγμονωδών κυτοκινών και της οστεοκλαστογένεσης μέσω αρνητικής επανατροφοδότησης [159,297]. Οι Nakasa και συν. διερεύνησαν κατά πόσο οι ανασταλτικές ιδιότητες του miR-146 όσον αφορά την οστεοκλαστογένεση στη PA μπορούν να αξιοποιηθούν θεραπευτικά. Χορήγησαν miR-146 σε ποντικούς με CIA και διαπίστωσαν ότι η χορήγηση του οδήγησε σε ελάττωση της συγκέντρωσης των οστεοκλαστών και σε μείωση των οστικών διαβρώσεων στις προσβληθείσες αρθρώσεις, αναδεικνύοντας έτσι τη δυνατότητα χρήσης του miR-146 για την αντιμετώπιση της οστικής βλάβης στη PA [159].

Το miR-124 είναι ένα άλλο miRNA που δοκιμάστηκε πρόσφατα για τη δυνατότητα αξιοποίησής του στη θεραπεία της PA. Στόχος του miR-124 είναι ο παράγοντας NFATc1 που συμμετέχει στο σηματοδοτικό μονοπάτι του RANKL και στην οστεοκλαστογένεση. Η χορήγηση του miR-124 σε επίμυες με αρθρίτιδα επαγόμενη με ανοσογόνο (ζωικό μοντέλο φλεγμονώδους αρθρίτιδας που προσομοιάζει στη PA) είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της φλεγμονής στις προσβληθείσες αρθρώσεις. Επίσης, το miR-124 μείωσε την έκφραση των NFATc1 και RANKL, καθώς και τον αριθμό των οστεοκλαστών και την οστική βλάβη στις αρθρώσεις [298].

Συνοψίζοντας, τα miRNAs παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της PA, καθώς και στην οστεοκλαστογένεση και τη δημιουργία εστιακών οστικών διαβρώσεων στις προσβληθείσες αρθρώσεις. Αποτελούν μάλιστα δυνητικό στόχο για την ανάπτυξη νέων θεραπειών για τον περιορισμό της οστικής βλάβης που παρατηρείται στη νόσο.

4.1.2 Η λειτουργία των οστεοβλαστών αναστέλλεται στη ΡΑ

Οι οστεοκλάστες είναι τα κύτταρα τα υπεύθυνα για την αυξημένη οστική απώλεια και τη δημιουργία των εστιακών οστικών διαβρώσεων στη ΡΑ. Η αναστολή της λειτουργίας των οστεοκλαστών με τη χρήση θεραπευτικών παραγόντων σε ασθενείς με ΡΑ, όπως οι αναστολείς του TNF-α και ο ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-6, επιβραδύνουν ή και σταματούν την εξέλιξη των οστικών διαβρώσεων. Ωστόσο, ακόμα και με τη χρήση αυτών των παραγόντων, η ικανότητα των οστικών διαβρώσεων για επιδιόρθωση μέσω της παραγωγής νέου οστού παραμένει περιορισμένη [19,20].

Εκτός της ενεργοποίησης των οστεοκλαστών και της αυξημένης οστικής απορρόφησης, στις θέσεις των εστιακών οστικών διαβρώσεων στις προσβληθείσες αρθρώσεις στη ΡΑ παρατηρείται αναστολή της λειτουργίας των οστεοβλαστών και μείωση της οστικής παραγωγής. Σε ποντικούς στους οποίους προκλήθηκε φλεγμονώδης αρθρίτιδα με την έγχυση ορού K/BxN (ζωικό μοντέλο ΡΑ), στις θέσεις των εστιακών οστικών διαβρώσεων, η οστική παραγωγή ήταν μειωμένη στις οστικές επιφάνειες που γειτνίαζαν με το φλεγμονώδη υμενικό ιστό (πάννο) σε σύγκριση με τις οστικές επιφάνειες που ήταν απομακρυσμένες από αυτόν. Επίσης, στις ίδιες θέσεις υπήρχε περιορισμένος αριθμός ώριμων οστεοβλαστών, παρά την αφθονία άωρων, προγονικών μορφών των οστεοβλαστών. Επομένως, η φλεγμονή στις προσβληθείσες αρθρώσεις στους ποντικούς ανέστειλε τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και τη λειτουργία τους [9]. Μάλιστα, στο ίδιο ζωικό μοντέλο ΡΑ, όταν καταστάλθηκε η φλεγμονή των αρθρώσεων, οστεοβλάστες εποίκισαν την επιφάνεια του διαβρωμένου οστού και σχημάτισαν νέο οστό προκειμένου να επιδιορθώσουν τη διάβρωση. Το εύρημα αυτό συνεπάγεται ότι εφόσον η φλεγμονή υποχωρήσει πλήρως, μπορεί να συμβεί επιδιόρθωση της οστικής βλάβης [299].

Στη συνέχεια, θα αναλυθούν οι μηχανισμοί με τους οποίους αναστέλλεται η λειτουργία των οστεοβλαστών, με αποτέλεσμα την αδυναμία επιδιόρθωσης των εστιακών οστικών διαβρώσεων στη ΡΑ.

4.1.2.1 Οι κυτοκίνες αναστέλλουν τη λειτουργία των οστεοβλαστών στη ΡΑ

Ο TNF-α, κυτοκίνη με κεντρικό ρόλο στην παθογένεση της ΡΑ όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 3, είναι ισχυρός αναστολέας της διαφοροποίησης των οστεοβλαστών [300,301]. Επάγει την αποσύνθεση του μεταγραφικού παράγοντα Runx2 και έτσι αναστέλλει την οστεοβλαστογένεση και το σχηματισμό νέου οστού [302,303]. Επιπλέον, ο TNF-α αναστέλλει την παραγωγή συστατικών της θεμέλιας ουσίας από τους οστεοβλάστες, όπως το κολλαγόνο τύπου Ι και η οστεοκαλσίνη, καθώς και την παραγωγή αλκαλικής φωσφατάσης (ALP), η οποία είναι απαραίτητη για την επιμετάλλωση της θεμέλιας ουσίας [304]. Εκτός από αυτές τις δράσεις, ο TNF-α επάγει και την απόπτωση των οστεοβλαστών [305]. Επιπρόσθετα, σε διαγονιδιακούς TNF-Tg ποντικούς, οι οποίοι υπερπαράγουν TNF-α και παρουσιάζουν φλεγμονώδη αρθρίτιδα (ζωικό μοντέλο ΡΑ), τα προγονικά κύτταρα των οστεοβλαστών παρουσιάζουν μειωμένη ικανότητα για διαφοροποίηση σε οστεοβλάστες. Τα ευρήματα αυτά εξηγούν τη μειωμένη ικανότητα επιδιόρθωσης των εστιακών οστικών διαβρώσεων στη ΡΑ, εξαιτίας της αναστολής των οστεοβλαστών από τον TNF-α. Μάλιστα, η αγωγή των TNF-Tg ποντικών με συνδυασμό ανταγωνιστή του TNF-α και οστεοπροτεγερίνης οδήγησε σε επιδιόρθωση των εστιακών οστικών διαβρώσεων των προσβληθέντων αρθρώσεων, λόγω αναστολής της λειτουργίας των οστεοκλαστών και ενίσχυσης της λειτουργίας των οστεοβλαστών [306].

Η IL-1, κυτοκίνη που επίσης συμμετέχει στην παθογένεση της ΡΑ (κεφ. 3), δρα και αυτή ανασταλτικά στη λειτουργία των οστεοβλαστών. Όταν προστεθεί σε κυτταροκαλλιέργειες οστεοβλαστών, αναστέλλει το σχηματισμό επιμεταλλωμένων οστικών οζιδίων από αυτούς, μειώνει την παραγωγή κολλαγόνου, μη κολλαγονικών πρωτεϊνών και αλκαλικής φωσφατάσης και αναστέλλει των πολλαπλασιασμό των κυττάρων αυτών [307]. Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί ότι η IL-1 δρα ανασταλτικά στη στρατολόγηση και τη μετανάστευση των οστεοβλαστών από χημειοτακτικούς παράγοντες. Έτσι, η IL-1 μπορεί να εμποδίζει τη μετανάστευση των οστεοβλαστών στα σημεία των εστιακών οστικών διαβρώσεων στη ΡΑ και κατά συνέπεια, την επούλωση των τελευταίων [308].

4.1.2.2 Ο ρόλος του μονοπατιού Wnt στη ΡΑ

Το μονοπάτι Wnt, όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 1, παίζει σημαντικό ρόλο και διεγείρει τη διαφοροποίηση και λειτουργία των οστεοβλαστών [52,54]. Αριθμός μελετών έχει ασχοληθεί με το ρόλο των ανταγωνιστών του μονοπατιού Wnt στην αναστολή της λειτουργίας των οστεοβλαστών και τη δημιουργία εστιακών οστικών διαβρώσεων στη ΡΑ. Έτσι, οι Diarra και συν. μελέτησαν το ρόλο της πρωτεΐνης Dickkopf-1 (Dkk-1), ενός ανταγωνιστή του Wnt μονοπατιού, στη ΡΑ [309]. Διαπίστωσαν ότι σε ασθενείς με ΡΑ, οι ινοβλάστες του αρθρικού υμένα των προσβληθέντων αρθρώσεων παράγουν αυξημένες ποσότητες Dkk-1 και ότι ο TNF-α επάγει την παραγωγή αυτή. Η συγκέντρωση του Dkk-1 στο αίμα ασθενών με ΡΑ είναι αυξημένη σε σύγκριση με ανθρώπους χωρίς ΡΑ και συσχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου. Μάλιστα, η χορήγηση μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του Dkk-1 σε διαγονιδιακούς ποντικούς με υπερπαραγωγή TNF-α (TNF-Tg ποντικοί, ζωικό μοντέλο ΡΑ) πρόλαβε το σχηματισμό οστικών διαβρώσεων στις προσβληθείσες αρθρώσεις, ενώ δεν επηρέασε τη φλεγμονή αυτών. Η αναστολή του Dkk-1 οδήγησε σε ενίσχυση της διαφοροποίησης και λειτουργίας των οστεοβλαστών, με συνέπεια την αύξηση του οστικού σχηματισμού. Επιπρόσθετα, ενίσχυσε την παραγωγή οστεοπροτεγερίνης, με αποτέλεσμα αναστολή των

οστεοκλαστών και της οστικής απορρόφησης. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι ο Dkk-1 παίζει ρόλο στην αναστολή της λειτουργίας των οστεοβλαστών και τη δημιουργία εστιακών οστικών διαβρώσεων στη ΡΑ [309]. Έτερες μελέτες επιβεβαίωσαν ότι η συγκέντρωση του Dkk-1 είναι αυξημένη στο αίμα ασθενών με ΡΑ και ότι συσχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου και με τη βαρύτητα των οστικών διαβρώσεων. Τα επίπεδα του Dkk-1 μειώνονται με τη θεραπεία των ασθενών με αναστολείς του TNF-α και της IL-1 [310,311]. Έχει επίσης δειχθεί ότι ο Dkk-1 ενισχύει την παραγωγή της σκληροστίνης, ετέρου αναστολέα του Wnt μονοπατιού [312], και ότι η IL-6, σε αντίθεση με τον TNF-α, αναστέλλει την έκφραση του Dkk-1 [313]. Τέλος, πρόσφατη μελέτη ταυτοποίησε τρεις πολυμορφισμούς στο γονίδιο του Dkk-1, οι οποίοι απαντώνται σε ασθενείς με ΡΑ και συσχετίζονται με τα αυξημένα επίπεδα του Dkk-1 στο αίμα και με την ακτινολογική εξέλιξη της οστικής βλάβης των προσβληθέντων αρθρώσεων [314].

Εκτός του Dkk-1, έχει βρεθεί ότι είναι διαταραγμένη και η έκφραση άλλων ανταγωνιστών του Wnt μονοπατιού στις φλεγμαίνουσες αρθρώσεις. Έτσι, σε ζωικό μοντέλο ΡΑ, στο οποίο ήταν μειωμένη η λειτουργία των οστεοβλαστών στις θέσεις των εστιακών οστικών διαβρώσεων, ο φλεγμαίνων αρθρικός υμένας παρήγαγε αυξημένες ποσότητες των ανταγωνιστών του Wnt μονοπατιού Dkk-3, sFRP-1 (soluble frizzled-related protein-1), sFRP-2 και sFRP-4, υποδεικνύοντας ότι η αναστολή του Wnt μονοπατιού συμμετέχει στην αναστολή της λειτουργίας των οστεοβλαστών στις φλεγμαίνουσες αρθρώσεις [9]. Σε άλλη μελέτη, στο ίδιο ζωικό μοντέλο ΡΑ, οι ερευνητές κατέστειλαν τη φλεγμονή των αρθρώσεων και παρατήρησαν ότι μειώθηκε η έκφραση των sFRP-1 και sFRP-2 από τον αρθρικό υμένα. Η μείωση των sFRP-1 και sFRP-2 συνοδευόταν από αύξηση της έκφρασης του Wnt10b, ενός αγωνιστή του Wnt μονοπατιού, από αύξηση του αριθμού των ώριμων οστεοβλαστών στις θέσεις των οστικών διαβρώσεων και από αύξηση του ρυθμού οστικού σχηματισμού [299].

Η σκληροστίνη είναι έτερος ανταγωνιστής του Wnt μονοπατιού και πολυμορφισμοί του γονιδίου της έχουν συσχετιστεί με την ακτινολογική εξέλιξη της οστικής βλάβης προσβληθέντων αρθρώσεων με ΡΑ [314]. Σε TNF-Tg ποντικούς, η χορήγηση μονοκλωνικού αντισώματος έναντι της σκληροστίνης οδήγησε σε αναστολή της εξέλιξης των εστιακών οστικών διαβρώσεων των προσβληθέντων αρθρώσεων, ενώ η συγχορήγηση αντισώματος έναντι της σκληροστίνης και αντισώματος έναντι του TNF-α οδήγησε σε επιδιόρθωση των οστικών διαβρώσεων. Η θετική αυτή δράση των αντισωμάτων έναντι της σκληροστίνης και του TNF-α ήταν αποτέλεσμα της αναστολής της λειτουργίας των οστεοκλαστών και της ενίσχυσης της λειτουργίας των οστεοβλαστών [315]. Από την άλλη, μελέτη σε μικρό δείγμα ασθενών με ΡΑ δε βρήκε διαφορά στα επίπεδα σκληροστίνης μεταξύ των ασθενών και της ομάδας ελέγχου, αλλά ούτε και συσχέτιση των επιπέδων σκληροστίνης με το ακτινολογικό στάδιο της οστικής βλάβης των προσβληθέντων αρθρώσεων [316]. Επιπρόσθετα, σε μελέτη σε ποντικούς με CIA, η χορήγηση αντισώματος έναντι της σκληροστίνης δεν εμπόδισε τη δημιουργία εστιακών οστικών διαβρώσεων, αν και πρόλαβε τη συστηματική οστική απώλεια [317]. Μάλιστα, σε πρόσφατη μελέτη με TNF-Tg ποντικούς, η χορήγηση αντισώματος έναντι της σκληροστίνης ενίσχυσε τη φλεγμονή και την οστική βλάβη των προσβληθέντων αρθρώσεων. Αντίθετα, η αναστολή της σκληροστίνης σε έτερο ζωικό μοντέλο ΡΑ (ποντικοί στους οποίους προκλήθηκε αρθρίτιδα με την έγχυση K/BxN ορού) βελτίωσε τη βλάβη των προσβληθέντων αρθρώσεων. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι η αναστολή της σκληροστίνης προάγει τη βλάβη των αρθρώσεων που προκαλείται από τον TNF-α [318]. Επομένως, φαίνεται πως χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για τη διαλεύκανση του ρόλου της σκληροστίνης στην επαγωγή της οστικής βλάβης στη ΡΑ.

Ο Wnt4 είναι αγωνιστής του μη κανονικού μονοπατιού Wnt, ο οποίος επάγει τη λειτουργία των οστεοβλαστών και διεγείρει τον οστικό σχηματισμό. Όταν διασταυρώθηκαν διαγονιδιακοί ποντικοί που παρήγαγαν αυξημένες ποσότητες Wnt4 με TNF-Tg ποντικούς, οι TNF-Tg/Wnt4 ποντικοί που προέκυψαν παρουσίαζαν λιγότερη φλεγμονή και λιγότερες οστικές διαβρώσεις στις προσβληθείσες αρθρώσεις σε σχέση με τους TNF-Tg ποντικούς. Επίσης, παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός οστεοβλαστών και μεγαλύτερος ρυθμός οστικού σχηματισμού, καθώς και μειωμένη λειτουργία των οστεοκλαστών στους TNF-Tg/Wnt4 ποντικούς σε σχέση με τους TNF-Tg ποντικούς. Η ικανότητα του Wnt4 να ενισχύει τη λειτουργία των οστεοβλαστών, να αναστέλλει τη λειτουργία των οστεοκλαστών και να μειώνει τη δημιουργία των εστιακών οστικών διαβρώσεων τον καθιστά υποψήφιο για την αντιμετώπιση της οστικής βλάβης στη ΡΑ [319].

Τέλος, πρόσφατη μελέτη σε ζωικό μοντέλο ΡΑ κατέδειξε των ρόλο των microRNAs (miRNAs) που παράγονται από το φλεγμονώδη αρθρικό υμένα στη ρύθμιση σηματοδοτικών μονοπατιών που επηρεάζουν τον οστικό σχηματισμό. Ταυτοποιήθηκαν 22 miRNAs των οποίων η έκφραση διέφερε σημαντικά μεταξύ αρθριτικών και μη αρθριτικών ποντικών και τα οποία στόχευαν σε συστατικά των μονοπατιών Wnt και BMP. Για παράδειγμα, το miRNA-221-3p (miR-221-3p) στοχεύει τον Dkk-2, ο οποίος είναι συστατικό του Wnt μονοπατιού και προάγει την επιμετάλλωση του οστού. Το miR-221-3p υπερεκφράζεται στο φλεγμαίνοντα αρθρικό υμένα, με αποτέλεσμα καταστολή της έκφρασης του Dkk-2 και αναστολή της ωρίμανσης των οστεοβλαστών [320].

Συνοψίζοντας, η αυξημένη παραγωγή ανταγωνιστών του Wnt μονοπατιού στη ΡΑ συμμετέχει στην αναστολή της λειτουργίας των οστεοβλαστών και στην ελαττωματική επιδιόρθωση των εστιακών οστικών διαβρώσεων στη ΡΑ.

4.1.2.3 Το μονοπάτι των BMP στη ΡΑ

Το μονοπάτι των οστικών μορφογενετικών πρωτεϊνών (bone morphogenetic proteins, BMP), όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 1, συμμετέχει στη ρύθμιση της διαφοροποίησης των οστεοβλαστών και την οστική παραγωγή, ενώ οι BMP-2, 4, 5, 6, και 7 είναι γνωστό ότι επάγουν την οστική παραγωγή [61]. Μελέτη σε ασθενείς με ΡΑ έδειξε ότι η έκφραση των BMP-4 και BMP-5 είναι μειωμένη στον αρθρικό υμένα με ΡΑ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου [321], ενώ σε ζωικό μοντέλο ΡΑ βρέθηκε μειωμένη η έκφραση των BMP-4, BMP-6 και BMP-7 και αυξημένη η έκφραση των υποδοχέων τύπου I και II των BMP [322]. Από την άλλη, τα επίπεδα της BMP-7 στον ορό του αίματος ασθενών με ΡΑ βρέθηκαν αυξημένα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου [323].

Σε αντίθεση με τις BMP-2, 4, 5, 6, και 7, η BMP-3 είναι ανταγωνιστής του μονοπατιού των BMP. Σε πρόσφατη μελέτη με ζωικά μοντέλα ΡΑ, βρέθηκε ότι οι οστεοβλάστες που βρίσκονται στις θέσεις επαφής του φλεγμαίνοντα αρθρικού υμένα με το οστό παράγουν BMP-3 σε αυξημένες ποσότητες. Μάλιστα, η έκφραση της BMP-3 επαγόταν από τον TNF-α. Έτσι, η BMP-3 αποτελεί έναν παράγοντα που αναστέλλει τη διαφοροποίηση και τη λειτουργία των οστεοβλαστών και ίσως συμμετέχει στη δημιουργία των εστιακών οστικών διαβρώσεων στη ΡΑ [324].

Η μελέτη του ρόλου των BMP στη ρύθμιση της διαφοροποίησης και της λειτουργίας των οστεοβλαστών στη ΡΑ βρίσκεται σε πρώιμο στάδιο και απαιτούνται πρόσθετες μελέτες σε ασθενείς και σε ζωικά μοντέλα ΡΑ για τη διαλεύκανσή του.

4.2 Περιαρθρική οστική απώλεια στη ΡΑ

Η περιαρθρική οστική απώλεια είναι συχνή εκδήλωση της ΡΑ και παρατηρείται στο φλοιώδες και στο σπογγώδες οστό πλησίον της φλεγμαίνουσας άρθρωσης. Είναι το αποτέλεσμα διήθησης του περιαρθρικού οστού με φλεγμονώδη κύτταρα, με πιθανή συμμετοχή της μειωμένης κινητικότητας της άρθρωσης [325,326]. Είναι συχνό εύρημα στην απλή ακτινογραφία των προσβληθέντων αρθρώσεων (Εικόνα 4-1Β) και πολλές φορές προηγείται της εμφάνισης εστιακών οστικών διαβρώσεων. Μάλιστα, η εμφάνιση περιαρθρικής οστικής απώλειας αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης νέων εστιακών οστικών διαβρώσεων ή επιδείνωσης των ήδη υπαρχόντων. Έτσι, αποκτά σημασία η έγκαιρη και αποτελεσματική αγωγή των ασθενών που παρουσιάζουν περιαρθρική οστική απώλεια, με σκοπό την πρόληψη των οστικών διαβρώσεων και της αρθρικής βλάβης [327-329].

Η ιστομορφομετρική ανάλυση περιαρθρικού σπογγώδους οστού από ασθενείς με ΡΑ, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αρθροπλαστική, έδειξε αυξημένη οστική απορρόφηση και αυξημένο αριθμό οστεοκλαστών, αλλά και αυξημένη οστική παραγωγή σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ο ρυθμός οστικής ανακατασκευής και κυρίως η οστική απορρόφηση ήταν λοιπόν αυξημένοι στο περιαρθρικό οστό στις αρθρώσεις με ΡΑ [325]. Όσον αφορά τους παθογενετικούς μηχανισμούς που οδηγούν στις μεταβολές αυτές, έχει προταθεί η τοπική διάχυση στο περιαρθρικό οστό των **κυτοκινών** που παράγονται από τον αρθρικό υμένα ή και το μυελό των οστών, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών και την αύξηση της οστικής απορρόφησης [326]. Παράγοντες που αναφέρθηκαν παραπάνω ότι συμμετέχουν στη διέγερση των οστεοκλαστών κατά τη δημιουργία των εστιακών οστικών διαβρώσεων, συμμετέχουν επίσης στη διέγερση των οστεοκλαστών κατά την περιαρθρική οστική απώλεια. Ένας από αυτούς τους παράγοντες είναι και ο **RANKL**, ο ρόλος του οποίου στην περιαρθρική οστική απώλεια έχει δειχθεί από μελέτες σε πειραματόζωα και σε ασθενείς με ΡΑ. Έτσι, η αναστολή του RANKL σε πειραματικά μοντέλα ΡΑ με τη χορήγηση οστεοπροτεγερίνης (OPG) και πεπτιδίων που μιμούνται την OPG οδήγησε σε μείωση του αριθμού των οστεοκλαστών, μείωση της περιαρθρικής οστικής απώλειας και διατήρηση της οστικής πυκνότητας του περιαρθρικού οστού στις προσβληθείσες αρθρώσεις [216,217,330]. Η χορήγηση δενοσουμάμπης σε ασθενείς με ΡΑ περιόρισε την περιαρθρική οστική απώλεια και αύξησε την οστική πυκνότητα στην άκρα χείρα. Στη μελέτη αυτή, οι Deodhar και συν. χρησιμοποίησαν τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας της άκρας χείρας με DXA (Dual-energy X-ray Absorptiometry, μέθοδος απορροφησιομετρίας διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων Χ) για την εκτίμηση της περιαρθρικής οστικής απώλειας, εφόσον οι αρθρώσεις της άκρας χείρας αποτελούν συχνές θέσεις προσβολής της ΡΑ [220].

Επίσης, μελέτες σε πειραματικά μοντέλα ΡΑ έχουν δείξει το ρόλο του **μονοπατιού ITAM** στην επαγωγή της οστεοκλαστογένεσης και στην περιαρθρική οστική απώλεια στη ΡΑ. Οι Ochi και συν., για παράδειγμα, αρχικά έδειξαν ότι ο TNF-α οδηγεί σε αύξηση της έκφρασης του PIR-A από τα πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών, με αποτέλεσμα αύξηση της ικανότητάς τους για οστεοκλαστογένεση. Ο PIR-A είναι υποδοχέας του μονοπατιού ITAM που συνδέεται με τον προσαρμοστή FcRγ και διεγείρει την οστεοκλαστογένεση σε συνεργασία με τον RANKL. Επίσης έδειξαν ότι πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών που απομονώθηκαν από διαγονιδιακούς ποντικούς που υπερπαράγουν TNF-α (TNF-Tg ποντικοί, ζωικό μοντέλο ΡΑ) παρουσιάζουν αυξημένη έκφραση PIR-A και αυξημένη ικανότητα για διαφοροποίηση σε ώριμες οστεοκλάστες. Στη συνέχεια διαπίστωσαν ότι η απαλοιφή του γονιδίου του προσαρμοστή FcRγ στους TNF-Tg ποντικούς οδήγησε σε μείωση του αριθμού των οστεοκλαστών περιαρθρικά και της περιαρθρικής οστικής απώλειας που παρατηρούνται σε αυτό το ζωικό μοντέλο ΡΑ. Η απαλοιφή του γονιδίου της β2-μικροσφαιρίνης στους TNF-Tg ποντικούς οδήγησε επίσης σε μείωση του αριθμού των οστεοκλαστών περιαρθρικά και της περιαρθρικής οστικής απώλειας. Η β2-μικροσφαιρίνη

αποτελεί συστατικό των πρωτεϊνών MHC τύπου Ι που είναι συνδέτες του PIR-A. Οι Ochi και συν. έδειξαν λοιπόν τη συμμετοχή του PIR-A, υποδοχέα του μονοπατιού ITAM, στην οστεοκλαστογένεση και στη περιαρθρική οστική απώλεια [331]. Ο Siglec-15 είναι έτερος υποδοχέας του μονοπατιού ITAM που συνδέεται με τον προσαρμοστή DAP12 και διεγείρει την οστεοκλαστογένεση σε συνεργασία με τον RANKL. Σε πρόσφατη μελέτη, η απαλοιφή του γονιδίου του Siglec-15 σε πειραματικό μοντέλο ΡΑ ανέστειλε την ωρίμανση των οστεοκλαστών στο περιαρθρικό οστό των προσβληθέντων αρθρώσεων και προστάτευσε τα πειραματόζωα από την περιαρθρική οστική απώλεια. Ο Siglec-15, λοιπόν, αποτελεί δυνητικό θεραπευτικό στόχο για την αντιμετώπιση της περιαρθρικής οστικής απώλειας στη ΡΑ [332].

Τα αυτοαντισώματα **ACPA**, τα οποία ανιχνεύονται ειδικά στη ΡΑ, αποτελούν έναν επιπλέον παράγοντα που συμμετέχει στην περιαρθρική οστική απώλεια. Όπως αναφέρθηκε και στην ενότητα 4.1.1.4, πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι τα ACPA προκαλούν περιαρθρική οστική απώλεια στις αρθρώσεις που προσβάλλονται συνήθως από τη ΡΑ, πριν ακόμα την έναρξη των κλινικών συμπτωμάτων της νόσου [288].

Τέλος, έχει προταθεί πως η περιαρθρική οστική απώλεια στη ΡΑ είναι αποτέλεσμα και της σχετικής **ακινητοποίησης** της πάσχουσας άρθρωσης και του μειωμένου μηχανικού φορτίου [326]. Πράγματι, σύμφωνα με τη θεωρία του μηχανοστάτη του Frost, το οστό, με τη διαδικασία της οστικής ανακατασκευής, προσαρμόζει τη μάζα και την αρχιτεκτονική του στα μηχανικά φορτία που δέχεται. Όταν το οστό υποφορτίζεται, η οστική απορρόφηση υπερέχει της οστικής παραγωγής, με αποτέλεσμα μείωση της οστικής μάζας [333].

Συνοψίζοντας, οι ασθενείς με ΡΑ παρουσιάζουν οστική απώλεια πλησίον των προσβληθέντων αρθρώσεων (περιαρθρική οστική απώλεια) λόγω διέγερσης των οστεοκλαστών και αυξημένης οστικής απορρόφησης. Για την ενίσχυση της οστεοκλαστικής διαφοροποίησης και λειτουργίας και για την περιαρθρική οστική απώλεια έχουν ενοχοποιηθεί η αυξημένη έκφραση RANKL και κυτοκινών από τη γειτονική άρθρωση, η ενίσχυση του μονοπατιού ITAM στις οστεοκλάστες, τα κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα και η σχετική ακινητοποίηση της προσβληθείσας άρθρωσης.

4.3 Συστηματική οστική απώλεια στη ΡΑ

Οι ασθενείς με ΡΑ παρουσιάζουν μειωμένη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό οστική πυκνότητα (bone mineral density, BMD) στη σπονδυλική στήλη και στο ισχίο, καθώς και μεγαλύτερο επιπολασμό οστεοπόρωσης [334]. Η χαμηλή οστική πυκνότητα των ασθενών με ΡΑ έχει συσχετιστεί με τη διάρκεια της νόσου, την παρουσία του RF και των anti-CCP, την ενεργότητα της νόσου, την ακτινολογική βλάβη των αρθρώσεων, τη μειωμένη φυσική δραστηριότητα, τη μείωση της μυϊκής ισχύος, καθώς και τη λήψη κορτικοστεροειδών [334-336]. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με ΡΑ παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος, κυρίως στο ισχίο και στη σπονδυλική στήλη. Ο αυξημένος κίνδυνος κατάγματος στους ασθενείς με ΡΑ είναι πολυπαραγοντικός και δεν οφείλεται μόνο στη μειωμένη οστική πυκνότητα. Ο καταγματικός κίνδυνος στη ΡΑ έχει συσχετισθεί επίσης με την ηλικία, το χαμηλό δείκτη μάζας σώματος, τη διάρκεια της νόσου, τη βαρύτητά της, τη μειωμένη λειτουργική ικανότητα, τη λήψη κορτικοστεροειδών, την έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, τη μείωση της μυϊκής ισχύος και την αύξηση του κινδύνου των πτώσεων [334,337,338].

Όσον αφορά την παθογένεση της συστηματικής οστικής απώλειας στη ΡΑ, η ιστομορφομετρική ανάλυση οστικών βιοψιών και η μέτρηση δεικτών οστικού μεταβολισμού έχει δείξει ότι συνυπάρχει αυξημένη οστική απορρόφηση με μειωμένη οστική παραγωγή [339-341]. Μάλιστα, η αναστολή των οστεοκλαστών σε ζωικό μοντέλο ΡΑ με τη χορήγηση ζολενδρονικού οδήγησε στην αύξηση της οστικής μάζας, καταδεικνύοντας έτσι το ρόλο των οστεοκλαστών στη συστηματική οστική απώλεια [204].

Παράγοντες που αναφέρθηκαν παραπάνω ότι συμμετέχουν στη **διέγερση των οστεοκλαστών** κατά τη δημιουργία των εστιακών οστικών διαβρώσεων και κατά την περιαρθρική οστική απώλεια, συμμετέχουν επίσης στη διέγερση των οστεοκλαστών κατά τη συστηματική οστική απώλεια. Ένας από αυτούς τους παράγοντες είναι και ο **RANKL**, ο οποίος παράγεται από το φλεγμαίνοντα αρθρικό υμένα και εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία. Σε ζωικά μοντέλα ΡΑ παρατηρείται αυξημένη συγκέντρωση του RANKL τόσο στις αρθρώσεις όσο και στο περιφερικό αίμα. Μάλιστα, η αναστολή του RANKL με τη χορήγηση οστεοπροτεγερίνης προστατεύει τα πειραματόζωα από τη συστηματική οστική απώλεια που προκαλεί η αρθρίτιδα και επιφέρει αύξηση της οστικής τους μάζας [342-344]. Σε ασθενείς με ΡΑ, η αναστολή του RANKL με τη χορήγηση δενοσουμάμπης οδηγεί σε καταστολή των δεικτών οστικής απορρόφησης και παραγωγής και σε αύξηση της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ) και στο ισχίο [219].

Η διέγερση των οστεοκλαστών κατά τη συστηματική οστική απώλεια στη ΡΑ διαμεσολαβείται και από τις **κυτοκίνες**, όπως ο TNF-α, η IL-1 και η IL-6, οι οποίες επίσης παράγονται από το φλεγμαίνοντα αρθρικό υμένα και εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία. Έτσι, σε μελέτη σε ασθενείς με ΡΑ βρέθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της παραγωγής TNF-α, IL-1 και IL-6 από μονοκύτταρα περιφερικού αίματος και της οστικής πυκνότητας στην ΟΜΣΣ [345]. Επιπρόσθετα, η αναστολή του TNF-α με αντι-TNF βιολογικούς παράγοντες σε ασθενείς με ΡΑ προκαλεί μείωση των δεικτών οστικής απορρόφησης, αύξηση των δεικτών οστικής παραγωγής, μείωση του RANKL και ανάσχεση της οστικής απώλειας στο ισχίο και την ΟΜΣΣ [346-349]. Η δράση του TNF-α στις οστε-

οκλάστες και στη συστηματική οστική απώλεια στη ΡΑ διαμεσολαβείται από την IL-1. Οι διαγονιδιακοί ποντικοί που υπερπαράγουν TNF-α (TNF-Tg ποντικοί, ζωικό μοντέλο ΡΑ) παρουσιάζουν μειωμένη οστική μάζα συνολικά, μειωμένη μάζα και διαταραγμένη αρχιτεκτονική τόσο του φλοιώδους όσο και του σπογγώδους οστού, αυξημένη οστική απορρόφηση, αύξηση του αριθμού και της δραστηριότητας των οστεοκλαστών και αύξηση των δεικτών οστικής απορρόφησης και του RANKL. Οι μεταβολές αυτές δεν παρατηρούνται σε ποντικούς στους οποίους έχει απαλειφθεί το γονίδιο της IL-1 (IL1$^{-/-}$ ποντικοί). Ωστόσο, όταν διασταυρώθηκαν TNF-Tg ποντικοί με IL1$^{-/-}$ ποντικούς, οι IL1$^{-/-}$ TNF-Tg ποντικοί που προέκυψαν είχαν φυσιολογική οστική μάζα, φυσιολογικό φλοιώδες και σπογγώδες οστό και φυσιολογικούς δείκτες οστικού μεταβολισμού, καταδεικνύοντας έτσι ότι η IL-1 διαμεσολαβεί τη συστηματική οστική απώλεια στη ΡΑ που προκαλεί ο TNF-α [350].

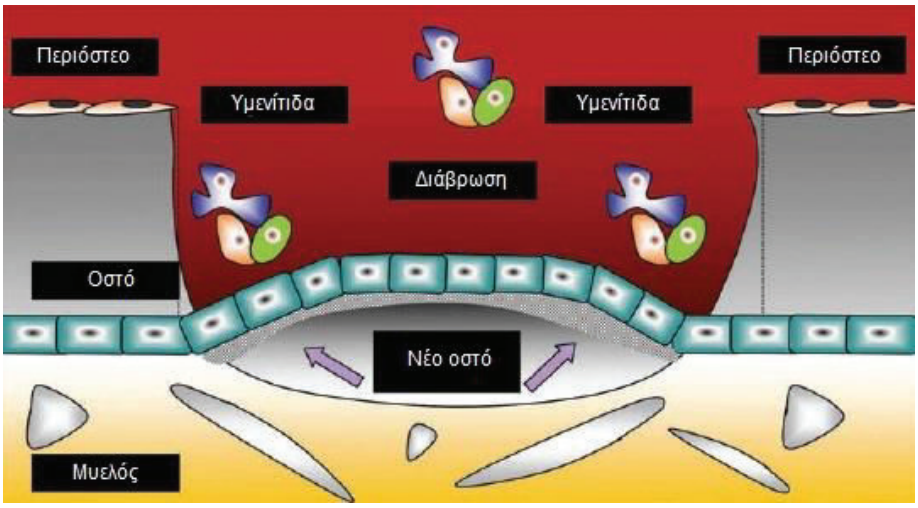
Άλλωστε, σε μελέτη σε ασθενείς με ΡΑ βρέθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της IL-6 στο αίμα και της οστικής πυκνότητας στην ΟΜΣΣ και το ισχίο [351]. Επιπρόσθετα, ο ανταγωνισμός της δράσης της IL-6 σε ζωικό μοντέλο ΡΑ, μέσω της χορήγησης αντισώματος έναντι του υποδοχέα της, οδήγησε σε μείωση της χημειοταξίας των οστεοκλαστών, μείωση του αριθμού τους και αναστολή της συστηματικής οστικής απώλειας, υποδηλώνοντας έτσι το ρόλο της IL-6 στη συστηματική οστική απώλεια στη ΡΑ [352]. Τέλος, η IL-7 είναι μία κυτοκίνη που παρουσιάζει αυξημένη παραγωγή στη ΡΑ. Μελέτη σε ποντικούς έδειξε ότι η IL-7 προκαλεί την έκκριση RANKL και TNF-α από τα Τ-λεμφοκύτταρα, διεγείρει την οστεοκλαστογένεση και οδηγεί σε συστηματική οστική απώλεια [148].

Το **μονοπάτι ITAM** συμμετέχει επίσης στην επαγωγή της οστεοκλαστογένεσης και στη συστηματική οστική απώλεια στη ΡΑ. Ο PIR-A είναι υποδοχέας του μονοπατιού ITAM που συνδέεται με τον προσαρμοστή FcRγ και διεγείρει την οστεοκλαστογένεση σε συνεργασία με τον RANKL. Στους TNF-Tg ποντικούς παρατηρείται αυξημένη έκφραση του PIR-A από τα πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών, η οποία οδηγεί σε αύξηση της οστεοκλαστογένεσης και σε συστηματική οστική απώλεια [331].

Στη διέγερση των οστεοκλαστών και στη συστηματική οστική απώλεια στη ΡΑ συμμετέχουν και τα **αυτοαντισώματα**. Πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με ΡΑ κατέδειξε συσχέτιση μεταξύ θετικών τίτλων ACPA αντισωμάτων και μειωμένης οστικής πυκνότητας στην ΟΜΣΣ, καθώς και συσχέτιση μεταξύ υψηλών τίτλων ACPA και μειωμένης οστικής πυκνότητας στο ισχίο. Η συσχέτιση μεταξύ θετικών τίτλων ACPA και μειωμένης οστικής πυκνότητας ήταν ακόμα μεγαλύτερη σε ταυτόχρονη παρουσία θετικού RF[353]. Επιπρόσθετα, έχει δειχθεί ότι τα αυτοαντισώματα ACPA έναντι της κιτρουλλινιωμένης βιμεντίνης και της κιτρουλλινιωμένης ενολάσης, τα οποία ανιχνεύονται στον ορό ασθενών με ΡΑ, προκαλούν διέγερση των οστεοκλαστών και συστηματική οστική απώλεια όταν χορηγούνται σε ποντικούς[284,287]. Ακόμη, τα ανοσοσυμπλέγματα, τα οποία δημιουργούνται από τη σύνδεση των αυτοαντισωμάτων με τα αντιγόνα, διεγείρουν και αυτά την οστεοκλαστογένεση και προκαλούν συστηματική οστική απώλεια σε ασθενείς με ΡΑ[290].

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, εκτός από την αύξηση της οστικής απορρόφησης, στη συστηματική οστική απώλεια στη ΡΑ συμμετέχει και η μείωση της οστικής παραγωγής λόγω αναστολής της λειτουργίας των οστεοβλαστών[339-341]. Αριθμός μελετών έχουν δείξει ότι η αυξημένη παραγωγή ανταγωνιστών του μονοπατιού Wnt είναι υπεύθυνη για την αναστολή των οστεοβλαστών στη ΡΑ. Ένας από αυτούς τους ανταγωνιστές είναι και ο Dkk-1, ο οποίος παράγεται σε αυξημένες ποσότητες από τους ινοβλάστες του αρθρικού υμένα των αρθρώσεων με ΡΑ, σε απόκριση στον TNF-α[309]. Η συγκέντρωση του Dkk-1 στο αίμα ασθενών με ΡΑ είναι αυξημένη σε σύγκριση με ανθρώπους χωρίς ΡΑ και παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση με την οστική πυκνότητα στο ισχίο[311]. Μάλιστα, η αναστολή του Dkk-1 με μονοκλωνικό αντίσωμα σε TNF-Tg ποντικούς τους προστάτευσε από τη συστηματική οστική απώλεια, καθώς αναίρεσε την αναστολή της οστικής παραγωγής και την ενίσχυση της οστικής απορρόφησης που προκαλεί ο Dkk-1. Το αντίσωμα έναντι του Dkk-1 αύξησε την έκφραση της οστεοπροτεγερίνης και μείωσε την έκφραση της σκληροστίνης στους TNF-Tg ποντικούς[312].

Η σκληροστίνη είναι έτερος ανταγωνιστής του μονοπατιού Wnt. Η αναστολή της σκληροστίνης με μονοκλωνικό αντίσωμα σε TNF-Tg ποντικούς πρόλαβε τη συστηματική οστική απώλεια, ενώ μάλιστα η συγχορήγηση αντισώματος έναντι της σκληροστίνης με αντι-TNF παράγοντα οδήγησε σε αύξηση της οστικής μάζας [315]. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα της χορήγησης αντισώματος έναντι της σκληροστίνης σε ποντικούς με CIA (έτερο ζωικό μοντέλο ΡΑ), στους οποίους επίσης ανεστάλη η συστηματική οστική απώλεια [317]. Από την άλλη, μελέτη σε μικρό δείγμα ασθενών με ΡΑ δε βρήκε διαφορά στα επίπεδα σκληροστίνης μεταξύ των ασθενών και της ομάδας ελέγχου, αλλά ούτε και συσχέτιση των επιπέδων σκληροστίνης με την οστική πυκνότητα στο ισχίο ή στην ΟΜΣΣ [316]. Τέλος, όπως αναφέρθηκε και στην παράγραφο 4.1.2.2, ο Wnt4 είναι αγωνιστής του μη κανονικού μονοπατιού Wnt, ο οποίος επάγει τη λειτουργία των οστεοβλαστών και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση της συστηματικής οστικής απώλειας στη ΡΑ. Πράγματι, όταν διασταυρώθηκαν διαγονιδιακοί ποντικοί που παρήγαγαν αυξημένες ποσότητες Wnt4 με TNF-Tg ποντικούς, οι TNF-Tg/Wnt4 ποντικοί που προέκυψαν παρουσίαζαν μειωμένη συστηματική οστική απώλεια σε σχέση με τους TNF-Tg ποντικούς. Ιστομορφομετρική ανάλυση έδειξε ότι η μείωση της συστηματικής οστικής απώλειας από τον Wnt4 οφειλόταν τόσο σε αύξηση της



Εικ. 4-5. Η θεωρία της επιδιόρθωσης από το ενδόστεο των εστιακών οστικών διαβρώσεων σε ασθενείς με ΡΑ που λαμβάνουν αντι-TNF. Η υμενίτιδα (διήθηση με φλεγμονώδη κύτταρα) οδηγεί σε μικροσκοπική λύση της συνέχειας του φλοιώδους οστού. Όταν η διάβρωση φτάσει στο μυελό των οστών, οστεοβλάστες από το ενδόστεο εναποθέτουν νέο οστό στον πυθμένα της διάβρωσης, οδηγώντας στη μερική επούλωσή της. Αντίθετα, η περιοστική επιφάνεια του οστού παραμένει αδρανής. *(Τροποποιημένη από Finzel et al.) [20].*

οστικής παραγωγής όσο και σε μείωση της οστικής απορρόφησης [319].

Συμπερασματικά, οι ασθενείς με ΡΑ παρουσιάζουν συστηματική οστική απώλεια και αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης και καταγμάτων. Η συστηματική οστική απώλεια οφείλεται τόσο σε αύξηση της οστικής απορρόφησης όσο και σε μείωση της οστικής παραγωγής. Στη διέγερση των οστεοκλαστών συμμετέχουν ο RANKL, οι κυτοκίνες, το μονοπάτι ITAM και τα αυτοαντισώματα, ενώ στην αναστολή των οστεοβλαστών παίζει ρόλο ο ανταγωνισμός του μονοπατιού Wnt.

4.4 Προεκτάσεις στην κλινική πράξη - Αντιμετώπιση της προσβολής του οστού στη ΡΑ

Η αντιμετώπιση της προσβολής του οστού στη ΡΑ έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς συνδέεται με δυσμενέστερη πρόγνωση. Οι εστιακές οστικές διαβρώσεις επιδεινώνονται με την πάροδο του χρόνου, προκαλώντας αρθρική βλάβη και υπονομεύοντας τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών [191,192]. Η εμφάνιση περιαρθρικής οστικής απώλειας αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης νέων εστιακών οστικών διαβρώσεων ή επιδείνωσης των ήδη υπαρχόντων [327-329] και συσχετίζεται με την αρθρική βλάβη και τη μείωση της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών [354]. Η συστηματική οστική απώλεια αυξάνει τον κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος, μαζί με άλλους παράγοντες κινδύνου που συνδέονται με τη ΡΑ [334].

4.4.1 Θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση των εστιακών οστικών διαβρώσεων στη ΡΑ

Η αναστολή της εξέλιξης, η επιδιόρθωση των εστιακών οστικών διαβρώσεων και η ανάσχεση της αρθρικής βλάβης αποτελεί ένα νέο θεραπευτικό στόχο στη ΡΑ. Μελέτες με συμβατικά τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (συμβατικά DMARDs), όπως η μεθοτρεξάτη, η σουλφασαλαζίνη και η υδροξυχλωροκίνη, έχουν δείξει περιορισμένη επιδιόρθωση των διαβρώσεων, σε μικρό μάλιστα ποσοστό ασθενών [355,356]. Έτσι, η έρευνα έχει στραφεί στους βιολογικούς παράγοντες, η προσθήκη των οποίων στη θεραπευτική φαρέτρα της ΡΑ την τελευταία δεκαπενταετία έχει επιτρέψει την επίτευξη χαμηλής ενεργότητας ή και ύφεσης της νόσου. Έτσι τώρα προκύπτει το ερώτημα κατά πόσο ο έλεγχος της φλεγμονής με τους βιολογικούς παράγοντες μπορεί να οδηγήσει στην επούλωση των ήδη υπαρχόντων οστικών διαβρώσεων. Οι Finzel και συν. μελέτησαν τη δράση που έχουν στις εστιακές οστικές διαβρώσεις οι βιολογικοί παράγοντες που ανταγωνίζονται τη δράση του TNF-α (αντι-TNF παράγοντες) και χρησιμοποιούνται ήδη στη θεραπεία της ΡΑ, όπως το infliximab, το etanercept, το adalimumab, το certolizumab pegol και το golimumab. Χρησιμοποίησαν μικροσκοπική υπολογιστική τομογραφία (microcomputed tomography, μCT) για την αξιολόγηση του πλάτους και του βάθους των εστιακών οστικών διαβρώσεων σε ασθενείς με ΡΑ που λάμβαναν αντι-TNF ή μεθοτρεξάτη. Στους ασθενείς που λάμβαναν μεθοτρεξάτη επιδεινώθηκαν οι διαβρώσεις, ενώ σε αυτούς που λάμβαναν αντι-TNF παρατηρήθηκε περιορισμένη επιδιόρθωση των διαβρώσεων και μείωση του βάθους τους. Η μερική αυτή επούλωση παρατηρήθηκε μόνο στις διαβρώσεις που παρουσίαζαν εναπόθεση οστού (σκλήρυνση) στα όριά τους και ήταν μεγαλύτερη στις διαβρώσεις που είχαν μεγαλύτερο βάθος. Το γεγονός ότι οι οστικές διαβρώσεις με σκλήρυνση επουλώνονται σε βάθος και όχι σε πλά-

τος υποδηλώνει ότι η επιδιόρθωση ξεκινά από τον πυθμένα της διάβρωσης και όχι από την επιφάνεια του οστού (Εικόνα 4-5) [20]. Αναστολή της εξέλιξης των εστιακών οστικών διαβρώσεων και μερική επιδιόρθωση αυτών σε ποσοστό ασθενών έχει αναφερθεί και σε άλλες μελέτες σε ασθενείς που λάμβαναν αντι-TNF [18,357,358].

Οι Finzel και συν. μελέτησαν επίσης την επίδραση που έχει στις εστιακές οστικές διαβρώσεις το tocilizumab, ένας βιολογικός παράγοντας που αναστέλλει τη δράση της IL-6 και χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ΡΑ. Όπως και με τους αντι-TNF, διαπίστωσαν περιορισμένη επιδιόρθωση των διαβρώσεων με το tocilizumab, η οποία παρατηρήθηκε μόνο στις διαβρώσεις που παρουσίαζαν σκλήρυνση στα όριά τους και ήταν εντονότερη στις μεγαλύτερες διαβρώσεις [19]. Σε άλλες μελέτες, αναφέρθηκε αναστολή της εξέλιξης των εστιακών οστικών διαβρώσεων σε ασθενείς με ΡΑ που λάμβαναν tocilizumab [21,359]. Επιβράδυνση της εξέλιξης των οστικών διαβρώσεων παρατηρήθηκε και σε ασθενείς με ΡΑ που λάμβαναν abatacept, ένα βιολογικό παράγοντα που αναστέλλει τη συνδιέγερση των Τ-λεμφοκυττάρων και χρησιμοποιείται και αυτός στη θεραπεία της ΡΑ [360].

Όπως φαίνεται λοιπόν από τις παραπάνω μελέτες σε ασθενείς με ΡΑ, οι βιολογικοί παράγοντες θέτουν τη φλεγμονή και τη νόσο σε κλινική ύφεση, επιβραδύνουν ή σταματούν την εξέλιξη των εστιακών οστικών διαβρώσεων ή ακόμα και οδηγούν τις διαβρώσεις σε μερική επιδιόρθωση, διεγείροντας την οστική παραγωγή. Ωστόσο δεν επιτυγχάνεται πλήρης επιδιόρθωση των οστικών διαβρώσεων. Ο λόγος για αυτό ίσως είναι η παρουσία υποκλινικής φλεγμονής στην άρθρωση, παρά την κλινική ύφεση. Πράγματι, σε μελέτη σε ζωικό μοντέλο ΡΑ που αναφέρθηκε στην παράγραφο 4.1.2, η φλεγμονή στις προσβληθείσες αρθρώσεις ανέστειλε τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και τη λειτουργία τους [9]. Όταν καταστάλθηκε η φλεγμονή των αρθρώσεων, οστεοβλάστες εποίκισαν την επιφάνεια του διαβρωμένου οστού και σχημάτισαν νέο οστό προκειμένου να επιδιορθώσουν τη διάβρωση [299]. Επιπρόσθετα, σε μελέτη σε ασθενείς με ΡΑ, οι εστιακές οστικές διαβρώσεις που επιδεινώνονταν παρά την αγωγή με adalimumab χαρακτηρίζονταν από την παρουσία φλεγμονής στην MRI (οστεΐτιδα) [18]. Η συγχορήγηση οστεοαναβολικής αγωγής με βιολογικό παράγοντα ίσως να διέγειρε την οστική παραγωγή σε αρκετό βαθμό για την πλήρη επούλωση των οστικών διαβρώσεων. Έτσι, η συγχορήγηση PTH με αντι-TNF σε ζωικό μοντέλο ΡΑ οδήγησε σε σχεδόν πλήρη επιδιόρθωση των διαβρώσεων, ενώ η μονοθεραπεία με αντι-TNF απλά σταμάτησε την εξέλιξή τους [306]. Ωστόσο, η συγχορήγηση τεριπαρατίδης με αντι-TNF σε ασθενείς με ΡΑ δεν προσέφερε παραπάνω όφελος από τη μονοθεραπεία με αντι-TNF και απλά ανέστειλε την εξέλιξη των οστικών διαβρώσεων [361].

Η δενοσουμάμπη, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει τον RANKL, έχει επίσης δοκιμαστεί για την επίδρασή της στις εστιακές οστικές διαβρώσεις στους ασθενείς με ΡΑ. Έτσι, έχει δειχθεί πως και η δενοσουμάμπη σταματά την εξέλιξη των οστικών διαβρώσεων [219,220,362]. Μάλιστα, πρόσφατη μελέτη, η οποία συνέκρινε τη δράση της δενοσουμάμπης και της αλενδρονάτης στις εστιακές οστικές διαβρώσεις σε ασθενείς με ΡΑ, έδειξε πως η δενοσουμάμπη οδήγησε σε μερική επιδιόρθωση των διαβρώσεων, καθώς μείωσε το πλάτος, το βάθος και των όγκο αυτών. Επίσης, η δενοσουμάμπη αύξησε την οστική πυκνότητα στα όρια των διαβρώσεων (σκλήρυνση). Αντίθετα, στην ομάδα της αλενδρονάτης, οι οστικές διαβρώσεις επιδεινώθηκαν [221].

Τέλος, το tofacitinib είναι αναστολέας των Janus κινασών -1 και -3 (Janus kinase-1, -3, JAK1, JAK3) και έχει προστεθεί πρόσφατα στη θεραπευτική φαρέτρα της ΡΑ. Οι JAK1 και JAK3 είναι κινάσες που συμμετέχουν στο ενδοκυττάριο σηματοδοτικό μονοπάτι πολλών κυτοκινών που συμμετέχουν στην παθογένεια της ΡΑ [363,364]. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι το tofacitinib είναι αποτελεσματικότερο από τη μεθοτρεξάτη όσον αφορά την αναστολή της εξέλιξης των εστιακών οστικών διαβρώσεων στη ΡΑ [363].

Εκτός από τα αντιρευματικά και αντιοστεοπορωτικά φάρμακα τα οποία αναφέρθηκαν παραπάνω και έχει δειχθεί ότι δρουν ευεργετικά στις εστιακές οστικές διαβρώσεις σε ασθενείς με ΡΑ, διερευνάται σε πειραματικό επίπεδο και η αναστολή άλλων μονοπατιών που συμμετέχουν στην παθογένεση των οστικών διαβρώσεων. Έτσι, όπως αναφέρθηκε στο υποκεφάλαιο 4.1, έχει μελετηθεί σε πειραματόζωα η αναστολή των κυτοκινών IL-15 [250] και IL-33 [253], η αναστολή των υποδοχέων τύπου Toll TLR4 [278] και TLR5 [269], η σιαλυλίωση των ανοσοσυμπλεγμάτων [290], ο ανταγωνισμός των microRNAs που επάγουν την οστεοκλαστογένεση [294], καθώς και η χορήγηση microRNAs που αναστέλλουν την οστεοκλαστογένεση [159,298]. Ακόμη, σε ζωικά μοντέλα ΡΑ έχει μελετηθεί και η επίδραση που έχουν στις οστικές διαβρώσεις ο ανταγωνισμός του Dkk-1 [309] και ο ανταγωνισμός της σκληροστίνης [315,317,318].

4.4.2 Θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση της περιαρθρικής οστικής απώλειας στη ΡΑ

Όσον αφορά την αντιμετώπιση της περιαρθρικής οστικής απώλειας στη ΡΑ, φαίνεται πως η αγωγή με συμβατικά DMARDs, όπως η λεφλουνομίδη, και με βιολογικούς παράγοντες έχει ευεργετικά αποτελέσματα. Έτσι, η αγωγή με λεφλουνομίδη των ασθενών με ΡΑ είχε ως αποτέλεσμα να σταματήσει η περιαρθρική οστική απώλεια στην άκρα χείρα (θέση προσβολής της ΡΑ) και να σταθεροποιηθεί η οστική πυκνότητα, όπως αυτή υπολογίστηκε με ψηφιακή ακτινομετρία ακτίνων Χ στην άκρα χείρα (digital X-ray radiogrammetry, DXR). Αντίθετα, η αγωγή με μεθοτρεξάτη δεν είχε το ίδιο αποτέλεσμα και η περιαρθρική οστική απώλεια συνεχίστηκε στην άκρα χείρα [365].

Σχετικά με τους βιολογικούς παράγοντες, οι Hoff

και συν. ανέφεραν ότι ο συνδυασμός adalimumab με μεθοτρεξάτη μειώνει την περιαρθρική οστική απώλεια[366]. Ωστόσο, άλλες μελέτες με το adalimumab και το infliximab δε διαπίστωσαν ευεργετική επίδραση των αντι-TNF στην περιαρθρική οστική απώλεια [349,367,368].

Εκτός από την αντιρευματική θεραπεία, έχει μελετηθεί και η επίδραση της αντιοστεοπορωτικής αγωγής στην περιαρθρική οστική απώλεια. Οι Sharp και συν. διαπίστωσαν ότι η δενοσουμάμπη σταματά την περιαρθρική οστική απώλεια στην άκρα χείρα, χρησιμοποιώντας την τεχνική της DXR[369]. Μάλιστα, σε μελέτη των Deodhar και συν., η δενοσουμάμπη όχι μόνο σταμάτησε την περιαρθρική οστική απώλεια στην άκρα χείρα, αλλά και αύξησε την οστική πυκνότητα, όπως αυτή υπολογίστηκε με DXA στην άκρα χείρα [220].

4.4.3 Θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση της συστηματικής οστικής απώλειας στη ΡΑ

Η αγωγή της ΡΑ με συμβατικά DMARDs και με βιολογικούς παράγοντες δρα ευεργετικά και στη **συστηματική οστική απώλεια**. Από τα csDMARDs έχει μελετηθεί η δράση της μεθοτρεξάτης και της σουλφασαλαζίνης. Όσον αφορά στη μεθοτρεξάτη, ενώ αρχικά είχαν αναφερθεί περιστατικά καταγμάτων ευθραυστότητας [370], περαιτέρω μελέτες έδειξαν ότι οι χαμηλές δόσεις μεθοτρεξάτης που λαμβάνουν οι ασθενείς με ΡΑ δεν έχουν αρνητική επίδραση στην οστική πυκνότητα του ισχίου και της ΟΜΣΣ [371-374]. Σχετικά με τη σουλφασαλαζίνη, η χορήγησή της έχει δειχθεί ότι μειώνει τους δείκτες οστικής απορρόφησης [375] και έχει συσχετισθεί θετικά με την οστική πυκνότητα ισχίου σε ασθενείς με ΡΑ [376].

Από τους βιολογικούς παράγοντες έχει μελετηθεί πιο πολύ η δράση των αντι-TNF, αλλά και του tocilizumab και του rituximab. Η λήψη αντι-TNF παραγόντων από ασθενείς με ΡΑ οδηγεί σε βελτίωση του οστικού μεταβολισμού, καθώς μειώνει τους δείκτες οστικής απορρόφησης και αυξάνει τους δείκτες οστικής παραγωγής [347-349,377-380], αλλά και μειώνει τη συγκέντρωση του RANKL στο περιφερικό αίμα [349,379,381]. Όσον αφορά την οστική πυκνότητα, πλήθος μελετών σε ασθενείς με ΡΑ δείχνουν ότι οι αντι-TNF σταματούν τη συστηματική οστική απώλεια και σταθεροποιούν την BMD του ισχίου και της ΟΜΣΣ [348,349,367,368,380,382-385], ενώ μάλιστα μία μελέτη έδειξε αύξηση της BMD στο ισχίο και την ΟΜΣΣ [347]. Σχετικά με τα κατάγματα, μελέτη που ανέλυσε δεδομένα από 8419 γυναίκες ασθενείς με ΡΑ κατέδειξε μείωση του κινδύνου για οστεοπορωτικό κάταγμα με τη χρήση αντι-TNF [386]. Ωστόσο, δύο άλλες μελέτες, που επίσης ανέλυσαν δεδομένα από αρχεία καταγραφής ασθενών με ΡΑ, δεν ανέδειξαν κάποια επίδραση για τους αντι-TNF στον καταγματικό κίνδυνο [387,388].

Όσον αφορά στο tocilizumab (ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-6), έχει επίσης ευεργετικά αποτελέσματα στον οστικό μεταβολισμό στη ΡΑ, καθώς μειώνει τους δείκτες οστικής απορρόφησης και αυξάνει τους δείκτες οστικής παραγωγής [389-391], ενώ αυξάνει και την αναλογία OPG/RANKL στη συστηματική κυκλοφορία [392]. Επιπρόσθετα, σταματά τη συστηματική οστική απώλεια και σταθεροποιεί την οστική πυκνότητα στο ισχίο και στην ΟΜΣΣ ασθενών με ΡΑ [389,393]. Για το rituximab (αντι-CD20 αντίσωμα που στοχεύει τα Β-λεμφοκύτταρα), υπάρχουν δεδομένα μόνο για τον οστικό μεταβολισμό - μειώνει και αυτό τους δείκτες οστικής απορρόφησης, αυξάνει τους δείκτες οστικής παραγωγής [394,395] και αυξάνει την αναλογία OPG/RANKL στη συστηματική κυκλοφορία [396].

Εκτός από τα αντιρευματικά φάρμακα, ευεργετικά στη συστηματική οστική απώλεια δρα και η αντιοστεοπορωτική αγωγή με δενοσουμάμπη. Στους ασθενείς με ΡΑ, έχει δειχθεί πως η δενοσουμάμπη μειώνει τους δείκτες οστικής απορρόφησης και παραγωγής και αυξάνει την οστική πυκνότητα στο ισχίο και την ΟΜΣΣ [219,362,397].

Τέλος, έχει μελετηθεί σε πειραματικό επίπεδο και η αναστολή των ανταγωνιστών του Wnt μονοπατιού για την αντιμετώπιση της συστηματικής οστικής απώλειας στη ΡΑ. Όπως αναφέρθηκε στο υποκεφάλαιο 4.3, σε ζωικά μοντέλα ΡΑ η αναστολή του Dkk-1 [312] και της σκληροστίνης [317] πρόλαβε την συστηματική οστική απώλεια.

Συμπερασματικά, τα αντιρευματικά φάρμακα, τόσο τα συμβατικά αλλά κυρίως οι βιολογικοί παράγοντες, δρουν ευεργετικά στην προσβολή του οστού από τη ΡΑ - τόσο στις εστιακές οστικές διαβρώσεις όσο και στην περιαρθρική και συστηματική οστική απώλεια. Ωστόσο, τα αντιρευματικά φάρμακα δεν αρκούν και φαίνεται πως η αντιοστεοπορωτική αγωγή και κυρίως η δενοσουμάμπη μπορούν να προσθέσουν περαιτέρω όφελος. Παραμένει όμως ένα θεραπευτικό κενό στην αντιμετώπιση της προσβολής του οστού στη ΡΑ, το οποίο απαιτεί την ανάπτυξη νέων φαρμάκων ή την καλύτερη αξιοποίηση των ήδη υπαρχόντων.

4.5 Σύνοψη - Συμπεράσματα

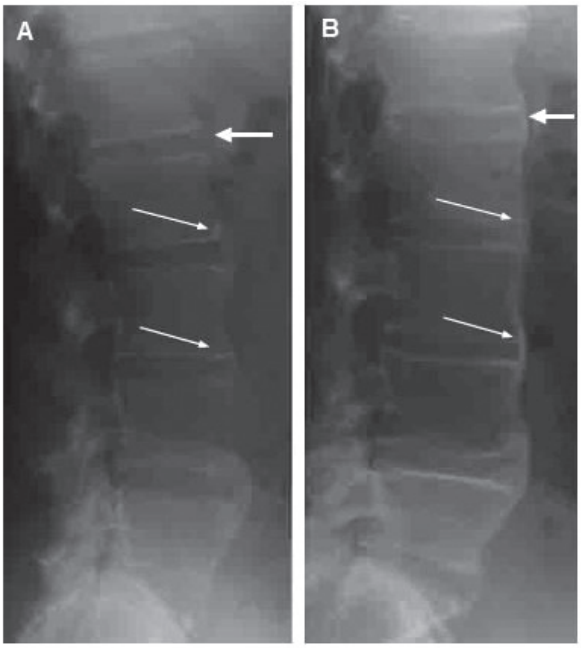
Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) το οστό προσβάλλεται με τρεις διαφορετικούς τρόπους - τις εστιακές οστικές διαβρώσεις, την περιαρθρική οστική απώλεια και τη συστηματική οστική απώλεια. Στις τρεις αυτές μορφές παθολογικής ανακατασκευής συμμετέχει τόσο η ενίσχυση της διαφοροποίησης και της λειτουργίας των οστεοκλαστών όσο και η αναστολή της διαφοροποίησης και της λειτουργίας των οστεοβλαστών. Στη διέγερση των οστεοκλαστών συμμετέχουν η αυξημένη έκφραση RANKL και κυτοκινών από το φλεγμαίνοντα αρθρικό υμένα, η διαταραχή σηματοδοτικών μονοπατιών της φυσικής ανοσίας στα πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών, τα κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα και η διαταραχή της έκφρασης των microRNAs από τον αρθρικό υμένα. Στην αναστολή των οστεοβλαστών συμμετέχουν η αυξημένη παραγωγή κυτοκινών και ανταγω-

νιστών του μονοπατιού Wnt από τον αρθρικό υμένα των προσβληθέντων αρθρώσεων, καθώς και η μειωμένη παραγωγή των BMP.

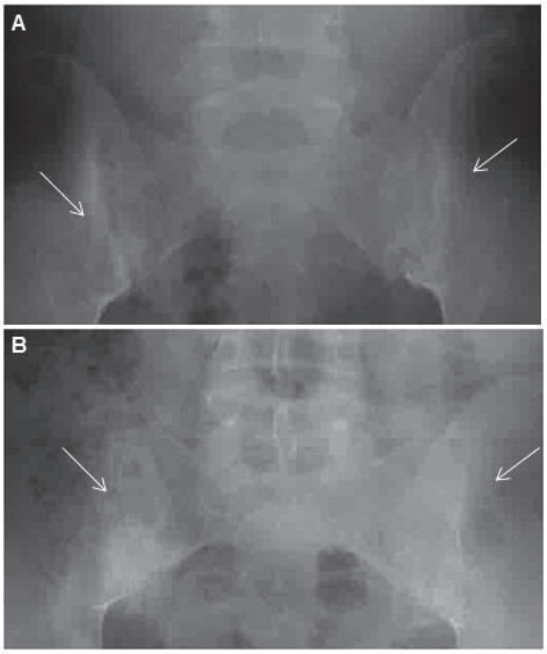
Η αντιμετώπιση της προσβολής του οστού στη ΡΑ έχει σημασία, καθώς συνδέεται με δυσμενέστερη πορεία της νόσου. Τα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARDs) που χρησιμοποιούνται ήδη στην αγωγή των ασθενών με ΡΑ έχουν ευεργετική δράση και στις τρεις μορφές παθολογικής ανακατασκευής στη ΡΑ - περισσότερο οι βιολογικοί παράγοντες και λιγότερο τα συμβατικά DMARDs. Τα αντιοστεοπορωτικά φάρμακα - κυρίως η δενοσουμάμπη - παρέχουν και αυτά πρόσθετο όφελος. Ωστόσο, υπάρχουν περιθώρια για αποτελεσματικότερη διαχείριση της προσβολής του οστού στη ΡΑ. Τα σηματοδοτικά μονοπάτια που συμμετέχουν στην παθολογική ανακατασκευή του οστού στη ΡΑ βρίσκονται ήδη υπό μελέτη, με σκοπό την ανάπτυξη νέων θεραπειών.

5. Προσβολή του οστού στις σπονδυλαρθρίτιδες (ΣπΑ) - Η επίδραση της φλεγμονής στη λειτουργία των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών

Οι σπονδυλαρθρίτιδες (ΣπΑ) περιλαμβάνουν την αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα (ΑΣ), την ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ), την αρθρίτιδα σχετιζόμενη με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και την αντιδραστική αρθρίτιδα. Στις ΣπΑ η φλεγμονή προσβάλλει πολλές ανατομικές θέσεις, όπως ο αξονικός σκελετός (σπονδυλική στήλη, ιερολαγόνιες αρθρώσεις), οι περιφερικές αρθρώσεις και οι ενθέσεις. Στην προσβολή του αρθρικού υμένα των διαρθρώσεων, τόσο στις περιφερικές αρθρώσεις όσο και στις αποφυσιακές αρθρώσεις της σπονδυλικής στήλης, τα ιστοπαθολογικά ευρήματα είναι παρόμοια με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) - παρατηρείται φλεγμονώδης διήθηση και υπερπλασία του αρθρικού υμένα, σχηματισμός πάννου και δημιουργία **οστικών διαβρώσεων** στις θέσεις επαφής πάννου-οστού [10,16,398]. Σε αντίθεση όμως με τη ΡΑ, η φλεγμονή στις ενθέσεις (σημεία που οι τένοντες και οι σύνδεσμοι προσφύονται στα οστά) είναι χαρακτηριστική στις ΣπΑ και προάγει τόσο τη δημιουργία οστικών διαβρώσεων όσο και την **παραγωγή νέου οστού** (ενθεσόφυτα) (Εικόνα 3-2). Η παραγωγή νέου οστού συμβαίνει στο περιόστεο δίπλα στις διαρθρώσεις (οστεόφυτα), στον ινώδη δακτύλιο των μεσοσπονδύλιων δίσκων (συνδεσμόφυτα) (Εικόνα 5-1) και στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις (Εικόνα 5-2). Σε προχωρημένες περιπτώσεις επέρχεται σύντηξη των ιερολαγονίων αρθρώσεων και των σπονδύλων και αγκύλωση της σπονδυλικής στήλης [10,11]. Τέλος, εκτός από τις οστικές διαβρώσεις και την παραγωγή νέου οστού, στις ΣπΑ παρατηρείται και **συστηματική οστική απώλεια** λόγω της συστηματικής φλεγμονής και της μειωμένης κινητικότητας [12].



Εικ. 5-1. Απεικόνιση συνδεσμοφύτων σε απλή ακτινογραφία ΟΜΣΣ ασθενούς με ΣπΑ. Στην ακτινογραφία Α το μεγάλο βέλος δείχνει ένα μικρό συνδεσμόφυτο στην άνω γωνία του Ο2 σπονδύλου. Στην ακτινογραφία Β, η οποία λήφθηκε 2 χρόνια μετά την Α, το συνδεσμόφυτο έχει αυξηθεί και στην ουσία γεφυρώνει τους δύο σπονδύλους. Τα μικρά βέλη δείχνουν συνδεσμόφυτα που γεφυρώνουν παρακείμενους σπονδύλους και στις δύο ακτινογραφίες, αλλά εμφανίζουν και αυτά εξέλιξη με το χρόνο. *(Τροποποιημένη από Sieper και συν. 2009) [399].*



Εικ. 5-2. Απλές ακτινογραφίες ασθενών με ΣπΑ στις οποίες απεικονίζεται η παθολογική παραγωγή οστού στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις. Στην ακτινογραφία Α απεικονίζεται σκλήρυνση των ιερολαγονίων άμφω. Στην ακτινογραφία Β, σε άλλον ασθενή, απεικονίζεται πλήρης αγκύλωση των ιερολαγονίων άμφω. *(Τροποποιημένη από Sieper και συν. 2009) [399].*

5.1 Παθολογική παραγωγή νέου οστού στις ΣπΑ

Η φλεγμονή των ενθέσεων (ενθεσίτιδα) στις ΣπΑ παίζει κεντρικό ρόλο στην παραγωγή νέου οστού στα σημεία των ενθέσεων (ενθεσόφυτα) [400]. Από στοιχεία που προκύπτουν από απεικονιστικές μελέτες σε ασθενείς με ΣπΑ, φαίνεται πως η αρχική βλάβη στα σημεία των ενθέσεων είναι η οστική διάβρωση [400,401]. Στη συνέχεια, η οστική διάβρωση επιδιορθώνεται από την παραγωγή νέου οστού. Το νέο οστό τείνει να καταλαμβάνει το αρχικό οστικό έλλειμμα και να εξέχει, σχηματίζοντας έτσι ένα ενθεσόφυτο [400]. Ωστόσο υπάρχει αντιπαράθεση για το εάν η αρχική βλάβη που οδηγεί στην παραγωγή νέου οστού είναι όντως η οστική διάβρωση. Οι McGonagle και συν. επεσήμαναν ότι σε ασθενείς με ΣπΑ και ενθεσίτιδα στον αχίλλειο τένοντα, η παραγωγή νέου οστού παρατηρούνταν σε διαφορετικό σημείο σε σχέση με τις οστικές διαβρώσεις [402].

Σε ιστικό επίπεδο, τα ζωικά μοντέλα υποδεικνύουν ότι συμβαίνει ενδοχόνδρια οστεοποίηση κατά το σχηματισμό των ενθεσόφυτων [403]. Αρχικά παρατηρείται φλεγμονή και κυτταρικός πολλαπλασιασμός στην ένθεση και στη συνέχεια, κυτταρική διαφοροποίηση σε χονδροβλάστες, προϋπερτροφικά χονδροκύτταρα και υπερτροφικά χονδροκύτταρα, τα οποία παράγουν χόνδρινη θεμέλια ουσία. Στη συνέχεια, τα χονδροκύτταρα αποπίπτουν, οστεοκλάστες απορροφούν τη χόνδρινη θεμέλια ουσία, προγονικά κύτταρα διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες, οι οποίοι παράγουν και επιμεταλλώνουν οστέινη θεμέλια ουσία. Σταδιακά ο χόνδρος αντικαθίσταται από οστό [403,404]. Εκτός από τα ζωικά μοντέλα, υπάρχουν και στον άνθρωπο ενδείξεις για ενδοχόνδρια οστεοποίηση κατά το σχηματισμό των ενθεσόφυτων στις ΣπΑ. Ιστολογική ανάλυση βιοψιών από τένοντες με ενθεσίτιδα σε ασθενείς με ΣπΑ έδειξε πολλαπλασιασμό προγονικών κυττάρων και σχηματισμό χόνδρου παρόμοιο με τα ζωικά μοντέλα [403]. Από την άλλη, παλαιότερη ιστοπαθολογική μελέτη σε ασθενείς με ΣπΑ είχε υποστηρίξει ότι συμβαίνει ενδομεμβρανώδης οστεοποίηση κατά το σχηματισμό των ενθεσοφύτων [405]. Στην ενδομεμβρανώδη οστεοποίηση συνδετικός ιστός αντικαθίσταται από οστό χωρίς τη μεσολάβηση σχηματισμού χόνδρου. Αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες, οι οποίοι παράγουν και επιμεταλλώνουν τη θεμέλια ουσία του οστού [404]. Είναι πιθανό να συνυπάρχουν η ενδοχόνδρια και η ενδομεμβρανώδης οστεοποίηση κατά το σχηματισμό των ενθεσοφύτων. Δυστυχώς, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την ιστολογία της παραγωγής νέου οστού σε ασθενείς με ΣπΑ και αυτό οφείλεται στη δυσκολία λήψης βιοψίας από τα σημεία που παράγεται το νέο οστό.

Παραγωγή νέου οστού στις ΣπΑ συμβαίνει και στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις. Ιστοπαθολογική μελέτη σε ασθενείς με ιερολαγονίτιδα στα πλαίσια ΣπΑ υπέδειξε ότι η παραγωγή νέου οστού στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις συμβαίνει επίσης με δύο τρόπους, είτε με ενδομεμβρανώδη οστεοποίηση είτε με μεταπλασία του χόνδρου (ενδοχόνδρια οστεοποίηση του χόνδρου των αρθρώσεων) [6].

Στη συνέχεια, θα αναλυθούν οι παθογενετικοί μηχανισμοί που συμμετέχουν σε κυτταρικό επίπεδο στην παραγωγή νέου οστού στις ΣπΑ.

5.5.1 Οι BMPs και η παραγωγή νέου οστού στις ΣπΑ

Οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (BMPs) είναι γνωστό ότι επάγουν τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών, την ενδοχόνδρια οστεοποίηση και την οστική παραγωγή [61].

Οι DBA/1 ποντικοί αναπτύσσουν αρθρίτιδα που μοιάζει με τις ΣπΑ που παρουσιάζονται στους ανθρώπους. Εκτός των άλλων παρουσιάζουν και ενθεσίτιδα που οδηγεί στην παραγωγή νέου οστού. Οι Lories και συν. χρησιμοποίησαν αυτό το πειραματικό μοντέλο για τη μελέτη της παραγωγής νέου οστού στις ΣπΑ. Αρχικά, διαπίστωσαν ότι οι BMP-2, -6 και -7 εκφράζονταν στις θέσεις της ενθεσίτιδας στις οποίες σχηματιζόταν νέο οστό μέσω ενδοχόνδριας οστεοποίησης. Η BMP-2 εκφραζόταν στους χονδροβλάστες, ενώ οι BMP-7 και BMP-6 στα προϋπερτροφικά και στα υπερτροφικά χονδροκύτταρα αντίστοιχα. Στα προγονικά κύτταρα των χονδροκυττάρων, ανιχνεύθηκε επίσης φωσφορυλιωμένος SMAD1/5, δείκτης ενεργής σηματοδότητης μέσω του μονοπατιού των BMPs (κεφάλαιο 1.3). Στη συνέχεια, διαπίστωσαν ότι η πρωτεΐνη νογκίνη (noggin), η οποία είναι ανταγωνιστής των BMPs, αναστέλλει την ενδοχόνδρια οστεοποίηση και την παραγωγή νέου οστού στις ενθέσεις των DBA/1 ποντικών. Τέλος, διαπίστωσαν ενεργοποίηση του σηματοδοτικού μονοπατιού των BMPs και σε βιοψίες από τένοντες με ενθεσίτιδα σε ασθενείς με ΣπΑ, καθώς ανίχνευσαν την έκφραση των BMP-2, -6 και -7 και την παρουσία φωσφορυλιωμένου SMAD1/5 σε χονδροκύτταρα και σε προγονικά κύτταρα αυτών [403].

Επιπρόσθετα, οι Lories και συν. έχουν δείξει ότι οι BMP-2 και -6 παρουσιάζουν αυξημένη έκφραση στον αρθρικό υμένα ασθενών με ΣπΑ σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό. Τα κύτταρα που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή των BMP-2 και -6 είναι τα υμενοκύτταρα ινοβλαστικού τύπου (FLS) και τα μακροφάγα, ενώ ο TNF-α και η IL-1 διεγείρουν την έκφραση των BMP-2 και -6 από τα FLS [406].

Άλλωστε, μελέτη σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα (ΑΣ) κατέδειξε αυξημένη συγκέντρωση των BMP-2 και -7 στον ορό του αίματος των ασθενών σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. Στους ασθενείς με ΑΣ τα επίπεδα της BMP-2 συσχετίζονταν με την ενεργότητα της νόσου, ενώ τα επίπεδα της BMP-7 με την ακτινολογική εξέλιξη της νόσου [407]. Έτερη μελέτη σε ασθενείς με ΑΣ δε βρήκε αυξημένα επίπεδα BMP-7 σε σχέση με το φυσιολογικό πληθυσμό [408]. Ωστόσο, τρίτη μελέτη έδειξε ότι τα επίπεδα των BMP-2, -4 και -7 είναι σημαντικά αυξημένα σε ασθενείς με ΑΣ με αγκύλωση της σπον-

δυλικής στήλης (ΣΣ) σε σχέση με ασθενείς χωρίς αγκύλωση και σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. Μάλιστα, τα επίπεδα των BMP-2 και -4 συσχετίζονταν με την ακτινολογική βλάβη της ΣΣ [409]. Επιπρόσθετα, άλλη μελέτη έδειξε ότι η γονιδιακή έκφραση της BMP-4 από κύτταρα του αίματος είναι αυξημένη σε ασθενείς με ΑΣ ανθεκτική στη θεραπεία [410]. Επίσης, ο TNF-α και η IL-1 βρέθηκε ότι ενισχύουν την παραγωγή των BMP-2, -4 και -7 από τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος ασθενών με ΑΣ και αυτή η ενίσχυση συσχετίστηκε με το στάδιο της ακτινολογικής βλάβης της ΣΣ, την παρουσία ιερολαγονίτιδας και την παρουσία αγκύλωσης της ΣΣ [411].

Πρόσφατη μελέτη έδειξε μάλιστα ότι αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα που προέρχονταν από το μυελό των οστών ασθενών με ΑΣ παρουσίαζαν μεγαλύτερη ικανότητα για διαφοροποίηση στην οστεοβλαστική σειρά σε σχέση με αντίστοιχα κύτταρα από φυσιολογικό πληθυσμό. Επιπλέον, τα αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα των ασθενών με ΑΣ παρουσίαζαν αυξημένη έκφραση BMP-2 και μειωμένη έκφραση νογκίνης [412].

Τέλος, πρόσφατη μελέτη των Tsui και συν. έδειξε ότι ασθενείς με ΑΣ είχαν αυξημένη συγκέντρωση στο αίμα ανοσοσυμπλεγμάτων από νογκίνη και από αντισωμάτα IgG έναντι της νογκίνης. Οι Tsui και συν. πρότειναν ότι τα αντισώματα έναντι της νογκίνης συμβάλλουν στην παραγωγή νέου οστού στην ΑΣ αναστέλλοντας τη νογκίνη, η οποία είναι ανταγωνιστής του μονοπατιού των BMPs [413].

Συνοψίζοντας, πλήθος μελετών, τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ασθενείς, υποστηρίζουν ότι το σηματοδοτικό μονοπάτι των BMPs συμβάλλει στην παθολογική παραγωγή νέου οστού στις ΣπΑ, καθιστώντας έτσι το μονοπάτι αυτό πιθανό θεραπευτικό στόχο.

5.5.2 Το σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt και η παραγωγή νέου οστού στις ΣπΑ

Το μονοπάτι Wnt, όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 1, παίζει σημαντικό ρόλο και διεγείρει τη διαφοροποίηση και λειτουργία των οστεοβλαστών και την οστική παραγωγή [52,54]. Μελέτες σε πειραματόζωα και ανθρώπους υποδεικνύουν ότι στις ΣπΑ η μειωμένη δράση των ανταγωνιστών του Wnt μονοπατιού Dickkopf-1 (Dkk-1) και σκληροστίνης συμβάλλει στην παθολογική παραγωγή οστού σε αυτές τις παθήσεις.

Οι ποντικοί με σπονδυλίτιδα επαγώμενη με πρωτεογλυκάνη (proteoglycan-induced spondylitis, PGISp) αποτελούν ζωικό μοντέλο για την ΑΣ. Ποντικοί ενίονται με πρωτεογλυκάνη που προέρχεται από ανθρώπινο χόνδρο και εμφανίζουν σταδιακά σπονδυλίτιδα, σχηματισμό συνδεσμόφυτων, συνένωση των σπονδύλων και αγκύλωση της σπονδυλικής στήλης. Οι Haynes και συν. λοιπόν διαπίστωσαν φλεγμονή στις περιφερικές αρθρώσεις και στους μεσοσπονδύλιους δίσκους, καθώς και σχηματισμό συνδεσμοφύτων, στους ποντικούς με PGISp. Επιπλέον διαπίστωσαν μειωμένη έκφραση του Dkk-1 και της σκληροστίνης στη σπονδυλική στήλη των ποντικών, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι ίσως η μειωμένη αναστολή του Wnt μονοπατιού συμβάλλει στην παθολογική παραγωγή νέου οστού και τη δημιουργία συνδεσμοφύτων στις ΣπΑ [414]. Επιπρόσθετα, μελέτες σε πειραματόζωα για την αποτελεσματικότητα της αναστολής του Dkk-1 για την αντιμετώπιση των οστικών διαβρώσεων στη ΡΑ, στην οποία παρατηρείται αυξημένη παραγωγή του Dkk-1, οδήγησαν σε ενδιαφέροντα ευρήματα. Οι TNF-Tg ποντικοί υπερπαράγουν TNF-α και Dkk-1 και εμφανίζουν αρθρίτιδα που μοιάζει με τη ΡΑ, η οποία συνοδεύεται από οστικές διαβρώσεις των αρθρώσεων. Η χορήγηση αντισώματος έναντι του Dkk-1 στους TNF-Tg ποντικούς οδήγησε σε μείωση των οστικών διαβρώσεων, αλλά και σε παραγωγή νέου οστού και αγκύλωση των ιερολαγονίων αρθρώσεων. Η αναστολή του Dkk-1 επομένως άλλαξε το φαινότυπο της αρθρίτιδας στους TNF-Tg ποντικούς από αρθρίτιδα που μοιάζει με τη ΡΑ σε αρθρίτιδα που μοιάζει με τις ΣπΑ [415].

Στους ανθρώπους έχουν μελετηθεί τα επίπεδα του Dkk-1 και της σκληροστίνης στον ορό του αίματος ασθενών με ΣπΑ. Αρχικά, αναφέρθηκε ότι τα επίπεδα του Dkk-1 είναι χαμηλότερα στο αίμα ασθενών με ΑΣ σε σχέση με το φυσιολογικό πληθυσμό [309,416], ενώ άλλες μελέτες δεν επαλήθευσαν το εύρημα αυτό [417-420]. Ωστόσο, με τη χρήση τεχνικών ELISA που μετρούν το δραστικό Dkk-1, διαπιστώθηκε ότι η συγκέντρωση του δραστικού Dkk-1 είναι όντως χαμηλή στο αίμα ασθενών με ΑΣ, ενώ η ολική συγκέντρωση του Dkk-1 μπορεί να είναι φυσιολογική ή και αυξημένη [421,422]. Μάλιστα, η συγκέντρωση του δραστικού Dkk-1 συσχετίστηκε αρνητικά με την ακτινολογική εξέλιξη της νόσου στη σπονδυλική στήλη [422]. Σε άλλη μελέτη, ασθενείς με ΑΣ με μειωμένη δραστικότητα του Dkk-1 στο αίμα παρουσίαζαν σχηματισμό συνδεσμοφύτων σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με ασθενείς με αυξημένη δραστικότητα του Dkk-1, υπονοώντας ότι ο Dkk-1 δρα προστατευτικά στο σχηματισμό των συνδεσμόφυτων [423]. Πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με ΣπΑ έδειξε μάλιστα ότι καθώς εξελίσσεται η νόσος μειώνονται τα επίπεδα του Dkk-1 στο αίμα [424]. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι η μειωμένη δραστικότητα του Dkk-1 στις ΣπΑ συμβάλλει στην ενεργοποίηση του Wnt μονοπατιού, με αποτέλεσμα να ευνοείται η διαφοροποίηση και η λειτουργία των οστεοβλαστών και να προάγεται η οστική παραγωγή. Τέλος, άλλη πρόσφατη μελέτη διαπίστωσε ότι ασθενείς με ΑΣ παρουσιάζουν υψηλότερες συγκεντρώσεις στο αίμα του αγωνιστή του Wnt μονοπατιού Wnt-3a σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. Η συγκέντρωση του Wnt-3a συσχετιζόταν μάλιστα με το στάδιο της ακτινολογικής βλάβης της σπονδυλικής στήλης και με το βαθμό της μειωμένης κινητικότητας των ασθενών [425].

Όσον αφορά στη σκληροστίνη, μελέτη σε ασθενείς με ΑΣ διαπίστωσε ότι τα οστεοκύτταρα που βρίσκονταν πλησίον προσβληθέντων αρθρώσεων παρήγαγαν σημαντικά λιγότερη σκληροστίνη σε σύγκριση με τα αντίστοιχα οστεοκύτταρα φυσιολο-

γικού πληθυσμού. Επίσης, τα επίπεδα της σκληροστίνης στο αίμα ασθενών με ΑΣ ήταν χαμηλότερα σε σχέση με το φυσιολογικό πληθυσμό. Μάλιστα, η συγκέντρωση της σκληροστίνης στο αίμα ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς με συνδεσμόφυτα σε σχέση με ασθενείς χωρίς συνδεσμόφυτα, υπονοώντας ότι η σκληροστίνη δρα προστατευτικά στο σχηματισμό των συνδεσμόφυτων [426]. Η χαμηλότερη συγκέντρωση στο αίμα της σκληροστίνης σε ασθενείς με ΣπΑ επαληθεύτηκε και από έτερες μελέτες [418,420,427], ενώ τα επίπεδα της σκληροστίνης συσχετίστηκαν αρνητικά με την ακτινολογική εξέλιξη της νόσου στη σπονδυλική στήλη [427]. Επιπρόσθετα, πρόσφατη μελέτη των Tsui και συν. έδειξε ότι ασθενείς με ΑΣ είχαν αυξημένη συγκέντρωση στο αίμα ανοσοσυμπλεγμάτων που αποτελούνταν από σκληροστίνη και από αντισωμάτα IgG έναντι της σκληροστίνης. Οι Tsui και συν. πρότειναν ότι τα αντισώματα έναντι της σκληροστίνης συμβάλλουν στην παραγωγή νέου οστού στην ΑΣ αναστέλλοντας τη σκληροστίνη [413]. Τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών υποδεικνύουν ότι η μειωμένη σκληροστίνη στις ΣπΑ συμβάλλει στην ενεργοποίηση του Wnt μονοπατιού, με αποτέλεσμα να προάγεται η διαφοροποίηση και η λειτουργία των οστεοβλαστών και να αυξάνεται η οστική παραγωγή. Έτσι, οι Haynes και συν. δοκίμασαν να χορηγήσουν εξωγενή ανασυνδυασμένη σκληροστίνη σε PGISp ποντικούς, έτσι ώστε να διαπιστώσουν εάν επιβραδύνεται η παθολογική παραγωγή νέου οστού. Ωστόσο, η χορήγηση της σκληροστίνης δεν είχε επίδραση ούτε στην εξέλιξη της νόσου ούτε στην παραγωγή νέου οστού στους PGISp ποντικούς [428].

Ενδιαφέρουσα είναι και η πρόσφατη μελέτη των Aschermann και συν. για τα επίπεδα των Dkk-1 και σκληροστίνης στο αίμα ανθρώπων με θετικό το γονίδιο HLA-B27, το οποίο συσχετίζεται ισχυρά με την ανάπτυξη ΣπΑ, όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 3.2. Τα επίπεδα των Dkk-1 και σκληροστίνης βρέθηκαν σημαντικά μειωμένα στους φορείς του HLA-B27 σε σχέση με όσους ήταν αρνητικοί για το HLA-B27, ανεξάρτητα από το αν οι φορείς HLA-B27 παρουσίαζαν ΣπΑ ή ήταν υγιείς. Οι Aschermann και συν. καταλήγουν ότι ίσως το HLA-B27 προκαλεί με άμεσο τρόπο μεταβολές στο Wnt μονοπάτι και στον οστικό μεταβολισμό [429].

Συνοψίζοντας, φαίνεται πως η αυξημένη σηματοδότηση μέσω του Wnt μονοπατιού στις ΣπΑ, κυρίως λόγω μειωμένης δραστικότητας των ανταγωνιστών του, συμβάλλει στην παθολογική παραγωγή νέου οστού που παρατηρείται σε αυτή την ομάδα παθήσεων.

5.1.3 Το σηματοδοτικό μονοπάτι Hedgehog και η παραγωγή νέου οστού στις ΣπΑ

Οι πρωτεΐνες Hedgehog παίζουν σημαντικό ρόλο κατά την ενδοχόνδρια οστεοποίηση και είναι οι Indian, Sonic και Desert Hedgehog, με πιο σημαντική από αυτές την Indian Hedgehog (Ihh). Οι Daoussis και συν. διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με ΑΣ είχαν υψηλότερη συγκέντρωση της Ihh στο αίμα σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό, ενώ η αντι-TNF θεραπεία μειώνει αυτή τη συγκέντρωση. Πρότειναν λοιπόν ότι η αυξημένη συγκέντρωση της Ihh ίσως προάγει την ενδοχόνδρια οστεοποίηση και το σχηματισμό των οστεόφυτων και των συνδεσμόφυτων στην ΑΣ [430]. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα της Ihh στο αίμα βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα στους φορείς του HLA-B27 σε σχέση με όσους ήταν αρνητικοί για το HLA-B27, ανεξάρτητα από το αν οι φορείς HLA-B27 παρουσίαζαν ΣπΑ ή ήταν υγιείς [429]. Άλλωστε, οι Ruiz-Heiland και συν. έδειξαν ότι η αναστολή του μονοπατιού Hedgehog σε ποντικούς με φλεγμονώδη αρθρίτιδα αναστέλλει την ενδοχόνδρια οστεοποίηση και εμποδίζει την ανάπτυξη οστεοφύτων, χωρίς να επηρεάζει τη φλεγμονή των αρθρώσεων και χωρίς να προκαλεί συστηματική οστική απώλεια. Πρότειναν μάλιστα ότι η αναστολή του Hedgehog μονοπατιού για την αντιμετώπιση της παθολογικής παραγωγής νέου οστού στις ΣπΑ είναι ασφαλέστερη σε σχέση με την αναστολή του μονοπατιού Wnt ή των BMPs. Τα μονοπάτια Wnt και BMP συμμετέχουν στη φυσιολογική ρύθμιση της οστικής ανακατασκευής και η αναστολή τους θα μπορούσε να προκαλέσει ή να επιδεινώσει τη συστηματική οστική απώλεια η οποία ούτως ή άλλως παρατηρείται στους ασθενείς με ΣπΑ [431].

Ο αριθμός των μελετών που έχουν ασχοληθεί με τη συμμετοχή του μονοπατιού Hedgehog στην παραγωγή νέου οστού στις ΣπΑ είναι μικρός. Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για τη διερεύνηση της ύπαρξης μίας τέτοιας συμμετοχής και της δυνατότητας αξιοποίησής της για την αναστολή της παθολογικής οστικής παραγωγής στις ΣπΑ.

5.1.4 Ο ρόλος των κυτοκινών στην παραγωγή νέου οστού στις ΣπΑ

Ο άξονας IL-23/IL-17/IL-22 παίζει κεντρικό ρόλο στην παθογένεση των ΣπΑ. Οι ασθενείς με ΑΣ έχουν υψηλότερα επίπεδα IL-17 και IL-23 στο αίμα σε σχέση με το φυσιολογικό πληθυσμό [432,433] και τα επίπεδα αυτά συσχετίζονται με την ενεργότητα της νόσου [434]. Στο αίμα ασθενών με ΣπΑ κυκλοφορούν σε υψηλές συγκεντρώσεις CD4+ Τ-λεμφοκύτταρα, τα οποία ανήκουν στην ειδική ανοσία, διεγείρονται από την IL-23 και παράγουν IL-17 και IL-22 (Th17 λεμφοκύτταρα) [435,436]. Εκτός από τα Th17, στο αίμα ασθενών με ΣπΑ έχουν ανιχνευθεί και υψηλές συγκεντρώσεις από γ/δ Τ-λεμφοκύτταρα, τα οποία ανήκουν στη φυσική ανοσία και επίσης διεγείρονται από την IL-23 και παράγουν IL-17 [437]. Επίσης, στις αποφυσιακές αρθρώσεις της σπονδυλικής στήλης ασθενών με ΣπΑ, οι Appel και συν. αναγνώρισαν σε μεγάλη πυκνότητα κύτταρα που παράγουν IL-17 και IL-23 [438,439]. Μάλιστα, τα κύτταρα που παρήγαγαν IL-17 στις αποφυσιακές αρθρώσεις της ΣΣ ήταν κυρίως κύτταρα της φυσικής ανοσίας (ουδετερόφιλα, πρόδρομα κύτταρα ουδετεροφίλων, μαστοκύτταρα) και λιγότερο Τ-λεμφοκύτταρα της ειδικής ανοσίας [439].

Οι Sherlock και συν. έδειξαν ότι στους ποντικούς η συστηματική παραγωγή IL-23 *in vivo* προκαλεί φλεγμονή και παραγωγή νέου οστού στις ενθέσεις, καθώς και ενθεσίτιδα στη σπονδυλική στήλη και ιερολαγονίτιδα, εικόνα παρόμοια με αυτή των ΣπΑ. Στη συνέχεια θέλησαν να διερευνήσουν εάν τα υψηλά επίπεδα της κυκλοφορούσας στο αίμα IL-23 δρουν τοπικά στην ένθεση. Έτσι, εντόπισαν την παρουσία Τ-κυττάρων στις ενθέσεις των ποντικών, τα οποία διέθεταν υποδοχείς για την IL-23 (IL-23R) αλλά ήταν CD4- και CD8- και επομένως ανήκαν στη φυσική ανοσία. Αυτά τα IL23R+CD4-CD8- Τ-κύτταρα διεγείρονταν από την IL-23 και παρήγαγαν IL-17, IL-22 και BMP-7. Μάλιστα, η αναστολή των IL-17 και IL-22 με μονοκλωνικά αντισώματα μείωσε τη φλεγμονή στις προσβληθείσες αρθρώσεις. Οι Sherlock και συν. έδειξαν ακόμη ότι η IL-22 ενισχύει τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών, καθώς αυξάνει τη φωσφορυλίωση του μεταγραφικού παράγοντα STAT3 στα πρόδρομα κύτταρα των οστεοβλαστών. Επίσης η IL-22 προάγει την οστική παραγωγή, εφόσον επάγει την έκφραση γονιδίων του Wnt μονοπατιού και των BMPs. Τέλος, έδειξαν ότι τα Th17 κύτταρα της ειδικής ανοσίας δε συμμετέχουν στην ενθεσίτιδα που επάγεται από την IL-23. Επομένως, οι Sherlock και συν. έδειξαν ότι η IL-23 προκαλεί στους ποντικούς εικόνα παρόμοια με ΣπΑ, καθώς και ότι η IL-23 διεγείρει κύτταρα της φυσικής ανοσίας στις ενθέσεις, τα οποία εκκρίνουν IL-17, IL-22 και BMP-7, με αποτέλεσμα ενθεσίτιδα και παθολογική παραγωγή νέου οστού [440] (Εικόνα 3-2).

Όσον αφορά στα αίτια της αυξημένης IL-23 στις ΣπΑ, έχει διερευνηθεί ο ρόλος του γονιδίου HLA-B27 και της φλεγμονής του εντέρου. Στους HLA-B27 διαγονιδιακούς επίμυες έχει βρεθεί ότι η πρωτεΐνη που κωδικοποιεί το HLA-B27 υφίσταται ελαττωματικό δίπλωμα στο ενδοπλασματικό δίκτυο, με αποτέλεσμα stress στο ενδοπλασματικό δίκτυο, ενεργοποίηση των σηματοδοτικών μονοπατιών της απόκρισης σε μη διπλωμένη πρωτεΐνη (unfolded protein response, UPR) και αυξημένη παραγωγή της IL-23 [441-443]. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά δεν επαληθεύθηκαν στους ανθρώπους [444,445]. Από την άλλη, οι ασθενείς με ΣπΑ παρουσιάζουν μικροσκοπική φλεγμονή του εντέρου [446], με αποτέλεσμα αυξημένη παραγωγή της IL-23 από τα μονοκύτταρα και τα κύτταρα Paneth του εντερικού βλεννογόνου [447]. Μάλιστα, πρόσφατη μελέτη των Ciccia και συν. έδειξε ότι αιτία της αυξημένης παραγωγής IL-23 από τα μονοκύτταρα και τα κύτταρα Paneth του εντερικού βλεννογόνου ασθενών με ΣπΑ είναι η αυξημένη αυτοφαγία που παρατηρείται σε αυτά τα κύτταρα. Επίσης, οι Ciccia και συν. διαπίστωσαν όντως ελαττωματικό δίπλωμα της πρωτεΐνης HLA-B27 στο ενδοπλασματικό δίκτυο των κυττάρων του εντέρου ασθενών με ΣπΑ, το οποίο ίσως να συμβάλλει στην αυξημένη αυτοφαγία [448].

Επομένως, στους ασθενείς με ΣπΑ, η φλεγμονή του εντέρου και το γονίδιο HLA-B27 προκαλούν αυξημένη παραγωγή της IL-23. Η IL-23 εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία και διεγείρει κύτταρα της φυσικής και της ειδικής ανοσίας, είτε τοπικά στα σημεία που προσβάλλει η νόσος είτε στη συστηματική κυκλοφορία, με αποτέλεσμα αυτά να εκκρίνουν IL-17 και IL-22. Η IL-22 διεγείρει τοπικά τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών, με αποτέλεσμα την παθολογική παραγωγή νέου οστού (συνδεσμόφυτα, ενθεσόφυτα).

Τέλος, εκτός από τον άξονα IL-23/IL-17/IL-22, πρόσφατα διερευνήθηκε ο ρόλος της IL-32γ στην αυξημένη οστική παραγωγή στις ΣπΑ. Βρέθηκε λοιπόν ότι η IL-32γ παράγεται σε αυξημένες ποσότητες από τον αρθρικό υμένα των προσβληθέντων αρθρώσεων σε ασθενείς με ΑΣ. Μάλιστα, η IL-32γ επάγει τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών σε κυτταροκαλλιέργειες και μειώνει την έκφραση του Dkk-1, ενώ διαγονιδιακοί επίμυες με αυξημένη έκφραση IL-32γ παρουσιάζουν αυξημένη οστική παραγωγή [449].

5.1.5 Ο ρόλος του μηχανικού stress στην ενθεσίτιδα και την παραγωγή νέου οστού στις ΣπΑ

Όπως προαναφέρθηκε, κεντρικό σημείο στην παθογένεια των ΣπΑ είναι η φλεγμονή των ενθέσεων (ενθεσίτιδα), η οποία οδηγεί στην παραγωγή νέου οστού στα σημεία των ενθέσεων (ενθεσόφυτα). Οι ενθέσεις υπόκεινται σε επαναλαμβανόμενες μηχανικές δυνάμεις, εφόσον είναι τα σημεία στα οποία οι τένοντες και οι σύνδεσμοι προσφύονται στα οστά. Οι Jacques και συν. διερεύνησαν κατά πόσο το μηχανικό stress συμβάλλει στην παθογένεση της ενθεσίτιδας και στην παραγωγή νέου οστού. Σε ζωικά μοντέλα ΣπΑ, έδειξαν ότι η αποφόρτιση των οπίσθιων άκρων των ποντικών μείωσε σημαντικά την ενθεσίτιδα και το σχηματισμό ενθεσόφυτων στον αχίλλειο τένοντα. Επίσης, διαπίστωσαν ότι η φόρτιση των οπίσθιων άκρων ενεργοποιεί το σηματοδοτικό μονοπάτι των κινασών Erk1/2, ενώ η χορήγηση αναστολέα των Erk1/2 μείωσε την ενθεσίτιδα στους ποντικούς [450].

Επομένως, το μηχανικό stress στα σημεία των ενθέσεων ενεργοποιεί το σηματοδοτικό μονοπάτι των κινασών Erk1/2 και έτσι, συμβάλλει στη φλεγμονή και στην παραγωγή νέου οστού στις ενθέσεις.

5.2 Οστικές διαβρώσεις στις ΣπΑ

Οι οστικές διαβρώσεις στους ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα (ΣπΑ) εμφανίζονται τόσο στον αξονικό σκελετό - στα σπονδυλικά σώματα και τις ιερολαγόνιες αρθρώσεις - όσο και στις περιφερικές αρθρώσεις [16,399]. Σε αντίθεση όμως με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), ελάχιστος αριθμός μελετών έχει ασχοληθεί με την παθογένεση των οστικών διαβρώσεων στις ΣπΑ, με αποτέλεσμα να παραμένει ασαφής.

Όπως και στη ΡΑ, οι οστεοκλάστες είναι τα κύτταρα που είναι υπεύθυνα για τη δημιουργία των οστικών διαβρώσεων στις ΣπΑ. Ανοσοϊστολογική εξέταση βιοψιών από τις ιερολαγόνιες αρθρώσεις ασθενών με ΑΣ που παρουσίαζαν ιερολαγονίτιδα εντόπισε την παρουσία αυξημένου αριθμού οστεοκλαστών στο οστό [451,452]. Οστεοκλάστες ανευ-

ρέθησαν επίσης σε περιοχές οστικής απορρόφησης σε βιοψίες κεφαλής μηριαίου από ασθενείς με ΑΣ με αρθρίτιδα στο ισχίο που υποβλήθηκαν σε αρθροπλαστική [453]. Άλλωστε, οι Ritchlin και συν. εντόπισαν την παρουσία οστεοκλαστών σε απορροφητικά βοθρία στη θέση επαφής οστού-πάννου, καθώς και στο υποχόνδριο οστό, σε βιοψίες από αρθρώσεις ισχίου και γόνατος από ασθενείς με ΨΑ που υποβλήθηκαν σε αρθροπλαστική. Έτσι, πρότειναν ότι η πρόσβαση των οστεοκλαστών στα σημεία των οστικών διαβρώσεων στις περιφερικές αρθρώσεις γίνεται τόσο από το φλεγμαίνοντα αρθρικό υμένα όσο και από τα αγγεία του υποχόνδριου οστού [398].

Η διέγερση των οστεοκλαστών για τη δημιουργία των οστικών διαβρώσεων στις ΣπΑ φαίνεται πως διαμεσολαβείται από τον RANKL και τις κυτοκίνες, όπως και στη ΡΑ, αν και τα δεδομένα δεν είναι τόσα πολλά. Στην παραπάνω μελέτη τους, οι Ritchlin και συν. έδειξαν με μεθόδους ανοσοϊστοχημείας ότι οι οστεοκλάστες στα απορροφητικά βοθρία και στο υποχόνδριο οστό εξέφραζαν τον RANK, ενώ ο RANKL εκφραζόταν σε αυξημένες ποσότητες από το φλεγμαίνοντα αρθρικό υμένα [398]. Όσον αφορά στις κυτοκίνες, ανοσοϊστοχημική εξέταση βιοψιών από τις ιερολαγόνιες αρθρώσεις ασθενών με ΑΣ που παρουσίαζαν ιερολαγονίτιδα και αυξημένη συγκέντρωση οστεοκλαστών εντόπισε την παρουσία TNF-α και IL-6 στις φλεγμαίνουσες αρθρώσεις [451,454]. Επίσης, η αγωγή των ασθενών με ΑΣ με αντι-TNF παράγοντες επιβραδύνει την εξέλιξη των οστικών διαβρώσεων στους σπονδύλους [455-457].

Συνοψίζοντας, οι ασθενείς με ΣπΑ παρουσιάζουν οστικές διαβρώσεις τόσο στις περιφερικές αρθρώσεις όσο και στα σπονδυλικά σώματα και τις ιερολαγόνιες αρθρώσεις. Υπεύθυνες για τις οστικές διαβρώσεις είναι οι οστεοκλάστες, οι οποίες διεγείρονται από τον RANKL και από κυτοκίνες, όπως ο TNF-α και η IL-6.

5.3 Συστηματική οστική απώλεια στις ΣπΑ

Η συστηματική οστική απώλεια στις ΣπΑ ξεκινά νωρίς κατά την πορεία της νόσου. Η οστική πυκνότητα ανευρίσκεται μειωμένη στην ΟΜΣΣ και στο ισχίο προτού επέλθει αγκύλωση στη σπονδυλική στήλη [458-460]. Σε προχωρημένα στάδια της νόσου, τα συνδεσμόφυτα και η παθολογική παραγωγή νέου οστού στη ΣΣ δεν επιτρέπουν την ακριβή εκτίμηση της οστικής πυκνότητας στην ΟΜΣΣ με DXA. Έτσι, στα πρώιμα στάδια της νόσου, η οστική πυκνότητα μπορεί να μετρηθεί στην ΟΜΣΣ και στο ισχίο τόσο με DXA όσο και με ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (quantitative computed tomography, QCT). Στα προχωρημένα στάδια όμως, η οστική πυκνότητα με DXA μπορεί να μετρηθεί μόνο στο ισχίο, ενώ για την ΟΜΣΣ πρέπει να χρησιμοποιηθεί QCT [459,461,462]. Εκτός όμως από την ελαττωμένη οστική πυκνότητα, οι ασθενείς με ΑΣ έχουν διαταραγμένη μικροαρχιτεκτονική του οστού. Με τη χρήση περιφερικής ποσοτικής υπολογιστικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας (high-resolution peripheral quantitative CT, HRpQCT), διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ΑΣ έχουν χειρότερους δείκτες αρχιτεκτονικής του φλοιώδους οστού (πάχος φλοιού, πορωτικότητα φλοιού) σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό, καθώς και χειρότερους δείκτες οστικής αντοχής [463]. Σε ασθενείς με ΑΣ, ο κίνδυνος για την εμφάνιση οστεοπόρωσης έχει συσχετιστεί με το χαμηλό δείκτη μάζας σώματος (body mass index, BMI), την ενεργότητα και τη διάρκεια της νόσου, καθώς και τη παρουσία συνδεσμοφύτων, υπονοώντας ότι η παραγωγή νέου οστού και η συστηματική οστική απώλεια συμβαίνουν ταυτόχρονα [461,464].

Όσον αφορά τον καταγματικό κίνδυνο, είναι κοινά αποδεκτό ότι οι ασθενείς με ΑΣ παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για σπονδυλικά κατάγματα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό [465,466]. Για τα μη σπονδυλικά κατάγματα, όμως, υπάρχει διαφωνία στη βιβλιογραφία. Παλαιότερη μελέτη σε ασθενείς με ΑΣ δεν είχε βρει αυξημένο κίνδυνο για μη σπονδυλικά κατάγματα [465], ενώ πιο πρόσφατα είχε βρεθεί αυξημένος κίνδυνος μόνο για τους ασθενείς με ΑΣ που έπασχαν ταυτόχρονα από φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, ίσως λόγω χρήσης κορτικοστεροειδών και δυσαπορρόφησης [466]. Πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς με ΑΣ διαπίστωσαν αυξημένο κίνδυνο τόσο για σπονδυλικά όσο και για μη σπονδυλικά κατάγματα [467,468]. Ο κίνδυνος για σπονδυλικά κατάγματα σε ασθενείς με ΑΣ έχει συσχετισθεί με την ηλικία, τη μειωμένη οστική πυκνότητα, τη διάρκεια, την ακτινολογική εξέλιξη και την ενεργότητα της νόσου, καθώς και με την έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας [464,469]. Άλλωστε, ασθενείς με αγκύλωση της ΣΣ έχουν δυσκολία στην ισορροπία και το συντονισμό των κινήσεων, με αποτέλεσμα αύξηση του κινδύνου των πτώσεων και των σπονδυλικών καταγμάτων [470]. Πολλές φορές τα σπονδυλικά κατάγματα στους ασθενείς με ΑΣ προκαλούν σοβαρές νευρολογικές επιπλοκές, ενώ κατάγματα παρατηρούνται και στις οστικές γέφυρες μεταξύ των συνοστεομένων σπονδύλων [471]. Επιπρόσθετα, τα σπονδυλικά κατάγματα συμβάλλουν στην υπερκύφωση που παρατηρείται σε ασθενείς με ΑΣ με προχωρημένη νόσο και αγκύλωση της ΣΣ [472].

Η μέτρηση δεικτών οστικού μεταβολισμού σε ασθενείς με ΑΣ έχει δείξει ότι υπάρχει αυξημένη οστική απορρόφηση [473,474]. Όσον αφορά την παθογένεση της συστηματικής οστικής απώλειας στις ΣπΑ, συμμετέχουν πολλοί παράγοντες. Ο πόνος, η δυσκαμψία και η αγκύλωση οδηγούν σε μείωση της λειτουργικής ικανότητας και σε μειωμένη κινητικότητα [475]. Βέβαια, χαμηλή οστική πυκνότητα ανευρίσκεται και σε ασθενείς με πρώιμη νόσο, χωρίς αγκύλωση, υπονοώντας ότι και άλλοι παράγοντες εκτός της μειωμένης κινητικότητας συμβάλλουν στη συστηματική οστική απώλεια [458,460]. Έτσι, οι κυτοκίνες και η συστηματική φλεγμονή συμμετέχουν και αυτές στην οστική απώλεια. Η συστηματι-

κή οστική απώλεια έχει συσχετιστεί με τα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής ΤΚΕ και CRP [476,477], ενώ τα επίπεδα των TNF-α, IL-6 και IL-17 στον ορό του αίματος είναι αυξημένα και φαίνεται πως συμμετέχουν στην οστική απώλεια [478]. Άλλωστε, η αγωγή ασθενών με ΣπΑ με παράγοντες αντι-TNF οδηγεί σε αύξηση της οστικής πυκνότητας στο ισχίο και την ΟΜΣΣ [479-482]. Επιπρόσθετα, ο RANKL και ο λόγος RANKL/OPG ανευρίσκονται αυξημένοι στον ορό του αίματος ασθενών με ΑΣ σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό και σχετίζονται με τη μείωση της οστικής πυκνότητας, αλλά και με τα επίπεδα των TNF-α και IL-17 [483].

Συνοψίζοντας, οι ασθενείς με ΣπΑ παρουσιάζουν συστηματική οστική απώλεια, οστεοπόρωση και αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Η συστηματική οστική απώλεια οφείλεται σε αύξηση της οστικής απορρόφησης, εξαιτίας της συστηματικής φλεγμονής, των κυτοκινών όπως ο TNF-α και η IL-17, του RANKL, αλλά και της μειωμένης κινητικότητας.

5.4 Προεκτάσεις στην κλινική πράξη - Αντιμετώπιση της προσβολής του οστού στις ΣπΑ

Η αντιμετώπιση της προσβολής του οστού στις ΣπΑ αποκτά ιδιαίτερη σημασία, εφόσον συνεπάγεται δυσμενέστερη πρόγνωση. Η παθολογική παραγωγή νέου οστού και η δημιουργία συνδεσμοφύτων στη σπονδυλική στήλη μειώνει την κινητικότητα και τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών [484-487]. Σε προχωρημένη νόσο, επέρχεται συνένωση των σπονδύλων και αγκύλωση της σπονδυλικής στήλης, με αποτέλεσμα ακόμα σοβαρότερη μείωση της κινητικότητας και της λειτουργικότητας [11]. Από την άλλη, η συστηματική οστική απώλεια στις ΣπΑ, μαζί με άλλους παράγοντες κινδύνου, αυξάνει τον κίνδυνο για κατάγματα [464].

5.4.1 Θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση της παθολογικής παραγωγής νέου οστού στις ΣπΑ

Όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 3.2, τα ΜΣΑΦ και κυρίως οι αντι-TNF βιολογικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται στη θεραπευτική αγωγή των ασθενών με ΣπΑ. Αριθμός μελετών έχει διερευνήσει κατά πόσο τα ΜΣΑΦ και οι αντι-TNF επιβραδύνουν την παθολογική παραγωγή νέου οστού και την ακτινολογική εξέλιξη της νόσου.

Έτσι, μελέτη σε ασθενείς με ΑΣ έδειξε ότι η συνεχής χορήγηση ΜΣΑΦ για διάστημα έως και 2 έτη επιβραδύνει την ακτινολογική εξέλιξη της νόσου, χωρίς να προκαλεί σημαντικά περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με την περιστασιακή χορήγηση ΜΣΑΦ επί συμπτωμάτων. Η ακτινολογική εξέλιξη αξιολογήθηκε με το τροποποιημένο σκορ του Stoke για την ΑΣ (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score, mSASSS), το οποίο λαμβάνει υπόψη τις διαβρώσεις, την σκλήρυνση, τα συνδεσμόφυτα και τις οστικές γέφυρες που παρατηρούνται στη σπονδυλική στήλη [488]. Μάλιστα, post hoc ανάλυση αυτής της μελέτης έδειξε ότι η επιβράδυνση της ακτινολογικής εξέλιξης από τη συνεχή χορήγηση ΜΣΑΦ ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με υψηλή ενεργότητα της νόσου και επομένως, αυτή η ομάδα ασθενών θα μπορούσε να επωφεληθεί περισσότερο [489]. Παρόμοια μελέτη έδειξε ότι η εντατικότερη χορήγηση ΜΣΑΦ επιβραδύνει την ακτινολογική εξέλιξη της νόσου, όπως αυτή αξιολογείται με το σκορ mSASSS, και αυτή η επιβράδυνση ήταν εντονότερη σε ασθενείς που παρουσίαζαν συνδεσμόφυτα στην αρχή της μελέτης και σε ασθενείς με μεγαλύτερη ενεργότητα της νόσου [490]. Από την άλλη, μελέτη με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών δε βρήκε συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης ΜΣΑΦ και της ακτινολογικής εξέλιξης της νόσου [23]. Επομένως, τα δεδομένα για την επίδραση των ΜΣΑΦ στην παραγωγή νέου οστού και την ακτινολογική εξέλιξη της νόσου δεν είναι πολύ ισχυρά, αν και ίσως οι ασθενείς με μεγαλύτερη ενεργότητα θα μπορούσαν να επωφεληθούν από τη συνεχή χορήγηση ΜΣΑΦ.

Οι αντι-TNF παράγοντες καταπολεμούν τη φλεγμονή στη σπονδυλική στήλη και τις περιφερικές αρθρώσεις και μειώνουν την ενεργότητα και τα συμπτώματα της νόσου σε ασθενείς με ΣπΑ. Ωστόσο, παραμένει ερώτημα κατά πόσο επιβραδύνουν την παραγωγή νέου οστού στα σημεία των ενθέσεων και τη δομική βλάβη. Σε μελέτες που παρακολούθησαν για 2 έτη ασθενείς με ΑΣ που λάμβαναν αντι-TNF, δε διαπιστώθηκε διαφορά στην ακτινολογική εξέλιξη της νόσου, όπως αυτή αξιολογήθηκε με το σκορ mSASSS, σε σχέση με ασθενείς που δε λάμβαναν αντι-TNF [491-493]. Ωστόσο, μελέτες που παρακολούθησαν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα ασθενείς με ΑΣ υπό αντι-TNF διαπίστωσαν επιβράδυνση της ακτινολογικής εξέλιξης της νόσου. Έτσι, οι Haroon και συν. διαπίστωσαν μείωση κατά 50% του κινδύνου ακτινολογικής εξέλιξης της νόσου με τη χρήση των αντι-TNF. Διαφορά στην ακτινολογική εξέλιξη μεταξύ όσων λάμβαναν και όσων δε λάμβαναν αντι-TNF φάνηκε μόνο όταν το διάστημα παρακολούθησης ήταν μεγαλύτερο από 4 έτη. Οι ασθενείς που επωφελούνταν περισσότερο ήταν αυτοί που είχαν ξεκινήσει να λαμβάνουν αντι-TNF μέσα στα 10 πρώτα έτη της νόσου τους [23]. Επιπρόσθετα, οι Baraliakos και συν. παρακολούθησαν ασθενείς με ΑΣ υπό αντι-TNF για 8 έτη και διαπίστωσαν μικρότερη ακτινολογική εξέλιξη, όπως αξιολογήθηκε με το σκορ mSASSS, σε σχέση με ασθενείς που δε λάμβαναν αντι-TNF. Στα 4 πρώτα έτη της παρακολούθησης δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών, αλλά από το 4ο έως το 8ο έτος παρακολούθησης φάνηκε το όφελος των αντι-TNF στο mSASSS. Μάλιστα, οι ασθενείς υπό αντι-TNF εμφάνισαν σημαντικά λιγότερα νέα συνδεσμόφυτα μετά από 8 έτη παρακολούθησης [22]. Επομένως, οι αντι-TNF επιβραδύνουν την παραγωγή νέου οστού

και την ακτινολογική εξέλιξη της ΑΣ, αν και δεν τη σταματούν πλήρως.

Τέλος, για την ανάσχεση της παθολογικής παραγωγής νέου οστού στις ΣπΑ, σε πειραματικό επίπεδο έχει δοκιμαστεί η αναστολή και άλλων μονοπατιών που συμμετέχουν στην παραγωγή νέου οστού και το σχηματισμό ενθεσοφύτων. Όπως αναφέρθηκε στο υποκεφάλαιο 5.1, σε πειραματόζωα έχει μελετηθεί η αναστολή των BMPs [403], του μονοπατιού Wnt [428], του μονοπατιού Hedgehog [431], του άξονα των κυτοκινών IL-23/IL-17/IL-22 [440] και του σηματοδοτικού μονοπατιού των κινασών Erk1/2 [450].

5.4.2 Θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση της συστηματικής οστικής απώλειας στις ΣπΑ

Εκτός από την επίδραση των ΜΣΑΦ και των αντι-TNF στην παραγωγή νέου οστού στις ΣπΑ, έχει μελετηθεί και η επίδραση που έχουν τα φάρμακα αυτά στη συστηματική οστική απώλεια και στον κίνδυνο κατάγματος. Σε μελέτη ασθενών-μαρτύρων των Vosse και συν., ο κίνδυνος για οποιοδήποτε κλινικό κάταγμα βρέθηκε μειωμένος στους ασθενείς με ΑΣ που λάμβαναν ΜΣΑΦ. Οι Vosse και συν. πρότειναν ότι τα ΜΣΑΦ μειώνουν τον πόνο και τη δυσκαμψία, με αποτέλεσμα βελτιωμένη φυσική δραστηριότητα των ασθενών, μειωμένη οστική απώλεια και μειωμένο κίνδυνο πτώσεων [466]. Άλλωστε, σε πρόσφατη μελέτη κοόρτης, αυξημένο κίνδυνο κατάγματος παρουσίαζαν μόνο οι ασθενείς με ΑΣ που δε λάμβαναν ΜΣΑΦ [467]. Από την άλλη, πρόσφατη μελέτη ασθενών-μαρτύρων των Prieto-Alhambra και συν., διαπίστωσε ότι ο κίνδυνος κατάγματος στους ασθενείς με ΑΣ ήταν αυξημένος σε όσους λάμβαναν ΜΣΑΦ. Οι Prieto-Alhambra και συν. απέδωσαν τον αυξημένο κίνδυνο στο ότι οι ασθενείς που λάμβαναν ΜΣΑΦ είχαν σοβαρότερη νόσο [468]. Επομένως, τα δεδομένα για την επίδραση των ΜΣΑΦ στον κίνδυνο κατάγματος σε ασθενείς με ΑΣ είναι αντικρουόμενα και πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

Από την άλλη, η ευεργετική δράση των αντι-TNF στη συστηματική οστική απώλεια και την οστική πυκνότητα σε ασθενείς με ΑΣ είναι καλά τεκμηριωμένη. Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη έδειξε ότι ασθενείς με ΑΣ που έλαβαν infliximab παρουσίασαν στατιστικά σημαντική αύξηση της οστικής πυκνότητας στο ισχίο και στην ΟΜΣΣ σε σχέση με όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο. Επίσης, ο αντι-TNF παράγοντας μείωσε τους δείκτες οστικής απορρόφησης και αύξησε τους δείκτες οστικής παραγωγής [482]. Συστηματική ανασκόπηση επτά μελετών παρατήρησης και της παραπάνω τυχαιοποιημένης μελέτης, με 568 συνολικά ασθενείς με ΑΣ, έδειξε ότι η αγωγή με αντι-TNF παράγοντες οδηγεί σε αύξηση της BMD στην ΟΜΣΣ και στο ισχίο κατά 8,6% και 2,5% αντίστοιχα κατά μέσο όρο [494]. Πρόσφατη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη σε ασθενείς με ΑΣ έδειξε επίσης στατιστικά σημαντική αύξηση της BMD ισχίου και ΟΜΣΣ από τους αντι-TNF, καθώς και μείωση των δεικτών οστικής απορρόφησης και αύξηση των δεικτών οστικής παραγωγής [495]. Ωστόσο, δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για την επίδραση των αντι-TNF στον καταγματικό κίνδυνο σε ασθενείς με ΣπΑ, ενώ αναδρομική μελέτη δε βρήκε κάποιο όφελος όσον αφορά τα κατάγματα σε ασθενείς με ΣπΑ που λάμβαναν αντι-TNF [387].

Όσον αφορά τα αντιοστεοπορωτικά φάρμακα, ελάχιστες μελέτες έχουν δημοσιευθεί για την επίδρασή τους στην οστική πυκνότητα σε ασθενείς με ΣπΑ. Σε μελέτη των Viapiana και συν., το αμινοδιφωσφονικό νεριδρονάτη αύξησε σημαντικά την BMD της ΟΜΣΣ σε ασθενείς με ΑΣ [496], ενώ κατευθυντήριες οδηγίες από ομάδα ειδικών προτείνουν τη χρήση διφωσφονικών για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με ΑΣ [497].

Συνοψίζοντας, η ευεργετική επίδραση των αντι-TNF παραγόντων στην οστική πυκνότητα σε ασθενείς με ΑΣ είναι καλά τεκμηριωμένη, ενώ δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για την επίδραση των ΜΣΑΦ και των αντι-TNF στον καταγματικό κίνδυνο.

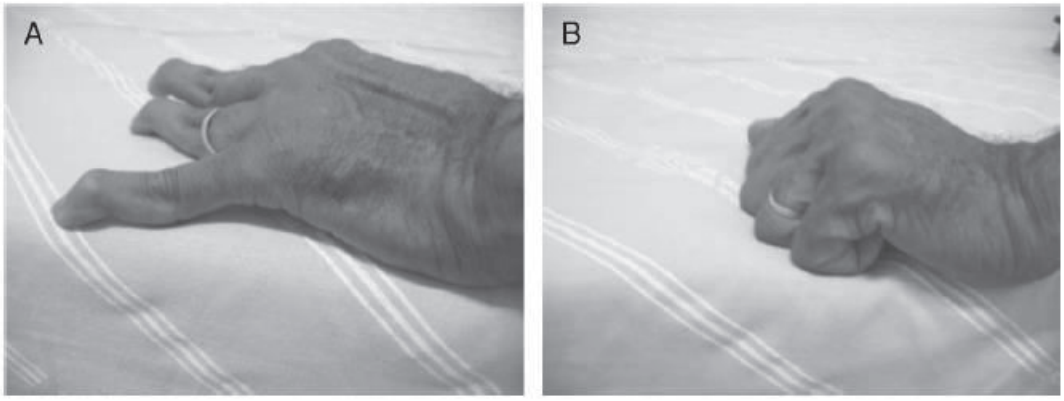
5.5 Σύνοψη - Συμπεράσματα

Στις σπονδυλαρθρίτιδες (ΣπΑ), παρατηρείται παθολογική παραγωγή νέου οστού, με τη μορφή των ενθεσόφυτων, των οστεόφυτων και των συνδεσμόφυτων, καθώς και οστικές διαβρώσεις και συστηματική οστική απώλεια.

Η παθολογική παραγωγή νέου οστού παρατηρείται στις ενθέσεις, στα σπονδυλικά σώματα, στις ιερολαγόνιες και στις περιφερικές αρθρώσεις και συμβαίνει μέσω ενδοχόνδριας και ενδομεμβρανώδους οστεοποίησης. Οι παράγοντες που τη διεγείρουν είναι οι BMPs, το Wnt σηματοδοτικό μονοπάτι, το μονοπάτι Hedgehog, ο άξονας των κυτοκινών IL-23/IL-17/IL-22 και το μηχανικό stress στις ενθέσεις. Οι αντι-TNF παράγοντες επιβραδύνουν την παραγωγή νέου οστού στις ΣπΑ, αν και δεν τη σταματούν πλήρως, ενώ τα δεδομένα για τα ΜΣΑΦ είναι αντικρουόμενα. Σε πειραματικό επίπεδο μελετάται η αναστολή και των υπόλοιπων μονοπατιών που συμμετέχουν στην παθολογική παραγωγή νέου οστού.

Η δημιουργία των οστικών διαβρώσεων στις ΣπΑ, τόσο στις περιφερικές αρθρώσεις όσο και στα σπονδυλικά σώματα και τις ιερολαγόνιες αρθρώσεις, μεσολαβείται από τις οστεοκλάστες, οι οποίες διεγείρονται από τον RANKL και από τις κυτοκίνες TNF-α και IL-6. Η αγωγή με αντι-TNF παράγοντες επιβραδύνει την εξέλιξη των οστικών διαβρώσεων στις ΣπΑ.

Τέλος, οι ασθενείς με ΣπΑ παρουσιάζουν συστηματική οστική απώλεια, οστεοπόρωση και αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Η συστηματική οστική απώλεια οφείλεται σε αύξηση της οστικής απορρόφησης, εξαιτίας της συστηματικής φλεγμονής, κυτοκινών όπως ο TNF-α και η IL-17, εξαιτίας του RANKL, αλλά και της μειωμένης κινητικότητας. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι αντι-TNF παράγοντες και τα διφωσφονικά έχουν ευεργετική επίδραση στην οστική πυκνότητα στις ΣπΑ.



Εικ. 6-1. Αρθροπάθεια Jaccoud στην άκρα χείρα ασθενούς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο. Οι παραμορφώσεις (δίκην λαιμού κύκνου) διορθώνονται με την κάμψη των δακτύλων. *(Τροποποιημένη από Santiago et al. 2008) [500].*

6. Προσβολή του οστού στο συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ) - Η επίδραση της φλεγμονής στη λειτουργία των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών

Ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ) είναι μία πολυσυστηματική αυτοάνοση νόσος, η οποία μπορεί να προσβάλλει πολλά διαφορετικά όργανα και συστήματα [182]. Όσον αφορά τις εκδηλώσεις από τα οστά, ο ΣΕΛ μπορεί να προκαλέσει οστεοπόρωση [14], οστεονέκρωση [15] και πιο σπάνια, οστικές διαβρώσεις [13].

6.1 Προσβολή των αρθρώσεων και οστικές διαβρώσεις στον ΣΕΛ

Οι περισσότεροι ασθενείς με ΣΕΛ παρουσιάζουν προσβολή των αρθρώσεων, είτε με τη μορφή απλών αρθραλγιών είτε με τη μορφή αρθρίτιδας, η οποία μπορεί να είναι από ήπια έως σοβαρή και να επηρεάζει τη λειτουργικότητα των ασθενών [3]. Όπως και στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), παρατηρείται φλεγμονή του αρθρικού υμένα (υμενίτιδα) στις προσβληθείσες αρθρώσεις, με διήθηση του υμένα με φλεγμονώδη κύτταρα, αύξηση της μικροαγγείωσης και διάβρωση του χόνδρου. Σε αντίθεση όμως με τη ΡΑ, δεν παρατηρείται ούτε σχηματισμός πάννου (υπερπλαστικού αρθρικού υμένα) ούτε οστικές διαβρώσεις στις θέσεις επαφής υμένα-οστού. Η αρθρίτιδα στο ΣΕΛ μπορεί να προσβάλλει τις μετακαρποφαλαγγικές, τις εγγύς φαλαγγοφαλαγγικές, τις πηχεοκαρπικές αρθρώσεις και τα γόνατα, ενώ στην πιο σοβαρή μορφή της προκαλεί παραμορφώσεις και υπεξαρθρήματα (αρθροπάθεια του Jaccoud). Ωστόσο, ενώ στη ΡΑ οι παραμορφώσεις και τα υπεξαρθρήματα οφείλονται στην παρουσία εκτεταμένων οστικών διαβρώσεων και καταστροφής της δομής της άρθρωσης, στην αρθροπάθεια Jaccoud στο ΣΕΛ αποδίδονται στη χαλαρότητα των τενόντων και των συνδέσμων λόγω της αρθρικής φλεγμονής[498]. Μάλιστα, οι παραμορφώσεις και τα υπεξαρθρήματα στην αρθροπάθεια Jaccoud διορθώνονται με την κίνηση των αρθρώσεων (Εικόνα 6-1), αν και μερικές φορές περιορίζουν την κινητικότητα. Αρχικά η αρθροπάθεια Jaccoud είχε περιγραφεί σε ασθενείς με ρευματικό πυρετό, αλλά σήμερα παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς με ΣΕΛ, με επιπολασμό της τάξης του 5% [499].

Όσον αφορά το λόγο που η υμενίτιδα στο ΣΕΛ δεν προκαλεί οστικές διαβρώσεις, η ανάλυση των γονιδίων που εκφράζονται στο φλεγμαίνοντα αρθρικό υμένα στο ΣΕΛ προσφέρει μερικές απαντήσεις. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρείται υπερέκφραση των γονιδίων που επάγονται από τις ιντερφερόνες τύπου Ι (IFN-α, IFN-β), υποδηλώνοντας έντονη δραστηριότητα των IFN-α και IFN-β στο φλεγμαίνοντα αρθρικό υμένα στο ΣΕΛ [501]. Τα τελευταία χρόνια άλλωστε έχει αναδειχθεί ο ρόλος των IFN-α και IFN-β στην παθογένεια του ΣΕΛ [502]. Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι IFN-α και IFN-β αναστέλλουν την οστεοκλαστογένεση [503], η υψηλή δραστηριότητά τους στο φλεγμαίνοντα αρθρικό υμένα στο ΣΕΛ θα μπορούσε να προσφέρει μία εξήγηση για την απουσία εμφανών οστικών διαβρώσεων. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται από μελέτη των Mensah και συν., οι οποίοι αρχικά έδειξαν ότι η πρόκληση συστηματικής υπερέκφρασης IFN-α σε φυσιολογικούς ποντικούς οδηγεί σε μείωση της οστεοκλαστογένεσης, μείωση της οστικής απορρόφησης και οστεοπετρωτικό φαινότυπο. Στη συνέχεια προκάλεσαν φλεγμονώδη διαβρωτική αρθρίτιδα σε ποντικούς με την έγχυση ορού K/BxN (ζωικό μοντέλο ΡΑ) και διαπίστωσαν ότι η πρόκληση υπερέκφρασης IFN-α σε αυτούς τους ποντικούς τούς προστατεύει από τις οστικές διαβρώσεις, εφόσον μειώνει τον πληθυσμό των οστεοκλαστών στα σημεία επαφής αρθρικού υμένα και οστού. Συμπέραναν λοιπόν ότι πιθανότατα η IFN-α εμποδίζει τη δημιουργία οστικών διαβρώσεων από το φλεγμαίνοντα αρθρικό υμένα στο ΣΕΛ [504].

Από την άλλη, χαρακτηριστικό στοιχείο της αρθροπάθειας Jaccoud στο ΣΕΛ είναι η παρουσία οστικών διαβρώσεων στην κεφαλή των μετακαρπίων (κερκιδική πλευρά) ή των μεταταρσίων, με σχήμα αγκίστρου (γάντζου) ή δρεπανιού. Αυτές οι **οστικές διαβρώσεις δίκην αγκίστρου** απεικονίζονται στην απλή ακτινογραφία και έχουν σκληρυντικό όριο. Η απεικόνιση ευρημάτων δίκην αγκίστρου στην απλή ακτινογραφία δεν είναι παθογνωμονικά για την αρθροπάθεια Jaccoud, καθώς απαντάται και στη ρευματοειδή, την ουρική, την ψευδοουρική αρθρίτιδα και την οστεοαρθρίτιδα. Πρέπει να τονιστεί όμως ότι οι οστικές διαβρώσεις δίκην αγκίστρου της αρθροπάθειας Jaccoud διαφέρουν από τις εστιακές οστικές διαβρώσεις στη ΡΑ. Η δημιουργία τους δεν αποδίδεται στο φλεγμαίνοντα αρθρικό υμένα, αλλά στην επίδραση που έχουν στην οστική ανακατασκευή οι δυνάμεις τάσης στις ενθεσιακές θέσεις πρόσφυσης των τενόντων και των συνδέσμων στο οστό. Θεωρούνται αποτέλεσμα των παραμορφώσεων της αρθροπάθειας Jaccoud, όπως η ωλένια απόκλιση των δακτύλων, λόγω της χαλαρότητας των τενόντων και των συνδέσμων από τη φλεγμονή [500].

Τέλος, σε μικρό ποσοστό ασθενών με ΣΕΛ παρατηρούνται **εστιακές οστικές διαβρώσεις του τύπου της ΡΑ**, οι οποίες εντοπίζονται στις θέσεις επαφής αρθρικού υμένα και οστού [498,505]. Το ποσοστό αυτό κυμαίνεται στο 1-2% των ασθενών με ΣΕΛ. Είναι άγνωστο όμως εάν η διαβρωτική αρθρίτιδα που παρουσιάζουν αυτοί οι ασθενείς αποτελεί υποομάδα της αρθρίτιδας του ΣΕΛ ή αποτελεί συνύπαρξη ΡΑ και ΣΕΛ [505].

6.2 Οστεοπόρωση στον ΣΕΛ

Οι ασθενείς με ΣΕΛ παρουσιάζουν συστηματική οστική απώλεια· προοπτική μελέτη διαρκείας σε γυναίκες με ΣΕΛ διαπίστωσε μείωση της οστικής πυκνότητας στο ισχίο και την ΟΜΣΣ μετά από 5 έτη παρακολούθησης [506]. Έτσι, οι ασθενείς με ΣΕΛ παρουσιάζουν οστεοπόρωση συχνότερα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Μεγάλη αναδρομική μελέτη έδειξε ότι άνδρες και γυναίκες με ΣΕΛ παρουσιάζουν 2,5 φορές μεγαλύτερη επίπτωση οστεοπόρωσης σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Οι γυναίκες με ΣΕΛ παρουσιάζουν συχνότερα οστεοπόρωση σε σχέση με τους άνδρες ασθενείς, αλλά όταν η σύγκριση γίνεται με το γενικό πληθυσμό, οι άνδρες με ΣΕΛ έχουν μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης [507]. Πρόσφατη μελέτη παρατήρησης αναφέρει ότι στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΣΕΛ η οστεοπόρωση (T-score<-2,5) εμφανίζεται σε ποσοστό 12,3% και η οστεοπενία (-2,5<T-score<-1) 43,2%, ενώ στους άνδρες ασθενείς άνω των 50 ετών η οστεοπόρωση 10% και η οστεοπενία 80%. Οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΣΕΛ παρουσιάζουν οστική πυκνότητα χαμηλότερη της αναμενόμενης για την ηλικία (Z-score<-2) σε ποσοστό 17,3%, ενώ οι άνδρες ασθενείς κάτω των 50 ετών σε ποσοστό 27,3% [508]. Οι συνέπειες της μειωμένης οστικής πυκνότητας των ασθενών με ΣΕΛ είναι σημαντικές. Σύμφωνα με μελέτες παρατήρησης, οι ασθενείς με ΣΕΛ παρουσιάζουν 1,2-5 φορές μεγαλύτερη επίπτωση καταγμάτων σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, τόσο στη σπονδυλική στήλη όσο και στον περιφερικό σκελετό. Εκτός από τη μειωμένη οστική πυκνότητα, παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καταγμάτων στο ΣΕΛ είναι η ηλικία, η διάρκεια της νόσου, η λήψη και το χρονικό διάστημα λήψης κορτικοστεροειδών [509-514].

6.2.1 Παθογένεια της οστεοπόρωσης στον ΣΕΛ

Η **συστηματική φλεγμονή** και οι **φλεγμονώδεις κυτοκίνες** φαίνεται πως παίζουν ρόλο στη συστηματική οστική απώλεια και στην παθογένεια της οστεοπόρωσης στο ΣΕΛ. Οι ασθενείς με ΣΕΛ παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα των κυτοκινών TNF-α και IL-6 στον ορό του αίματος [515,516]. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ο TNF-α διεγείρει τις οστεοκλάστες [116] και αναστέλλει τους οστεοβλάστες [300], ενώ η IL-6 επίσης διεγείρει τις οστεοκλάστες [122]. Άλλωστε, οι Tang και συν. έδειξαν πρόσφατα ότι τα αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα του μυελού των οστών ασθενών με ΣΕΛ έχουν μειωμένη ικανότητα για διαφοροποίηση σε οστεοβλάστες. Τα αυξημένα επίπεδα του TNF-α στο ΣΕΛ προκαλούν την ενεργοποίηση του NF-κΒ μονοπατιού στα αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα, το οποίο αναστέλλει το μονοπάτι των BMPs, με αποτέλεσμα ελαττωμένη διαφοροποίηση προς οστεοβλάστες [8]. Επιπρόσθετα, στον ορό του αίματος ασθενών με ΣΕΛ έχουν βρεθεί υψηλά επίπεδα οξειδωμένης LDL (low-density lipoprotein, λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας), τα οποία οφείλονται στη συστηματική φλεγμονή [517]. Η οξειδωμένη LDL έχει δειχθεί ότι διεγείρει την παραγωγή του RANKL από τα Τ-λεμφοκύτταρα, ο οποίος RANKL αποτελεί ισχυρό διεγέρτη της οστεοκλαστογένεσης [518]. Επιπλέον, η οξειδωμένη LDL φαίνεται πως αναστέλλει τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών, καθώς προκαλεί την ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα PPAR-γ. Ο PPAR-γ ευνοεί τη διαφοροποίηση των αρχέγονων μεσεγχυματικών κυττάρων προς λιποκύτταρα ενώ αναστέλλει ταυτόχρονα τη διαφοροποίηση τους προς οστεοβλάστες [519].

Ένας άλλος παράγοντας που συμμετέχει στην παθογένεση της οστεοπόρωσης στο ΣΕΛ είναι η **μείωση της νεφρικής λειτουργίας**. Ο ΣΕΛ προσβάλλει συχνά τους νεφρούς (νεφρίτιδα του λύκου) και μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια νεφρική νόσο και νεφρική ανεπάρκεια [520]. Στη χρόνια νεφρική νόσο, παρατηρείται οστεοπόρωση και νεφρική οστεοδυστροφία, με βασικούς πρωταγωνιστές το δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και τα μειωμένα επίπεδα 1,25-διυδροξυβιταμίνης D [$1,25(OH)_2D$], με αποτέλεσμα τον αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων [521]. Έτσι, σε μελέτη σε γυναίκες με ΣΕΛ, διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ των υψηλών επιπέδων κρεατινίνης ορού (επηρεασμένη νεφρική λειτουργία) και χαμηλής οστικής πυκνότητας στην ΟΜΣΣ, στο ισχίο και στο αντιβράχιο [522].

Η **έλλειψη βιταμίνης D** έχει υψηλό επιπολασμό στους ασθενείς με ΣΕΛ και έχει συσχετισθεί με τη χαμηλή οστική πυκνότητα στον πληθυσμό αυτό. Έτσι, οι ασθενείς με ΣΕΛ έχουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D [25(OH)D] σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό, καθώς και σημαντικά υψηλότερο επιπολασμό ανεπάρκειας και έλλειψης βιταμίνης D [523]. Μάλιστα, τα χαμηλά επίπεδα 25(OH)D στους ασθενείς με ΣΕΛ έχουν συσχετισθεί με χαμηλές τιμές οστικής πυκνότητας στην ΟΜΣΣ [14]. Τα αίτια των χαμηλών επιπέδων της βιταμίνης D στο ΣΕΛ είναι αρκετά. Καταρχάς, οι ασθενείς με ΣΕΛ λαμβάνουν οδηγίες να αποφεύγουν την έκθεση στον ήλιο και να χρησιμοποιούν αντηλιακές κρέμες [182], με αποτέλεσμα μειωμένη δερματική παραγωγή βιταμίνης D. Πράγματι, η χρήση αντηλιακών έχει συσχετιστεί με χαμηλά επίπεδα 25(OH)D [524]. Μάλιστα, ασθενείς με σκουρόχρωμη επιδερμίδα βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για έλλειψη βιταμίνης D. Έχει δειχθεί ότι οι Αφροαμερικανοί με ΣΕΛ έχουν χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D σε σχέση με τους Καυκάσιους, ενώ οι Αφροαμερικανοί γενικά διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΕΛ [525]. Επιπλέον, η χρόνια νεφρική νόσος που παρατηρείται σε πολλούς ασθενείς με ΣΕΛ οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα $1,25(OH)_2D$, λόγω μειωμένης λειτουργίας της 1α-υδροξυλάσης στους νεφρούς. Τα υψηλά επίπεδα κρεατινίνης στον ορό του αίματος (μειωμένη νεφρική λειτουργία) έχουν συσχετιστεί με μειωμένα επίπεδα $1,25(OH)_2D$ σε ασθενείς με ΣΕΛ [526]. Τέλος, η υδροξυχλωροκίνη που χρησιμοποιείται στην αγωγή ασθενών με ΣΕΛ έχει ανασταλτική δράση στο ένζυμο της 1α-υδροξυλάσης, με αποτέλεσμα μείωση των επιπέδων της $1,25(OH)_2D$ [527].

Τα **κορτικοστεροειδή** χρησιμοποιούνται συχνά στη θεραπεία του ΣΕΛ, εφόσον έχουν ικανή ανοσοκατασταλτική και αντιφλεγμονώδη δράση και παρουσιάζουν κλινικό όφελος σε όλο το εύρος των εκδηλώσεων της νόσου [185]. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι τα κορτικοστεροειδή προκαλούν οστεοπόρωση· προκαλούν συστηματική οστική απώλεια σε σπογγώδες και φλοιώδες οστό και αυξάνουν την επίπτωση των καταγμάτων. Η παθογένεια της οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή περιλαμβάνει τη διέγερση των οστεοκλαστών, την αναστολή των οστεοβλαστών, τη μείωση των ορμονών του φύλου, τη μείωση της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου, την αύξηση της νεφρικής του απέκκρισης, καθώς και την πρόκληση μυοπάθειας [528]. Από την άλλη, στους ασθενείς με ΣΕΛ τα κορτικοστεροειδή μειώνουν τη συστηματική φλεγμονή, η οποία προκαλεί οστική απώλεια, όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Μελέτες εγκάρσιας τομής σε ασθενείς με ΣΕΛ παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα: παρόλο που οι περισσότερες από αυτές υποδεικνύουν συσχέτιση μεταξύ της λήψης κορτικοστεροειδών και χαμηλής οστικής πυκνότητας στο ισχίο και την ΟΜΣΣ [529-532], ορισμένες δεν ανέδειξαν τέτοια συσχέτιση [14,522]. Μελέτες διαρκείας, όμως, σε ασθενείς με ΣΕΛ έδειξαν συσχέτιση μεταξύ λήψης κορτικοστεροειδών και μείωσης της οστικής πυκνότητας σε ΟΜΣΣ και ισχίο, ιδίως για δόσεις μεγαλύτερες από 7,5mg πρεδνιζολόνης ημερησίως [506,533-536]. Επιπρόσθετα, μελέτες έχουν δείξει ότι η λήψη κορτικοστεροειδών από τους ασθενείς με ΣΕΛ αυξάνει τον κίνδυνο για οστεοπορωτικό κάταγμα [512,537-539]. Μάλιστα, ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται όσο αυξάνεται η ημερήσια και η αθροιστική δόση των κορτικοστεροειδών [540].

Η **υδροξυχλωροκίνη** είναι ένα άλλο φάρμακο που χρησιμοποιείται στη θεραπεία του ΣΕΛ, το οποίο έχει ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες [185] και ίσως δρα προστατευτικά στο οστό λόγω ρύθμισης της ανοσιακής απόκρισης. Από την άλλη όμως, αναστέλλει την 1α-υδροξυλάση και μειώνει τα επίπεδα της $1,25(OH)_2D$ [527]. Τα αποτελέσματα των μελετών για την επίδραση της υδροξυχλωροκίνης στην οστική πυκνότητα των ασθενών με ΣΕΛ είναι αντικρουόμενα. Από τη μία, μελέτες εγκάρσιας τομής σε γυναίκες με ΣΕΛ έδειξαν ότι η λήψη υδροξυχλωροκίνης συσχετίζεται με υψηλότερες τιμές οστικής πυκνότητας στην ΟΜΣΣ και στο ισχίο, υπονοώντας προστατευτική δράση στο οστό [530,541]. Από την άλλη, οι Mok και συν. διαπίστωσαν αρνητική συσχέτιση της λήψης υδροξυχλωροκίνης με την οστική πυκνότητα ισχίου και ΟΜΣΣ σε άνδρες με ΣΕΛ. Απέδωσαν το εύρημα αυτό στο μικρό δείγμα ασθενών της μελέτης τους, στην πιθανή παρουσία συγχυτικών παραγόντων και στο ότι ίσως οι ασθενείς που λάμβαναν υδροξυχλωροκίνη είχαν σοβαρότερη νόσο [542]. Χρειάζονται επιπρόσθετες μελέτες σε μεγαλύτερες ομάδες ασθενών για να διαλευκανθεί η επίδραση της υδροξυχλωροκίνης στο οστό.

Συνοψίζοντας, η παθογένεια της οστεοπόρωσης στο ΣΕΛ είναι πολυπαραγοντική· συμμετέχουν η συστηματική φλεγμονή και οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες, η μείωση της νεφρικής λειτουργίας, τα μειωμένα επίπεδα της βιταμίνης D και η χορήγηση φαρμάκων όπως τα κορτικοστεροειδή. Οι παράγοντες αυτοί διεγείρουν τις οστεοκλάστες και αναστέλλουν τους οστεοβλάστες, με αποτέλεσμα την πρόκληση συστηματικής οστικής απώλειας.

6.2.2 Θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης στον ΣΕΛ

Η αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης στο ΣΕΛ περιλαμβάνει αρχικά οδηγίες για τροποποίηση του τρόπου ζωής, όπως και στις υπόλοιπες μορφές οστεοπόρωσης. Οι ασθενείς συμβουλεύονται να αποφεύγουν το κάπνισμα, να περιορίσουν την πρόσληψη αλκοόλ και να ασκούνται. Επιπλέον, σε ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή είναι αναγκαία η χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής, προκειμένου να επιτευχθεί μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών ή διακοπή τους. Τρίτον, οι ασθενείς χρειάζεται να λαμβάνουν επαρκείς ποσότητες ασβεστίου και βιταμίνης D. Προτείνεται η συνολική πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D (είτε διατροφική είτε φαρμακευτική) να είναι 1000-1200 mg ασβεστίου και

800 μονάδες βιταμίνης D ημερησίως, ενώ για τους ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή προτείνονται τα 1200-1500 mg ασβεστίου και οι 800-1000 μονάδες βιταμίνης D ημερησίως. Για τους ασθενείς με ανεπάρκεια ή έλλειψη βιταμίνης D, η ημερήσια πρόσληψη της πρέπει να είναι αντίστοιχα μεγαλύτερη [543]. Η λήψη αποκλειστικά ασβεστίου και η λήψη ασβεστίου και βιταμίνης D έχει δειχθεί ότι διατηρούν την οστική πυκνότητα σε ασθενείς με ΣΕΛ που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή, αλλά είναι σίγουρα κατώτερες από τη λήψη αντιοστεοπορωτικών φαρμάκων όπως τα διφωσφονικά [544].

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης στο ΣΕΛ περιλαμβάνει φάρμακα όπως τα διφωσφονικά, η τεριπαρατίδη και η δενοσουμάμπη, τα οποία χρησιμοποιούνται και στις υπόλοιπες μορφές οστεοπόρωσης [543]. Τα διφωσφονικά αναστέλλουν τη λειτουργία και αυξάνουν την απόπτωση των οστεοκλαστών. Έχουν δείξει την αποτελεσματικότητά τους σε μελέτες με ασθενείς που λάμβαναν κορτικοστεροειδή, στους οποίους συμπεριλαμβανόταν και ομάδα ασθενών με ΣΕΛ. Στις μελέτες αυτές τα διφωσφονικά οδήγησαν σε αύξηση της οστικής πυκνότητας στην ΟΜΣΣ και στο ισχίο και σε μείωση των σπονδυλικών καταγμάτων [501,545-548]. Επιπρόσθετα, έχουν δημοσιευθεί δύο μελέτες αποκλειστικά με ασθενείς με ΣΕΛ. Στη μία από αυτές, η αλενδρονάτη αύξησε την οστική πυκνότητα στο ισχίο και στην ΟΜΣΣ σε ασθενείς με ΣΕΛ που λάμβαναν κορτικοστεροειδή [544]. Στη δεύτερη, η ιβανδρονάτη βελτίωσε όχι μόνο την οστική πυκνότητα, αλλά και τη μικροαρχιτεκτονική του οστού σε ασθενείς με ΣΕΛ υπό κορτικοστεροειδή [549].

Η τεριπαρατίδη είναι το δραστικό αμινοτελικό τμήμα της παραθορμόνης και δρα διεγείροντας τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και μειώνοντας την απόπτωσή τους. Μελέτες σε ασθενείς που λάμβαναν κορτικοστεροειδή, οι οποίες συμπεριλάμβαναν και ομάδα ασθενών με ΣΕΛ, έχουν δείξει την ανωτερότητα της τεριπαρατίδης σε σχέση με τα διφωσφονικά αλενδρονάτη και ρισενδρονάτη όσον αφορά την αύξηση της οστικής πυκνότητας στο ισχίο και την ΟΜΣΣ, τη βελτίωση της μικροαρχιτεκτονικής του οστού και τη μείωση των σπονδυλικών καταγμάτων [550-552].

Η δενοσουμάμπη είναι μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του RANKL και έτσι μειώνει τη λειτουργικότητα και την επιβίωση των οστεοκλαστών. Σε αντίθεση με τα διφωσφονικά και την τεριπαρατίδη, δεν έχει επίσημη ένδειξη στην οστεοπόρωση από κορτικοστεροειδή [543]. Ωστόσο, πρόσφατη μελέτη έδειξε την ανωτερότητα της δενοσουμάμπης σε σχέση με τα διφωσφονικά από του στόματος σε ασθενείς με ΣΕΛ και ΡΑ, που λάμβαναν κορτικοστεροειδή σε χρόνια βάση και στους οποίους η δενοσουμάμπη αύξησε την οστική πυκνότητα στην ΟΜΣΣ σημαντικά περισσότερο από τα διφωσφονικά [553].

Η ραλοξιφαίνη είναι εκλεκτικός τροποποιητής των οιστρογονικών υποδοχέων (selective estrogen receptor modulator, SERM) και χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Μελέτη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΣΕΛ που λάμβαναν κορτικοστεροειδή έδειξε ότι η ραλοξιφαίνη αυξάνει σημαντικά την οστική πυκνότητα στην ΟΜΣΣ, χωρίς να αυξάνει την ενεργότητα και τις εξάρσεις του ΣΕΛ. Από τη μελέτη είχαν αποκλειστεί οι ασθενείς με ιστορικό θρομβώσεων και με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, λόγω της αύξησης της συχνότητας των φλεβοθρομβώσεων από τη ραλοξιφαίνη. Στη μελέτη δεν παρατηρήθηκαν βέβαια περιστατικά φλεβοθρόμβωσης [554,555].

Συνοψίζοντας, η αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης στο ΣΕΛ περιλαμβάνει τροποποίηση του τρόπου ζωής, ανοσοκατασταλτική αγωγή για τη μείωση των κορτικοστεροειδών, επαρκή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D και φαρμακευτική αγωγή. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι τα διφωσφονικά, η τεριπαρατίδη, η δενοσουμάμπη, ενώ για τη ραλοξιφαίνη υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα.

6.3 Οστεονέκρωση στον ΣΕΛ

Η οστεονέκρωση είναι μία νόσος που χαρακτηρίζεται από το θάνατο των κυττάρων του οστού ως αποτέλεσμα της διαταραχής της αιμάτωσης του και μπορεί να οδηγήσει σε καθίζηση του οστού και αρθρική βλάβη. Η οστεονέκρωση μπορεί να είναι τραυματικής αιτιολογίας, να είναι ιδιοπαθής ή να οφείλεται στη λήψη κορτικοστεροειδών, στην υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, στην εγκυμοσύνη ή σε μία σειρά παθήσεων όπως ο ΣΕΛ, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, οι αγγειίτιδες, η δρεπανοκυτταρική αναιμία, η θρομβοφιλία, η παγκρεατίτιδα [556].

Στους ασθενείς με ΣΕΛ ο επιπολασμός της οστεονέκρωσης είναι αυξημένος και σύμφωνα με διαφορετικές μελέτες είναι 4-12% [557-560]. Η πιο συχνή εντόπιση της οστεονέκρωσης στο ΣΕΛ είναι η κεφαλή του μηριαίου, ακολουθούμενη από το γόνατο, ενώ συχνή είναι η αμφοτερόπλευρη προσβολή αυτών των θέσεων [560]. Άλλες θέσεις που εμφανίζεται η οστεονέκρωση στο ΣΕΛ είναι οι ώμοι [561], οι ποδοκνημικές [562], οι πηχεοκαρπικές [563] και πιο σπάνια τα οστά του άκρου ποδός [564,565] και οι σπόνδυλοι [566]. Επιπλέον, η οστεονέκρωση στο ΣΕΛ μπορεί να είναι πολυεστιακή και να προσβάλλει πολλαπλές θέσεις [567].

6.3.1 Παθογένεια της οστεονέκρωσης στο ΣΕΛ

Κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της οστεονέκρωσης παίζει η διαταραχή της αιμάτωσης του οστού, με αποτέλεσμα το θάνατο των οστεοκυττάρων, τη διακοπή της οστικής ανακατασκευής, την καθίζηση του οστού, την απώλεια της γεωμετρίας του και τέλος, στην περίπτωση των επιφύσεων, την ανάπτυξη δευτεροπαθούς οστεοαρθρίτιδας και την πρόκληση μη αναστρέψιμης βλάβης της άρθρωσης [556]. Στη συνέχεια, θα αναλυθούν οι παθογενετικοί μηχανισμοί που συμμετέχουν στη μείωση της αιμάτωσης του οστού και στην εμφάνιση οστεονέκρωσης στο ΣΕΛ.

Βασικός παράγοντας στην παθογένεια της οστεονέκρωσης στο ΣΕΛ είναι η **λήψη κορτικοστεροειδών**. Τα κορτικοστεροειδή αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης οστεονέκρωσης στους ασθενείς με ΣΕΛ. Μάλιστα, όσο μεγαλύτερη είναι η δόση των κορτικοστεροειδών - είτε η ημερήσια είτε η αθροιστική - τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος να εμφανίσουν οι ασθενείς οστεονέκρωση [560,568,569]. Δύο μηχανισμοί έχουν προταθεί για την παθογένεια της οστεονέκρωσης από κορτικοστεροειδή. Πρώτον, τα κορτικοστεροειδή οδηγούν σε αύξηση του αριθμού και του μεγέθους των λιποκυττάρων στο μυελό των οστών, με αποτέλεσμα αύξηση της πίεσης στο μυελό των οστών, συμπίεση των αγγείων, μείωση της άρδευσης του οστού, ισχαιμία και νέκρωση [570]. Δεύτερον, τα κορτικοστεροειδή προκαλούν στο φλεβικό σύστημα του οστού βλάβη του ενδοθηλίου και μεταπλασία των λείων μυϊκών κυττάρων σε αφρώδη κύτταρα, με αποτέλεσμα φλεβική στάση, αύξηση της ενδοοστικής πίεσης, μείωση της άρδευσης και ισχαιμία [571].

Εκτός από τη λήψη κορτικοστεροειδών, η ίδια η νόσος του ΣΕΛ προκαλεί οστεονέκρωση. Αυτό φαίνεται από τη μεγαλύτερη επίπτωση οστεονέκρωσης σε ασθενείς με ΣΕΛ σε σχέση με ασθενείς με άλλα νοσήματα οι οποίοι λαμβάνουν ίδιες δόσεις κορτικοστεροειδών [569]. Το δευτεροπαθές **αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο** που παρατηρείται σε πολλούς ασθενείς με ΣΕΛ αποτελεί έναν από τους παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο οστεονέκρωσης. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, αντιπηκτικό του λύκου) οδηγούν σε υπερπηκτικότητα του αίματος, με αποτέλεσμα θρόμβωση του φλεβικού δικτύου των οστών, αύξηση της ενδοοστικής πίεσης, μείωση της άρδευσης και ισχαιμία [572]. Έτσι, μελέτες έχουν δείξει σημαντικά αυξημένο επιπολασμό αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων σε ασθενείς με ΣΕΛ και οστεονέκρωση σε σχέση με ασθενείς με ΣΕΛ χωρίς οστεονέκρωση [557,573], καθώς και συσχέτιση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων με την εμφάνιση οστεονέκρωσης στο ΣΕΛ [558,574]. Ωστόσο, άλλες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν τα ευρήματα αυτά [559,575]. Από την άλλη, μελέτη έδειξε ότι το 80% των ασθενών με ΣΕΛ και οστεονέκρωση έχει τουλάχιστον μία εργαστηριακή διαταραχή που οδηγεί σε υπερπηκτικότητα (αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, έλλειψη αντιθρομβίνης, έλλειψη πρωτεΐνης C, έλλειψη πρωτεΐνης S, διαταραχές της ινωδόλυσης) [576]. Επίσης, υπάρχουν αναφορές περιστατικών με ΣΕΛ και αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα που εμφάνισαν οστεονέκρωση χωρίς να λαμβάνουν κορτικοστεροειδή [572,577], καθώς και αναφορές περιστατικών με πρωτοπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο που παρουσίασαν οστεονέκρωση [578,579].

Στην παθογένεια της οστεονέκρωσης στο ΣΕΛ έχει επίσης προταθεί ότι συμμετέχει η **αγγειίτιδα** και το **φαινόμενο Raynaud** που παρουσιάζουν πολλοί ασθενείς, μέσω της διαταραχής της μικροκυκλοφορίας. Έτσι, μελέτες έχουν δείξει μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αγγειίτιδας σε ασθενείς με ΣΕΛ και οστεονέκρωση σε σχέση με ασθενείς με ΣΕΛ χωρίς οστεονέκρωση, καθώς και συσχέτιση της εμφάνισης αγγειίτιδας με την εμφάνιση οστεονέκρωσης σε ασθενείς με ΣΕΛ [560,564,574,580-583]. Από την άλλη, για το φαινόμενο Raynaud τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα. Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η παρουσία του φαινομένου Raynaud αυξάνει τον κίνδυνο για την εμφάνιση οστεονέκρωσης σε ασθενείς με ΣΕΛ [560,570,584,585], αλλά και μελέτες που δεν έχουν διαπιστώσει τέτοια συσχέτιση [581,586,587].

Εκτός από την αγγειίτιδα και το φαινόμενο Raynaud, άλλες εκδηλώσεις του ΣΕΛ που έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση οστεονέκρωσης είναι η πλευρίτιδα, η αρθρίτιδα, οι στοματικές άφθες, η λεμφαδενοπάθεια, η νεφρική νόσος, η προσβολή του γαστρεντερικού, η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, η περιφερική νευροπάθεια και το σύνδρομο Sjögren's [560,582,588]. Σε αντίθεση με την αγγειίτιδα και το φαινόμενο Raynaud που συνοδεύονται από διαταραχή της αιματικής κυκλοφορίας, δε διαφαίνεται κάποιος παθογενετικός μηχανισμός που να συνδέει τις παραπάνω εκδηλώσεις με την οστεονέκρωση. Πιθανώς οι εκδηλώσεις αυτές είναι αποτέλεσμα αυξημένης ενεργότητας του ΣΕΛ, η οποία αυξάνει και τον κίνδυνο οστεονέκρωσης.

Τέλος, εκτός από τα κορτικοστεροειδή, **κυτταροτοξικά φάρμακα** που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ΣΕΛ (κυκλοφωσφαμίδη, αζαθειοπρίνη) έχουν ενοχοποιηθεί για την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης οστεονέκρωσης [560,582,587,588], πιθανώς λόγω πρόκλησης βλάβης στο ενδοθήλιο των αγγείων. Από την άλλη, η υδροξυχλωροκίνη μειώνει τον κίνδυνο οστεονέκρωσης στο ΣΕΛ, πιθανώς λόγω των αντιφλεγμονωδών, αντιθρομβωτικών και αντιαιμοπεταλιακών ιδιοτήτων της [587].

Συνοψίζοντας, στην παθογένεια της οστεονέκρωσης στο ΣΕΛ εμπλέκονται τόσο παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της ίδιας της νόσου του ΣΕΛ όσο και ουσίες που χορηγούνται στους ασθενείς για την αντιμετώπιση της νόσου. Έτσι, η λήψη κορτικοστεροειδών, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, η αγγειίτιδα, το φαινόμενο Raynaud και η λήψη κυτταροτοξικών φαρμάκων μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση της αιμάτωσης του οστού στο ΣΕΛ και εμφάνιση οστεονέκρωσης.

6.3.2 Διάγνωση και αντιμετώπιση της οστεονέκρωσης στον ΣΕΛ

Η **διάγνωση** της οστεονέκρωσης στο ΣΕΛ είναι η ίδια όπως και για τις υπόλοιπες μορφές οστεονέκρωσης. Συνοπτικά, η υποψία οστεονέκρωσης τίθεται κλινικά (άλγος φόρτισης ή ηρεμίας, μειωμένο εύρος κίνησης, παρουσία παραγόντων κινδύνου όπως τα κορτικοστεροειδή) και επιβεβαιώνεται με απεικονιστικές εξετάσεις (απλή ακτινογραφία, μαγνητική τομογραφία, σπινθηρογράφημα οστών). Η

Πίν. 6-1. Ταξινόμηση κατά Ficat της οστεονέκρωσης της κεφαλής του μηριαίου. *(Τροποποιημένος από Ficat, 1985) [592].*

Στάδιο I	Απλή ακτινογραφία: Αρνητική
Στάδιο II	Απλή ακτινογραφία: Σκλήρυνση, μείωση επιμετάλλωσης διάχυτη ή εστιακή (κύστεις) στο υποχόνδριο οστό
Στάδιο III	Απλή ακτινογραφία: Σημείο του μισοφέγγαρου (λόγω καθίζησης του υποχόνδριου οστού), επιπέδωση της κεφαλής του μηριαίου, διάσπαση του περιγράμματός της
Στάδιο IV	Απλή ακτινογραφία: Επιπεδωμένο περίγραμμα ή πλήρης καθίζηση της κεφαλής του μηριαίου, μείωση μεσάρθριου διαστήματος, οστεόφυτα (δευτεροπαθής οστεοαρθρίτιδα)

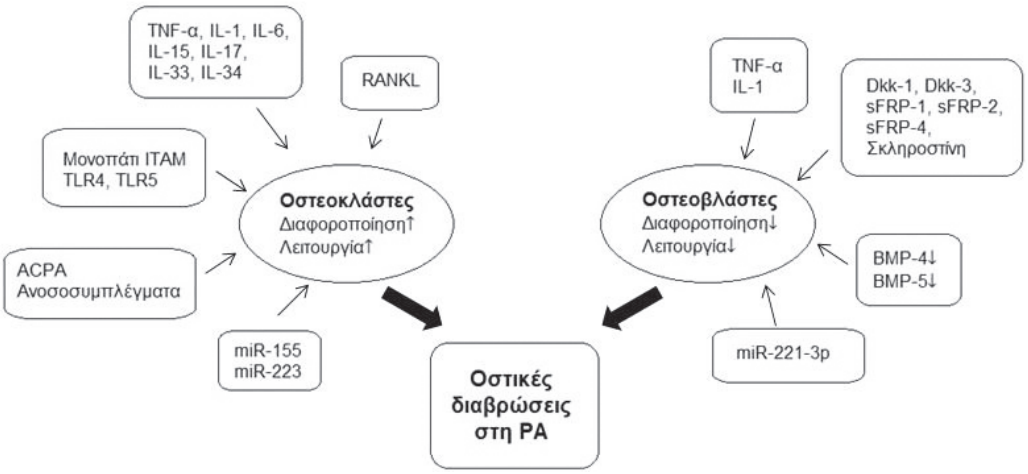
πρώτη εξέταση που διενεργείται είναι η απλή ακτινογραφία (δύο λήψεις) [589]. Ωστόσο, στα πρώιμα στάδια της οστεονέκρωσης, η απλή ακτινογραφία είναι χωρίς παθολογικά ευρήματα και απαιτείται η διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας. Η μαγνητική τομογραφία είναι η εξέταση εκλογής για την ανίχνευση οστεονέκρωσης από τα πρώιμα στάδια, καθώς έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα [590]. Από την άλλη, το σπινθηρογράφημα οστών με τεχνήτιο 99 έχει χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα, ιδίως στα πρώιμα στάδια της οστεονέκρωσης [591]. Οι απεικονιστικές εξετάσεις είναι απαραίτητες και για τη σταδιοποίηση της νόσου. Για την οστεονέκρωση της κεφαλής του μηριαίου υπάρχουν πολλά συστήματα σταδιοποίησης, από τα οποία πιο διαδεδομένα είναι τα συστήματα ταξινόμησης κατά Ficat[592] (πίνακας 6-1) και κατά ARCO (Association Research Circulation Osseous) [593].

Σε γενικές γραμμές, η **αντιμετώπιση** της οστεονέκρωσης στο ΣΕΛ δε διαφέρει ιδιαίτερα από τις υπόλοιπες μορφές οστεονέκρωσης. Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με μικρής έκτασης βλάβη σε μη φορτιζόμενη περιοχή, η αντιμετώπιση είναι συντηρητική, εφόσον η ύφεση της βλάβης είναι πολύ πιθανή. Η συντηρητική αντιμετώπιση περιλαμβάνει την ανάπαυση και αποφόρτιση του πάσχοντος σκέλους, τη χορήγηση διφωσφονικών και την παρακολούθηση του ασθενούς [589]. Σε περίπτωση που η οστεονέκρωση οφείλεται σε αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, χορηγείται αντιπηκτική αγωγή στον ασθενή [567,572,578]. Εξάλλου, σε ασθενείς με ΣΕΛ και αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, οι οποίοι έχουν παρουσιάσει αρτηριακή ή φλεβική θρόμβωση, απαιτείται η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής τόσο για την πρόληψη νέων θρομβώσεων όσο και για την πρόληψη οστεονέκρωσης [572]. Όσον αφορά την πρόληψη της οστεονέκρωσης από κορτικοστεροειδή στους ασθενείς με ΣΕΛ, είναι απαραίτητη η λελογισμένη χρήση των κορτικοστεροειδών και η προσπάθεια ελέγχου της νόσου με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα [594].

Σε ασθενείς με οστεονέκρωση με βλάβη η οποία είναι συμπτωματική ή μεγάλης έκτασης, η συντηρητική θεραπεία δεν είναι αρκετή, καθώς η βλάβη είναι απίθανο να υφεθεί μόνη της. Στους ασθενείς αυτούς η αντιμετώπιση εξαρτάται από το αν έχει επέλθει ή όχι καθίζηση του υποχόνδριου οστού. Εάν δεν έχει επέλθει ακόμα καθίζηση (στάδια Ficat I και II), ενδείκνυνται οι χειρουργικές επεμβάσεις διάσωσης της άρθρωσης: η αποσυμπίεση μέσω τρυπανισμών, το μόσχευμα αγγειούμενου οστού και οι οστεοτομίες. Σκοπός αυτών των επεμβάσεων είναι η πρόληψη της καθίζησης του οστού μέσω της μείωσης της ενδοοστικής πίεσης, της αύξησης της άρδευσης του νεκρωτικού οστού, της δομικής υποστήριξής του και της μείωσης της φόρτισης των νεκρωτικών περιοχών. Επιπρόσθετα, έχουν αναφερθεί καλά αποτελέσματα με την εφαρμογή μη επεμβατικών τεχνικών, όπως η υπερβαρική οξυγονοθεραπεία, η θεραπεία με ηχητικά κύματα υψηλής έντασης και η θεραπεία με ηλεκτρομαγνητικούς παλμούς, αν και οι τεχνικές αυτές δεν εφαρμόζονται ευρέως. Τέλος, στους ασθενείς με καθίζηση του υποχόνδριου οστού (στάδια Ficat III και IV) η εξέλιξη σε δευτεροπαθή οστεοαρθρίτιδα είναι σχεδόν αναπόφευκτη και οι χειρουργικές επέμβασεις διάσωσης της άρθρωσης έχουν υψηλά ποσοστά αποτυχίας. Σε αυτές τις περιπτώσεις διενεργείται ολική αρθροπλαστική, η οποία τα τελευταία χρόνια έχει για τους ασθενείς με οστεονέκρωση παρόμοια ποσοστά επιτυχίας με το γενικό πληθυσμό. Εξάλλου, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι τα αποτελέσματα της ολικής αρθροπλαστικής ισχίου μετά από οστεονέκρωση είναι το ίδιο καλά τόσο για τους ασθενείς με ΣΕΛ όσο και για τους ασθενείς χωρίς ΣΕΛ [595].

6.4 Σύνοψη - Συμπεράσματα

Ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ) προσβάλλει πολλές φορές τα οστά, προκαλώντας οστεοπόρωση, οστεονέκρωση και πιο σπάνια, οστικές διαβρώσεις. Σε αντίθεση με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), ο ΣΕΛ σπάνια προκαλεί το σχηματισμό οστικών διαβρώσεων. Μπορεί να προκαλέσει παραμορφωτική αρθρίτιδα (αρθροπάθεια Jaccoud), αλλά οι παραμορφώσεις και τα υπεξαρθρήματα προκαλούνται από τη χαλαρότητα των συνδέσμων και των τενόντων λόγω αρθρικής φλεγμονής. Ο φλεγμαίνων αρθρικός υμένας στο ΣΕΛ παράγει τις ιντερφερόνες IFN-α και IFN-β, οι οποίες αναστέλλουν την οστεοκλαστογένεση, και αυτός είναι ο λόγος που ο φλεγμαίνων υμένας δε διαβρώνει το οστό στο ΣΕΛ. Οι οστικές διαβρώσεις δίκην αγκίστρου που παρατηρούνται στην αρθροπάθεια Jaccoud αποδίδονται στην επίδραση που



Εικ. 7-1. Παθογένεση των εστιακών οστικών διαβρώσεων στη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

έχουν στην οστική ανακατασκευή οι δυνάμεις τάσης στις ενθεσιακές θέσεις πρόσφυσης των τενόντων και των συνδέσμων στο οστό. Σπάνια μόνο παρατηρούνται εστιακές οστικές διαβρώσεις του τύπου της ΡΑ και αυτές θεωρείται ότι οφείλονται σε συνύπαρξη ΣΕΛ και ΡΑ στον ίδιο ασθενή.

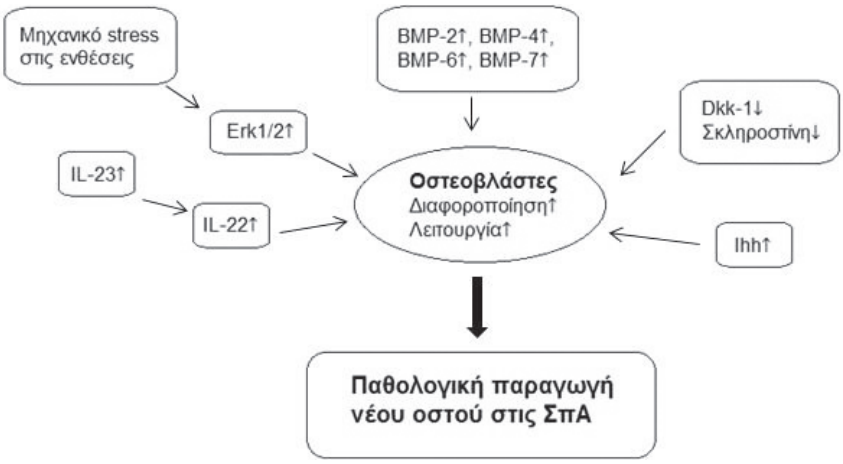
Οι ασθενείς με ΣΕΛ παρουσιάζουν επίσης συστηματική οστική απώλεια και αυξημένο κίνδυνο για οστεοπόρωση και οστεοπορωτικά κατάγματα. Στην παθογένεια της οστεοπόρωσης στο ΣΕΛ συμμετέχουν η συστηματική φλεγμονή και οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες, η μείωση της νεφρικής λειτουργίας, τα μειωμένα επίπεδα της βιταμίνης D και η χορήγηση φαρμάκων όπως τα κορτικοστεροειδή. Οι παράγοντες αυτοί δρουν ανασταλτικά στους οστεοβλάστες και ευοδωτικά στις οστεοκλάστες, με αποτέλεσμα τη συστηματική οστική απώλεια. Η αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης στο ΣΕΛ απαιτεί τροποποίηση του τρόπου ζωής, προσπάθεια για μείωση των κορτικοστεροειδών, επαρκή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D και φαρμακευτική αγωγή. Τα φάρμακα που χορηγούνται στην οστεοπόρωση στο ΣΕΛ είναι τα διφωσφονικά, η τεριπαρατίδη και η δενοσουμάμπη.

Τέλος, ο ΣΕΛ μπορεί να προκαλέσει οστεονέκρωση, συνηθέστερα στην κεφαλή του μηριαίου, πολλές φορές αμφοτερόπλευρα, αλλά και στα γόνατα, τους ώμους και άλλες θέσεις. Στην παθογένεια της οστεονέκρωσης στο ΣΕΛ συμμετέχουν τόσο παράγοντες της νόσου, όπως το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, η αγγειίτιδα και το φαινόμενο Raynaud, όσο και παράγοντες που χορηγούνται για την αντιμετώπιση της νόσου, όπως τα κορτικοστεροειδή και τα κυτταροτοξικά φάρμακα. Οι παράγοντες αυτοί προκαλούν με διαφορετικούς μηχανισμούς τη μείωση της αιμάτωσης του οστού, με αποτέλεσμα το θάνατο των κυττάρων του οστού και την εμφάνιση οστεονέκρωσης. Η διάγνωση και η αντιμετώπιση της οστεονέκρωσης στο ΣΕΛ δε διαφέρει ουσιαστικά από τις υπόλοιπες μορφές οστεονέκρωσης. Ωστόσο, η παρουσία αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου απαιτεί τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής, ενώ σε ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή είναι απαραίτητο να γίνεται προσπάθεια μείωσης ή διακοπής τους μέσω χορήγησης άλλων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.

7. Συμπεράσματα

Οι φλεγμονώδεις αρθρίτιδες προσβάλλουν τα οστά με διαφορετικούς τρόπους. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) προκαλεί τη δημιουργία εστιακών οστικών διαβρώσεων και περιαρθρικής οστικής απώλειας στις προσβληθείσες αρθρώσεις, με αποτέλεσμα την αρθρική βλάβη. Αντίθετα, οι σπονδυλαρθρίτιδες (ΣπΑ) χαρακτηρίζονται περισσότερο από την παθολογική παραγωγή νέου οστού και λιγότερο από τη δημιουργία οστικών διαβρώσεων. Η παθολογική παραγωγή νέου οστού στις ΣπΑ οδηγεί στο σχηματισμό των συνδεσμοφύτων, των ενθεσοφύτων και των οστεοφύτων και σε προχωρημένες περιπτώσεις, στη συνένωση των σπονδύλων και στην αγκύλωση της σπονδυλικής στήλης. Όσον αφορά το συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ), μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση οστεονέκρωσης σε διάφορες θέσεις, ενώ σπάνια προκαλεί οστικές διαβρώσεις στις αρθρώσεις που προσβάλλει. Από την άλλη, κοινό χαρακτηριστικό των τριών φλεγμονωδών αρθρίτιδων (ΡΑ, ΣπΑ και ΣΕΛ) είναι η συστηματική οστική απώλεια, με αποτέλεσμα την εμφάνιση οστεοπόρωσης και την αύξηση του καταγματικού κινδύνου.

Η διαφορετική προσβολή του οστού από καθεμία από τις φλεγμονώδεις αρθρίτιδες οφείλεται στη διαφορετική επίδραση που έχει η καθεμία από αυτές στη λειτουργία των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών. Στη ΡΑ, η διαφοροποίηση και η λειτουργία των οστεοκλαστών διεγείρεται από την αυξημένη έκφραση RANKL και κυτοκινών από το φλεγμαίνοντα αρθρικό υμένα, τη διαταραχή σηματοδοτικών μονο-



Εικ. 7-2. Παθογένεση της παθολογικής παραγωγής νέου οστού στις σπονδυλαρθρίτιδες.

πατιών της φυσικής ανοσίας στα πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών, τα κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα και τη διαταραχή της έκφρασης των microRNAs από τον αρθρικό υμένα, ενώ η διαφοροποίηση και η λειτουργία των οστεοβλαστών αναστέλλεται από την αυξημένη παραγωγή κυτοκινών και ανταγωνιστών του μονοπατιού Wnt από το φλεγμαίνοντα αρθρικό υμένα και τη μειωμένη παραγωγή των BMP. Αποτέλεσμα των διαταραχών αυτών είναι η δημιουργία εστιακών οστικών διαβρώσεων και περιαρθρικής οστικής απώλειας στις αρθρώσεις που προσβάλλει η ΡΑ (Εικόνα 7-1). Από την άλλη, στις ΣπΑ, η αυξημένη παραγωγή των BMPs από τις φλεγμαίνουσες ενθέσεις, η μειωμένη παραγωγή των ανταγωνιστών του μονοπατιού Wnt, η ενεργοποίηση του μονοπατιού Hedgehog, ο άξονας των κυτοκινών IL-23/IL-17/IL-22 και το μηχανικό stress στις ενθέσεις διεγείρουν τη διαφοροποίηση και τη λειτουργία των οστεοβλαστών, με αποτέλεσμα την παθολογική παραγωγή νέου οστού (Εικόνα 7-2). Όσον αφορά το ΣΕΛ, η αυξημένη έκφραση των IFN-α και IFN-β από το φλεγμαίνοντα αρθρικό υμένα δρα ανασταλτικά στις οστεοκλάστες, με αποτέλεσμα οι οστικές διαβρώσεις στις προσβληθείσες αρθρώσεις να είναι σπάνιες. Από την άλλη, η συστηματική φλεγμονή και η αυξημένη παραγωγή κυτοκινών και του παράγοντα RANKL είναι κοινά χαρακτηριστικά των τριών φλεγμονωδών αρθρίτιδων και σε συνέργεια με παράγοντες μοναδικούς για την κάθε νόσο, οδηγούν στην εμφάνιση συστηματικής οστικής απώλειας και οστεοπόρωσης.

Η αντιμετώπιση των διαφόρων μορφών της προσβολής του οστού στις φλεγμονώδεις αρθρίτιδες έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς η προσβολή του οστού αυξάνει τη βαρύτητα της νόσου των ασθενών, μειώνει τη λειτουργική τους ικανότητα και σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση. Μέχρι πρόσφατα, η έρευνα είχε επικεντρωθεί στη διερεύνηση της παθογένειας των φλεγμονωδών αρθρίτιδων και στην ανάπτυξη συμβατικών και βιολογικών τροποποιητικών της νόσου αντιρευματικών φαρμάκων, τα οποία καταπολεμούν τη φλεγμονή, μειώνουν τα συμπτώματα των ασθενών και αναστέλλουν την εξέλιξη της νόσου. Τα φάρμακα αυτά δρουν ευεργετικά στην προσβολή του οστού σε αυτά τα νοσήματα, αλλά υπάρχει περιθώριο για ακόμα μεγαλύτερο όφελος. Οι βιολογικοί παράγοντες σταματούν την εξέλιξη ή και οδηγούν σε μερική επιδιόρθωση των εστιακών οστικών διαβρώσεων στη ΡΑ, αλλά δεν επιτυγχάνουν την πλήρη επούλωσή τους. Επίσης, επιβραδύνουν την παθολογική παραγωγή νέου οστού και την ακτινολογική εξέλιξη στις ΣπΑ, αλλά δεν τη σταματούν εντελώς.

Η στροφή της έρευνας τα τελευταία χρόνια προς τη διαλεύκανση της παθογένεσης των διαφόρων μορφών της προσβολής του οστού στις φλεγμονώδεις αρθρίτιδες έχει προσφέρει νέους θεραπευτικούς στόχους. Έτσι, σε ζωικά μοντέλα ΡΑ έχει δειχθεί η ευεργετική επίδραση που έχουν στις εστιακές οστικές διαβρώσεις η αναστολή των υποδοχέων τύπου Toll TLR4 και TLR5, η σιαλυλίωση των ανοσοσυμπλεγμάτων, ο ανταγωνισμός των microRNAs που επάγουν την οστεοκλαστογένεση, η χορήγηση microRNAs που αναστέλλουν την οστεοκλαστογένεση, καθώς και ο ανταγωνισμός του Dkk-1 και της σκληροστίνης. Επιπρόσθετα, σε ζωικά μοντέλα ΣπΑ η αναστολή των BMPs, του μονοπατιού Hedgehog και του μονοπατιού των κινασών Erk1/2 δρα ανασταλτικά στην παθολογική παραγωγή νέου οστού. Υπάρχουν επομένως δυνατότητες ανάπτυξης νέων φαρμάκων, τα οποία θα δρουν απευθείας στα σηματοδοτικά μονοπάτια που επηρεάζουν τη διαφοροποίηση και τη λειτουργία των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών στις φλεγμονώδεις αρθρίτιδες και θα μπορούν να αξιοποιηθούν στην αντιμετώπιση της προσβολής του οστού, με σκοπό τη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών.

Βιβλιογραφία

1. Pisetsky DS, Ward MM. (2012). Advances in the treatment of inflammatory arthritis. Best practice & research Clinical rheumatology. 26(2):251-61.
2. Cottrell E, Welsh V, Mallen C. (2012). Inflammatory arthritis: case review and primary care perspectives. Clinical rheumatology. 31(4):739-44.
3. Hahn BH. (2015). Systematic Lupus Erythematosus. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson L, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed: McGraw-Hill Education; p. 2124-34.
4. Shah A, Clair W. (2015). Rheumatoid Arthritis. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson L, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed: McGraw-Hill Education; p. 2136-49.
5. Taurog J, Carter J. (2015). The Spondyloarthritides. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson L, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed: McGraw-Hill Education; p. 2169-79.
6. Francois RJ, Gardner DL, Degrave EJ, Bywaters EG. (2000). Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis. Arthritis and rheumatism. 43(9):2011-24.
7. Gravallese EM, Harada Y, Wang JT, Gorn AH, Thornhill TS, Goldring SR. (1998). Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. The American journal of pathology. 152(4):943-51.
8. Tang Y, Xie H, Chen J, Geng L, Chen H, Li X, Hou Y, Lu L, Shi S, Zeng X, Sun L. (2013). Activated NF-kappaB in bone marrow mesenchymal stem cells from systemic lupus erythematosus patients inhibits osteogenic differentiation through downregulating Smad signaling. Stem cells and development. 22(4):668-78.
9. Walsh NC, Reinwald S, Manning CA, Condon KW, Iwata K, Burr DB, Gravallese EM. (2009). Osteoblast function is compromised at sites of focal bone erosion in inflammatory arthritis. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 24(9):1572-85.
10. Goldring SR. (2013). Osteoimmunology and bone homeostasis: relevance to spondyloarthritis. Current rheumatology reports. 15(7):342.
11. Schett G. (2009). Bone formation versus bone resorption in ankylosing spondylitis. Advances in experimental medicine and biology. 649:114-21.
12. Briot K, Roux C. (2015). Inflammation, bone loss and fracture risk in spondyloarthritis. RMD open. 1(1):e000052.
13. Alarcon-Segovia D, Abud-Mendoza C, Diaz-Jouanen E, Iglesias A, De los Reyes V, Hernandez-Ortiz J. (1988). Deforming arthropathy of the hands in systemic lupus erythematosus. The Journal of rheumatology. 15(1):65-9.
14. Bultink IE, Lems WF, Kostense PJ, Dijkmans BA, Voskuyl AE. (2005). Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis and rheumatism. 52(7):2044-50.
15. Oh SN, Jee WH, Cho SM, Kim SH, Kang HS, Ryu KN, Cho CS. (2004). Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus: MR imaging and scintigraphic evaluation. Clinical imaging. 28(4):305-9.
16. Dougados M, Baeten D. (2011). Spondyloarthritis. Lancet (London, England). 377(9783):2127-37.
17. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. (2010). Rheumatoid arthritis. Lancet (London, England). 376(9746):1094-108.
18. Dohn UM, Ejbjerg B, Boonen A, Hetland ML, Hansen MS, Knudsen LS, Hansen A, Madsen OR, Hasselquist M, Moller JM, Ostergaard M. (2011). No overall progression and occasional repair of erosions despite persistent inflammation in adalimumab-treated rheumatoid arthritis patients: results from a longitudinal comparative MRI, ultrasonography, CT and radiography study. Annals of the rheumatic diseases. 70(2):252-8.
19. Finzel S, Rech J, Schmidt S, Engelke K, Englbrecht M, Schett G. (2013). Interleukin-6 receptor blockade induces limited repair of bone erosions in rheumatoid arthritis: a micro CT study. Annals of the rheumatic diseases. 72(3):396-400.
20. Finzel S, Rech J, Schmidt S, Engelke K, Englbrecht M, Stach C, Schett G. (2011). Repair of bone erosions in rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor inhibitors is based on bone apposition at the base of the erosion. Annals of the rheumatic diseases. 70(9):1587-93.
21. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland AM, Vernon E, Ambs P, Fleischmann R. (2011). Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. Arthritis and rheumatism. 63(3):609-21.
22. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. (2014). Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. Annals of the rheumatic diseases. 73(4):710-5.
23. Haroon N, Inman RD, Learch TJ, Weisman MH, Lee M, Rahbar MH, Ward MM, Reveille JD, Gensler LS. (2013). The impact of tumor necrosis factor alpha inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. Arthritis and rheumatism. 65(10):2645-54.
24. Ρίζου Σ. (2013). Ο οστεοβλάστης. In: Λυρίτης Γ, editor. Μεταβολικά νοσήματα των οστών. 5 ed. Αθήνα: Hylonome Editions; p. 3-14.
25. Oreffo RO, Cooper C, Mason C, Clements M. (2005). Mesenchymal stem cells: lineage, plasticity, and skeletal therapeutic potential. Stem cell reviews. 1(2):169-78.
26. de Gorter D, ten Dijke P. (2013). Signal Transduction Cascades Controlling Osteoblast Differentiation. In: Rosen C, editor. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 8th ed. American Society for Bone and Mineral Research: John Wiley & Sons; p. 15-24.
27. Taipaleenmaki H, Bjerre Hokland L, Chen L, Kauppinen S, Kassem M. (2012). Mechanisms in endocrinology: micro-RNAs: targets for enhancing osteoblast differentiation and bone formation. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 166(3):359-71.
28. Titorencu I, Pruna V, Jinga VV, Simionescu M. (2014). Osteoblast ontogeny and implications for bone pathology: an overview. Cell and tissue research. 355(1):23-33.
29. Capulli M, Paone R, Rucci N. (2014). Osteoblast and osteocyte: games without frontiers. Archives of biochemistry and biophysics. 561:3-12.
30. Komori T, Yagi H, Nomura S, Yamaguchi A, Sasaki K, Deguchi K, Shimizu Y, Bronson RT, Gao YH, Inada M, Sato M, Okamoto R, Kitamura Y, Yoshiki S, Kishimoto T. (1997). Targeted disruption of Cbfa1 results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts. Cell. 89(5):755-64.
31. Otto F, Thornell AP, Crompton T, Denzel A, Gilmour KC, Rosewell IR, Stamp GW, Beddington RS, Mundlos S, Olsen BR, Selby PB, Owen MJ. (1997). Cbfa1, a candidate gene for cleidocranial dysplasia syndrome, is essential for osteoblast differentiation and bone development. Cell. 89(5):765-71.
32. Lee B, Thirunavukkarasu K, Zhou L, Pastore L, Baldini A, Hecht J, Geoffroy V, Ducy P, Karsenty G. (1997). Missense mutations abolishing DNA binding of the osteoblast-specific transcription factor OSF2/CBFA1 in cleidocranial dysplasia. Nature genetics. 16(3):307-10.
33. Mundlos S. (1999). Cleidocranial dysplasia: clinical and molecular genetics. Journal of medical genetics. 36(3):177-82.
34. Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G. (1997). Osf2/Cbfa1: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. Cell. 89(5):747-54.
35. Harada H, Tagashira S, Fujiwara M, Ogawa S, Katsumata T, Yamaguchi A, Komori T, Nakatsuka M. (1999). Cbfa1 isoforms exert functional differences in osteoblast differentiation. The Journal of biological chemistry. 274(11):6972-8.
36. Lee KS, Kim HJ, Li QL, Chi XZ, Ueta C, Komori T, Wozney JM, Kim EG, Choi JY, Ryoo HM, Bae SC. (2000). Runx2 is a common target of transforming growth factor beta1 and bone morphogenetic protein 2, and cooperation between Runx2 and Smad5 induces osteoblast-specific gene expression in the pluripotent mesenchymal precursor cell line C2C12. Molecular and cellular biology. 20(23):8783-92.
37. Kern B, Shen J, Starbuck M, Karsenty G. (2001). Cbfa1 contributes to the osteoblast-specific expression of type I collagen genes. The Journal of biological chemistry. 276(10):7101-7.
38. Zhao Z, Zhao M, Xiao G, Franceschi RT. (2005). Gene transfer of the Runx2 transcription factor enhances osteogenic activity of bone marrow stromal cells in vitro and in vivo. Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy. 12(2):247-53.
39. Lee JS, Lee JM, Im GI. (2011). Electroporation-mediated transfer of Runx2 and Osterix genes to enhance osteogenesis of adipose stem cells. Biomaterials. 32(3):760-8.
40. Kobayashi H, Gao Y, Ueta C, Yamaguchi A, Komori T. (2000). Multilineage differentiation of Cbfa1-deficient calvarial cells in vitro. Biochemical and biophysical research communications. 273(2):630-6.
41. Enomoto H, Furuichi T, Zanma A, Yamana K, Yoshida C, Sumitani S, Yamamoto H, Enomoto-Iwamoto M, Iwamoto M, Komori T. (2004). Runx2 deficiency in chondrocytes causes adipogenic changes in vitro. Journal of cell science. 117(Pt 3):417-25.
42. Liu W, Toyosawa S, Furuichi T, Kanatani N, Yoshida C, Liu Y, Himeno M, Narai S, Yamaguchi A, Komori T. (2001). Overexpression of Cbfa1 in osteoblasts inhibits osteoblast maturation and causes osteopenia with multiple fractures. The Journal of cell biology. 155(1):157-66.
43. Kanatani N, Fujita T, Fukuyama R, Liu W, Yoshida CA, Moriishi T, Yamana K, Miyazaki T, Toyosawa S, Komori T. (2006). Cbf beta regulates Runx2 function isoform-dependently in postnatal bone development. Developmental biology. 296(1):48-61.
44. Maruyama Z, Yoshida CA, Furuichi T, Amizuka N, Ito M, Fukuyama R, Miyazaki T, Kitaura H, Nakamura K, Fujita T, Kanatani N, Moriishi T, Yamana K, Liu W, Kawaguchi H, Nakamura K, Komori T. (2007). Runx2 determines bone maturity and turnover rate in postnatal bone development and is involved in bone loss in estrogen deficiency. Developmental dynamics : an official publication of the American Association of Anatomists. 236(7):1876-90.
45. Nakashima K, Zhou X, Kunkel G, Zhang Z, Deng JM, Behringer RR, de Crombrugghe B. (2002). The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is

required for osteoblast differentiation and bone formation. Cell. 108(1):17-29.
46. Tu Q, Valverde P, Li S, Zhang J, Yang P, Chen J. (2007). Osterix overexpression in mesenchymal stem cells stimulates healing of critical-sized defects in murine calvarial bone. Tissue engineering. 13(10):2431-40.
47. Wang B, Huang S, Pan L, Jia S. (2013). Enhancement of bone formation by genetically engineered human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells expressing osterix. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology. 116(4):e221-9.
48. Koga T, Matsui Y, Asagiri M, Kodama T, de Crombrugghe B, Nakashima K, Takayanagi H. (2005). NFAT and Osterix cooperatively regulate bone formation. Nature medicine. 11(8):880-5.
49. Tang W, Li Y, Osimiri L, Zhang C. (2011). Osteoblast-specific transcription factor Osterix (Osx) is an upstream regulator of Satb2 during bone formation. The Journal of biological chemistry. 286(38):32995-3002.
50. Clevers H. (2006). Wnt/beta-catenin signaling in development and disease. Cell. 127(3):469-80.
51. Huelsken J, Behrens J. (2002). The Wnt signalling pathway. Journal of cell science. 115(Pt 21):3977-8.
52. Hu H, Hilton MJ, Tu X, Yu K, Ornitz DM, Long F. (2005). Sequential roles of Hedgehog and Wnt signaling in osteoblast development. Development (Cambridge, England). 132(1):49-60.
53. Hill TP, Spater D, Taketo MM, Birchmeier W, Hartmann C. (2005). Canonical Wnt/beta-catenin signaling prevents osteoblasts from differentiating into chondrocytes. Developmental cell. 8(5):727-38.
54. Day TF, Guo X, Garrett-Beal L, Yang Y. (2005). Wnt/beta-catenin signaling in mesenchymal progenitors controls osteoblast and chondrocyte differentiation during vertebrate skeletogenesis. Developmental cell. 8(5):739-50.
55. Bennett CN, Longo KA, Wright WS, Suva LJ, Lane TF, Hankenson KD, MacDougald OA. (2005). Regulation of osteoblastogenesis and bone mass by Wnt10b. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 102(9):3324-9.
56. Holmen SL, Zylstra CR, Mukherjee A, Sigler RE, Faugere MC, Bouxsein ML, Deng L, Clemens TL, Williams BO. (2005). Essential role of beta-catenin in postnatal bone acquisition. The Journal of biological chemistry. 280(22):21162-8.
57. Kramer I, Halleux C, Keller H, Pegurri M, Gooi JH, Weber PB, Feng JQ, Bonewald LF, Kneissel M. (2010). Osteocyte Wnt/beta-catenin signaling is required for normal bone homeostasis. Molecular and cellular biology. 30(12):3071-85.
58. Gaur T, Lengner CJ, Hovhannisyan H, Bhat RA, Bodine PV, Komm BS, Javed A, van Wijnen AJ, Stein JL, Stein GS, Lian JB. (2005). Canonical WNT signaling promotes osteogenesis by directly stimulating Runx2 gene expression. The Journal of biological chemistry. 280(39):33132-40.
59. Chen D, Zhao M, Mundy GR. (2004). Bone morphogenetic proteins. Growth factors (Chur, Switzerland). 22(4):233-41.
60. Gazzerro E, Canalis E. (2006). Bone morphogenetic proteins and their antagonists. Reviews in endocrine & metabolic disorders. 7(1-2):51-65.
61. Chen G, Deng C, Li YP. (2012). TGF-beta and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. International journal of biological sciences. 8(2):272-88.
62. Bandyopadhyay A, Tsuji K, Cox K, Harfe BD, Rosen V, Tabin CJ. (2006). Genetic analysis of the roles of BMP2, BMP4, and BMP7 in limb patterning and skeletogenesis. PLoS genetics. 2(12):e216.
63. Yoon BS, Ovchinnikov DA, Yoshii I, Mishina Y, Behringer RR, Lyons KM. (2005). Bmpr1a and Bmpr1b have overlapping functions and are essential for chondrogenesis in vivo. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 102(14):5062-7.
64. Kawabata M, Imamura T, Miyazono K. (1998). Signal transduction by bone morphogenetic proteins. Cytokine & growth factor reviews. 9(1):49-61.
65. Phimphilai M, Zhao Z, Boules H, Roca H, Franceschi RT. (2006). BMP signaling is required for RUNX2-dependent induction of the osteoblast phenotype. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 21(4):637-46.
66. Javed A, Bae JS, Afzal F, Gutierrez S, Pratap J, Zaidi SK, Lou Y, van Wijnen AJ, Stein JL, Stein GS, Lian JB. (2008). Structural coupling of Smad and Runx2 for execution of the BMP2 osteogenic signal. The Journal of biological chemistry. 283(13):8412-22.
67. Javed A, Afzal F, Bae JS, Gutierrez S, Zaidi K, Pratap J, van Wijnen AJ, Stein JL, Stein GS, Lian JB. (2009). Specific residues of RUNX2 are obligatory for formation of BMP2-induced RUNX2-SMAD complex to promote osteoblast differentiation. Cells, tissues, organs. 189(1-4):133-7.
68. Celil AB, Campbell PG. (2005). BMP-2 and insulin-like growth factor-I mediate Osterix (Osx) expression in human mesenchymal stem cells via the MAPK and protein kinase D signaling pathways. The Journal of biological chemistry. 280(36):31353-9.
69. Pereira RC, Rydziel S, Canalis E. (2000). Bone morphogenetic protein-4 regulates its own expression in cultured osteoblasts. Journal of cellular physiology. 182(2):239-46.
70. Bartel DP. (2004). MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell. 116(2):281-97.
71. Chen X, Liang H, Zhang J, Zen K, Zhang CY. (2012). Horizontal transfer of microRNAs: molecular mechanisms and clinical applications. Protein & cell. 3(1):28-37.
72. Chen X, Liang H, Zhang J, Zen K, Zhang CY. (2012). Secreted microRNAs: a new form of intercellular communication. Trends in cell biology. 22(3):125-32.
73. Miao CG, Yang YY, He X, Xu T, Huang C, Huang Y, Zhang L, Lv XW, Jin Y, Li J. (2013). New advances of microRNAs in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, with a focus on the crosstalk between DNA methylation and the microRNA machinery. Cellular signalling. 25(5):1118-25.
74. Jing D, Hao J, Shen Y, Tang G, Li ML, Huang SH, Zhao ZH. (2015). The role of microRNAs in bone remodeling. International journal of oral science. 7(3):131-43.
75. Zhang J, Tu Q, Bonewald LF, He X, Stein G, Lian J, Chen J. (2011). Effects of miR-335-5p in modulating osteogenic differentiation by specifically downregulating Wnt antagonist DKK1. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 26(8):1953-63.
76. Hassan MQ, Maeda Y, Taipaleenmaki H, Zhang W, Jafferji M, Gordon JA, Li Z, Croce CM, van Wijnen AJ, Stein JL, Stein GS, Lian JB. (2012). miR-218 directs a Wnt signaling circuit to promote differentiation of osteoblasts and osteomimicry of metastatic cancer cells. The Journal of biological chemistry. 287(50):42084-92.
77. Zhang WB, Zhong WJ, Wang L. (2014). A signal-amplification circuit between miR-218 and Wnt/beta-catenin signal promotes human adipose tissue-derived stem cells osteogenic differentiation. Bone. 58:59-66.
78. Kapinas K, Kessler C, Ricks T, Gronowicz G, Delany AM. (2010). miR-29 modulates Wnt signaling in human osteoblasts through a positive feedback loop. The Journal of biological chemistry. 285(33):25221-31.
79. Zhang Y, Xie RL, Croce CM, Stein JL, Lian JB, van Wijnen AJ, Stein GS. (2011). A program of microRNAs controls osteogenic lineage progression by targeting transcription factor Runx2. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 108(24):9863-8.
80. Jia J, Tian Q, Ling S, Liu Y, Yang S, Shao Z. (2013). miR-145 suppresses osteogenic differentiation by targeting Sp7. FEBS letters. 587(18):3027-31.
81. Li E, Zhang J, Yuan T, Ma B. (2014). MiR-143 suppresses osteogenic differentiation by targeting Osterix. Molecular and cellular biochemistry. 390(1-2):69-74.
82. Shi K, Lu J, Zhao Y, Wang L, Li J, Qi B, Li H, Ma C. (2013). MicroRNA-214 suppresses osteogenic differentiation of C2C12 myoblast cells by targeting Osterix. Bone. 55(2):487-94.
83. Yang L, Cheng P, Chen C, He HB, Xie GQ, Zhou HD, Xie H, Wu XP, Luo XH. (2012). miR-93/Sp7 function loop mediates osteoblast mineralization. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 27(7):1598-606.
84. Zhang JF, Fu WM, He ML, Wang H, Wang WM, Yu SC, Bian XW, Zhou J, Lin MC, Lu G, Poon WS, Kung HF. (2011). MiR-637 maintains the balance between adipocytes and osteoblasts by directly targeting Osterix. Molecular biology of the cell. 22(21):3955-61.
85. Ross P. (2013). Osteoclast Biology and Bone Resorption. In: Rosen C, editor. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 8th ed. American Society for Bone and Mineral Research: John Wiley & Sons; p. 25-33.
86. Boyce BF, Xing L. (2008). Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. Archives of biochemistry and biophysics. 473(2):139-46.
87. Vaananen HK, Zhao H, Mulari M, Halleen JM. (2000). The cell biology of osteoclast function. Journal of cell science. 113 (Pt 3):377-81.
88. Bar-Shavit Z. (2007). The osteoclast: a multinucleated, hematopoietic-origin, bone-resorbing osteoimmune cell. Journal of cellular biochemistry. 102(5):1130-9.
89. Sharaf-Eldin WE, Abu-Shahba N, Mahmoud M, El-Badri N. (2016). The Modulatory Effects of Mesenchymal Stem Cells on Osteoclastogenesis. Stem cells international. 2016:1908365.
90. Yavropoulou MP, Yovos JG. (2008). Osteoclastogenesis--current knowledge and future perspectives. Journal of musculoskeletal & neuronal interactions. 8(3):204-16.
91. Roodman GD. (2006). Regulation of osteoclast differentiation. Annals of the New York Academy of Sciences. 1068:100-9.
92. Κασσή Ε. (2013). Η οστεοκλάστη. In: Λυρίτης Γ, editor. Μεταβολικά νοσήματα των οστών. 5 ed. Αθήνα: Hylonome Editions; p. 15-25.
93. Rubin J, Greenfield EM. (2005). Osteoclast: Origin and Differentiation. In: Bronner F, Farach-Carson MC, Rubin J, editors. Bone Resorption. Topics in Bone Biology. London: Springer; p. 1-23.
94. Tondravi MM, McKercher SR, Anderson K, Erdmann JM, Quiroz M, Maki R, Teitelbaum SL. (1997). Osteopetrosis in mice lacking haematopoietic transcription factor PU.1. Nature. 386(6620):81-4.
95. Lerner UH. (2004). New molecules in the tumor necrosis factor ligand and receptor superfamilies with importance for physiological and pathological bone resorption. Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the

American Association of Oral Biologists. 15(2):64-81.
96. Takatsuna H, Asagiri M, Kubota T, Oka K, Osada T, Sugiyama C, Saito H, Aoki K, Ohya K, Takayanagi H, Umezawa K. (2005). Inhibition of RANKL-induced osteoclastogenesis by (-)-DHMEQ, a novel NF-kappaB inhibitor, through downregulation of NFATc1. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 20(4):653-62.
97. Hu R, Sharma SM, Bronisz A, Srinivasan R, Sankar U, Ostrowski MC. (2007). Eos, MITF, and PU.1 recruit corepressors to osteoclast-specific genes in committed myeloid progenitors. Molecular and cellular biology. 27(11):4018-27.
98. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, Morony S, Oliveira-dos-Santos AJ, Van G, Itie A, Khoo W, Wakeham A, Dunstan CR, Lacey DL, Mak TW, Boyle WJ, Penninger JM. (1999). OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. Nature. 397(6717):315-23.
99. Xiong J, O'Brien CA. (2012). Osteocyte RANKL: new insights into the control of bone remodeling. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 27(3):499-505.
100. Leibbrandt A, Penninger JM. (2008). RANK/RANKL: regulators of immune responses and bone physiology. Annals of the New York Academy of Sciences. 1143:123-50.
101. Silva I, Branco JC. (2011). Rank/Rankl/opg: literature review. Acta reumatologica portuguesa. 36(3):209-18.
102. Zaidi M, Blair HC, Moonga BS, Abe E, Huang CL. (2003). Osteoclastogenesis, bone resorption, and osteoclast-based therapeutics. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 18(4):599-609.
103. Takayanagi H, Kim S, Koga T, Nishina H, Isshiki M, Yoshida H, Saiura A, Isobe M, Yokochi T, Inoue J, Wagner EF, Mak TW, Kodama T, Taniguchi T. (2002). Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts. Developmental cell. 3(6):889-901.
104. Boyce BF, Xing L. (2007). Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. Arthritis research & therapy. 9 Suppl 1:S1.
105. Li S, Miller CH, Giannopoulou E, Hu X, Ivashkiv LB, Zhao B. (2014). RBP-J imposes a requirement for ITAM-mediated costimulation of osteoclastogenesis. The Journal of clinical investigation. 124(11):5057-73.
106. Humphrey MB, Lanier LL, Nakamura MC. (2005). Role of ITAM-containing adapter proteins and their receptors in the immune system and bone. Immunological reviews. 208:50-65.
107. Humphrey MB, Nakamura MC. (2015). A Comprehensive Review of Immunoreceptor Regulation of Osteoclasts. Clinical reviews in allergy & immunology.
108. Takegahara N, Takamatsu H, Toyofuku T, Tsujimura T, Okuno T, Yukawa K, Mizui M, Yamamoto M, Prasad DV, Suzuki K, Ishii M, Terai K, Moriya M, Nakatsuji Y, Sakoda S, Sato S, Akira S, Takeda K, Inui M, Takai T, Ikawa M, Okabe M, Kumanogoh A, Kikutani H. (2006). Plexin-A1 and its interaction with DAP12 in immune responses and bone homeostasis. Nature cell biology. 8(6):615-22.
109. Barrow AD, Raynal N, Andersen TL, Slatter DA, Bihan D, Pugh N, Cella M, Kim T, Rho J, Negishi-Koga T, Delaisse JM, Takayanagi H, Lorenzo J, Colonna M, Farndale RW, Choi Y, Trowsdale J. (2011). OSCAR is a collagen receptor that costimulates osteoclastogenesis in DAP12-deficient humans and mice. The Journal of clinical investigation. 121(9):3505-16.
110. Koga T, Inui M, Inoue K, Kim S, Suematsu A, Kobayashi E, Iwata T, Ohnishi H, Matozaki T, Kodama T, Taniguchi T, Takayanagi H, Takai T. (2004). Costimulatory signals mediated by the ITAM motif cooperate with RANKL for bone homeostasis. Nature. 428(6984):758-63.
111. Paloneva J, Mandelin J, Kiialainen A, Bohling T, Prudlo J, Hakola P, Haltia M, Konttinen YT, Peltonen L. (2003). DAP12/TREM2 deficiency results in impaired osteoclast differentiation and osteoporotic features. The Journal of experimental medicine. 198(4):669-75.
112. Ivashkiv LB. (2009). Cross-regulation of signaling by ITAM-associated receptors. Nature immunology. 10(4):340-7.
113. Gao Y, Grassi F, Ryan MR, Terauchi M, Page K, Yang X, Weitzmann MN, Pacifici R. (2007). IFN-gamma stimulates osteoclast formation and bone loss in vivo via antigen-driven T cell activation. The Journal of clinical investigation. 117(1):122-32.
114. Braun T, Zwerina J. (2011). Positive regulators of osteoclastogenesis and bone resorption in rheumatoid arthritis. Arthritis research & therapy. 13(4):235.
115. Zhao B, Ivashkiv LB. (2011). Negative regulation of osteoclastogenesis and bone resorption by cytokines and transcriptional repressors. Arthritis research & therapy. 13(4):234.
116. Azuma Y, Kaji K, Katogi R, Takeshita S, Kudo A. (2000). Tumor necrosis factor-alpha induces differentiation of and bone resorption by osteoclasts. The Journal of biological chemistry. 275(7):4858-64.
117. Hofbauer LC, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Riggs BL, Khosla S. (1999). Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha, but not interleukin-6, stimulate osteoprotegerin ligand gene expression in human osteoblastic cells. Bone. 25(3):255-9.
118. Kim N, Kadono Y, Takami M, Lee J, Lee SH, Okada F, Kim JH, Kobayashi T, Odgren PR, Nakano H, Yeh WC, Lee SK, Lorenzo JA, Choi Y. (2005). Osteoclast differentiation independent of the TRANCE-RANK-TRAF6 axis. The Journal of experimental medicine. 202(5):589-95.
119. Kudo O, Fujikawa Y, Itonaga I, Sabokbar A, Torisu T, Athanasou NA. (2002). Proinflammatory cytokine (TNFalpha/IL-1alpha) induction of human osteoclast formation. The Journal of pathology. 198(2):220-7.
120. Jimi E, Nakamura I, Duong LT, Ikebe T, Takahashi N, Rodan GA, Suda T. (1999). Interleukin 1 induces multinucleation and bone-resorbing activity of osteoclasts in the absence of osteoblasts/stromal cells. Experimental cell research. 247(1):84-93.
121. Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross FP, Teitelbaum SL. (2005). IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. The Journal of clinical investigation. 115(2):282-90.
122. Kudo O, Sabokbar A, Pocock A, Itonaga I, Fujikawa Y, Athanasou NA. (2003). Interleukin-6 and interleukin-11 support human osteoclast formation by a RANKL-independent mechanism. Bone. 32(1):1-7.
123. Palmqvist P, Persson E, Conaway HH, Lerner UH. (2002). IL-6, leukemia inhibitory factor, and oncostatin M stimulate bone resorption and regulate the expression of receptor activator of NF-kappa B ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-kappa B in mouse calvariae. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950). 169(6):3353-62.
124. Bendre MS, Montague DC, Peery T, Akel NS, Gaddy D, Suva LJ. (2003). Interleukin-8 stimulation of osteoclastogenesis and bone resorption is a mechanism for the increased osteolysis of metastatic bone disease. Bone. 33(1):28-37.
125. Horwood NJ, Elliott J, Martin TJ, Gillespie MT. (1998). Osteotropic agents regulate the expression of osteoclast differentiation factor and osteoprotegerin in osteoblastic stromal cells. Endocrinology. 139(11):4743-6.
126. Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S, Saito S, Inoue K, Kamatani N, Gillespie MT, Martin TJ, Suda T. (1999). IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. The Journal of clinical investigation. 103(9):1345-52.
127. Yago T, Nanke Y, Ichikawa N, Kobashigawa T, Mogi M, Kamatani N, Kotake S. (2009). IL-17 induces osteoclastogenesis from human monocytes alone in the absence of osteoblasts, which is potently inhibited by anti-TNF-alpha antibody: a novel mechanism of osteoclastogenesis by IL-17. Journal of cellular biochemistry. 108(4):947-55.
128. Ogata Y, Kukita A, Kukita T, Komine M, Miyahara A, Miyazaki S, Kohashi O. (1999). A novel role of IL-15 in the development of osteoclasts: inability to replace its activity with IL-2. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950). 162(5):2754-60.
129. Mabilleau G, Sabokbar A. (2009). Interleukin-32 promotes osteoclast differentiation but not osteoclast activation. PloS one. 4(1):e4173.
130. Okabe I, Kikuchi T, Mogi M, Takeda H, Aino M, Kamiya Y, Fujimura T, Goto H, Okada K, Hasegawa Y, Noguchi T, Mitani A. (2016). IL-15 and RANKL Play a Synergistically Important Role in Osteoclastogenesis. Journal of cellular biochemistry.
131. Cheng J, Liu J, Shi Z, Xu D, Luo S, Siegal GP, Feng X, Wei S. (2011). Interleukin-4 inhibits RANKL-induced NFATc1 expression via STAT6: a novel mechanism mediating its blockade of osteoclastogenesis. Journal of cellular biochemistry. 112(11):3385-92.
132. Palmqvist P, Lundberg P, Persson E, Johansson A, Lundgren I, Lie A, Conaway HH, Lerner UH. (2006). Inhibition of hormone and cytokine-stimulated osteoclastogenesis and bone resorption by interleukin-4 and interleukin-13 is associated with increased osteoprotegerin and decreased RANKL and RANK in a STAT6-dependent pathway. The Journal of biological chemistry. 281(5):2414-29.
133. Evans KE, Fox SW. (2007). Interleukin-10 inhibits osteoclastogenesis by reducing NFATc1 expression and preventing its translocation to the nucleus. BMC cell biology. 8:4.
134. Liu D, Yao S, Wise GE. (2006). Effect of interleukin-10 on gene expression of osteoclastogenic regulatory molecules in the rat dental follicle. European journal of oral sciences. 114(1):42-9.
135. Mohamed SG, Sugiyama E, Shinoda K, Taki H, Hounoki H, Abdel-Aziz HO, Maruyama M, Kobayashi M, Ogawa H, Miyahara T. (2007). Interleukin-10 inhibits RANKL-mediated expression of NFATc1 in part via suppression of c-Fos and c-Jun in RAW264.7 cells and mouse bone marrow cells. Bone. 41(4):592-602.
136. Kitaura H, Fujimura Y, Yoshimatsu M, Kohara H, Morita Y, Aonuma T, Fukumoto E, Masuyama R, Yoshida N, Takano-Yamamoto T. (2011). IL-12- and IL-18-mediated, nitric oxide-induced apoptosis in TNF-alpha-mediated osteoclastogenesis of bone marrow cells. Calcified tissue international. 89(1):65-73.
137. Horwood NJ, Udagawa N, Elliott J, Grail D, Okamura H, Kurimoto M, Dunn AR, Martin T, Gillespie MT. (1998). Interleukin 18 inhibits osteoclast formation via T cell production of granulocyte macrophage colony-stimulating factor. The Journal of clinical investigation. 101(3):595-603.
138. Yamamura M, Kawashima M, Taniai M, Yamauchi H, Tanimoto T, Kurimoto M, Morita Y, Ohmoto Y, Makino H. (2001). Interferon-gamma-inducing activity of interleukin-18 in the joint with rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism.

44(2):275-85.
139. Makiishi-Shimobayashi C, Tsujimura T, Iwasaki T, Yamada N, Sugihara A, Okamura H, Hayashi S, Terada N. (2001). Interleukin-18 up-regulates osteoprotegerin expression in stromal/osteoblastic cells. Biochemical and biophysical research communications. 281(2):361-6.
140. Peng YJ, Wang CY, Lin YH, Lin GJ, Huang SH, Shyu JF, Sytwu HK, Cheng CP. (2016). Interleukin 26 suppresses receptor activator of nuclear factor kappaB ligand induced osteoclastogenesis via down-regulation of nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 1 and nuclear factor kappaB activity. Rheumatology (Oxford, England).
141. Avnet S, Cenni E, Perut F, Granchi D, Brandi ML, Giunti A, Baldini N. (2007). Interferon-alpha inhibits in vitro osteoclast differentiation and renal cell carcinoma-induced angiogenesis. International journal of oncology. 30(2):469-76.
142. Takayanagi H, Kim S, Matsuo K, Suzuki H, Suzuki T, Sato K, Yokochi T, Oda H, Nakamura K, Ida N, Wagner EF, Taniguchi T. (2002). RANKL maintains bone homeostasis through c-Fos-dependent induction of interferon-beta. Nature. 416(6882):744-9.
143. Zheng H, Yu X, Collin-Osdoby P, Osdoby P. (2006). RANKL stimulates inducible nitric-oxide synthase expression and nitric oxide production in developing osteoclasts. An autocrine negative feedback mechanism triggered by RANKL-induced interferon-beta via NF-kappaB that restrains osteoclastogenesis and bone resorption. The Journal of biological chemistry. 281(23):15809-20.
144. Kohara H, Kitaura H, Fujimura Y, Yoshimatsu M, Morita Y, Eguchi T, Masuyama R, Yoshida N. (2011). IFN-gamma directly inhibits TNF-alpha-induced osteoclastogenesis in vitro and in vivo and induces apoptosis mediated by Fas/Fas ligand interactions. Immunology letters. 137(1-2):53-61.
145. Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S, Chiba T, Murata S, Sato K, Takaoka A, Yokochi T, Oda H, Tanaka K, Nakamura K, Taniguchi T. (2000). T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN-gamma. Nature. 408(6812):600-5.
146. Aguila HL, Mun SH, Kalinowski J, Adams DJ, Lorenzo JA, Lee SK. (2012). Osteoblast-specific overexpression of human interleukin-7 rescues the bone mass phenotype of interleukin-7-deficient female mice. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 27(5):1030-42.
147. Lee SK, Kalinowski JF, Jastrzebski SL, Puddington L, Lorenzo JA. (2003). Interleukin-7 is a direct inhibitor of in vitro osteoclastogenesis. Endocrinology. 144(8):3524-31.
148. Toraldo G, Roggia C, Qian WP, Pacifici R, Weitzmann MN. (2003). IL-7 induces bone loss in vivo by induction of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and tumor necrosis factor alpha from T cells. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 100(1):125-30.
149. Ju JH, Cho ML, Moon YM, Oh HJ, Park JS, Jhun JY, Min SY, Cho YG, Park KS, Yoon CH, Min JK, Park SH, Sung YC, Kim HY. (2008). IL-23 induces receptor activator of NF-kappaB ligand expression on CD4+ T cells and promotes osteoclastogenesis in an autoimmune arthritis model. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950). 181(2):1507-18.
150. Yago T, Nanke Y, Kawamoto M, Furuya T, Kobashigawa T, Kamatani N, Kotake S. (2007). IL-23 induces human osteoclastogenesis via IL-17 in vitro, and anti-IL-23 antibody attenuates collagen-induced arthritis in rats. Arthritis research & therapy. 9(5):R96.
151. Kamiya S, Nakamura C, Fukawa T, Ono K, Ohwaki T, Yoshimoto T, Wada S. (2007). Effects of IL-23 and IL-27 on osteoblasts and osteoclasts: inhibitory effects on osteoclast differentiation. Journal of bone and mineral metabolism. 25(5):277-85.
152. Quinn JM, Sims NA, Saleh H, Mirosa D, Thompson K, Bouralexis S, Walker EC, Martin TJ, Gillespie MT. (2008). IL-23 inhibits osteoclastogenesis indirectly through lymphocytes and is required for the maintenance of bone mass in mice. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950). 181(8):5720-9.
153. Chen C, Cheng P, Xie H, Zhou HD, Wu XP, Liao EY, Luo XH. (2014). MiR-503 regulates osteoclastogenesis via targeting RANK. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 29(2):338-47.
154. Guo LJ, Liao L, Yang L, Li Y, Jiang TJ. (2014). MiR-125a TNF receptor-associated factor 6 to inhibit osteoclastogenesis. Experimental cell research. 321(2):142-52.
155. Lee Y, Kim HJ, Park CK, Kim YG, Lee HJ, Kim JY, Kim HH. (2013). MicroRNA-124 regulates osteoclast differentiation. Bone. 56(2):383-9.
156. Sugatani T, Vacher J, Hruska KA. (2011). A microRNA expression signature of osteoclastogenesis. Blood. 117(13):3648-57.
157. Bluml S, Bonelli M, Niederreiter B, Puchner A, Mayr G, Hayer S, Koenders MI, van den Berg WB, Smolen J, Redlich K. (2011). Essential role of microRNA-155 in the pathogenesis of autoimmune arthritis in mice. Arthritis and rheumatism. 63(5):1281-8.
158. Sugatani T, Hruska KA. (2009). Impaired micro-RNA pathways diminish osteoclast differentiation and function. The Journal of biological chemistry. 284(7):4667-78.
159. Nakasa T, Shibuya H, Nagata Y, Niimoto T, Ochi M. (2011). The inhibitory effect of microRNA-146a expression on bone destruction in collagen-induced arthritis. Arthritis and rheumatism. 63(6):1582-90.
160. Ferrero-Miliani L, Nielsen OH, Andersen PS, Girardin SE. (2007). Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1beta generation. Clinical and experimental immunology. 147(2):227-35.
161. John H, Kitas G. (2012). Inflammatory arthritis as a novel risk factor for cardiovascular disease. European journal of internal medicine. 23(7):575-9.
162. Symmons D, Turner G, Webb R, Asten P, Barrett E, Lunt M, Scott D, Silman A. (2002). The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. Rheumatology (Oxford, England). 41(7):793-800.
163. Majithia V, Geraci SA. (2007). Rheumatoid arthritis: diagnosis and management. The American journal of medicine. 120(11):936-9.
164. Taylor PC, Feldmann M. (2004). Rheumatoid arthritis: pathogenic mechanisms and therapeutic targets. Drug Discovery Today: Disease Mechanisms. 1(3):289-95.
165. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, Silman AJ. (2000). Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. Arthritis and rheumatism. 43(1):30-7.
166. Huizinga TW, Amos CI, van der Helm-van Mil AH, Chen W, van Gaalen FA, Jawaheer D, Schreuder GM, Wener M, Breedveld FC, Ahmad N, Lum RF, de Vries RR, Gregersen PK, Toes RE, Criswell LA. (2005). Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. Arthritis and rheumatism. 52(11):3433-8.
167. Carlens C, Hergens MP, Grunewald J, Ekbom A, Eklund A, Hoglund CO, Askling J. (2010). Smoking, use of moist snuff, and risk of chronic inflammatory diseases. American journal of respiratory and critical care medicine. 181(11):1217-22.
168. Deng G-M, Lenardo M. (2006). The role of immune cells and cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Drug Discovery Today: Disease Mechanisms. 3(2):163-8.
169. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. (2009). Rheumatoid arthritis. Lancet (London, England). 373(9664):659-72.
170. Uysal H, Bockermann R, Nandakumar KS, Sehnert B, Bajtner E, Engstrom A, Serre G, Burkhardt H, Thunnissen MM, Holmdahl R. (2009). Structure and pathogenicity of antibodies specific for citrullinated collagen type II in experimental arthritis. The Journal of experimental medicine. 206(2):449-62.
171. Kallberg H, Padyukov L, Plenge RM, Ronnelid J, Gregersen PK, van der Helm-van Mil AH, Toes RE, Huizinga TW, Klareskog L, Alfredsson L. (2007). Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. American journal of human genetics. 80(5):867-75.
172. van Oosterhout M, Bajema I, Levarht EW, Toes RE, Huizinga TW, van Laar JM. (2008). Differences in synovial tissue infiltrates between anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis and anti-cyclic citrullinated peptide-negative rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism. 58(1):53-60.
173. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. (2005). Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. Arthritis research & therapy. 7(5):R949-58.
174. Young A, Koduri G. (2007). Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. Best practice & research Clinical rheumatology. 21(5):907-27.
175. Levy L, Fautrel B, Barnetche T, Schaeverbeke T. (2008). Incidence and risk of fatal myocardial infarction and stroke events in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of the literature. Clinical and experimental rheumatology. 26(4):673-9.
176. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, Ramiro S, Winthrop K, de Wit M, Aletaha D, Betteridge N, Bijlsma JW, Boers M, Buttgereit F, Combe B, Cutolo M, Damjanov N, Hazes JM, Kouloumas M, Kvien TK, Mariette X, Pavelka K, van Riel PL, Rubbert-Roth A, Scholte-Voshaar M, Scott DL, Sokka-Isler T, Wong JB, van der Heijde D. (2014). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Annals of the rheumatic diseases. 73(3):492-509.
177. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. (2012). Epidemiology of spondyloarthritis. Rheumatic diseases clinics of North America. 38(3):441-76.
178. Smith JA, Colbert RA. (2014). Review: The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 66(2):231-41.
179. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, Tang JP, Taurog JD. (1990). Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. Cell. 63(5):1099-112.
180. Robinson PC, Benham H. (2015). Advances in classification, basic mechanisms and clinical science in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. Internal medicine journal. 45(2):127-33.
181. Lories RJ, McInnes IB. (2012). Primed for inflammation: enthesis-resident T cells. Nature medicine. 18(7):1018-9.

182. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GRV. (2007). Systemic lupus erythematosus. The Lancet. 369(9561):587-96.
183. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. (2006). Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. Lupus. 15(5):308-18.
184. Anagnostopoulos I, Zinzaras E, Alexiou I, Papathanasiou AA, Davas E, Koutroumpas A, Barouta G, Sakkas LI. (2010). The prevalence of rheumatic diseases in central Greece: a population survey. BMC musculoskeletal disorders. 11:98.
185. Lisnevskaia L, Murphy G, Isenberg D. (2014). Systemic lupus erythematosus. Lancet (London, England). 384(9957):1878-88.
186. Squatrito D, Emmi G, Silvestri E, Ciucciarelli L, D'Elios MM, Prisco D, Emmi L. (2014). Pathogenesis and potential therapeutic targets in systemic lupus erythematosus: from bench to bedside. Auto- immunity highlights. 5(2):33-45.
187. Mirabelli G, Cannarile F, Bruni C, Vagelli R, De Luca R, Carli L. (2015). One year in review 2015: systemic lupus erythematosus. Clinical and experimental rheumatology. 33(3):414-25.
188. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, Font J, Gilboe IM, Houssiau F, Huizinga T, Isenberg D, Kallenberg CG, Khamashta M, Piette JC, Schneider M, Smolen J, Sturfelt G, Tincani A, van Vollenhoven R, Gordon C, Boumpas DT. (2008). EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. Annals of the rheumatic diseases. 67(2):195-205.
189. Roux C. (2011). Osteoporosis in inflammatory joint diseases. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 22(2):421-33.
190. Machold KP, Stamm TA, Nell VP, Pflugbeil S, Aletaha D, Steiner G, Uffmann M, Smolen JS. (2007). Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. Rheumatology (Oxford, England). 46(2):342-9.
191. Odegard S, Landewe R, van der Heijde D, Kvien TK, Mowinckel P, Uhlig T. (2006). Association of early radiographic damage with impaired physical function in rheumatoid arthritis: a ten-year, longitudinal observational study in 238 patients. Arthritis and rheumatism. 54(1):68-75.
192. Welsing PM, van Gestel AM, Swinkels HL, Kiemeney LA, van Riel PL. (2001). The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism. 44(9):2009-17.
193. Pettit AR, Ji H, von Stechow D, Muller R, Goldring SR, Choi Y, Benoist C, Gravallese EM. (2001). TRANCE/RANKL knockout mice are protected from bone erosion in a serum transfer model of arthritis. The American journal of pathology. 159(5):1689-99.
194. Redlich K, Hayer S, Ricci R, David JP, Tohidast-Akrad M, Kollias G, Steiner G, Smolen JS, Wagner EF, Schett G. (2002). Osteoclasts are essential for TNF-alpha-mediated joint destruction. The Journal of clinical investigation. 110(10):1419-27.
195. Haavardsholm EA, Boyesen P, Ostergaard M, Schildvold A, Kvien TK. (2008). Magnetic resonance imaging findings in 84 patients with early rheumatoid arthritis: bone marrow oedema predicts erosive progression. Annals of the rheumatic diseases. 67(6):794-800.
196. Hetland ML, Ejbjerg B, Horslev-Petersen K, Jacobsen S, Vestergaard A, Jurik AG, Stengaard-Pedersen K, Junker P, Lottenburger T, Hansen I, Andersen LS, Tarp U, Skjodt H, Pedersen JK, Majgaard O, Svendsen AJ, Ellingsen T, Lindegaard H, Christensen AF, Vallo J, Torfing T, Narvestad E, Thomsen HS, Ostergaard M. (2009). MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a 2-year randomised controlled trial (CIMESTRA). Annals of the rheumatic diseases. 68(3):384-90.
197. McQueen FM, Benton N, Perry D, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, McLean L, Stewart N. (2003). Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism. 48(7):1814-27.
198. Jimenez-Boj E, Nobauer-Huhmann I, Hanslik-Schnabel B, Dorotka R, Wanivenhaus AH, Kainberger F, Trattnig S, Axmann R, Tsuji W, Hermann S, Smolen J, Schett G. (2007). Bone erosions and bone marrow edema as defined by magnetic resonance imaging reflect true bone marrow inflammation in rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism. 56(4):1118-24.
199. Dalbeth N, Smith T, Gray S, Doyle A, Antill P, Lobo M, Robinson E, King A, Cornish J, Shalley G, Gao A, McQueen FM. (2009). Cellular characterisation of magnetic resonance imaging bone oedema in rheumatoid arthritis; implications for pathogenesis of erosive disease. Annals of the rheumatic diseases. 68(2):279-82.
200. Bromley M, Woolley DE. (1984). Chondroclasts and osteoclasts at subchondral sites of erosion in the rheumatoid joint. Arthritis and rheumatism. 27(9):968-75.
201. Kuratani T, Nagata K, Kukita T, Hotokebuchi T, Nakasima A, Iijima T. (1998). Induction of abundant osteoclast-like multinucleated giant cells in adjuvant arthritic rats with accompanying disordered high bone turnover. Histology and histopathology. 13(3):751-9.
202. Romas E, Bakharevski O, Hards DK, Kartsogiannis V, Quinn JM, Ryan PF, Martin TJ, Gillespie MT. (2000). Expression of osteoclast differentiation factor at sites of bone erosion in collagen-induced arthritis. Arthritis and rheumatism. 43(4):821-6.
203. Suzuki Y, Nishikaku F, Nakatuka M, Koga Y. (1998). Osteoclast-like cells in murine collagen induced arthritis. The Journal of rheumatology. 25(6):1154-60.
204. Herrak P, Gortz B, Hayer S, Redlich K, Reiter E, Gasser J, Bergmeister H, Kollias G, Smolen JS, Schett G. (2004). Zoledronic acid protects against local and systemic bone loss in tumor necrosis factor-mediated arthritis. Arthritis and rheumatism. 50(7):2327-37.
205. Sims NA, Green JR, Glatt M, Schlict S, Martin TJ, Gillespie MT, Romas E. (2004). Targeting osteoclasts with zoledronic acid prevents bone destruction in collagen-induced arthritis. Arthritis and rheumatism. 50(7):2338-46.
206. Jarrett SJ, Conaghan PG, Sloan VS, Papanastasiou P, Ortmann CE, O'Connor PJ, Grainger AJ, Emery P. (2006). Preliminary evidence for a structural benefit of the new bisphosphonate zoledronic acid in early rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism. 54(5):1410-4.
207. Haynes DR, Crotti TN, Loric M, Bain GI, Atkins GJ, Findlay DM. (2001). Osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) regulate osteoclast formation by cells in the human rheumatoid arthritic joint. Rheumatology (Oxford, England). 40(6):623-30.
208. Gravallese EM, Manning C, Tsay A, Naito A, Pan C, Amento E, Goldring SR. (2000). Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. Arthritis and rheumatism. 43(2):250-8.
209. Crotti TN, Smith MD, Weedon H, Ahern MJ, Findlay DM, Kraan M, Tak PP, Haynes DR. (2002). Receptor activator NF-kappaB ligand (RANKL) expression in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy, osteoarthritis, and from normal patients: semiquantitative and quantitative analysis. Annals of the rheumatic diseases. 61(12):1047-54.
210. Takayanagi H, Iizuka H, Juji T, Nakagawa T, Yamamoto A, Miyazaki T, Koshihara Y, Oda H, Nakamura K, Tanaka S. (2000). Involvement of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis from synoviocytes in rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism. 43(2):259-69.
211. Haynes DR, Barg E, Crotti TN, Holding C, Weedon H, Atkins GJ, Zannetino A, Ahern MJ, Coleman M, Roberts-Thomson PJ, Kraan M, Tak PP, Smith MD. (2003). Osteoprotegerin expression in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthropathies and osteoarthritis and normal controls. Rheumatology (Oxford, England). 42(1):123-34.
212. Kotake S, Udagawa N, Hakoda M, Mogi M, Yano K, Tsuda E, Takahashi K, Furuya T, Ishiyama S, Kim KJ, Saito S, Nishikawa T, Takahashi N, Togari A, Tomatsu T, Suda T, Kamatani N. (2001). Activated human T cells directly induce osteoclastogenesis from human monocytes: possible role of T cells in bone destruction in rheumatoid arthritis patients. Arthritis and rheumatism. 44(5):1003-12.
213. Pettit AR, Walsh NC, Manning C, Goldring SR, Gravallese EM. (2006). RANKL protein is expressed at the pannus-bone interface at sites of articular bone erosion in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford, England). 45(9):1068-76.
214. Lubberts E, Oppers-Walgreen B, Pettit AR, Van Den Bersselaar L, Joosten LA, Goldring SR, Gravallese EM, Van Den Berg WB. (2002). Increase in expression of receptor activator of nuclear factor kappaB at sites of bone erosion correlates with progression of inflammation in evolving collagen-induced arthritis. Arthritis and rheumatism. 46(11):3055-64.
215. Li P, Schwarz EM, O'Keefe RJ, Ma L, Boyce BF, Xing L. (2004). RANK signaling is not required for TNFalpha-mediated increase in CD11(hi) osteoclast precursors but is essential for mature osteoclast formation in TNFalpha-mediated inflammatory arthritis. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 19(2):207-13.
216. Romas E, Sims NA, Hards DK, Lindsay M, Quinn JW, Ryan PF, Dunstan CR, Martin TJ, Gillespie MT. (2002). Osteoprotegerin reduces osteoclast numbers and prevents bone erosion in collagen-induced arthritis. The American journal of pathology. 161(4):1419-27.
217. Campagnuolo G, Bolon B, Feige U. (2002). Kinetics of bone protection by recombinant osteoprotegerin therapy in Lewis rats with adjuvant arthritis. Arthritis and rheumatism. 46(7):1926-36.
218. Redlich K, Hayer S, Maier A, Dunstan CR, Tohidast-Akrad M, Lang S, Turk B, Pietschmann P, Woloszczuk W, Haralambous S, Kollias G, Steiner G, Smolen JS, Schett G. (2002). Tumor necrosis factor alpha-mediated joint destruction is inhibited by targeting osteoclasts with osteoprotegerin. Arthritis and rheumatism. 46(3):785-92.
219. Cohen SB, Dore RK, Lane NE, Ory PA, Peterfy CG, Sharp JT, van der Heijde D, Zhou L, Tsuji W, Newmark R. (2008). Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. Arthritis and rheumatism. 58(5):1299-309.
220. Deodhar A, Dore RK, Mandel D, Schechtman J, Shergy W, Trapp R, Ory PA, Pe-

terfy CG, Fuerst T, Wang H, Zhou L, Tsuji W, Newmark R. (2010). Denosumab-mediated increase in hand bone mineral density associated with decreased progression of bone erosion in rheumatoid arthritis patients. Arthritis care & research. 62(4):569-74.
221. Yue J, Griffith JF, Xiao F, Shi L, Wang D, Shen J, Wong P, Li EK, Li M, Li TK, Zhu TY, Hung VW, Qin L, Tam LS. (2016). Repair of bone erosion in rheumatoid arthritis by denosumab: A high-resolution peripheral quantitative computed tomography study. Arthritis care & research.
222. MacNaul KL, Hutchinson NI, Parsons JN, Bayne EK, Tocci MJ. (1990). Analysis of IL-1 and TNF-alpha gene expression in human rheumatoid synoviocytes and normal monocytes by in situ hybridization. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950). 145(12):4154-66.
223. Zhang YH, Heulsmann A, Tondravi MM, Mukherjee A, Abu-Amer Y. (2001). Tumor necrosis factor-alpha (TNF) stimulates RANKL-induced osteoclastogenesis via coupling of TNF type 1 receptor and RANK signaling pathways. The Journal of biological chemistry. 276(1):563-8.
224. Hashizume M, Hayakawa N, Mihara M. (2008). IL-6 trans-signalling directly induces RANKL on fibroblast-like synovial cells and is involved in RANKL induction by TNF-alpha and IL-17. Rheumatology (Oxford, England). 47(11):1635-40.
225. Yarilina A, Xu K, Chen J, Ivashkiv LB. (2011). TNF activates calcium-nuclear factor of activated T cells (NFAT)c1 signaling pathways in human macrophages. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 108(4):1573-8.
226. Wu L, Guo Q, Yang J, Ni B. (2016). Tumor Necrosis Factor Alpha Promotes Osteoclast Formation via PI3K/Akt Pathway-Mediated Blimp1 Expression Upregulation. Journal of cellular biochemistry.
227. Li P, Schwarz EM, O'Keefe RJ, Ma L, Looney RJ, Ritchlin CT, Boyce BF, Xing L. (2004). Systemic tumor necrosis factor alpha mediates an increase in peripheral CD11bhigh osteoclast precursors in tumor necrosis factor alpha-transgenic mice. Arthritis and rheumatism. 50(1):265-76.
228. Yao Z, Li P, Zhang Q, Schwarz EM, Keng P, Arbini A, Boyce BF, Xing L. (2006). Tumor necrosis factor-alpha increases circulating osteoclast precursor numbers by promoting their proliferation and differentiation in the bone marrow through up-regulation of c-Fms expression. The Journal of biological chemistry. 281(17):11846-55.
229. Kitaura H, Zhou P, Kim HJ, Novack DV, Ross FP, Teitelbaum SL. (2005). M-CSF mediates TNF-induced inflammatory osteolysis. The Journal of clinical investigation. 115(12):3418-27.
230. Jimi E, Shuto T, Koga T. (1995). Macrophage colony-stimulating factor and interleukin-1 alpha maintain the survival of osteoclast-like cells. Endocrinology. 136(2):808-11.
231. Ji H, Pettit A, Ohmura K, Ortiz-Lopez A, Duchatelle V, Degott C, Gravallese E, Mathis D, Benoist C. (2002). Critical roles for interleukin 1 and tumor necrosis factor alpha in antibody-induced arthritis. The Journal of experimental medicine. 196(1):77-85.
232. Zwerina J, Redlich K, Polzer K, Joosten L, Kronke G, Distler J, Hess A, Pundt N, Pap T, Hoffmann O, Gasser J, Scheinecker C, Smolen JS, van den Berg W, Schett G. (2007). TNF-induced structural joint damage is mediated by IL-1. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 104(28):11742-7.
233. Field M, Chu C, Feldmann M, Maini RN. (1991). Interleukin-6 localisation in the synovial membrane in rheumatoid arthritis. Rheumatology international. 11(2):45-50.
234. Okamoto H, Yamamura M, Morita Y, Harada S, Makino H, Ota Z. (1997). The synovial expression and serum levels of interleukin-6, interleukin-11, leukemia inhibitory factor, and oncostatin M in rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism. 40(6):1096-105.
235. Yoshitake F, Itoh S, Narita H, Ishihara K, Ebisu S. (2008). Interleukin-6 directly inhibits osteoclast differentiation by suppressing receptor activator of NF-kappaB signaling pathways. The Journal of biological chemistry. 283(17):11535-40.
236. Suzuki M, Hashizume M, Yoshida H, Shiina M, Mihara M. (2011). Intercellular adhesion molecule-1 on synovial cells attenuated interleukin-6-induced inhibition of osteoclastogenesis induced by receptor activator for nuclear factor kappaB ligand. Clinical and experimental immunology. 163(1):88-95.
237. Wong PK, Quinn JM, Sims NA, van Nieuwenhuijze A, Campbell IK, Wicks IP. (2006). Interleukin-6 modulates production of T lymphocyte-derived cytokines in antigen-induced arthritis and drives inflammation-induced osteoclastogenesis. Arthritis and rheumatism. 54(1):158-68.
238. Axmann R, Bohm C, Kronke G, Zwerina J, Smolen J, Schett G. (2009). Inhibition of interleukin-6 receptor directly blocks osteoclast formation in vitro and in vivo. Arthritis and rheumatism. 60(9):2747-56.
239. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, Yamaguchi A, Morishita Y, Kadono Y, Tanaka S, Kodama T, Akira S, Iwakura Y, Cua DJ, Takayanagi H. (2006). Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. The Journal of experimental medicine. 203(12):2673-82.
240. Lubberts E, van den Bersselaar L, Oppers-Walgreen B, Schwarzenberger P, Coenen-de Roo CJ, Kolls JK, Joosten LA, van den Berg WB. (2003). IL-17 promotes bone erosion in murine collagen-induced arthritis through loss of the receptor activator of NF-kappa B ligand/osteoprotegerin balance. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950). 170(5):2655-62.
241. Adamopoulos IE, Chao CC, Geissler R, Laface D, Blumenschein W, Iwakura Y, McClanahan T, Bowman EP. (2010). Interleukin-17A upregulates receptor activator of NF-kappaB on osteoclast precursors. Arthritis research & therapy. 12(1):R29.
242. Zhang F, Tanaka H, Kawato T, Kitami S, Nakai K, Motohashi M, Suzuki N, Wang CL, Ochiai K, Isokawa K, Maeno M. (2011). Interleukin-17A induces cathepsin K and MMP-9 expression in osteoclasts via celecoxib-blocked prostaglandin E2 in osteoblasts. Biochimie. 93(2):296-305.
243. Jovanovic DV, Di Battista JA, Martel-Pelletier J, Jolicoeur FC, He Y, Zhang M, Mineau F, Pelletier JP. (1998). IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL-beta and TNF-alpha, by human macrophages. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950). 160(7):3513-21.
244. Ogura H, Murakami M, Okuyama Y, Tsuruoka M, Kitabayashi C, Kanamoto M, Nishihara M, Iwakura Y, Hirano T. (2008). Interleukin-17 promotes autoimmunity by triggering a positive-feedback loop via interleukin-6 induction. Immunity. 29(4):628-36.
245. Bush KA, Farmer KM, Walker JS, Kirkham BW. (2002). Reduction of joint inflammation and bone erosion in rat adjuvant arthritis by treatment with interleukin-17 receptor IgG1 Fc fusion protein. Arthritis and rheumatism. 46(3):802-5.
246. Koenders MI, Lubberts E, Oppers-Walgreen B, van den Bersselaar L, Helsen MM, Di Padova FE, Boots AM, Gram H, Joosten LA, van den Berg WB. (2005). Blocking of interleukin-17 during reactivation of experimental arthritis prevents joint inflammation and bone erosion by decreasing RANKL and interleukin-1. The American journal of pathology. 167(1):141-9.
247. Lubberts E, Koenders MI, Oppers-Walgreen B, van den Bersselaar L, Coenen-de Roo CJ, Joosten LA, van den Berg WB. (2004). Treatment with a neutralizing anti-murine interleukin-17 antibody after the onset of collagen-induced arthritis reduces joint inflammation, cartilage destruction, and bone erosion. Arthritis and rheumatism. 50(2):650-9.
248. Djaafar S, Pierroz DD, Chicheportiche R, Zheng XX, Ferrari SL, Ferrari-Lacraz S. (2010). Inhibition of T cell-dependent and RANKL-dependent osteoclastogenic processes associated with high levels of bone mass in interleukin-15 receptor-deficient mice. Arthritis and rheumatism. 62(11):3300-10.
249. McInnes IB, Liew FY. (1998). Interleukin 15: a proinflammatory role in rheumatoid arthritis synovitis. Immunology today. 19(2):75-9.
250. Ferrari-Lacraz S, Zanelli E, Neuberg M, Donskoy E, Kim YS, Zheng XX, Hancock WW, Maslinski W, Li XC, Strom TB, Moll T. (2004). Targeting IL-15 receptor-bearing cells with an antagonist mutant IL-15/Fc protein prevents disease development and progression in murine collagen-induced arthritis. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950). 173(9):5818-26.
251. Mun SH, Ko NY, Kim HS, Kim JW, Kim DK, Kim AR, Lee SH, Kim YG, Lee CK, Lee SH, Kim BK, Beaven MA, Kim YM, Choi WS. (2010). Interleukin-33 stimulates formation of functional osteoclasts from human CD14(+) monocytes. Cellular and molecular life sciences : CMLS. 67(22):3883-92.
252. Xu D, Jiang HR, Kewin P, Li Y, Mu R, Fraser AR, Pitman N, Kurowska-Stolarska M, McKenzie AN, McInnes IB, Liew FY. (2008). IL-33 exacerbates antigen-induced arthritis by activating mast cells. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 105(31):10913-8.
253. Palmer G, Talabot-Ayer D, Lamacchia C, Toy D, Seemayer CA, Viatte S, Finckh A, Smith DE, Gabay C. (2009). Inhibition of interleukin-33 signaling attenuates the severity of experimental arthritis. Arthritis and rheumatism. 60(3):738-49.
254. Hwang SJ, Choi B, Kang SS, Chang JH, Kim YG, Chung YH, Sohn DH, So MW, Lee CK, Robinson WH, Chang EJ. (2012). Interleukin-34 produced by human fibroblast-like synovial cells in rheumatoid arthritis supports osteoclastogenesis. Arthritis research & therapy. 14(1):R14.
255. Alanara T, Karstila K, Moilanen T, Silvennoinen O, Isomaki P. (2010). Expression of IL-10 family cytokines in rheumatoid arthritis: elevated levels of IL-19 in the joints. Scandinavian journal of rheumatology. 39(2):118-26.
256. Avci AB, Feist E, Burmester GR. (2016). Targeting GM-CSF in rheumatoid arthritis. Clinical and experimental rheumatology. 34(4 Suppl 98):39-44.
257. Conigliaro P, Perricone C, Benson RA, Garside P, Brewer JM, Perricone R, Valesini G. (2010). The type I IFN system in rheumatoid arthritis. Autoimmunity. 43(3):220-5.
258. Paradowska-Gorycka A, Grzybowska-Kowalczyk A, Wojtecka-Lukasik E, Maslinski S. (2010). IL-23 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Scandinavian journal of immunology. 71(3):134-45.
259. Park JK, Han BK, Park JA, Woo YJ, Kim SY, Lee EY, Lee EB, Chalan P, Boots AM, Song YW. (2014). CD70-expressing CD4 T cells produce IFN-gamma and IL-17 in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford, England). 53(10):1896-900.
260. Rivas D, Mozo L, Zamorano J, Gayo A, Torre-Alonso JC, Rodriguez A, Gutierrez C. (1995). Upregulated expression of IL-4 receptors and increased levels of IL-4 in

rheumatoid arthritis patients. Journal of autoimmunity. 8(4):587-600.
261. Hiasa M, Abe M, Nakano A, Oda A, Amou H, Kido S, Takeuchi K, Kagawa K, Yata K, Hashimoto T, Ozaki S, Asaoka K, Tanaka E, Moriyama K, Matsumoto T. (2009). GM-CSF and IL-4 induce dendritic cell differentiation and disrupt osteoclastogenesis through M-CSF receptor shedding by up-regulation of TNF-alpha converting enzyme (TACE). Blood. 114(20):4517-26.
262. Zaiss MM, Axmann R, Zwerina J, Polzer K, Guckel E, Skapenko A, Schulze-Koops H, Horwood N, Cope A, Schett G. (2007). Treg cells suppress osteoclast formation: a new link between the immune system and bone. Arthritis and rheumatism. 56(12):4104-12.
263. Zaiss MM, Frey B, Hess A, Zwerina J, Luther J, Nimmerjahn F, Engelke K, Kollias G, Hunig T, Schett G, David JP. (2010). Regulatory T cells protect from local and systemic bone destruction in arthritis. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950). 184(12):7238-46.
264. Herman S, Muller RB, Kronke G, Zwerina J, Redlich K, Hueber AJ, Gelse H, Neumann E, Muller-Ladner U, Schett G. (2008). Induction of osteoclast-associated receptor, a key osteoclast costimulation molecule, in rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism. 58(10):3041-50.
265. Crotti TN, Dharmapatni AA, Alias E, Zannettino AC, Smith MD, Haynes DR. (2012). The immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM) -related factors are increased in synovial tissue and vasculature of rheumatoid arthritic joints. Arthritis research & therapy. 14(6):R245.
266. Chen X, Eksioglu EA, Carter JD, Fortenbery N, Donatelli SS, Zhou J, Liu J, Yang L, Gilvary D, Djeu J, Wei S. (2015). Inactivation of DAP12 in PMN inhibits TREM1-mediated activation in rheumatoid arthritis. PloS one. 10(2):e0115116.
267. Bar-Shavit Z. (2008). Taking a toll on the bones: regulation of bone metabolism by innate immune regulators. Autoimmunity. 41(3):195-203.
268. Chamberlain ND, Vila OM, Volin MV, Volkov S, Pope RM, Swedler W, Mandelin AM, 2nd, Shahrara S. (2012). TLR5, a novel and unidentified inflammatory mediator in rheumatoid arthritis that correlates with disease activity score and joint TNF-alpha levels. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950). 189(1):475-83.
269. Kim SJ, Chen Z, Chamberlain ND, Essani AB, Volin MV, Amin MA, Volkov S, Gravallese EM, Arami S, Swedler W, Lane NE, Mehta A, Sweiss N, Shahrara S. (2014). Ligation of TLR5 promotes myeloid cell infiltration and differentiation into mature osteoclasts in rheumatoid arthritis and experimental arthritis. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950). 193(8):3902-13.
270. Baillet A, Trocme C, Berthier S, Arlotto M, Grange L, Chenau J, Quetant S, Seve M, Berger F, Juvin R, Morel F, Gaudin P. (2010). Synovial fluid proteomic fingerprint: S100A8, S100A9 and S100A12 proteins discriminate rheumatoid arthritis from other inflammatory joint diseases. Rheumatology (Oxford, England). 49(4):671-82.
271. Choi IY, Gerlag DM, Herenius MJ, Thurlings RM, Wijbrandts CA, Foell D, Vogl T, Roth J, Tak PP, Holzinger D. (2015). MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 74(3):499-505.
272. Page TH, Charles PJ, Piccinini AM, Nicolaidou V, Taylor PC, Midwood KS. (2012). Raised circulating tenascin-C in rheumatoid arthritis. Arthritis research & therapy. 14(6):R260.
273. Park SY, Lee SW, Kim HY, Lee WS, Hong KW, Kim CD. (2015). HMGB1 induces angiogenesis in rheumatoid arthritis via HIF-1alpha activation. European journal of immunology. 45(4):1216-27.
274. Taniguchi N, Kawahara K, Yone K, Hashiguchi T, Yamakuchi M, Goto M, Inoue K, Yamada S, Ijiri K, Matsunaga S, Nakajima T, Komiya S, Maruyama I. (2003). High mobility group box chromosomal protein 1 plays a role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis as a novel cytokine. Arthritis and rheumatism. 48(4):971-81.
275. Koenders MI, Devesa I, Marijnissen RJ, Abdollahi-Roodsaz S, Boots AM, Walgreen B, di Padova FE, Nicklin MJ, Joosten LA, van den Berg WB. (2008). Interleukin-1 drives pathogenic Th17 cells during spontaneous arthritis in interleukin-1 receptor antagonist-deficient mice. Arthritis and rheumatism. 58(11):3461-70.
276. Abdollahi-Roodsaz S, Joosten LA, Koenders MI, van den Brand BT, van de Loo FA, van den Berg WB. (2009). Local interleukin-1-driven joint pathology is dependent on toll-like receptor 4 activation. The American journal of pathology. 175(5):2004-13.
277. Pierer M, Wagner U, Rossol M, Ibrahim S. (2011). Toll-like receptor 4 is involved in inflammatory and joint destructive pathways in collagen-induced arthritis in DBA1J mice. PloS one. 6(8):e23539.
278. Kiyeko GW, Hatterer E, Herren S, Di Ceglie I, van Lent PL, Reith W, Kosco-Vilbois M, Ferlin W, Shang L. (2016). Spatiotemporal expression of endogenous TLR4 ligands leads to inflammation and bone erosion in mouse collagen-induced arthritis. European journal of immunology. 46(11):2629-38.
279. Watanabe T, Takahashi N, Hirabara S, Ishiguro N, Kojima T. (2016). Hyaluronan Inhibits Tlr-4-Dependent RANKL Expression in Human Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts. PloS one. 11(4):e0153142.
280. Meyer O, Labarre C, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Dubois A, Nicaise-Roland P, Sibilia J, Combe B. (2003). Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. Annals of the Rheumatic Diseases. 62(2):120-6.
281. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, Saigo K, Morinobu A, Koshiba M, Kuntz KM, Kamae I, Kumagai S. (2007). Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. Annals of internal medicine. 146(11):797-808.
282. Saeki Y, Kudo-Tanaka E, Ohshima S, Matsushita M, Tsuji S, Maeda Y, Yoshimura M, Watanabe A, Katada Y, Harada Y, Ichikawa K, Suenaga Y, Ohta Y, Tohma S. (2013). Baseline anti-citrullinated peptide antibody (ACPA) titers and serum interleukin-6 (IL-6) levels possibly predict progression of bone destruction in early stages of rheumatoid arthritis (ERA). Rheumatology international. 33(2):451-6.
283. Hecht C, Englbrecht M, Rech J, Schmidt S, Araujo E, Engelke K, Finzel S, Schett G. (2015). Additive effect of anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor on bone erosions in patients with RA. Annals of the rheumatic diseases. 74(12):2151-6.
284. Harre U, Georgess D, Bang H, Bozec A, Axmann R, Ossipova E, Jakobsson PJ, Baum W, Nimmerjahn F, Szarka E, Sarmay G, Krumbholz G, Neumann E, Toes R, Scherer HU, Catrina AI, Klareskog L, Jurdic P, Schett G. (2012). Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. The Journal of clinical investigation. 122(5):1791-802.
285. Clavel C, Nogueira L, Laurent L, Iobagiu C, Vincent C, Sebbag M, Serre G. (2008). Induction of macrophage secretion of tumor necrosis factor alpha through Fcgamma receptor IIa engagement by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated proteins complexed with fibrinogen. Arthritis and rheumatism. 58(3):678-88.
286. Lu MC, Lai NS, Yu HC, Huang HB, Hsieh SC, Yu CL. (2010). Anti-citrullinated protein antibodies bind surface-expressed citrullinated Grp78 on monocyte/macrophages and stimulate tumor necrosis factor alpha production. Arthritis and rheumatism. 62(5):1213-23.
287. Krishnamurthy A, Joshua V, Haj Hensvold A, Jin T, Sun M, Vivar N, Ytterberg AJ, Engstrom M, Fernandes-Cerqueira C, Amara K, Magnusson M, Wigerblad G, Kato J, Jimenez-Andrade JM, Tyson K, Rapecki S, Lundberg K, Catrina SB, Jakobsson PJ, Svensson C, Malmstrom V, Klareskog L, Wahamaa H, Catrina AI. (2016). Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis-associated autoantibody-mediated bone loss. Annals of the rheumatic diseases. 75(4):721-9.
288. Kleyer A, Finzel S, Rech J, Manger B, Krieter M, Faustini F, Araujo E, Hueber AJ, Harre U, Engelke K, Schett G. (2014). Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies. Annals of the rheumatic diseases. 73(5):854-60.
289. Seeling M, Hillenhoff U, David JP, Schett G, Tuckermann J, Lux A, Nimmerjahn F. (2013). Inflammatory monocytes and Fcgamma receptor IV on osteoclasts are critical for bone destruction during inflammatory arthritis in mice. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 110(26):10729-34.
290. Harre U, Lang SC, Pfeifle R, Rombouts Y, Fruhbeisser S, Amara K, Bang H, Lux A, Koeleman CA, Baum W, Dietel K, Grohn F, Malmstrom V, Klareskog L, Kronke G, Kocijan R, Nimmerjahn F, Toes RE, Herrmann M, Scherer HU, Schett G. (2015). Glycosylation of immunoglobulin G determines osteoclast differentiation and bone loss. Nature communications. 6:6651.
291. Kurowska-Stolarska M, Alivernini S, Ballantine LE, Asquith DL, Millar NL, Gilchrist DS, Reilly J, Ierna M, Fraser AR, Stolarski B, McSharry C, Hueber AJ, Baxter D, Hunter J, Gay S, Liew FY, McInnes IB. (2011). MicroRNA-155 as a proinflammatory regulator in clinical and experimental arthritis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 108(27):11193-8.
292. Stanczyk J, Pedrioli DM, Brentano F, Sanchez-Pernaute O, Kolling C, Gay RE, Detmar M, Gay S, Kyburz D. (2008). Altered expression of MicroRNA in synovial fibroblasts and synovial tissue in rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism. 58(4):1001-9.
293. Fulci V, Scappucci G, Sebastiani GD, Giannitti C, Franceschini D, Meloni F, Colombo T, Citarella F, Barnaba V, Minisola G, Galeazzi M, Macino G. (2010). miR-223 is overexpressed in T-lymphocytes of patients affected by rheumatoid arthritis. Human immunology. 71(2):206-11.
294. Li YT, Chen SY, Wang CR, Liu MF, Lin CC, Jou IM, Shiau AL, Wu CL. (2012). Brief report: amelioration of collagen-induced arthritis in mice by lentivirus-mediated silencing of microRNA-223. Arthritis and rheumatism. 64(10):3240-5.
295. Nakasa T, Miyaki S, Okubo A, Hashimoto M, Nishida K, Ochi M, Asahara H. (2008). Expression of microRNA-146 in rheumatoid arthritis synovial tissue. Arthritis and rheumatism. 58(5):1284-92.
296. Niimoto T, Nakasa T, Ishikawa M, Okuhara A, Izumi B, Deie M, Suzuki O, Adachi N, Ochi M. (2010). MicroRNA-146a expresses in interleukin-17 producing T cells in rheumatoid arthritis patients. BMC musculoskeletal disorders. 11:209.
297. Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, Baltimore D. (2006). NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of in-

nate immune responses. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 103(33):12481-6.
298. Nakamachi Y, Ohnuma K, Uto K, Noguchi Y, Saegusa J, Kawano S. (2016). MicroRNA-124 inhibits the progression of adjuvant-induced arthritis in rats. Annals of the rheumatic diseases. 75(3):601-8.
299. Matzelle MM, Gallant MA, Condon KW, Walsh NC, Manning CA, Stein GS, Lian JB, Burr DB, Gravallese EM. (2012). Resolution of inflammation induces osteoblast function and regulates the Wnt signaling pathway. Arthritis and rheumatism. 64(5):1540-50.
300. Gilbert L, He X, Farmer P, Boden S, Kozlowski M, Rubin J, Nanes MS. (2000). Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor-alpha. Endocrinology. 141(11):3956-64.
301. Huang H, Zhao N, Xu X, Xu Y, Li S, Zhang J, Yang P. (2011). Dose-specific effects of tumor necrosis factor alpha on osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. Cell proliferation. 44(5):420-7.
302. Gilbert L, He X, Farmer P, Rubin J, Drissi H, van Wijnen AJ, Lian JB, Stein GS, Nanes MS. (2002). Expression of the osteoblast differentiation factor RUNX2 (Cbfa1/AML3/Pebp2alpha A) is inhibited by tumor necrosis factor-alpha. The Journal of biological chemistry. 277(4):2695-701.
303. Kaneki H, Guo R, Chen D, Yao Z, Schwarz EM, Zhang YE, Boyce BF, Xing L. (2006). Tumor necrosis factor promotes Runx2 degradation through up-regulation of Smurf1 and Smurf2 in osteoblasts. The Journal of biological chemistry. 281(7):4326-33.
304. Nanes MS. (2003). Tumor necrosis factor-alpha: molecular and cellular mechanisms in skeletal pathology. Gene. 321:1-15.
305. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Parfitt AM, Manolagas SC. (1998). Osteoblast programmed cell death (apoptosis): modulation by growth factors and cytokines. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 13(5):793-802.
306. Redlich K, Gortz B, Hayer S, Zwerina J, Doerr N, Kostenuik P, Bergmeister H, Kollias G, Steiner G, Smolen JS, Schett G. (2004). Repair of local bone erosions and reversal of systemic bone loss upon therapy with anti-tumor necrosis factor in combination with osteoprotegerin or parathyroid hormone in tumor necrosis factor-mediated arthritis. The American journal of pathology. 164(2):543-55.
307. Stashenko P, Dewhirst FE, Rooney ML, Desjardins LA, Heeley JD. (1987). Interleukin-1 beta is a potent inhibitor of bone formation in vitro. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2(6):559-65.
308. Hengartner NE, Fiedler J, Ignatius A, Brenner RE. (2013). IL-1beta inhibits human osteoblast migration. Molecular medicine (Cambridge, Mass). 19:36-42.
309. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, Korb A, Smolen J, Hoffmann M, Scheinecker C, van der Heide D, Landewe R, Lacey D, Richards WG, Schett G. (2007). Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. Nature medicine. 13(2):156-63.
310. Wang SY, Liu YY, Ye H, Guo JP, Li R, Liu X, Li ZG. (2011). Circulating Dickkopf-1 is correlated with bone erosion and inflammation in rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology. 38(5):821-7.
311. Rossini M, Viapiana O, Adami S, Fracassi E, Idolazzi L, Dartizio C, Povino MR, Orsolini G, Gatti D. (2015). In patients with rheumatoid arthritis, Dickkopf-1 serum levels are correlated with parathyroid hormone, bone erosions and bone mineral density. Clinical and experimental rheumatology. 33(1):77-83.
312. Heiland GR, Zwerina K, Baum W, Kireva T, Distler JH, Grisanti M, Asuncion F, Li X, Ominsky M, Richards W, Schett G, Zwerina J. (2010). Neutralisation of Dkk-1 protects from systemic bone loss during inflammation and reduces sclerostin expression. Annals of the rheumatic diseases. 69(12):2152-9.
313. Yeremenko N, Zwerina K, Rigter G, Pots D, Fonseca JE, Zwerina J, Schett G, Baeten D. (2015). Tumor necrosis factor and interleukin-6 differentially regulate Dkk-1 in the inflamed arthritic joint. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 67(8):2071-5.
314. de Rooy DP, Yeremenko NG, Wilson AG, Knevel R, Lindqvist E, Saxne T, Krabben A, Leijsma MK, Daha NA, Tsonaka S, Zhernakova A, Houwing-Duistermaat JJ, Huizinga TW, Toes RE, Baeten DL, Brouwer E, van der Helm-van Mil AH. (2013). Genetic studies on components of the Wnt signalling pathway and the severity of joint destruction in rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 72(5):769-75.
315. Chen XX, Baum W, Dwyer D, Stock M, Schwabe K, Ke HZ, Stolina M, Schett G, Bozec A. (2013). Sclerostin inhibition reverses systemic, periarticular and local bone loss in arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 72(10):1732-6.
316. Mehaney DA, Eissa M, Anwar S, Fakhr El-Din S. (2015). Serum Sclerostin Level Among Egyptian Rheumatoid Arthritis Patients: Relation to Disease Activity, Bone Mineral Density and Radiological Grading. Acta reumatologica portuguesa. 40(3):268-74.
317. Marenzana M, Vugler A, Moore A, Robinson M. (2013). Effect of sclerostin-neutralising antibody on periarticular and systemic bone in a murine model of rheumatoid arthritis: a microCT study. Arthritis research & therapy. 15(5):R125.
318. Wehmeyer C, Frank S, Beckmann D, Bottcher M, Cromme C, Konig U, Fennen M, Held A, Paruzel P, Hartmann C, Stratis A, Korb-Pap A, Kamradt T, Kramer I, van den Berg W, Kneissel M, Pap T, Dankbar B. (2016). Sclerostin inhibition promotes TNF-dependent inflammatory joint destruction. Science translational medicine. 8(330):330ra35.
319. Yu B, Chang J, Liu Y, Li J, Kevork K, Al-Hezaimi K, Graves DT, Park NH, Wang CY. (2014). Wnt4 signaling prevents skeletal aging and inflammation by inhibiting nuclear factor-kappaB. Nature medicine. 20(9):1009-17.
320. Maeda Y, Farina NH, Matzelle MM, Fanning PJ, Lian JB, Gravallese EM. (2016). Synovium-Derived MicroRNAs Regulate Bone Pathways in Rheumatoid Arthritis. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research.
321. Bramlage CP, Haupl T, Kaps C, Ungethum U, Krenn V, Pruss A, Muller GA, Strutz F, Burmester GR. (2006). Decrease in expression of bone morphogenetic proteins 4 and 5 in synovial tissue of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Arthritis research & therapy. 8(3):R58.
322. Denninger KC, Litman T, Marstrand T, Moller K, Svensson L, Labuda T, Andersson A. (2015). Kinetics of gene expression and bone remodelling in the clinical phase of collagen-induced arthritis. Arthritis research & therapy. 17:43.
323. Yuan T-l, Chen J, Tong Y-l, Zhang Y, Liu Y-y, Wei JC-C, Liu Y, Zhao Y, Herrmann M. (2016). Serum Heme Oxygenase-1 and BMP-7 Are Potential Biomarkers for Bone Metabolism in Patients with Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. BioMed Research International. 2016:7870925.
324. Matzelle MM, Shaw AT, Baum R, Maeda Y, Li J, Karmakar S, Manning CA, Walsh NC, Rosen V, Gravallese EM. (2016). Inflammation in arthritis induces expression of BMP3, an inhibitor of bone formation. Scandinavian journal of rheumatology. 45(5):379-83.
325. Shimizu S, Shiozawa S, Shiozawa K, Imura S, Fujita T. (1985). Quantitative histologic studies on the pathogenesis of periarticular osteoporosis in rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism. 28(1):25-31.
326. Goldring SR. (2009). Periarticular bone changes in rheumatoid arthritis: pathophysiological implications and clinical utility. Annals of the rheumatic diseases. 68(3):297-9.
327. Guler-Yuksel M, Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, van Groenendael JH, Mallee C, de Bois MH, Breedveld FC, Dijkmans BA, Lems WF. (2009). Changes in hand and generalised bone mineral density in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 68(3):330-6.
328. Hoff M, Haugeberg G, Odegard S, Syversen S, Landewe R, van der Heijde D, Kvien TK. (2009). Cortical hand bone loss after 1 year in early rheumatoid arthritis predicts radiographic hand joint damage at 5-year and 10-year follow-up. Annals of the rheumatic diseases. 68(3):324-9.
329. Stewart A, Mackenzie LM, Black AJ, Reid DM. (2004). Predicting erosive disease in rheumatoid arthritis. A longitudinal study of changes in bone density using digital X-ray radiogrammetry: a pilot study. Rheumatology (Oxford, England). 43(12):1561-4.
330. Kato G, Shimizu Y, Arai Y, Suzuki N, Sugamori Y, Maeda M, Takahashi M, Tamura Y, Wakabayashi N, Murali R, Ono T, Ohya K, Mise-Omata S, Aoki K. (2015). The inhibitory effects of a RANKL-binding peptide on articular and periarticular bone loss in a murine model of collagen-induced arthritis: a bone histomorphometric study. Arthritis research & therapy. 17:251.
331. Ochi S, Shinohara M, Sato K, Gober HJ, Koga T, Kodama T, Takai T, Miyasaka N, Takayanagi H. (2007). Pathological role of osteoclast costimulation in arthritis-induced bone loss. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 104(27):11394-9.
332. Shimizu T, Takahata M, Kameda Y, Endo T, Hamano H, Hiratsuka S, Ota M, Iwasaki N. (2015). Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin 15 (Siglec-15) mediates periarticular bone loss, but not joint destruction, in murine antigen-induced arthritis. Bone. 79:65-70.
333. Frost HM. (2003). Bone's mechanostat: a 2003 update. The anatomical record Part A, Discoveries in molecular, cellular, and evolutionary biology. 275(2):1081-101.
334. Geusens P, Lems WF. (2011). Osteoimmunology and osteoporosis. Arthritis research & therapy. 13(5):242.
335. Di Munno O, Delle Sedie A. (2008). Effects of glucocorticoid treatment on focal and systemic bone loss in rheumatoid arthritis. Journal of endocrinological investigation. 31(7 Suppl):43-7.
336. Madsen OR, Sorensen OH, Egsmose C. (2002). Bone quality and bone mass as assessed by quantitative ultrasound and dual energy x ray absorptiometry in women with rheumatoid arthritis: relationship with quadriceps strength. Annals of the rheumatic diseases. 61(4):325-9.
337. Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, Bianchi G, Del Puente A, Di Munno O, Frediani B, Cantatore F, Pellerito R, Bartolone S, La Montagna G, Adami S. (2000). A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. The Journal of rheumatology.

27(11):2582-9.
338. van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, Leufkens HG, Cooper C. (2006). Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism. 54(10):3104-12.
339. Compston JE, Vedi S, Croucher PI, Garrahan NJ, O'Sullivan MM. (1994). Bone turnover in non-steroid treated rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 53(3):163-6.
340. Gough A, Sambrook P, Devlin J, Huissoon A, Njeh C, Robbins S, Nguyen T, Emery P. (1998). Osteoclastic activation is the principal mechanism leading to secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology. 25(7):1282-9.
341. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. (2003). Urinary cross-linked N-telopeptides of type I collagen levels in patients with rheumatoid arthritis. Calcified tissue international. 72(4):491-7.
342. Schett G, Redlich K, Hayer S, Zwerina J, Bolon B, Dunstan C, Gortz B, Schulz A, Bergmeister H, Kollias G, Steiner G, Smolen JS. (2003). Osteoprotegerin protects against generalized bone loss in tumor necrosis factor-transgenic mice. Arthritis and rheumatism. 48(7):2042-51.
343. Stolina M, Adamu S, Ominsky M, Dwyer D, Asuncion F, Geng Z, Middleton S, Brown H, Pretorius J, Schett G, Bolon B, Feige U, Zack D, Kostenuik PJ. (2005). RANKL is a marker and mediator of local and systemic bone loss in two rat models of inflammatory arthritis. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 20(10):1756-65.
344. Saidenberg-Kermanac'h N, Corrado A, Lemeiter D, deVernejoul MC, Boissier MC, Cohen-Solal ME. (2004). TNF-alpha antibodies and osteoprotegerin decrease systemic bone loss associated with inflammation through distinct mechanisms in collagen-induced arthritis. Bone. 35(5):1200-7.
345. Verbruggen A, De Clerck LS, Bridts CH, Van Offel JF, Stevens WJ. (1999). Flow cytometrical determination of interleukin 1beta, interleukin 6 and tumour necrosis factor alpha in monocytes of rheumatoid arthritis patients; relation with parameters of osteoporosis. Cytokine. 11(11):869-74.
346. Barnabe C, Hanley DA. (2009). Effect of tumor necrosis factor alpha inhibition on bone density and turnover markers in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy. Seminars in arthritis and rheumatism. 39(2):116-22.
347. Lange U, Teichmann J, Muller-Ladner U, Strunk J. (2005). Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha antibody: a prospective open-label pilot study. Rheumatology (Oxford, England). 44(12):1546-8.
348. Seriolo B, Paolino S, Sulli A, Ferretti V, Cutolo M. (2006). Bone metabolism changes during anti-TNF-alpha therapy in patients with active rheumatoid arthritis. Annals of the New York Academy of Sciences. 1069:420-7.
349. Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, Uhlig T, Voskuyl AE, van de Stadt RJ, Dijkmans BA, Woolf AD, Kvien TK, Lems WF. (2006). Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NFkappaB ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 65(11):1495-9.
350. Polzer K, Joosten L, Gasser J, Distler JH, Ruiz G, Baum W, Redlich K, Bobacz K, Smolen JS, van den Berg W, Schett G, Zwerina J. (2010). Interleukin-1 is essential for systemic inflammatory bone loss. Annals of the Rheumatic Diseases. 69(01):284-90.
351. Abdel Meguid MH, Hamad YH, Swilam RS, Barakat MS. (2013). Relation of interleukin-6 in rheumatoid arthritis patients to systemic bone loss and structural bone damage. Rheumatology international. 33(3):697-703.
352. Tanaka K, Hashizume M, Mihara M, Yoshida H, Suzuki M, Matsumoto Y. (2014). Anti-interleukin-6 receptor antibody prevents systemic bone mass loss via reducing the number of osteoclast precursors in bone marrow in a collagen-induced arthritis model. Clinical and experimental immunology. 175(2):172-80.
353. Bugatti S, Bogliolo L, Vitolo B, Manzo A, Montecucco C, Caporali R. (2016). Anti-citrullinated protein antibodies and high levels of rheumatoid factor are associated with systemic bone loss in patients with early untreated rheumatoid arthritis. Arthritis research & therapy. 18(1):226.
354. Iwata T, Ito H, Furu M, Hashimoto M, Fujii T, Ishikawa M, Yamakawa N, Terao C, Azukizawa M, Hamamoto Y, Mimori T, Akiyama H, Matsuda S. (2016). Periarticular osteoporosis of the forearm correlated with joint destruction and functional impairment in patients with rheumatoid arthritis. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 27(2):691-701.
355. Ideguchi H, Ohno S, Hattori H, Senuma A, Ishigatsubo Y. (2006). Bone erosions in rheumatoid arthritis can be repaired through reduction in disease activity with conventional disease-modifying antirheumatic drugs. Arthritis research & therapy. 8(3):R76.
356. van der Linden MP, Boja R, Klarenbeek NB, Huizinga TW, van der Heijde DM, van der Helm-van Mil AH. (2010). Repair of joint erosions in rheumatoid arthritis: prevalence and patient characteristics in a large inception cohort. Annals of the rheumatic diseases. 69(4):727-9.
357. Lukas C, van der Heijde D, Fatenajad S, Landewe R. (2010). Repair of erosions occurs almost exclusively in damaged joints without swelling. Annals of the rheumatic diseases. 69(5):851-5.
358. Moller Dohn U, Boonen A, Hetland ML, Hansen MS, Knudsen LS, Hansen A, Madsen OR, Hasselquist M, Moller JM, Ostergaard M. (2009). Erosive progression is minimal, but erosion healing rare, in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. A 1 year investigator-initiated follow-up study using high-resolution computed tomography as the primary outcome measure. Annals of the rheumatic diseases. 68(10):1585-90.
359. Hashimoto J, Garnero P, van der Heijde D, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Yoshikawa H, Nishimoto N. (2011). Humanized anti-interleukin-6-receptor antibody (tocilizumab) monotherapy is more effective in slowing radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis at high baseline risk for structural damage evaluated with levels of biomarkers, radiography, and BMI: data from the SAMURAI study. Modern rheumatology. 21(1):10-5.
360. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Li T, Ge Z, Becker JC, Westhovens R. (2006). Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. Annals of internal medicine. 144(12):865-76.
361. Migliore A, Massafra U, Bizzi E, Argento G, Diamanti AP, Germano V, Tormenta S, Arduini F, Iannessi F, Granatas M, Lagana B. (2012). May etanercept and PTH (1-34) association heal erosions in early rheumatoid arthritis? A pilot study. European review for medical and pharmacological sciences. 16(3):363-9.
362. Takeuchi T, Tanaka Y, Ishiguro N, Yamanaka H, Yoneda T, Ohira T, Okubo N, Genant HK, van der Heijde D. (2016). Effect of denosumab on Japanese patients with rheumatoid arthritis: a dose-response study of AMG 162 (Denosumab) in patients with Rheumatoid arthritis on methotrexate to Validate inhibitory effect on bone Erosion (DRIVE) - a 12-month, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. Annals of the Rheumatic Diseases. 75(6):983-90.
363. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, Koncz T, Krishnaswami S, Wallenstein GV, Zang C, Zwillich SH, van Vollenhoven RF. (2014). Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. The New England journal of medicine. 370(25):2377-86.
364. Meyer DM, Jesson MI, Li X, Elrick MM, Funckes-Shippy CL, Warner JD, Gross CJ, Dowty ME, Ramaiah SK, Hirsch JL, Saabye MJ, Barks JL, Kishore N, Morris DL. (2010). Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis. Journal of inflammation (London, England). 7:41.
365. Pfeil A, Lippold J, Eidner T, Lehmann G, Oelzner P, Renz DM, Hansch A, Wolf G, Hein G, Kaiser WA, Bottcher J. (2009). Effects of leflunomide and methotrexate in rheumatoid arthritis detected by digital X-ray radiogrammetry and computer-aided joint space analysis. Rheumatology international. 29(3):287-95.
366. Hoff M, Kvien TK, Kalvesten J, Elden A, Kavanaugh A, Haugeberg G. (2011). Adalimumab reduces hand bone loss in rheumatoid arthritis independent of clinical response: subanalysis of the PREMIER study. BMC musculoskeletal disorders. 12:54.
367. Eekman DA, Vis M, Bultink IE, Kuik DJ, Voskuyl AE, Dijkmans BA, Lems WF. (2011). Stable bone mineral density in lumbar spine and hip in contrast to bone loss in the hands during long-term treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 70(2):389-90.
368. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink G, Lems WF. (2013). Changes in bone mineral density during long-term treatment with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: a cohort study. Rheumatology (Oxford, England). 52(3):547-53.
369. Sharp JT, Tsuji W, Ory P, Harper-Barek C, Wang H, Newmark R. (2010). Denosumab prevents metacarpal shaft cortical bone loss in patients with erosive rheumatoid arthritis. Arthritis care & research. 62(4):537-44.
370. Zonneveld IM, Bakker WK, Dijkstra PF, Bos JD, van Soesbergen RM, Dinant HJ. (1996). Methotrexate osteopathy in long-term, low-dose methotrexate treatment for psoriasis and rheumatoid arthritis. Archives of dermatology. 132(2):184-7.
371. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. (1997). Effects of low dose methotrexate on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology. 24(8):1489-94.
372. Cranney AB, McKendry RJ, Wells GA, Ooi DS, Kanigsberg ND, Kraag GR, Smith CD. (2001). The effect of low dose methotrexate on bone density. The Journal of rheumatology. 28(11):2395-9.
373. Minaur NJ, Kounali D, Vedi S, Compston JE, Beresford JN, Bhalla AK. (2002). Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. II. In vivo effects on bone mineral density. Rheumatology (Oxford, England). 41(7):741-9.
374. Tascioglu F, Oner C, Armagan O. (2003). The effect of low-dose methotrexate on bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis. Rheumatology international. 23(5):231-5.
375. Dilek K, Ali I, Goksal K, Huseyin T, Guner T. (2002). The effects of sulphasalazine on urinary excretion of the hydroxypyridinium crosslinks of collagen in patients with rheumatoid arthritis. Yonsei medical journal. 43(4):435-40.

376. Tengstrand B, Hafstrom I. (2002). Bone mineral density in men with rheumatoid arthritis is associated with erosive disease and sulfasalazine treatment but not with sex hormones. The Journal of rheumatology. 29(11):2299-305.
377. Korczowska I, Lacki JK, Hrycaj P. (2013). Influence of infliximab on cytokines network and markers of bone remodeling in rheumatoid arthritis patients. Yonsei medical journal. 54(1):183-8.
378. Torikai E, Kageyama Y, Takahashi M, Suzuki M, Ichikawa T, Nagafusa T, Nagano A. (2006). The effect of infliximab on bone metabolism markers in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford, England). 45(6):761-4.
379. Yasunori K, Masaaki T, Tetsuyuki N, Hayato K, Akira N. (2008). Reduction of urinary levels of pyridinoline and deoxypyridinoline and serum levels of soluble receptor activator of NF-kappaB ligand by etanercept in patients with rheumatoid arthritis. Clinical rheumatology. 27(9):1093-101.
380. Chopin F, Garnero P, le Henanff A, Debiais F, Daragon A, Roux C, Sany J, Wendling D, Zarnitsky C, Ravaud P, Thomas T. (2008). Long-term effects of infliximab on bone and cartilage turnover markers in patients with rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 67(3):353-7.
381. Ziolkowska M, Kurowska M, Radzikowska A, Luszczykiewicz G, Wiland P, Dziewczopolski W, Filipowicz-Sosnowska A, Pazdur J, Szechinski J, Kowalczewski J, Rell-Bakalarska M, Maslinski W. (2002). High levels of osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor kappa B ligand in serum of rheumatoid arthritis patients and their normalization after anti-tumor necrosis factor alpha treatment. Arthritis and rheumatism. 46(7):1744-53.
382. Marotte H, Pallot-Prades B, Grange L, Gaudin P, Alexandre C, Miossec P. (2007). A 1-year case-control study in patients with rheumatoid arthritis indicates prevention of loss of bone mineral density in both responders and nonresponders to infliximab. Arthritis research & therapy. 9(3):R61.
383. Vis M, Voskuyl AE, Wolbink GJ, Dijkmans BA, Lems WF. (2005). Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab. Annals of the rheumatic diseases. 64(2):336-7.
384. Vis M, Wolbink GJ, Lodder MC, Kostense PJ, van de Stadt RJ, de Koning MH, Dijkmans BA, Lems WF. (2003). Early changes in bone metabolism in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab. Arthritis and rheumatism. 48(10):2996-7.
385. Wijbrandts CA, Klaasen R, Dijkgraaf MG, Gerlag DM, van Eck-Smit BL, Tak PP. (2009). Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss. Annals of the rheumatic diseases. 68(3):373-6.
386. Coulson KA, Reed G, Gilliam BE, Kremer JM, Pepmueller PH. (2009). Factors influencing fracture risk, T score, and management of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis in the Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA) registry. Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases. 15(4):155-60.
387. Kawai VK, Grijalva CG, Arbogast PG, Curtis JR, Solomon DH, Delzell E, Chen L, Ouellet-Hellstrom R, Herrinton L, Liu L, Mitchell EF, Jr., Stein CM, Griffin MR. (2013). Initiation of tumor necrosis factor alpha antagonists and risk of fractures in patients with selected rheumatic and autoimmune diseases. Arthritis care & research. 65(7):1085-94.
388. Kim SY, Schneeweiss S, Liu J, Solomon DH. (2012). Effects of disease-modifying antirheumatic drugs on nonvertebral fracture risk in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 27(4):789-96.
389. Briot K, Rouanet S, Schaeverbeke T, Etchepare F, Gaudin P, Perdriger A, Vray M, Steinberg G, Roux C. (2015). The effect of tocilizumab on bone mineral density, serum levels of Dickkopf-1 and bone remodeling markers in patients with rheumatoid arthritis. Joint, bone, spine : revue du rhumatisme. 82(2):109-15.
390. Garnero P, Thompson E, Woodworth T, Smolen JS. (2010). Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a substudy of the multicenter double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. Arthritis and rheumatism. 62(1):33-43.
391. Karsdal MA, Schett G, Emery P, Harari O, Byrjalsen I, Kenwright A, Bay-Jensen AC, Platt A. (2012). IL-6 receptor inhibition positively modulates bone balance in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-tumor necrosis factor therapy: biochemical marker analysis of bone metabolism in the tocilizumab RADIATE study (NCT00106522). Seminars in arthritis and rheumatism. 42(2):131-9.
392. Terpos E, Fragiadaki K, Konsta M, Bratengeier C, Papatheodorou A, Sfikakis PP. (2011). Early effects of IL-6 receptor inhibition on bone homeostasis: a pilot study in women with rheumatoid arthritis. Clinical and experimental rheumatology. 29(6):921-5.
393. Kume K, Amano K, Yamada S, Kanazawa T, Ohta H, Hatta K, Amano K, Kuwaba N. (2014). The effect of tocilizumab on bone mineral density in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford, England). 53(5):900-3.
394. Hein G, Eidner T, Oelzner P, Rose M, Wilke A, Wolf G, Franke S. (2011). Influence of Rituximab on markers of bone remodeling in patients with rheumatoid arthritis: a prospective open-label pilot study. Rheumatology international. 31(2):269-72.
395. Wheater G, Hogan VE, Teng YK, Tekstra J, Lafeber FP, Huizinga TW, Bijlsma JW, Francis RM, Tuck SP, Datta HK, van Laar JM. (2011). Suppression of bone turnover by B-cell depletion in patients with rheumatoid arthritis. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 22(12):3067-72.
396. Boumans MJ, Thurlings RM, Yeo L, Scheel-Toellner D, Vos K, Gerlag DM, Tak PP. (2012). Rituximab abrogates joint destruction in rheumatoid arthritis by inhibiting osteoclastogenesis. Annals of the rheumatic diseases. 71(1):108-13.
397. Dore RK, Cohen SB, Lane NE, Palmer W, Shergy W, Zhou L, Wang H, Tsuji W, Newmark R. (2010). Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. Annals of the rheumatic diseases. 69(5):872-5.
398. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM. (2003). Mechanisms of TNF-alpha- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. The Journal of clinical investigation. 111(6):821-31.
399. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Dougados M, Hermann KG, Landewe R, Maksymowych W, van der Heijde D. (2009). The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Annals of the rheumatic diseases. 68 Suppl 2:ii1-44.
400. Claudepierre P, Voisin MC. (2005). The entheses: histology, pathology, and pathophysiology. Joint, bone, spine : revue du rhumatisme. 72(1):32-7.
401. Ramiro S, van Tubergen A, van der Heijde D, Stolwijk C, Bookelman G, Dougados M, van den Bosch F, Landewe RB. (2014). Brief report: erosions and sclerosis on radiographs precede the subsequent development of syndesmophytes at the same site: a twelve-year prospective followup of patients with ankylosing spondylitis. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 66(10):2773-9.
402. McGonagle D, Wakefield RJ, Tan AL, D'Agostino MA, Tourni H, Hayashi K, Emery P, Benjamin M. (2008). Distinct topography of erosion and new bone formation in achilles tendon enthesitis: implications for understanding the link between inflammation and bone formation in spondylarthritis. Arthritis and rheumatism. 58(9):2694-9.
403. Lories RJ, Derese I, Luyten FP. (2005). Modulation of bone morphogenetic protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis. The Journal of clinical investigation. 115(6):1571-9.
404. Lefebvre V, Bhattaram P. (2010). Vertebrate skeletogenesis. Current topics in developmental biology. 90:291-317.
405. Ball J. (1971). Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. Annals of the rheumatic diseases. 30(3):213-23.
406. Lories RJ, Derese I, Ceuppens JL, Luyten FP. (2003). Bone morphogenetic proteins 2 and 6, expressed in arthritic synovium, are regulated by proinflammatory cytokines and differentially modulate fibroblast-like synoviocyte apoptosis. Arthritis and rheumatism. 48(10):2807-18.
407. Park MC, Park YB, Lee SK. (2008). Relationship of bone morphogenetic proteins to disease activity and radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis. Scandinavian journal of rheumatology. 37(3):200-4.
408. Wendling D, Cedoz JP, Racadot E, Dumoulin G. (2007). Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis. Joint, bone, spine : revue du rhumatisme. 74(3):304-5.
409. Chen HA, Chen CH, Lin YJ, Chen PC, Chen WS, Lu CL, Chou CT. (2010). Association of bone morphogenetic proteins with spinal fusion in ankylosing spondylitis. The Journal of rheumatology. 37(10):2126-32.
410. Grcevic D, Jajic Z, Kovacic N, Lukic IK, Velagic V, Grubisic F, Ivcevic S, Marusic A. (2010). Peripheral blood expression profiles of bone morphogenetic proteins, tumor necrosis factor-superfamily molecules, and transcription factor Runx2 could be used as markers of the form of arthritis, disease activity, and therapeutic responsiveness. The Journal of rheumatology. 37(2):246-56.
411. Chen MH, Chen HA, Chen WS, Chen MH, Tsai CY, Chou CT. (2015). Upregulation of BMP-2 expression in peripheral blood mononuclear cells by proinflammatory cytokines and radiographic progression in ankylosing spondylitis. Modern rheumatology. 25(6):913-8.
412. Xie Z, Wang P, Li Y, Deng W, Zhang X, Su H, Li D, Wu Y, Shen H. (2016). Imbalance Between Bone Morphogenetic Protein 2 and Noggin Induces Abnormal Osteogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells in Ankylosing Spondylitis. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 68(2):430-40.
413. Tsui FW, Tsui HW, Las Heras F, Pritzker KP, Inman RD. (2014). Serum levels of novel noggin and sclerostin-immune complexes are elevated in ankylosing spondylitis. Annals of the rheumatic diseases. 73(10):1873-9.
414. Haynes KR, Pettit AR, Duan R, Tseng HW, Glant TT, Brown MA, Thomas GP.

(2012). Excessive bone formation in a mouse model of ankylosing spondylitis is associated with decreases in Wnt pathway inhibitors. Arthritis research & therapy. 14(6):R253.
415. Uderhardt S, Diarra D, Katzenbeisser J, David JP, Zwerina J, Richards W, Kronke G, Schett G. (2010). Blockade of Dickkopf (DKK)-1 induces fusion of sacroiliac joints. Annals of the rheumatic diseases. 69(3):592-7.
416. Kwon SR, Lim MJ, Suh CH, Park SG, Hong YS, Yoon BY, Kim HA, Choi HJ, Park W. (2012). Dickkopf-1 level is lower in patients with ankylosing spondylitis than in healthy people and is not influenced by anti-tumor necrosis factor therapy. Rheumatology international. 32(8):2523-7.
417. Taylan A, Sari I, Akinci B, Bilge S, Kozaci D, Akar S, Colak A, Yalcin H, Gunay N, Akkoc N. (2012). Biomarkers and cytokines of bone turnover: extensive evaluation in a cohort of patients with ankylosing spondylitis. BMC musculoskeletal disorders. 13:191.
418. Nocturne G, Pavy S, Boudaoud S, Seror R, Goupille P, Chanson P, van der Heijde D, van Gaalen F, Berenbaum F, Mariette X, Briot K, Feydy A, Claudepierre P, Dieude P, Nithitham J, Taylor KE, Criswell LA, Dougados M, Roux C, Miceli-Richard C. (2015). Increase in Dickkopf-1 Serum Level in Recent Spondyloarthritis. Data from the DESIR Cohort. PloS one. 10(8):e0134974.
419. Zhang L, Ouyang H, Xie Z, Liang ZH, Wu XW. (2016). Serum DKK-1 level in the development of ankylosing spondylitis and rheumatic arthritis: a meta-analysis. Experimental & molecular medicine. 48:e228.
420. Ustun N, Tok F, Kalyoncu U, Motor S, Yuksel R, Yagiz AE, Guler H, Turhanoglu AD. (2014). Sclerostin and Dkk-1 in patients with ankylosing spondylitis. Acta reumatologica portuguesa. 39(2):146-51.
421. Daoussis D, Liossis SN, Solomou EE, Tsanaktsi A, Bounia K, Karampetsou M, Yiannopoulos G, Andonopoulos AP. (2010). Evidence that Dkk-1 is dysfunctional in ankylosing spondylitis. Arthritis and rheumatism. 62(1):150-8.
422. Yucong Z, Lu L, Shengfa L, Yongliang Y, Ruguo S, Yikai L. (2014). Serum functional dickkopf-1 levels are inversely correlated with radiographic severity of ankylosing spondylitis. Clinical laboratory. 60(9):1527-31.
423. Heiland GR, Appel H, Poddubnyy D, Zwerina J, Hueber A, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Schett G, Sieper J. (2012). High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis. Annals of the rheumatic diseases. 71(4):572-4.
424. Rubio Vargas R, Melguizo Madrid E, Gonzalez Rodriguez C, Navarro Sarabia F, Dominguez Quesada C, Ariza Ariza R, Navarro Compan V. (2016). Association between serum dickkopf-1 levels and disease duration in axial spondyloarthritis. Reumatologia clinica.
425. Klingberg E, Nurkkala M, Carlsten H, Forsblad-d'Elia H. (2014). Biomarkers of bone metabolism in ankylosing spondylitis in relation to osteoproliferation and osteoporosis. The Journal of rheumatology. 41(7):1349-56.
426. Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, Zwerina J, Herrmann M, Mueller R, Haibel H, Baraliakos X, Hempfing A, Rudwaleit M, Sieper J, Schett G. (2009). Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. Arthritis and rheumatism. 60(11):3257-62.
427. Xie J, Yu X. (2015). [Correlation between sclerostin level and radiographic changes in patients with ankylosing spondylitis]. Zhonghua yi xue za zhi. 95(17):1300-4.
428. Haynes KR, Tseng HW, Kneissel M, Glant TT, Brown MA, Thomas GP. (2015). Treatment of a mouse model of ankylosing spondylitis with exogenous sclerostin has no effect on disease progression. BMC musculoskeletal disorders. 16:368.
429. Aschermann S, Englbrecht M, Bergua A, Spriewald BM, Said-Nahal R, Breban M, Schett G, Rech J. (2016). Presence of HLA-B27 is associated with changes of serum levels of mediators of the Wnt and hedgehog pathway. Joint, bone, spine : revue du rhumatisme. 83(1):43-6.
430. Daoussis D, Filippopoulou A, Liossis SN, Sirinian C, Klavdianou K, Bouris P, Karamanos NK, Andonopoulos AP. (2015). Anti-TNFalpha treatment decreases the previously increased serum Indian Hedgehog levels in patients with ankylosing spondylitis and affects the expression of functional Hedgehog pathway target genes. Seminars in arthritis and rheumatism. 44(6):646-51.
431. Ruiz-Heiland G, Horn A, Zerr P, Hofstetter W, Baum W, Stock M, Distler JH, Nimmerjahn F, Schett G, Zwerina J. (2012). Blockade of the hedgehog pathway inhibits osteophyte formation in arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 71(3):400-7.
432. Mei Y, Pan F, Gao J, Ge R, Duan Z, Zeng Z, Liao F, Xia G, Wang S, Xu S, Xu J, Zhang L, Ye D. (2011). Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. Clinical rheumatology. 30(2):269-73.
433. Wang X, Lin Z, Wei Q, Jiang Y, Gu J. (2009). Expression of IL-23 and IL-17 and effect of IL-23 on IL-17 production in ankylosing spondylitis. Rheumatology international. 29(11):1343-7.
434. Chen WS, Chang YS, Lin KC, Lai CC, Wang SH, Hsiao KH, Lee HT, Chen MH, Tsai CY, Chou CT. (2012). Association of serum interleukin-17 and interleukin-23 levels with disease activity in Chinese patients with ankylosing spondylitis. Journal of the Chinese Medical Association : JCMA. 75(7):303-8.
435. Jandus C, Bioley G, Rivals JP, Dudler J, Speiser D, Romero P. (2008). Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. Arthritis and rheumatism. 58(8):2307-17.
436. Shen H, Goodall JC, Hill Gaston JS. (2009). Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism. 60(6):1647-56.
437. Kenna TJ, Davidson SI, Duan R, Bradbury LA, McFarlane J, Smith M, Weedon H, Street S, Thomas R, Thomas GP, Brown MA. (2012). Enrichment of circulating interleukin-17-secreting interleukin-23 receptor-positive gamma/delta T cells in patients with active ankylosing spondylitis. Arthritis and rheumatism. 64(5):1420-9.
438. Appel H, Maier R, Bleil J, Hempfing A, Loddenkemper C, Schlichting U, Syrbe U, Sieper J. (2013). In situ analysis of interleukin-23- and interleukin-12-positive cells in the spine of patients with ankylosing spondylitis. Arthritis and rheumatism. 65(6):1522-9.
439. Appel H, Maier R, Wu P, Scheer R, Hempfing A, Kayser R, Thiel A, Radbruch A, Loddenkemper C, Sieper J. (2011). Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. Arthritis research & therapy. 13(3):R95.
440. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, Gorman DM, Bowman EP, McClanahan TK, Yearley JH, Eberl G, Buckley CD, Kastelein RA, Pierce RH, Laface DM, Cua DJ. (2012). IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-gammat+ CD3+CD4-CD8- entheseal resident T cells. Nature medicine. 18(7):1069-76.
441. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, Smith JA, Sowders DP, Colbert RA. (2009). HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. Arthritis and rheumatism. 60(9):2633-43.
442. Turner MJ, Delay ML, Bai S, Klenk E, Colbert RA. (2007). HLA-B27 up-regulation causes accumulation of misfolded heavy chains and correlates with the magnitude of the unfolded protein response in transgenic rats: Implications for the pathogenesis of spondylarthritis-like disease. Arthritis and rheumatism. 56(1):215-23.
443. Turner MJ, Sowders DP, DeLay ML, Mohapatra R, Bai S, Smith JA, Brandewie JR, Taurog JD, Colbert RA. (2005). HLA-B27 misfolding in transgenic rats is associated with activation of the unfolded protein response. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950). 175(4):2438-48.
444. Neerinckx B, Carter S, Lories RJ. (2014). No evidence for a critical role of the unfolded protein response in synovium and blood of patients with ankylosing spondylitis. Annals of the rheumatic diseases. 73(3):629-30.
445. Zeng L, Lindstrom MJ, Smith JA. (2011). Ankylosing spondylitis macrophage production of higher levels of interleukin-23 in response to lipopolysaccharide without induction of a significant unfolded protein response. Arthritis and rheumatism. 63(12):3807-17.
446. Van Praet L, Van den Bosch FE, Jacques P, Carron P, Jans L, Colman R, Glorieus E, Peeters H, Mielants H, De Vos M, Cuvelier C, Elewaut D. (2013). Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. Annals of the rheumatic diseases. 72(3):414-7.
447. Ciccia F, Bombardieri M, Principato A, Giardina A, Tripodo C, Porcasi R, Peralta S, Franco V, Giardina E, Craxi A, Pitzalis C, Triolo G. (2009). Overexpression of interleukin-23, but not interleukin-17, as an immunologic signature of subclinical intestinal inflammation in ankylosing spondylitis. Arthritis and rheumatism. 60(4):955-65.
448. Ciccia F, Accardo-Palumbo A, Rizzo A, Guggino G, Raimondo S, Giardina A, Cannizzaro A, Colbert RA, Alessandro R, Triolo G. (2014). Evidence that autophagy, but not the unfolded protein response, regulates the expression of IL-23 in the gut of patients with ankylosing spondylitis and subclinical gut inflammation. Annals of the rheumatic diseases. 73(8):1566-74.
449. Lee EJ, Lee EJ, Chung YH, Song DH, Hong S, Lee CK, Yoo B, Kim TH, Park YS, Kim SH, Chang EJ, Kim YG. (2015). High level of interleukin-32 gamma in the joint of ankylosing spondylitis is associated with osteoblast differentiation. Arthritis research & therapy. 17:350.
450. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, Pauwels E, Kollias G, Armaka M, Verhoye M, Van der Linden A, Achten R, Lories RJ, Elewaut D. (2014). Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. Annals of the rheumatic diseases. 73(2):437-45.
451. Francois RJ, Neure L, Sieper J, Braun J. (2006). Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis factor alpha in two patients with early disease and transforming growth factor beta in three more advanced cases. Annals of the rheumatic diseases. 65(6):713-20.
452. Marzo-Ortega H, O'Connor P, Emery P, McGonagle D. (2007). Sacroiliac joint biopsies in early sacroiliitis. Rheumatology (Oxford, England). 46(7):1210-1.
453. Appel H, Kuhne M, Spiekermann S, Kohler D, Zacher J, Stein H, Sieper J, Loddenkemper C. (2006). Immunohistochemical analysis of hip arthritis in ankylosing spondylitis: evaluation of the bone-cartilage interface and subchondral bone mar-

row. Arthritis and rheumatism. 54(6):1805-13.
454. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, Eggens U, Distler A, Sieper J. (1995). Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. Arthritis and rheumatism. 38(4):499-505.
455. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Haibel H, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. (2007). Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 yrs of treatment with the anti-TNF-alpha antibody infliximab. Rheumatology (Oxford, England). 46(9):1450-3.
456. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Sieper J, Braun J. (2005). Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the tumour necrosis factor alpha antibody infliximab. Annals of the rheumatic diseases. 64(10):1462-6.
457. Baraliakos X, Listing J, Haibel H, Sieper J, Braun J. (2013). Vertebral erosions associated with spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis identified by magnetic resonance imaging: changes after 2 years of tumor necrosis factor inhibitor therapy. The Journal of rheumatology. 40(11):1891-6.
458. Frediani B, Allegri A, Falsetti P, Storri L, Bisogno S, Baldi F, Filipponi P, Marcolongo R. (2001). Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis. The Journal of rheumatology. 28(1):138-43.
459. Lee YS, Schlotzhauer T, Ott SM, van Vollenhoven RF, Hunter J, Shapiro J, Marcus R, McGuire JL. (1997). Skeletal status of men with early and late ankylosing spondylitis. The American journal of medicine. 103(3):233-41.
460. Will R, Palmer R, Bhalla AK, Ring F, Calin A. (1989). Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathological event? Lancet (London, England). 2(8678-8679):1483-5.
461. Karberg K, Zochling J, Sieper J, Felsenberg D, Braun J. (2005). Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. The Journal of rheumatology. 32(7):1290-8.
462. Lange U, Kluge A, Strunk J, Teichmann J, Bachmann G. (2005). Ankylosing spondylitis and bone mineral density - what is the ideal tool for measurement? Rheumatology international. 26(2):115-20.
463. Nigil Haroon N, Szabo E, Raboud JM, McDonald-Blumer H, Fung L, Josse RG, Inman RD, Cheung AM. (2015). Alterations of bone mineral density, bone microarchitecture and strength in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study using high-resolution peripheral quantitative computerized tomography and finite element analysis. Arthritis research & therapy. 17:377.
464. Ghozlani I, Ghazi M, Nouijai A, Mounach A, Rezqi A, Achemlal L, Bezza A, El Maghraoui A. (2009). Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. Bone. 44(5):772-6.
465. Cooper C, Carbone L, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. (1994). Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. The Journal of rheumatology. 21(10):1877-82.
466. Vosse D, Landewe R, van der Heijde D, van der Linden S, van Staa TP, Geusens P. (2009). Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: results from a large primary care-based nested case-control study. Annals of the rheumatic diseases. 68(12):1839-42.
467. Munoz-Ortego J, Vestergaard P, Rubio JB, Wordsworth P, Judge A, Javaid MK, Arden NK, Cooper C, Diez-Perez A, Prieto-Alhambra D. (2014). Ankylosing spondylitis is associated with an increased risk of vertebral and nonvertebral clinical fractures: a population-based cohort study. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 29(8):1770-6.
468. Prieto-Alhambra D, Munoz-Ortego J, De Vries F, Vosse D, Arden NK, Bowness P, Cooper C, Diez-Perez A, Vestergaard P. (2015). Ankylosing spondylitis confers substantially increased risk of clinical spine fractures: a nationwide case-control study. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 26(1):85-91.
469. Vosse D, van der Heijde D, Landewe R, Geusens P, Mielants H, Dougados M, van der Linden S. (2006). Determinants of hyperkyphosis in patients with ankylosing spondylitis. Annals of the rheumatic diseases. 65(6):770-4.
470. Fatemi G, Gensler LS, Learch TJ, Weisman MH. (2014). Spine fractures in ankylosing spondylitis: a case report and review of imaging as well as predisposing factors to falls and fractures. Seminars in arthritis and rheumatism. 44(1):20-4.
471. Vosse D, Feldtkeller E, Erlendsson J, Geusens P, van der Linden S. (2004). Clinical vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. The Journal of rheumatology. 31(10):1981-5.
472. Geusens P, Vosse D, van der Heijde D, Vanhoof J, van Tubergen A, Raus J, van der Linden S. (2001). High prevalence of thoracic vertebral deformities and discal wedging in ankylosing spondylitis patients with hyperkyphosis. The Journal of rheumatology. 28(8):1856-61.
473. El Maghraoui A, Borderie D, Cherruau B, Edouard R, Dougados M, Roux C. (1999). Osteoporosis, body composition, and bone turnover in ankylosing spondylitis. The Journal of rheumatology. 26(10):2205-9.
474. Franck H, Meurer T, Hofbauer LC. (2004). Evaluation of bone mineral density, hormones, biochemical markers of bone metabolism, and osteoprotegerin serum levels in patients with ankylosing spondylitis. The Journal of rheumatology. 31(11):2236-41.
475. van der Weijden MA, van Denderen JC, Lems WF, Heymans MW, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. (2011). Low bone mineral density is related to male gender and decreased functional capacity in early spondylarthropathies. Clinical rheumatology. 30(4):497-503.
476. Gratacos J, Collado A, Pons F, Osaba M, Sanmarti R, Roque M, Larrosa M, Munoz-Gomez J. (1999). Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. Arthritis and rheumatism. 42(11):2319-24.
477. Maillefert JF, Aho LS, El Maghraoui A, Dougados M, Roux C. (2001). Changes in bone density in patients with ankylosing spondylitis: a two-year follow-up study. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 12(7):605-9.
478. Perpetuo IP, Raposeiro R, Caetano-Lopes J, Vieira-Sousa E, Campanilho-Marques R, Ponte C, Canhao H, Ainola M, Fonseca JE. (2015). Effect of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy on Osteoclasts Precursors in Ankylosing Spondylitis. PloS one. 10(12):e0144655.
479. Allali F, Breban M, Porcher R, Maillefert JF, Dougados M, Roux C. (2003). Increase in bone mineral density of patients with spondyloarthropathy treated with anti-tumour necrosis factor alpha. Annals of the rheumatic diseases. 62(4):347-9.
480. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Haugeberg G, Green MJ, Stewart SP, Emery P. (2003). Bone mineral density improvement in spondyloarthropathy after treatment with etanercept. Annals of the rheumatic diseases. 62(10):1020-1.
481. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, Haugeberg G, Hensor E, O'Connor P, Tan AL, Conaghan PG, Greenstein A, Emery P. (2005). Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. Annals of the rheumatic diseases. 64(11):1568-75.
482. Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar A, Wagner C, Baker DG, Han J, Braun J. (2009). Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. Annals of the rheumatic diseases. 68(2):175-82.
483. Kim HR, Lee SH, Kim HY. (2006). Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factors-kappaB ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis (AS). Rheumatology (Oxford, England). 45(10):1197-200.
484. Boonen A, vander Cruyssen B, de Vlam K, Steinfeld S, Ribbens C, Lenaerts J, Van den Bosch F, Mielants H, Dewulf L, Vastesaeger N. (2009). Spinal radiographic changes in ankylosing spondylitis: association with clinical characteristics and functional outcome. The Journal of rheumatology. 36(6):1249-55.
485. Landewe R, van der Heijde D. (2009). A systematic comparison of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: structural outcomes. Clinical and experimental rheumatology. 27(4 Suppl 55):S102-7.
486. Machado P, Landewe R, Braun J, Hermann KG, Baker D, van der Heijde D. (2010). Both structural damage and inflammation of the spine contribute to impairment of spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis. Annals of the rheumatic diseases. 69(8):1465-70.
487. Wanders A, Landewe R, Dougados M, Mielants H, van der Linden S, van der Heijde D. (2005). Association between radiographic damage of the spine and spinal mobility for individual patients with ankylosing spondylitis: can assessment of spinal mobility be a proxy for radiographic evaluation? Annals of the rheumatic diseases. 64(7):988-94.
488. Wanders A, Heijde D, Landewe R, Behier JM, Calin A, Olivieri I, Zeidler H, Dougados M. (2005). Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. Arthritis and rheumatism. 52(6):1756-65.
489. Kroon F, Landewe R, Dougados M, van der Heijde D. (2012). Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. Annals of the rheumatic diseases. 71(10):1623-9.
490. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, Sieper J. (2012). Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. Annals of the rheumatic diseases. 71(10):1616-22.
491. van der Heijde D, Landewe R, Baraliakos X, Houben H, van Tubergen A, Williamson P, Xu W, Baker D, Goldstein N, Braun J. (2008). Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. Arthritis and rheumatism. 58(10):3063-70.
492. van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L, Lin SL, Tsuji W, Davis JC, Jr. (2008). Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. Arthritis and rheumatism. 58(5):1324-31.

493. van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, Landewe R, Maksymowych WP, Kupper H, Ballal S, Gibson E, Wong R. (2009). Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. Arthritis research & therapy. 11(4):R127.
494. Haroon NN, Sriganthan J, Al Ghanim N, Inman RD, Cheung AM. (2014). Effect of TNF-alpha inhibitor treatment on bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. Seminars in arthritis and rheumatism. 44(2):155-61.
495. Li H, Li Q, Chen X, Ji C, Gu J. (2015). Anti-tumor Necrosis Factor Therapy Increased Spine and Femoral Neck Bone Mineral Density of Patients with Active Ankylosing Spondylitis with Low Bone Mineral Density. The Journal of rheumatology. 42(8):1413-7.
496. Viapiana O, Gatti D, Idolazzi L, Fracassi E, Adami S, Troplini S, Povino MR, Rossini M. (2014). Bisphosphonates vs infliximab in ankylosing spondylitis treatment. Rheumatology (Oxford, England). 53(1):90-4.
497. Sidiropoulos PI, Hatemi G, Song IH, Avouac J, Collantes E, Hamuryudan V, Herold M, Kvien TK, Mielants H, Mendoza JM, Olivieri I, Ostergaard M, Schachna L, Sieper J, Boumpas DT, Dougados M. (2008). Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3E Initiative in Rheumatology involving a broad panel of experts and practising rheumatologists. Rheumatology (Oxford, England). 47(3):355-61.
498. Ostendorf B, Scherer A, Specker C, Modder U, Schneider M. (2003). Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus: differentiation of deforming and erosive patterns by magnetic resonance imaging. Arthritis and rheumatism. 48(1):157-65.
499. Santiago MB, Galvao V, Ribeiro DS, Santos WD, da Hora PR, Mota AP, Pimenta E, Oliveira I, Atta AM, Reis MG, Reis EA, Lins C. (2015). Severe Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus. Rheumatology international. 35(10):1773-7.
500. Santiago MB, Galvao V. (2008). Jaccoud arthropathy in systemic lupus erythematosus: analysis of clinical characteristics and review of the literature. Medicine. 87(1):37-44.
501. Nzeusseu Toukap A, Galant C, Theate I, Maudoux AL, Lories RJ, Houssiau FA, Lauwerys BR. (2007). Identification of distinct gene expression profiles in the synovium of patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis and rheumatism. 56(5):1579-88.
502. Crow MK. (2014). Type I interferon in the pathogenesis of lupus. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950). 192(12):5459-68.
503. Coelho LF, Magno de Freitas Almeida G, Mennechet FJ, Blangy A, Uze G. (2005). Interferon-alpha and -beta differentially regulate osteoclastogenesis: role of differential induction of chemokine CXCL11 expression. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 102(33):11917-22.
504. Mensah KA, Mathian A, Ma L, Xing L, Ritchlin CT, Schwarz EM. (2010). Mediation of nonerosive arthritis in a mouse model of lupus by interferon-alpha-stimulated monocyte differentiation that is nonpermissive of osteoclastogenesis. Arthritis and rheumatism. 62(4):1127-37.
505. van Vugt RM, Derksen RH, Kater L, Bijlsma JW. (1998). Deforming arthropathy or lupus and rhupus hands in systemic lupus erythematosus. Annals of the rheumatic diseases. 57(9):540-4.
506. Zhu TY, Griffith JF, Au SK, Tang XL, Kwok AW, Leung PC, Li EK, Tam LS. (2014). Bone mineral density change in systemic lupus erythematosus: a 5-year followup study. The Journal of rheumatology. 41(10):1990-7.
507. Rees F, Doherty M, Grainge M, Lanyon P, Davenport G, Zhang W. (2016). Burden of Comorbidity in Systemic Lupus Erythematosus in the UK, 1999-2012. Arthritis care & research. 68(6):819-27.
508. Cramarossa G, Urowitz MB, Su J, Gladman D, Touma Z. (2016). Prevalence and associated factors of low bone mass in adults with systemic lupus erythematosus. Lupus.
509. Bultink IE, Harvey NC, Lalmohamed A, Cooper C, Lems WF, van Staa TP, de Vries F. (2014). Elevated risk of clinical fractures and associated risk factors in patients with systemic lupus erythematosus versus matched controls: a population-based study in the United Kingdom. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 25(4):1275-83.
510. Ekblom-Kullberg S, Kautiainen H, Alha P, Leirisalo-Repo M, Julkunen H. (2013). Frequency of and risk factors for symptomatic bone fractures in patients with systemic lupus erythematosus. Scandinavian journal of rheumatology. 42(5):390-3.
511. Lee C, Almagor O, Dunlop DD, Manzi S, Spies S, Ramsey-Goldman R. (2007). Self-reported fractures and associated factors in women with systemic lupus erythematosus. The Journal of rheumatology. 34(10):2018-23.
512. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Huang CF, Dunlop D, Rairie JE, Fitzgerald S, Manzi S. (1999). Frequency of fractures in women with systemic lupus erythematosus: comparison with United States population data. Arthritis and rheumatism. 42(5):882-90.
513. Rhew EY, Lee C, Eksarko P, Dyer AR, Tily H, Spies S, Pope RM, Ramsey-Goldman R. (2008). Homocysteine, bone mineral density, and fracture risk over 2 years of followup in women with and without systemic lupus erythematosus. The Journal of rheumatology. 35(2):230-6.
514. Yee CS, Crabtree N, Skan J, Arnft N, Bowman S, Situnayake D, Gordon C. (2005). Prevalence and predictors of fragility fractures in systemic lupus erythematosus. Annals of the rheumatic diseases. 64(1):111-3.
515. Svenungsson E, Fei GZ, Jensen-Urstad K, de Faire U, Hamsten A, Frostegard J. (2003). TNF-alpha: a link between hypertriglyceridaemia and inflammation in SLE patients with cardiovascular disease. Lupus. 12(6):454-61.
516. Studnicka-Benke A, Steiner G, Petera P, Smolen JS. (1996). Tumour necrosis factor alpha and its soluble receptors parallel clinical disease and autoimmune activity in systemic lupus erythematosus. British journal of rheumatology. 35(11):1067-74.
517. Frostegard J, Svenungsson E, Wu R, Gunnarsson I, Lundberg IE, Klareskog L, Horkko S, Witztum JL. (2005). Lipid peroxidation is enhanced in patients with systemic lupus erythematosus and is associated with arterial and renal disease manifestations. Arthritis and rheumatism. 52(1):192-200.
518. Graham LS, Parhami F, Tintut Y, Kitchen CM, Demer LL, Effros RB. (2009). Oxidized lipids enhance RANKL production by T lymphocytes: implications for lipid-induced bone loss. Clinical immunology (Orlando, Fla). 133(2):265-75.
519. Moerman EJ, Teng K, Lipschitz DA, Lecka-Czernik B. (2004). Aging activates adipogenic and suppresses osteogenic programs in mesenchymal marrow stroma/stem cells: the role of PPAR-gamma2 transcription factor and TGF-beta/BMP signaling pathways. Aging cell. 3(6):379-89.
520. Moroni G, Depetri F, Ponticelli C. (2016). Lupus nephritis: When and how often to biopsy and what does it mean? Journal of autoimmunity. 74:27-40.
521. Schipper LG, Fleuren HW, van den Bergh JP, Meinardi JR, Veldman BA, Kramers C. (2015). Treatment of osteoporosis in renal insufficiency. Clinical rheumatology. 34(8):1341-5.
522. Almehed K, Forsblad d'Elia H, Kvist G, Ohlsson C, Carlsten H. (2007). Prevalence and risk factors of osteoporosis in female SLE patients-extended report. Rheumatology (Oxford, England). 46(7):1185-90.
523. Fragoso TS, Dantas AT, Marques CD, Rocha Junior LF, Melo JH, Costa AJ, Duarte AL. (2012). 25-Hydroxyvitamin D3 levels in patients with systemic lupus erythematosus and its association with clinical parameters and laboratory tests. Revista brasileira de reumatologia. 52(1):60-5.
524. Matsuoka LY, Wortsman J, Hanifan N, Holick MF. (1988). Chronic sunscreen use decreases circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. A preliminary study. Archives of dermatology. 124(12):1802-4.
525. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. (2006). Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. Autoimmunity reviews. 5(2):114-7.
526. Toloza SM, Cole DE, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. (2010). Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. Lupus. 19(1):13-9.
527. Huisman AM, White KP, Algra A, Harth M, Vieth R, Jacobs JW, Bijlsma JW, Bell DA. (2001). Vitamin D levels in women with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia. The Journal of rheumatology. 28(11):2535-9.
528. Briot K, Roux C. (2015). Glucocorticoid-induced osteoporosis. RMD open. 1(1):e000014.
529. Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A, Szegedi G, Kiss E. (2002). Bone mineral density in women with systemic lupus erythematosus. Clinical rheumatology. 21(2):135-41.
530. Lakshminarayanan S, Walsh S, Mohanraj M, Rothfield N. (2001). Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus. The Journal of rheumatology. 28(1):102-8.
531. Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Sandoval-Cruz H, Escarcega RO, Jimenez-Hernandez M, Etchegaray-Morales I, Soto-Vega E, Munoz-Guarneros M, Lopez-Colombo A, Deleze-Hinojosa M, Cervera R. (2009). Risks factors for low bone mineral density in pre-menopausal Mexican women with systemic lupus erythematosus. Clinical rheumatology. 28(1):65-70.
532. Souto MI, Coelho A, Guo C, Mendonca LM, Pinheiro MF, Papi JA, Farias ML. (2012). The prevalence of low bone mineral density in Brazilian patients with systemic lupus erythematosus and its relationship with the disease damage index and other associated factors. Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry. 15(3):320-7.
533. Boyanov M, Robeva R, Popivanov P. (2003). Bone mineral density changes in women with systemic lupus erythematosus. Clinical rheumatology. 22(4-5):318-23.
534. Jacobs J, Korswagen LA, Schilder AM, van Tuyl LH, Dijkmans BA, Lems WF, Voskuyl AE, Bultink IE. (2013). Six-year follow-up study of bone mineral density in patients with systemic lupus erythematosus. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 24(6):1827-33.
535. Jardinet D, Lefebvre C, Depresseux G, Lambert M, Devogelaer JP, Houssiau FA. (2000). Longitudinal analysis of bone mineral density in pre-menopausal female systemic lupus erythematosus patients: deleterious role of glucocorticoid therapy

at the lumbar spine. Rheumatology (Oxford, England). 39(4):389-92.
536. Kipen Y, Briganti E, Strauss B, Will R, Littlejohn G, Morand E. (1999). Three year followup of bone mineral density change in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. The Journal of rheumatology. 26(2):310-7.
537. Petri M. (1995). Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the Hopkins Lupus Cohort: an update. Arthritis care and research : the official journal of the Arthritis Health Professions Association. 8(3):137-45.
538. Ruiz-Arruza I, Ugarte A, Cabezas-Rodriguez I, Medina JA, Moran MA, Ruiz-Irastorza G. (2014). Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford, England). 53(8):1470-6.
539. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. (2000). Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. Arthritis and rheumatism. 43(8):1801-8.
540. De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, Lammers JW, Cooper C, Van Staa TP. (2007). Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. Arthritis and rheumatism. 56(1):208-14.
541. Mok CC, Mak A, Ma KM. (2005). Bone mineral density in postmenopausal Chinese patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 14(2):106-12.
542. Mok CC, Ying SK, To CH, Ma KM. (2008). Bone mineral density and body composition in men with systemic lupus erythematosus: a case control study. Bone. 43(2):327-31.
543. Διονυσιώτης Ι, Δήμου Π, Σπυροπούλου Α, Ηλιόπουλος Α, Κατσαλήρα Α, Κοντογιάννη Μ, Κοσμίδης Χ, Λαμπρινουδάκη Ε, Λυρίτης Γ, Μπαλανίκα Α, Μπαλτάς Χ, Παπαδοπούλου Φ, Τουρνής Σ, Τροβάς Γ. Κατευθυντήριες γραμμές για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της Οστεοπόρωσης στην Ελλάδα. Αθήνα: Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης; 2013.
544. Yeap SS, Fauzi AR, Kong NC, Halim AG, Soehardy Z, Rahimah I, Chow SK, Goh EM. (2008). A comparison of calcium, calcitriol, and alendronate in corticosteroid-treated premenopausal patients with systemic lupus erythematosus. The Journal of rheumatology. 35(12):2344-7.
545. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsman A, Josse R, Kendler DL, Lentle B, Olszynski W, Ste-Marie LG, Tenenhouse A, Chines AA. (1997). Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. The New England journal of medicine. 337(6):382-7.
546. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, Papanastasiou P, Ferreira A, Hartl F, Fashola T, Mesenbrink P, Sambrook PN. (2009). Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet (London, England). 373(9671):1253-63.
547. Takeda S, Kaneoka H, Saito T. (2008). Effect of alendronate on glucocorticoid-induced osteoporosis in Japanese women with systemic autoimmune diseases: versus alfacalcidol. Modern rheumatology. 18(3):271-6.
548. Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, Doherty SM, Maricic M, Rosen C, Brown J, Barton I, Chines AA. (2000). Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. Calcified tissue international. 67(4):277-85.
549. Li EK, Zhu TY, Hung VY, Kwok AW, Lee VW, Lee KK, Griffith JF, Li M, Wong KC, Leung PC, Qin L, Tam LS. (2010). Ibandronate increases cortical bone density in patients with systemic lupus erythematosus on long-term glucocorticoid. Arthritis research & therapy. 12(5):R198.
550. Gluer CC, Marin F, Ringe JD, Hawkins F, Moricke R, Papaioannu N, Farahmand P, Minisola S, Martinez G, Nolla JM, Niedhart C, Guanabens N, Nuti R, Martin-Mola E, Thomasius F, Kapetanos G, Pena J, Graeff C, Petto H, Sanz B, Reisinger A, Zysset PK. (2013). Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 28(6):1355-68.
551. Langdahl BL, Marin F, Shane E, Dobnig H, Zanchetta JR, Maricic M, Krohn K, See K, Warner MR. (2009). Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 20(12):2095-104.
552. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K, Krege JH, Krohn K, Warner MR. (2009). Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. Arthritis and rheumatism. 60(11):3346-55.
553. Mok CC, Ho LY, Ma KM. (2015). Switching of oral bisphosphonates to denosumab in chronic glucocorticoid users: a 12-month randomized controlled trial. Bone. 75:222-8.
554. Mok CC, Ying KY, To CH, Ho LY, Yu KL, Lee HK, Ma KM. (2011). Raloxifene for prevention of glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomised double-blinded placebo-controlled trial. Annals of the rheumatic diseases. 70(5):778-84.
555. Mok CC, Ying SK, Ma KM, Wong CK. (2013). Effect of raloxifene on disease activity and vascular biomarkers in patients with systemic lupus erythematosus: subgroup analysis of a double-blind randomized controlled trial. Lupus. 22(14):1470-8.
556. Alarcon G. (2001). Osteonecrosis. In: Klippel J, editor. Primer on the Rheumatic Diseases. 12 ed. Atlanta, Georgia: Arthritis Foundation; p. 503-6.
557. Asherson RA, Liote F, Page B, Meyer O, Buchanan N, Khamashta MA, Jungers P, Hughes GR. (1993). Avascular necrosis of bone and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. The Journal of rheumatology. 20(2):284-8.
558. Mok CC, Lau CS, Wong RW. (1998). Risk factors for avascular bone necrosis in systemic lupus erythematosus. British journal of rheumatology. 37(8):895-900.
559. Mok MY, Farewell VT, Isenberg DA. (2000). Risk factors for avascular necrosis of bone in patients with systemic lupus erythematosus: is there a role for antiphospholipid antibodies? Annals of the rheumatic diseases. 59(6):462-7.
560. Sayarlioglu M, Yuzbasioglu N, Inanc M, Kamali S, Cefle A, Karaman O, Onat AM, Avan R, Cetin GY, Gul A, Ocal L, Aral O. (2012). Risk factors for avascular bone necrosis in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology international. 32(1):177-82.
561. Prasad R, Ibanez D, Gladman D, Urowitz M. (2007). The role of non-corticosteroid related factors in osteonecrosis (ON) in systemic lupus erythematosus: a nested case-control study of inception patients. Lupus. 16(3):157-62.
562. Stolow J, Parikh S, Shybut G, Robinson P, Pope RM. (1991). An atypical site of osteonecrosis in a patient with systemic lupus erythematosus. The Journal of rheumatology. 18(10):1623-6.
563. Stroh DA, LaPorte DM, Marker DA, Johnson AJ, Mont MA. (2012). Atraumatic osteonecrosis of the distal radius and ulna: case series and review. The Journal of hand surgery. 37(1):134-41.
564. Greenhagen RM, Crim BE, Shinabarger AB, Burns PR. (2012). Bilateral osteonecrosis of the navicular and medial cuneiform in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report. Foot & ankle specialist. 5(3):180-4.
565. Resnick D, Pineda C, Trudell D. (1985). Widespread osteonecrosis of the foot in systemic lupus erythematosus: radiographic and gross pathologic correlation. Skeletal radiology. 13(1):33-8.
566. Mok MY, Isenberg DA. (2000). Avascular necrosis of a single vertebral body, an atypical site of disease in a secondary APLS. Annals of the rheumatic diseases. 59(6):494-5.
567. Fajardo-Hermosillo LD, Lopez-Lopez L, Nadal A, Vila LM. (2013). Multifocal osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: case report and review of the literature. BMJ case reports. 2013.
568. Lee J, Kwok SK, Jung SM, Min HK, Nam HC, Seo JH, Ju J, Park KS, Park SH, Kim HY. (2014). Osteonecrosis of the hip in Korean patients with systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome. Lupus. 23(1):39-45.
569. Shigemura T, Nakamura J, Kishida S, Harada Y, Ohtori S, Kamikawa K, Ochiai N, Takahashi K. (2011). Incidence of osteonecrosis associated with corticosteroid therapy among different underlying diseases: prospective MRI study. Rheumatology (Oxford, England). 50(11):2023-8.
570. Zizic TM, Marcoux C, Hungerford DS, Dansereau JV, Stevens MB. (1985). Corticosteroid therapy associated with ischemic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. The American journal of medicine. 79(5):596-604.
571. Nishimura T, Matsumoto T, Nishino M, Tomita K. (1997). Histopathologic study of veins in steroid treated rabbits. Clinical orthopaedics and related research. (334):37-42.
572. Haque W, Kadikoy H, Pacha O, Maliakkal J, Hoang V, Abdellatif A. (2010). Osteonecrosis secondary to antiphospholipid syndrome: a case report, review of the literature, and treatment strategy. Rheumatology international. 30(6):719-23.
573. Al Saleh J, El Sayed M, Salah N, Harb D, Khan N, Mohammed N. (2010). Predictors of avascular necrosis of the hip in Emiratis patients with systemic lupus erythematosus. The Egyptian journal of immunology. 17(1):29-40.
574. Mont MA, Glueck CJ, Pacheco IH, Wang P, Hungerford DS, Petri M. (1997). Risk factors for osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. The Journal of rheumatology. 24(4):654-62.
575. Houssiau FA, N'Zeusseu Toukap A, Depresseux G, Maldague BE, Malghem J, Devogelaer JP, Vande Berg BC. (1998). Magnetic resonance imaging-detected avascular osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: lack of correlation with antiphospholipid antibodies. British journal of rheumatology. 37(4):448-53.
576. Sheikh JS, Retzinger GS, Hess EV. (1998). Association of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus with abnormalities of fibrinolysis. Lupus. 7(1):42-8.
577. Seleznick MJ, Silveira LH, Espinoza LR. (1991). Avascular necrosis associated with anticardiolipin antibodies. The Journal of rheumatology. 18(9):1416-7.
578. Rueda JC, Duque MA, Mantilla RD, Iglesias-Gamarra A. (2009). Osteonecrosis and antiphospholipid syndrome. Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases. 15(3):130-2.
579. Zonana-Nacach A, Jimenez-Balderas FJ. (2004). Avascular necrosis of bone associated with primary antiphospholipid syndrome: case report and literature review. Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases. 10(4):214-7.

580. Kunyakham W, Foocharoen C, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R. (2012). Prevalence and risk factor for symptomatic avascular necrosis development in Thai systemic lupus erythematosus patients. Asian Pacific journal of allergy and immunology. 30(2):152-7.
581. Zhao L, Wu X, Wu H, Su J, Zhang W, Zhao Y, Zhang X, Zheng W. (2016). Symptomatic knee osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. Rheumatology international. 36(8):1105-11.
582. Zhu KK, Xu WD, Pan HF, Zhang M, Ni J, Ge FY, Ye DQ. (2014). The risk factors of avascular necrosis in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. Inflammation. 37(5):1852-64.
583. Hamijoyo L, Llamado LJQ, Navarra SV. (2008). Risk factors for avascular necrosis among Filipino patients with systemic lupus erythematosus. International Journal of Rheumatic Diseases. 11(2):141-7.
584. Aranow C, Zelicof S, Leslie D, Solomon S, Barland P, Norman A, Klein R, Weinstein A. (1997). Clinically occult avascular necrosis of the hip in systemic lupus erythematosus. The Journal of rheumatology. 24(12):2318-22.
585. Klipper AR, Stevens MB, Zizic TM, Hungerford DS. (1976). Ischemic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. Medicine. 55(3):251-7.
586. Weiner ES, Abeles M. (1989). Aseptic necrosis and glucocorticosteroids in systemic lupus erythematosus: a reevaluation. The Journal of rheumatology. 16(5):604-8.
587. Calvo-Alen J, McGwin G, Toloza S, Fernandez M, Roseman JM, Bastian HM, Cepeda EJ, Gonzalez EB, Baethge BA, Fessler BJ, Vila LM, Reveille JD, Alarcon GS. (2006). Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXIV. Cytotoxic treatment is an additional risk factor for the development of symptomatic osteonecrosis in lupus patients: results of a nested matched case-control study. Annals of the rheumatic diseases. 65(6):785-90.
588. Gladman DD, Urowitz MB, Chaudhry-Ahluwalia V, Hallet DC, Cook RJ. (2001). Predictive factors for symptomatic osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus. The Journal of rheumatology. 28(4):761-5.
589. Παπαγγελόπουλος Π, Σταυρόπουλος Ν, Σαββίδου Ό. (2013). Οστεονέκρωση. In: Λυρίτης Γ, editor. Μεταβολικά νοσήματα των οστών. 5 ed. Αθήνα: Hylonome Editions; p. 573-81.
590. Zibis AH, Karantanas AH, Roidis NT, Hantes ME, Argiri P, Moraitis T, Malizos KN. (2007). The role of MR imaging in staging femoral head osteonecrosis. European journal of radiology. 63(1):3-9.
591. Mont MA, Ulrich SD, Seyler TM, Smith JM, Marker DR, McGrath MS, Hungerford DS, Jones LC. (2008). Bone scanning of limited value for diagnosis of symptomatic oligofocal and multifocal osteonecrosis. The Journal of rheumatology. 35(8):1629-34.
592. Ficat RP. (1985). Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. The Journal of bone and joint surgery British volume. 67(1):3-9.
593. Gardeniers J. (1993). Report of the Committee of Staging and Nomenclature. ARCO News Letter. 5(2):79-82.
594. Voulgari PV, Kosta P, Argyropoulou MI, Drosos AA. (2013). Avascular necrosis in a patient with systemic lupus erythematosus. Joint, bone, spine : revue du rhumatisme. 80(6):665.
595. Ehmke TA, Cherian JJ, Wu ES, Jauregui JJ, Banerjee S, Mont MA. (2014). Treatment of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: a review. Current rheumatology reports. 16(9):441.

9 Βιοχημικοί δείκτες σαρκοπενίας

Παρασκευή Παπαγεωργίου

Εισαγωγή

Η γήρανση αντιπροσωπεύει μια πολύπλοκη και αναπόφευκτη βιολογική διαδικασία, που χαρακτηρίζεται από διαχρονική μείωση των φυσιολογικών και βιοχημικών λειτουργιών ζωτικών συστημάτων. Πολλαπλές αλλαγές είναι δυνατό να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια της γήρανσης, που περιλαμβάνουν μειωμένη ικανότητα χρήσης οξυγόνου σε συνδυασμό με εξασθένιση της καρδιαγγειακής και αναπνευστικής λειτουργίας, επιδείνωση του νευρικού συστήματος και εκφύλιση του μυϊκού συστήματος, που χαρακτηρίζεται τόσο από μείωση της διαμέτρου των μυϊκών ινών όσο και από ποσοτικές και ποιοτικές αλλαγές των μυϊκών ινών. Επιπρόσθετα σε κυτταρικό επίπεδο, μορφολογικές και βιοχημικές αλλαγές εμπλέκονται στη γήρανση.

Το μυοσκελετικό σύστημα μπορεί να θεωρηθεί ως το μεγαλύτερο όργανο του ανθρώπινου οργανισμού και η ηλικιο-εξαρτώμενη απώλεια μυϊκής μάζας, δύναμης και λειτουργίας, όπως αποδίδεται από τον όρο 'σαρκοπενία', αποτελεί ουσιαστικό κομμάτι της γήρανσης. Μετά την ηλικία των 50 ετών περίπου, παρατηρείται μια προοδευτική μείωση της μυϊκής μάζας με ρυθμό 1-2% ανά έτος. Ομοίως, αλλά με διαφορετικό ρυθμό απώλειας, μετά την ηλικία των 60 ετών η μυϊκή δύναμη μειώνεται κατά 3% ανά έτος, ενώ μετά την ηλικία των 70 ετών η εγκάρσια τομή του μυός μειώνεται κατά 25-30%. Έτσι, η σαρκοπενία αποτελεί ένα πολυδιάστατο φαινόμενο και από πολλούς πλέον περιγράφεται ως γηριατρικό σύνδρομο.

Μελέτες δείχνουν ότι η σαρκοπενία οδηγεί σε λειτουργικούς περιορισμούς, εξασθένιση της κινητικότητας, ανικανότητα/αναπηρία, πτώσεις και κατάγματα, που με τη σειρά τους οδηγούν σε απώλεια της ανεξαρτησίας, ευθραυστότητα και αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας. Αντίθετα, άλλες μελέτες δείχνουν ότι η παράμετρος της μυϊκής μάζας μπορεί να μη συνδέεται με τη λειτουργικότητα και τη θνησιμότητα. Ανεξάρτητα από την πιθανή ή μη επίδραση της σαρκοπενίας, τόσο στην ποιότητα όσο και στη διάρκεια ζωής των ηλικιωμένων, δεν υπάρχει ακόμα αποτελεσματική θεραπεία για τη σαρκοπενία και τις συνέπειες της. Επί του παρόντος, οι φαρμακευτικές παρεμβάσεις, ορμονικές (π.χ. τεστοστερόνη, αυξητική ορμόνη κ.ά.) και μη ορμονικές (π.χ. λοσαρτάνη, τελμισαρτάνη κ.ά.), δεν ενδείκνυνται καθώς ενέχουν αξιόλογο βαθμό ανεπιθύμητων ενεργειών. Ως τώρα, η άσκηση και η διατροφή φαίνεται να αποτελούν την σχετικά πιο σημαντική παρέμβαση με τις λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Επιβλέπων: Γ. Λυρίτης

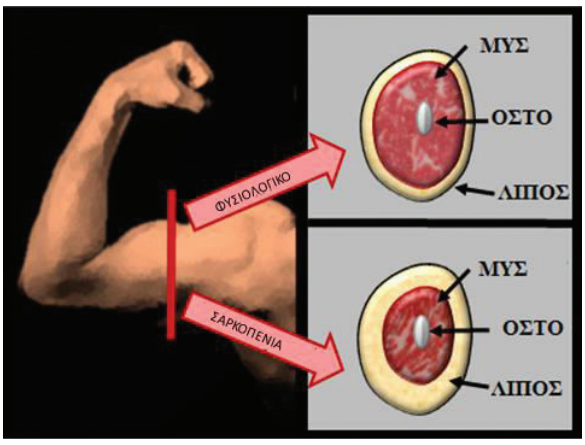
Τα παραπάνω σε συνδυασμό με την ασυνέπεια του χαρακτηρισμού της σαρκοπενίας σε διάφορες μελέτες, μας υποχρεώνει να εμβαθύνουμε στον ορισμό, την αιτιο-παθογένεια και τη διάγνωση της σαρκοπενίας, που με τη σειρά τους θα δώσουν περαιτέρω ώθηση στην αντιμετώπιση της ως ξεχωριστής κλινικής οντότητας. Αυτός είναι και ο σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

1. Σαρκοπενία

1.1 Ορισμός σαρκοπενίας

Το 1988, ο Irwin H. Rosenberg [1] δήλωνε ότι «δεν υπάρχει πιο δραματική ή πιθανά πιο σημαντική φθορά με την ηλικία από τη μείωση της άλιπης μυϊκής μάζας. Πράγματι, δεν υπάρχει καμία φθορά που να επέρχεται με την ηλικία πιο εντυπωσιακή από τη μείωση της άλιπης μυϊκής μάζας που να επηρεάζει την περιπατητικότητα, την κινητικότητα, την πρόσληψη θερμίδων, τη συνολική πρόσληψη θρεπτικών συστατικών, την ανεξαρτησία και την αναπνοή». Έτσι, πρότεινε τη χρήση του ελληνικού όρου «σαρκοπενία» για να περιγράψει την απώλεια μυϊκής μάζας στους ηλικιωμένους. Ο δεύτερος ορισμός του Rosenberg [1] όριζε ότι η σαρκοπενία είναι μια «ακούσια απώλεια σκελετικής μυϊκής μάζας που επέρχεται με την πάροδο της ηλικίας», μια έννοια που αργότερα αποσαφηνίσθηκε ως «ηλικιο - εξαρτώμενη φυσιολογική απώλεια μυϊκής μάζας» που μπορεί να μη συνοδεύεται από σημαντική απώλεια βάρους, δεδομένου ότι η απώλεια μυϊκής μάζας αντισταθμίζεται από αύξηση του λιπώδους ιστού [2], όπως χαρακτηριστικά φαίνεται στην Εικόνα 1. Αργότερα, η ηλικιο-εξαρτώμενη

Εικ. 1. Μείωση της μυϊκής μάζας στη σαρκοπενία συγκριτικά με υγιές άτομο. *(Προσαρμοσμένη από Bailus BJ (2015) [5]).*



ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ ΚΑΙ ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

ΣΥΝΤΟ-ΜΕΥΣΗ	ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ
B	Regression Coefficient Συντελεστής Παλινδρόμησης
ΑΜΕΑ	Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου
ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
ΟΘΥ	Οιστρογονική θεραπεία υποκατάστασης
ΠΣΜ	Περιφερική Σκελετική Μυϊκή Μάζα
ACT	α1-antichymotrypsin α1-αντιθρυψίνη
ActRIIB	Activin type IIB Receptor Υποδοχέας τύπου IIB της ακτιβίνης
ADP	Adenosine diphosphate Διφωσφορική αδενοσίνη
AGEs	Advanced Glycation End products Τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrom Σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας
ALEs	Advanced Lipoxidation End products Τελικά προϊόντα οξείδωσης των λιπιδίων
ALK 4/5	Activin-Like Kinase 4/5 Κινάση 4/5 παρόμοια με ακτιβίνη
ATP	Adenosine Triphosphate Τριφωσφορική Αδενοσίνη
BCAA	Branched Chain Amino Acid Αμινοξύ διακλαδισμένης αλυσίδας
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor Νευροτροφικός παράγοντας που προέρχεται από τον εγκέφαλο
BIA	Bioelectrical Impedance Analysis Ανάλυση Βιοηλεκτρικής Εμπέδησης
CAF	C-terminal agrin fragment C- καρβοξυτελικό κλάσμα της αγκρίνης
CI	Confident Interval Διάστημα Εμπιστοσύνης
CML	Carboxymethyl-lysine Καρβοξυμεθυλ-λυσίνη
CNTF	Ciliary neurotrophic factor Νευροτροφικός Παράγοντας
CPK	Creatine Phosphokinase Φωσφοκινάση της κρεατίνης
CRP	C Reactive Protein C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
CT	Computerized Tomography Αξονική Τομογραφία
DEXA	Dual-energy X-ray absorptiometry Μέθοδος απορροφησιομετρίας διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων-Χ
DHEA	Dihydroepiandrosterone sulphate Θειϊκή διϋδροεπιανδροστερόνη
DNA	Deoxyribonucleic Acid Δεοξυριβονουκλεϊκό Οξύ
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Ανοσο-απορροφητική μέθοδος συνδεδεμένου ενζύμου
ERK ½	Extracellular signal-regulated protein kinases ½
EWGSOP	European Working Group on Sarcopenia in Older People
FGF 21/23	Fibroblast growth factor 21/23 Αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών 21/23
GDF8	Growth Differentiation Factor 8 Παράγοντας αύξησης και διαφοροποίησης 8
GH	Growth Hormone Αυξητική ορμόνη
GHRH	Growth-Hormone-Releasing Hormone Σωματοεκλυτίνη

ΣΥΝΤΟ-ΜΕΥΣΗ	ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ
GHS-R	GH-Secretagogue Receptor Εκκριτικός υποδοχέας της αυξητικής ορμόνης
HbA1c	Glycated hemoglobin Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη
Health ABC	Health, Aging and Body Composition
HR	Hazard Ratio Αναλογία κινδύνου
HSP	Heat Shock Protein Πρωτεΐνη θερμικής καταπληξίας
H2O2	Hydrogen Peroxide Υπεροξείδιο του υδρογόνου
25(OH)D	25-hydroxy vitamin D 25-υδροξυ-βιταμίνη D
IFN-γ	Interferon-gamma Ιντερφερόνη-γ
IGF	Insulin-like Growth Factor Ινσουλινομιμητικός αυξητικός παράγοντας
IGFBP	IGF Binding Protein Συνδετική πρωτεΐνη για τον IGF
Inos	Inducible Nitric oxide synthase
IL 1/2/4/5/6/8/10/12/13/15	Interleukin 1/2/4/5/6/8/10/12/13/15 Ιντερλευκίνη 1/2/4/5/6/8/10/12/13/15
IL-1ra	Interleukin-1 receptor antagonist Ανταγωνιστής του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 1
IWGS	International Working Group on Sarcopenia
JNK ½	c-Jun N-terminal kinase ½
LIF	Leukemia Inhibitory Factor Ανασταλτικός παράγοντας της λευχαιμίας
LASA	Longitudinal Aging Study Amsterdam
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MENT	7 α-methyl-19-nortesterone 7-α-μεθυλ-19-νορτεστοστερόνη
Mg	Magnesium Μαγνήσιο
MGF	Mechano Growth Factor Μηχανικός αυξητικός παράγοντας
MRF	Myogenic Regulatory Factor Μυϊκός Ρυθμιστικός Παράγοντας
MRI	Magnetic Resonance Imaging Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid Αγγελιαφόρο Ριβονουκλεϊνικό Οξύ
MSTN	Myostatin Μυοστατίνη
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
MyoD	Myogenic Differentiation
nAChR	nicotinic Acetylcholine Receptor Νικοτινικός ακετυλοχολινεργικός υποδοχέας
NAD(P)H oxidase	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase Νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτιδο-φωσφορική οξειδάση
NF-κB	Nuclear factor-κB Πυρηνικός παράγοντας-κΒ
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NO	Nitric Oxide Οξειδίου του αζώτου
OR	Odds Ratio Αναλογία Πιθανοτήτων

ΣΥΝΤΟ-ΜΕΥΣΗ	ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ
oxLDL	Oxidized low-density lipoprotein Οξειδωμένη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη
P	P value P τιμή
P3NP	Procollagen type III N-terminal peptide N-αμινοτελικό πεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου III
PEF	Peak Expiratory Flow Μέγιστη εκπνευστική ροή
PI3-K	Phosphoinositide 3-kinase Κινάση της 3-φωσφατιδυλινοσιτόλης
pQCT	Peripheral Quantitative Computed Tomography Περιφερική Ποσοτική Αξονική Τομογραφία
PRT	Progressive Resistance Training Προοδευτική άσκηση με αντιστάσεις
PSA	Prostate-Specific Antigen Ειδικό προστατικό αντιγόνο
PTH	Parathyroid Hormone Παραθορμόνη
R	Correlation coefficient Spearman Συντελεστής συσχέτισης Spearman
R^2	Coefficient of determination Συντελεστής προσδιορισμού
RAGE	Receptor for Advanced Glycation End products Υποδοχέας για τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης
ROS	Reactive Oxygen Species Δραστικά προϊόντα οξυγόνου
SARMs	Selective Androgen Receptor Modulators Εκλεκτικοί ρυθμιστές των υποδοχέων των ανδρογόνων
SCPT	Stair Climb Power Test Δοκιμασία ισχύος ανάβασης κλίμακας
SD	Standard Deviation Σταθερά Απόκλισης
SHBG	Sex Hormone Binding Globulin Φυλοσύνδετη σφαιρίνη
SMI	Skeletal Muscle Mass Index
SOD	Superoxide Dismutase Υπεροξείδιο της δισμουτάσης
SPPB	Short Physical Performance Battery
SSCWD	Society of Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders Εταιρεία της Σαρκοπενίας, Καχεξίας και Διαταραχών Απίσχνανσης
TGF β/1	Transforming Growth Factor β/1 Μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας β/1
TGUG	Timed Get-Up-and-Go Χρόνος έγερσης-βάδισης-καθίσματος
TNF-α	Tumor Necrosis Factor-α Παράγοντας νέκρωσης όγκων α
UA	Uric Acid Ουρικό οξύ
UPS	Ubiquitin Proteasome System Σύστημα ουμπικουιτίνης-πρωτεασώματος
WB-EMS	Whole-Body Electromyostimulation Ολική Σωματική Ηλεκτρομυοδιέγερση
WBV	Whole-Body Vibration Ολική Σωματική Δόνηση
WHAS	Women's Health and Aging Studies
x^2	chi-squared test Κατανομή x^2

απώλεια μυϊκής μάζας σχετίσθηκε με την απώλεια μυϊκής δύναμης [3] και μυϊκής λειτουργίας [4].

Οι Baumgartner et al. (1998) ήταν οι πρώτοι που έδωσαν έναν ορισμό της σαρκοπενίας που βασίσθηκε στη μέθοδο της απορροφησιομετρίας διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων-Χ (DEXA) [6]. Η DEXA είναι μέθοδος προσδιορισμού της σύστασης του σώματος και επί του παρόντος αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας στην κλινική πράξη. Το ποσό της περιφερικής σκελετικής μυϊκής μάζας (ΠΣΜ), βάσει μελετών, μπορεί να θεωρηθεί ως το άθροισμα της μάζας (ελεύθερης οστού και λίπους) των χεριών και των ποδιών, όπως υπολογίζεται με τη DEXA [7]. Επιπλέον, κατ' αναλογία του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), ορίσθηκε ένας νέος δείκτης, ο δείκτης σκελετικής μυϊκής μάζας (skeletal muscle mass index-SMI). Ο SMI προέκυψε όταν η ΠΣΜ διαιρέθηκε με το τετράγωνο του ύψους (ΠΣΜ/ύψος^2) και οι μονάδες είναι σε kg/m^2. Για να καθορισθούν τα όρια του νέου δείκτη χρησιμοποιήθηκε μια προσέγγιση παρόμοια με αυτή που ισχύει στην οστεοπόρωση. Έτσι, ορίσθηκε ως σαρκοπενία η μείωση του λόγου SMI κατά δύο ή περισσότερες σταθερές αποκλίσεις (Standards Deviations-SDs) από το φυσιολογικό μέσο όρο του SMI της ομάδας αναφοράς νεαρών ατόμων.

Ένας διαφορετικός ορισμός για τη σαρκοπενία παρουσιάστηκε από τους Janssen et al. (2002) με τη χρησιμοποίηση της ανάλυσης βιοηλεκτρικής εμπέδησης (Bioelectrical Impedance Analysis-BIA) [8]. Ομοίως, κατ' αναλογία με τον ορισμό της οστεοπόρωσης, ένας δείκτης μικρότερος των δύο σταθερών αποκλίσεων (SDs) από τη μέση τιμή της ομάδας αναφοράς νεαρών ανδρών ή γυναικών θεωρήθηκε ως ενδεικτικός σαρκοπενίας κατηγορίας ΙΙ. Ένας δείκτης μεταξύ μιας και δύο σταθερών αποκλίσεων (SDs) από την ομάδα αναφοράς νεαρών ατόμων θεωρήθηκε ως τυπικός σαρκοπενίας κατηγορίας Ι. Ο δείκτης αυτός υπολογίσθηκε διαιρώντας την ολική μυϊκή μάζα με την ολική μάζα σώματος, με τη βιοηλεκτρική εμπέδηση να χρησιμεύει στην αξιολόγηση της μυϊκής μάζας.

Το 2009, μια επιστημονική ομάδα (International Working Group on Sarcopenia-IWGS) [9] συναντήθηκε στη Ρώμη με σκοπό να καταλήξει σε έναν κοινά αποδεκτό ορισμό για τη σαρκοπενία. Έτσι, ορίσθηκε ως σαρκοπενία η ηλικιο-εξαρτώμενη απώλεια σκελετικής μυϊκής μάζας και λειτουργίας. Η σαρκοπενία αποτελεί μια πολύπλοκη διαδικασία που σχετίζεται με απώλεια μυϊκής μάζας ανεξάρτητα ή σε συνδυασμό με αύξηση της λιπώδους μάζας. Τα αίτια της σαρκοπενίας είναι πολυπαραγοντικά και περιλαμβάνουν αχρησία, ορμονολογικές αλλαγές, φλεγμονή, αντίσταση στην ινσουλίνη, χρόνια νοσήματα και διατροφικές ανεπάρκειες. Η σαρκοπενία, τέλος, δεν ταυτίζεται με την καχεξία.

Το 2010, μια νέα ομάδα αντιπροσώπων (European Working Group on Sarcopenia in Older People - EWGSOP) [10], προερχόμενη από τέσσερις επιμέρους οργανισμούς, κοινοποίησε έναν νέο ορισμό για τη σαρκοπενία. Σύμφωνα με αυτόν, η σαρκοπενία «χαρακτηρίζεται από προοδευτική και γενικευμένη απώλεια σκελετικής μυϊκής μάζας και δύναμης με κίνδυνο ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων, όπως σωματική ανικανότητα, πτωχή ποιότητα ζωής και θάνατο». Το EWGSOP προτείνει την ταυτόχρονη παρουσία χαμηλής μυϊκής μάζας και χαμηλής μυϊκής λειτουργίας (δύναμης ή απόδοσης) για τη διάγνωση της σαρκοπενίας [10]. Έτσι, η διάγνωση απαιτεί τεκμηρίωση του κριτηρίου 1 επιπρόσθετα με την τεκμηρίωση είτε του κριτηρίου 2 είτε του κριτηρίου 3, όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.

Πίν. 1. Κριτήρια για τη διάγνωση της σαρκοπενίας από το EWGSOP. *(Προσαρμοσμένος από Cruz-Jentoft et al. (2010) [10]).*

Η διάγνωση βασίζεται στην τεκμηρίωση του κριτηρίου 1 και του κριτηρίου 2 ή του κριτηρίου 3
1. Χαμηλή μυϊκή μάζα **2.** Χαμηλή μυϊκή δύναμη **3.** Χαμηλή σωματική απόδοση

Πίν. 2. Στάδια σαρκοπενίας από το EWGSOP. *(Προσαρμοσμένος από Cruz-Jentoft et al. (2010) [10]).*

Στάδιο	Μυϊκή μάζα	Μυϊκή δύναμη	Σωματική απόδοση
Προ - σαρκοπενία	↓	-	-
Σαρκοπενία	↓	↓	Ή ↓
Σοβαρή σαρκοπενία	↓	↓	↓

Η χρήση δύο κριτηρίων δικαιολογείται από το γεγονός ότι η μυϊκή δύναμη δεν εξαρτάται αποκλειστικά από τη μυϊκή μάζα και η σχέση δύναμης-μάζας δεν είναι γραμμική [11]. Επιπλέον, ο ορισμός της σαρκοπενίας βάσει μόνο της μυϊκής μάζας είναι πολύ στενός και μπορεί να είναι περιορισμένης αξίας στην κλινική πράξη. Αρκετοί προτείνουν τη χρήση του όρου «δυναπενία» ως πιο κατάλληλου για την περιγραφή της ηλικιο-εξαρτώμενης απώλειας της μυϊκής δύναμης και λειτουργίας [12]. Ωστόσο, ο όρος σαρκοπενία είναι ήδη ευρέως αναγνωρίσιμος, οπότε αντικατάσταση του μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω σύγχυση.

Η σταδιοποίηση της σαρκοπενίας, που αντικατοπτρίζει τη σοβαρότητα της κατάστασης, μπορεί να βοηθήσει στη σχεδίαση ερευνητικών μελετών και στην επιλογή κατάλληλης θεραπείας. Με αυτό το δεδομένο, το EWGSOP [10] προτείνει τη διάκριση σε «προ-σαρκοπενία», «σαρκοπενία» και «σοβαρή σαρκοπενία», όπως φαίνεται συνοπτικά στον Πίνακα 2.

Πίν. 3. Διαχωρισμός σαρκοπενίας ανάλογα με το αίτιο από EWGSOP. *(Προσαρμοσμένος από Cruz-Jentoft et al. (2010) [10]).*

Α. ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΣΑΡΚΟΠΕΝΙΑ	
Ηλικιο-εξαρτώμενη σαρκοπενία	Κανένα προφανές αίτιο εκτός από τη γήρανση
Β. ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΣΑΡΚΟΠΕΝΙΑ	
Σαρκοπενία σχετιζόμενη με τη σωματική δραστηριότητα	Ακινητοποίηση, καθιστική ζωή, συνθήκες μηδενικής βαρύτητας
Σαρκοπενία σχετιζόμενη με ασθένειες	Προχωρημένη ανεπάρκεια οργάνων (καρδιάς, πνευμόνων, ήπατος, νεφρών, εγκεφάλου), φλεγμονώδη νοσήματα, κακοήθειες, ενδοκρινολογικά νοσήματα
Σαρκοπενία σχετιζόμενη με διατροφή	Ανεπαρκής διαιτητική πρόσληψη θερμίδων και/ή πρωτεϊνών

Το στάδιο της «προ-σαρκοπενίας» χαρακτηρίζεται από χαμηλή μυϊκή μάζα χωρίς να επηρεάζεται η μυϊκή δύναμη ή η σωματική απόδοση. Αυτό το στάδιο αναγνωρίζεται από τεχνικές που προσδιορίζουν επακριβώς τη μυϊκή μάζα σε συγκεκριμένους πληθυσμούς. Ως «σαρκοπενία» ορίζεται το στάδιο εκείνο που χαρακτηρίζεται από χαμηλή μυϊκή μάζα σε συνδυασμό με χαμηλή μυϊκή δύναμη ή χαμηλή σωματική απόδοση. Η «σοβαρή σαρκοπενία» αναγνωρίζεται όταν και τα τρία κριτήρια πληρούνται, δηλαδή χαμηλή μυϊκή μάζα, χαμηλή μυϊκή δύναμη και χαμηλή σωματική απόδοση.

Η σαρκοπενία είναι μια κατάσταση που προκαλείται από διάφορα αίτια και έχει ποικίλες συνέπειες. Παρ' όλο που η σαρκοπενία παρατηρείται κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα, είναι δυνατό να εμφανισθεί και σε νεαρούς ενήλικες, όπως ακριβώς συμβαίνει και στην περίπτωση της άνοιας και της οστεοπόρωσης. Σε ορισμένα άτομα, ένα και μοναδικό αίτιο σαρκοπενίας μπορεί να αναγνωρισθεί. Σε άλλες περιπτώσεις, κανένα προφανές αίτιο δεν μπορεί να ενοχοποιηθεί. Έτσι, στην κλινική πράξη ο διαχωρισμός της σαρκοπενίας σε «πρωτοπαθή» και «δευτεροπαθή» μπορεί να αποβεί χρήσιμος. Η σαρκοπενία μπορεί να θεωρηθεί «πρωτοπαθής» (ή ηλικιο-εξαρτώμενη) όταν κανένα αίτιο δεν είναι εμφανές, παρά μόνο η ίδια η διαδικασία της γήρανσης, ενώ η σαρκοπενία μπορεί να θεωρηθεί «δευτεροπαθής» όταν ένα ή περισσότερα αίτια ανευρίσκονται, όπως χαρακτηριστικά απεικονίζεται στον Πίνακα 3. Σε πολλούς ηλικιωμένους, η αιτιολογία της σαρκοπενίας είναι πολυπαραγοντική και δε δύναται να χαρακτηρισθεί κάθε ηλικιωμένος ως πάσχων από πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή μορφή.

Το 2011, ένας καινούργιος ορισμός για τη σαρκοπενία δημοσιεύθηκε από την Εταιρεία της Σαρκοπενίας, Καχεξίας και Διαταραχών Απίσχνανσης (Society of Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders-SSCWD) [13]. Βάσει αυτού, ως «σαρκοπενία» με περιορισμένη κινητικότητα ορίζεται ένα άτομο με απώλεια μυός του οποίου η ταχύτητα βαδίσματος είναι μικρότερη ή ίση με 1 m/s ή το οποίο περπατά λιγότερο από 400 m κατά τη διάρκεια εξάλεπτου περιπάτου και που έχει ΠΣΜ διορθωμένη προς το τετράγωνο του ύψους ίση ή μικρότερη των δύο σταθερών αποκλίσεων (SDs) από τη μέση τιμή υγιών ατόμων ηλικίας 20 ως 30 ετών της ίδιας εθνικότητας. Η περιορισμένη κινητικότητα δε θα πρέπει να είναι αποτέλεσμα άλλης καθορισμένης νόσου του μυοσκελετικού, περιφερικής αγγειοπάθειας με διαλείπουσα χωλότητα, διαταραχών του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος ή καχεξίας. Σημαντική κλινική παρέμβαση θεωρείται η αύξηση κατά 50 m τουλάχιστον στον εξάλεπτο περίπατο ή η αύξηση της ταχύτητας βαδίσματος κατά 0,1 m/s τουλάχιστον.

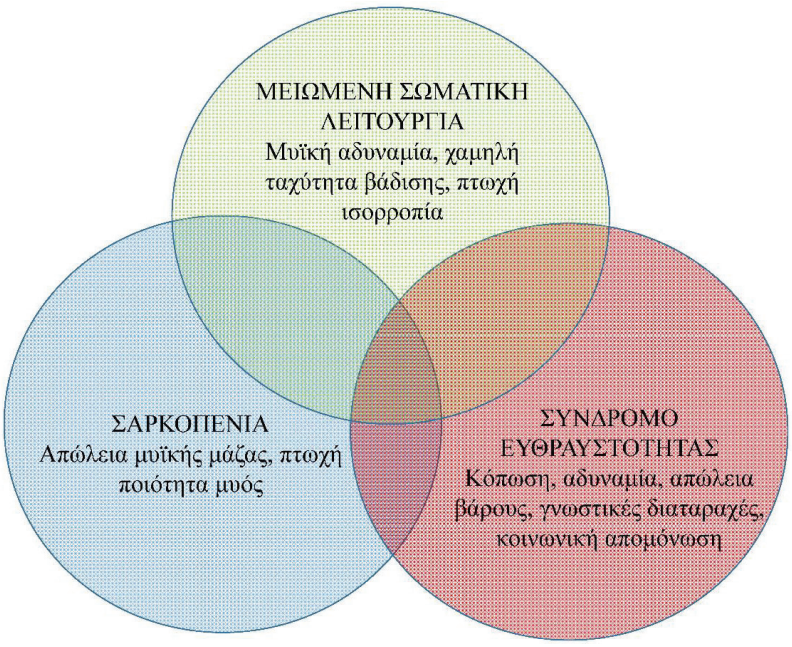
Επί του παρόντος, αν και ένας καθολικά αποδεκτός ορισμός για τη σαρκοπενία είναι ακόμα ανοικτός σε τελειοποίηση, η έννοια της σαρκοπενίας έχει σε μικρότερο ή σε μεγαλύτερο ποσοστό διευθετηθεί : πρόκειται για μια πολυπαραγοντική ηλικιο-εξαρτώμενη κατάσταση που αφορά το μυϊκό σύστημα και σχετίζεται με μια χρόνια απώλεια μυϊκής μάζας [9,10,13].

1.2 Σαρκοπενία και άλλα σύνδρομα

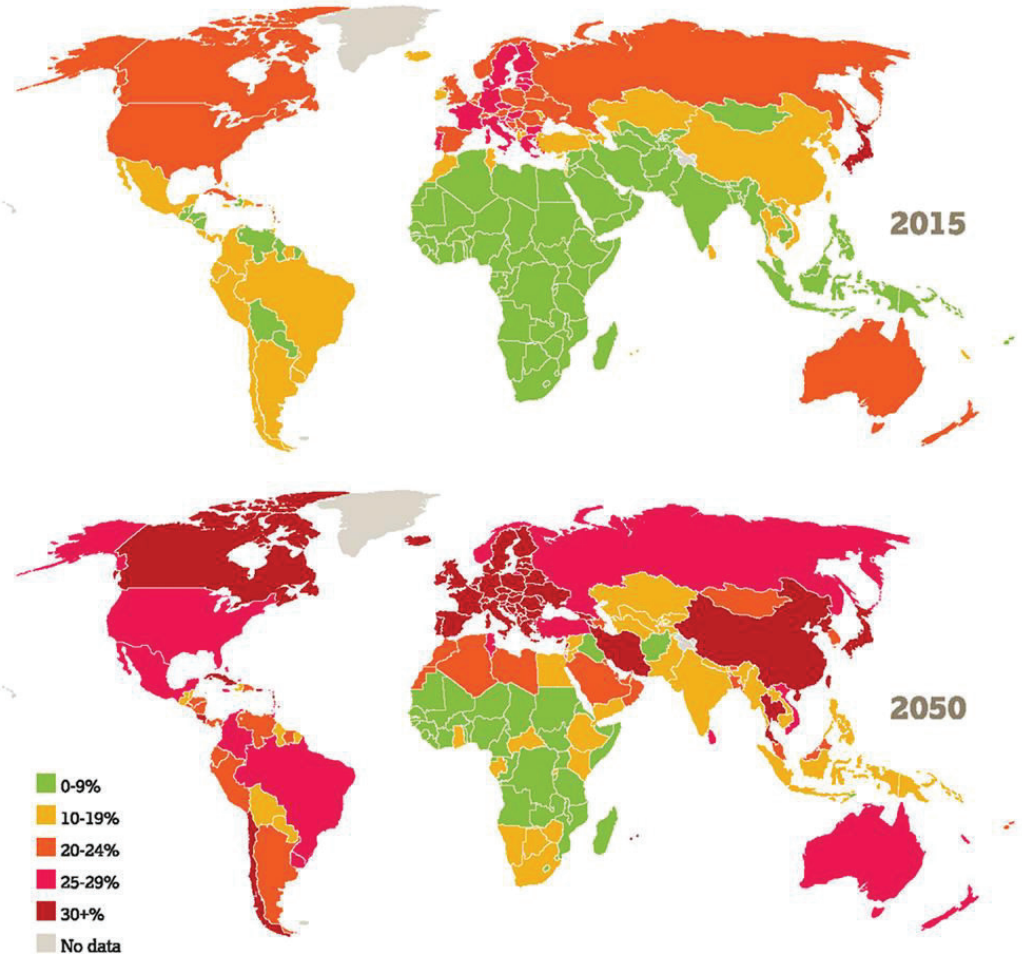
Η σαρκοπενία σχετίζεται και με άλλα σύνδρομα που χαρακτηρίζονται από απώλεια μυϊκής μάζας και από τα οποία πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται, όπως είναι η καχεξία και το σύνδρομο ευθραυστότητας. Η διάκριση των συνδρόμων αυτών και η επακόλουθη αντιμετώπιση τους θα επιτευχθεί με περαιτέρω έρευνα που θα αποσαφηνίσει την αιτιοπαθογένεια τους.

1.2.1 Καχεξία

Η καχεξία παρατηρείται ευρέως σε άτομα με εκσεσημασμένη απίσχνανση που συνοδεύει υποκείμενα νοσήματα, όπως είναι ο καρκίνος, η συμφορητική καρδιοπάθεια και η νεφρική νόσος τελικού σταδίου [14]. Πρόσφατα, ορίσθηκε σαν ένα σύνθετο μεταβολικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από απώλεια μυϊκής μάζας με ή χωρίς απώλεια λιπώδους μάζας [15]. Η καχεξία είναι συχνά συνδεδεμένη με φλεγμονή, αντίσταση στην ινσουλίνη, ανορεξία και υψηλή αποδόμηση των πρωτεϊνών των μυών [15]. Συνεπώς, τα



Διάγραμμα 1. Σχέση μεταξύ σαρκοπενίας και συνδρόμου ευθραυστότητας. *(Προσαρμοσμένη από Cesari et al. (2014) [17]).*



Εικ. 2. Η αναλογία του πληθυσμού ηλικίας 60 ετών ή μεγαλύτερης το 2015 και το 2050. *(Τροποποιημένη από United Nations (2015) [19]).*



Διάγραμμα 2. Σχηματική απεικόνιση της αιτιο-παθογένειας της σαρκοπενίας. *(Τροποποιημένο από Beas-Jimenez et al. (2011) [22]).*

καχεκτικά άτομα είναι ταυτόχρονα και σαρκοπενικά, αλλά τα σαρκοπενικά άτομα δε θεωρούνται καχεκτικά. Η σαρκοπενία ενέχεται στον προτεινόμενο ορισμό της καχεξίας [14].

1.2.2 Σύνδρομο ευθραυστότητας

Το σύνδρομο ευθραυστότητας είναι ένα γηριατρικό σύνδρομο, αποτέλεσμα αθροιστικών επιβαρύνσεων σε πολλαπλά συστήματα με την ηλικία. Χαρακτηρίζεται από εξασθένιση της ομοιόστασης και μειωμένη ικανότητα του οργανισμού να αντιμετωπίσει το stress, με συνέπεια αυξημένη ευπάθεια σε πτώσεις, νοσοκομειακή νοσηλεία, ιδρυματοποίηση και θνησιμότητα [16]. Οι Fried et al. (2001) ανέπτυξαν ένα φαινοτυπικό ορισμό για το σύνδρομο ευθραυστότητας, που βασίσθηκε σε εύκολα αναγνωρίσιμα σωματικά χαρακτηριστικά [16]. Για τη διάγνωση του συνδρόμου, απαιτούνται τρία από τα ακόλουθα κριτήρια:

- ακούσια απώλεια βάρους,
- κόπωση,
- αδυναμία,
- χαμηλή ταχύτητα βάδισης και
- χαμηλή σωματική δραστηριότητα.

Η έννοια του συνδρόμου όμως, εκτείνεται πέρα από σωματικούς παράγοντες προκειμένου να συμπεριλάβει ψυχολογικές και κοινωνικές διαστάσεις, όπως το νοητικό επίπεδο, την κοινωνική υποστήριξη και άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες [17]. Η σαρκοπενία και το σύνδρομο ευθραυστότητας αλληλεπικαλύπτονται, όπως σχηματικά [17] αποδίδεται στο Διάγραμμα 1.

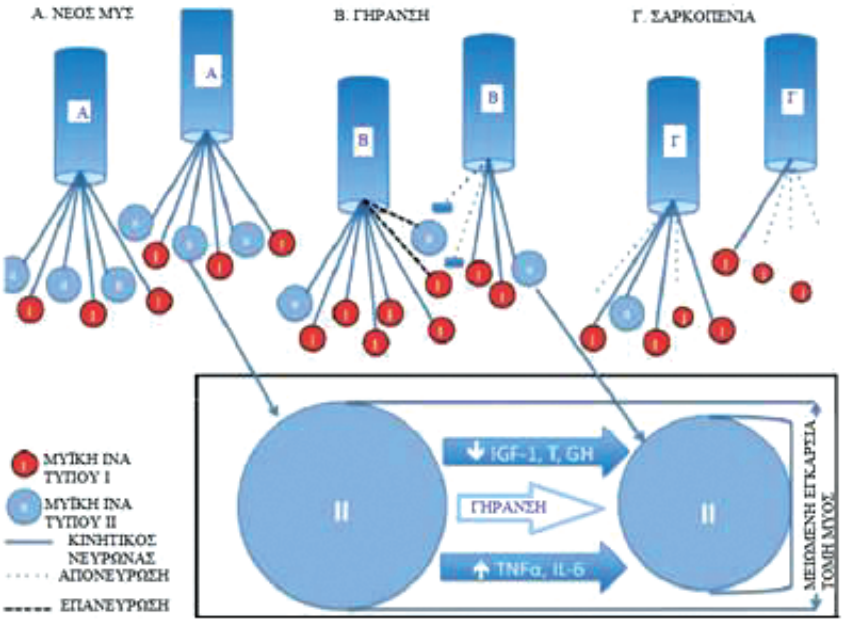
1.3 Επιδημιολογία σαρκοπενίας

Η σαρκοπενία αυξάνει από 14% στα άτομα ηλικίας 65-70 ετών, σε 53% στα άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών. Ανάλογα με τον εκάστοτε ορισμό που χρησιμοποιείται για τη σαρκοπενία, όπως αναλύθηκε παραπάνω, η συχνότητα της ποικίλλει. Για παράδειγμα, βάσει του ορισμού που δόθηκε από τους Baumgartner et al. (1998) η συχνότητα της σαρκοπενίας κυμαίνεται από 5-13% στους ηλικιωμένους 60-70 ετών ως 11-50% στους ηλικιωμένους >80 ετών [6]. Ο ανθρώπινος πληθυσμός ηλικίας ≥60 ετών σε παγκόσμια κλίμακα είχε υπολογισθεί στα 600 εκατομμύρια για το έτος 2000, αγγίζει τα 900 εκατομμύρια το 2015 και αναμένεται να αυξηθεί στα 1,5 δισεκατομμύρια για το 2025 και στα 2 δισεκατομμύρια μέχρι το 2050 [18], όπως χαρακτηριστικά απεικονίζεται στην Εικόνα 2.

Ακόμα και με τους πιο συντηρητικούς υπολογισμούς, η σαρκοπενία επηρεάζει >50 εκατομμύρια ανθρώπους σήμερα και θα επηρεάσει >200 εκατομμύρια μέσα στα επόμενα 40 χρόνια. Οι κοινωνικο-οικονομικές επιπτώσεις της σαρκοπενίας, όπως αναδεικνύονται άμεσα από τα ποσά που δαπανώνται για την ιατροφαρμακευτική περίθαλψη, τη νοσηρότητα, την αναπηρία και τη θνησιμότητα είναι εκτεταμένες. Στις ΗΠΑ για το 2000 τα ποσά αυτά ανέρχονταν στα 18,5 δισεκατομμύρια αμερικάνικα δολάρια [20]. Πολύ πιθανό, τα ποσά αυτά να αυξηθούν σημαντικά στο προσεχές μέλλον, λόγω της προοδευτικής γήρανσης του πληθυσμού, όπως αναφέρθηκε παραπάνω.

1.4 Αιτιο-παθογένεια σαρκοπενίας

Τα αίτια της σαρκοπενίας θεωρούνται γενικά να είναι πολυπαραγοντικά [21] με περιβαλλοντικούς λόγους, χρόνια νοσήματα, χρόνια φλεγμονή, δυσλειτουργία μιτοχονδρίων, απόπτωση, οξειδωτικό stress και ορμονολογικές αλλαγές να συμβάλλουν στην ανάπτυξη της. Δεν είναι ακόμα καλά κατανοητές οι σχετικές επιδράσεις αυτών των παραγόντων στη μυϊκή μάζα, μυϊκή δύναμη και σωματική απόδοση [22]. Καθένας από αυτούς, πιθανά, συνεισφέρει διαφορετικά στην απώλεια μυϊκής μάζας, δύναμης και σωματικής απόδοσης, όπως θα επιχειρηθεί να αναλυθεί ακολούθως και όπως σχηματικά [22] αποδίδεται στο Διάγραμμα 2.



Εικ. 3. Επίδραση της ηλικίας στην κινητική μονάδα, με απεικόνιση μυϊκών ινών νέων, ηλικιωμένων και σαρκοπενικών ατόμων. *(Προσαρμοσμένη από Lang et al. (2010) [29]).*

1.4.1 Φύλο

Πολλοί άλλοι δημογραφικοί παράγοντες, εκτός από την ηλικία, είναι σε θέση να επηρεάσουν την εξέλιξη της φθοράς της μυϊκής μάζας. Ο πρώτος και σημαντικότερος παράγοντας που θα καθορίσει την κλινική εμφάνιση του φαινομένου της σαρκοπενίας είναι η αρχική ποσότητα της μυϊκής μάζας. Πράγματι, το ποσό της αρχικής μυϊκής μάζας διαδραματίζει ουσιαστικό ρόλο στην επίτευξη ενός υποθετικού ορίου, διακρίνοντας τη φυσιολογική από την ασυνήθιστη μυϊκή φθορά. Με άλλα λόγια, όσο μεγαλύτερη είναι η ικανότητα εφεδρείας των μυών κατά την έναρξη της γήρανσης, τόσος περισσότερος χρόνος θα χρειασθεί προκειμένου το όριο της κλινικά εμφανούς σαρκοπενίας να εκδηλωθεί. Συνεπώς, η μεγαλύτερη ολική μυϊκή μάζα και δύναμη των ανδρών συγκριτικά με τις αντίστοιχες των γυναικών σε όλες τις ηλικίες, μπορεί να εξηγήσει τις φυλετικές διαφορές που αφορούν τη συχνότητα της σαρκοπενίας [6]. Αρκετές μελέτες έχουν, επίσης, δείξει ότι η ηλικιο-εξαρτώμενη απώλεια μυϊκής μάζας είναι πιο απότομη στους άνδρες απ' ότι στις γυναίκες [23]. Είναι πιθανό ότι αυτή η απώλεια είναι αποτέλεσμα συνδυασμένης δράσης μεγάλου αριθμού ειδικών, για το φύλο, αιτίων (π.χ. διαφορετική σωματική δραστηριότητα [24], ορμονικές διαφορές [25]).

1.4.2 Φυλή / εθνικότητα

Διαφορές που αφορούν τη φυλή και την εθνικότητα μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της φθοράς της μυϊκής μάζας που επέρχεται με την ηλικία [6]. Πράγματι, έχει διαπιστωθεί ότι οι Αφρο-Αμερικανοί παρουσιάζουν μεγαλύτερη μυϊκή μάζα από τους Καυκάσιους, τους Ασιάτες ή τους Ισπανόφωνους πληθυσμούς [26]. Επιπλέον, σημαντικές φυλετικές διαφορές υπάρχουν και ως προς την ποσότητα και την κατανομή της λιπώδους μάζας [27]. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό δεδομένης της μηχανικής και βιολογικής αλληλεπίδρασης του μυϊκού και του λιπώδους ιστού [28].

1.4.3 Μυϊκές αλλαγές κατά τη γήρανση

Η γήρανση είναι μια σύνθετη, φυσική διαδικασία που συμβάλλει σημαντικά στη σαρκοπενία. Όσον αφορά το σκελετικό μυ, η γήρανση οδηγεί σε φθορά της λειτουργίας αυτού. Φυσιολογικά, ο σκελετικός μυς αποτελείται από δύο τύπους ινών. Οι ίνες τύπου Ι είναι αργές κατά τη συστολή, χρησιμοποιούν οξειδωτικά μονοπάτια και ενεργοποιούνται σε χαμηλής έντασης δραστηριότητες, ενώ οι τύπου ΙΙ ίνες είναι γρήγορες κατά τη συστολή, έχουν μεγαλύτερη γλυκολυτική ικανότητα και εμπλέκονται σε υψηλής έντασης δραστηριότητες, όπως φαίνεται και στην Εικόνα 3.

Οι ασθενείς με σαρκοπενία παρουσιάζουν μια μείωση στον αριθμό και των δύο τύπων ινών και μια ατροφία ειδικά των ινών τύπου ΙΙ [30]. Αυτό μπορεί να είναι αποτέλεσμα μιας υποτροφικής ή υπερκαταβολικής κατάστασης των μυϊκών ινών, συνέπεια της απονεύρωσης και/ή της απώλειας των κινητικών νευρώνων [31]. Ταυτόχρονα, η υπερκαταβολική κατάσταση των μυϊκών ινών μπορεί να συμβάλλει επίσης στη μείωση του αριθμού των δορυφόρων κυττάρων. Τα κύτταρα αυτά είναι πρόδρομα μυϊκά κύτταρα που μπορούν να διαφοροποιηθούν σε νέες μυϊκές ίνες και νέα δορυφορικά κύτταρα, αν ενερ-

γοποιηθούν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της αναγέννησης [32]. Η απώλεια, δηλαδή, της μυϊκής μάζας οφείλεται εν μέρει στη μειωμένη ικανότητα του μυός για αυτο-επιδιόρθωση, λόγω του μειωμένου αριθμού και της εξασθενημένης λειτουργίας των δορυφόρων κυττάρων [32].

1.4.4 Απώλεια των α-κινητικών νευρώνων

Η απώλεια των α-κινητικών νευρώνων είναι μια προοδευτική, μη αντιστρεπτή διαδικασία που αυξάνει με την ηλικία [33]. Η ηλικιο-εξαρτώμενη νευροεκφύλιση μπορεί να συμβάλλει ουσιαστικά στην επίδραση της ηλικίας στο σκελετικό μυ. Εντός του νωτιαίου μυελού παρατηρείται μια σημαντική μείωση του αριθμού των α-κινητικών νευρώνων και πιο συγκεκριμένα εκείνων των κινητικών νευρώνων που ευθύνονται για τη νεύρωση των γρήγορων μυϊκών ινών. Καθώς οι μυϊκές ίνες τύπου ΙΙ καθορίζουν το βαθμό της μυϊκής δύναμης, η απώλεια τους με την ηλικία συντελεί στην απώλεια της μυϊκής δύναμης [30]. Πράγματι, υπό φυσιολογικές συνθήκες, συμβαίνει απονεύρωση των μυϊκών ινών τύπου ΙΙ οι οποίες πλέον νευρώνονται εκ νέου από τους αργούς κινητικούς νευρώνες σε μια διαδικασία που καλείται ανακατασκευή των κινητικών μονάδων. Ωστόσο, αν η απονεύρωση υπερτερεί της νέας νεύρωσης, τότε ο πληθυσμός των απονευρωμένων ινών θα υποστεί ατροφία και εκφύλιση [34] λόγω της απώλειας τροφικών παραγόντων. Αυτή η διαδικασία συμβάλλει στην απώλεια μυϊκής μάζας εν μέρει μέσω απόπτωσης [35]. Άλλες μελέτες πάλι έχουν περιγράψει ηλικιο-εξαρτώμενη απώλεια των ινών των περιφερικών νεύρων καθώς και αλλαγές στα έλυτρα μυελίνης τους [36].

1.4.5 Εκφύλιση νευρομυϊκής σύναψης

Η συμβολή της νευρομυϊκής σύναψης στη σαρκοπενία δεν είναι ακόμα καλά κατανοητή. Η σαρκοπενία, όπως προαναφέρθηκε, είναι πολύ πιθανά αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης μεταξύ νευρικών και μυϊκών παραγόντων. Μια τέτοια αλληλεπίδραση πολύ λογικά συμβαίνει στο επίπεδο της νευρομυϊκής σύναψης. Η Balice-Gordon (1997) επιβεβαιώνει μια αμοιβαία ανταλλαγή τροφικών παραγόντων μεταξύ νευρικών και μυϊκών ινών στη νευρομυϊκή σύναψη [37]. Οι Apel et al. (2009) εξέτασαν την επίδραση της ηλικίας στη σταθερότητα της νευρομυϊκής σύναψης μετά από απονεύρωση, που είναι ουσιώδους σημασίας για τη νευρομυϊκή ανάκαμψη [38]. Η σταθερότητα αυτή χαρακτηρίζεται από διατήρηση της τελικής κινητικής πλάκας και αύξηση του mRNA των νικοτινικών ακετυλοχολινεργικών υποδοχέων (nicotinic acetylcholine receptors-nAChRs) και των μυϊκών ρυθμιστικών παραγόντων (myogenic regulatory factors-MRFs). Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι μετά από τραυματισμό περιφερικού νεύρου, τα ηλικιωμένα ποντίκια παρουσίασαν σημαντικό κατακερματισμό και απώλεια της τελικής κινητικής πλάκας καθώς και μικρότερο ζενίθ στην αύξηση των nAChRs και των MRFs συγκριτικά με τα νεαρά ποντίκια. Οι Apel et al. (2009) κατέληξαν ότι η ηλικία διαταράσσει τη σταθερότητα της νευρομυϊκής σύναψης μετά από απονεύρωση, κυρίως μετασυναπτικά και συνέβαλλαν στη σύνδεση της αιτιο-παθογένειας της σαρκοπενίας με την εκφύλιση της σύναψης [38].

1.4.6 Διαταραχές στην κυκλοφορία του αίματος

Η κυκλοφορία του αίματος είναι ζωτική για τον ανθρώπινο οργανισμό και έτσι μπορεί να συντελλεί στην παθογένεια της σαρκοπενίας. Η γήρανση προκαλεί αλλαγές στη μικροκυκλοφορία και στη δομή του αγγειακού ενδοθηλίου [39], μείωση των αγγειακών ενδοθηλιακών λειτουργιών [39] και μια μείωση στη ροή του αίματος μετά από άσκηση που μπορεί, εν μέρει, να είναι συνέπεια μιας ηλικιο-εξαρτώμενης μείωσης της αγγειοδιασταλτικής ικανότητας [39]. Η μειωμένη ροή αίματος οδηγεί στη μείωση της ανταλλαγής οξυγόνου, μεταβολιτών, πηγών ενέργειας και θερμότητας μεταξύ του αίματος και των κυττάρων του σώματος. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ένα λιγότερο τροφικό περιβάλλον για τα κύτταρα του σκελετικού μυός [39].

1.4.7 Δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων

Ο ρόλος της δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων στη σαρκοπενία είναι, επί του παρόντος, αμφιλεγόμενος [40]. Η μιτοχονδριακή λειτουργία μπορεί να επηρεαστεί από τις αθροιστικές βλάβες στο μυϊκό μιτοχονδριακό DNA που παρατηρείται με την ηλικία. Αυτό μπορεί να είναι αποτέλεσμα της μείωσης του μεταβολικού ρυθμού της πρωτεϊνικής σύνθεσης από τα μυϊκά κύτταρα, της σύνθεσης του ATP και τελικά του θανάτου των μυϊκών ινών, με συνέπεια απώλειας της μυϊκής μάζας [41]. Ωστόσο, η χαμηλή σωματική δραστηριότητα μπορεί να είναι ο πρωταρχικός λόγος της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας στους ηλικιωμένους. Κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η μείωση της λειτουργίας των μιτοχονδρίων με την ηλικία μπορεί να αποφευχθεί με τη σωματική δραστηριότητα [42]. Άλλοι πάλι υποστηρίζουν ότι η φθορά των μιτοχονδρίων μερικώς μόνο αντιστρέφεται με την άσκηση και ποτέ δεν επανέρχεται στα επίπεδα λειτουργίας των νεαρών ατόμων [41].

1.4.8 Απόπτωση

Αθροιστικές μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό DNA του μυϊκού ιστού σχετίζονται με επιτάχυνση της απόπτωσης των μυοκυττάρων και η απόπτωση μπορεί, επίσης, να αποτελεί το συνδετικό κρίκο μεταξύ της δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων με την απώλεια της μυϊκής μάζας. Αποτελέσματα μελετών προτείνουν την απόπτωση των μυοκυττάρων ως βασικό μηχανισμό της σαρκοπενίας [43] και βιοψίες μυών ηλικιωμένων ατόμων δείχνουν διαφορές που σχετίζονται με την απόπτωση συγκρινόμενες με αντίστοιχες νεαρών ατόμων. Πρόσφατες μελέτες υποδηλώνουν ότι οι ίνες τύπου ΙΙ, που κατεξοχήν προσβάλλονται στη σαρκοπενία, είναι πιο ευπαθείς στο θάνατο μέσω αποπτωτικών μονοπατιών. Δύο

διαφορετικά αποπτωτικά μονοπάτια έχουν περιγραφεί : το εξαρτώμενο από τις κασπάσες και το μη-εξαρτώμενο από τις κασπάσες [44]. Το εξαρτώμενο από τις κασπάσες μονοπάτι αποτελεί έναν καταρράκτη παραγόντων που ενεργοποιούνται διαδοχικά προς καθορισμό του κυτταρικού θανάτου. Η γήρανση σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα αρκετών κασπασών [45]. Τα μιτοχόνδρια, δε, είναι καθοριστικά συστατικά της ρύθμισης και της επαγωγής απόπτωσης μέσω της μη-εξαρτώμενης από τις κασπάσες οδού. Άλλοι μηχανισμοί, όπως το οξειδωτικό stress, τα χαμηλά επίπεδα αυξητικών παραγόντων και η πλήρης ακινητοποίηση, έχουν βρεθεί να ενεργοποιούν την εξαρτώμενη και τη μη-εξαρτώμενη από τις κασπάσες απόπτωση [44] σε μελέτες με πειραματόζωα.

1.4.9 Οξειδωτική βλάβη

Η οξειδωτική βλάβη έχει αναγνωρισθεί ως σημαντικός παράγοντας στη διαδικασία της γήρανσης και των ηλικιο-εξαρτώμενων ασθενειών [46] και υπάρχουν αποδείξεις ότι εμπλέκεται και στην αιτιοπαθογένεια της σαρκοπενίας [47]. Η προοδευτική κυτταρική οξείδωση (π.χ. νίτρωση) και η συσσώρευση των αντιδραστικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycation End products-AGEs) και των τελικών προϊόντων οξείδωσης των λιπιδίων (Advanced Lipoxidation End products-ALEs), οδηγούν σε ηλικιο-εξαρτώμενη αύξηση της οξειδωτικής βλάβης. Το οξειδωτικό stress παρατηρείται ευρέως στα κύτταρα των ηλικιωμένων ζωικών μοντέλων και χαρακτηρίζεται από αύξηση των οξειδωτικών προϊόντων [48] (π.χ. είδη H_2O_2, νιτροτυροσίνη, καταλάση, iNOS…) και ελάττωση των αντιοξειδωτικών προϊόντων [49] (π.χ. υπεροξειδική δισμουτάση 2, γλυκοζο-6-φωσφορική δεϋδρογενάση). Συνέπεια του αυξημένου οξειδωτικού stress στο μυϊκό σύστημα είναι η προς τα κάτω ρύθμιση κάποιων από τους μυϊκούς ρυθμιστικούς παράγοντες, όπως είναι η MyoD [31] και η αναστολή μετάφρασης άλλων πρωτεϊνών μέσω αναστολής του mTOR [49] μονοπατιού. Επιπλέον, η οξειδωτική βλάβη μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων και ενεργοποίηση αποπτωτικών οδών [50].

1.4.10 Ορμονολογικές αλλαγές

Ορμόνες, αυξητικοί παράγοντες και πρωτεΐνες που διατηρούν τις κυτταρικές λειτουργίες στα επιθυμητά επίπεδα σχετίζονται με την κατάσταση των μυοκυττάρων. Η γήρανση είναι στενά συνδεδεμένη με μείωση των ορμονών του φύλου τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, δηλαδή των ανδρογόνων και των οιστρογόνων. Επίσης, η γήρανση συνοδεύεται από μείωση των αυξητικών παραγόντων και των ρυθμιστών τους που επηρεάζουν τα μυοκύτταρα και τους νευρώνες, όπως για παράδειγμα: 1) η αυξητική ορμόνη (Growth Hormone-GH) που ρυθμίζει τη σύνθεση του IGF-1 [30] και την επιβίωση των νευρώνων [51], 2) οι ινσουλινομιμητικοί αυξητικοί παράγοντες (Insulin-like Growth Factors-IGFs) που κινητοποιούν τη μεταφορά αμινοξέων και γλυκόζης. Ο IGF-1 ρυθμίζει την αύξηση, τη διαφοροποίηση και την αναγέννηση των μυοκυττάρων [52] ενώ ο IGF-2 ευθύνεται για τον πολλαπλασιασμό στους μύες των ενηλίκων [52] και 3) οι νευροτροφικοί παράγοντες (Ciliary neurotrophic factors-CNTFs), σημαντικοί υπερτροφικοί παράγοντες που έχουν ρόλο στην επανεύρωση των μυϊκών ινών από τους κινητικούς νευρώνες μετά από μυϊκό ή νευρικό τραυματισμό [53]. Έτσι, η ηλικιο-εξαρτώμενη μείωση αυτών των παραγόντων μπορεί να έχει σοβαρές επιπτώσεις τόσο στο μυϊκό όσο και στο νευρικό σύστημα.

1.4.11 Χρόνια φλεγμονή

Διαρκώς νεότερα δεδομένα προκύπτουν σχετικά με τον κυρίαρχο ρόλο της ήπιας χρόνιας φλεγμονής στην ηλικιο-εξαρτώμενη αποδιοργάνωση του νευρομυϊκού συστήματος [54]. Η ήπια συστηματική φλεγμονή, που χαρακτηρίζεται από αύξηση κατά δύο ή τέσσερις φορές των επιπέδων των προφλεγμονωδών και των αντι-φλεγμονωδών κυτοκινών, θεωρείται σαν υποκείμενος μηχανισμός της γήρανσης και των ηλικιο-εξαρτώμενων νοσημάτων. Οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές σχετίζονται άμεσα με την απώλεια μυϊκής μάζας και την εξασθένιση της μυϊκής δύναμης στους ηλικιωμένους. Προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, ιδιαίτερα ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (Tumor Necrosis Factor-α-TNF-α), διεγείρει πιθανά την πρωτεόλυση μέσω του συστήματος ουμπικουιτίνης-πρωτεασώματος (Ubiquitin Proteasome System-UPS) [55]. Αυτό το μονοπάτι είναι ο πιο σημαντικός μηχανισμός στην αποδόμηση των πρωτεϊνών στα κύτταρα των σκελετικών μυών [55].

1.4.12 Παχυσαρκία σαρκοπενίας

Η απώλεια της μυϊκής μάζας στους ηλικιωμένους συνδέεται με αύξηση της λιπώδους μάζας. Η δυσαναλογία μεταξύ μυϊκής και λιπώδους μάζας στα ηλικιωμένα άτομα συμβαίνει ακόμα και σε απουσία σημαντικών αλλαγών στο δείκτη μάζας σώματος και μπορεί να έχει αθροιστικές επιπτώσεις στην υγεία, όπως μεταβολικές διαταραχές και θνησιμότητα [56]. Αυτή η δυσαναλογία σε κάποια άτομα είναι ακραία, οπότε προκύπτει ένας συνδυασμός παχυσαρκίας και σαρκοπενίας στον οποίο πρόσφατα αποδόθηκε η ονομασία «παχυσαρκία της σαρκοπενίας». Είναι πιθανό, ότι η απώλεια μυϊκής μάζας και δύναμης συντελούν στη μειωμένη σωματική δραστηριότητα που παρατηρείται με την ηλικία [12]. Κατ' επέκταση, μειώνονται τα ποσά της ολικής ενέργειας και συσσωρεύεται λίπος, ιδιαίτερα σπλαχνικό λίπος [28]. Ο συνδυασμός της συσσώρευσης λίπους και της απώλειας μυϊκής μάζας, που αποτελεί τον κατεξοχήν ιστό-στόχο της ινσουλίνης, προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη και τελικά μεταβολικό σύνδρομο. Επιπλέον, η αύξηση του σπλαχνικού λίπους μπορεί να οδηγεί σε μεγαλύτερη παραγωγή προ-φλεγμονωδών αδιποκινών που προάγουν περαιτέρω την αντίσταση στην ινσουλίνη καθώς και σε άμεσα πιθανά καταβολικά

αποτελέσματα στους μύες [57]. Με τον τρόπο αυτό, δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος μεταξύ της απώλειας μυϊκής μάζας και της συσσώρευσης λίπους που μπορεί να οδηγήσει σε επίταση της σαρκοπενίας και του μεταβολικού συνδρόμου.

1.4.13 Γενετικοί παράγοντες

Γενετικοί παράγοντες μπορούν, επίσης, να επηρεάσουν την εξέλιξη της σαρκοπενίας. Η μυϊκή μάζα και δύναμη αποτελούν πολυπαραγοντικά χαρακτηριστικά που ποικίλλουν ευρέως μεταξύ των ατόμων. Γενετικές επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν ότι το 36-65% της μυϊκής δύναμης του ατόμου [58], το 57% της απόδοσης των κάτω άκρων [59] και το 34% της ικανότητας να εκτελούμε δραστηριότητες της καθημερινής ζωής [60] εξηγείται από την κληρονομικότητα. Η γενετική παράμετρος της σαρκοπενίας είναι πολύπλοκη και καθορίζεται από πολλά γονίδια. Γονίδια που έχουν αναγνωρισθεί να συμβάλλουν στην ποικιλία της σκελετικής μυϊκής μάζας και δύναμης, συμπεριλαμβάνουν τον ινσουλινο-μιμητικό αυξητικό παράγοντα-1 (IGF-1) και τον υποδοχέα της βιταμίνης D [53].

1.4.14 Διαιτητικοί παράγοντες

Ο μυϊκός ιστός είναι ένας δυναμικός ιστός. Ο συνεχής μεταβολισμός των πρωτεϊνών σε αμινοξέα εξασφαλίζει την ακεραιότητα του, εφόσον παρέχεται επαρκής ποσότητα αμινοξέων μέσω της διατροφής. Κατά συνέπεια, ανεπαρκής πρωτεϊνική και θερμιδική πρόσληψη μπορεί να συντελέσει στην ανάπτυξη της σαρκοπενίας και να προκαλέσει σπλαχνική πρωτεϊνική εξάντληση. Πράγματι, μια παρατεταμένη χαμηλή δίαιτα σε πρωτείνες οδηγεί σε δραματική μείωση της κυτταρικής μάζας, της μυϊκής μάζας και του ισοζυγίου του αζώτου [61]. Περίπου 40% των ατόμων άνω των 70 ετών δε φθάνουν τη συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη πρωτεϊνών, δηλαδή 0,8mg/kg [62]. Η γήρανση συνδέεται με μειωμένη όρεξη και χαμηλή πρόσληψη τροφής, που μέχρι πρότινος οριζόταν ως «ανορεξία της γήρανσης» [63]. Πολλοί λόγοι έχουν προταθεί για να εξηγήσουν αυτό το φαινόμενο. Η ανορεξία της γήρανσης μπορεί να είναι αποτέλεσμα πρώιμου κορεσμού οφειλόμενου σε μειωμένη χαλάρωση του πυθμένα του στομάχου, αυξημένη απελευθέρωση χολοκυστοκινίνης και ελαττωμένα επίπεδα λεπτίνης [63]. Αλλοιώσεις στη γεύση και στην όσφρηση, κοινωνικές αλλαγές και οικονομικοί περιορισμοί μπορούν, επίσης, να οδηγήσουν σε μειωμένη πρόσληψη τροφής [64].

1.4.15 Απουσία σωματικής δραστηριότητας

Τα επίπεδα της σωματικής δραστηριότητας μειώνονται με την πάροδο της ηλικίας. Η απουσία σωματικής άσκησης, προκαλούμενη είτε από τον καθιστικό τρόπο ζωής είτε από ακινητοποίηση λόγω τραυματισμού ή ασθένειας, αποτελεί έναυσμα για τη μυϊκή ατροφία εξ αχρησίας [65]. Σε μοριακό επίπεδο, η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας σχετίζεται με αναστολή του ινσουλινο-μιμητικού αυξητικού παράγοντα-1 (IGF-1) και συνοδό ενεργοποίηση του συστήματος ουμπικουιτίνης-πρωτεασώματος (UPS) [65]. Αυτό συμβάλλει στην ατροφία των μυοκυττάρων. Παράλληλα, ο καθιστικός τρόπος ζωής προδιαθέτει σε θετικό ισοζύγιο ενέργειας που ευθύνεται για την αύξηση του σωματικού βάρους, οφειλόμενη κυρίως σε αύξηση της λιπώδους μάζας. Αντίθετα, τα υψηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας μέσω της άσκησης υπό αντίσταση προάγουν τη μυϊκή μάζα, τη μυϊκή δύναμη και την ισορροπία, που με τη σειρά τους μειώνουν τον κίνδυνο σωματικής ανικανότητας και/ή την έναρξη συνδρόμου ευθραυστότητας [31,66].

1.4.16 Χρόνια νοσήματα

Μια μακριά λίστα χρόνιων προβλημάτων υγείας συνδέεται με απώλεια της μυϊκής μάζας και δύναμης. Κάποια από αυτά είναι πολύ γνωστά [67] και άλλα αποτελούν επίκεντρο διαμάχης [68]. Ο κύριος συνδετικός κρίκος αυτών των χρόνιων καταστάσεων με τη σαρκοπενία είναι ο πιθανός αιτιολογικός ρόλος της χρόνιας φλεγμονής στην παθογένεια τους. Έτσι, για παράδειγμα πολλές φλεγμονώδεις ρευματολογικές καταστάσεις, όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι γνωστό ότι σχετίζονται με μυϊκή απώλεια λόγω της χρόνιας φλεγμονής που επηρεάζει αρνητικά τη μυϊκή αναγέννηση [69]. Αντίθετα, άλλες χρόνιες καταστάσεις όπως η νεφρική ανεπάρκεια και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πιθανά επιταχύνουν την ανάπτυξη της σαρκοπενίας μέσω της αύξησης φλεγμονωδών μεσολαβητών [70].

1.4.17 Κάπνισμα

Το κάπνισμα συνδέεται με κακές συνήθειες τρόπου ζωής, όπως είναι η χαμηλή σωματική δραστηριότητα και η μειωμένη διατροφή [71]. Ωστόσο, το κάπνισμα από μόνο του αποτελεί μια άλλη συνήθεια που βρέθηκε να σχετίζεται με τη σαρκοπενία σε πολλές μελέτες [71]. Οι Castillo et al. (2003) εξέτασαν παράγοντες κινδύνου για τη σαρκοπενία σε 1700 άνδρες και γυναίκες της κοινότητας ηλικίας 55-98 ετών [72]. Διαπίστωσαν ότι οι άνδρες και οι γυναίκες που κάπνιζαν ήταν πιθανότερο να εμφανίζουν σαρκοπενία. Οι Szulc et al. (2004) μελέτησαν παράγοντες κινδύνου για τη σαρκοπενία σε μια μεγάλη ομάδα 845 ανδρών ηλικίας 45-85 ετών [73]. Αναφέρουν ότι οι καπνιστές είχαν σχετικά μικρότερη περιφερική σκελετική μυϊκή μάζα απ' ότι άτομα που δεν είχαν καπνίσει ποτέ και ότι οι άνδρες με σαρκοπενία κάπνιζαν πολύ περισσότερο. Επίσης, οι Lee et al. (2007) ερεύνησαν τη σχέση μεταξύ σαρκοπενίας και συνηθειών τρόπου ζωής σε 4000 ηλικιωμένους Κινέζους της κοινότητας άνω των 65 ετών [74]. Ομοίως, βρήκαν ότι το κάπνισμα σχετίζεται με χαμηλή περιφερική σκελετική μυϊκή μάζα. Οι παραπάνω μελέτες, κατέληξαν ότι το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τη σαρκοπενία. Πολλές κλινικές μελέτες, τόσο in vivo όσο και in vitro, προσπάθησαν να εξηγήσουν το μηχανισμό μέσω του οποίου το κά-

Πίν. 4. Μέθοδοι προσδιορισμού και απεικόνισης σκελετικής μυϊκής μάζας. *(Προσαρμοσμένος από Cruz-Jentoft et al. (2010) [10]).*

Μέθοδος	Πλεονεκτήματα	Περιορισμοί
Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (MRI)	Καλύτερη επιλογή Μέτρηση άλιπης μυϊκής και λιπώδους μάζας σε συγκεκριμένη περιοχή του σώματος ανά εγκάρσια τομή Αξιολόγηση της ποιότητας του μυός Υψηλή ανάλυση	Υψηλό κόστος Εικόνες συγκεκριμένου τμήματος του σώματος που δεν εφαρμόζονται σε διαφορετικές περιοχές του σώματος Χρονοβόρα διαδικασία Απαιτεί μεγάλο χώρο στέγασης Τεχνικές δυσκολίες
Αξονική Τομογραφία (CT)	Καλύτερη επιλογή Μέτρηση άλιπης μυϊκής και λιπώδους μάζας σε συγκεκριμένη περιοχή του σώματος ανά εγκάρσια τομή Αξιολόγηση της ποιότητας του μυός	Έκθεση σε ακτινοβολία Εικόνες συγκεκριμένου τμήματος του σώματος που δεν εφαρμόζονται σε διαφορετικές περιοχές του σώματος Χρονοβόρα διαδικασία Απαιτεί μεγάλο χώρο στέγασης Τεχνικές δυσκολίες
Περιφερική Ποσοτική Αξονική Τομογραφία (pQCT)	Μέτρηση άλιπης μυϊκής και λιπώδους μάζας σε συγκεκριμένη περιοχή του σώματος ανά εγκάρσια τομή Αξιολόγηση της ποιότητας του μυός Φορητή μέθοδος Δεν απαιτεί ειδικά εκπαιδευμένο προσωπικό	Έκθεση σε χαμηλή δόση ακτινοβολίας Εικόνες συγκεκριμένου τμήματος του σώματος που δεν εφαρμόζονται σε διαφορετικές περιοχές του σώματος Αρχικός σχεδιασμός για εκτίμηση οστικών παραμέτρων με μικρότερη εφαρμογή στο μυϊκό σύστημα Περιορισμένη ακρίβεια συγκριτικά με MRI/CT
Μέθοδος Απορροφησιομετρίας Διπλοενεργειακής Δέσμης Ακτίνων-Χ (DEXA)	Ευαίσθητη και ακριβής μέθοδος Χαμηλό κόστος Εφαρμογή στην έρευνα και στην κλινική πράξη Εκτίμηση της άλιπης μυϊκής, λιπώδους και οστικής μάζας σε ολόκληρο το σώμα ή σε συγκεκριμένα τμήματα αυτού Δεν απαιτεί ειδικά εκπαιδευμένο προσωπικό	Έκθεση σε χαμηλή δόση ακτινοβολίας Καμία πληροφορία για την ποιότητα του μυός Πιθανότητα λανθασμένων αποτελεσμάτων λόγω δυσκολίας διάκρισης νερού-άλιπου μυϊκού ιστού
Ανάλυση Βιοηλεκτρικής Εμπέδησης (BIA)	Σχετικά χαμηλό κόστος Ελάχιστη συντήρηση Φορητή μέθοδος Αποτελέσματα άμεσα διαθέσιμα Δεν απαιτεί ειδικά εκπαιδευμένο προσωπικό	Αποτελέσματα που βασίζονται στην αντίσταση του σώματος Καμία πληροφορία για την ποιότητα του μυός Περιορισμένη ακρίβεια συγκριτικά με MRI/CT/ DEXA
Ανθρωπομετρικές μετρήσεις	Εύκολη εκτίμηση Φθηνή μέθοδος	Καμία πληροφορία για την ποιότητα του μυός Λανθασμένα αποτελέσματα λόγω διατροφικών συνηθειών και συννοσηροτήτων Πολύ περιορισμένη ακρίβεια

πνισμα προάγει το μυϊκό καταβολισμό και επιταχύνει την εξέλιξη της σαρκοπενίας [75,76]. Σύμφωνα με αυτές, προτείνεται ότι το κάπνισμα οδηγεί σε αυξημένη οξειδωτική βλάβη και ενεργοποίηση μονοπατιών που διεγείρουν την παραγωγή της ειδικής για το μυ Ε3 ουμπικουιτίνης λιγκάσης (E3 ubiquitin ligase) και τελικά ενεργοποίηση του συστήματος ουμπικουιτίνης-πρωτεασώματος (UPS).

1.4.18 Αλκοόλ

Άτομα με κατάχρηση αλκοόλ συχνά υποφέρουν από χαμηλή μυϊκή μάζα και δύναμη, μυϊκούς πόνους, κράμπες, δυσκολία στη βάδιση και πτώσεις [77]. Αυτό το φαινόμενο είναι γνωστό ως αλκοολική μυοπάθεια [77]. Οξεία αλκοολική μυοπάθεια συμβαίνει σπάνια μετά από σοβαρή κραιπάλη σε υποσιτιζόμενους αλκοολικούς [77]. Ωστόσο, η χρόνια αλκοολική μυοπάθεια είναι μια κοινή επιπλοκή και επηρεάζει το 50% των αλκοολικών [77]. Χαρακτηρίζεται από εκλεκτική ατροφία των μυϊκών ινών τύπου ΙΙ, οδηγώντας σε μείωση της μυϊκής μάζας μέχρι και 30%. Η χρόνια αλκοολική μυοπάθεια δε σχετίζεται με ανεπάρκεια διατροφής, βιταμινών και ανόργανων στοιχείων, ενώ αναστρέφεται σε 6-12 μήνες αποχής [77]. Μελέ-

τες in vivo από τους Tiernan and Ward (1986) καθώς και από τους Reilly et al. (1997) δείχνουν ότι η μυϊκή βλάβη που προκαλείται από το αλκοόλ είναι αποτέλεσμα μειωμένης σύνθεσης των μυϊκών πρωτεϊνών και όχι αυξημένου μυϊκού καταβολισμού [78,79]. Αν και η κατανάλωση αλκοόλ δεν είναι γνωστή ως άμεσο αίτιο της σαρκοπενίας, μελέτες που δείχνουν τις ανεπιθύμητες δράσεις του αλκοόλ στο σκελετικό μυ προτείνουν ότι η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ προάγει την απώλεια μυϊκής μάζας και δύναμης στους ηλικιωμένους. Επομένως, η μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ μπορεί να χρησιμεύσει ως στρατηγική πρόληψης της σαρκοπενίας.

2. Διάγνωση σαρκοπενίας

Ως παράμετροι της σαρκοπενίας θεωρούνται η μυϊκή μάζα και η λειτουργία αυτής. Οι μεταβλητές που δύνανται να μετρηθούν είναι η μυϊκή μάζα, η μυϊκή δύναμη και η σωματική απόδοση. Η πρόκληση βρίσκεται στον καθορισμό των καλύτερων και ακριβέστερων μεθόδων μέτρησης αυτών των μεταβλητών. Είναι, επίσης, σημαντικό να αναγνωρίζονται αλλαγές με την επανάληψη των ίδιων μεθόδων μέτρησης στα ίδια άτομα με την πάροδο του χρόνου. Οι μέθοδοι προσδιορισμού, που μπορούν να χρησιμοποιηθούν και είναι κατάλληλες, τόσο στην κλινική πράξη όσο και στο σχεδιασμό κλινικών ερευνών, περιλαμβάνουν απεικονιστικές τεχνικές, ειδικές δοκιμασίες και βιοχημικούς δείκτες.

2.1 Μέθοδοι προσδιορισμού της μυϊκής μάζας

Πληθώρα τεχνικών μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό της μυϊκής μάζας[80]. Το κόστος, η διαθεσιμότητα και η ευκολία στη χρήση καθορίζουν την καταλληλόλητα των τεχνικών αυτών στην έρευνα ή στην κλινική πράξη. Ο Πίνακας 4 συνοψίζει τα πλεονεκτήματα και τους περιορισμούς κάθε μιας από τις τεχνικές αυτές.

2.1.1 Μέθοδος απορροφησιομετρίας διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων-Χ (DEXA)

Η μέθοδος απορροφησιομετρίας διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων-Χ (DEXA) είναι μια από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες, ευρέως διαθέσιμες και χαμηλού κόστους τεχνολογίες για τη μέτρηση της σύστασης του σώματος και τον υπολογισμό της μυϊκής μάζας [80]. Αποτελεί ελκυστική μέθοδο γιατί χρησιμοποιεί πολύ μικρές δόσεις ακτινοβολίας, τόσο για την έρευνα όσο και για την καθ΄ ημέρα κλινική πράξη, αλλά δεν έχει φορητό εξοπλισμό γεγονός που μπορεί να αποκλείσει τη χρήση της σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες [80]. Η ακρίβεια της DEXA στον προσδιορισμό της μυϊκής μάζας σε άτομα διαφορετικών ηλικιακών ομάδων και σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις μπορεί να ποικίλλει. Για παράδειγμα, η DEXA μπορεί να υπερεκτιμά τη μυϊκή μάζα, καθώς δεν μπορεί να διακρίνει το νερό από τον άλιπο, ελεύθερο οστού, ιστό και κατά συνέπεια μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση της μυϊκής μάζας σε ηλικιωμένα άτομα που παρουσιάζουν εξωκυττάρια συσσώρευση υγρού [81]. Επίσης, η επαναληψιμότητα της τεχνικής στα διάφορα κέντρα περιορίζεται από λειτουργικές και μεθοδολογικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων κατασκευαστών και των κατασκευαστών λογισμικού. Παρά τους περιορισμούς αυτούς, η DEXA δίνει ακριβή αποτελέσματα της περιφερικής σκελετικής μάζας [82,83]. Οι μετρήσεις της μυϊκής μάζας με τη DEXA έχει βρεθεί να σχετίζονται με σωματική ανικανότητα [84].

2.1.2 Αξονική τομογραφία - απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού - περιφερική ποσοτική αξονική τομογραφία

Η αξονική τομογραφία (Computerized Tomography-CT) και η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging-MRI) αποτελούν το «χρυσό κανόνα» και τις πιο ακριβείς απεικονιστικές μεθόδους για εκτίμηση της μυϊκής μάζας, της περιοχής της εγκάρσιας τομής μυός και της ποιότητας του μυός, όπως υπολογίζεται από τη μυϊκή πυκνότητα και την ενδομυϊκή διήθηση λίπους. Ωστόσο, το υψηλό κόστος και η πολυπλοκότητα στο χειρισμό τους περιορίζει τη χρησιμότητα αυτών των τεχνικών σε μεγάλες κλινικές μελέτες και στην κλινική πράξη. Η εξέλιξη της τεχνολογίας και η χρησιμοποίηση της χαμηλού πεδίου MRI μόνο για τα περιφερικά άκρα (low-field extremity MRI) προσφέρει περισσότερο οικονομικές εναλλακτικές αυτής της μεθόδου. Η CT και η MRI εκτιμούν επίσης το λιπώδη ιστό, που σχετίζεται άμεσα με την ενδομυϊκή διήθηση λίπους, που επηρεάζει με τη σειρά του τη μυϊκή μάζα και δύναμη [85]. Η αξιολόγηση της μυϊκής πυκνότητας με τη χρήση της CT και της MRI δίνει ένα αξιόπιστο και έγκυρο αποτέλεσμα της λιπώδους εκφύλισης του μυϊκού ιστού [86]. Μια χαμηλή μυϊκή πυκνότητα δείχνει υψηλότερη περιεκτικότητα ενδομυϊκού λίπους που είναι επιζήμια για τη μυϊκή λειτουργία. Η περιφερική ποσοτική αξονική τομογραφία (peripheral Quantitative Computerized Tomography-pQCT) μπορεί να θεωρηθεί σαν μια αποδεκτή εναλλακτική έναντι της CT και της MRI, ακόμα και αν προκύπτει απώλεια στην ακρίβεια [87]. Αυτή η μέθοδος βασίζεται σε ένα φορητό CT σαρωτή ικανό να μετρά τις περιοχές εγκάρσιας τομής του μυός, του οστού και του λιπώδους ιστού στα άνω και κάτω άκρα. Ταυτόχρονα, μπορούν να εκτιμηθούν η μυϊκή και οστική πυκνότητα. Κοινός περιορισμός και στις τρεις αυτές μεθόδους αποτελεί η αδυναμία προσαρμογής για το μέγεθος του σώματος. Πράγματι, η ανεύρεση μιας υψηλότερης τιμής που αφορά κάποιο μυ, μπορεί απλά να αντιπροσωπεύει μεγαλύτερο μέγεθος του μυός απ΄ ότι καλύτερη κατάσταση αυτού. Επιπλέον, δεν πρέπει να υποεκτιμάται ότι αυτοί οι μέθοδοι δίνουν αποτελέσματα υπολογίζοντας τη μυϊκή μάζα σε μια συγκεκριμένη περιοχή/τομή του σώματος και η γενίκευση των αποτελεσμάτων σε ολόκληρο το σώμα οδηγεί σε λανθασμένα συμπεράσματα.

2.1.3 Ανάλυση βιοηλεκτρικής εμπέδησης

Η ανάλυση βιοηλεκτρικής εμπέδησης (Bioelectrical Impedance Analysis-BIA) υπολογίζει τον όγκο της άλιπτης μυϊκής και λιπώδους μάζας. Η μέθοδος έχει σχετικά χαμηλό κόστος, είναι απλή στη χρήση, με άμεσα διαθέσιμα αποτελέσματα και κατάλληλη τόσο για περιπατητικούς όσο και για κλινήρεις ασθενείς. Οι μετρήσεις της BIA έχουν μελετηθεί για περισσότερο από 10 χρόνια [88] και τα αποτελέσματα αυτής της τεχνικής έχουν βρεθεί να συσχετίζονται με τα αντίστοιχα από τη χρήση MRI [89]. Τιμές αναφοράς έχουν ταυτοποιηθεί για ενήλικους λευκούς άνδρες και γυναίκες, συμπεριλαμβανομένων και των ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας [90]. Έτσι, η BIA μπορεί να αποτελεί μια καλή, φορητή, εναλλακτική της DEXA.

2.1.4 Ανθρωπομετρικές μετρήσεις

Μετρήσεις, που βασίζονται στον υπολογισμό της περιμέτρου της μεσότητας του άνω άκρου και του πάχους της πτυχής του δέρματος, έχουν χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό της μυϊκής μάζας σε περιπατητικά άτομα. Η περίμετρος της κνήμης σχετίζεται θετικά με τη μυϊκή μάζα και τιμή αυτής μικρότερη από 31 cm συνάδει με ανικανότητα [91]. Ωστόσο, ηλικιο-εξαρτώμενες αλλαγές, όπως η εναπόθεση λίπους και η απώλεια της ελαστικότητας του δέρματος, συμβάλλουν σε λανθασμένα αποτελέσματα κατά την εκτίμηση ηλικιωμένων ατόμων. Σχετικά μικρός αριθμός μελετών υπάρχει που να επικυρώνει τη χρήση των ανθρωπομετρικών μετρήσεων σε ηλικιωμένους και παχύσαρκους ανθρώπους. Το γεγονός αυτό καθιστά τις ανθρωπομετρικές μετρήσεις επιρρεπείς σε λάθος και αμφίβολες για εξατομικευμένη χρήση [92].

2.2 Μέθοδοι προσδιορισμού της μυϊκής δύναμης

Λιγότερο έγκυρες τεχνικές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό της μυϊκής δύναμης. Αν και τα κάτω άκρα, περισσότερο από τα άνω άκρα, έχουν συνάφεια με τη βάδιση και τη σωματική λειτουργία, η σύσφιγξη γροθιάς χρησιμοποιείται ευρέως με καλή κλινική συσχέτιση. Και πάλι, το κόστος, η διαθεσιμότητα και η ευκολία στη χρήση καθορίζουν τη χρησιμότητα αυτών των μεθόδων στην κλινική πράξη ή στην έρευνα. Παράμετροι άσχετοι με το σκελετικό μυ, όπως το επίπεδο συνείδησης, είναι δυνατό να παρεμποδίσουν την εκτίμηση της μυϊκής δύναμης.

2.2.1 Δύναμη σύσφιγξης γροθιάς

Η ισομετρική δύναμη σύσφιγξης γροθιάς συνδέεται στενά με τη μυϊκή δύναμη των κάτω άκρων, την έκταση του γόνατος και την περιοχή εγκάρσιας τομής μυός στην κνήμη [93]. Η χαμηλή ικανότητα σύσφιγξης γροθιάς είναι κλινικός δείκτης πτωχής κινητικότητας, αλλά καλύτερος προγνωστικός δείκτης από τη χαμηλή μυϊκή μάζα [93]. Στην πράξη υπάρχει, επίσης, γραμμική σχέση μεταξύ της τιμής αναφοράς

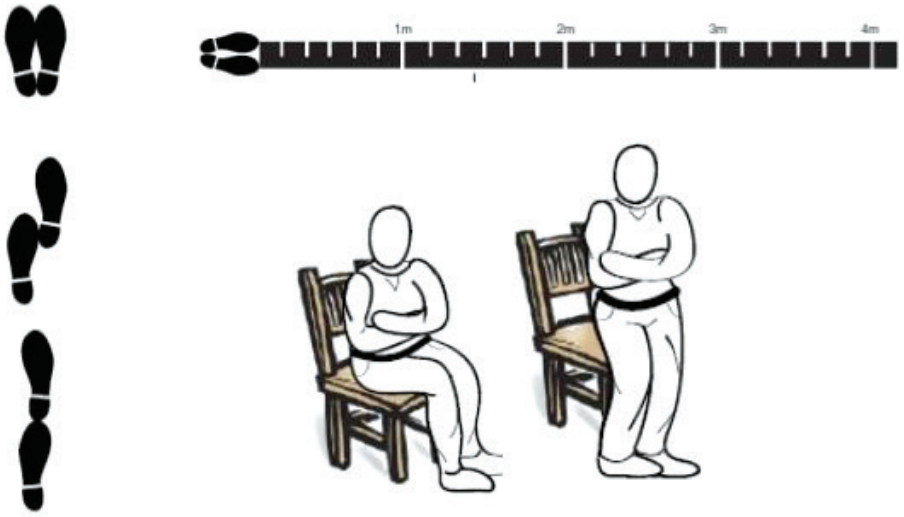


Εικ. 4. Δυναμόμετρο χειρός για τη μέτρηση της δύναμης σύσφιγξης γροθιάς. *(Πηγή: Admin (2015) [95]).*

της σύσφιγξης γροθιάς και της ανικανότητας για δραστηριότητες της καθημερινής ζωής [94]. Η δύναμη σύσφιγξης γροθιάς, υπό φυσιολογικές συνθήκες, μετράται με ένα καλά βαθμονομημένο και εύχρηστο δυναμόμετρο χειρός, όπως φαίνεται στην Εικόνα 4.

2.2.2 Κάμψη / έκταση γόνατος

Η μυϊκή δύναμη εκφράζει την τάση που παράγει μια μυϊκή ίνα, ένας μυς ή μια ομάδα μυών, ενώ η μυϊκή ισχύς εκφράζει το ρυθμό παραγωγής έργου, δηλαδή το έργο στη μονάδα χρόνου. Σε υγιή ηλικιωμένα άτομα, η μυϊκή ισχύς χάνεται γρηγορότερα από τη μυϊκή δύναμη. Και οι δύο παράμετροι είναι σημαντικοί, αλλά η μυϊκή ισχύς είναι καλύτερος δείκτης λειτουργικών δραστηριοτήτων [96]. Η ικανότητα των κάτω άκρων να παράγουν δύναμη και ισχύ μετράται συχνά με την κάμψη και την έκταση του γόνατος. Οι μετρήσεις μπορεί να είναι ισοτονικές, δηλαδή αλλάζει το μήκος των μυϊκών ινών έναντι σταθερής αντίστασης, ισοκινητικές, όπου οι ίνες γίνονται μακρύτερες ή πιο κοντές σε συγκεκριμένη ταχύτητα ή ισομετρικές, οπότε το μήκος της ίνας παραμένει σταθερό υπό την παρουσία μιας μεγαλύτερης δύναμης από αυτή που μπορεί να εξουδετερώσει ο μυς. Οι ισοκινητικές και ισομετρικές μετρήσεις της κάμψης και της έκτασης του γόνατος εκφράζουν τη μυϊκή ισχύ, ενώ οι ισοτονικές μετρήσεις εκφράζουν τη μυϊκή δύναμη. Μοντέρνα, ισοκινητικά δυναμόμετρα επιτρέπουν τόσο τις ισοκινητικές όσο και τις ισομετρικές μετρήσεις [97] ακόμα και σε ηλικιωμένα άτομα [98]. Μελέτες είναι διαθέσιμες για ηλικιωμένους πληθυσμούς [99], αλλά απαιτούνται περισσότερες που να περιλαμβάνουν μεγαλύτερο εύρος ηλικιών και εθνικοτήτων. Αυτές οι τεχνικές είναι κατάλληλες για την κλινική έρευνα, αλλά στην καθ' ημέρα πράξη η χρήση τους περιορίζεται καθώς απαιτούν ειδικό εξοπλισμό και εκπαιδευμένο προσωπικό.



Εικ. 5. Short Physical Performance Battery. *(Πηγή: Ng et al. (2011) [107]).*

2.2.3 Μέγιστη εκπνευστική ροή

Σε άτομα χωρίς διαταραχές των πνευμόνων, η μέγιστη εκπνευστική ροή (Peak Expiratory Flow-PEF) καθορίζεται από τη δύναμη των αναπνευστικών μυών. Η PEF είναι μια απλή, φθηνή και ευρέως προσιτή τεχνική με προγνωστική αξία [100]. Ωστόσο, η χρησιμότητα της PEF ως μέτρο της σαρκοπενίας είναι περιορισμένη, οπότε, επί του παρόντος, η PEF δεν μπορεί να προταθεί ως μεμονωμένο μέτρο της μυϊκής δύναμης.

2.3 Μέθοδοι προσδιορισμού της σωματικής απόδοσης

Προτυποποιημένες μέθοδοι προσδιορισμού της σωματικής απόδοσης συμπληρώνουν τις μεθόδους που απαιτούνται για την εκτίμηση της σαρκοπενίας [101]. Οι μέθοδοι αυτοί σχετίζονται με τη σύσταση του σώματος και παραμέτρους του σκελετικού μυός [11,102] και προβλέπουν την εξέλιξη των συνεπειών της σαρκοπενίας που συνδέονται με την υγεία, όπως η θνησιμότητα, η νοσηρότητα, η ιδρυματοποίηση και η ανικανότητα [103,104].

2.3.1 Short Physical Performance Battery (SPPB)

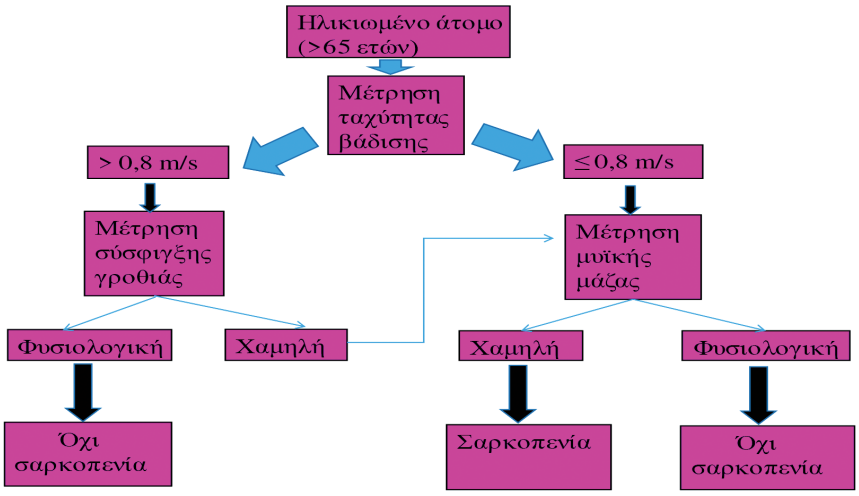
Η μέθοδος αυτή αξιολογεί την ισορροπία, τη βάδιση, τη δύναμη και την αντοχή ενός ατόμου, όπως φαίνεται στην Εικόνα 5. Εξετάζει την ικανότητά του να στέκεται με τα πόδια ενωμένα, με το ένα πόδι δίπλα στο άλλο (ώστε η πτέρνα του ενός, να είναι δίπλα στο μεγάλο δάκτυλου του άλλου), με το ένα πόδι μπροστά από το άλλο (ώστε να ακουμπά η πτέρνα του ενός, το μεγάλο δάκτυλο του άλλου), το χρόνο που χρειάζεται για να περπατήσει 4 m και το χρόνο που απαιτείται για να σηκωθεί από μια καρέκλα και να επιστρέψει σε καθιστή θέση πέντε φορές [105]. Το SPPB αποτελεί μια σύνθεση επιμέρους δοκιμασιών που έχουν χρησιμοποιηθεί μεμονωμένα στην έρευνα της σαρκοπενίας. Πρόσφατα, μια διεθνής ομάδα εργασίας πρότεινε τη χρήση του ως μέθοδο μέτρησης σε κλινικές μελέτες εύθραυστων, ηλικιωμένων ατόμων [106]. Έτσι, το SPPB μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως πρότυπη μέθοδος προσδιορισμού της σωματικής απόδοσης στην έρευνα και στην κλινική πράξη.

2.3.2 Ταχύτητα βάδισης

Οι Buchner et al. (1996) αναγνώρισαν πρώτοι μια μη γραμμική σχέση μεταξύ της δύναμης των κάτω άκρων και της ταχύτητας βάδισης, που εξηγεί πως μικρές αλλαγές στη φυσιολογική ικανότητα μπορεί να έχουν σημαντικές επιδράσεις στην απόδοση των εύθραυστων ατόμων, ενώ μεγάλες αλλαγές έχουν μικρή ή καθόλου επίδραση στην απόδοση των υγιών ενηλίκων [108]. Αργότερα, μια μελέτη από τους Guralnik et al. (2000) πρότεινε ότι η ταχύτητα βαδίσματος έχει προγνωστική αξία για την έναρξη της ανικανότητας [109]. Πιο πρόσφατα, οι Cesari et al. (2009) επιβεβαίωσαν τη σημασία της ταχύτητας βάδισης ως προγνωστικού δείκτη για σοβαρό περιορισμό της κινητικότητας ή για τη θνησιμότητα [110]. Επίσης, διαπίστωσαν ότι πτωχή απόδοση σε άλλες δοκιμασίες της λειτουργίας των κάτω άκρων (ισορροπία σε όρθια θέση και χρόνος να σηκωθείς από καρέκλα πέντε φορές) είχε συγκρίσιμη προγνωστική αξία. Η ταχύτητα βάδισης είναι μέρος του SPPB, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως μεμονωμένη δοκιμασία σε ερευνητικές μελέτες και στην ιατρική πράξη [106].

2.3.3 Χρόνος έγερσης - βάδισης - καθίσματος

Η δοκιμασία του χρόνου έγερσης-βάδισης-καθίσματος (Timed Get-Up-and-Go-TGUG) μετράει το χρόνο που χρειάζεται για την ολοκλήρωση μιας σειράς σημαντικών λειτουργιών. Το TGUG απαιτεί από τον εξεταζόμενο να σηκωθεί από μια καρέκλα, να



Διάγραμμα 3. Ο προτεινόμενος αλγόριθμος από το EWGSOP για τη διάγνωση της σαρκοπενίας στα ηλικιωμένα άτομα. *(Προσαρμοσμένο από Cruz-Jentoft et al (2010) [10]).*

περπατήσει μια μικρή απόσταση, να πάρει στροφή και να επιστρέψει να καθίσει ξανά. Χρησιμεύει για την εκτίμηση της ισορροπίας που παρατηρείται και βαθμολογείται σε μια κλίμακα πέντε μονάδων [111].

2.3.4 Δοκιμασία ισχύος ανάβασης κλίμακας

Η δοκιμασία ισχύος ανάβασης κλίμακας (Stair Climb Power Test-SCPT) έχει προταθεί ως ένα κλινικό εργαλείο μέτρησης της μειωμένης ισχύος των κάτω άκρων [112]. Τα αποτελέσματα αυτής της δοκιμασίας συνάδουν με τα αντίστοιχα περισσότερων πολύπλοκων τεχνικών για τη μέτρηση της ισχύος και της απόδοσης των κάτω άκρων. Το SCPT έχει προταθεί για χρήση σε ερευνητικές μελέτες [112].

Όπως προαναφέρθηκε, η Ευρωπαϊκή Ομάδα Εργασίας για τη Σαρκοπενία στα ηλικιωμένα άτομα (European Working Group on Sarcopenia in Older People-EWGSOP) πρόσφατα ανέπτυξε έναν πρακτικό κλινικό ορισμό καθώς και κριτήρια για τη σαρκοπενία, επιτρέποντας ένα σημαντικό βήμα στην προτυποποίηση της διάγνωσης της σαρκοπενίας [10]. Η σύσταση είναι η χρήση της ταυτόχρονης παρουσίας χαμηλής μυϊκής μάζας και χαμηλής μυϊκής λειτουργίας (δύναμης ή σωματικής απόδοσης), όπως αποδίδεται περιληπτικά στον ακόλουθο αλγόριθμο, στο Διάγραμμα 3.

Είναι φανερό ότι παραπάνω δείκτες απαιτούνται για την ακριβή εκτίμηση της παρουσίας/απουσίας της σαρκοπενίας, προκειμένου να παρέχουν επιπρόσθετες πληροφορίες για αυτό το ηλικιο-εξαρτώμενο φαινόμενο. Αυτοί οι επιπλέον δείκτες δεν είναι απαραίτητο να προσδιορίζονται μέσω απεικονιστικών τεχνικών ή ειδικών δοκιμασιών, αλλά μπορούν να αποτελούν κομμάτι της βιολογικής εκτίμησης του ατόμου. Ως τέτοιοι θεωρούνται οι βιοχημικοί δείκτες για τη σαρκοπενία, που θα αναλυθούν παρακάτω.

3. Βιοχημικοί δείκτες σαρκοπενίας

Προκειμένου να είναι εφικτή η έγκαιρη και σωστή διάγνωση, η παρακολούθηση και θεραπεία της σαρκοπενίας, κατάλληλοι βιοχημικοί δείκτες της μυϊκής μάζας απαιτούνται τόσο στην καθ' ημέρα κλινική πράξη όσο και κατά την υλοποίηση κλινικών μελετών, στις οποίες καινούργιες θεραπευτικές στρατηγικές ελέγχονται για την επίδραση τους στη νόσο. Είναι προφανές ότι είμαστε στο ξεκίνημα της αναζήτησης των κατάλληλων βιοχημικών δεικτών για τη σαρκοπενία.

3.1 Χαρακτηριστικά ιδανικού βιοχημικού δείκτη για τη σαρκοπενία

Τα χαρακτηριστικά εκείνα που καθιστούν ένα βιοχημικό δείκτη κατάλληλο για τη σαρκοπενία, όπως έχουν αντιστοίχως προταθεί από τους D.A. Morrow and J.A. de Lemos (2007) κατά τη μελέτη του καρδιαγγειακού συστήματος, είναι τα ακόλουθα τρία:

- Ο βιοχημικός δείκτης πρέπει να εκτιμάται με ακριβή και επαναλαμβανόμενο τρόπο και η δοκιμασία πρέπει να είναι προσιτή, οικονομική και υψηλής απόδοσης. Για παράδειγμα, η ανοσο-απορροφητική μέθοδος συνδεδεμένου ενζύμου (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay-ELISA) για τον υποθετικό προσδιορισμό μιας συγκεκριμένης πρωτεΐνης του ορού ως βιοχημικού δείκτη της σαρκοπενίας, θα πληρούσε τα πιο πάνω κριτήρια. Η ELISA είναι μια μέθοδος υψηλής απόδοσης, που μπορεί να πραγματοποιηθεί με χαμηλό κόστος σε κάθε εργαστήριο.
- Ο βιοχημικός δείκτης πρέπει να προσθέτει καινούργια πληροφορία, που να μην μπορεί να αποκτηθεί από προϋπάρχουσες δοκιμασίες ή από προσεκτική κλινική αξιολόγηση. Επιπρόσθετα, ο δείκτης πρέπει να παρουσιάζει στενή συσχέτιση με τη νόσο. Για παράδειγμα, ένας ειδικός δείκτης του ορού που

ανιχνεύει την πρώιμη σαρκοπενία (πριν προκύψει η προφανής απώλεια μυϊκής μάζας ή λειτουργίας) και που επιπλέον σχετίζεται στενά με τη θνησιμότητα, τις εισαγωγές στο νοσοκομείο, τις πτώσεις ή τα κατάγματα που οφείλονται στη σαρκοπενία, θα ήταν επιθυμητός. Δεδομένης της φυσιολογικής απώλειας μυϊκής μάζας και μυϊκής λειτουργίας σε κάθε ενήλικο άτομο με την πάροδο της ηλικίας, είναι σημαντικό ο βιοχημικός δείκτης να διακρίνει αξιόπιστα τα διάφορα στάδια της σαρκοπενίας.

- Τέλος, ο βιοχημικός δείκτης πρέπει να βοηθά τον κλινικό ιατρό στην απόφαση για θεραπεία του ασθενούς, στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας, στην παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου και στην ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία [113].

Ο βιοχημικός δείκτης μπορεί, επίσης, να συνδέεται με συγκεκριμένη αιτιολογία της σαρκοπενίας και επομένως να συνεπάγεται ειδική θεραπεία. Για παράδειγμα, η έλλειψη βιταμίνης D σε μερικούς ασθενείς μπορεί να συμβάλλει στην εξέλιξη της σαρκοπενίας και κατά συνέπεια μόνο σε αυτούς τους ασθενείς η υποκατάσταση βιταμίνης D, μπορεί να προλάβει τη σαρκοπενία πριν γίνει συμπτωματική [114]. Είναι προφανές, ότι δε θα υπάρχει μόνο ένας βιοχημικός δείκτης που θα πληρεί τέλεια τα παραπάνω κριτήρια. Στόχος μας πρέπει να είναι η απόκτηση συμπληρωματικών βιοχημικών δεικτών, που μαζί με απεικονιστικούς, λειτουργικούς και άλλους δείκτες, θα αποτελέσουν το ιδανικό panel δεικτών.

3.2 Ενδογενείς μυϊκοί μεταβολίτες (κρεατινίνη, 3-μεθυλ-ιστιδίνη)

Ως δείκτες της μυϊκής μάζας έχει υποτεθεί ότι μπορεί να χρησιμοποιηθούν ενδογενή συστατικά ή μεταβολίτες που παράγονται κατά το σκελετικό μυϊκό μεταβολισμό. Αυτή η υπόθεση εικάζει ότι: 1) ο βιοχημικός δείκτης ανευρίσκεται μόνο στο σκελετικό μυ, 2) το μέγεθος της δεξαμενής (pool size) του δείκτη είναι σταθερό, 3) ο ρυθμός μεταβολισμού είναι σχετικά σταθερός και 4) η σύσταση του δείκτη είναι αμετάβλητη μετά την απελευθέρωση του από το σκελετικό μυ. Δύο ειδικοί μεταβολίτες, η κρεατινίνη και η 3-μεθυλ-ιστιδίνη έχουν χρησιμοποιηθεί ως δείκτες της σκελετικής μυϊκής μάζας.

Η ενδογενής κρεατινίνη προκύπτει από τη μη ενζυματική υδρόλυση της κρεατίνης, που σχηματίζεται στο συκώτι και στους νεφρούς [115]. Η κρεατίνη απαντάται κυρίως στους σκελετικούς μύες, υπό τη μορφή της φωσφοκινάσης της κρεατίνης (Creatine Phosphokinase-CPK [115]). Ο υπολογισμός της ολικής σκελετικής μυϊκής μάζας προϋποθέτει μια σταθερή αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών των παραμέτρων. Πειραματικά δεδομένα σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι 1 gr κρεατινίνης προέρχεται από 18-20 kg μυϊκής μάζας, που ορίζεται ως ισοδύναμο κρεατινίνης. Η μεταβολή στη σταθερή απέκκριση κρεατινίνης ανά μονάδα μυϊκής μάζας μπορεί να αντικατοπτρίζει διαφορές στη δειγματοληψία του μυός και μεθοδολογικές μεταβολές μεταξύ των μελετών. Εναλλακτικά, η αναλογία της ενδογενούς απέκκρισης κρεατινίνης προς τη σκελετική μυϊκή μάζα μπορεί να ποικίλει μεταξύ των ατόμων [116]. Παράγοντες, όπως η σωματική δραστηριότητα, η γήρανση, το φύλο, ο ρυθμός μεταβολισμού και οι πηγές της κρεατινίνης, μη σκελετικής μυϊκής προέλευσης, μπορούν να συμβάλλουν στη μεταβολή αυτής της αναλογίας σε ποικίλο βαθμό.

Η ενδογενής απέκκριση της 3-μεθυλ-ιστιδίνης στα ούρα έχει προταθεί ως έμμεσο μέτρο του καταβολισμού των μυϊκών πρωτεϊνών [117]. Η μυοσίνη και, πιθανά, η ακτίνη υφίστανται 3-μεθυλίωση στο σκελετικό μυ και το αμινοξύ που προκύπτει, η 3-μεθυλ-ιστιδίνη, ούτε χρησιμοποιείται εκ νέου στη σύνθεση πρωτεϊνών ούτε μεταβολίζεται οξειδωτικά, αλλά αντίθετα απεκκρίνεται στα ούρα [117]. Αυτά τα χαρακτηριστικά οδήγησαν στην υπόθεση ότι η 3-μεθυλ-ιστιδίνη μπορεί να είναι ένας χρήσιμος δείκτης της σκελετικής μυϊκής μάζας. Σε δυο διαφορετικές μελέτες ανδρών υπό ελεγχόμενες δίαιτες [118,119], η ενδογενής 3-μεθυλ-ιστιδίνη βρέθηκε να σχετίζεται στενά με την απέκκριση στα ούρα της κρεατινίνης, με την άλιπο μάζα που προσδιορίστηκε πυκνομετρικά και με τη μυϊκή πρωτεϊνική μάζα, όπως μετρήθηκε από καθορισμό του ολικού σωματικού καλίου και αζώτου. Η χρήση, όμως, της ενδογενούς 3-μεθυλ-ιστιδίνης ως δείκτη της σκελετικής μυϊκής μάζας έχει επικριθεί, λόγω της πιθανής συμβολής πηγών που δεν είναι σκελετικές μυϊκές πρωτεΐνες. Στους αρουραίους, για παράδειγμα, ο μεταβολισμός των λείων μυϊκών ινών από το γαστρεντερικό σωλήνα και το δέρμα συντελλεί σημαντικά στην παραγωγή 3-μεθυλ-ιστιδίνης στα ούρα [120]. Στους ανθρώπους, ωστόσο, οι σχετικοί ρυθμοί της μυϊκής έναντι της μη μυϊκής πρωτεϊνικής σύνθεσης και οι αντίστοιχοι μεταβολισμοί είναι μεγαλύτεροι απ' ότι στα ποντίκια (37% έναντι 12%). Μια συλλογή δεδομένων από έρευνες σε ανθρώπους, δείχνει ότι η πλειοψηφία (75%) της ενδογενούς 3-μεθυλ-ιστιδίνης στα ούρα απορρέει από το μεταβολισμό του σκελετικού μυός [121]. Αν και τόσο η κρεατινίνη όσο και η 3-μεθυλ-ιστιδίνη προέρχονται από το σκελετικό μυ, η σχέση τους με τη μυϊκή μάζα απαιτεί περαιτέρω ανάλυση των παραγόντων που επηρεάζουν το pool size και το ρυθμό μεταβολισμού, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών, μη σκελετικής μυϊκής προέλευσης, αυτών των δεικτών. Ωστόσο, μελέτες που ασχολούνται με αυτούς τους παράγοντες θέτουν πρακτικούς περιορισμούς, όπως κατανάλωση δίαιτας ελεύθερης κρέατος και κρεατίνης και 24ωρη συλλογή δείγματος. Αυτοί οι παράγοντες περιορίζουν τη γενική χρήση των ενδογενών μυϊκών μεταβολιτών για την εκτίμηση της σκελετικής μυϊκής μάζας.

3.3 Αυξητική ορμόνη

Η σκελετική μυϊκή μάζα διατηρείται μέσω συγχρονισμένης ισορροπίας μεταξύ αναβολισμού, δηλαδή της πρωτεϊνικής σύνθεσης και καταβολισμού, δηλαδή της απόπτωσης και πρωτεϊνικής αποδόμη-

σης. Μεταξύ των παραγόντων που συμμετέχουν στη διατήρηση της σκελετικής μυϊκής μάζας, η αυξητική ορμόνη (Growth Hormone-GH) κατέχει βασικό ρόλο [122]. Η GH είναι ένα πεπτίδιο 191 αμινοξέων, που παράγεται από τα σωματοτρόφα κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης [123]. Η έκκριση της ορμόνης συμβαίνει κατά ώσεις και παρουσιάζει αιχμή κατά την έναρξη του ύπνου με βραδέα κύματα, ενώ λίγες ώρες μετά τα γεύματα παρατηρείται μικρότερη έκκριση [123]. Η συγκέντρωση της GH ελέγχεται από τη δράση δύο υποθαλαμικών παραγόντων, της σωματοεκλυτίνης (Growth-Hormone-Releasing Hormone-GHRH), που διεγείρει την έκλυση της και της σωματοστατίνης, που αναστέλλει την έκκριση της [123]. Κατά τη διάρκεια νηστείας, διεγείρεται η απελευθέρωση της ορμόνης, ενώ η παρουσία περίσσειας γλυκόζης και λίπους την αναστέλλει [124]. Επιπλέον, διάφορα ερεθίσματα, όπως το φύλο, η ηλικία, ο ύπνος, η δίαιτα και η άσκηση επηρεάζουν τη συχνότητα και το μέγεθος των ώσεων της GH.

Η έκκριση της GH είναι μέγιστη στην εφηβεία [125] και συνοδεύεται από προοδευτική μείωση κατά την ενηλικίωση. Πράγματι, σε ηλικιωμένους άνδρες η καθημερινή απελευθέρωση της GH είναι 5 με 20 φορές χαμηλότερη απ' ότι σε νεαρούς ενήλικες [126]. Η ηλικιο-εξαρτώμενη μείωση έκκρισης της αυξητικής ορμόνης αποδίδεται σε μείωση της δράσης της σωματοεκλυτίνης και αύξηση της σωματοστατίνης [127]. Οι αλλαγές αυτές παρατηρούνται στο επίπεδο του υποθαλάμου από άγνωστο μέχρι στιγμής αίτιο. Η αναβολική και λιπολυτική δράση της GH μεσολαβείται από τον ινσουλινο-μιμητικό αυξητικό παράγοντα-1 (Insulin Growth Factor-1-IGF-1), που παράγεται κυρίως στο ήπαρ [127].

Με τη γήρανση παρατηρείται αύξηση της λιπώδους μάζας και των συγκεντρώσεων ελεύθερων λιπαρών οξέων που αναστέλλουν την παραγωγή GH και μειώνουν τα επίπεδα του IGF-1 στο πλάσμα. Αυτή η μείωση του IGF-1 σχετίζεται με μείωση του μεγέθους των μυϊκών ινών και της δύναμης, μείωση της πρωτεϊνικής σύνθεσης και αύξηση του κυτταρικού θανάτου [128], που με τη σειρά τους οδηγούν σε αύξηση του σπλαχνικού λίπους και μείωση της άλιπης μυϊκής μάζας.

3.4 Ινσουλινο-μιμητικός αυξητικός παράγοντας-1

Ο ινσουλινο-μιμητικός αυξητικός παράγοντας-1 (Insulin Growth Factor-1-IGF-1) αποτελεί πιθανά τον πιο σημαντικό υποστηρικτή της πρωτεϊνικής σύνθεσης στο σκελετικό μυ [129]. Έχει διαπιστωθεί ότι ο IGF-1 απαντάται σε τουλάχιστον δύο ισομορφές, ως αποτέλεσμα της διαίρεσης του γονιδίου IGF-1. Ο τύπος IGF-1Ea, που παράγεται κυρίως στο συκώτι, είναι η πρώτη ισομορφή που ανακαλύφθηκε και συχνά αναφέρεται ως συστηματικός IGF-1 ή ηπατικός τύπος. Η σύνθεση αυτού του τύπου εξαρτάται άμεσα από την αυξητική ορμόνη. Οι τύποι IGF-1Eb, στα τρωκτικά και IGF-1Ec, στους ανθρώπους παράγονται κυρίως από το σκελετικό μυ και συχνότερα αναφέρονται ως μηχανικοί αυξητικοί παράγοντες (Mechano Growth Factors-MGFs) [130]. Αντίθετα με την αυξητική ορμόνη, τα επίπεδα του IGF-1 είναι σταθερά, χωρίς να παρουσιάζουν διακυμάνσεις σε υγιή άτομα, ενώ σε κατάσταση νηστείας έχουν την τάση να μειώνονται.

Ο IGF-1 συνδέεται με υποδοχείς στην επιφάνεια των σκελετικών μυϊκών κυττάρων [131] και ενεργοποιεί έναν πολύπλοκο καταρράκτη κυτταρικών μονοπατιών [132] με αναβολικές, αντικαταβολικές και αντι-αποπτωτικές δράσεις. Με την ηλικία επέρχεται μείωση των επιπέδων του IGF-1, τόσο από μείωση της GH, που έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή IGF-1 από το συκώτι όσο και από μειωμένη ικανότητα των μυϊκών κυττάρων να παράγουν τοπικά IGF-1. Έτσι, η ηλικιο-εξαρτώμενη μειωμένη παραγωγή του IGF-1 συνδέεται με ηλικιο-εξαρτώμενες μειώσεις της πρωτεϊνικής σύνθεσης και της λειτουργίας των μυϊκών κυττάρων. Επίσης, η απώλεια του IGF-1 με τη γήρανση θέτει σε κίνδυνο τη λειτουργία των κινητικών νευρώνων. Μελέτες σε διαγονιδιακά ποντίκια έδειξαν ότι η υπερέκφραση του IGF-1 προστατεύει τη νευρομυϊκή σύναψη από τις αλλαγές που συμβαίνουν με την ηλικία [133].

3.5 Οιστρογόνα

Η γήρανση επιφέρει ποικίλες μειώσεις στα επίπεδα των ορμονών του φύλου που σχετίζονται με την εμφάνιση της σαρκοπενίας. Μια μελέτη που εξέτασε τη σύσταση του σώματος, τα επίπεδα των ορμονών και τη σωματική απόδοση σε ηλικιωμένες γυναίκες συγκριτικά με τη σκελετική μυϊκή μάζα, διαπίστωσε ότι η μυϊκή μάζα συνδέεται στενά με το δείκτη μάζας σώματος και τις συγκεντρώσεις της οιστρόνης, της οιστραδιόλης και της 25-υδροξυ-βιταμίνης D στον ορό [134]. Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η μείωση της λειτουργίας των ωοθηκών κατά τη γήρανση, μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως είναι η IL-1, η IL-6 και ο TNF-α [135]. Αυτές οι αλλαγές είναι ήπιες συγκριτικά με τις μεγαλύτερες αυξήσεις που παρατηρούνται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις [136].

Όπως προαναφέρθηκε, τα αυξημένα επίπεδα των καταβολικών κυτοκινών είναι στενά συνδεδεμένα με τη σαρκοπενία. Για παράδειγμα, οι συγκεντρώσεις των TNF-α και IL-6 μετρήθηκαν σε 525 περιπατητικούς συμμετέχοντες της κοινότητας στη μελέτη Framingham Heart [137]. Διαπιστώθηκε ότι τα υψηλότερα επίπεδα των TNF-α (αναλογία κινδύνου[HR]= 1.27 ανά log (10) διαφορά σε ng/mL, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]:1.00 ως 1.61, P=0.05) και IL-6 ([HR]=1.30 ανά log (10) διαφορά σε pg/mL, 95% [CI]:1.04 ως 1.63, P=0.02) σχετίζονταν με αυξημένη θνησιμότητα στους ηλικιωμένους, ενώ τα υψηλά επίπεδα του IGF-1 ([HR]=0.70 ανά log (10) διαφορά σε pg/mL, 95% [CI]:0.49 ως 0.99, P=0.04) είχαν τα αντίθετα αποτελέσματα [137].

Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί μέσω των οποίων η ανεπάρκεια των οιστρογόνων προάγει την

ενεργοποίηση προ-φλεγμονωδών μονοπατιών [135]. Για παράδειγμα, η ανεπάρκεια των οιστρογόνων έχει διαπιστωθεί να προάγει την κυτταρική απάντηση σε κάποιες κυτοκίνες με αύξηση του αριθμού των υποδοχέων και των συμπαραγόντων που απαιτούνται για τη μετάδοση του σήματος [138]. Τα οιστρογόνα, επίσης, μειώνουν την έκφραση της IL-6, γεγονός που μπορεί να έχει ανασταλτικές δράσεις στα μονοπάτια του NF-κΒ [139]. Τέλος, ασκούν ανασταλτική επίδραση στη μεταγραφή του γονιδίου του TNF-α [140].

3.6 Ανδρογόνα (τεστοστερόνη, διϋδροεπιανδροστερόνη)

Πολλές ορμόνες απορρυθμίζονται κατά τη γήρανση και η επίδραση των ανδρογόνων στη σύσταση του σώματος, ιδιαίτερα, δε, της μυϊκής μάζας είναι καλά αποδεδειγμένη [141]. Η αύξηση της φυλοσύνδετης σφαιρίνης (Sex Hormone Binding Globulin-SHBG) με την ηλικία έχει ως αποτέλεσμα χαμηλά επίπεδα ελεύθερης ή βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης [142]. Κλινικές και πειραματικές μελέτες υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η χαμηλή τεστοστερόνη συνάδει με τη σαρκοπενία, ως αποτέλεσμα χαμηλής πρωτεϊνικής σύνθεσης και απώλειας της μυϊκής μάζας [143]. Στους άνδρες, οι συγκεντρώσεις της ολικής τεστοστερόνης μειώνονται κατά 1% κάθε χρόνο ενώ η βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη κατά 2% κάθε χρόνο από την ηλικία των 30 ετών. Η θειϊκή διϋδροεπιανδροστερόνη (Dihydroepiandrosterone sulphate-DHEA) είναι μια πρόδρομη ένωση της τεστοστερόνης που, επίσης, μειώνεται με την ηλικία. Έτσι, στους άνδρες ηλικίας 70-80 ετών οι συγκεντρώσεις της DHEA φθάνουν το 20% των μέγιστων συγκεντρώσεων που παρατηρούνται στην ηλικία των 20 ετών [144].

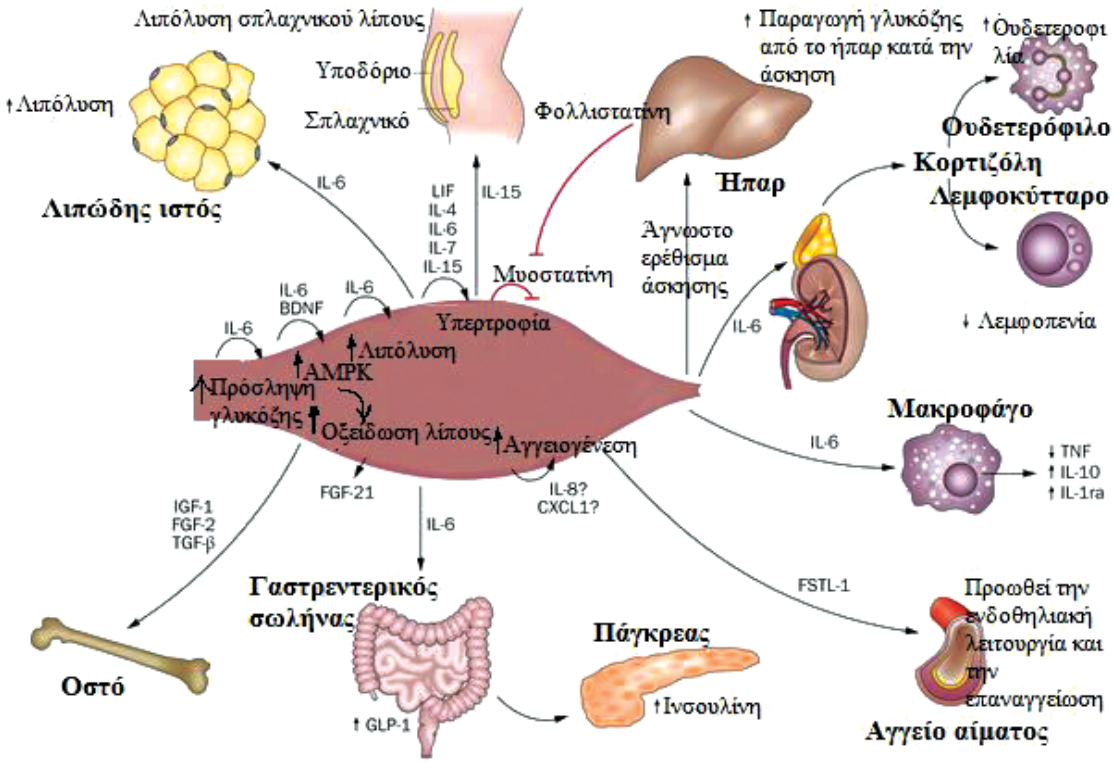
Η τεστοστερόνη αυξάνει την πρωτεϊνική σύνθεση στους μυς, πιθανά μέσω αυξημένης χρησιμοποίησης των ενδοκυττάριων αμινοξέων στο σκελετικό μυ. Επιπρόσθετα, η αυξημένη έκφραση των υποδοχέων των ανδρογόνων, που προκύπτει ως απάντηση σε υπερβολικές συγκεντρώσεις τεστοστερόνης, μπορεί να συμβάλλει στη μυϊκή υπερτροφία [145]. Η τεστοστερόνη επάγει με δοσο-εξαρτώμενο τρόπο αύξηση του αριθμού των δορυφόρων κυττάρων, που αποτελεί μείζον ρυθμιστικό παράγοντα της μυϊκής λειτουργίας [146]. Άλλος μηχανισμός δράσης της τεστοστερόνης μπορεί να περιλαμβάνει την αύξηση του άξονα της GH, δημιουργώντας αναβολική κατάσταση. Πράγματι, ταυτόχρονη θεραπεία με τεστοστερόνη και GH σε ηλικιωμένους άνδρες με φυσιολογικά επίπεδα τεστοστερόνης, έχει ως αποτέλεσμα βελτίωση της άλιπης μυϊκής μάζας, συγκριτικά με κάθε θεραπεία χωριστά ή με την ομάδα placebo [147]. Ωστόσο, παρά τη σημαντική βελτίωση της μυϊκής μάζας μετά τη θεραπεία με GH και τεστοστερόνη, δεν παρατηρήθηκε ουσιαστική βελτίωση της σωματικής απόδοσης μετά από 8 εβδομάδες [148].

Ένα μοντέλο υπογοναδισμού σε ηλικιωμένους άνδρες είναι η χρήση ανδρογονο-κατασταλτικής θεραπείας για τον καρκίνο του προστάτη. Μετά από 6 μήνες θεραπείας, οι ανδρογονο-κατεσταλμένοι ηλικιωμένοι άνδρες παρουσιάζουν μειωμένη περιφερική σκελετική μυϊκή μάζα και μειωμένο άλιπο ιστό συγκρινόμενοι με την ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε θεραπεία [149]. Ο υπογοναδισμός συνοδεύεται ακόμα από αυξημένη κεντρική παχυσαρκία, που πιθανά συμβάλλει στην παραγωγή κυτοκινών που επιδεινώνουν τη σαρκοπενία [150].

3.7 Μυοκίνες

Κατ΄ αναλογία του λιπώδους ιστού που θεωρείται ενδοκρινές όργανο, ο σκελετικός μυς αποτελεί επίσης ενδοκρινές όργανο, που μέσω έκκρισης ορμονο-παρόμοιων παραγόντων μπορεί να επηρεάσει το μεταβολισμό άλλων ιστών και οργάνων, όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 6. Παρόμοια με τις αδιποκίνες, τις κυτοκίνες και τους άλλους παράγοντες που εκκρίνονται από το λιπώδη ιστό, οι πρωτεΐνες που προέρχονται από το μυϊκό ιστό καλούνται μυοκίνες [151]. Η πρωτότυπη και πιο καλά μελετημένη μυοκίνη, που αναγνωρίσθηκε εξαιτίας της παρατήρησης ότι αυξάνει ως και 100 φορές στην κυκλοφορία κατά την άσκηση, είναι η IL-6. Η αναγνώριση της παραγωγής IL-6 από το σκελετικό μυ κατά τη διάρκεια σωματικής δραστηριότητας ανανέωσε το ενδιαφέρον για το μεταβολικό ρόλο της IL-6 λόγω του παραδόξου που παρατηρήθηκε. Από τη μια μεριά, η IL-6 παράγεται και απελευθερώνεται εμφανώς στην περίοδο μετά την άσκηση όταν η δράση της ινσουλίνης βελτιώνεται αλλά, από την άλλη πλευρά, η IL-6 έχει επίσης συσχετισθεί με την παχυσαρκία και τη μειωμένη δράση της ινσουλίνης. Ωστόσο, μελέτες της τελευταίας δεκαετίας αποκάλυψαν ότι κατά τη διάρκεια μυϊκής συστολής τόσο οι μυϊκές ίνες τύπου Ι όσο και οι τύπου ΙΙ εκφράζουν τη μυοκίνη IL-6, η οποία με τη σειρά της δρα τόσο τοπικά, εντός του μυός, όσο και περιφερικά, όταν απελευθερωθεί στην κυκλοφορία. Στο σκελετικό μυ, προάγει την πρόσληψη γλυκόζης και τη β-οξείδωση των λιπαρών οξέων και στην περιφέρεια αυξάνει την ηπατική γλυκονεογένεση ή τη λιπόλυση στο λιπώδη ιστό [152].

Σήμερα, έχουν ανακαλυφθεί πρόσθετα μόρια που παράγονται από τις συσταλτές μυϊκές ίνες εκτός της IL-6. Η τρέχουσα λίστα των μυοκινών περιλαμβάνει ακόμα τις IL-8, IL-15, το νευροτροφικό παράγοντα που προέρχεται από τον εγκέφαλο (Brain-Derived Neurotrophic Factor-BDNF), τον ανασταλτικό παράγοντα της λευχαιμίας (Leukemia Inhibitory Factor-LIF), την όμοια με φολλιστατίνη 1 (follistatin - like 1) και τον αυξητικό παράγοντα των ινοβλαστών-21 (FGF-21) [151,153]. Οι μυοκίνες δρουν με τρόπο αυτο-, παρακαι ενδο-κρινή και εμπλέκονται στις μεταβολικές και άλλες λειτουργίες του μυός όπως και σε απομακρυσμένα όργανα. Έτσι, η IL-15 έχει αναγνωρισθεί ως αναβολικός παράγοντας της μυϊκής ανάπτυξης και φαίνεται να παίζει επίσης ρόλο και στο μεταβολισμό των λιπιδίων [154]. Υψηλές τοπικές συγκεντρώσεις της IL-8 πιθανά ενέχονται στην αγγειογένεση που προκαλείται με την άσκηση και κατ' επέκταση στην



Εικ. 6. Ο σκελετικός μυς ως ενδοκρινές όργανο. *(Τροποποιημένη από Benatti et al. (2015) [159]).*

αύξηση του τριχοειδικού δικτύου στο σκελετικό μυ [154]. Αν και τόσο το mRNA όσο και η πρωτεΐνη BDNF αυξάνουν στο σκελετικό μυ κατά την άσκηση, αυτή η μυοκίνη σε αντίθεση με τις υπόλοιπες, δεν απελευθερώνεται στην κυκλοφορία [155]. Η βιολογική δράση της έγκειται στην προώθηση της β-οξείδωσης του λίπους στο σκελετικό μυ, με μια επακόλουθη μείωση του όγκου του λιπώδους ιστού [156]. Τέλος, ο LIF είναι μια πλειοτροπική κυτοκίνη που έχει διαπιστωθεί να έχει θετική επίδραση στη μυογένεση [157] αυξάνοντας την επιβίωση των μυοβλαστών [158].

Ο συσταλτός σκελετικός μυς απελευθερώνει μυοκίνες, που δημιουργούν ένα αντιφλεγμονώδες περιβάλλον και προάγουν ενδοκρινολογικές δράσεις στο σπλαχνικό λίπος. Οι ίδιες μυοκίνες, επίσης, μπορούν να δρουν τοπικά στο μυ και να προωθούν σηματοδοτικά μονοπάτια που συμμετέχουν στην οξείδωση του λίπους και στην πρόσληψη γλυκόζης. Επομένως, μπορούν να ενέχονται στις διαμεσολαβούμενες αντιφλεγμονώδεις δράσεις της άσκησης. Αν και οι μυοκίνες προβάλλουν σαν σημαντικός ενδοκρινολογικός ρυθμιστής του μεταβολισμού της ομοιόστασης, διαδραματίζουν ακόμα ρόλο στη γήρανση. Αυτή η υπόθεση υποστηρίζεται από την παρατήρηση ότι τα επίπεδα ορισμένων μυοκινών αλλάζουν κατά τη διάρκεια της ηλικίας στα θηλαστικά [160].

3.8 Κυτοκίνες

Η ηλικιο-εξαρτώμενη απώλεια μυϊκής μάζας μειώνει το διαθέσιμο ιστό-στόχο που είναι ευαίσθητος στη δράση της ινσουλίνης και οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη, μεταβολικό σύνδρομο και παχυσαρκία. Παράλληλα, τα αποθέματα λίπους παράγουν πολλές σημαντικές προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως για παράδειγμα τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων α (Tumor Necrosis Factor α - TNF-α), την IL-6 και την IL-1 που σχετίζονται με την ηλικία και την παχυσαρκία [161]. Οι κυτοκίνες αυτές, εμπλέκονται ευρέως στην καχεξία και συμμετέχουν ακόμα στη διαδικασία που είναι υπεύθυνη για την ανορεξία της γήρανσης [162]. Από τη στιγμή που τα αυξημένα επίπεδα προ-φλεγμονωδών κυτοκινών είναι επιβλαβή για το σκελετικό μυ τόσο στους ανθρώπους [163] όσο και στα ζωϊκά μοντέλα[164], ένας φαύλος κύκλος εγκαθίσταται που οδηγεί σε μεγαλύτερη εναπόθεση λίπους και μεγαλύτερη απώλεια μυϊκής μάζας. Για παράδειγμα, οι Cesari et al. (2005), αναφέρουν ότι σε γυναίκες και άνδρες από τη δοκιμασία της αναστολής του αγγειομετατρεπτικού ενζύμου και τη μελέτη καινούργιων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, τα επίπεδα της IL-6 [2.91 pg/ml, (2.24-3.93)] είχαν θετικά συσχετισθεί με το δείκτη μάζας σώματος (συντελεστής παλινδρόμησης [β]=0.048, τυπικό σφάλμα [SE]=0.013, P<0.001) και την ολική λιπώδη μάζα ([β]=0.055, [SE]=0.012, P<0.001), και αρνητική σχέση με την περιφερική σκελετική μάζα ([β]= -0.467, [SE]=0.193, P=0.02) [165]. Επίσης, οι μετρήσεις της σωματικής απόδοσης ήταν σημαντικά μικρότερες σε νοσηλευόμενους γηριατρικούς ασθενείς με υψηλά επίπεδα IL-6 (24.0±59.2 ng/l) συγκριτικά με την ομάδα

ελέγχου με φυσιολογικά επίπεδα (1.2±1.9 ng/l) [166].

Μεταξύ των κυτοκινών, που συνδέονται στενά με τη μυϊκή μάζα και ποιότητα και κατά συνέπεια κατέχει ουσιαστικό ρόλο ως βιολογικό αίτιο της σαρκοπενίας, ο TNF-α χρήζει ιδιαίτερης προσοχής. Πράγματι, αυτή η κυτοκίνη, που είναι επίσης γνωστή ως καχεξίνη, τείνει να αυξάνει με την ηλικία σε πολλούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένου και του σκελετικού μυός [167]. Ο TNF-α αποτελεί κεντρικό μεσολαβητή σε πολλά κυτταρικά φλεγμονώδη και αποπτωτικά σηματοδοτικά μονοπάτια και διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη διαδικασία της γήρανσης [137,167]. Υπάρχουν δύο τουλάχιστον διαφορετικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων ο TNF-α μπορεί να επηρεάζει τη μυϊκή λειτουργία. Κατά πρώτον, έχει αποδειχθεί ότι ο TNF-α μπορεί άμεσα να προκαλεί μυϊκή απώλεια στα μυϊκά κύτταρα [168]. Κατά δεύτερο, πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι ο TNF-α μπορεί να προκαλέσει μεταβολές στις μυϊκές πρωτεΐνες, ανεξάρτητα από την απώλεια πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα μειωμένη παραγωγή δύναμης. Αυτό επιβεβαιώθηκε από τα αποτελέσματα των Schaap et al. όπου συσχετίσθηκαν τα επίπεδα του TNF-α με μειωμένη σύσφιγξη γροθιάς (συντελεστής παλινδρόμησης [β]= -0.62, τυπικό σφάλμα [SE]=0.24, P=0.01) [169]. Επίσης, οι Roubenoff et al. (2003) ανέφεραν σχέση μεταξύ των υψηλών επιπέδων των TNF-α (αναλογία κινδύνου [HR]=1.27 ανά log (10) διαφορά σε ng/mL, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]:1.00 ως 1.61, P=0.05) και IL-6 ([HR]=1.30 ανά log (10) διαφορά σε pg/mL, 95% [CI]:1.04 ως 1.63, P=0.02) και της αυξημένης θνησιμότητας σε ηλικιωμένους της κοινότητας και οι Yende et al. (2006) παρατήρησαν χαμηλότερη δύναμη στους τετρακέφαλους ηλικιωμένων ανδρών και γυναικών με υψηλές συγκεντρώσεις TNF-α ([β]= -3.8, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: -7 ως -0.6) και IL-6 ([β]= -3.4, 95% [CI]: -5.4 ως -1.3) [137,170].

Ακόμα, φαίνεται να υπάρχει μια αλληλεπίδραση μεταξύ των αυξημένων φλεγμονωδών σημάτων και των μειωμένων σημάτων των αυξητικών παραγόντων, που μπορεί να έχει μεγαλύτερη συσχέτιση με την εξέλιξη της μυϊκής εξασθένισης. Για παράδειγμα, ηλικιωμένες γυναίκες με χαμηλά επίπεδα του ινσουλινο-μιμητικού παράγοντα 1 (IGF-1≤74.3 μg/l) και υψηλά επίπεδα IL-6 (IL-6≥3.7 pg/ml) παρουσιάζουν μεγαλύτερη ελάττωση στην ικανότητα βάδισης (αναλογία πιθανοτήτων [OR]=10.77, διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 1.68-69.11, P<0.05) και στην ικανότητα εκτέλεσης δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής ([OR]=2.47, [CI]: 0.96-6.32) όπως και αυξημένη θνησιμότητα (46%, P<0.001 μετά από περίοδο παρακολούθησης 5 ετών) [171]. Ομοίως, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, αυξημένα επίπεδα TNF-α και IL-6 έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο σαρκοπενίας και θνησιμότητας, ενώ υψηλά επίπεδα IGF-1 έχουν γενικά αντίθετη συσχέτιση [137,172].

Τέλος, οι ερευνητές θα πρέπει να αποσαφηνίσουν τον ειδικό ρόλο ποικίλων κυτοκινών στο σκελετικό μυ γενικότερα και στη μυϊκή φθορά ειδικότερα. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η IL-6 είναι μια μυοκίνη που μπορεί να προκαλέσει αυξήσεις σε άλλες αντι-φλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως είναι οι IL-10 και IL-1ra ενώ παράλληλα αναστέλλει τον TNF-α [173]. Δεδομένων αυτών των αλληλεπιδράσεων, η υψηλή IL-6 μπορεί να ερμηνεύεται μόνο ως δείκτης των προ-φλεγμονωδών δράσεων του TNF-α και άλλων φλεγμονωδών συστατικών ή μπορεί να αντιπροσωπεύει μια προσπάθεια του σώματος να εξουδετερώσει τις δράσεις του TNF-α και άλλων κυτοκινών. Δηλαδή, τα υψηλά επίπεδα των κυτοκινών μπορεί άλλοτε να αντιπροσωπεύουν παθολογικές αλλαγές σε κάποιες καταστάσεις, ενώ σε άλλες μπορεί να δρουν με αντιρροπιστικό τρόπο.

3.9 Πρωτεΐνες οξείας φάσης

Η γήρανση είναι, όπως προαναφέρθηκε, στενά συνδεδεμένη με υψηλά επίπεδα προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως είναι η IL-6 και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων άλφα (Tumor Necrosis Factor-α-TNF-α). Οι κυτοκίνες αυτές με τη σειρά τους κατέχουν κεντρικό ρόλο στην ηπατική παραγωγή της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (C Reactive Protein-CRP) και της α1-αντιθρυψίνης (α1-antichymotrypsin-ACT) και άλλων πρωτεϊνών οξείας φάσης. Υπάρχουν δεδομένα ότι τα αυξημένα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένων της IL-6 και της CRP, σχετίζονται με νοσήματα των ηλικιωμένων όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης [174], η αθηροσκλήρωση [175] και τα καρδιαγγειακά νοσήματα [176]. Επιπλέον, οι υψηλές συγκεντρώσεις των δεικτών φλεγμονής συνδέονται με αυξημένη θνησιμότητα [177]. Αυξημένα επίπεδα ACT έχουν βρεθεί σε ασθενείς με νόσο Alzheimer [178] και σε ασθενείς μετά την ηλικία των 50 ή 60 ετών με κατάθλιψη [179].

Οι υψηλές συγκεντρώσεις των πρωτεϊνών οξείας φάσης έχουν επίσης ενοχοποιηθεί στη λειτουργική κατάπτωση των ηλικιωμένων ατόμων. Έτσι, σε άνδρες και γυναίκες μεγάλης ηλικίας, τα αυξημένα επίπεδα CRP (>6.1 μg/mL) και IL-6 (>5 pg/mL) σχετίσθηκαν με δύο (αναλογία πιθανοτήτων [OR]=1.90, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 1.06-3.41, P=0.04) ως τρεις ([OR] 3.65, 95%[CI]: 1.92-6.91, P=0.04) φορές μεγαλύτερο κίνδυνο απώλειας, περισσότερο από 40%, της μυϊκής δύναμης σε μια περίοδο παρακολούθησης τριών ετών, αλλά δε διαπιστώθηκε συσχέτιση και με την απώλεια μυϊκής μάζας [180]. Παρόμοια συσχέτιση μεταξύ των φλεγμονωδών δεικτών (IL-6 και CRP) και αλλαγών στη σύσφιγξη γροθιάς στους υγιείς, ηλικιωμένους συμμετέχοντες της μελέτης MacArthur δεν παρατηρήθηκε [181]. Οι Hamer και Molloy (2009) επιβεβαίωσαν τη σχέση της φλεγμονής, όπως εκφράζεται από τα αυξημένα επίπεδα της CRP (≥3 mg/L), και της χαμηλής μυϊκής δύναμης σε μια μεγάλη μελέτη με ηλικιωμένους της κοινότητας, που φαίνεται να είναι ανεξάρτητη πολλών συμπεριφορικών και μεταβολικών παραγόντων [182]. Τα ευρήματα, δε, ήταν πιο εντυπωσιακά μεταξύ των γυναικών. Άλλοι ερευνητές, πάλι, έχουν προτείνει τη σύνδεση φλεγμονής

και σαρκοπενίας μέσω του μηχανισμού της σαρκοπενικής παχυσαρκίας [165].

Οι Schaap et al. (2006) βρήκαν ακόμα ότι οι υψηλές τιμές της ACT (>181% των φυσιολογικών τιμών στο πλάσμα) συνδέονται με μειωμένο κίνδυνο απώλειας μυϊκής δύναμης, γεγονός αξιοπερίεργο δεδομένης της θετικής συσχέτισης της ACT με τη CRP, ως πρωτεΐνη οξείας φάσης [180]. Ωστόσο, η ACT είναι επίσης αναστολέας πρωτεασών και ρυθμίζει τη δραστηριότητα των πρωτεολυτικών ενζύμων κατά τη διάρκεια της φλεγμονής [183]. Έχει βρεθεί ότι η ACT συγκεντρώνεται φυσιολογικά στις νευρομυϊκές συνάψεις, τόσο των ανθρώπων όσο και των αρουραίων, με άγνωστο ρόλο [184]. Πιθανολογείται ότι η ACT αναστέλλει τις ανεπιθύμητες ή τις πλεονάζουσες πρωτεάσες στην περιοχή της νευρομυϊκής σύναψης. Επομένως, τα αυξημένα επίπεδα ACT μπορούν να προστατεύουν το μυϊκό ιστό από την αποδόμηση κατά τη φλεγμονή. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται προκειμένου να αποσαφηνισθεί ο ακριβής μηχανισμός.

3.10 Ουρικό οξύ

Το ουρικό οξύ (Uric Acid-UA) είναι ένα οργανικό συστατικό που παράγεται ενδογενώς από τα θηλαστικά ως μεταβολίτης των πουρινών. Δημιουργείται στο συκώτι και απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς, σε ποσοστό 65-75% και από το έντερο, σε ποσοστό 25-35%. Στους ανθρώπους, το UA είναι το τελικό προϊόν μεταβολισμού των πουρινών, λόγω της απώλειας δράσης της ουρικάσης, γεγονός που οδηγεί σε υψηλότερους τίτλους UA απ' ότι στα άλλα θηλαστικά [185].

Λόγω της παρουσίας διπλών δεσμών, το ουρικό οξύ έχει μεγάλη αντι-οξειδωτική ικανότητα και θεωρείται υπεύθυνο για τα 2/3 της ολικής αντι-οξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος [186]. Πράγματι, η αντι-οξειδωτική ικανότητα του UA είναι σημαντικά υψηλότερη από την αντίστοιχη άλλων μη ενζυματικών αντι-οξειδωτικών, όπως το ασκορβικό οξύ, η α- και γ- τοκοφερόλη, το β-καροτένιο, αλλά και ενζυματικών αντι-οξειδωτικών, όπως το υπεροξείδιο της δισμουτάσης και η καταλάση [187]. Το γεγονός αυτό, ώθησε πολλούς ερευνητές να υποθέσουν ότι ο λόγος της φυσικής επιλογής για την παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων UA στον άνθρωπο είναι η ενίσχυση της άμυνας του οργανισμού έναντι της οξειδωτικής βλάβης [188]. Η οξειδωτική βλάβη, όπως αναφέρθηκε, μπορεί να συμβάλλει σε πολλαπλές, επιζήμιες, φυσικές αλλαγές που επέρχονται με τη γήρανση, συμπεριλαμβανομένης και της φθοράς της σωματικής λειτουργίας. Στους ηλικιωμένους, η οξειδωτική βλάβη είναι ανεξάρτητα συνδεδεμένη με χαμηλή μυϊκή δύναμη [189] καθώς και με παθοφυσιολογικές καταστάσεις και νόσους ενδεικτικές ανικανότητας [190].

Παρά την υπάρχουσα διαμάχη, όσον αφορά την παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων UA και την επιζήμια ή ωφέλιμη επίδραση τους στο καρδιαγγειακό σύστημα [191], πρόσφατα δεδομένα προτείνουν μια προστατευτική δράση των μετρίως αυξημένων επιπέδων UA στη σωματική λειτουργία των ηλικιωμένων [192,193]. Πιο συγκεκριμένα, σε μια μελέτη με ηλικιωμένους της κοινότητας, αυτοί που είχαν ενδιάμεσες τιμές UA (4.8-5.3 mg/dl) είχαν καλύτερη δοκιμασία Short Physical Performance Battery (SPPB) και μικρότερη ανικανότητα σε βασικές λειτουργίες της καθημερινής ζωής απ' ότι εκείνοι με χαμηλότερες τιμές UA [192]. Επίσης, επίπεδα UA μεγαλύτερα από 5.5 mg/dl συσχετίσθηκαν με καλύτερη μυϊκή λειτουργία, όπως εκτιμήθηκε από τη σύσφιγξη γροθιάς και την έκταση του γόνατος [193]. Οι πιο πάνω πληροφορίες προτείνουν ότι οι μετρίως υψηλές τιμές του ουρικού οξέος συντελούν στη διατήρηση καλύτερης σωματικής απόδοσης και μυϊκής λειτουργίας με την ηλικία, πιθανά λόγω της αντι-οξειδωτικής του δραστηριότητας.

3.11 Μαγνήσιο

Το μαγνήσιο (Magnesium-Mg), το δεύτερο σε αφθονία ενδοκυττάριο κατιόν μετά το κάλιο [194], είναι απαραίτητο σε ένα ευρύ φάσμα θεμελιωδών κυτταρικών δραστηριοτήτων και μεταβολικών μονοπατιών [194].

Στους ανθρώπους μεγάλο τμήμα της ενέργειας, που απαιτείται για τις φυσιολογικές λειτουργίες παράγεται από τα μιτοχόνδρια, μέσω της κίνησης των ηλεκτρονίων πάνω στην αναπνευστική αλυσίδα. Το μαγνήσιο είναι απαραίτητο σε βασικές μιτοχονδριακές λειτουργίες, όπως η σύνθεση ATP ή η αποτοξίνωση του οξυγόνου [194]. Ανεπάρκεια στη διαθεσιμότητα του μαγνησίου μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη μιτοχονδριακή απόδοση και αυξημένη παραγωγή οξειδωτικών προϊόντων, με επακόλουθες δομικές και λειτουργικές φθορές των πρωτεϊνών, του DNA και άλλων βασικών μορίων. Το μαγνήσιο στα μιτοχόνδρια αποτελεί το 1/3 του ολικού κυτταρικού μαγνησίου και παρουσιάζεται με τη μορφή συμπλέγματος με το ATP και σαν συστατικό των μεμβρανών και των νουκλεϊνικών οξέων [194]. Μελέτες για την ανεπάρκεια μαγνησίου σε καλλιέργειες ανθρώπινων κυττάρων και σε ζωϊκά μοντέλα, έδωσαν στοιχεία μειωμένης αντι-οξειδωτικής ικανότητας [195,196], ενώ μια μελέτη έδειξε μιτοχονδριακό οίδημα και δομικές αλλαγές στους μύες πειραματόζωων με έλλειψη μαγνησίου [197]. Επομένως, το μαγνήσιο είναι ζωτικής σημασίας για τον έλεγχο της οξειδωτικής βλάβης και τη φυσιολογική λειτουργία των μυϊκών μιτοχονδρίων.

Έχει διαπιστωθεί ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις μαγνησίου μπορούν να προκαλέσουν ενεργοποίηση μιας χρόνιας φλεγμονής, ήπιας έντασης. Αυτό επιτυγχάνεται είτε μέσω υπερβολικής παραγωγής και απελευθέρωσης ιντερλευκινών (IL-2, 4, 5, 10, 12, 13) και ιντερφερόνης-γ (IFN-γ) [198], είτε μέσω αύξησης των κυκλοφορούντων συγκεντρώσεων των προφλεγμονωδών νευροπεπτιδίων [199].

Στοιχεία από τη μελέτη NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), δείχνουν ότι η ημε-

ρήσια πρόσληψη μαγνησίου μειώνεται με την ηλικία και τα ηλικιωμένα άτομα λαμβάνουν χαμηλότερη ποσότητα ακόμα και από την ελάχιστα προτεινόμενη. Πράγματι, οι ηλικιωμένοι άνδρες λαμβάνουν κατά μέσο όρο 225 mg/ημέρα από τα συνιστώμενα επίπεδα των 420 mg/ημέρα και οι ηλικιωμένες γυναίκες λαμβάνουν 166 mg/ημέρα έναντι των 320 mg/ημέρα που συνιστώνται [200]. Η τυπική δίαιτα δυτικού τύπου που ακολουθούν οι περισσότεροι ηλικιωμένοι σήμερα, που είναι πλούσια σε επεξεργασμένες τροφές και φτωχή σε δημητριακά και πράσινα λαχανικά, ευθύνεται για την ανεπαρκή πρόσληψη μαγνησίου. Τέλος, ο κίνδυνος μειωμένης πρόσληψης μαγνησίου είναι υψηλότερος σε άτομα με χρόνια νοσήματα που λαμβάνουν χρόνιες θεραπείες με φάρμακα [201].

Η υποκατάσταση με μαγνήσιο (μέχρι 8 mg/kg την ημέρα) αύξησε τη μυϊκή δύναμη σε νεαρά, μη αθλούμενα άτομα [202]. Παρόμοια, νεαρά αθλούμενα άτομα, που ανέφεραν πρόσληψη μαγνησίου στο 88% της συνιστώμενης ημερήσιας πρόσληψης, παρουσίασαν βελτίωση της απόδοσης αντοχής και μειωμένη κατανάλωση οξυγόνου κατά τη διάρκεια μέγιστης άσκησης, μετά από υποκατάσταση με οξείδιο του μαγνησίου σε δοσολογία 314 mg/ημέρα για 4 εβδομάδες [203]. Χρησιμοποιώντας στοιχεία από τη μελέτη InCHIANTI, ενός αντιπροσωπευτικού δείγματος ηλικιωμένων ανδρών και γυναικών, διαπιστώθηκε μια σημαντική, ανεξάρτητη και στενή σχέση των κυκλοφορούντων επιπέδων μαγνησίου και της μυϊκής απόδοσης, που ήταν σύμφωνη σε πολλές μυϊκές παραμέτρους και στους άνδρες [μέση συγκέντρωση μαγνησίου στο πλάσμα (±SD) 2.0±0.6 mg/dl] και στις γυναίκες [μέση συγκέντρωση μαγνησίου στο πλάσμα (±SD) 2.0±0.5 mg/dl] [204]. Δεδομένου ότι η υποκατάσταση με μαγνήσιο είναι χαμηλού κόστους και καλά ανεχτή, θα πρέπει να εφαρμόζεται σε ηλικιωμένα άτομα με αυξημένο κίνδυνο για υπομαγνησιαιμία.

3.12 Βιταμίνη D

Γενικά, είναι αποδεκτό ότι η βιταμίνη D κατέχει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της ομοιόστασης του ασβεστίου και του φωσφόρου, καθώς και στην οστική ανάπτυξη και συντήρηση [205]. Είναι γνωστό ότι η βιταμίνη D ασκεί τη δράση της σε όργανα-στόχους όπως είναι το έντερο, ο νεφρός, οι παραθυρεοειδείς αδένες και το οστό. Ωστόσο, τις τελευταίες δύο δεκαετίες, αυξάνει το ενδιαφέρον για το ρόλο της βιταμίνης D σε άλλους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου και του μυός.

Οι πρώτες συσχετίσεις μεταξύ της βιταμίνης D και της μυϊκής λειτουργίας προέκυψαν από τις κλινικές παρατηρήσεις όσον αφορά τη μυϊκή αδυναμία της οστεομαλακίας που οφείλεται στην έλλειψη βιταμίνης D. Αυτή η μυοπάθεια στους ενηλίκους μπορεί να παρουσιάζεται με επικρατούσα αδυναμία των εγγύς μυών, όπως εκδηλώνεται με δυσκολία στην ανάβαση κλίμακας, στην έγερση από καθιστή θέση ή στην άρση αντικειμένων [206]. Η κατάσταση αυτή μπορεί να εμφανισθεί ανεξάρτητα από μεταβολικές ανωμαλίες, όπως υπασβεστιαμία, υποφωσφαταιμία και υπερπαραθυρεοειδισμό [207]. Η μυοπάθεια έχει παρατηρηθεί, επίσης, σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου ή σε σύνδρομα δυσαπορρόφησης που οφείλονται σε σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης D. Τα συμπτώματα ανταποκρίνονται σε θεραπεία με βιταμίνη D αποδεικνύοντας τον αιτιολογικό ρόλο της βιταμίνης D [114].

Σημαντικό ποσοστό του ηλικιωμένου πληθυσμού παρουσιάζει ανεπάρκεια της βιταμίνης D, που οφείλεται σε χαμηλή πρόσληψη μέσω της διατροφής, μειωμένη έκθεση στο ηλιακό φως, μειωμένη ικανότητα του δέρματος να παράγει βιταμίνη D και μειωμένη υδροξυλίωση στο συκώτι και τους νεφρούς [208]. Παράλληλα, η ανακάλυψη των υποδοχέων για τη βιταμίνη D στο μυϊκό ιστό και το γεγονός ότι ο αριθμός τους ελαττώνεται με την ηλικία [209], είχε ως αποτέλεσμα την αναγνώριση της βιταμίνης D ως πιθανού θεραπευτικού στόχου για τη σαρκοπενία. Τα επίπεδα της 25-υδροξυ-βιταμίνης D_3 του ορού (25(OH)D) χρησιμοποιούνται συχνά ως δείκτης της κατάστασης της βιταμίνης D στους ηλικιωμένους [210].

Δεδομένα από μελέτες έχουν συνδέσει τα επίπεδα της 25(OH)D με τη σωματική απόδοση. Σε μια ανάλυση ανδρών και γυναικών ηλικίας 60 ετών και μεγαλύτερης, που συμμετείχαν στη μελέτη NHANES III, άτομα με υψηλότερα επίπεδα 25(OH)D στον ορό (της τάξης των 94 nmol/l) ήταν ικανά να περπατήσουν πιο γρήγορα και να σηκωθούν από μια καρέκλα ταχύτερα συγκριτικά με άτομα με χαμηλότερα επίπεδα (<60 nmol/l) 25(OH)D [211]. Ακόμα στη μελέτη Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA), χαμηλές συγκεντρώσεις 25(OH)D στον ορό (<25 nmol/l) συνδέθηκαν με χαμηλή σύσφιγξη γροθιάς (αναλογία πιθανοτήτων [OR]=2.67, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 1.52-4.71, P<0.05) και μειωμένη περιφερική σκελετική μάζα [OR]=1.96, 95% [CI]: 0.70-5.45) σε ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες σε μια περίοδο παρακολούθησης τριών ετών [210]. Αυτή η σχέση μεταξύ χαμηλής βιταμίνης D και μειωμένης μυϊκής λειτουργίας αποδόθηκε, τουλάχιστον εν μέρει, στο γεγονός ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης D σχετίζεται με μια εκλεκτική απώλεια και ατροφία των μυϊκών ινών τύπου II, που κινητοποιούνται για την αποφυγή των πτώσεων [212]. Τέλος, χαμηλές τιμές βιταμίνης D έχει διαπιστωθεί να μειώνουν το μυϊκό αναβολισμό και να επηρεάζουν το μεταβολισμό των μυϊκών πρωτεϊνών μέσω μειωμένης έκκρισης ινσουλίνης [213].

3.13 Παραθορμόνη

Η παραθορμόνη (Parathyroid Hormone-PTH) είναι ένα πολυπεπτίδιο 84 αμινοξέων, που εκκρίνεται από τους παραθυρεοειδείς αδένες και προκύπτει μετά από το διαχωρισμό της προ-προπαραθορμόνης (115 αμινοξέα) σε προ-παραθορμόνη (90 αμινοξέα) και την ώριμη ορμόνη [214]. Τα κύρια όργανα-στόχοι για τις δράσεις της PTH είναι οι νεφροί, το μυοσκελετικό σύστημα και το έντερο [214]. Έτσι, η PTH προκαλεί φωσφατουρία μέσω άμεσης δράσης στους

νεφρούς [215] και αύξηση του ασβεστίου αίματος μέσω συνδυασμένης δράσης, δηλαδή μέσω αυξημένης οστεοκλαστικής απορρόφησης [216], επαναρρόφησης ασβεστίου στο νεφρό [217] και νεφρικής σύνθεσης 1,25-διυδροξυ-βιταμίνης D_3 [218].

Τα επίπεδα της παραθορμόνης αυξάνουν με την ηλικία [219]. Οι χαμηλές τιμές της βιταμίνης D, η νεφρική ανεπάρκεια και η πτωχή πρόσληψη ασβεστίου μέσω της διατροφής μπορούν να προκαλέσουν ήπιο δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό [220]. Μικρές κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό έχουν μειωμένη μυϊκή λειτουργία που διορθώνεται μετά από θεραπεία [221]. Κλινικά, οι ασθενείς με περίσσεια παραθορμόνης εμφανίζουν παρόμοια συμπτώματα μυϊκής αδυναμίας και κόπωσης [221] και οι βιοψίες μυών δείχνουν ατροφία των μυϊκών ινών τύπου II, όπως και στην ανεπάρκεια βιταμίνης D [222]. Επιπλέον, η PTH έχει βρεθεί να συνδέεται με τις πτώσεις [223] και τη μυϊκή δύναμη ανεξάρτητα από την 25(OH)D, την ηλικία και το δείκτη μάζας σώματος (BMI) [224]. Μια προοπτική μελέτη έδειξε σύνδεση των υψηλών επιπέδων PTH και της απώλειας δύναμης κατά την κάμψη του ισχίου και την έκταση του γόνατος [225]. Οι Visser et al. (2003) έδειξαν ότι η χαμηλή συγκέντρωση 25(OH)D (<25 nmol/l) σε συνδυασμό με την υψηλή συγκέντρωση PTH (4.0+pmol/l) αυξάνουν τον κίνδυνο για σαρκοπενία, όπως εκδηλώνεται με την απώλεια σύσφιγξης γροθιάς κατά 2.51 (95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 1.12-5.62) φορές και την απώλεια περιφερικής μυϊκής μάζας κατά 2.38 (95% [CI]: 0.56-10.18) φορές στη μεγάλη ηλικία [210]. Αυτό παρατηρήθηκε ακόμα και μετά από προσαρμογή για μεταβλητές που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τις συγκεντρώσεις της PTH ή/ και της 25(OH)D [226] καθώς και της μυϊκής μάζας και μυϊκής λειτουργίας [227].

Η παραθορμόνη μπορεί να έχει άμεση επίδραση στο σκελετικό μυ. Από μελέτες σε αρουραίους έχει διαπιστωθεί, ότι η χορήγηση της PTH μειώνει τη διαθέσιμη ενέργεια, μέσω μείωσης του ενδοκυττάριου φωσφόρου και της κατανάλωσης οξυγόνου από τα μιτοχόνδρια και επηρεάζει το μεταβολισμό των αμινοξέων και των πρωτεϊνών στο σκελετικό μυ των αρουραίων [228]. Η PTH είναι, επίσης, γνωστό να αυξάνει τις συγκεντρώσεις του ελεύθερου ενδοκυττάριου ασβεστίου στο μυϊκό ιστό [229] γεγονός που μπορεί να διαταράξει τη μυϊκή δομή ή λειτουργία [230]. Μια έμμεση δράση της PTH είναι ακόμα δυνατό να υποτεθεί. Η PTH επάγει την παραγωγή IL-6 και του διαλυτού υποδοχέα της, τόσο στο συκώτι του αρουραίου όσο και in vivo [231]. Όπως αναπτύχθηκε παραπάνω, οι προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες ενέχονται στην αιτιο-παθογένεια της σαρκοπενίας.

3.14 Αλβουμίνη

Η αλβουμίνη είναι η βασική πρωτεΐνη που παράγεται στο ήπαρ. Οι λειτουργίες της περιλαμβάνουν τη διατήρηση της οσμωτικής πίεσης καθώς και τη μεταφορά αμινοξέων και άλλων ουσιών στους περιφερικούς ιστούς. Οξείες μεταβολές των επιπέδων της αλβουμίνης στο πλάσμα μπορεί να οφείλονται σε μεγάλη μείωση των προσλαμβανομένων πρωτεϊνών, σε τραύμα ή σε φλεγμονώδη νοσήματα. Μακροχρόνιες μεταβολές των επιπέδων της παρατηρούνται σε χρόνια νοσήματα του ήπατος ή των νεφρών [232]. Η συγκέντρωση της αλβουμίνης στο πλάσμα ελαττώνεται με την ηλικία, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους, αν και το μέγεθος της μείωσης ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των μελετών [233].

Επί απουσίας υποκείμενου νοσήματος, τραύματος ή ελάττωσης των προσλαμβανομένων πρωτεϊνών, η ηλικιο-εξαρτώμενη μείωση της αλβουμίνης αποδίδεται σε μεταβολές στην ισορροπία μεταξύ της σύνθεσης και της αποδόμησης των πρωτεϊνών [232]. Οι αλλαγές αυτές στο μεταβολισμό των πρωτεϊνών μπορούν να συμβούν στον περιφερικό μυϊκό ιστό καθώς και στο ήπαρ και μπορούν εν μέρει να εξηγούν τις παρατηρούμενες μειώσεις της μυϊκής μάζας στους ηλικιωμένους [234]. Διάφοροι άλλοι μηχανισμοί ακόμα εμπλέκουν τη χαμηλή συγκέντρωση αλβουμίνης με την εμφάνιση σαρκοπενίας. Μελέτες έχουν διαπιστώσει τις αντιοξειδωτικές ιδιότητες της αλβουμίνης μέσω της ικανότητας της να συνδέεται με το σίδηρο [235] και μέσω ρύθμισης της κυτταρικής γλουταθειόνης, ενός γνωστού αντιοξειδωτικού ενζύμου [236]. Επίσης, σε υπο-αλβουμιναιμικούς ασθενείς έχουν παρατηρηθεί υψηλές τιμές ελεύθερης κορτιζόλης [237] που πιθανολογείται ότι διεγείρουν το μυϊκό καταβολισμό, ιδίως σε μη δραστήρια άτομα. Τέλος, η αλβουμίνη έχει διαπιστωθεί να ενεργοποιεί το μονοπάτι της κινάσης της 3-φωσφατιδυλινοσιτόλης (PI3-K) [238] με αποτέλεσμα να προάγει τη μυϊκή υπερτροφία [239].

Η χαμηλή συγκέντρωση αλβουμίνης στο πλάσμα αποτελεί γνωστό δείκτη σχετιζόμενο με καρδιαγγειακά νοσήματα, αναπηρία και θνησιμότητα [240]. Οι Baumgartner et al. (1996) αναφέρουν ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις αλβουμίνης στο πλάσμα (<35 g/l) συνδέονται με μειωμένη μυϊκή μάζα σε σχετικά υγιείς ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες που σιτίζονταν επαρκώς [241]. Στη μελέτη Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA) μεταξύ 676 γυναικών και 644 ανδρών ηλικίας 65-88 ετών, βρέθηκε ότι η χαμηλή αλβουμίνη (≤43 g/l), που όμως βρίσκεται εντός φυσιολογικών ορίων, σχετίζεται με μικρότερη μυϊκή δύναμη (γυναίκες: συντελεστής παλινδρόμησης [β]=0.31, τυπικό σφάλμα [SE]=0.11 και άνδρες [β]=0.62, [SE]=0.17, P<0.01) ακόμα και μετά από προσαρμογή για την ηλικία, τον τρόπο ζωής, τα χρόνια νοσήματα, την ολική χοληστερόλη ορού, την παραθορμόνη και τη βιταμίνη D [242]. Επιπλέον, μετά από νέα προσαρμογή και για τους δείκτες φλεγμονής, η συσχέτιση χαμηλών τιμών αλβουμίνης και μικρής μυϊκής δύναμης εξακολουθούσε να υφίσταται, αποδεικνύοντας ότι η φλεγμονή μπορεί εν μέρει να εξηγήσει τη συσχέτιση αυτή. Τέλος, οι Visser et al. (2005) στη μελέτη Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) μετά από περίοδο 5 ετών διαπίστωσαν

μεγαλύτερη απώλεια της περιφερικής σκελετικής μυϊκής μάζας [μέση τιμή της αλλαγής της ΠΣΜ (±SE) -936±56 g, P<0.01)] σε ηλικιωμένα άτομα που είχαν χαμηλές συγκεντρώσεις αλβουμίνης (<38 g/l) στο πλάσμα [243].

3.15 Υπεροξείδωση λιποπρωτεϊνών

Βιοχημικοί δείκτες που αφορούν την οξειδωτική βλάβη μπορούν, επίσης, να χρησιμεύσουν στην εκτίμηση της φθοράς του σκελετικού μυ που επέρχεται με την ηλικία. Πράγματι, η σχέση μεταξύ οξειδωτικής βλάβης και φλεγμονής είναι πολύ στενή. Αλληλεπίδραση μεταξύ φλεγμονής και οξειδωτικού stress μπορεί ακόμα να διαπιστωθεί στην έναρξη πολλών παθοφυσιολογικών αλλαγών και κλινικών καταστάσεων που χαρακτηρίζονται από απώλεια της σωματικής λειτουργίας. Για παράδειγμα, η παχυσαρκία, μεγάλος παράγοντας κινδύνου για αναπηρία, συνδέεται τόσο με την οξειδωτική βλάβη όσο και με τη φλεγμονή. Ομοίως, πολλά κλινικά νοσήματα, όπως καρδιαγγειακά, νευροεκφυλιστικά, ο σακχαρώδης διαβήτης, ο καρκίνος και οι πνευμονοπάθειες, έχουν συσχετισθεί με αυξημένα επίπεδα φλεγμονής και οξειδωτικού stress.

Οι οξειδωμένες χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (oxLDLs), αντιπροσωπεύουν ένα συχνά χρησιμοποιούμενο δείκτη οξειδωτικής βλάβης και έχει αποδειχθεί να διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην αθηροσκλήρωση και στα καρδιαγγειακά νοσήματα [244,245]. Επιπλέον, οι oxLDLs δεν εμπλέκονται μόνο στην πρώιμη ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης, αλλά και στις όψιμες κλινικές εκδηλώσεις μέσω φλεγμονής και δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου [246]. Οι οξειδωμένες χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες σχετίζονται και με την εμφάνιση σαρκοπενίας. Σε μια μελέτη των Cesari et al. (2005) οι oxLDLs, δείκτες της υπεροξείδωσης των λιποπρωτεϊνών, βρέθηκαν να είναι ανεξάρτητοι παράγοντες του περιορισμού της κινητικότητας σε ηλικιωμένα άτομα [247]. Στην ίδια μελέτη επιβεβαιώθηκε η προγνωστική αξία της IL-6, ενός άλλου γνωστού δείκτη φλεγμονής, που όμως έχει μεγαλύτερη επίδραση συγκριτικά με τις oxLDLs, στην έναρξη του περιορισμού της κινητικότητας. Ωστόσο, άλλες ουσίες μπορούν να αντιπροσωπεύουν καλύτερους δείκτες οξειδωτικής βλάβης από τις οξειδωμένες χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, όπως για παράδειγμα τα ισοπροστάνια [248].

3.16 Καρβονυλίωση πρωτεϊνών

Το οξειδωτικό stress, είναι γνωστό, ότι αντιπροσωπεύει την κατάσταση κατά την οποία η ισορροπία μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών παραγόντων διαταράσσεται και η παραγωγή δραστικών προϊόντων οξυγόνου (Reactive Oxygen Species-ROS) ευθύνεται για την οξειδωτική βλάβη σε νουκλεϊνικά οξέα, λιπίδια και πρωτεΐνες. Οι ROS έχουν εξαιρετικά μικρό χρόνο ημίσειας ζωής και είναι δύσκολο να προσδιορισθούν ποσοτικά στον άνθρωπο, αλλά είναι εφικτό να μετρηθεί η βλάβη που το οξειδωτικό stress προκαλεί στις πρωτεΐνες, τα λιπίδια και το DNA. Η καρβονυλίωση των πρωτεϊνών αποτελεί τον καλύτερα μελετημένο δείκτη της οξείδωσης των πρωτεϊνών [249] και είναι χρήσιμη στις επιδημιολογικές μελέτες γιατί είναι δυνατό να μετρηθεί στο πλάσμα ή στον ορό [249]. Η οξείδωση των πρωτεϊνών μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της δομικής ακεραιότητας των κυττάρων, να θέσει σε κίνδυνο την κυτταρική λειτουργία και να αυξήσει την ευαισθησία στην πρωτεόλυση [250].

Στον άνθρωπο, υψηλά επίπεδα καρβονυλιωμένων πρωτεϊνών στον ορό έχουν περιγραφεί σε ηλικιωμένους συγκριτικά με νεαρά άτομα [251]. Μελέτες έχουν συσχετίσει πάλι τις υψηλές συγκεντρώσεις των καρβονυλιωμένων πρωτεϊνών στον ορό με την ηλικιο-εξαρτώμενη απώλεια της μυϊκής λειτουργίας. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη WHAS I (Women's Health and Aging Studies) [189] μεταξύ 672 γυναικών της κοινότητας με μέτρια ως σοβαρή αναπηρία, ηλικίας 65 ετών και μεγαλύτερης, διαπιστώθηκε ότι η αυξημένη συγκέντρωση καρβονυλιωμένων πρωτεϊνών στον ορό (μέση συγκέντρωση καρβονυλιωμένων πρωτεϊνών στο πλάσμα 0.098 nmol/mg) είναι ανεξάρτητα συνδεδεμένη με χαμηλή σύσφιγξη γροθιάς (αναλογία πιθανοτήτων [OR]=10.85, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 1.30-91.00, P<0.028). Επίσης, οι Semba et al. (2007) έδειξαν ότι η υψηλή οξειδωτική βλάβη, όπως αποδεικνύεται από την οξείδωση των πρωτεϊνών, αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της μείωσης της ταχύτητας βαδίσματος (συντελεστής παλινδρόμησης [β]= -0.064, τυπικό σφάλμα [SE]=0.02, P=0.002) και της εξέλιξης σε σοβαρή ανικανότητα βάδισης σε ηλικιωμένες γυναίκες της κοινότητας [252].

3.17 Τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης

Τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycation End products - AGEs) αποτελούν μια ετερογενή, σύνθετη ομάδα ενώσεων που σχηματίζονται κυρίως μέσω της αντίδρασης Maillard [253]. Η αντίδραση Maillard προκύπτει όταν τα αναγωγικά σάκχαρα αντιδρούν κατά μη ενζυματικό τρόπο με τα αμινοξέα των πρωτεϊνών, των λιπιδίων και του DNA [253]. Ο σχηματισμός των προϊόντων AGEs, μέσω της αντίδρασης Maillard, περνά από τρία στάδια. Το πρώτο στάδιο οδηγεί στη δημιουργία των βάσεων Schiff και είναι αναστρέψιμο. Τα προϊόντα Schiff μετατρέπονται στη συνέχεια σε σταθερότερα, αλλά επίσης αναστρέψιμα προϊόντα Amadori (δεύτερο στάδιο) και τελικά στα σταθερά προϊόντα της προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, τα AGEs (τρίτο στάδιο) [253]. Επίσης, τουλάχιστον τρία πρόσθετα μονοπάτια μπορούν να σχηματίσουν AGEs: η οξείδωση της γλυκόζης, η υπεροξείδωση των λιπιδίων και το μονοπάτι της πολυόλης [254]. Μεταξύ των περισσότερο μελετημένων AGEs περιλαμβάνονται η καρβοξυμεθυλλυσίνη (carboxymethyl-lysine-CML), η πεντοσιδίνη, η

πυρραλίνη (pyrraline) και η μεθυλγλυοξάλη, που χρησιμοποιούνται ως βιοχημικοί δείκτες του in vivo σχηματισμού των AGEs [253].

Οι βιολογικές δράσεις των AGEs ασκούνται μέσω δύο διαφορετικών μηχανισμών [253]. Ο ένας είναι ανεξάρτητος από τον υποδοχέα των AGEs (Receptor for Advanced Glycation End products-RAGE), οπότε προκαλείται βλάβη της δομής των πρωτεϊνών και του μεταβολισμού της εξωκυττάριας ουσίας. Ο άλλος, μέσω της αλληλεπίδρασης των AGEs με τον υποδοχέα RAGE, διεγείρει την ενεργοποίηση των μονοπατιών των MAPKs κινασών και της 3-φωσφατιδυλινοσιτόλης (PI3-K), που θα οδηγήσουν στην ενεργοποίηση του NF-κB. Ο NF-κB, με τη σειρά του, θα διεγείρει αφενός την παραγωγή κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων [255], όπως είναι ο TNF-α και η IL-6 και αφετέρου θα αυξήσει την έκφραση του RAGE [256], δημιουργώντας ένα φαύλο κύκλο που προάγει τη φλεγμονή. Επιπρόσθετα, η αντίδραση AGE-RAGE ενεργοποιεί τη NAD(P)H οξειδάση, προς παραγωγή υπεροξειδίου, αυξάνοντας το οξειδωτικό stress [257]. Έτσι, μέσω της οξειδωτικής βλάβης και της φλεγμονής, τα AGEs μπορούν να συμβάλλουν στην πρόκληση σαρκοπενίας.

Μελέτες έχουν συσχετίσει τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης με τη μυϊκή λειτουργία στους ηλικιωμένους. Οι Haus et al. (2007) βρήκαν ότι οι συγκεντρώσεις της πεντοσιδίνης ήταν 200% υψηλότερες στα άτομα μέσης ηλικίας 78 ετών συγκριτικά με νεότερα άτομα μέσης ηλικίας 25 ετών, καταλήγοντας ότι τα AGEs μπορούν να δικαιολογήσουν τη μείωση της μυϊκής λειτουργίας που παρατηρείται με την ηλικία [258]. Οι Dalal et al. (2009) διενήργησαν μια μελέτη σε 559 γυναίκες με μέτρια ως σοβαρή αναπηρία, ηλικίας 65 ετών και μεγαλύτερης, στη Βαλτιμόρη (Women' s Health and Aging Study I-WHAS I), όπου μέτρησαν τα επίπεδα των AGEs στο πλάσμα και τη σύσφιγξη γροθιάς [259]. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι οι γυναίκες με υψηλότερες τιμές καρβοξυμεθυλ-λυσίνης (CML) είχαν μικρότερη ικανότητα σύσφιγξης γροθιάς (συντελεστής παλινδρόμησης [β]= -1.31, τυπικό σφάλμα [SE]=0.61, P=0.03) απ' ότι γυναίκες με χαμηλότερες τιμές CML. Μια επέκταση της WHAS I, από τους Sun et al. (2012) σε 394 γυναίκες, έδειξε ακόμα ότι τα αυξημένα επίπεδα CML συνδέονται με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρής ανικανότητας βάδισης (αναλογία κινδύνου [HR]=1.68, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]=1.11-2.52, P=0.01) [260]. Τέλος, στη μελέτη InCHIANTI επιβεβαιώθηκε ανεξάρτητη συσχέτιση των υψηλών επιπέδων CML με χαμηλή ταχύτητα βάδισης (αναλογία πιθανοτήτων [OR]=1.60, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]=1.02-2.52, P=0.04) στον ηλικιωμένο πληθυσμό της κοινότητας [261].

3.18 Αντιοξειδωτικοί παράγοντες

Οι αντιοξειδωτικοί παράγοντες είναι ουσίες ικανές να αναστέλλουν το ρυθμό της οξείδωσης [262]. Κυρίως, τα αντιοξειδωτικά ένζυμα, όπως για παράδειγμα η καταλάση, το υπεροξείδιο της δισμουτάσης (superoxide dismutase-SOD), η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης και η ρεδουκτάση της γλουταθειόνης, συντελούν στην επίτευξη ισορροπίας αποτρέποντας την παραγωγή των δραστικών προϊόντων οξυγόνου (Reactive Oxygen Species - ROS) με τη μετατροπή τους σε πιο σταθερά μόρια (π.χ. μοριακό οξυγόνο και νερό). Δευτερευόντως, μη ενζυματικά ενδογενή στοιχεία με αντιοξειδωτικές ιδιότητες συμβάλλουν στη διατήρηση της ομοιόστασης δρώντας ως συμπαράγοντες των αντιοξειδωτικών ενζύμων. Βασική πηγή των αντιοξειδωτικών παραγόντων είναι η διατροφή [263]. Οι πιο σημαντικοί μεταξύ των αντιοξειδωτικών παραγόντων είναι η βιταμίνη C, η βιταμίνη E και τα καροτενοειδή.

Η βιταμίνη C δρα ως αντιοξειδωτικό μέσω αναστολής της οξείδωσης. Πράγματι, οι συγκεντρώσεις του ασκορβικού οξέος σχετίζονται αντίστροφα με τα ισοπροστάνια, ενός δείκτη της υπεροξείδωσης των λιπιδίων [264]. Η βιταμίνη C ενέχεται ακόμα στην αναγέννηση της βιταμίνης E στις λιποπρωτεΐνες και τις μεμβράνες. Πιο συγκεκριμένα, η βιταμίνη C μειώνει τις ρίζες βιταμίνης E που παράγονται στις κυτταρικές μεμβράνες και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό της οξειδωμένης ρίζας της α-τοκοφερόλης. Αποτελεί το σημαντικότερο υδροφιλικό αντιοξειδωτικό [265]. Ο σκελετικός μυς αποτελεί τη μεγαλύτερη αποθήκη του σώματος όσον αφορά τη βιταμίνη C, καθώς περιέχει μέχρι και 67% της ολικής βιταμίνης C. Έτσι, η βιταμίνη C είναι απαραίτητη κατά τη μυϊκή λειτουργία και συστολή λόγω του ρόλου της ως αντιοξειδωτικού και ως ενζυμικού συμπαράγοντα για τη σύνθεση του κολλαγόνου και της καρνιτίνης [266]. Μια μελέτη διαπίστωσε ότι σε ηλικιωμένες γυναίκες μια διατροφή πλούσια σε αντιοξειδωτικούς παράγοντες, ιδιαίτερα σε βιταμίνη C και β-καροτένιο (P=0.039 και P=0.003, αντίστοιχα σε μονοπαραγοντική σύγκριση), σχετίζεται με μικρότερο χρόνο της δοκιμασίας έγερσης από καρέκλα και επιστροφής σε καθιστή θέση για πέντε φορές [267]. Άλλη μελέτη βρήκε προστατευτική σχέση μεταξύ της πρόσληψης βιταμίνης C και της απώλειας μυϊκής μάζας (συντελεστής παλινδρόμησης [β]=0.06, P=0.002) σε ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες για μια περίοδο 2,6 ετών [268]. Τέλος, οι Cesari et al. (2004) στη μελέτη InCHIANTI αναφέρουν ότι η ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης C σχετίζεται ισχυρά με τη δύναμη έκτασης γόνατος (συντελεστής παλινδρόμησης [β]=0.383, τυπικό σφάλμα [SE]=0.162, P=0.02), όπως αυτή προσδιορίσθηκε με τη βοήθεια δυναμόμετρου, και τη σωματική απόδοση ([β]=0.029, [SE]=0.014, P=0.04) [269].

Η βιταμίνη E είναι το κυριότερο λιποφιλικό αντιοξειδωτικό, που δρα απενεργοποιώντας τα ROS και διεγείροντας την κυτταρική αντιοξειδωτική ικανότητα, μειώνοντας την οξειδωτική βλάβη. Αποτελείται από δύο υποκατηγορίες, γνωστές ως τοκοφερόλες και τοκοτριενόλες με τέσσερα ισομερή η καθεμία, τα α, β, γ και δ, ανάλογα με τον αριθμό και τη θέση των μεθυλ-ομάδων [270]. Αν και ανεπάρκεια

της βιταμίνης Ε είναι σπάνια στους ανθρώπους, σε πειραματικά μοντέλα ωστόσο, η σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια της α-τοκοφερόλης έχει βρεθεί να επηρεάζει τη μυϊκή απόδοση [271] που αναδεικνύει τη σημασία της βιταμίνης Ε στην προστασία του μυός κατά τη γήρανση. Στη μελέτη InCHIANTI, διαπιστώθηκε ότι το επίπεδο της ημερήσιας πρόσληψης βιταμίνης Ε είχε θετική συσχέτιση με τη δύναμη έκτασης του γόνατος και τη σωματική απόδοση [269]. Πιο συγκεκριμένα, οι Cesari et al. (2004) βρήκαν υψηλή συσχέτιση της α-τοκοφερόλης, της πρόδρομης μορφής της κυκλοφορούσας βιταμίνης Ε, με τη σωματική απόδοση (συντελεστής παλινδρόμησης [β]=0.044, τυπικό σφάλμα [SE]=0.017, P=0.008) και την έκταση του γόνατος ([β]=0.566, [SE]=0.193, P=0.003) καθώς και της γ-τοκοφερόλης με τη δύναμη έκτασης του γόνατος ([β]=0.327, [SE]=0.165, P=0.04) [269]. Η υποκατάσταση με βιταμίνη Ε σε δόση 800 IU για 48 ημέρες είχε ως αποτέλεσμα τη μειωμένη έκφραση των δεικτών οξειδωτικού stress, τόσο σε νεαρούς όσο και σε ηλικιωμένους άνδρες, μετά από άσκηση [272]. Σε άλλη μελέτη, μεγαλύτερη περίοδος υποκατάστασης με βιταμίνη Ε σε δόση 1000IU για 12 εβδομάδες, μείωσε την υπεροξείδωση των λιπιδίων, όπως εκτιμήθηκε από τον προσδιορισμό των ισοπροστανίων, τόσο κατά την ηρεμία όσο και 24 ώρες μετά από άσκηση (P=0.05), σε ηλικιωμένους άνδρες [273]. Αντίθετα, άλλοι ερευνητές αναφέρουν ότι η υποκατάσταση με βιταμίνη Ε σε δόση 1200 IU/ημέρα για ένα μήνα σε νεαρούς άνδρες, δεν επανέφερε στο φυσιολογικό την αυξημένη φωσφοκινάση της κρεατίνης μετά από άσκηση (P<0.05) [274]. Αλλά ακόμα και όταν η βιταμίνη Ε σε δόση 400 IU συνδυάστηκε με 1 gr βιταμίνης C για 11 εβδομάδες, δεν εμπόδισε την οξειδωτική βλάβη και τη μυϊκή καταστροφή που προκαλείται μετά από άσκηση [275].

Τέλος, τα καροτενοειδή, που συμπεριλαμβάνουν τα α-καροτένιο, β-καροτένιο, β-κρυπτοξανθίνη, λουτεΐνη, ζεαξανθίνη και λυκοπένιο, είναι λιποδιαλυτά μόρια που αλληλεπιδρούν με τη λιπιδική διπλοστοιβάδα [276]. Προστατεύουν έναντι του οξειδωτικού stress με το να εξουδετερώνουν τις ελεύθερες ρίζες, να αναστέλλουν την υπεροξείδωση των λιπιδίων και να τροποποιούν ρυθμιστικούς παράγοντες (π.χ. τον NF-κB) που συμμετέχουν στην παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών [277]. Νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι χαμηλά επίπεδα καροτενοειδών στο πλάσμα συσχετίζονται ανεξάρτητα με πτωχή μυϊκή δύναμη και μειωμένη σωματική απόδοση. Μεταξύ 669 γυναικών ηλικίας 70-79 ετών, στις μελέτες WHAS I και II, οι γυναίκες στο υψηλότερο, συγκριτικά με τις γυναίκες στο χαμηλότερο, τεταρτημόριο των ολικών καροτενοειδών είχαν αναλογία πιθανοτήτων [OR] για ανεξάρτητη συσχέτιση με πτωχή σύσφιγξη γροθιάς 0.34 (95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 0.20-0.59), χαμηλή δύναμη έκτασης ισχίου 0.28 (95% [CI]: 0.16-0.48) και με χαμηλή δύναμη έκτασης γόνατος 0.45 (95% [CI]: 0.27-0.75), ακόμα και μετά από προσαρμογές για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες [278]. Οι Semba et al. (2007) έδειξαν ότι μεταξύ 554 γυναικών χωρίς σοβαρή ανικανότητα βάδισης (ταχύτητα βάδισης <0,4 m/sec) κατά την έναρξη της μελέτης WHAS I, οι γυναίκες με τα χαμηλότερα επίπεδα ολικών καροτενοειδών στο πλάσμα διέτρεχαν υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν σοβαρή ανικανότητα βάδισης ([HR]=1.57, 95% [CI]: 1.24-2.00, P=0.0002) μετά από διάστημα 36 μηνών [279]. Επίσης, στη μελέτη InCHIANTI μεταξύ ηλικιωμένων γυναικών και ανδρών, οι συμμετέχοντες στο χαμηλότερο τεταρτημόριο των ολικών καροτενοειδών του πλάσματος (<1,4 μmol/l) είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο πτωχής δύναμης έκτασης ισχίου ([OR]=2.23, 95% [CI]: 1.12-4.44, P=0.02), πτωχής δύναμης έκτασης γόνατος ([OR]=2.10, 95% [CI]: 1.06-4.14, P=0.03) και μειωμένης σύσφιγξης γροθιάς ([OR]=1.82, 95% [CI]: 0.93-3.56, P=0.07), συγκριτικά με εκείνους στο υψηλότερο τεταρτημόριο (>2,2 μmol/l) μετά από περίοδο 6 ετών [280].

3.19 Πρωτεΐνες θερμικής καταπληξίας

Πρόσφατα ευρήματα αναδεικνύουν το ρόλο των πρωτεϊνών θερμικής καταπληξίας (Heat Shock Proteins (HSPs)) στη σαρκοπενία. Η έκφραση των HSPs επάγεται σε υψηλές θερμοκρασίες, σε έκθεση σε τοξίνες, σε φλεγμονή, ισχαιμία και υποξία [281]. Οι HSPs αναγνωρίζουν κατεστραμμένες πρωτεΐνες και τις «συνοδεύουν» είτε προς μονοπάτια επιδιόρθωσης/αναδιάταξης είτε προς μονοπάτια πρωτεόλυσης [281]. Σε κυτταρικό επίπεδο, οι πρωτεΐνες αυτές μέσω ειδικών μονοπατιών επιτρέπουν στα κύτταρα να επιδιορθώνουν τις βλάβες [281]. Μεταξύ των HSPs, η οικογένεια HSP70 είναι σημαντική για τη ζωή των κυττάρων καθώς επιτρέπει στις πρωτεΐνες να πραγματοποιήσουν βασικές ενζυματικές αντιδράσεις και δομικές λειτουργίες [281].

Η πρωτεΐνη θερμικής καταπληξίας 72 (HSP72), μέλος της οικογένειας των HSP70, κυκλοφορεί στο αίμα και είναι γνωστή ως εξωκυττάρια HSP (eHSP) [282]. Αυξημένα επίπεδα της HSP72 παρατηρούνται σε παθολογικές καταστάσεις, όπως είναι σε ασθενείς με περιφερικές και νεφρικές αγγειακές νόσους [283], σε νόσο Behçet's [284], σε λοίμωξη από τον ανθρώπινο ιό της ανοσο-ανεπάρκειας (HIV) [285] ή σε καρκίνο [286]. Αντίθετα, χαμηλά επίπεδα της HSP72 οδηγούν σε αρτηριοσκλήρωση [287] ή σε καταστάσεις stress [288]. Η HSP72 ελαττώνεται κατά τη γήρανση [289] πιθανά λόγω εκφύλισης της έκφρασής της με την ηλικία και λόγω απώλειας της αντίστασης στην κυτταρική οξείδωση [290]. Έχει βρεθεί ότι η παρουσία της HSP72 δρα προστατευτικά έναντι του κυτταρικού θανάτου των λείων μυϊκών κυττάρων [291] και έναντι της απόπτωσης των κινητικών νευρώνων [292].

Οι Ogawa et al. (2012) μελέτησαν 665 άτομα της κοινότητας ηλικίας 65-96 ετών και διαπίστωσαν ότι τα υψηλά επίπεδα HSP72 (>0.22 ng/mL) συνδέονταν με πολλαπλά ηλικιο-εξαρτώμενα φαινόμενα [293]. Πιο συγκεκριμένα, οι ερευνητές αναφέρουν

σωματική συρρίκνωση (όπως φάνηκε από τους μικρότερους σωματότυπους, αναλογία πιθανοτήτων [OR]=2.724, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 1.205-6.157, P=0.016), αδυναμία (όπως φάνηκε από τη χαμηλή σύσφιγξη γροθιάς, [OR]=2.604, [CI]: 1.168-5.805, P = 0.019), βραδύτητα (όπως φάνηκε από τη μικρή ταχύτητα βάδισης, [OR]=1.815, [CI]: 1.029-3.202, P=0.040), πτωχή διατροφή (όπως φάνηκε από τη χαμηλή αιμοσφαιρίνη του αίματος, συντελεστής συσχέτισης Spearman [r]= -0.090, P<0.05) και υψηλές συγκεντρώσεις δεικτών φλεγμονής, όπως του TNF-α ([r]=0.062, P=0.139). Ωστόσο, τα επίπεδα της HSP72 δεν συσχετίσθηκαν με άλλες παραμέτρους, για παράδειγμα τη χοληστερόλη, τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) και την κρεατινίνη ή με ψυχολογικές παραμέτρους όπως προσδιορίσθηκαν με τη Σύντομη Εξέταση της Νοητικής Κατάστασης (MMSE-Mini Mental State Examination). Τα δεδομένα αυτά συνηγορούν ότι η HSP72 στο πλάσμα αποτελεί προγνωστικό δείκτη της σαρκοπενίας στους ηλικιωμένους της κοινότητας.

3.20 Αγκρίνη και καρβοξυτελικό κλάσμα της αγκρίνης

Ο ρόλος των νευρο-εκφυλιστικών μηχανισμών στην αιτιο-παθογένεια της σαρκοπενίας δεν έχει ακόμα αποσαφηνισθεί. Είναι γνωστό από εμβρυϊκές μελέτες ότι η ανάπτυξη των νευρομυϊκών συνάψεων αποτελεί εξαιρετικά ελεγχόμενο αναπτυξιακό γεγονός. Η τρέχουσα θεωρία είναι ότι οι νευρομυϊκές συνάψεις σχηματίζονται μετά από αλληλεπίδραση των μυϊκών και κινητικών νευρώνων. Σε αυτή τη θεωρία, ο σκελετικός μυς προσφέρει την περιοχή όπου θα σχηματισθεί η νευρομυϊκή σύναψη και οι νευρώνες συμμετέχουν στη διατήρηση της νεοσχηματισθείσας δομής με έκκριση της αγκρίνης [294]. Η αγκρίνη, μια εξωκυττάρια πρωτεογλυκάνη, παράγεται στους κινητικούς νευρώνες, μεταφέρεται κατά μήκος των αξόνων και τελικά απελευθερώνεται στη βασική συναπτική μεμβράνη, όπου προκαλεί μετασυναπτική διαφοροποίηση περιλαμβανομένης της συσσώρευσης ακετυλοχολινεργικών υποδοχέων [295]. Η αγκρίνη απενεργοποιείται μέσω κατακερματισμού από τη νευροτρυψίνη, μια συναπτική πρωτεάση, οπότε προκύπτει ένα 22 kDa C-καρβοξυτελικό κλάσμα της αγκρίνης (C-terminal agrin fragment-CAF) [296]. Με την απενεργοποίηση της αγκρίνης, η νευροτρυψίνη ρυθμίζει την επικοινωνία μεταξύ νευρικών και μυϊκών κυττάρων.

Πρόσφατα δεδομένα αποκαλύπτουν ότι ο υπέρμετρος κατακερματισμός της αγκρίνης από τη νευροτρυψίνη προς παραγωγή CAF οδηγεί σε λειτουργική αποδόμηση της νευρομυϊκής σύναψης και σε επακόλουθη εμφάνιση σαρκοπενίας [297]. Πράγματι, σε πειραματικά μοντέλα (SARCO ποντίκια) έχει διαπιστωθεί ότι η υπερέκφραση της νευροτρυψίνης στους κινητικούς νευρώνες έχει ως αποτέλεσμα την εκδήλωση σαρκοπενικού φαινοτύπου [297]. Σε αυτά τα ποντίκια το C-καρβοξυτελικό κλάσμα της αγκρίνης είναι αυξημένο στο πλάσμα. Αντίθετα, σε διαγονιδιακά ποντίκια με εξάλειψη της νευροτρυψίνης το CAF είναι μη ανιχνεύσιμο. Τα SARCO ποντίκια παρουσιάζουν μειωμένη μυϊκή μάζα, ακανόνιστο βάδισμα και ελαττωμένη δύναμη των άκρων. Ιστοπαθολογικά, οι μύες των SARCO ποντικιών εμφανίζουν όλα τα παθολογικά χαρακτηριστικά που παρατηρούνται στους μύες των σαρκοπενικών ασθενών.

Το C-καρβοξυτελικό κλάσμα της αγκρίνης ανιχνεύεται και στον ανθρώπινο οργανισμό και προσδιορίζεται μέσω της ανοσοενζυμικής μεθόδου ELISA. Οι Drey et al. (2013) αναφέρουν ότι οι συγκεντρώσεις του CAF στο πλάσμα είναι αντιστρόφως ανάλογες προς την περιφερική σκελετική μυϊκή μάζα στους άνδρες (συντελεστής συσχέτισης Spearman [r]= -0.524, P=0.015), με τη χαμηλή μυϊκή μάζα να συνδέεται με υψηλές τιμές CAF [298]. Περιέργως, παρόμοια αποτελέσματα δεν παρατηρήθηκαν στις γυναίκες ([r]= -0.219, P=0.140) που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, γεγονός που συνηγορεί υπέρ φυλετικών διαφορών στην αιτιο-παθογένεια της σαρκοπενίας [298]. Επιπλέον, υψηλά επίπεδα CAF στο πλάσμα έχουν ανιχνευθεί σε ηλικιωμένα άτομα με σαρκοπενία (μέσος όρος 4.71±2.60 ng/ml) σε σύγκριση με άτομα ελέγχου ίδιας ηλικίας (2.64±0.97 ng/ml) [299]. Οι ανωτέρω παρατηρήσεις καθιστούν το C- καρβοξυτελικό κλάσμα της αγκρίνης ως δείκτη της σαρκοπενίας που αποδίδεται σε εκφύλιση της νευρομυϊκής σύναψης.

3.21 Ν-αμινοτελικό πεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου ΙΙΙ

Έναν πιθανό βιοχημικό δείκτη για αναγνώριση των ηλικιωμένων ατόμων που είναι σε κίνδυνο να αναπτύξουν σαρκοπενία φαίνεται να αποτελεί το Ν-αμινοτελικό πεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου ΙΙΙ (Procollagen type III N-terminal peptide-P3NP). Το κολλαγόνο τύπου ΙΙΙ είναι το χαρακτηριστικό κολλαγόνο των παρεγχυματικών οργάνων και των μαλακών συνδετικών ιστών, όπως ο μυς και το δέρμα. Το κολλαγόνο ΙΙΙ συντίθεται από μεγαλύτερα μόρια προκολλαγόνου τύπου ΙΙΙ που περιέχουν προεκτάσεις πεπτιδίων τόσο στο αμινο-τελικό όσο και στο καρβοξυ-τελικό άκρο [300]. Η αμινο- και η καρβοξυτελική προέκταση του προκολλαγόνου ΙΙΙ απομακρύνονται από ειδικές πρωτεϊνάσες κατά τη διάρκεια της τελικής σύνθεσης του κολλαγόνου [301]. Το P3NP, ένα προϊόν αυτού του πρωτεολυτικού κατακερματισμού κατά τη σύνθεση του κολλαγόνου στο συνδετικό ιστό, αυξάνει όταν ενεργοποιείται η ανακατασκευή του σκελετικού μυός και απελευθερώνεται στο ανθρώπινο πλάσμα [300]. Έτσι, το P3NP μπορεί να αποτελεί ένα πρώϊμο βιοχημικό δείκτη του μυϊκού αναβολισμού. Το P3NP έχει περιγραφεί σε παιδιά, υγιείς ενηλίκους, άτομα με ακρομεγαλία και αθλητές [301,302]. Ωστόσο, το P3NP μπορεί να αυξηθεί σε παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με ασυνήθιστο σχηματισμό κολλαγόνου, όπως είναι η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια[303], η υπέρταση [304], η στεφανιαία νόσος [305] και η ψωρίαση

[306]. Σε αυτά τα νοσήματα, πιθανολογείται ότι η φλεγμονή οδηγεί σε ασυνήθιστο σχηματισμό κολλαγόνου και ίνωση των μαλακών ιστών, με αποτέλεσμα αύξηση των συγκεντρώσεων του P3NP.

Οι Bhasin et al. (2009) έχουν δείξει ότι τα ηλικιωμένα άτομα έχουν χαμηλότερα κυκλοφορούντα επίπεδα P3NP (4.51 ng/mL σε άνδρες της κοινότητας) και ότι ο σαρκοπενικός μυς παρουσιάζει μειωμένη ικανότητα για ανακατασκευή, καθώς έχει λιγότερες συσταλτές πρωτεΐνες, λιγότερα δορυφόρα κύτταρα και περισσότερο συνδετικό ιστό [307]. Επιπλέον, αλλαγές στα επίπεδα του P3NP είναι προγνωστικές αλλαγών της άλιπης μυϊκής μάζας και της περιφερικής σκελετικής μυϊκής μάζας. Συγκεκριμένα, αναφέρουν σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων P3NP την 4η εβδομάδα σε σύγκριση με την εβδομάδα έναρξης (6.61±2.14 ng/ml έναντι 4.51±1.05 ng/ml, P<0.0001) της θεραπείας υποκατάστασης με τεστοστερόνη είτε χωρίς είτε με ταυτόχρονη χορήγηση ανασυνδυασμένης αυξητικής ορμόνης σε ηλικιωμένους άνδρες. Ομοίως, οι Chen et al. (2011) επιβεβαίωσαν την αύξηση των επιπέδων P3NP στο πλάσμα κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο (αύξηση κατά 1.12-φορές, P=0.001 μετά από χορήγηση 300 mg τεστοστερόνης και αύξηση κατά 1.22-φορές, P=0.007 μετά από χορήγηση 600 mg τεστοστερόνης, συγκριτικά με την ομάδα placebo) 1 εβδομάδα μετά από την εφάπαξ ενδομυϊκή χορήγηση τεστοστερόνης [308]. Αντιθέτως, οι Berry et al. (2013) διαπίστωσαν ότι οι τιμές του P3NP στο πλάσμα είχαν αντίστροφη σχέση τόσο με την ολική (συντελεστής προσδιορισμού [R^2]=0.03, P=0.02) όσο και με την περιφερική ([R^2]=0.02, P=0.01) σκελετική μάζα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αλλά όχι και στους άνδρες (ολική: [R^2]=0.00, P=0.64, περιφερική: ([R^2]=0.00, P=0.90) που μελετήθηκαν [309]. Η παρατήρηση αυτή μπορεί να αποδεικνύει την παρουσία φυλετικών διαφορών στην αλληλεπίδραση μεταξύ των συγκεντρώσεων του P3NP και της μυϊκής μάζας. Τέλος, οι ερευνητές δεν έδειξαν συσχέτιση μεταξύ του P3NP και της μυϊκής δύναμης, πιθανά λόγω αδυναμίας διάκρισης του φυσιολογικού και του παθολογικού σχηματισμού κολλαγόνου εντός του σκελετικού μυός.

3.22 Γκρελίνη

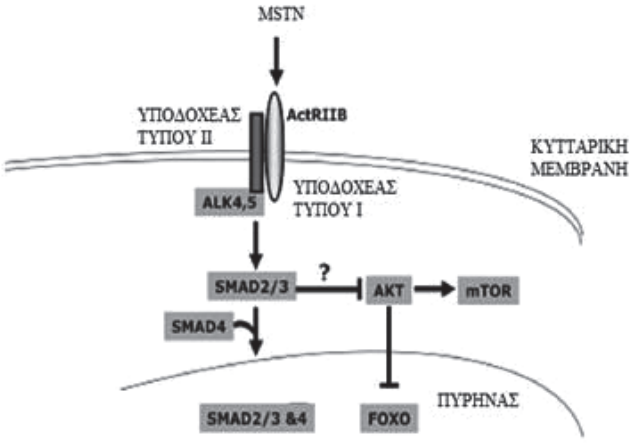
Η γκρελίνη (ghrelin) είναι ένα πεπτίδιο 28 αμινοξέων που παράγεται κυρίως από κύτταρα του στομάχου, του εντέρου και του υποθαλάμου[310]. Αποτελεί το φυσικό συνδέτη για τον υποδοχέα της γκρελίνης, επίσης γνωστό ως εκκριτικό υποδοχέα της αυξητικής ορμόνης (GH-secretagogue receptor-GHS-R) [310]. Η κυκλοφορούσα γκρελίνη ανευρίσκεται σε δύο μορφές : την ακετυλιωμένη γκρελίνη, τη βιολογικά ενεργό μορφή που συνδέεται και ενεργοποιεί τον GHS-R υποδοχέα και τη μη- ακετυλιωμένη γκρελίνη, τη βιολογικά ανενεργό μορφή για τον υποδοχέα αυτό, αν και πρόσφατα προτείνεται η βιολογική δράση της μέσω σύνδεσης με έτερο, ακόμα άγνωστο, υποδοχέα [311].

Η γκρελίνη διαδραματίζει κριτικό ρόλο σε ποικιλία φυσιολογικών διαδικασιών, όπως στη διέγερση της έκκρισης GH και στη ρύθμιση της ομοιοστασίας ενέργειας μέσω GH ανεξάρτητου μηχανισμού [310]. Επίσης, αναστέλλει την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών [312], όπως της IL-1β, της IL-6 και του TNF-α ενώ διεγείρει την παραγωγή αντι-φλεγμονωδών κυτοκινών [313], όπως της IL-10. Αναστέλλει ακόμα την ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα-κΒ (NF-κΒ), που με τη σειρά του προάγει την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών και μπορεί να συμμετέχει στην αποδόμηση των πρωτεϊνών [314]. Από πειράματα σε καχεκτικά ποντίκια, βρέθηκε ότι η γκρελίνη μπορεί έμμεσα [315] να αυξήσει τη μυϊκή μάζα αυξάνοντας την πρόσληψη τροφής και ενεργοποιώντας τον άξονα GH/IGF-1. Υπάρχουν όμως δεδομένα και για άμεση [316] κυτταρική δράση. Έχει αποδειχθεί ότι η γκρελίνη προάγει τον πολλαπλασιασμό των μυοκυττάρων στη κυτταρική σειρά των C2C12 μυοβλαστών από ποντίκια.

Η γκρελίνη και οι χαμηλού μοριακού βάρους αγωνιστές του υποδοχέα της γκρελίνης λόγω της συνδυασμένης δράσης τους στην όρεξη και στο σκελετικό μυ, θεωρούνται ελκυστικοί υποψήφιοι για τη θεραπεία της καχεξίας και της σαρκοπενίας. Για παράδειγμα, οι Nagaya et al. (2005) χορήγησαν ανθρώπινη γκρελίνη σε δοσολογία 2 μg/Kg δύο φορές την ημέρα, ενδοφλεβίως για 3 εβδομάδες σε καχεκτικούς ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια σε μια ανοιχτή μελέτη [317]. Μετά τη θεραπεία, παρατηρήθηκαν σημαντικές αυξήσεις σε πολλές παραμέτρους, όπως το βάρος σώματος, την πρόσληψη τροφής, την άλιπο μυϊκή μάζα, τη σύσφιγξη γροθιάς και τη μέγιστη εισπνευστική πίεση. Άλλες μελέτες έδειξαν ότι ο αγωνιστής της γκρελίνης, καπρομορελίνη, βελτίωσε την άλιπο μυϊκή μάζα (μέση τιμή±(SD): 1607.3±3286.9 gm έναντι του placebo 587.5±1371.0 gm, P= 0.02), τη βάδιση (tandem walk) σε ευθεία γραμμή (μέση τιμή±(SD): -1.34±3.47 sec έναντι του placebo -0.10±3.47 sec, P=0.002) και την ανάβαση κλίμακας (μέση τιμή±(SD): 15.88±59.77 kg*cm/sec έναντι του placebo 0.29±50.16 kg*cm/sec, P=0.04) μετά από περίοδο 12 μηνών σε σαρκοπενικά ηλικιωμένα άτομα [318]. Το MK-0677, ένα πιθανό μιμητικό φάρμακο της γκρελίνης με δράση στον υποδοχέα GHS-R, βελτίωσε την ανάβαση κλίμακας και ελάττωσε τις πτώσεις σε μια μελέτη 24 εβδομάδων σε ασθενείς με κάταγμα ισχίου [319]. Παρατηρήθηκε όμως, αύξηση της καρδιακής ανεπάρκειας στην ομάδα που ήταν υπό θεραπεία με το MK-0677. Τέλος, η αναμορελίνη, ένας αγωνιστής της γκρελίνης, σε μια μελέτη φάσης II αύξησε την όρεξη, το βάρος σώματος, τη σύσφιγξη γροθιάς, την ποιότητα ζωής και μείωσε τους δείκτες φλεγμονής (CRP, IL-6, TNF-α) [320].

3.23 Μυοστατίνη

Η μυοστατίνη, επίσης γνωστή ως παράγοντας αύξησης και διαφοροποίησης 8 (Growth and differentiation factor 8-GDF8), ανακαλύφθηκε κατά τη



Εικ. 7. Κυτταρικό σηματοδοτικό μονοπάτι που ενεργοποιείται από την επίδραση της μυοστατίνης. *(Τροποποιημένη από Breitbart et al.(2011) [332]).*

διάρκεια αναζήτησης νέων μελών της υπεροικογένειας του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα β (Transforming Growth Factor-β - TGF-β) και βρέθηκε να είναι πιθανός αρνητικός ρυθμιστής της μυϊκής ανάπτυξης [321]. Η μυοστατίνη εκφράζεται κυρίως στους σκελετικούς μύες, όπου εκφράζεται πρωτίστως στις γρήγορες απ' ότι στις αργές μυϊκές ίνες [322]. Σε μικρότερο βαθμό, η καρδιά και ο λιπώδης ιστός επίσης εκφράζουν μυοστατίνη, αν και η έκφρασή της σε αυτά τα όργανα είναι αυξημένη σε παθολογικές καταστάσεις, όπως σε έμφραγμα του μυοκαρδίου [323] ή σε παχυσαρκία [324] αντιστοίχως. Η μυοστατίνη στο σκελετικό μυ ακόμα, ρυθμίζεται σε επίπεδο mRNA και αποδείχθηκε ότι αυξάνεται σε ατροφία (π.χ. κατά την αποφόρτιση του μυός) [325] και ελαττώνεται σε χρόνια άσκηση (π.χ. κατά την κολύμβηση) [326]. Τέλος, η μυοστατίνη ανευρίσκεται στο πλάσμα [327].

Η μυοστατίνη, όπως φαίνεται στο κυτταρικό σηματοδοτικό μονοπάτι που ενεργοποιείται από την επίδραση της μυοστατίνης (Εικόνα 7), ασκεί τη δράση της μετά από αρχική σύνδεση με τον υποδοχέα τύπου IIB της ακτιβίνης (Activin type IIB Receptor-ActRIIB), ο οποίος ετεροδιμερίζεται στη συνέχεια είτε με την κινάση 4 παρόμοια με ακτιβίνη (Activin Like Kinase 4-ALK4) είτε με την ALK5. Η σύνδεση της μυοστατίνης σε αυτό το σύμπλεγμα υποδοχέων οδηγεί σε φωσφορυλίωση και ενεργοποίηση των SMAD2 και SMAD3, που σχηματίζουν περαιτέρω σύμπλεγμα με το SMAD4. Αυτό το σύμπλεγμα μετακινείται στον πυρήνα για να ρυθμίσει τη μεταγραφή γονιδίων που συμμετέχουν στον πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των πρόδρομων σκελετικών μυϊκών κυττάρων [328] καθώς και στα μονοπάτια αποδόμησης πρωτεϊνών στις ώριμες μυϊκές ίνες [329]. Η ενεργοποίηση των SMAD2 και SMAD3 καταστέλλει επίσης το μονοπάτι Akt/mTOR που με τη σειρά του, καταστέλλει την πρωτεϊνική σύνθεση [330]. Επομένως, η μυοστατίνη δρώντας στην κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση και στα ενδοκυττάρια αναβολικά και καταβολικά σηματοδοτικά μονοπάτια, επηρεάζει σημαντικά τη σκελετική μυϊκή ανάπτυξη και τη μεταγεννητική αύξηση. Πράγματι, μεταλλάξεις της μυοστατίνης είτε μέσω εξάλειψης είτε μέσω απώλειας λειτουργίας, προκαλούν σκελετική μυϊκή υπερπλασία και υπερτροφία [331].

Ωστόσο, ο ρόλος της μυοστατίνης στην ανάπτυξη σαρκοπενίας είναι αμφισβητούμενος. Δεδομένα από μελέτες σε πειραματικά μοντέλα που χρησιμοποίησαν σαρκοπενικούς μύες τρωκτικών κατέληξαν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Οι Haddad and Adams (2006), διαπίστωσαν χαμηλότερη έκφραση του mRNA της μυοστατίνης στα ηλικιωμένα ποντίκια των 30 μηνών από τα νεαρά ποντίκια των 6 μηνών ($P<0.05$ [333]). Οι Carlson et al. (2008), βρήκαν υψηλότερα επίπεδα του TGF-β και του SMAD3, αλλά όχι της μυοστατίνης στους μύες των σαρκοπενικών ποντικιών [334]. Στους ανθρώπους, μια μελέτη νέων, μέσης ηλικίας και ηλικιωμένων ανδρών και γυναικών αναφέρει ότι τα επίπεδα της μυοστατίνης στο πλάσμα αυξάνουν με την ηλικία, είναι υψηλότερα στις «εύθραυστες» ηλικιωμένες γυναίκες και σχετίζονται αντίστροφα με τη σκελετική μυϊκή μάζα ($P<0.05$) [335]. Επακόλουθες μελέτες στους ανθρώπους, είτε απέτυχαν να δείξουν ηλικιο-εξαρτώμενες διαφορές στα επίπεδα της μυοστατίνης στο πλάσμα και στο σκελετικό μυ [336,337] είτε βρήκαν σημαντική αύξηση του mRNA της μυοστατίνης και των επιπέδων της πρωτεΐνης κατά 2.0 ($P<0.05$) και 1.4 φορές ($P<0.01$) αντίστοιχα στους μύες των ηλικιωμένων που εκτιμήθηκαν [338]. Τα αποτελέσματα αυτά πιθανά υπογραμμίζουν την πολυπλοκότητα του προσδιορισμού της μυοστατίνης, καθώς η πρωτεΐνη απαντά τόσο σε ενεργό όσο και σε ανενεργό μορφή[339]. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται προκειμένου να αποσαφηνισθεί ο ρόλος της μυοστατίνης στη σαρκοπενία ώστε να αποτελέσει ιδανικό βιοχημικό δείκτη.

3.24 Klotho

Η αναγνώριση του γονιδίου Klotho, το 1997, αποτέλεσε επαναστατική ανακάλυψη. Το γονίδιο κωδικοποιεί την ομόλογη πρωτεΐνη που εκφράζεται κυρίως στο άπω νεφρικό σωληνάριο, στους παραθυρεοειδείς αδένες και στο χοριοειδές πλέγμα του εγκεφάλου, ενώ είναι παρούσα και σε μικρότερο βαθμό στο σκελετικό μυ, την ουροδόχο κύστη, τις ωοθήκες και τους όρχεις. Ίχνη της πρωτεΐνης Klotho ανευρίσκονται επίσης και στον πλακούντα, την αορτή, το κόλον και το θυρεοειδή αδένα [340]. Ένα δεύτερο γονίδιο Klotho αναγνωρίσθηκε αργότερα, που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που εκφράζεται στο λιπώδη ιστό, το ήπαρ και το πάγκρεας, και ονομάσθηκε β-Klotho [341]. Το 2004, οι Imura et al. (2007) έδειξαν ότι η πρωτεΐνη Klotho είναι παρούσα τόσο στο πλάσμα όσο και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό του ανθρώπου [342].

Δύο μορφές της πρωτεΐνης Klotho έχουν ανα-

φερθεί : μια μεμβρανική και μια εκκριτική. Η μεμβρανική Klotho δρα ως συν-υποδοχέας για τον αυξητικό παράγοντα των ινοβλαστών-23 (Fibroblast Growth Factor 23-FGF-23), μια ορμόνη που επάγει την απέκκριση φωσφόρου στα ούρα [343]. Η εκκριτική Klotho συμμετέχει στην παραγωγή οξειδίου του αζώτου (Nitric Oxide-NO) στο ενδοθήλιο [344], στην ομοιοστασία του ασβεστίου στο νεφρό [345], στην αναστολή της ινσουλίνης και του ινσουλινο-μιμητικού παράγοντα-1 (Insulin-like Growth Factor-1-IGF-1) [346] καθώς και στην αναστολή του αυξητικού μετατρεπτικού παράγοντα-1 (Transforming Growth Factor-1-TGF-1) [347]. Το 2010, μια ευαίσθητη και αξιόπιστη δοκιμασία αναπτύχθηκε για τη μέτρηση της εκκριτικής πρωτεΐνης στο πλάσμα [348].

Το γονίδιο Klotho, που πήρε το όνομα του από την Ελληνική μυθολογία και την πρώτη Μοίρα που υφαίνει τον ιστό της ζωής, αναγνωρίσθηκε απρόσμενα σε ένα ποντίκι με μετάλλαξη του γονιδίου (Kl ποντίκι). Το Kl ποντίκι παρουσίαζε περιορισμένη έκφραση πρωτεΐνης Klotho, τόσο της μεμβρανικής όσο και της εκκριτικής, σαν αποτέλεσμα μιας έκτοπης εισαγωγής DNA στο γονίδιο Klotho. Έτσι, το Kl ποντίκι χαρακτηριζόταν από ένα σύνδρομο που μοιάζει με τη γήρανση που παρατηρείται στους ανθρώπους με τα ακόλουθα γνωρίσματα: μικρή διάρκεια ζωής, μειωμένα επίπεδα δραστηριότητας, υποκινησία, διαταραχές βάδισης, αθηροσκλήρωση, νοητικές διαταραχές, σαρκοπενία, απώλεια ακοής και πνευμονικό εμφύσημα. Αντίθετα, η υπερέκφραση του γονιδίου Klotho σε διαγονιδιακά ποντίκια παρατείνει σημαντικά τη διάρκεια ζωής αυτών των ποντικιών συγκριτικά με τα ποντίκια ελέγχου [340]. Αυτές οι παρατηρήσεις προτείνουν ότι το γονίδιο Klotho λειτουργεί σαν ένα «αντι-γηραντικό» γονίδιο.

Λίγα δεδομένα υπάρχουν από μελέτες σε ηλικιωμένα άτομα που συνδέουν τα επίπεδα της κυκλοφορούσας πρωτεΐνης Klotho με τις αλλαγές που επιφέρει η γήρανση. Έτσι, οι Semba et al. (2011) έδειξαν ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις της Klotho (<575 pg/mL), σε σχέση με τις υψηλές συγκεντρώσεις (>763 pg/mL), αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας (αναλογία κινδύνου [HR]=1.78,95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 1.20-2.63) στη μελέτη InCHIANTI, επιβεβαιώνοντας τα ευρήματα από τα πειράματα στα ποντίκια [349]. Οι ίδιοι ερευνητές [350] αναφέρουν ακόμα ότι οι χαμηλές τιμές της πρωτεΐνης (574 pg/mL) σχετίζονται με περιορισμό των δραστηριοτήτων της καθημερινότητας (κατανομή [χ^2]<0.0001) σε 802 ηλικιωμένους της κοινότητας που αξιολογήθηκαν στην Τοσκάνη της Ιταλίας. Τέλος, τα ηλικιωμένα άτομα με ελαττωμένα επίπεδα της Klotho πλάσματος (<681 pg/mL) παρουσιάζουν πτωχή σύσφιγξη γροθιάς (συντελεστής παλινδρόμησης [β]=2.69, τυπικό σφάλμα [SE]=0.58, P<0.0001) [351]. Πρόσθετες μελέτες χρειάζονται για να εξετάσουν την πιθανή σχέση της Klotho με τη βιολογία της γήρανσης στον άνθρωπο.

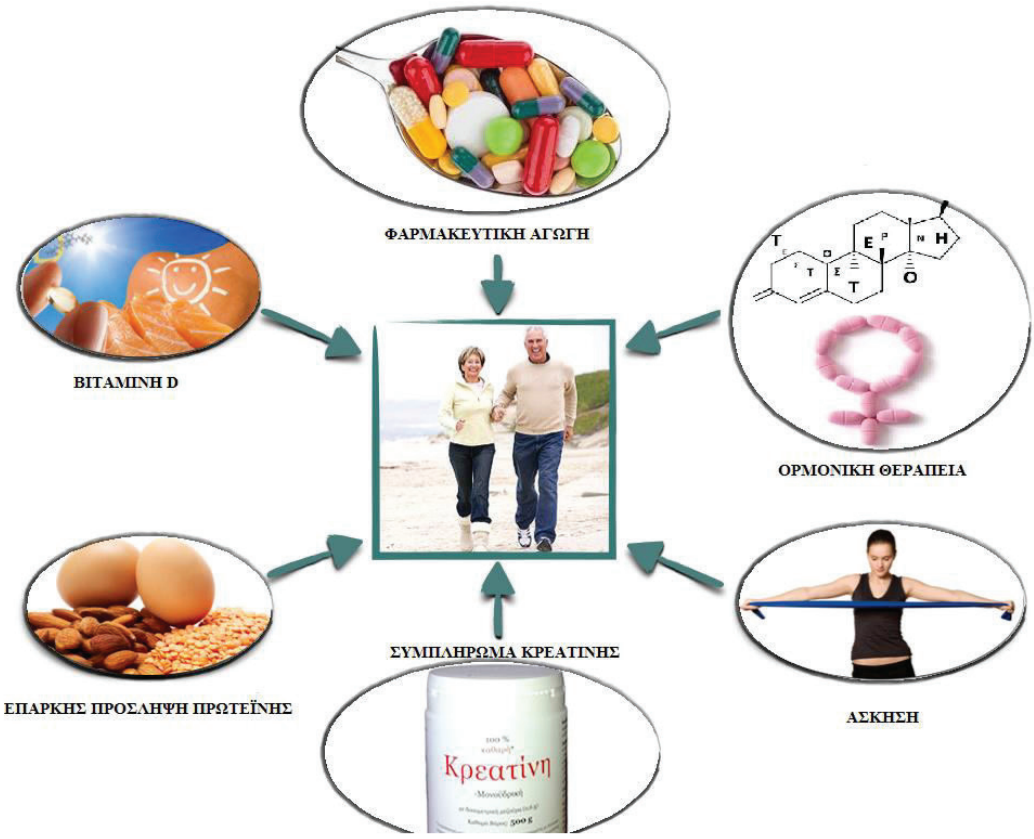
4. Θεραπεία σαρκοπενίας

Πολλές θεραπευτικές παρεμβάσεις έχουν δοκιμασθεί στην προσπάθεια βελτίωσης της ποιότητας ή της ποσότητας της σκελετικής μάζας. Αυτές μπορούν να διαχωριστούν σε τρεις μεγάλες κατηγορίες που περιλαμβάνουν : την άσκηση, τη διατροφή και τη φαρμακευτική υποκατάσταση, όπως αποδίδονται στην Εικόνα 8.

4.1 Άσκηση

Η άσκηση αποτελεί την κύρια στρατηγική στην πρόληψη και θεραπεία της σαρκοπενίας. Τόσο η αερόβια άσκηση όσο και η άσκηση με αντιστάσεις μπορούν να βελτιώσουν το ρυθμό ελάττωσης της μυϊκής μάζας και δύναμης με την ηλικία [62]. Η αερόβια άσκηση, στην οποία μεγάλες ομάδες μυών κινητοποιούνται για παρατεταμένο χρόνο, είναι λιγότερο πιθανό να οδηγήσει σε μυϊκή υπερτροφία, αλλά μπορεί να αυξήσει την περιοχή της εγκάρσιας τομής του μυός, τον όγκο των μιτοχονδρίων και τη δραστηριότητα των ενζύμων. Επίσης, η αερόβια άσκηση μπορεί να μειώσει το λίπος εντός του μυός και να βελτιώσει τη μυϊκή λειτουργικότητα [62]. Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει τις αναβολικές επιδράσεις της αερόβιας άσκησης όπως είναι η κολύμβηση, η ποδηλασία, το τρέξιμο ή το περπάτημα. Οι Robinson et al. (2011) έδειξαν ότι 6 εβδομάδες αερόβιας άσκησης σε ηλικιωμένα άτομα είχαν ως αποτέλεσμα αύξηση της μακροπρόθεσμης σύνθεσης των μυϊκών πρωτεϊνών και του DNA σε σύγκριση με νεαρά άτομα που δεν ασκούνταν [353]. Οι Pasini et al. (2012) μελέτησαν την επίδραση της αερόβιας άσκησης μέσω χρήσης διαδρόμου σε αναβολικά μονοπάτια των μυών ηλικιωμένων και νεαρών ποντικιών [354]. Διαπίστωσαν ότι η αερόβια άσκηση βελτίωσε τις ηλικιο-εξαρτώμενες αλλαγές επιδρώντας στα μονοπάτια της ινσουλίνης και του mTOR. Τέλος, οι Timmerman et al. (2012) αναφέρουν ότι η αερόβια άσκηση στους ηλικιωμένους βελτιώνει την απορρόφηση θρεπτικών ουσιών από τους μύες [355].

Η άσκηση με αντιστάσεις, συγκριτικά με την αερόβια άσκηση, έχει καλύτερο αποτέλεσμα στην αύξηση της μυϊκής μάζας και δύναμης και περιορίζει την εμφάνιση σαρκοπενίας [62]. Στην άσκηση με αντιστάσεις, ο μυς συστέλλεται ενάντια σε εξωτερικό φορτίο και ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται περιλαμβάνει ελεύθερα βάρη, λάστιχα και ειδικά μηχανήματα [356]. Η μυϊκή μάζα αυξάνει μέσω άμεσης διέγερσης της πρωτεϊνικής σύνθεσης, ακόμα και λίγες ώρες μετά από έντονη άσκηση [357]. Πιο συγκεκριμένα, μετά από άσκηση με αντιστάσεις αυξάνει η φωσφορυλίωση των ERK1/2 MAPK και ενεργοποιείται το μονοπάτι mTOR, οδηγώντας τελικά σε αύξηση της πρωτεϊνικής σύνθεσης στους μύες [357]. Η αποτελεσματικότητα αυτής της μορφής άσκησης στους ηλικιωμένους έχει φανεί σε πολλές έρευνες. Για παράδειγμα, οι Frontera et al. (1988) έδειξαν ότι ένα πρόγραμμα 12 εβδομάδων με άσκηση 3 φορές



Εικ. 8. Θεραπευτικές παρεμβάσεις για τη σαρκοπενία. *(Τροποποιημένη από Borecole Nutrition (2014) [352]).*

την εβδομάδα σε ηλικιωμένα άτομα είχε ως συνέπεια αύξηση της μυϊκής δύναμης και μυϊκή υπερτροφία[358]. Οι Taaffe et al. (1999) έδειξαν ότι η άσκηση με αντιστάσεις ακόμα και 1 φορά την εβδομάδα στους ηλικιωμένους βελτιώνει τη μυϊκή δύναμη κατά τρόπο ανάλογο με την άσκηση 3 φορές την εβδομάδα [359]. Πρόσφατα, οι Malafarina et al. (2012) σε μια εκτεταμένη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας επιβεβαίωσαν προηγούμενες μελέτες ότι η άσκηση με αντιστάσεις βελτιώνει τη μυϊκή μάζα και δύναμη, αλλά προειδοποιούν για τρεις σημαντικούς περιορισμούς: 1) τα πλεονεκτήματα από την άσκηση με αντιστάσεις χάνονται γρήγορα μόλις η εκγύμναση διακοπεί, 2) υπάρχουν εγγενείς δυσκολίες στη συστηματική εκγύμναση, ιδιαίτερα των ηλικιωμένων και ακόμα περισσότερο αυτών που δεν έχουν κοινωνική υποστήριξη και 3) η άσκηση με αντιστάσεις μπορεί να μην επαρκεί για όλα τα άτομα για να καθυστερήσει την απώλεια της μυϊκής λειτουργίας, ιδίως στα ηλικιωμένα «εύθραυστα» άτομα [33].

Η προοδευτική άσκηση με αντιστάσεις (Progressive Resistance Training - PRT), στην οποία το φορτίο αυξάνει σταδιακά καθώς το άτομο είναι ικανό να ασκείται με μεγαλύτερο φορτίο, είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη άσκηση για τους ηλικιωμένους [62,356]. Έχει βρεθεί να προκαλεί μεγαλύτερες αυξήσεις στη μυϊκή δύναμη, την άλιπο μυϊκή μάζα και τη σωματική λειτουργία [62,356]. Οι οδηγίες για τη σωματική δραστηριότητα των ηλικιωμένων ατόμων, από το Αμερικανικό Κολλέγιο της Ιατρικής Άθλησης και τον Αμερικανικό Σύλλογο για την Καρδιά (American College of Sports Medicine και American Heart Association), με σκοπό τη διατήρηση ή αύξηση της μυϊκής δύναμης και αντοχής, περιλαμβάνουν άσκηση με αντιστάσεις τουλάχιστον δύο μη διαδοχικές ημέρες την εβδομάδα [360]. Οι Mayer et al. (2011) προτείνουν ότι τα PRT προγράμματα που σκοπό έχουν να μειώσουν τη σαρκοπενία πρέπει να εκτελούνται τουλάχιστον 3 φορές την εβδομάδα [361]. Οι ασκήσεις πρέπει να περιλαμβάνουν 8-12 επαναλήψεις για κάθε μυϊκή ομάδα στο 60-80% της μέγιστης μιας επανάληψης.

Δυστυχώς, πολλές μορφές σωματικής δραστηριότητας είναι είτε πολύ έντονες είτε πολύ μονότονες για τα ηλικιωμένα άτομα ώστε να ασκούνται για μεγάλο χρονικό διάστημα. Για το λόγο αυτό, νέες μορφές άσκησης, όπως η Ολική Σωματική Δόνηση (Whole Body Vibration - WBV) και η Ολική Σωματική Ηλεκτρομυοδιέγερση (Whole Body Electromyostimulation - WB-EMS), προσφέρονται ως εναλλακτικές μέθοδοι για τη διατήρηση ή την αύξηση της μυϊκής μάζας και λειτουργίας [362]. Τα τελευταία χρόνια, η WBV έχει προταθεί ως μια ήπια προσέγγιση για την αντιμετώπιση της σαρκοπενίας στους ηλικιωμένους. Δεδομένα από μελέτες [363] προτείνουν ότι κυρίως ανεκπαίδευτα ή ηλικιωμένα άτομα με χαμηλά επίπε-

δα φυσικής κατάστασης ωφελούνται από την WBV. Ωστόσο, είναι ακόμα ασαφές αν η WBV επάγει τη μυϊκή δύναμη [364]. Η WB-EMS είναι περισσότερο γνωστή ως μια τοπική, παθητική μορφή εκγύμνασης που χρησιμοποιείται, θεραπευτικά κυρίως, από τους αθλητές. Εν συντομία, κατά την WB-EMS, ώσεις μεταδίδονται μέσω ηλεκτροδίων στο δέρμα με σκοπό να διεγείρουν τους μύες. Αυτές οι ώσεις προκαλούν ακούσιες συσπάσεις των μυών και έτσι επιστρατεύονται οι γρήγορες μυϊκές ίνες που επηρεάζονται πρωτίστως κατά τη γήρανση. Σύμφωνα με τους Kemmler and Vonstengel (2012) και οι δύο τεχνολογίες πιθανά είναι ελκυστικές για άτομα απρόθυμα ή ανίκανα να ασκηθούν με συμβατικούς τρόπους και προβάλλουν ως εναλλακτικές μέθοδοι αύξησης της σωματικής δραστηριότητας αποτρέποντας τη σαρκοπενία [362].

4.2 Διατροφή - δίαιτα

Σε σύγκριση με τα ξεκάθαρα οφέλη που προσφέρει η εκγύμναση, λίγα είναι γνωστά για το ρόλο της διατροφής στον ηλικιωμένο πληθυσμό και τη μυϊκή μάζα και δύναμη, καθώς οι περισσότερες έρευνες σε αυτόν τον τομέα είναι καινούργιες. Η πρόσληψη τροφής ελαττώνεται κατά 25% μεταξύ των ηλικιών 40-70 ετών, αυξάνοντας τον κίνδυνο ανεπαρκούς πρόσληψης θρεπτικών συστατικών από τους ηλικιωμένους. Πρόσφατη βιβλιογραφία [365] προτείνει ότι η διατροφή μπορεί να αποτελεί σημαντικό τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για τη σαρκοπενία.

Η πρόσληψη πρωτεϊνών μέσω της διατροφής παρέχει αμινοξέα που είναι απαραίτητα για τη σύνθεση των πρωτεϊνών των μυών. Επίσης, τα απορροφούμενα αμινοξέα ασκούν διεγερτική δράση στην πρωτεϊνική σύνθεση μετά τη σίτιση. Τα αμινοξέα διακλαδισμένης αλυσίδας (Branched Chain Amino Acids-BCAAs), όπως η λευκίνη, έχουν βρεθεί να ενισχύουν σηματοδοτικά μονοπάτια που οδηγούν σε αυξημένη μετάφραση πρωτεϊνών τόσο στα τρωκτικά όσο και στους ανθρώπους [366,367]. Ωστόσο, υπάρχει προβληματισμός ότι αυτές οι αναβολικές δράσεις μπορεί να είναι μικρότερες στους ηλικιωμένους, και γι' αυτό το λόγο οι συστάσεις για αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών πρέπει να μελετηθούν περαιτέρω [368]. Όπως ήδη αναφέρθηκε, η πτωχή διατροφή σε πρωτεΐνες συνδέεται με την απώλεια μυϊκής μάζας, οπότε η υποκατάσταση με πρωτεΐνες και/ή αμινοξέα θα καθυστερήσει πιθανά τη μυϊκή απώλεια της σαρκοπενίας. Ωστόσο, τα αποτελέσματα από τις έρευνες είναι αντιφατικά. Μια ανασκόπηση Cochrane διαπίστωσε ότι η χρήση υποκατάστατων πρωτεϊνών και ενέργειας σε ηλικιωμένα άτομα με υποθρεψία, είχε ως συνέπεια μια μικρή αλλά σταθερή αύξηση βάρους και μείωση της θνησιμότητας σε αυτούς που υποσιτίζονταν [369]. Όμως, δεν ανευρέθηκε λειτουργικό όφελος και χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για την επιβεβαίωση της χρήσης συμπληρωμάτων πρωτεϊνών και ειδικών αμινοξέων στην υποστήριξη της σωματικής λειτουργίας των ηλικιωμένων ατόμων.

Η πλειονότητα των μελετών σε ανθρώπους που αναλύει τη σχέση μεταξύ διατροφικής υποκατάστασης με αντιοξειδωτικούς παράγοντες και παραμέτρων της μυϊκής δύναμης ή της σωματικής απόδοσης, δεν εστιάζει στην ευρύτερη οντότητα της σαρκοπενίας, όπως αυτή ορίσθηκε από διάφορες διεθνείς ομάδες ειδικών. Έτσι, επί του παρόντος δεν υπάρχουν μελέτες που να εξακριβώνουν τα αποτελέσματα της διατροφικής υποκατάστασης με αντιοξειδωτικούς παράγοντες στη σαρκοπενία. Όσον αφορά την επίδραση της υποκατάστασης με αντιοξειδωτικά στη σωματική απόδοση, τα δεδομένα από πειραματικά μοντέλα ανθρώπων και ζώων είναι αντικρουόμενα. Οι Jakeman and Maxwell (1993) έδειξαν προστατευτική δράση της υποκατάστασης με βιταμίνη C έναντι της μυϊκής βλάβης που προκαλείται μετά από άσκηση [370]. Η ρεσβερατρόλη, μια φυσική πολυφαινόλη που βρίσκεται σε σταφύλια, φιστίκια και μούρα διαπιστώθηκε να έχει προστατευτική δράση έναντι του οξειδωτικού stress στο σκελετικό μυ μέσω της έκφρασης αντιοξειδωτικών ενζύμων [371]. Αντίθετα, μείωση των επιπέδων των αντιοξειδωτικών ενζύμων αναφέρθηκε από τους Strobel et al. (2011) μετά από 14 εβδομάδες χορήγησης βιταμίνης Ε και α-λιποϊκού οξέος σε ποντίκια [372]. Τέλος, οι Theodorou et al. (2011) βρήκαν ότι η σωματική απόδοση δεν επηρεάζεται από την υποκατάσταση με ασκορβικό οξύ και τοκοφερόλη [275].

4.3 Συμπληρώματα διατροφής με κρεατίνη

Η κρεατίνη παίζει έναν προεξέχοντα ρόλο, διευκολύνοντας το ενεργειακό σύστημα του οργανισμού, με το να μεταφέρει την απαιτούμενη ποσότητα φωσφατάσης ώστε να βοηθήσει στην μετατροπή της ADP σε ATP για να χρησιμοποιηθεί από τους μύες. Δεδομένα από μελέτες [373] αναφέρουν ηλικιο-εξαρτώμενη μείωση της κρεατίνης/φωσφοκινάσης της κρεατίνης. Η υποκατάσταση με κρεατίνη θεωρείται ότι αυξάνει τη σύνθεση μυϊκής μάζας [374] μέσω αύξησης της ενδομυϊκής κρεατίνης και φωσφοκινάσης της κρεατίνης [375]. Οι Rawson et al. (2011) ανασκόπησαν την επίδραση της χορήγησης συμπληρωμάτων διατροφής με κρεατίνη στους σκελετικούς μύες ηλικιωμένων ατόμων [373]. Αναφέρουν ότι η υποκατάσταση με κρεατίνη στους ηλικιωμένους, σε συνδυασμό με άσκηση με αντιστάσεις, αυξάνει την άλιπο μυϊκή μάζα, τη μυϊκή δύναμη και βελτιώνει τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής σε μεγαλύτερο βαθμό απ' ότι η άσκηση με αντιστάσεις από μόνη της. Αν και τα συμπληρώματα διατροφής με κρεατίνη θεωρούνται ως ασφαλή υποκατάστατα, η ασφάλεια αυτών και τα μακροπρόθεσμα οφέλη τους στον ηλικιωμένο πληθυσμό πρέπει να μελετηθούν περισσότερο πριν συμπεριληφθούν στη στρατηγική πρόληψης και θεραπείας της σαρκοπενίας.

4.4 Βιταμίνη D

Η βιταμίνη D πρόσφατα αναγνωρίσθηκε ως ένας επιπρόσθετος, πιθανός, παρεμβατικός παράγοντας

για τη σαρκοπενία. Υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν ότι η βιταμίνη D παίζει σημαντικό ρόλο στο σκελετικό μυϊκό ιστό, διατηρώντας τη λειτουργία των ινών τύπου ΙΙ και της μυϊκής δύναμης [376]. Ωστόσο, η υποκατάσταση με βιταμίνη D είναι ακόμα υπο διερεύνηση. Λόγω των θετικών αποτελεσμάτων της συνδυασμένης υποκατάστασης της βιταμίνης D με το ασβέστιο στην οστική λειτουργία [377], η διόρθωση των επιπέδων βιταμίνης D αναμένεται να προσφέρει πλεονεκτήματα και στο μυϊκό ιστό. Επίσης, τα αποτελέσματα της υποκατάστασης μπορούν να εξαρτώνται από τη μορφή της βιταμίνης D που χρησιμοποιείται καθώς και από το αν η πρόσληψη βιταμίνης D συνδυάζεται ή όχι με ασβέστιο. Οι Pfeifer et al. (2009) έδειξαν ότι η συνδυασμένη χορήγηση βιταμίνης D (800 IU/ημέρα) και ασβεστίου (1,000 mg/ημέρα) υπερτερεί της χορήγησης ασβεστίου μόνο στην ελάττωση των πτώσεων και στη βελτίωση της μυϊκής λειτουργίας και δύναμης σε ηλικιωμένα άτομα της κοινότητας [378]. Σε κυτταρικό επίπεδο, in vitro μελέτες έχουν δείξει ότι η βιταμίνη D διεγείρει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των μυοβλαστών μέσω ποικίλων μονοπατιών (π. χ MAPK, ERK1/2, JNK1/2) [379]. Παρ' όλα αυτά, ο ακριβής μηχανισμός δράσης της βιταμίνης D στο σκελετικό μυ και η επίδραση της υποκατάστασης της βιταμίνης D στη μυϊκή λειτουργία χρήζουν περαιτέρω έρευνας.

4.5 Οιστρογόνα

Η εμμηνόπαυση και η ηλικιο-εξαρτώμενη ελάττωση των επιπέδων των οιστρογόνων στις γυναίκες μπορούν, επίσης, να επηρεάσουν τη μυϊκή δύναμη, αφού τα οιστρογόνα μετατρέπονται σε τεστοστερόνη που είναι γνωστή για την αναβολική της δράση στη σύνθεση πρωτεϊνών στο μυ. Επιπλέον, τα οιστρογόνα καταστέλλουν τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες που ασκούν καταβολικές δράσεις στο μυ. Έτσι, η ορμονική υποκατάσταση πάντα είχε αξιόλογο ενδιαφέρον ως θεραπεία της σαρκοπενίας.

Υπάρχουν λίγα δεδομένα που τεκμηριώνουν τις συνέπειες της οιστρογονικής θεραπείας υποκατάστασης (ΟΘΥ) στη μυϊκή μάζα και δύναμη στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Οι Baumgartner et al. (1999) σύγκριναν μια ομάδα ηλικιωμένων γυναικών που βρίσκονταν υπό ΟΘΥ με μια ομάδα ελέγχου της ίδιας ηλικίας που δε λάμβανε οιστρογόνα και δε διαπίστωσε σχέση μεταξύ της ΟΘΥ και της μυϊκής μάζας ή δύναμης [380]. Ομοίως, σε μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη 2 ετών σε 62 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η ΟΘΥ δεν είχε επίδραση στην άλιπο μυϊκή μάζα, αλλά απέτρεψε τη συσσώρευση σπλαχνικού λίπους [381]. Οι Sorensen et al. (2001) κατέταξαν 16 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μέσης ηλικίας 55 ετών να λάβουν 17β-οιστραδιόλη μαζί με οξεική νορεθιστερόνη ή εικονικό φάρμακο σε δύο περιόδους των 12 εβδομάδων με μεσοδιάστημα washout 3 μηνών [382]. Έδειξαν ότι η ΟΘΥ σχετιζόταν με σημαντική αύξηση της άλιπης μυϊκής μάζας και ελάττωση της ολικής λιπώδους μάζας. Μια πιο πρόσφατη ανασκόπηση [383] της επίδρασης των οιστρογόνων και της τιβολόνης στη μυϊκή δύναμη και σύσταση του σώματος, αναφέρει αύξηση της μυϊκής δύναμης, αλλά μόνο η τιβολόνη φαίνεται να αυξάνει την άλιπο μυϊκή μάζα και να μειώνει την ολική λιπώδη μάζα. Η τιβολόνη είναι ένα συνθετικό στεροειδές με τριπλή δραστηριότητα: οιστρογόνου, ανδρογόνου και προγεσταγόνου. Ωστόσο, περαιτέρω έρευνες απαιτούνται να επιβεβαιώσουν τα ευρήματα και την μακροπρόθεσμη ασφάλεια αυτών των φαρμάκων στον ηλικιωμένο πληθυσμό.

4.6 Τεστοστερόνη

Ως υπογοναδισμός ορίζεται η συγκέντρωση της ολικής τεστοστερόνης μικρότερης των δύο σταθερών αποκλίσεων (Standard Deviations-SDs) από τη μέση τιμή των υγιών, νεαρών ατόμων [384]. Περίπου 20% των ανδρών ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών και 50% των ανδρών ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών θεωρούνται υπογοναδικοί. Υπάρχουν δεδομένα αντικρουόμενα και μη αποδεικτικά όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με τεστοστερόνη στη μυϊκή μάζα και μυϊκή δύναμη στους ηλικιωμένους. Η τεστοστερόνη αυξάνει τη μυϊκή μάζα και δύναμη σε υπερφυσιολογικές δόσεις σε νεαρά άτομα σε συνδυασμό με άσκηση με αντιστάσεις [385], αλλά τέτοιες δόσεις δε χορηγούνται στους ηλικιωμένους. Υψηλές δόσεις τεστοστερόνης δε χρησιμοποιούνται στις μελέτες με ηλικιωμένα άτομα λόγω φόβου για καρκίνο του προστάτη, καθώς δεδομένα από τη διαχρονική μελέτη της Βαλτιμόρης για τη γήρανση (Baltimore Longitudinal Study on Aging) συσχετίζουν θετικά την ελεύθερη τεστοστερόνη του αίματος με τον καρκίνο του προστάτη [386].

Κάποιες μελέτες αναφέρουν μέτρια αύξηση στην άλιπο μυϊκή μάζα [387,388], ενώ οι περισσότερες δεν αναφέρουν αύξηση στη μυϊκή δύναμη [388-390]. Στις λίγες μελέτες που αναφέρουν αύξηση στη μυϊκή δύναμη [391-393], το μέγεθος αύξησης ήταν μικρότερο από εκείνο που παρατηρείται μετά από άσκηση με αντιστάσεις. Επιπλέον, η αναβολική επίδραση της τεστοστερόνης στην άλιπο μάζα και τη μυϊκή δύναμη ήταν ασθενέστερη στους ηλικιωμένους απ' ότι στους νέους [387,388,390]. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι υπάρχει μια μέτρια αύξηση στη μυϊκή δύναμη μεταξύ ανδρών που συμμετείχαν σε 11 τυχαιοποιημένες μελέτες [394]. Μελέτες με τη θειϊκή διϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) [395,396] δε διαπίστωσαν καμιά αλλαγή στη μυϊκή δύναμη.

Επί του παρόντος, η τεστοστερόνη δεν προτείνεται για τη θεραπεία της σαρκοπενίας. Οι πιθανοί κίνδυνοι που ενέχονται στη θεραπεία με τεστοστερόνη, όπως η αύξηση του ειδικού προστατικού αντιγόνου (Prostate Specific Antigen - PSA) και του αιματοκρίτη ή τα καρδιαγγειακά συμβάματα, συγκριτικά με την απουσία απόδειξης όσον αφορά τα οφέλη στη σωματική απόδοση και λειτουργία, αιτιολογούν τις υπάρχουσες συστάσεις [397].

Νεότερα συνθετικά ανδρογόνα, όπως η 7-α-μεθυλ-

19-νορτεστοστερόνη (7 α-methyl-19-nortesterone-MENT) [398], θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν αντί της τεστοστερόνης, αλλά δεν έχουν σχεδιασθεί ακόμα μελέτες. Η MENT διαθέτει αναβολική δράση στους μύες και τα οστά των αρουραίων και μπορεί να έχει μικρή αρνητική επίδραση στον προστάτη. Εναλλακτική θεραπευτική παρέμβαση, αποτελούν και οι εκλεκτικοί ρυθμιστές των υποδοχέων των ανδρογόνων (Selective Androgen Receptor Modulators- SARMs) [399], που έχουν παρόμοια αναβολική επίδραση στο μυϊκό ιστό με την τεστοστερόνη, αλλά χωρίς τις ανεπιθύμητες ενέργειες αυτής. Αυτά τα νέα φάρμακα μπορούν να επεκτείνουν την κλινική εφαρμογή των ανδρογόνων στη σαρκοπενία με το σχεδιασμό νέων ερευνών.

4.7 Αυξητική ορμόνη

Η αυξητική ορμόνη (GH) αποτελεί μία από τις πρώτες και ευρέως μελετημένες ορμόνες στη θεραπεία της σαρκοπενίας. Η GH αυξάνει τη μυϊκή μάζα και δύναμη σε νεαρά άτομα με υποϋποφυσισμό [400], αλλά στους ηλικιωμένους που χαρακτηρίζονται από ανεπάρκεια GH, οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν ότι η υποκατάσταση με GH δεν βελτιώνει τη μυϊκή μάζα ή δύναμη [401] ακόμα και σε συνδυασμό με άσκηση με αντιστάσεις [402]. Έχει βρεθεί ότι η GH αυξάνει τη θνησιμότητα σε άτομα με υποθρεψία [403], ενώ η θεραπεία με GH προκαλεί συχνές και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως για παράδειγμα αρθραλγίες, οίδημα, αντίσταση στην ινσουλίνη και καρδιαγγειακά συμβάματα [404]. Οι παρενέργειες σε συνδυασμό με το υψηλό κόστος της υποκατάστασης με GH περιορίζουν την κλινική χρησιμότητα της GH.

Μέχρι σήμερα, υπάρχουν λίγα κλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν την υποκατάσταση με GH στη θεραπεία της σαρκοπενίας. Η αποτυχία της θεραπείας με GH στην αύξηση της μυϊκής δύναμης σε ηλικιωμένα άτομα οδήγησε σε άλλες προσεγγίσεις, όπως η θεραπεία με σωματοεκλυτίνη (GHRH), που βρέθηκε να αυξάνει την παραγωγή GH και να προκαλεί μέτριες αυξήσεις της μυϊκής δύναμης [405]. Επίσης, άλλοι ερευνητές δοκίμασαν άμεση χορήγηση ινσουλινομιμητικού αυξητικού παράγοντα-1 (IGF-1). Η συσχέτιση του IGF-1 με τη μυϊκή δύναμη και τη σωματική απόδοση στους ηλικιωμένους πληθυσμούς έδωσε αμφιλεγόμενα αποτελέσματα [406,407]. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ο IGF-1 ενοχοποιείται για καρκίνο του προστάτη στους άνδρες, για καρκίνο του μαστού σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και για καρκίνο του πνεύμονα και του ορθοπρωκτικού σωλήνα σε άνδρες και γυναίκες [408]. Πολλές συνδετικές πρωτεΐνες για τον IGF (IGF Binding Protein-IGFBP) έχουν περιγραφεί, με άγνωστες φυσιολογικές και παθολογικές επιδράσεις. Οι Boonen et al. (2002) αναφέρουν ότι η χορήγηση IGF-1/IGFBP-3 σε ηλικιωμένες γυναίκες με πρόσφατο κάταγμα ισχίου, ήταν καλά ανεκτή και είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της σύσφιγξης γροθιάς [409].

4.8 Αναστολείς μυοστατίνης

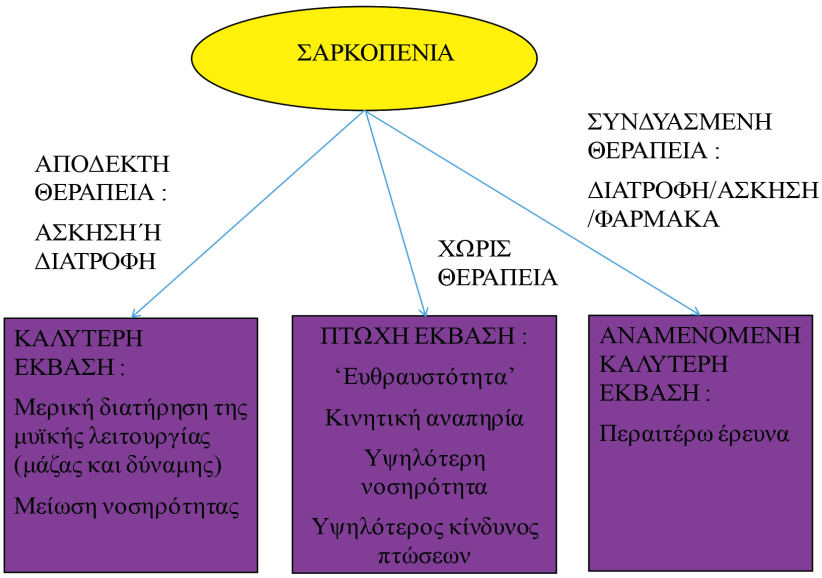
Από την ανακάλυψη της μυοστατίνης, πολλοί αναστολείς αυτής έχουν αναπτυχθεί, όπως αντισώματα, προπεπτίδια, και διαλυτοί υποδοχείς της ακτιβίνης τύπου IIB (ActRIIB). Η αναστολή της μυοστατίνης έχει βρεθεί να αυξάνει τη μυϊκή μάζα σε ηλικιωμένα ποντίκια [410]. Πιο συγκεκριμένα, η εβδομαδιαία χορήγηση αντισώματος έναντι της μυοστατίνης για διάστημα 4 εβδομάδων, αυξάνει σημαντικά το μέγεθος των μυών κατά 17% σε ηλικιωμένα ποντίκια και βελτιώνει τους δείκτες του μεταβολισμού. Επί του παρόντος, η χρήση αντισωμάτων έναντι της μυοστατίνης δεν έχει αποδειχθεί να έχει θετικά οφέλη στο μυϊκό σύστημα των ανθρώπων [411,412]. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η χορήγηση μιας δόσης ενός διαλυτού υποδοχέα της ακτιβίνης τύπου IIB [413] που λειτουργεί ως αντιπερισπασμός για τη μυοστατίνη, αυξάνει την ολική άλιπο μυϊκή μάζα του σώματος περισσότερο από 1 kg. Δυστυχώς, η αιμορραγία που παρατηρείται με αυτό τον αναστολέα περιορίζει τη χρησιμότητα του. Δεδομένης της στοχευμένης δράσης των αναστολέων μυοστατίνης στο σκελετικό μυ, περαιτέρω έρευνες χρειάζονται για τη χρήση τους στη θεραπεία της σαρκοπενίας.

4.9 Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου

Νεότερα στοιχεία προτείνουν ότι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (AMEA) μπορεί να αποτρέψουν τη σαρκοπενία [414]. Η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης μπορεί να συμμετέχει στην εξέλιξη της σαρκοπενίας. Η έγχυση αγγειοτενσίνης ΙΙ σε ποντίκια έχει ως αποτέλεσμα μυϊκή ατροφία [415] και μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τη σαρκοπενία μέσω της αυξημένης παραγωγής προ-φλεγμονωδών κυτοκινών [416]. Οι AMEA μειώνουν τα επίπεδα της αγγειοτενσίνης ΙΙ, γνωστής αγγειοσυσπαστικής ουσίας και παράλληλα βελτιώνουν την αντοχή στην άσκηση μέσω αλλαγών στη σύσταση της βαριάς αλυσίδας της μυοσίνης στο σκελετικό μυ [417]. Αυτή η μείωση των φλεγμονωδών δεικτών μέσω των AMEA μπορεί να βελτιώνει το μικροαγγειακό ενδοθήλιο, τη ροή του αίματος και κατά συνέπεια την απώλεια μυϊκής μάζας.

4.10 Αναστολείς κυτοκινών

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η ηλικιοεξαρτώμενη φλεγμονώδης διαδικασία θεωρείται σημαντικός παράγοντας στην ανάπτυξη σαρκοπενίας και πολλές μελέτες έχουν ασχοληθεί με τους αναστολείς κυτοκινών ως θεραπευτικούς παράγοντες. Για παράδειγμα, η θαλιδομίδη [418], ένα ανοσορρυθμιστικό φάρμακο, είναι ικανή να αναστέλλει τον TNF-α και να αποσταθεροποιεί εκλεκτικά το mRNA του TNF-α. Επίσης, αυτό το φάρμακο αυξάνει το βάρος και τον αναβολισμό του άλιπου ιστού στους ασθενείς με AIDS [419]. Αντισώματα έναντι του TNF-α, που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, μπορούν επίσης να απο-



Διάγραμμα 4. Συνέπειες της σαρκοπενίας.

τελέσουν εναλλακτική θεραπευτική παρέμβαση για τη σαρκοπενία. Ωστόσο, το ισοζύγιο οφέλους/κινδύνου αυτών των φαρμάκων είναι ουσιαστικός περιορισμός που δεν έχει ακόμα μελετηθεί στους σαρκοπενικούς ασθενείς.

5. Λειτουργικές και μεταβολικές συνέπειες σαρκοπενίας

Επί του παρόντος, υπάρχει περιορισμένη κατανόηση των λειτουργικών και μεταβολικών συνεπειών της σαρκοπενίας. Οι συνέπειες, που είναι πιο εύκολα αναγνωρίσιμες, είναι αυτές που σχετίζονται με τη λειτουργικότητα και περιλαμβάνουν διαταραχές βάδισης και ισορροπίας, αυξημένο κίνδυνο πτώσεων και απώλεια της σωματικής ανεξαρτησίας. Η σαρκοπενία μπορεί, επίσης, να συμβάλλει σε αυξημένο κίνδυνο χρόνιων νοσημάτων, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης και η οστεοπόρωση.

Οι συνέπειες της σαρκοπενίας στη λειτουργικότητα των ηλικιωμένων ατόμων έχει εκτεταμένως μελετηθεί. Οι Bendall et al. (1989) αναφέρουν σημαντική συσχέτιση της δύναμης της κνήμης με την ταχύτητα βάδισης, που μειώνονται με την ηλικία [420]. Άλλοι ερευνητές έδειξαν στενή σχέση μεταξύ της δύναμης έκτασης του γόνατος με την έγερση από καρέκλα, την ανάβαση κλίμακας και την ταχύτητα βάδισης [421]. Ακόμα, ηλικιωμένες γυναίκες με αδυναμία κάτω άκρων έχουν δυσκολία έγερσης από καθιστή θέση [422]. Η σαρκοπενία συνδέεται και με υψηλό κίνδυνο πτώσεων στους ηλικιωμένους. Οι Whipple et al. (1987) σύγκριναν σε μια ομάδα ατόμων, σε οίκο ευγηρίας με ιστορικό πτώσεων, τη δύναμη των εκτεινόντων και καμπτήρων μυών του γόνατος καθώς και των εκτεινόντων και των καμπτήρων μυών της ποδοκνημικής άρθρωσης με μια ομάδα ελέγχου ίδιας ηλικίας [423]. Η δύναμη και στις τέσσερις μυϊκές ομάδες ήταν χαμηλότερη στα άτομα με ιστορικό πτώσεων, απ' ότι στα άτομα χωρίς παρόμοιο ιστορικό. Επιπρόσθετα, η ελαττωμένη δύναμη των κάτω άκρων συμβάλλει στην απόφαση για τοποθέτηση ενός ατόμου σε οίκο ευγηρίας.

Υπάρχουν στοιχεία που υποδεικνύουν μια πιθανή σχέση της μυϊκής μάζας με την οστική πυκνότητα. Η σύγκριση μεταξύ αθλητών και ατόμων με καθιστική ζωή δείχνει καθυστέρηση ή επιβράδυνση της απώλειας οστού στους ασκούμενους έναντι των μη ασκούμενων ατόμων [424]. Σε πληθυσμούς που δεν ασκούνταν, η μυϊκή δύναμη ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της οστικής μάζας [425]. Ωστόσο, κάποιες από τις παρατηρούμενες επιδράσεις της μυϊκής μάζας στην οστική πυκνότητα μπορεί να είναι αποτέλεσμα της ίδιας της άσκησης παρά της δράσης του μυός στο οστό. Ανεξάρτητα από το ρόλο της σαρκοπενίας στην οστική απώλεια, η μυϊκή αδυναμία ασκεί έμμεσα σημαντική επίδραση στη συχνότητα των καταγμάτων ισχίου, καθώς συνδέεται με αυξημένη συχνότητα πτώσεων.

Άλλη συνέπεια της σαρκοπενίας αποτελεί η επίδραση της στη θερμοκρασία του σώματος και τις θερμορυθμιστικές διαδικασίες. Στοιχεία από δημοσιευμένες μελέτες αναφέρουν ότι η απώλεια μυϊκής μάζας πιθανά επηρεάζει σημαντικά τη θερμοκρασία του σώματος τόσο σε θερμό όσο και σε ψυχρό περιβάλλον [426]. Έτσι, σε ένα θερμό περιβάλλον η μειωμένη μυϊκή μάζα συνδέεται με μεγαλύτερη αύξηση θερμοκρασίας ανά kcal ανά kg βάρους [427]. Επίσης, η χαμηλή μυϊκή μάζα σχετίζεται με ελαττωμένο όγκο αίματος, που επηρεάζει την καρδιαγγειακή απάντηση στην άσκηση και τη ζέστη [428]. Σε ένα ψυχρό περιβάλλον, η χαμηλή μυϊκή μάζα συνδέεται

με ελαττωμένη περιφερική μόνωση [426] και μειωμένη ικανότητα για θερμορύθμιση [425].

Με βάση την παρατήρηση ότι ο σκελετικός μυς είναι το κύριο σημείο πρόσληψης γλυκόζης μετά από δοκιμασία ανοχής γλυκόζης από το στόμα [429] κάποιοι υποθέτουν ότι η σαρκοπενία μπορεί να συμβάλλει στην ηλικιο-εξαρτώμενη ελάττωση της ανοχής στη γλυκόζη [430]. Ωστόσο, η αδυναμία σύνδεσης της ανοχής γλυκόζης, όπως εκτιμάται από τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης με 75 gr γλυκόζης από το στόμα, και της μυϊκής μάζας δεν υποστηρίζει αυτή την υπόθεση [431]. Μάλλον, η συσσώρευση κοιλιακού σπλαχνικού λίπους διαδραματίζει σημαντικό και πιθανά βασικό ρόλο στην ηλικιο-εξαρτώμενη ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και δυσανεξίας στη γλυκόζη [431].

Στο Διάγραμμα 4, αποδίδονται σχηματικά οι πιθανές συνέπειες της σαρκοπενίας όταν αυτή θεραπεύεται ή δε θεραπεύεται.

Δυστυχώς, είναι φανερό, ότι η έλλειψη θεραπείας της σαρκοπενίας, λόγω της αδυναμίας αναγνώρισης της ως κλινική οντότητα, οδηγεί σε πολύ σοβαρές συνέπειες, που ποικίλλουν από περιορισμό κινητικότητας ως αυξημένη θνησιμότητα. Είναι εντυπωσιακό να αναλογιστεί κανείς ότι 27 χρόνια μετά τον αρχικό ορισμό, η σαρκοπενία παραμένει χωρίς διάγνωση και χωρίς θεραπεία ενώ η αποτελεσματικότητα των πιο δημοφιλών θεραπευτικών παρεμβάσεων δεν έχει επικυρωθεί.

6. Συμπεράσματα

Η σαρκοπενία, ή αλλιώς η ηλικιο-εξαρτώμενη απώλεια της μυϊκής μάζας και λειτουργίας, είναι μια σχετικά πρόσφατη κλινική οντότητα, που αποτελεί μείζονα απειλή για τη λειτουργική ανεξαρτησία και την ποιότητα ζωής του ηλικιωμένου πληθυσμού. Η διαδικασία αυτή, που κατά βάση συμβαίνει σε κάθε ενήλικο άτομο και ήδη παρατηρείται μετά την ηλικία των 40 ετών, σχετίζεται με ανικανότητα, νοσηρότητα και αυξημένη θνησιμότητα. Τα αίτια της σαρκοπενίας θεωρούνται γενικά να είναι πολυπαραγοντικά, με περιβαλλοντικούς λόγους, χρόνια νοσήματα, χρόνια φλεγμονή, δυσλειτουργία μιτοχονδρίων, απόπτωση, οξειδωτικό stress και ορμονολογικές αλλαγές να συμβάλλουν στην ανάπτυξη της.

Επί του παρόντος, ο ποσοτικός προσδιορισμός της μυϊκής μάζας επιτυγχάνεται μέσω απεικονιστικών τεχνικών, όπως είναι η μαγνητική τομογραφία (MRI), η αξονική τομογραφία (CT) ή η απορροφησιομετρία διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων Χ (DEXA) και ο ποσοτικός προσδιορισμός της μυϊκής λειτουργίας γίνεται μέσω ειδικών δοκιμασιών, όπως είναι η εκτίμηση της ταχύτητας του βαδίσματος ή η δοκιμασία για τη συσφιγκτική ικανότητα της γροθιάς. Επιπλέον, κατάλληλοι βιοχημικοί δείκτες της μυϊκής μάζας μελετούνται για την έγκαιρη και σωστή διάγνωση, την παρακολούθηση και θεραπεία της σαρκοπενίας. Δείκτες, είτε στο αίμα είτε στα ούρα, που θα προσδιορίζονται εύκολα μέσω μιας πιστοποιημένης, υψηλής απόδοσης και χαμηλού κόστους μεθόδου, όπως είναι η μέθοδος ELISA, είναι επιθυμητοί. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, οι δείκτες του οξειδωτικού stress και ένα ευρύ φάσμα άλλων βιοχημικών δεικτών μπορούν να χρησιμοποιηθούν για το σκοπό αυτό. Ωστόσο, οι δείκτες αυτοί δεν είναι ειδικοί για τη σαρκοπενία, αφού παρατηρούνται και σε άλλες καταστάσεις και νοσήματα. Επιπρόσθετα, καθώς οι προαναφερθέντες δείκτες έχουν μικρή ειδικότητα για το σκελετικό μυ, η χρησιμότητα τους στη σαρκοπενία είναι περιορισμένη. Αντίθετα, φαίνεται ότι τόσο το Ν-αμινοτελικό πεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου ΙΙΙ όσο και το C-καρβοξυτελικό κλάσμα της αγκρίνης, αποτελούν πιο αξιόπιστους δείκτες. Πρωταρχικός μελλοντικός στόχος θα είναι η ανακάλυψη καινούργιων βιοχημικών δεικτών για τη σαρκοπενία. Προς αυτή την κατεύθυνση πρέπει να σχεδιασθούν περαιτέρω μελέτες προκειμένου να αποσαφηνισθεί ο ρόλος της γκρελίνης, της μυοστατίνης και της πρωτεΐνης Klotho που φαίνεται να εμπλέκονται στη σαρκοπενία.

Η μοναδική, διαθέσιμη θεραπευτική παρέμβαση, που έχει αποδειχθεί να επηρεάζει τις μυϊκές παραμέτρους της σαρκοπενίας, είναι η άσκηση. Τόσο η αερόβια άσκηση όσο και η άσκηση με αντιστάσεις μπορούν να καθυστερήσουν την απώλεια της μυϊκής λειτουργίας. Για τα ηλικιωμένα άτομα που δεν ανέχονται ή δεν επιθυμούν να γυμνασθούν, νέες μορφές άσκησης, όπως η Ολική Σωματική Δόνηση (WBV) και η Ολική Σωματική Ηλεκτρομυοδιέγερση (WB-EMS), προσφέρονται ως εναλλακτικές μέθοδοι για τη διατήρηση ή την αύξηση της μυϊκής μάζας και λειτουργίας. Σε σύγκριση με τα ξεκάθαρα οφέλη που προσφέρει η εκγύμναση, λίγα είναι γνωστά για το ρόλο της διατροφής στον ηλικιωμένο πληθυσμό και τη μυϊκή μάζα και δύναμη, καθώς οι περισσότερες έρευνες σε αυτόν τον τομέα είναι καινούργιες. Οι μελέτες που αναλύουν τη σχέση μεταξύ διατροφικής υποκατάστασης με πρωτεΐνες, αμινοξέα διακλαδισμένης αλυσίδας, κρεατίνη, αντιοξειδωτικούς παράγοντες, βιταμίνη D και σαρκοπενίας καταλήγουν σε αντιφατικά αποτελέσματα. Επιπρόσθετη έρευνα απαιτείται ώστε η χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής να προστεθεί στη θεραπευτική φαρέτρα της σαρκοπενίας. Τέλος, η φαρμακευτική θεραπεία μέσω της ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνα, τεστοστερόνη ή αυξητική ορμόνη είναι υπό διερεύνηση, καθώς προκύπτουν αντικρουόμενα ευρήματα. Την τελευταία δεκαετία, νεότερες εξελίξεις όσον αφορά τη βιολογία του σκελετικού μυός, έχουν οδηγήσει σε καινούργιες θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως οι αναστολείς της μυοστατίνης και των κυτοκινών. Αυτές οι θεραπείες, πρέπει να συνδυάζονται, αν είναι εφικτό, με άσκηση και διατροφική υποκατάσταση. Πρόσθετες μελέτες σε τρωκτικά και ειδικά σχεδιασμένη έρευνα για την κατανόηση της αποσύνδεσης μεταξύ της μυϊκής μάζας και της

μυϊκής δύναμης, είναι αναγκαίες. Αυτό μπορεί να αποτελεί το κλειδί για την αντιμετώπιση και την πρόληψη της σαρκοπενίας, έτσι ώστε ο άνθρωπος να γερνά με χάρη και δύναμη, ελεύθερος από τις ολέθριες επιδράσεις της μυϊκής αδυναμίας. Επιτέλους, θα μπορούμε να πούμε «Ζήσε περισσότερο και καλύτερα»!

7. Βιβλιογραφία

1. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. The Journal of nutrition 1997;127(5 Suppl):990S-1S.
2. Evans WJ. What is sarcopenia? The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 1995;50 Spec No:5-8.
3. Schwartz RS. Sarcopenia and physical performance in old age: introduction. Muscle & nerve Supplement 1997;5:S10-2.
4. Morley JE, et al. Sarcopenia. The Journal of laboratory and clinical medicine 2001;137(4):231-43.
5. J. BB. Science of Aging 2015.
6. Baumgartner RN, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. American journal of epidemiology 1998;147(8):755-63.
7. Heymsfield SB, et al. Appendicular skeletal muscle mass: measurement by dual-photon absorptiometry. The American journal of clinical nutrition 1990; 52(2):214-8.
8. Janssen I, et al. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. J Am Geriatr Soc 2002;50(5):889-96.
9. Fielding RA, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. Journal of the American Medical Directors Association 2011;12(4):249-56.
10. Cruz-Jentoft AJ, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing 2010;39(4):412-23.
11. Delmonico MJ, et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. J Am Geriatr Soc 2007;55(5):769-74.
12. Clark BC, et al. Sarcopenia =/= dynapenia. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 2008;63(8):829-34.
13. Morley JE, et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. Journal of the American Medical Directors Association 2011;12(6):403-9.
14. Morley JE. Sarcopenia: diagnosis and treatment. J Nutr Health Aging 2008; 12(7):452-6.
15. Morley JE, et al. Cachexia and aging: an update based on the Fourth International Cachexia Meeting. J Nutr Health Aging 2009;13(1):47-55.
16. Fried LP, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 2001; 56(3):M146-56.
17. Cesari M, et al. Sarcopenia and physical frailty: two sides of the same coin. Frontiers in aging neuroscience 2014;6:192.
18. WHO. Ageing and life course [updated 30 April 2009]. Available from: www.who.int/ageing/en/.
19. (UNDESA) UN-DoEaSA. World population prospects: the 2015 revision 2015.
20. Janssen I, et al. The healthcare costs of sarcopenia in the United States. J Am Geriatr Soc 2004;52(1):80-5.
21. Rolland YM, et al. Loss of appendicular muscle mass and loss of muscle strength in young postmenopausal women. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 2007;62(3):330-5.
22. Beas-Jiménez JdD, et al. Sarcopenia: implications of physical exercise in its pathophysiology, prevention and treatment. Revista Andaluza de Medicina del Deporte 2011;4(4):158-66.
23. Janssen I, et al. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. Journal of applied physiology 2000;89(1):81-8.
24. Hughes VA, et al. Longitudinal muscle strength changes in older adults: influence of muscle mass, physical activity, and health. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 2001;56(5):B209-17.
25. Aloia JF, et al. The influence of menopause and hormonal replacement therapy on body cell mass and body fat mass. American journal of obstetrics and gynecology 1995;172(3):896-900.
26. Wang Z, et al. Muscularity in adult humans: proportion of adipose tissue-free body mass as skeletal muscle. American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council 2001;13(5):612-9.
27. Rush EC, et al. BMI, fat and muscle differences in urban women of five ethnicities from two countries. International journal of obesity (2005) 2007;31(8):1232-9.
28. Roubenoff R. Sarcopenic obesity: the confluence of two epidemics. Obesity research 2004;12(6):887-8.
29. Lang T, et al. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA 2010;21(4):543-59.
30. Deschenes MR. Effects of aging on muscle fibre type and size. Sports medicine 2004;34(12):809-24.
31. Dirks AJ, et al. The role of apoptosis in age-related skeletal muscle atrophy. Sports medicine 2005;35(6):473-83.
32. Verdijk LB, et al. Satellite cell content is specifically reduced in type II skeletal muscle fibers in the elderly. American journal of physiology Endocrinology and metabolism 2007;292(1):E151-7.
33. Malafarina V, et al. Sarcopenia in the elderly: diagnosis, physiopathology and treatment. Maturitas 2012;71(2):109-14.
34. Jang YC, et al. Age-associated alterations of the neuromuscular junction. Experimental gerontology 2011;46(2-3):193-8.
35. Alway SE, et al. Denervation stimulates apoptosis but not Id2 expression in hindlimb muscles of aged rats. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 2003;58(8):687-97.
36. Kullberg S, et al. Decreased axosomatic input to motoneurons and astrogliosis in the spinal cord of aged rats. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 1998;53(5):B369-79.
37. Balice-Gordon RJ. Age-related changes in neuromuscular innervation. Muscle & nerve Supplement 1997;5:S83-7.
38. Apel PJ, et al. How age impairs the response of the neuromuscular junction to nerve transection and repair: An experimental study in rats. Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society 2009;27(3):385-93.
39. Degens H. Age-related changes in the microcirculation of skeletal muscle. Advances in experimental medicine and biology 1998;454:343-8.
40. Dirks AJ, et al. Mitochondrial DNA mutations, energy metabolism and apoptosis in aging muscle. Ageing research reviews 2006;5(2):179-95.
41. Waters DL, et al. Skeletal muscle mitochondrial function and lean body mass in healthy exercising elderly. Mech Ageing Dev 2003;124(3):301-9.
42. Kent-Braun JA, et al. Skeletal muscle contractile and noncontractile components in young and older women and men. Journal of applied physiology 2000; 88(2):662-8.
43. Dupont-Versteegden EE. Apoptosis in muscle atrophy: relevance to sarcopenia. Experimental gerontology 2005;40(6):473-81.
44. Marzetti E, et al. Skeletal muscle apoptosis, sarcopenia and frailty at old age. Experimental gerontology 2006;41(12):1234-8.
45. Leeuwenburgh C. Role of apoptosis in sarcopenia. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 2003;58(11):999-1001.
46. Fulle S, et al. The contribution of reactive oxygen species to sarcopenia and muscle ageing. Experimental gerontology 2004;39(1):17-24.
47. Wei Y, et al. Angiotensin II-induced NADPH oxidase activation impairs insulin signaling in skeletal muscle cells. The Journal of biological chemistry 2006;281(46):35137-46.
48. Siu PM, et al. Age-dependent increase in oxidative stress in gastrocnemius muscle with unloading. Journal of applied physiology 2008;105(6):1695-705.
49. Braga M, et al. Involvement of oxidative stress and caspase 2-mediated intrinsic pathway signaling in age-related increase in muscle cell apoptosis in mice. Apoptosis: an international journal on programmed cell death 2008;13(6):822-32.
50. Nguyen D, et al. A new vicious cycle involving glutamate excitotoxicity, oxidative stress and mitochondrial dynamics. Cell death & disease 2011;2:e240.
51. Sanders EJ, et al. Growth hormone promotes the survival of retinal cells in vivo. General and comparative endocrinology 2011;172(1):140-50.
52. Garatachea N, et al. Genes and the ageing muscle: a review on genetic association studies. Age (Dordrecht, Netherlands) 2013;35(1):207-33.
53. Tan LJ, et al. Molecular genetic studies of gene identification for sarcopenia. Human genetics 2012;131(1):1-31.
54. Meng SJ, et al. Oxidative stress, molecular inflammation and sarcopenia. Int J Mol Sci 2010;11(4):1509-26.
55. Reid MB. Response of the ubiquitin-proteasome pathway to changes in muscle activity. American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology 2005;288(6):R1423-31.
56. Stenholm S, et al. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2008;11(6):693-700.
57. Schrager MA, et al. Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. Journal of applied physiology 2007;102(3):919-25.
58. Arden NK, et al. Genetic influences on muscle strength, lean body mass, and

bone mineral density: a twin study. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research 1997; 12(12):2076-81.
59. Huygens W, et al. Linkage of myostatin pathway genes with knee strength in humans. Physiological genomics 2004;17(3):264-70.
60. Christensen K, et al. Genetic and environmental influences on functional abilities in Danish twins aged 75 years and older. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 2000;55(8):M446-52.
61. Castaneda C, et al. Elderly women accommodate to a low-protein diet with losses of body cell mass, muscle function, and immune response. The American journal of clinical nutrition 1995;62(1):30-9.
62. Burton LA, et al. Optimal management of sarcopenia. Clinical interventions in aging 2010;5:217-28.
63. Chapman IM. The anorexia of aging. Clinics in geriatric medicine 2007;23(4):735-56, v.
64. Buford TW, et al. Models of accelerated sarcopenia: critical pieces for solving the puzzle of age-related muscle atrophy. Ageing research reviews 2010;9(4):369-83.
65. Zhang P, et al. Signaling mechanisms involved in disuse muscle atrophy. Medical hypotheses 2007;69(2):310-21.
66. Freiberger E, et al. Physical activity, exercise, and sarcopenia - future challenges. Wiener medizinische Wochenschrift (1946) 2011;161(17-18):416-25.
67. Freeman LM. The pathophysiology of cardiac cachexia. Current opinion in supportive and palliative care 2009;3(4):276-81.
68. Bauer JM, et al. Sarcopenia and frailty: a clinician's controversial point of view. Experimental gerontology 2008;43(7):674-8.
69. Santos MJ, et al. Body composition phenotypes in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study of Caucasian female patients. Clinical and experimental rheumatology 2011;29(3):470-6.
70. Domanski M, et al. Sarcopenia: a major challenge in elderly patients with end-stage renal disease. Journal of aging research 2012;2012:754739.
71. Rom O, et al. Identification of possible cigarette smoke constituents responsible for muscle catabolism. Journal of muscle research and cell motility 2012;33(3-4):199-208.
72. Castillo EM, et al. Sarcopenia in elderly men and women: the Rancho Bernardo study. American journal of preventive medicine 2003;25(3):226-31.
73. Szulc P, et al. Hormonal and lifestyle determinants of appendicular skeletal muscle mass in men: the MINOS study. The American journal of clinical nutrition 2004;80(2):496-503.
74. Lee JS, et al. Associated factors and health impact of sarcopenia in older chinese men and women: a cross-sectional study. Gerontology 2007;53(6):404-10.
75. Barreiro E, et al. Cigarette smoke-induced oxidative stress in skeletal muscles of mice. Respiratory physiology & neurobiology 2012;182(1):9-17.
76. Rom O, et al. Sarcopenia and smoking: a possible cellular model of cigarette smoke effects on muscle protein breakdown. Annals of the New York Academy of Sciences 2012;1259:47-53.
77. Preedy VR, et al. Alcoholic skeletal muscle myopathy: definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis. European journal of neurology 2001;8(6):677-87.
78. Tiernan JM, et al. Acute effects of ethanol on protein synthesis in the rat. Alcohol and alcoholism 1986;21(2):171-9.
79. Reilly ME, et al. Studies on the time-course of ethanol's acute effects on skeletal muscle protein synthesis: comparison with acute changes in proteolytic activity. Alcoholism, clinical and experimental research 1997;21(5):792-8.
80. Lee SY, et al. Assessment methods in human body composition. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2008;11(5):566-72.
81. Proctor DN, et al. Comparison of techniques to estimate total body skeletal muscle mass in people of different age groups. The American journal of physiology 1999;277(3 Pt 1):E489-95.
82. Visser M, et al. Validity of fan-beam dual-energy X-ray absorptiometry for measuring fat-free mass and leg muscle mass. Health, Aging, and Body Composition Study - Dual-Energy X-ray Absorptiometry and Body Composition Working Group. Journal of applied physiology 1999;87(4):1513-20.
83. Levine JA, et al. Measuring leg muscle and fat mass in humans: comparison of CT and dual-energy X-ray absorptiometry. Journal of applied physiology 2000; 88(2):452-6.
84. Janssen I, et al. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. American journal of epidemiology 2004;159(4):413-21.
85. Cesari M, et al. Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study. The American journal of clinical nutrition 2006;83(5):1142-8.
86. Goodpaster BH, et al. Skeletal muscle attenuation determined by computed tomography is associated with skeletal muscle lipid content. Journal of applied physiology 2000;89(1):104-10.
87. Cesari M, et al. Sarcopenia: current clinical and research issues. Open Geriatric Medicine Journal 2008;1:14-23.
88. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. The American journal of clinical nutrition 1996;64(3 Suppl):524S-32S.
89. Janssen I, et al. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. Journal of applied physiology 2000;89(2):465-71.
90. Kyle UG, et al. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20-94 years. Nutrition 2001;17(3):248-53.
91. Rolland Y, et al. Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: a cross-sectional study. J Am Geriatr Soc 2003;51(8):1120-4.
92. Rolland Y, et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. J Nutr Health Aging 2008;12(7):433-50.
93. Lauretani F, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. Journal of applied physiology 2003;95(5):1851-60.
94. Al Snih S, et al. Hand grip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period. Aging clinical and experimental research 2004;16(6):481-6.
95. Admin. Prognostic Value of Grip Strength: Weak Grip = Early Death Fight Your Tickets 2015 [cited 2015 15/5/2015]. Available from: http://fightyourtickets.ca/prognostic-value-of-grip-strength-weak-grip-early-death/.
96. Bean JF, et al. The relationship between leg power and physical performance in mobility-limited older people. J Am Geriatr Soc 2002;50(3):461-7.
97. Feiring DC, et al. Test-retest reliability of the biodex isokinetic dynamometer. The Journal of orthopaedic and sports physical therapy 1990;11(7):298-300.
98. Hartmann A, et al. Reproducibility of an isokinetic strength-testing protocol of the knee and ankle in older adults. Gerontology 2009;55(3):259-68.
99. Newman AB, et al. Strength and muscle quality in a well-functioning cohort of older adults: the Health, Aging and Body Composition Study. J Am Geriatr Soc 2003; 51(3):323-30.
100. Kim J, et al. Effect of expiratory muscle strength training on elderly cough function. Archives of gerontology and geriatrics 2009;48(3):361-6.
101. Newman AB, et al. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. J Am Geriatr Soc 2003;51(11):1602-9.
102. Visser M, et al. Leg muscle mass and composition in relation to lower extremity performance in men and women aged 70 to 79: the health, aging and body composition study. J Am Geriatr Soc 2002;50(5):897-904.
103. Newman AB, et al. Association of long-distance corridor walk performance with mortality, cardiovascular disease, mobility limitation, and disability. Jama 2006;295(17):2018-26.
104. Rolland Y, et al. Physical performance measures as predictors of mortality in a cohort of community-dwelling older French women. European journal of epidemiology 2006;21(2):113-22.
105. Guralnik JM, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. Journal of gerontology 1994;49(2):M85-94.
106. Functional outcomes for clinical trials in frail older persons: time to be moving. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 2008;63(2):160-4.
107. Neo CNLPLLNAV. Effects of Wii versus traditional supervised exercise on the functional fitness of moderately frail Chinese population - A Pilot Study. SlideShare, Health & Medicine, Business, 15/6/2011.
108. Buchner DM, et al. Evidence for a non-linear relationship between leg strength and gait speed. Age Ageing 1996;25(5):386-91.
109. Guralnik JM, et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 2000;55(4):M221-31.
110. Cesari M, et al. Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the Health, Aging And Body Composition Study. J Am Geriatr Soc 2009;57(2):251-9.
111. Mathias S, et al. Balance in elderly patients: the "get-up and go" test. Arch Phys Med Rehabil 1986;67(6):387-9.
112. Bean JF, et al. Is stair climb power a clinically relevant measure of leg power impairments in at-risk older adults? Arch Phys Med Rehabil 2007;88(5):604-9.
113. Morrow DA, et al. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. Circulation 2007;115(8):949-52.
114. Morley JE AJ, Evans WJ, Bhasin S, Cella D, Deutz NE, Doehner W, Fearon KC, Ferrucci L, Hellerstein MK, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, MacDonald N, Mulligan K, Muscaritoli M, Ponikowski P, Posthauer ME, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols AM, Schuster MW, Anker SD; Society for Sarcopenia, Cachexia, and Wasting Disease. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. J Am Med Dir Assoc 2010;11(6):391-6.
115. Borsook H, et al. The hydrolysis of phosphocreatine and the origin of urinary

creatinine. The Journal of biological chemistry 1947;168(2):493-510.
116. Forbes GB, et al. Urinary creatinine excretion and lean body mass. The American journal of clinical nutrition 1976;29(12):1359-66.
117. Young VR, et al. Ntau-methylhistidine (3-methylhistidine) and muscle protein turnover: an overview. Federation proceedings 1978;37(9):2291-300.
118. Lukaski H, et al. Relationship between fat-free weight and urinary 3-methythistidine excretion in man. Metabolism 1980;29(8):758-61.
119. Lukaski HC, et al. Relationship between endogenous 3-methylhistidine excretion and body composition. Am J Physiol 1981;240(3):302-7.
120. Wassner SJ, et al. N tau-methylhistidine release: contributions of rat skeletal muscle, GI tract, and skin. The American journal of physiology 1982; 243(4):E293-7.
121. Lukaski HC. Estimation of muscle mass. Human body composition Champaign, IL: Human Kinetics 1996:109-28.
122. Florini JR, et al. Growth hormone and the insulin-like growth factor system in myogenesis. Endocrine reviews 1996;17(5):481-517.
123. Giustina A, et al. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. Endocrine reviews 2008;29(5):535-59.
124. Ho KY, et al. Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man. The Journal of clinical investigation 1988;81(4):968-75.
125. Moran A, et al. Association between the insulin resistance of puberty and the insulin-like growth factor-I/growth hormone axis. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2002;87(10):4817-20.
126. Ryall JG, et al. Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness. Biogerontology 2008;9(4):213-28.
127. Chahal HS, et al. The endocrine system and ageing. The Journal of pathology 2007;211(2):173-80.
128. Perrini S, et al. The GH/IGF1 axis and signaling pathways in the muscle and bone: mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and osteoporosis. The Journal of endocrinology 2010;205(3):201-10.
129. Goldspink G. Loss of muscle strength during aging studied at the gene level. Rejuvenation Res 2007;10(3):397-405.
130. Goldspink G. Age-related loss of skeletal muscle function; impairment of gene expression. Journal of musculoskeletal & neuronal interactions 2004;4(2):143-7.
131. Laviola L, et al. Abnormalities of IGF-I signaling in the pathogenesis of diseases of the bone, brain, and fetoplacental unit in humans. American journal of physiology Endocrinology and metabolism 2008;295(5):E991-9.
132. Petley T, et al. Variation among cell types in the signaling pathways by which IGF-I stimulates specific cellular responses. Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme 1999;31(2-3):70-6.
133. Messi ML, et al. Target-derived trophic effect on skeletal muscle innervation in senescent mice. The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience 2003;23(4):1351-9.
134. Iannuzzi-Sucich M, et al. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 2002;57(12):M772-7.
135. Yang SX, et al. Estrogen, the Cerebrovascular System, and Dementia. Vascular Dementia: Springer; 2005. p. 99-112.
136. Cohen HJ, et al. Coagulation and activation of inflammatory pathways in the development of functional decline and mortality in the elderly. The American journal of medicine 2003;114(3):180-7.
137. Roubenoff R, et al. Cytokines, insulin-like growth factor 1, sarcopenia, and mortality in very old community-dwelling men and women: the Framingham Heart Study. The American journal of medicine 2003;115(6):429-35.
138. Lin SC, et al. Regulation of the gp80 and gp130 subunits of the IL-6 receptor by sex steroids in the murine bone marrow. The Journal of clinical investigation 1997;100(8):1980-90.
139. Ershler WB, et al. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. Annual review of medicine 2000;51:245-70.
140. An J, et al. Estradiol repression of tumor necrosis factor-alpha transcription requires estrogen receptor activation function-2 and is enhanced by coactivators. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1999;96(26):15161-6.
141. Maggio M, et al. Gonadal status and physical performance in older men. The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male 2011;14(1):42-7.
142. Morley JE, et al. Potentially predictive and manipulable blood serum correlates of aging in the healthy human male: progressive decreases in bioavailable testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and the ratio of insulin-like growth factor 1 to growth hormone. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1997;94(14):7537-42.
143. Galvao DA, et al. Exercise can prevent and even reverse adverse effects of androgen suppression treatment in men with prostate cancer. Prostate cancer and prostatic diseases 2007;10(4):340-6.
144. Labrie F, et al. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 1997;82(8):2396-402.
145. Kadi F. Cellular and molecular mechanisms responsible for the action of testosterone on human skeletal muscle. A basis for illegal performance enhancement. British journal of pharmacology 2008;154(3):522-8.
146. Chen Y, et al. Androgen regulation of satellite cell function. The Journal of endocrinology 2005;186(1):21-31.
147. Giannoulis MG, et al. The effects of growth hormone and/or testosterone in healthy elderly men: a randomized controlled trial. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2006;91(2):477-84.
148. Schroeder ET, et al. Value of measuring muscle performance to assess changes in lean mass with testosterone and growth hormone supplementation. European journal of applied physiology 2012;112(3):1123-31.
149. Boxer RS, et al. The effect of 6 months of androgen deprivation therapy on muscle and fat mass in older men with localized prostate cancer. The aging male: the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male 2005;8(3-4):207-12.
150. Mudali S, et al. Effects of testosterone on body composition of the aging male. Mech Ageing Dev 2004;125(4):297-304.
151. Pedersen BK. Edward F. Adolph distinguished lecture: muscle as an endocrine organ: IL-6 and other myokines. Journal of applied physiology 2009; 107(4):1006-14.
152. Pedersen BK, et al. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. Physiological reviews 2008;88(4):1379-406.
153. Arnold AS, et al. PGC-1alpha and myokines in the aging muscle - a mini-review. Gerontology 2011;57(1):37-43.
154. Nielsen AR, et al. The biological roles of exercise-induced cytokines: IL-6, IL-8, and IL-15. Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme 2007;32(5):833-9.
155. Pedersen BK, et al. Role of exercise-induced brain-derived neurotrophic factor production in the regulation of energy homeostasis in mammals. Experimental physiology 2009;94(12):1153-60.
156. Matthews VB, et al. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. Diabetologia 2009;52(7):1409-18.
157. Austin L, et al. Effects of leukaemia inhibitory factor and other cytokines on murine and human myoblast proliferation. Journal of the neurological sciences 1992;112(1-2):185-91.
158. Hunt LC, et al. Leukemia inhibitory factor-dependent increase in myoblast cell number is associated with phosphotidylinositol 3-kinase-mediated inhibition of apoptosis and not mitosis. Experimental cell research 2010;316(6):1002-9.
159. Benatti FB, et al. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. Nature reviews Rheumatology 2015;11(2):86-97.
160. Gangemi S, et al. Age-related modifications in circulating IL-15 levels in humans. Mediators of inflammation 2005;2005(4):245-7.
161. Roubenoff R, et al. Monocyte cytokine production in an elderly population: effect of age and inflammation. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 1998;53(1):M20-6.
162. Bales CW, et al. Sarcopenia, weight loss, and nutritional frailty in the elderly. Annual review of nutrition 2002;22:309-23.
163. Anker SD, et al. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. European heart journal 1999;20(9):683-93.
164. Garcia-Martinez C, et al. Acute treatment with tumour necrosis factor-alpha induces changes in protein metabolism in rat skeletal muscle. Molecular and cellular biochemistry 1993;125(1):11-8.
165. Cesari M, et al. Sarcopenia, obesity, and inflammation - results from the Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors study. The American journal of clinical nutrition 2005;82(2):428-34.
166. Bautmans I, et al. Circulating acute phase mediators and skeletal muscle performance in hospitalized geriatric patients. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 2005;60(3):361-7.
167. Phillips T, et al. Muscle fiber specific apoptosis and TNF-alpha signaling in sarcopenia are attenuated by life-long calorie restriction. FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology 2005;19(6):668-70.
168. Li YP, et al. NF-kappaB mediates the protein loss induced by TNF-alpha in differentiated skeletal muscle myotubes. American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology 2000;279(4):R1165-70.
169. Schaap LA, et al. Higher inflammatory marker levels in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength. The

journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 2009;64(11):1183-9.
170. Yende S, et al. Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects. Thorax 2006;61(1):10-6.
171. Cappola AR, et al. Insulin-like growth factor I and interleukin-6 contribute synergistically to disability and mortality in older women. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2003;88(5):2019-25.
172. Payette H, et al. Insulin-like growth factor-1 and interleukin 6 predict sarcopenia in very old community-living men and women: the Framingham Heart Study. J Am Geriatr Soc 2003;51(9):1237-43.
173. Petersen AM, et al. The anti-inflammatory effect of exercise. Journal of applied physiology 2005;98(4):1154-62.
174. Pickup JC, et al. Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes. Life sciences 2000;67(3):291-300.
175. Brevetti G, et al. Increased inflammatory status and higher prevalence of three-vessel coronary artery disease in patients with concomitant coronary and peripheral atherosclerosis. Thrombosis and haemostasis 2003;89(6):1058-63.
176. Cesari M, et al. Inflammatory markers and cardiovascular disease (The Health, Aging and Body Composition [Health ABC] Study). The American journal of cardiology 2003;92(5):522-8.
177. Harris TB, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. The American journal of medicine 1999; 106(5):506-12.
178. Licastro F, et al. Acute phase reactant alpha 1-antichymotrypsin is increased in cerebrospinal fluid and serum of patients with probable Alzheimer disease. Alzheimer disease and associated disorders 1995;9(2):112-8.
179. Penninx BW, et al. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the Health, Aging and Body Composition study. Biological psychiatry 2003;54(5):566-72.
180. Schaap LA, et al. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. The American journal of medicine 2006;119(6):526 e9-17.
181. Taaffe DR, et al. Cross-sectional and prospective relationships of interleukin-6 and C-reactive protein with physical performance in elderly persons: MacArthur studies of successful aging. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 2000;55(12):M709-15.
182. Harner M, et al. Association of C-reactive protein and muscle strength in the English Longitudinal Study of Ageing. Age (Dordrecht, Netherlands) 2009;31(3):171-7.
183. Kilpatrick L, et al. Alpha-1-antichymotrypsin inhibits the NADPH oxidase-enzyme complex in phorbol ester-stimulated neutrophil membranes. Journal of immunology 1992;149(9):3059-65.
184. Bilak M, et al. Alpha 1-antichymotrypsin is strongly immunolocalized at normal human and rat neuromuscular junctions. Synapse (New York, NY) 1994;16(4):280-3.
185. Alvarez-Lario B, et al. Uric acid and evolution. Rheumatology 2010;49(11):2010-5.
186. Sautin YY, et al. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. Nucleosides, nucleotides & nucleic acids 2008;27(6):608-19.
187. Hediger MA, et al. Molecular physiology of urate transport. Physiology 2005; 20:125-33.
188. Waring WS, et al. Uric acid restores endothelial function in patients with type 1 diabetes and regular smokers. Diabetes 2006;55(11):3127-32.
189. Howard C, et al. Oxidative protein damage is associated with poor grip strength among older women living in the community. Journal of applied physiology 2007; 103(1):17-20.
190. Cesari M, et al. Oxidative damage and platelet activation as new predictors of mobility disability and mortality in elders. Antioxidants & redox signaling 2006;8(3-4):609-19.
191. Feig DI, et al. Uric acid and cardiovascular risk. N Engl J Med 2008;359(17):1811-21.
192. Ruggiero C, et al. The interplay between uric acid and antioxidants in relation to physical function in older persons. J Am Geriatr Soc 2007;55(8):1206-15.
193. Macchi C, et al. Higher circulating levels of uric acid are prospectively associated with better muscle function in older persons. Mech Ageing Dev 2008;129(9):522-7.
194. Wolf FI, et al. Chemistry and biochemistry of magnesium. Molecular aspects of medicine 2003;24(1-3):3-9.
195. Dickens BF, et al. Magnesium deficiency in vitro enhances free radical-induced intracellular oxidation and cytotoxicity in endothelial cells. FEBS Lett 1992;311(3):187-91.
196. Freedman AM, et al. Erythrocytes from magnesium-deficient hamsters display an enhanced susceptibility to oxidative stress. The American journal of physiology 1992;262(6 Pt 1):C1371-5.
197. Rock E, et al. Dietary magnesium deficiency in rats enhances free radical production in skeletal muscle. The Journal of nutrition 1995;125(5):1205-10.
198. Weglicki WB, et al. Immunoregulation by neuropeptides in magnesium deficiency: ex vivo effect of enhanced substance P production on circulating T lymphocytes from magnesium-deficient mice. Magnesium research : official organ of the International Society for the Development of Research on Magnesium 1996;9(1):3-11.
199. Kramer JH, et al. Dietary magnesium intake influences circulating pro-inflammatory neuropeptide levels and loss of myocardial tolerance to postischemic stress. Experimental biology and medicine (Maywood, NJ) 2003;228(6):665-73.
200. Ford ES, et al. Dietary magnesium intake in a national sample of US adults. The Journal of nutrition 2003;133(9):2879-82.
201. Berner YN, et al. Dietary intake analysis in institutionalized elderly: a focus on nutrient density. J Nutr Health Aging 2002;6(4):237-42.
202. Brilla LR, et al. Effect of magnesium supplementation on strength training in humans. Journal of the American College of Nutrition 1992;11(3):326-9.
203. Brilla LR, et al. Effect of magnesium supplementation on exercise time to exhaustion. Med Exerc Nutr Health 1995;4:230-3.
204. Dominguez LJ, et al. Magnesium and muscle performance in older persons: the InCHIANTI study. The American journal of clinical nutrition 2006;84(2):419-26.
205. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. The American journal of clinical nutrition 2004;80(6 Suppl):1689S-96S.
206. Schott GD, et al. Muscle weakness in osteomalacia. Lancet 1976;1(7960):626-9.
207. Boland R. Role of vitamin D in skeletal muscle function. Endocrine reviews 1986;7(4):434-48.
208. Allain TJ, et al. Hypovitaminosis D in older adults. Gerontology 2003;49(5):273-8.
209. Bischoff-Ferrari HA, et al. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research 2004;19(2):265-9.
210. Visser M, et al. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2003;88(12):5766-72.
211. Bischoff-Ferrari HA, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. The American journal of clinical nutrition 2004;80(3):752-8.
212. Snijder MB, et al. Vitamin D status in relation to one-year risk of recurrent falling in older men and women. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2006;91(8):2980-5.
213. Girgis CM, et al. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. Endocrine reviews 2013;34(1):33-83.
214. Murray TM, et al. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl- terminal ligands. Endocrine reviews 2005;26(1):78-113.
215. Pullman TN, et al. Direct renal action of a purified parathyroid extract. Endocrinology 1960;67:570-82.
216. Bingham PJ, et al. The effect of parathyroid extract on cellular activity and plasma calcium levels in vivo. The Journal of endocrinology 1969;45(3):387-400.
217. Talmage RV, et al. Progressive changes in renal phosphate and calcium excretion in rats following parathyroidectomy or parathyroid administration. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine (New York, NY) 1954;87(2):263-7.
218. Fraser DR, et al. Regulation of 25-hydroxycholecalciferol-1-hydroxylase activity in kidney by parathyroid hormone. Nature: New biology 1973;241(110):163-6.
219. Prince RL, et al. The effects of menopause and age on calcitropic hormones: a cross-sectional study of 655 healthy women aged 35 to 90. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research 1995;10(6):835-42.
220. Souberbielle JC, et al. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2001;86(7):3086-90.
221. Kristoffersson A, et al. Muscle strength is improved after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. The British journal of surgery 1992; 79(2):165-8.
222. Patten BM, et al. Neuromuscular disease in primary hyperparathyroidism. Annals of internal medicine 1974;80(2):182-93.
223. Stein MS, et al. Falls relate to vitamin D and parathyroid hormone in an Australian nursing home and hostel. J Am Geriatr Soc 1999;47(10):1195-201.
224. Dhesi JK, et al. Neuromuscular and psychomotor function in elderly subjects who fall and the relationship with vitamin D status. Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research 2002;17(5):891-7.
225. Verreault R, et al. Low serum vitamin d does not predict new disability or loss of muscle strength in older women. J Am Geriatr Soc 2002;50(5):912-7.
226. Jacques PF, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and its determinants in an elderly population sample. The American journal of clinical nutrition 1997;66(4):929-36.
227. Abbasi AA, et al. Predictors of lean body mass and total adipose mass in community-dwelling elderly men and women. The American journal of the medical sciences 1998;315(3):188-93.

228. Garber AJ. Effects of parathyroid hormone on skeletal muscle protein and amino acid metabolism in the rat. The Journal of clinical investigation 1983;71(6):1806-21.
229. Begum N, et al. Calcium-induced inhibition of phosphoserine phosphatase in insulin target cells is mediated by the phosphorylation and activation of inhibitor 1. The Journal of biological chemistry 1992;267(9):5959-63.
230. McCarty MF. Vitamin D status and muscle strength. The American journal of clinical nutrition 2002;76(6):1454-5; author reply 5-6.
231. Mitnick MA, et al. Parathyroid hormone induces hepatic production of bioactive interleukin-6 and its soluble receptor. American journal of physiology Endocrinology and metabolism 2001;280(3):E405-12.
232. Rothschild MA, et al. Serum albumin. Hepatology 1988;8(2):385-401.
233. Salive ME, et al. Serum albumin in older persons: relationship with age and health status. Journal of clinical epidemiology 1992;45(3):213-21.
234. Baumgartner RN, et al. Cross-sectional age differences in body composition in persons 60+ years of age. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 1995;50(6):M307-16.
235. Loban A, et al. Iron-binding antioxidant potential of plasma albumin. Clinical science (London, England : 1979) 1997;93(5):445-51.
236. Cantin AM, et al. Albumin-mediated regulation of cellular glutathione and nuclear factor kappa B activation. American journal of respiratory and critical care medicine 2000;162(4 Pt 1):1539-46.
237. Hamrahian AH, et al. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. N Engl J Med 2004;350(16):1629-38.
238. Jones DT, et al. Albumin activates the AKT signaling pathway and protects B-chronic lymphocytic leukemia cells from chlorambucil- and radiation-induced apoptosis. Blood 2003;101(8):3174-80.
239. Glass DJ. Signalling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy. Nature cell biology 2003;5(2):87-90.
240. Weijenberg MP, et al. Serum albumin, coronary heart disease risk, and mortality in an elderly cohort. Epidemiology (Cambridge, Mass) 1997;8(1):87-92.
241. Baumgartner RN, et al. Serum albumin is associated with skeletal muscle in elderly men and women. The American journal of clinical nutrition 1996;64(4):552-8.
242. Schalk BW, et al. Serum albumin and muscle strength: a longitudinal study in older men and women. J Am Geriatr Soc 2005;53(8):1331-8.
243. Visser M, et al. Lower serum albumin concentration and change in muscle mass: the Health, Aging and Body Composition Study. The American journal of clinical nutrition 2005;82(3):531-7.
244. Holvoet P, et al. Association of high coronary heart disease risk status with circulating oxidized LDL in the well-functioning elderly: findings from the Health, Aging, and Body Composition study. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 2003;23(8):1444-8.
245. Liu ML, et al. Circulating oxidized low-density lipoprotein and its association with carotid intima-media thickness in asymptomatic members of familial combined hyperlipidemia families. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 2004;24(8):1492-7.
246. Rosenson RS. Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. Atherosclerosis 2004;173(1):1-12.
247. Cesari M, et al. Lipoprotein peroxidation and mobility limitation: results from the Health, Aging, and Body Composition Study. Archives of internal medicine 2005;165(18):2148-54.
248. Moore KP, et al. Formation of F2-isoprostanes during oxidation of human low-density lipoprotein and plasma by peroxynitrite. Circulation research 1995;77(2):335-41.
249. Dalle-Donne I, et al. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry 2003;329(1-2):23-38.
250. Stadtman ER. Protein oxidation and aging. Free radical research 2006; 40(12):1250-8.
251. Mutlu-Turkoglu U, et al. Age-related increases in plasma malondialdehyde and protein carbonyl levels and lymphocyte DNA damage in elderly subjects. Clinical biochemistry 2003;36(5):397-400.
252. Semba RD FL, Sun K, Walston J, Varadhan R, Guralnik JM, Fried LP. Oxidative stress and severe walking disability among older women. The American journal of medicine 2007;120(12):1084-9.
253. Ahmed N. Advanced glycation endproducts - role in pathology of diabetic complications. Diabetes research and clinical practice 2005;67(1):3-21.
254. Lorenzi M. The polyol pathway as a mechanism for diabetic retinopathy: attractive, elusive, and resilient. Experimental diabetes research 2007;2007:61038.
255. Basta G, et al. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. Cardiovascular research 2004;63(4):582-92.
256. Lukic IK, et al. The RAGE pathway: activation and perpetuation in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Annals of the New York Academy of Sciences 2008;1126:76-80.
257. Wautier MP, et al. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. American journal of physiology Endocrinology and metabolism 2001;280(5):E685-94.
258. Haus JM, et al. Collagen, cross-linking, and advanced glycation end products in aging human skeletal muscle. Journal of applied physiology 2007;103(6):2068-76.
259. Dalal M, et al. Elevated serum advanced glycation end products and poor grip strength in older community-dwelling women. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 2009;64(1):132-7.
260. Sun K, et al. Elevated Serum Carboxymethyl-Lysine, an Advanced Glycation End Product, Predicts Severe Walking Disability in Older Women: The Women's Health and Aging Study I. Journal of aging research 2012;2012:586385.
261. Semba RD BS, Sun K, Guralnik JM, Ferrucci L. Relationship of an advanced glycation end product, plasma carboxymethyl-lysine, with slow walking speed in older adults: the InCHIANTI study. Eur J Appl Physiol 2010;108(1):191-5.
262. Trachootham D, et al. Redox regulation of cell survival. Antioxidants & redox signaling 2008;10(8):1343-74.
263. Berger MM. Can oxidative damage be treated nutritionally? Clin Nutr 2005; 24(2):172-83.
264. Block G, et al. Factors associated with oxidative stress in human populations. American journal of epidemiology 2002;156(3):274-85.
265. Fusco D, et al. Effects of antioxidant supplementation on the aging process. Clinical interventions in aging 2007;2(3):377-87.
266. Carr AC, et al. Human skeletal muscle ascorbate is highly responsive to changes in vitamin C intake and plasma concentrations. The American journal of clinical nutrition 2013;97(4):800-7.
267. Martin H, et al. Does diet influence physical performance in community-dwelling older people? Findings from the Hertfordshire Cohort Study. Age Ageing 2011;40(2):181-6.
268. Scott D, et al. Associations between dietary nutrient intake and muscle mass and strength in community-dwelling older adults: the Tasmanian Older Adult Cohort Study. J Am Geriatr Soc 2010;58(11):2129-34.
269. Cesari M, et al. Antioxidants and physical performance in elderly persons: the Invecchiare in Chianti (InCHIANTI) study. The American journal of clinical nutrition 2004;79(2):289-94.
270. Sen CK, et al. Tocotrienols: Vitamin E beyond tocopherols. Life sciences 2006;78(18):2088-98.
271. Rafique R, et al. Mitochondrial respiratory chain dysfunction in ageing; influence of vitamin E deficiency. Free radical research 2004;38(2):157-65.
272. Meydani M, et al. Protective effect of vitamin E on exercise-induced oxidative damage in young and older adults. The American journal of physiology 1993;264(5 Pt 2):R992-8.
273. Sacheck JM, et al. Effect of vitamin E and eccentric exercise on selected biomarkers of oxidative stress in young and elderly men. Free radical biology & medicine 2003;34(12):1575-88.
274. Beaton LJ, et al. Contraction-induced muscle damage is unaffected by vitamin E supplementation. Medicine and science in sports and exercise 2002;34(5):798-805.
275. Theodorou AA, et al. No effect of antioxidant supplementation on muscle performance and blood redox status adaptations to eccentric training. The American journal of clinical nutrition 2011;93(6):1373-83.
276. Semba RD, et al. Carotenoids as protection against sarcopenia in older adults. Archives of biochemistry and biophysics 2007;458(2):141-5.
277. Walston J, et al. Serum antioxidants, inflammation, and total mortality in older women. American journal of epidemiology 2006;163(1):18-26.
278. Semba RD, et al. Carotenoid and vitamin E status are associated with indicators of sarcopenia among older women living in the community. Aging clinical and experimental research 2003;15(6):482-7.
279. Semba RD, et al. Low serum carotenoids and development of severe walking disability among older women living in the community: the women's health and aging study I. Age Ageing 2007;36(1):62-7.
280. Lauretani F, et al. Low plasma carotenoids and skeletal muscle strength decline over 6 years. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 2008;63(4):376-83.
281. Lindquist S, et al. The heat-shock proteins. Annual review of genetics 1988; 22:631-77.
282. Fleshner M, et al. Can exercise stress facilitate innate immunity? A functional role for stress-induced extracellular Hsp72. Exercise immunology review 2003;9:6-24.
283. Wright BH, et al. Elevated levels of circulating heat shock protein 70 (Hsp70) in peripheral and renal vascular disease. Heart and vessels 2000;15(1):18-22.
284. Birtas-Atesoglu E, et al. Serum levels of free heat shock protein 70 and anti-HSP70 are elevated in Behcet's disease. Clinical and experimental rheumatology 2008;26(4 Suppl 50):S96-8.
285. Kocsis J, et al. Elevated levels of antibodies against 70 kDa heat shock proteins in the sera of patients with HIV infection. Journal of medical virology 2003; 71(4):480-2.
286. Abe M, et al. Plasma levels of heat shock protein 70 in patients with prostate

cancer: a potential biomarker for prostate cancer. Clinical prostate cancer 2004;3(1):49-53.
287. Pockley AG, et al. Serum heat shock protein 70 levels predict the development of atherosclerosis in subjects with established hypertension. Hypertension 2003;42(3):235-8.
288. Pereira DB, et al. Life stress, negative mood states, and antibodies to heat shock protein 70 in endometrial cancer. Brain, behavior, and immunity 2010;24(2):210-4.
289. Rea IM, et al. Serum heat shock protein and anti-heat shock protein antibody levels in aging. Experimental gerontology 2001;36(2):341-52.
290. Calderwood SK. Protein quality control and heat shock gene expression in the nervous system. Heat Shock Proteins and the Brain: Implications for Neurodegenerative Diseases and Neuroprotection: Springer; 2008. p. 349-64.
291. Johnson AD, et al. Exogenous HSP70 becomes cell associated, but not internalized, by stressed arterial smooth muscle cells. In vitro cellular & developmental biology Animal 1993;29A(10):807-12.
292. Robinson MB, et al. Extracellular heat shock protein 70: a critical component for motoneuron survival. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 2005;25(42):9735-45.
293. Ogawa K, et al. Plasma heat shock protein 72 as a biomarker of sarcopenia in elderly people. Cell stress & chaperones 2012;17(3):349-59.
294. Lin S, et al. The role of nerve- versus muscle-derived factors in mammalian neuromuscular junction formation. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 2008;28(13):3333-40.
295. Wu H, et al. To build a synapse: signaling pathways in neuromuscular junction assembly. Development (Cambridge, England) 2010;137(7):1017-33.
296. Stephan A, et al. Neurotrypsin cleaves agrin locally at the synapse. FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology 2008;22(6):1861-73.
297. Butikofer L, et al. Destabilization of the neuromuscular junction by proteolytic cleavage of agrin results in precocious sarcopenia. FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology 2011;25(12):4378-93.
298. Drey M, et al. C-terminal Agrin Fragment as a potential marker for sarcopenia caused by degeneration of the neuromuscular junction. Experimental gerontology 2013;48(1):76-80.
299. Hettwer S, et al. Elevated levels of a C-terminal agrin fragment identifies a new subset of sarcopenia patients. Experimental gerontology 2013;48(1):69-75.
300. Prockop DJ, et al. The biosynthesis of collagen and its disorders (first of two parts). N Engl J Med 1979;301(1):13-23.
301. Nelson AE, et al. Influence of demographic factors and sport type on growth hormone-responsive markers in elite athletes. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2006;91(11):4424-32.
302. Danne T, et al. Relationship of procollagen type III propeptide-related antigens in serum to somatic growth in healthy children and patients with growth disorders. The Journal of pediatrics 1989;114(2):257-60.
303. Biolo A, et al. Serum procollagen type III is associated with elevated right-sided filling pressures in stable outpatients with congestive heart failure. Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals 2009;14(6):438-42.
304. Diez J, et al. Increased serum concentrations of procollagen peptides in essential hypertension. Relation to cardiac alterations. Circulation 1995;91(5):1450-6.
305. Jensen LT, et al. Serum aminoterminal type III procollagen peptide reflects repair after acute myocardial infarction. Circulation 1990;81(1):52-7.
306. Khan S, et al. Use of amino terminal type III procollagen peptide (P3NP) assay in methotrexate therapy for psoriasis. Postgraduate medical journal 2006; 82(967):353-4.
307. Bhasin S, et al. N-terminal propeptide of type III procollagen as a biomarker of anabolic response to recombinant human GH and testosterone. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2009;94(11):4224-33.
308. Chen F, et al. Evaluation of early biomarkers of muscle anabolic response to testosterone. Journal of cachexia, sarcopenia and muscle 2011;2(1):45-56.
309. Berry SD, et al. Procollagen type III N-terminal peptide (P3NP) and lean mass: a cross-sectional study. The Journal of frailty & aging 2013;2(3):129-34.
310. Kojima M, et al. Ghrelin: structure and function. Physiological reviews 2005;85(2):495-522.
311. Porporato PE, et al. Acylated and unacylated ghrelin impair skeletal muscle atrophy in mice. The Journal of clinical investigation 2013;123(2):611-22.
312. Dixit VD, et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. The Journal of clinical investigation 2004;114(1):57-66.
313. Waseem T, et al. Exogenous ghrelin modulates release of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in LPS-stimulated macrophages through distinct signaling pathways. Surgery 2008;143(3):334-42.
314. Li WG, et al. Ghrelin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB activation in human endothelial cells. Circulation 2004;109(18):2221-6.
315. Sugiyama M, et al. Ghrelin improves body weight loss and skeletal muscle catabolism associated with angiotensin II-induced cachexia in mice. Regulatory peptides 2012;178(1-3):21-8.
316. Filigheddu N, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin promote differentiation and fusion of C2C12 skeletal muscle cells. Molecular biology of the cell 2007;18(3):986-94.
317. Nagaya N, et al. Treatment of cachexia with ghrelin in patients with COPD. Chest 2005;128(3):1187-93.
318. White HK, et al. Effects of an oral growth hormone secretagogue in older adults. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2009;94(4):1198-206.
319. Adunsky A, et al. MK-0677 (ibutamoren mesylate) for the treatment of patients recovering from hip fracture: a multicenter, randomized, placebo-controlled phase IIb study. Archives of gerontology and geriatrics 2011;53(2):183-9.
320. Temel J, et al. Efficacy and safety results from a phase II study of anamorelin HCl, a ghrelin receptor agonist. NSCLC patients J Cachexia Sarcopenia Muscle 2013;4:295-343.
321. Lee SJ. Regulation of muscle mass by myostatin. Annual review of cell and developmental biology 2004;20:61-86.
322. Matsakas A, et al. Effect of swimming on myostatin expression in white and red gastrocnemius muscle and in cardiac muscle of rats. Experimental physiology 2006;91(6):983-94.
323. Sharma M, et al. Myostatin, a transforming growth factor-beta superfamily member, is expressed in heart muscle and is upregulated in cardiomyocytes after infarct. Journal of cellular physiology 1999;180(1):1-9.
324. Allen DL, et al. Myostatin, activin receptor IIb, and follistatin-like-3 gene expression are altered in adipose tissue and skeletal muscle of obese mice. American journal of physiology Endocrinology and metabolism 2008;294(5):E918-27.
325. Gustafsson T, et al. Effects of 3 days unloading on molecular regulators of muscle size in humans. Journal of applied physiology 2010;109(3):721-7.
326. Kim JS, et al. Impact of resistance loading on myostatin expression and cell cycle regulation in young and older men and women. American journal of physiology Endocrinology and metabolism 2005;288(6):E1110-9.
327. Zimmers TA, et al. Induction of cachexia in mice by systemically administered myostatin. Science (New York, NY) 2002;296(5572):1486-8.
328. Yang W, et al. Myostatin induces cyclin D1 degradation to cause cell cycle arrest through a phosphatidylinositol 3-kinase/AKT/GSK-3 beta pathway and is antagonized by insulin-like growth factor 1. The Journal of biological chemistry 2007;282(6):3799-808.
329. Sartori R, et al. Smad2 and 3 transcription factors control muscle mass in adulthood. American journal of physiology Cell physiology 2009;296(6):C1248-57.
330. Trendelenburg AU, et al. Myostatin reduces Akt/TORC1/p70S6K signaling, inhibiting myoblast differentiation and myotube size. American journal of physiology Cell physiology 2009;296(6):C1258-70.
331. Schuelke M, et al. Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. N Engl J Med 2004;350(26):2682-8.
332. Breitbart A, et al. Myostatin from the heart: local and systemic actions in cardiac failure and muscle wasting. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2011; 300(6):H1973-82.
333. Haddad F, et al. Aging-sensitive cellular and molecular mechanisms associated with skeletal muscle hypertrophy. Journal of applied physiology 2006; 100(4):1188-203.
334. Carlson ME, et al. Imbalance between pSmad3 and Notch induces CDK inhibitors in old muscle stem cells. Nature 2008;454(7203):528-32.
335. Yarasheski KE, et al. Serum myostatin-immunoreactive protein is increased in 60-92 year old women and men with muscle wasting. J Nutr Health Aging 2002; 6(5):343-8.
336. Welle S, et al. Gene expression profile of aging in human muscle. Physiological genomics 2003;14(2):149-59.
337. Ratkevicius A, et al. Serum concentrations of myostatin and myostatin-interacting proteins do not differ between young and sarcopenic elderly men. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 2011;66(6):620-6.
338. Leger B, et al. Human sarcopenia reveals an increase in SOCS-3 and myostatin and a reduced efficiency of Akt phosphorylation. Rejuvenation Res 2008; 11(1):163-75B.
339. White TA, et al. Myostatin and sarcopenia: opportunities and challenges - a mini-review. Gerontology 2014;60(4):289-93.
340. Kuro-o M, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. Nature 1997;390(6655):45-51.
341. Martin A, et al. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. Physiological reviews 2012;92(1):131-55.
342. Imura A, et al. alpha-Klotho as a regulator of calcium homeostasis. Science (New York, NY) 2007;316(5831):1615-8.
343. Urakawa I, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for

FGF23. Nature 2006;444(7120):770-4.
344. Saito Y, et al. In vivo klotho gene delivery protects against endothelial dysfunction in multiple risk factor syndrome. Biochemical and biophysical research communications 2000;276(2):767-72.
345. Chang Q, et al. The beta-glucuronidase klotho hydrolyzes and activates the TRPV5 channel. Science (New York, NY) 2005;310(5747):490-3.
346. Kurosu H, et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. Science (New York, NY) 2005;309(5742):1829-33.
347. Doi S, et al. Klotho inhibits transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) signaling and suppresses renal fibrosis and cancer metastasis in mice. The Journal of biological chemistry 2011;286(10):8655-65.
348. Yamazaki Y, et al. Establishment of sandwich ELISA for soluble alpha-Klotho measurement: Age-dependent change of soluble alpha-Klotho levels in healthy subjects. Biochemical and biophysical research communications 2010; 398(3):513-8.
349. Semba RD, et al. Plasma klotho and mortality risk in older community-dwelling adults. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 2011;66(7):794-800.
350. Crasto CL, et al. Relationship of low-circulating "anti-aging" klotho hormone with disability in activities of daily living among older community-dwelling adults. Rejuvenation Res 2012;15(3):295-301.
351. Semba RD, et al. Relationship of low plasma klotho with poor grip strength in older community-dwelling adults: the InCHIANTI study. European journal of applied physiology 2012;112(4):1215-20.
352. Admin. 6 winning strategies to preserve long term muscle health Bones and muscle health2014. Available from: http://www.borecole.co.uk/6-winning-strategies-to-preserve-long-term-muscle-health/.
353. Robinson MM, et al. Long-term synthesis rates of skeletal muscle DNA and protein are higher during aerobic training in older humans than in sedentary young subjects but are not altered by protein supplementation. FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology 2011;25(9):3240-9.
354. Pasini E, et al. Effects of treadmill exercise and training frequency on anabolic signaling pathways in the skeletal muscle of aged rats. Experimental gerontology 2012;47(1):23-8.
355. Timmerman KL, et al. A moderate acute increase in physical activity enhances nutritive flow and the muscle protein anabolic response to mixed nutrient intake in older adults. The American journal of clinical nutrition 2012;95(6):1403-12.
356. Manglone KK, et al. Cochrane review: Improving physical function and performance with progressive resistance strength training in older adults. Physical therapy 2010;90(12):1711-5.
357. Fry CS, et al. Aging impairs contraction-induced human skeletal muscle mTORC1 signaling and protein synthesis. Skeletal muscle 2011;1(1):11.
358. Frontera WR, et al. Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function. Journal of applied physiology 1988;64(3):1038-44.
359. Taaffe DR, et al. Once-weekly resistance exercise improves muscle strength and neuromuscular performance in older adults. J Am Geriatr Soc 1999; 47(10):1208-14.
360. Nelson ME, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. Circulation 2007;116(9):1094-105.
361. Mayer F, et al. The intensity and effects of strength training in the elderly. Deutsches Arzteblatt international 2011;108(21):359-64.
362. Kemmler W, et al. Alternative Exercise Technologies to Fight against Sarcopenia at Old Age: A Series of Studies and Review. Journal of aging research 2012; 2012:109013.
363. Abercromby AF, et al. Variation in neuromuscular responses during acute whole-body vibration exercise. Medicine and science in sports and exercise 2007; 39(9):1642-50.
364. Cochrane DJ. Vibration exercise: the potential benefits. International journal of sports medicine 2011;32(2):75-99.
365. Robinson S, et al. Nutrition and sarcopenia: a review of the evidence and implications for preventive strategies. Journal of aging research 2012;2012:510801.
366. Anthony JC, et al. Orally administered leucine enhances protein synthesis in skeletal muscle of diabetic rats in the absence of increases in 4E-BP1 or S6K1 phosphorylation. Diabetes 2002;51(4):928-36.
367. Dickinson JM, et al. Mammalian target of rapamycin complex 1 activation is required for the stimulation of human skeletal muscle protein synthesis by essential amino acids. The Journal of nutrition 2011;141(5):856-62.
368. Paddon-Jones D, et al. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2009;12(1):86-90.
369. Milne AC, et al. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. The Cochrane database of systematic reviews 2005;(2):CD003288.
370. Jakeman P, et al. Effect of antioxidant vitamin supplementation on muscle function after eccentric exercise. European journal of applied physiology and occupational physiology 1993;67(5):426-30.
371. Jackson JR, et al. Mediation of endogenous antioxidant enzymes and apoptotic signaling by resveratrol following muscle disuse in the gastrocnemius muscles of young and old rats. American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology 2010;299(6):R1572-81.
372. Strobel NA, et al. Antioxidant supplementation reduces skeletal muscle mitochondrial biogenesis. Medicine and science in sports and exercise 2011;43(6):1017-24.
373. Rawson ES, et al. Use of creatine in the elderly and evidence for effects on cognitive function in young and old. Amino acids 2011;40(5):1349-62.
374. Candow DG, et al. Effect of creatine supplementation during resistance training on muscle accretion in the elderly. J Nutr Health Aging 2007;11(2):185-8.
375. Brose A, et al. Creatine supplementation enhances isometric strength and body composition improvements following strength exercise training in older adults. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 2003;58(1):11-9.
376. Montero-Odasso M, et al. Vitamin D in the aging musculoskeletal system: an authentic strength preserving hormone. Molecular aspects of medicine 2005;26(3):203-19.
377. Recker R, et al. Alendronate with and without cholecalciferol for osteoporosis: results of a 15-week randomized controlled trial. Current medical research and opinion 2006;22(9):1745-55.
378. Pfeifer M, et al. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA 2009;20(2):315-22.
379. Dirks-Naylor AJ, et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle function and cellular signaling. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology 2011; 125(3-5):159-68.
380. Baumgartner RN, et al. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. Mech Ageing Dev 1999;107(2):123-36.
381. Haarbo J, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. Metabolism: clinical and experimental 1991;40(12):1323-6.
382. Sorensen MB, et al. Obesity and sarcopenia after menopause are reversed by sex hormone replacement therapy. Obesity research 2001;9(10):622-6.
383. Jacobsen DE, et al. Postmenopausal HRT and tibolone in relation to muscle strength and body composition. Maturitas 2007;58(1):7-18.
384. Szulc P, et al. Increased risk of falls and increased bone resorption in elderly men with partial androgen deficiency: the MINOS study. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2003;88(11):5240-7.
385. Bhasin S, et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. N Engl J Med 1996;335(1):1-7.
386. Parsons JK, et al. Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2005;14(9):2257-60.
387. Kenny AM, et al. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 2001;56(5):M266-72.
388. Snyder PJ, et al. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 1999;84(8):2647-53.
389. Tenover JL. Testosterone replacement therapy in older adult men. International journal of andrology 1999;22(5):300-6.
390. Clague JE, et al. Difficulties in measuring the effect of testosterone replacement therapy on muscle function in older men. International journal of andrology 1999;22(4):261-5.
391. Bhasin S, et al. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 1997;82(2):407-13.
392. Wang C, et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2000;85(8):2839-53.
393. Brodsky IG, et al. Effects of testosterone replacement on muscle mass and muscle protein synthesis in hypogonadal men--a clinical research center study. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 1996;81(10):3469-75.
394. Ottenbacher KJ, et al. Androgen treatment and muscle strength in elderly men: A meta-analysis. J Am Geriatr Soc 2006;54(11):1666-73.
395. Morales AJ, et al. The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. Clinical endocrinology

1998;49(4):421-32.
396. Percheron G, et al. Effect of 1-year oral administration of dehydroepiandrosterone to 60- to 80-year-old individuals on muscle function and cross-sectional area: a double-blind placebo-controlled trial. Archives of internal medicine 2003;163(6):720-7.
397. Bhasin S, et al. Testosterone supplementation in older men: a rational idea whose time has not yet come. Journal of andrology 2001;22(5):718-31.
398. Venken K, et al. Bone and muscle protective potential of the prostate-sparing synthetic androgen 7alpha-methyl-19-nortestosterone: evidence from the aged orchidectomized male rat model. Bone 2005;36(4):663-70.
399. Li JJ, et al. Discovery of potent and muscle selective androgen receptor modulators through scaffold modifications. Journal of medicinal chemistry 2007;50(13):3015-25.
400. Jorgensen JO, et al. Growth hormone versus placebo treatment for one year in growth hormone deficient adults: increase in exercise capacity and normalization of body composition. Clinical endocrinology 1996;45(6):681-8.
401. Borst SE. Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. Age Ageing 2004;33(6):548-55.
402. Yarasheski KE, et al. Effect of growth hormone and resistance exercise on muscle growth and strength in older men. The American journal of physiology 1995;268(2 Pt 1):E268-76.
403. Takala J, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. N Engl J Med 1999;341(11):785-92.
404. Blackman MR, et al. Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial. Jama 2002;288(18):2282-92.
405. Corpas E, et al. Growth hormone (GH)-releasing hormone-(1-29) twice daily reverses the decreased GH and insulin-like growth factor-I levels in old men. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 1992;75(2):530-5.
406. Barbieri M, et al. Chronic inflammation and the effect of IGF-I on muscle strength and power in older persons. American journal of physiology Endocrinology and metabolism 2003;284(3):E481-7.
407. Onder G, et al. Body mass index, free insulin-like growth factor I, and physical function among older adults: results from the ilSIRENTE study. American journal of physiology Endocrinology and metabolism 2006;291(4):E829-34.
408. Pollak M. Insulin-like growth factor physiology and cancer risk. European journal of cancer (Oxford, England: 1990) 2000;36(10):1224-8.
409. Boonen S, et al. Musculoskeletal effects of the recombinant human IGF-I/IGF binding protein-3 complex in osteoporotic patients with proximal femoral fracture: a double-blind, placebo-controlled pilot study. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2002;87(4):1593-9.
410. LeBrasseur NK, et al. Myostatin inhibition enhances the effects of exercise on performance and metabolic outcomes in aged mice. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 2009;64(9):940-8.
411. Morley JE. Developing novel therapeutic approaches to frailty. Current pharmaceutical design 2009;15(29):3384-95.
412. Tisdale MJ. Reversing cachexia. Cell 2010;142(4):511-2.
413. Attie KM, et al. A single ascending-dose study of muscle regulator ACE-031 in healthy volunteers. Muscle & nerve 2013;47(3):416-23.
414. Carter CS, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition intervention in elderly persons: effects on body composition and physical performance. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 2005; 60(11):1437-46.
415. Solomon AM, et al. Modifying muscle mass - the endocrine perspective. The Journal of endocrinology 2006;191(2):349-60.
416. Han Y, et al. Angiotensin II induces interleukin-6 transcription in vascular smooth muscle cells through pleiotropic activation of nuclear factor-kappa B transcription factors. Circulation research 1999;84(6):695-703.
417. Vescovo G, et al. Improved exercise tolerance after losartan and enalapril in heart failure: correlation with changes in skeletal muscle myosin heavy chain composition. Circulation 1998;98(17):1742-9.
418. Moreira AL, et al. Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation. The Journal of experimental medicine 1993;177(6):1675-80.
419. Haslett P, et al. The metabolic and immunologic effects of short-term thalidomide treatment of patients infected with the human immunodeficiency virus. AIDS research and human retroviruses 1997;13(12):1047-54.
420. Bendall MJ, et al. Factors affecting walking speed of elderly people. Age Ageing 1989;18(5):327-32.
421. Bassey EJ, et al. Leg extensor power and functional performance in very old men and women. Clinical science (London, England: 1979) 1992;82(3):321-7.
422. Alexander NB, et al. Rising from a chair: effects of age and functional ability on performance biomechanics. Journal of gerontology 1991;46(3):M91-8.
423. Whipple RH, et al. The relationship of knee and ankle weakness to falls in nursing home residents: an isokinetic study. J Am Geriatr Soc 1987;35(1):13-20.
424. Jacobson PC, et al. Bone density in women: college athletes and older athletic women. Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society 1984;2(4):328-32.
425. Kritz-Silverstein D, et al. Grip strength and bone mineral density in older women. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research 1994;9(1):45-51.
426. Toner MM, et al. Effects of body mass and morphology on thermal responses in water. Journal of applied physiology 1986;60(2):521-5.
427. Kakitsuba N, et al. Determining the rate of body heat storage by incorporating body composition. Aviation, space, and environmental medicine 1987;58(4):301-7.
428. Davy KP, et al. Total blood volume in healthy young and older men. Journal of applied physiology 1994;76(5):2059-62.
429. Katz LD, et al. Splanchnic and peripheral disposal of oral glucose in man. Diabetes 1983;32(7):675-9.
430. Andres R, et al. Aging and the disposition of glucose. Advances in experimental medicine and biology 1975;61:239-49.
431. Kohrt WM, et al. Insulin resistance in aging is related to abdominal obesity. Diabetes 1993;42(2):273-81.

10 Η δράση των αντιοστεοπορωτικών φαρμάκων στην ενδοφλοιώδη ανακατασκευή

Βασίλειος Σδράκας

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 (αποσύζευξη) 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 οστούν. Έτσι υπάρχουν περιοχές του σκελετού με κατεξοχήν σπογγώδη σύσταση, όπως τα σπονδυλικά σώματα ή οι επιφύσεις των μακρών όστων 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.

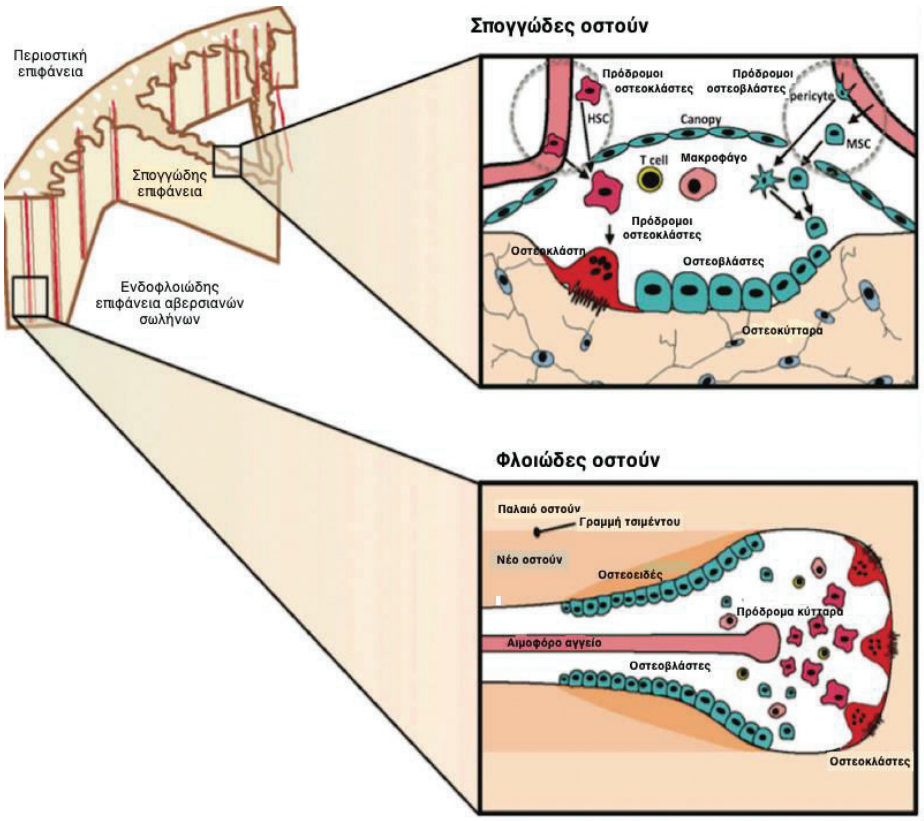
Επιβλέπων: Γ. Λυρίτης

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 οστούν 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 οστούν 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 οστούν. *(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 συνδέσεών τους και του πολύπλοκου δικτύου μικροσωληνίσκων (canalliculi) και αφετέρου συντονίζοντας την ισορροπία μεταξύ οστεοκλαστικής και οστεοβλαστικής δραστηριότητας κυρίως μέσω της παραγωγής RANKL και οστεοπροτεγερίνης.

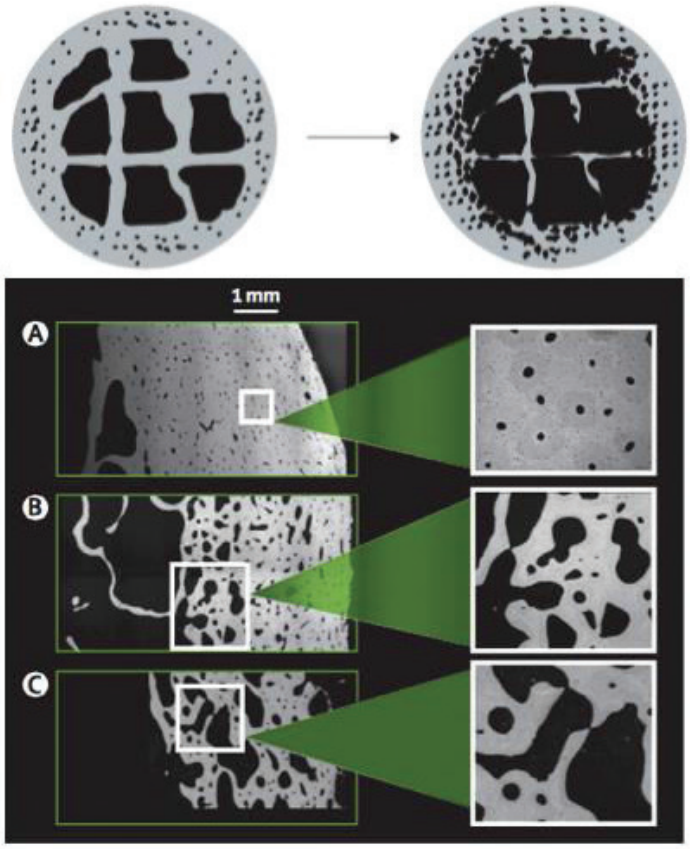
Πολλά μεταβολικά νοσήματα των οστών, όπως η μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, χαρακτηρίζονται από αυξημένο ρυθμό οστικής εναλλαγής τόσο στο σπογγώδες, όσο και στο φλοιώδες οστούν, με συνέπεια τη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ οστεοβλαστικής και οστεοκλαστικής δραστηριότητας προς όφελος της οστικής απορρόφησης, 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 οστούν 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 κατεξοχήν 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-

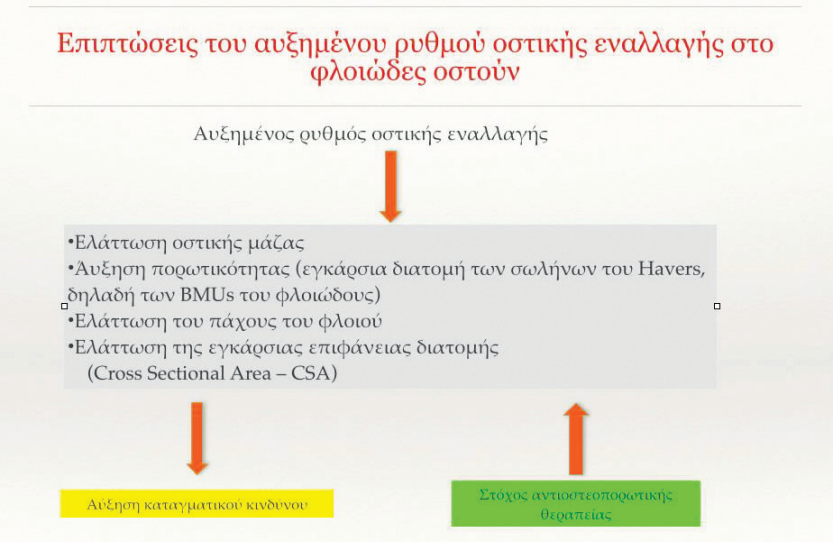


Εικ. 2. Αύξηση της πορωτικότητας της διάφυσης του μηριαίου με ταυτόχρονη σπογγοποίηση του φλοιού με την πάροδο της ηλικίας Α: Γυναίκα 29 ετών, Β: 67 ετών, C: 90 ετών. Στο άνω τμήμα της εικόνας απεικονίζεται η σταδιακή διεύρυνη του αυλού των μακρών οστών με την ηλικία. *(Τροποποιημένη από Zebaze et al., (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 οστίτιη ιστό [3] (Εικόνα 1). Η εγκάρσια διατομή των σωλήνων αυτών δίνει στο φλοιώδες οστούν 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 ενήλικο ζωή η ενδοστική απορροφηση αντισταθμίζεται από την περιοστική εναπόθεση με αποτελεσμα 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 λέπτυνση του φλοιού. Παράλληλα, λόγω της συνεχούς αύξησης της πορωτικότητας, παρατηρείται το φαινόμενο της συνένωσης των διευρυνόμενων πόρων με συνέπεια τη "σπογγοποίηση" του ενδοστικού τμήματος του φλοι-



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.

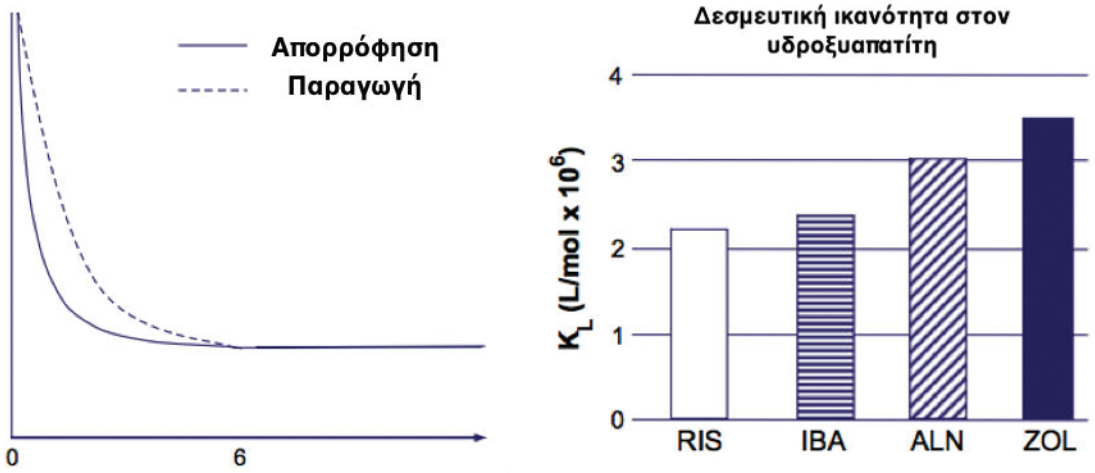
2. Αντιοστεοκλαστικά φάρμακα που επιδρούν στην οστική ανακατασκευή του φλοιώδους

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 καταστέλουν μέσω αναστολής της ATPάσης και της πρενυλίωσης των πρωτεινών 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 δραστικότητα και την αποτελεσματικότητα του καθενός από τα διφωσφονικά είναι η προσφερόμενη από το οστούν 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 οστούν.

Διάφορες μελέτες, τόσο πειραματικές, όσο και κλινικές με οστικές βιοψίες ή απεικονιστικές μεθόδους έχουν αναδείξει κατά καιρους ποικίλες επιδράσεις των διαφόρων διφωσφονικών στην οστική ανακατασκευή του φλοιώδους συσχετίζοντάς 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 Papapoulos 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-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 εξετάσθηκε 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 προσδιορίσθηκαν 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 ενδοστικής 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 ενδοστική 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

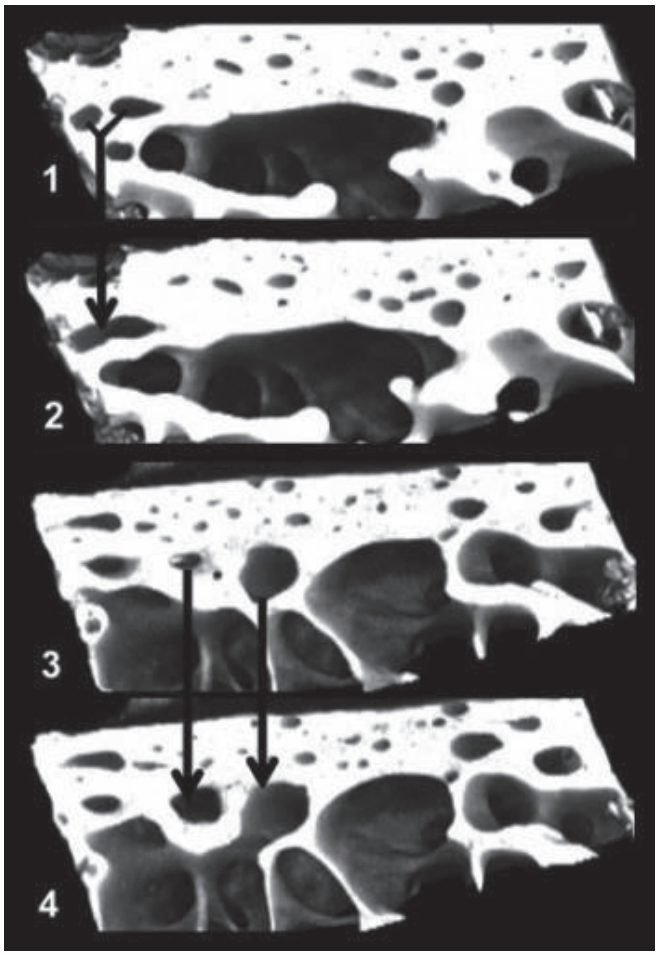
διαπιστώθηκε σημαντική ελάττωση της πορωτικότητας κατά 46% στην ομάδα της αλενδρονάτης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

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.

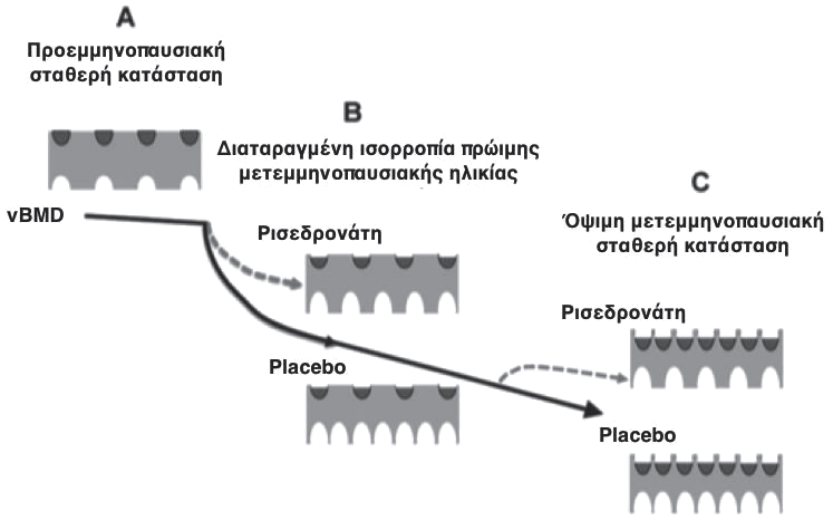
Οι Borah et al. [10] χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της 3D μCT ποσοτικοποίησαν την επίδραση 5 ετών αγωγής με Ρισεδρονάτη στην πορωτικότητα του φλοιώδους οστού σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, μελετώντας οστικές βιοψίες λαγονίου από ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη VERT NA. Όπως έχει ήδη περιγραφεί, 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 οστούν. Πολλοί από τους παραπάνω περιορισμούς που απεικονίζονται στην Εικόνα 5 αντιμετωπίζονται με τη χρήση της τρισδιάστατης απεικόνισης με 3D μCT. 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 μm) 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 έυρος πόρων από 25 έως 100 μm 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 - 400μm, όπου δύο γειτονικές κοιλότητες στο δείγμα 1 μεταπίπτουν σε μία ενιαία διευρυμένη κοιλότητα στο δείγμα 2, ενώ μία κοιλότητα στην ενδοστική 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-pPQCT) σε μια τυχαιοποιημένη 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 τυχαιοποίηση 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 φαρμακο 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 ανακατσκευής 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 νεο οστούν. 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 πρώιμής 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 ανακασκευής, 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, οσο 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 καταγμέτων 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 μέση 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

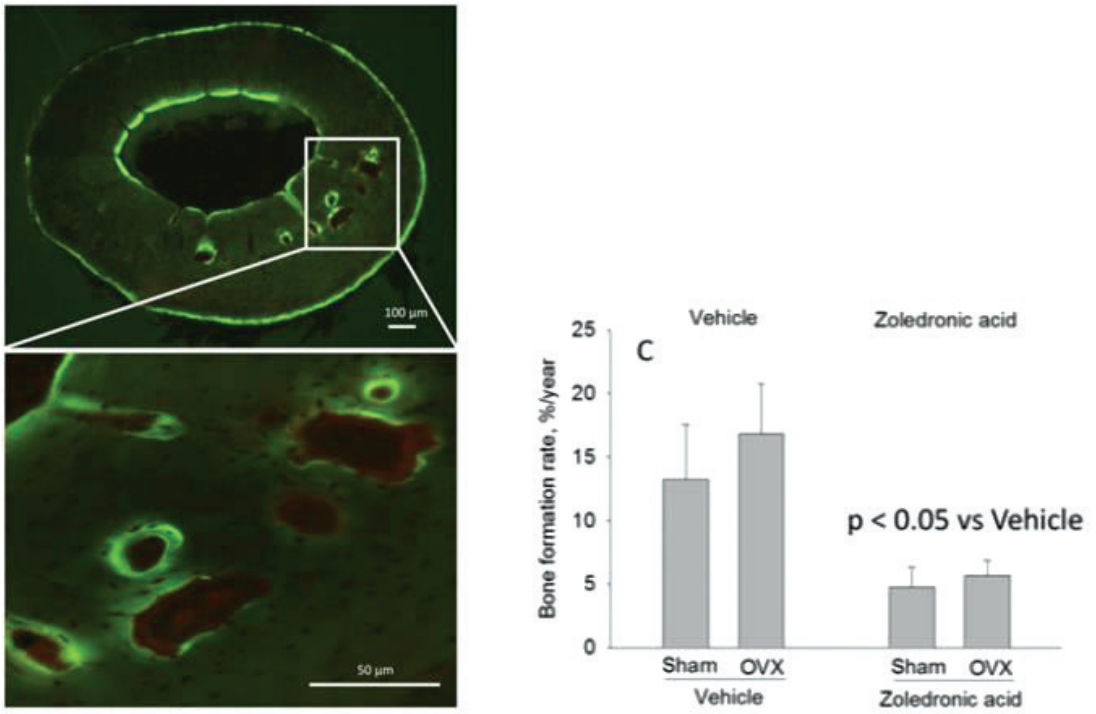
Η μελέτη HORIZON Pivotal Fracture Trial (PFT) έχει αποτελέσει τη βάση για τη διενέργεια υπομελετών για τη διερεύνηση της επίδρασης του Ζολενδρονικού οξέος στα επι μέρους διαμερίσματα του οστού, σπογγώδες και φλοιώδες με τη χρήση μεθόδων όπως η Ποσοτική Υπολογιστική Τομογραφία (QCT). Η QCT διαθέτει ένα 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 οστούν 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 οστούν στις αρχικές μετρήσεις, ανέκτησαν χαρακτηριστικά φλοιώδους με βάση τα κριτήρια της QCT κατά το πέρας της θεραπείας.
- Στο ενδοστικό διαμέρισμα (endocortical compartment) η 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 "παραπλανητικά" 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 οστούν, στη συγκεκριμένη μελέτη επιβεβαιώνονται θετικές επιπτώσης 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 ωοθεκτομηθέντες 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 πειραματόζωων 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%



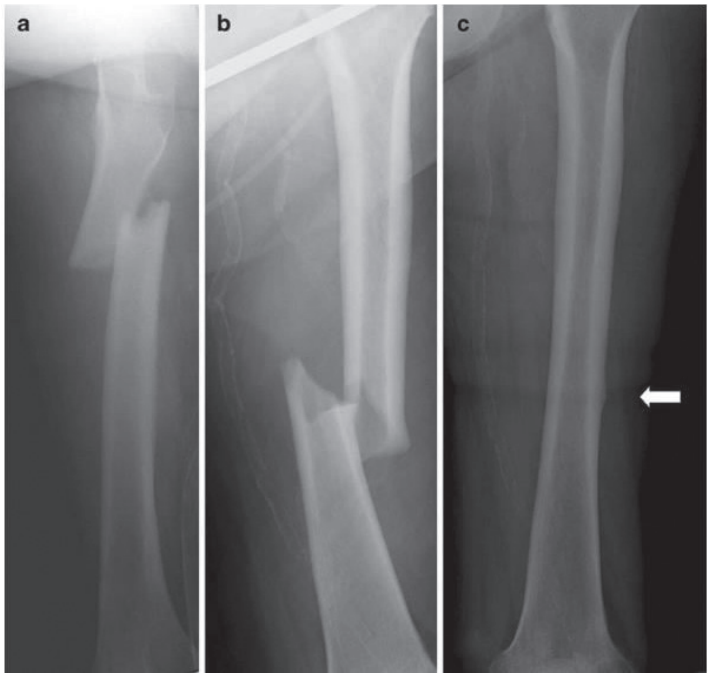
Εικ. 7. Ιστολογική εικόνα της διάφυσης του μηριαίου (A) με χαρακτηριστική εμφάνιση των οστεόνων στη μεγέθυνση (B). Στον πίνακα (C) απεικονίζεται η σημαντική καταστολή της ενδοφλοιώδους οστικής ανακατασκευής στα ζώα που έλαβαν Ζολενδρονικό οξύ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. *(Τροποποιημένη από Kubek 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' υπεροχήν 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 οστου 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:

- Αύξηση 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 οστούν γίνεται περισσότερο ψαθυρό.
- Άυξηση 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 μικρορωγμών.



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]).*

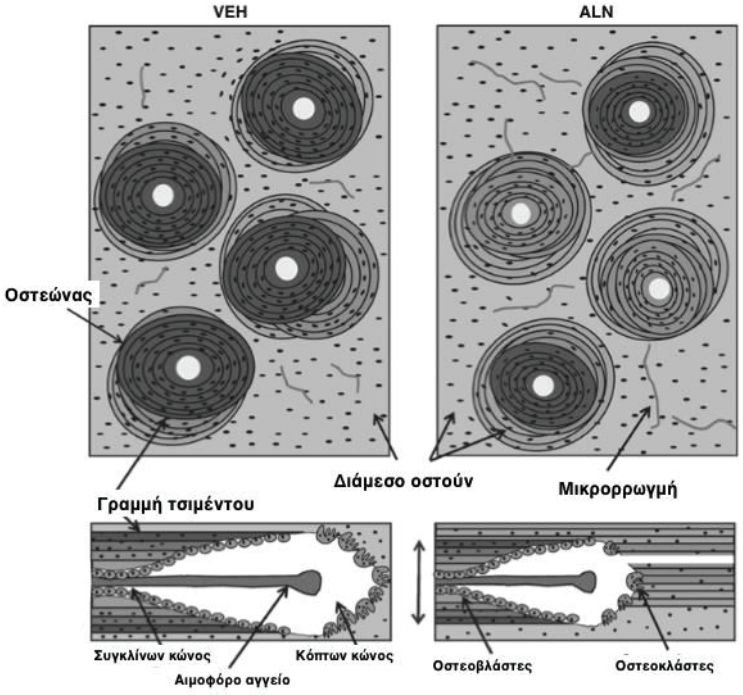
Πίν. 1. Αναθεωρημένα (2013) κριτήρια διάγνωσης των ατύπων καταγμάτων της διάφυσης του μηριαίου σύμφωνα με την Ομάδα Δράσης της ASBMR. *(Τροποποιημένο από Shane et al., (2014) [16]).*

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 ατελή κατάγματα αφορούν μόνο τον έξω φλοιό. 4. Μικρή ή απούσα συντριβή του κατάγματος. 5. Εντοπισμένη περιοστική ή υπενδοστική πάχυνση του φλοιού.
Ελάσσονα κριτήρια: 1. Γενικευμένη πάχυνση του φλοιού των διαφύσεων αμφότερων των μηριαίων 2. Προϋπάρχον βύθιο ή οξύ άλγος μηρού ή βουβωνικής χώρας. 3. Αμφοτερόπλερη παρουσία καταγμάτων (πλήρων ή ατελών). 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 μηριαιου χρησιμοποιείται ο συνδυασμός μειζόνων 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 10ης και της 11ης 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]).*

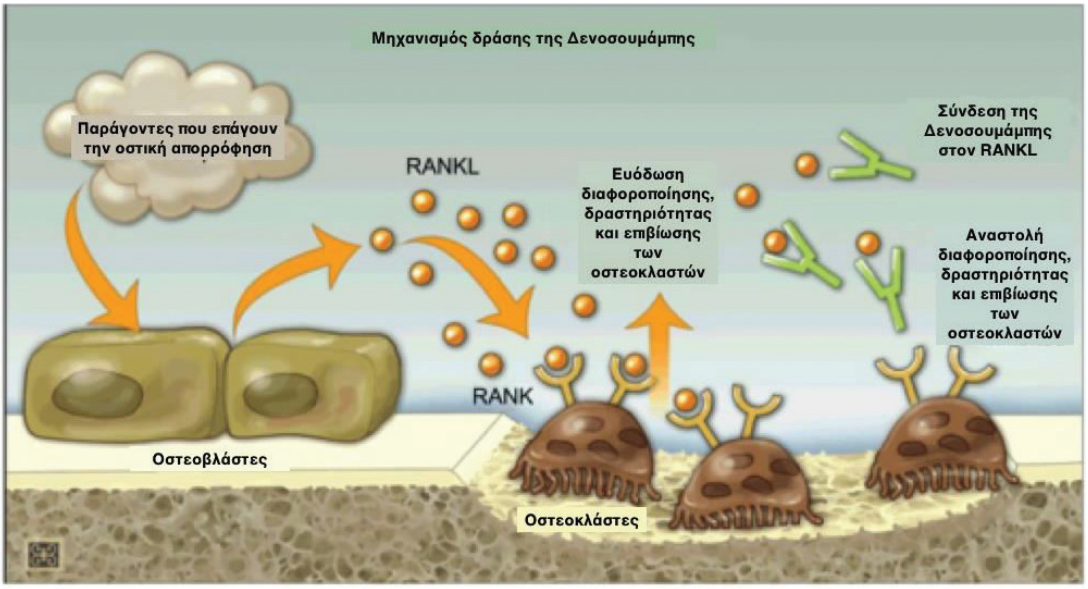
ωση του μέτρου ελαστικότητας των εξετασθέντων τεμαχίων κατά 21%, καθώς και ελάττωση του αριθμού των κυκλικών φορτίων που απαιτούνται έως την επέλευση της κόπωσης του υλικού κατά 3 φορές στην ομάδα της αλενδρονάτης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Επίσης διαπιστώθηκε ελάττωση του μεγέθους των οστεόνων (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 οστούν 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

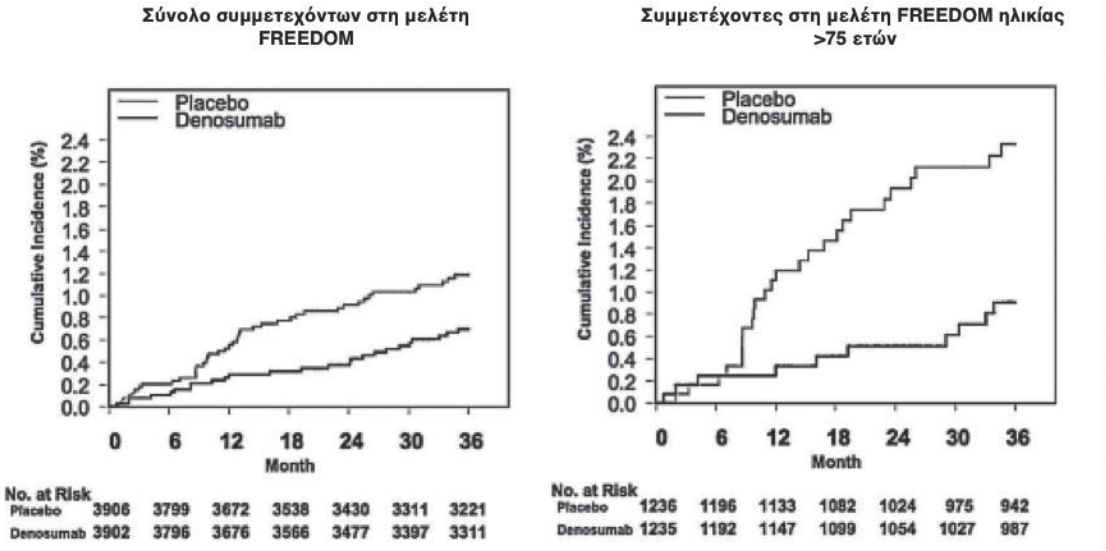
Η δενοσουμάμπη (Denosumab) είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό IgG2 αντίσωμα το οποίο συνδέεται αποκλειστικά με τον παράγοντα RANKL, εμποδίζοντας τη σύνδεσή του με τον υποδοχέα RANK των οστεοκλαστών. Η σύνδεση του RANKL ο οποίος παράγεται από τους οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα με τον RANK δίνει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

Ως 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 υποδορίως κάθε 6 μήνες, ενώ μεταβολίζεται στο ΔΕΣ χωρίς να αποβάλλεται από το ήπαρ ή τους νεφρούς.



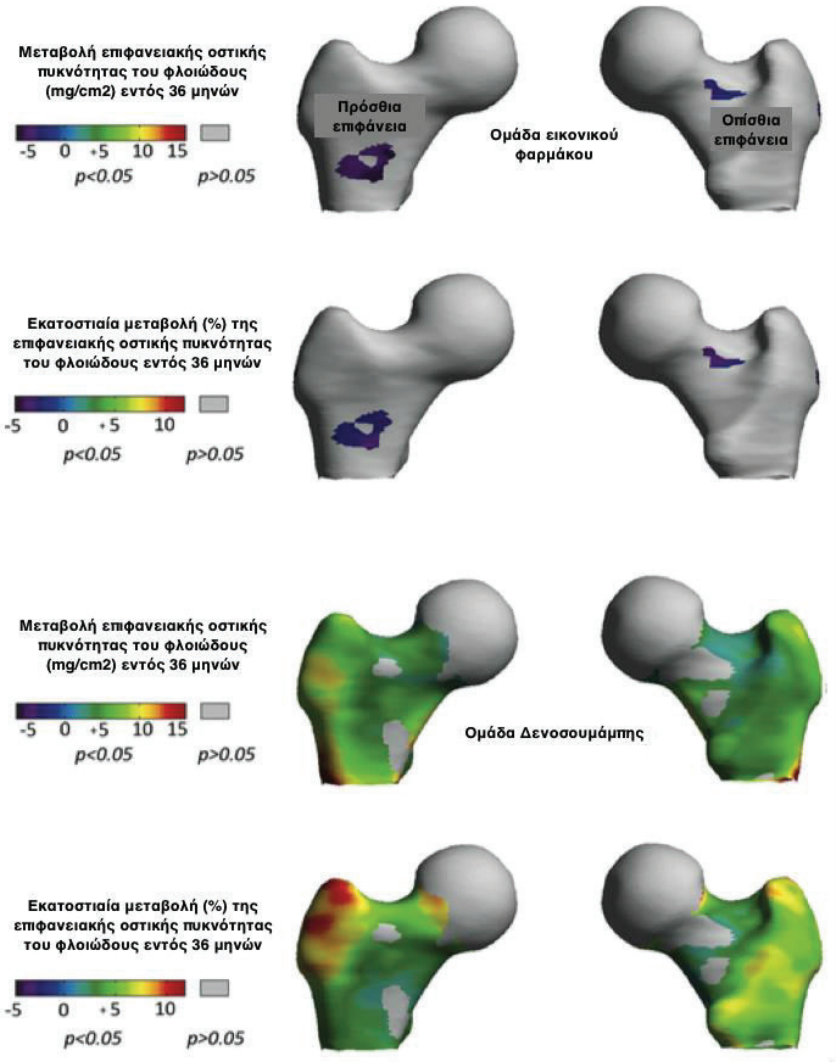
Εικ. 10. Σχηματική αναπαράσταση του μηχανισμού δράσης της δενοσουμάμπης. *(Τροποποιημένη από Paller et al., (2012) [19]).*



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 μηριαίο 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.

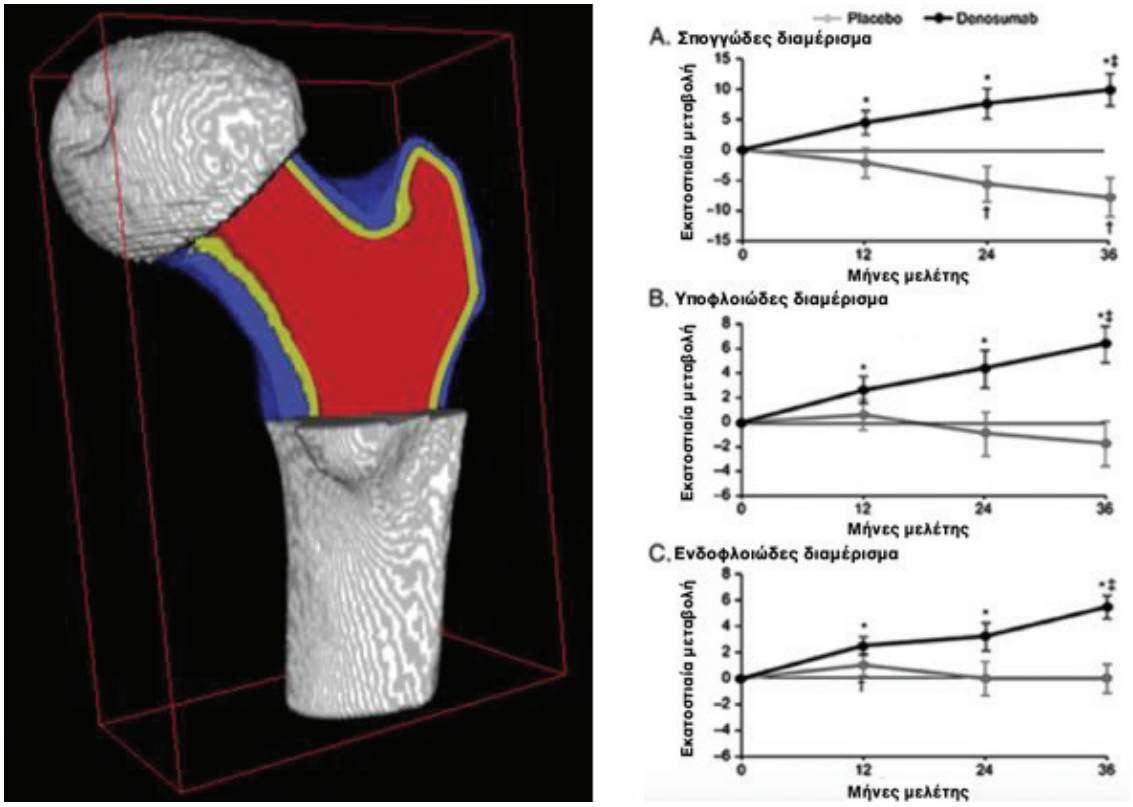


Εικ. 12. Χαρτογράφηση των μεταβολών της επιφανειακής οστικής πυκνότητας του φλοιώδους σε διάφορες περιοχές του εγγύς μηριαίου μετά τη χορήγηση Δενοσουμάμπης (κάτω) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (πάνω). *(Τροποποιημένη από Poole et al., (2015) [20]).*

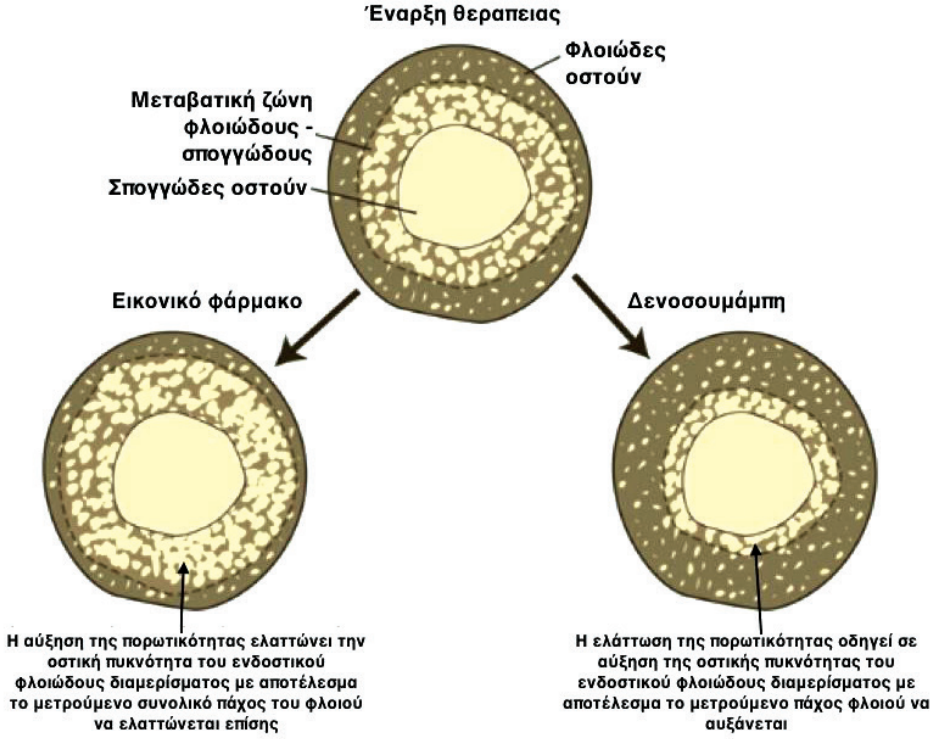
Σε άλλη επίσης υπομελέτη της FREEDOM [22] χρησιμοποιήθηκε η ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (QCT), ώστε να καταγραφούν οι μεταβολές της ογκομετρικής οστικής πυκνότητας (vBMD) και της οστικής μάζας (BMC) που προκαλούνται μετά τη χορήγηση δενοσουμάμπης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στο σπογγώδες και στο φλοιώδες τμήμα του άνω πέρατος του μηριαίου. Για την ακριβέστερη μάλιστα εκτίμηση των μεταβολών στο φλοιό, το φλοιώδες τμήμα που μελετήθηκε διαχωρίσθηκε 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 γειτνίασής της με το σπογγώδες οστούν, υφίσταται την επίδραση έντονης οστεοκλαστικής δραστηριότητας με την πάροδο της ηλικίας, γεγονός που σε συνδυασμό με τη σταδιακή διεύρυνση και συνένωση των γειτονικών 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.

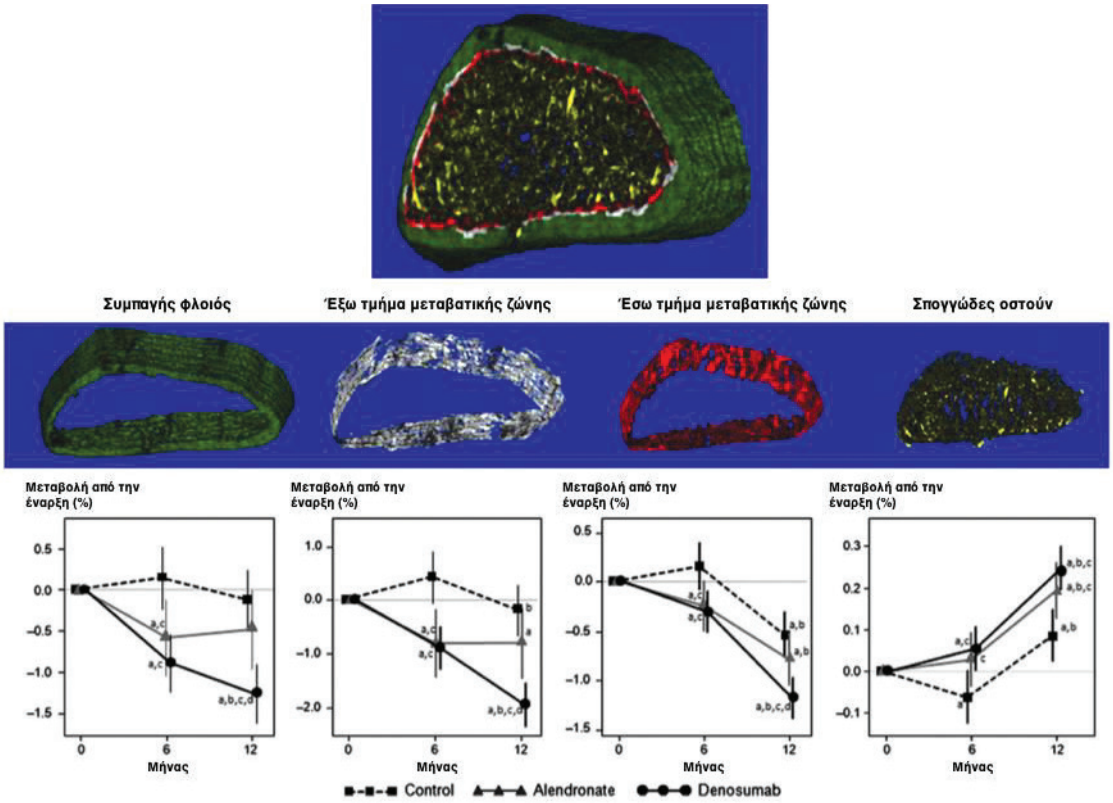
Οι Zebaze et al. [24] μελέτησαν την επίδραση της χορήγησης της δενοσουμάμπης σε σύγκριση με την



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]).*



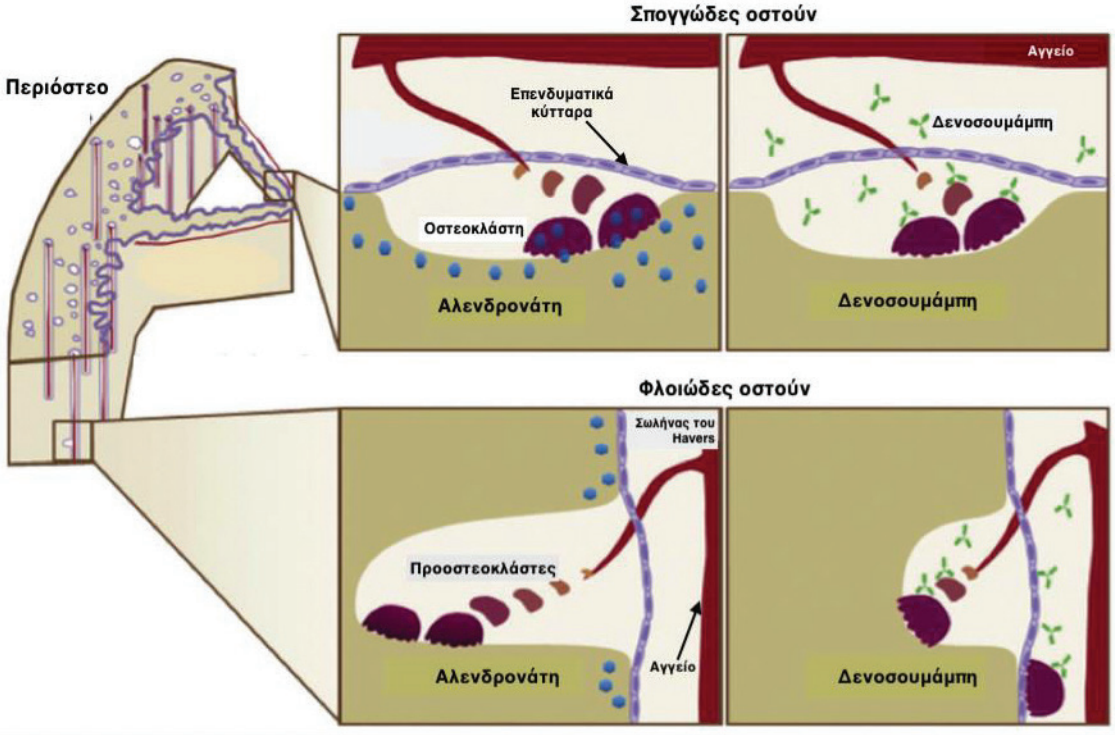
Εικ. 14. Σχηματική απεικόνιση των μεταβολών στο φλοιώδες και στο σπογγώδες οστούν μετά τη θεραπεία με δενοσουμάμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Στην ομάδα του ενεργού φαρμάκου (δεξιά) η έντονη καταστολή του ρυθμού οστικής ανακατασκευής προκαλεί ελάπτωση της πορωτικότητας του φλοιώδους οστού με 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 οστούν με τις αντίστοιχες μεταβολές της πορωτικότητας (στα τμήματα με φλοιώδη σύσταση) μετά από 6 και 12 μήνες αγωγής με Δενοσουμάμπη 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, δίαρκειας 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 οστούν που εξετάσθηκε διαχωρίσθηκε σε 3 τμήματα (στοιβάδες): το εσωτερικό ενδοστικό τμήμα (inner transitional zone) το οποίο γειτνιάζει με το σπογγώδες οστούν, 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 δενοσουμάμπη 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 οστούν 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-

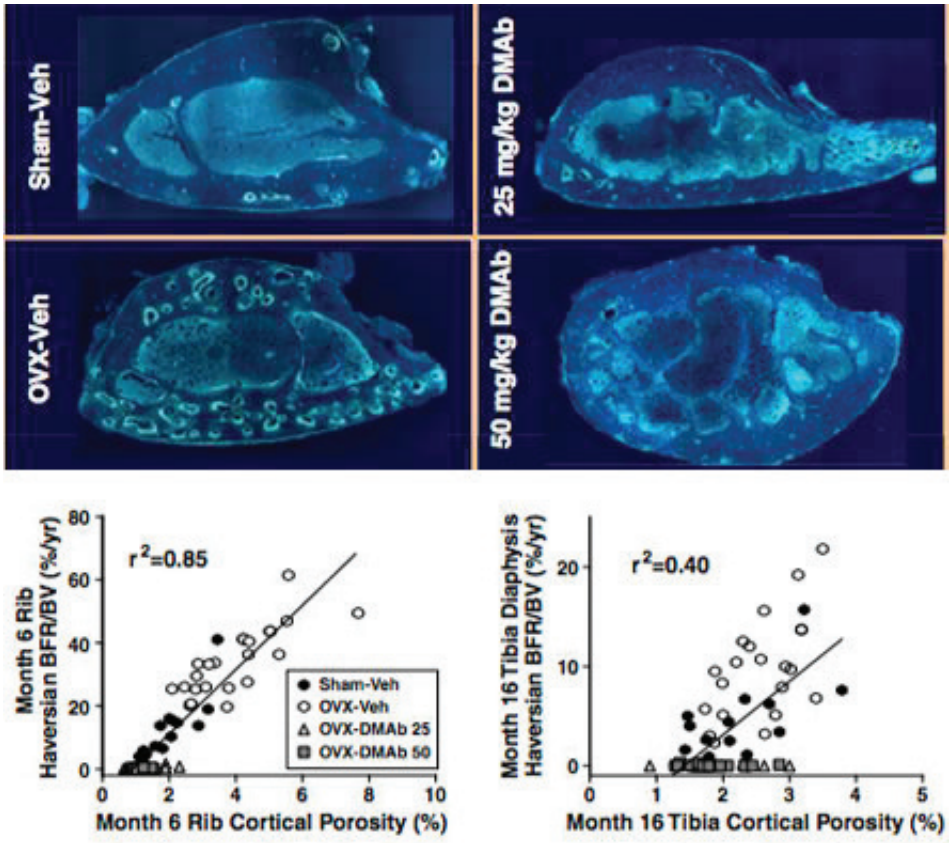


Εικ. 16. Διαφορές στον τρόπο δράσης της Δενοσουμάμπης και της Αλενδρονάτης στις βασικές πολυκυτταρικές μονάδες του σπογγώδους και του φλοιώδους. Στο φλοιώδες διαμέρισμα του οστού η πιθανότητα οι οστεοκλάστες να συναντήσουν θεμέλια ουσία με δεσμευμένη Αλενδρονάτη πέριξ των σωλήνων του Havers είναι σημαντικά 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 αναστέλει 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 "ρηχές" 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, καθως και εμβιομηχανικών δεδομένων οστικής αντοχής. Οι Kostenuik et al. [26] υπέβαλαν 3 ομάδες ωοθηκεκτομηθέντων πιθήκων 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 οστούν, τα ιστομορφομετρικά δεδομένα από τις πλευρές κατέδειξαν σημαντική αύξηση της πορωτικότητας στην ομάδα των ωοθεκεκτομηθέντων 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 ωοθηκεκτομή χωρίς αντιοστεοπορωτική 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]).*

ωοθεκετομηθέντων ζώων (διπλασιασμός στους 6 μήνες και 30% αύξηση στους 12 μήνες) σε αντίθεση με τις ομάδες που έλαβαν δενοσουμάμπη, οπου 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 - Sencing 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 επαναρρόφηση 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 ενεργοπόιηση 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 "μαστίγωμά" 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].

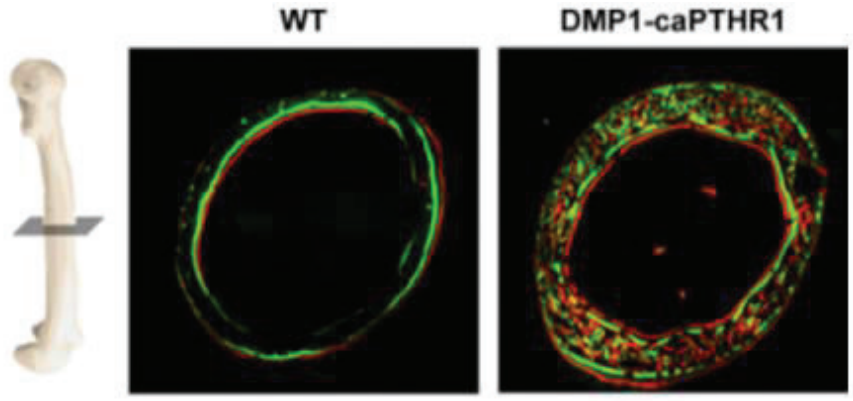
3.2 Τεριπαρατίδη

3.2.1 Χορήγηση - αντικαταγματική αποτελεσματικότητα

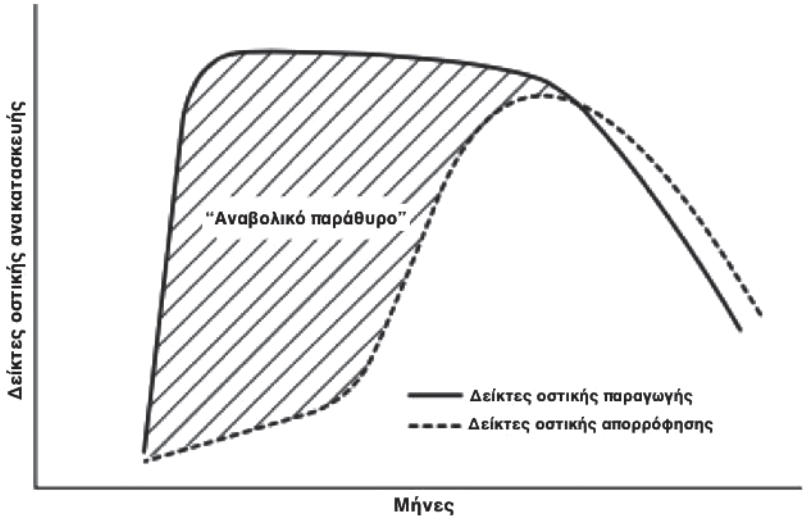
Η τεριπαρατίδη αποτελεί το δραστικό αμινοτελικό τμήμα 34 αμινοξέων του πολυπεπτιδίου της παραθορμόνης (PTH 1-34). Χορηγείται υποδορίως σε δόσεις των 20mg/ημέρα με μέγιστη διάρκεια αγωγής τους 24 μήνες, παρουσιάζοντας κλινικά αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στην πρόληψη σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων (δεν υπάρχει επίσημη ένδειξη για την πρόληψη καταγμάτων του ισχίου). Σύμφωνα με την κύρια μελέτη της, την Fracture Prevension 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 (PTHR1) 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 περιοστικά και ενδοστικά στα ζώα με τον ενεργοποιημένο υποδοχέα PTHR1 στην επιφάνεια των οστεοκυττάρων. *(Τροποποιημένη από Rhee et al., (2011) [29]).*



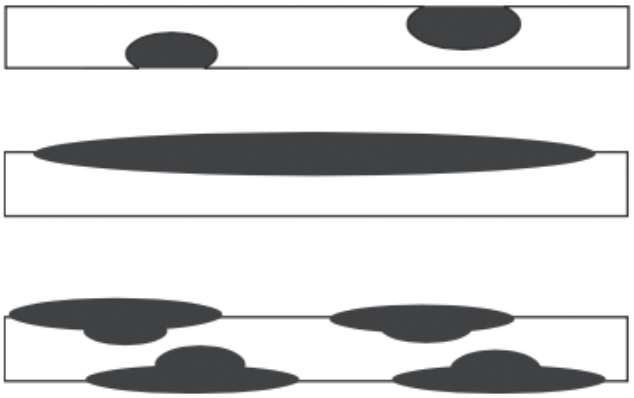
Εικ. 19. Το αναβολικό παράθυρο της δράσης της Τεριπαρατίδης στην οστική ανακατασκευή. *(Τροποποιημένη από Gallacher S. & Dixon T. (2010) [30]).*

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 ανακατεσκευής (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.

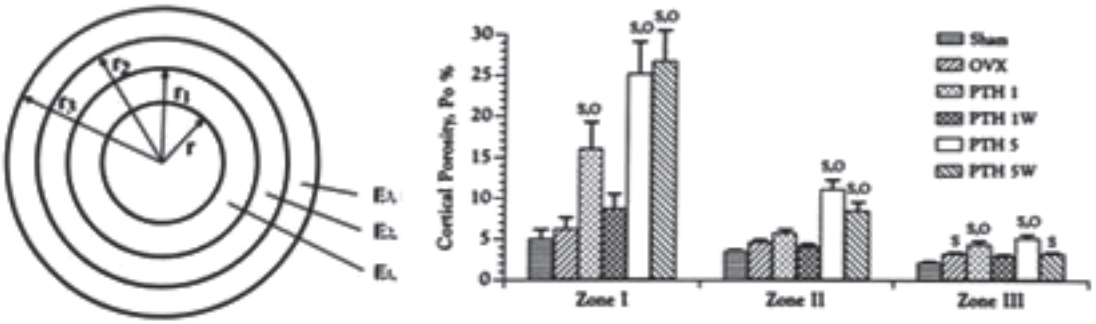
3.2.4 Επίδραση της Τεριπαρατίδης στην οστική ανακατασκευή του φλοιώδους

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 χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τη γεωμετρία και τη μικροαρχιτεκτονική του φλοιώδους οστού υπό την επίδραση του φαρμάκου [31].

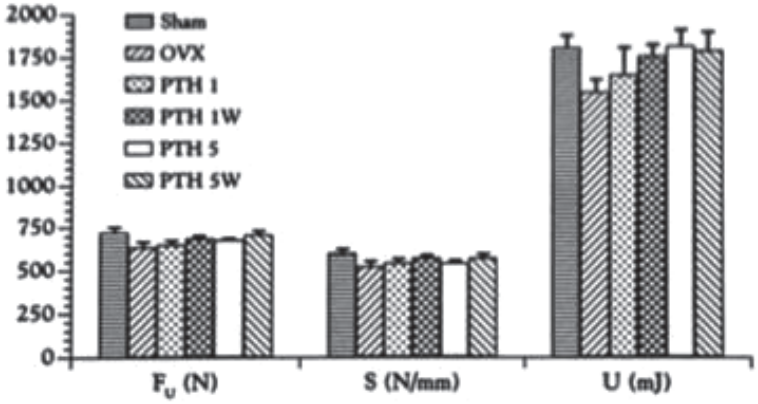
Οι παράμετροι που μελετώνται αφορούν κυρίως στις μεταβολές της **πορωτικότητας** (αριθμός και διάμετρος των σωλήνων του Havers σε κάθετη διατομή) , της **μικροπορωτικότητας** - microporosity (κοιλότητες - lacunae και μικροσωληνίσκοι - cannaliculi των οστεοκυττάρων), αλλά και μεγέθη όπως το **πάχος φλοιού** 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 ωοθηκεκτομηθέντες 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 ωοθηκεκτομηθέντων ζώων και ωοθηκεκτομηθέντων 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 Ι αφορούσε το εσωτερικό (endocortical) 1/3 του φλοιού, η Ζώνη ΙΙ το ενδιάμεσο (intracortical) και η Ζώνη ΙΙΙ 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]).*

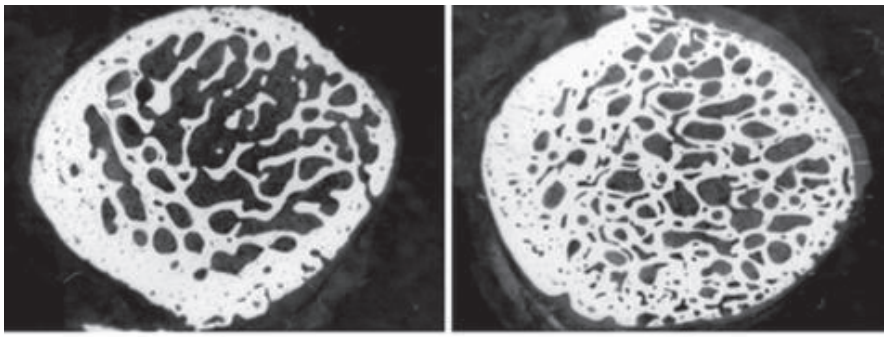
γισμό του μέτρου ελαστικότητας του Young για κάθε ζώνη, καθώς και οι μεταβολές της ροπής αδρανείας (moment of inertia).

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 ωοθηκεκτομηθέντες κονίκλους, όπου επίσης διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση της εγκάρσιας επιφάνειας διατομής του φλοιώδους λόγω εναπόθεσης τόσο στην ενδοστική επιφάνεια, όσο και περιοστικά με αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση της εμβιομηχανικής αντοχής παρά την αύξηση της πορωτικότητας [33].

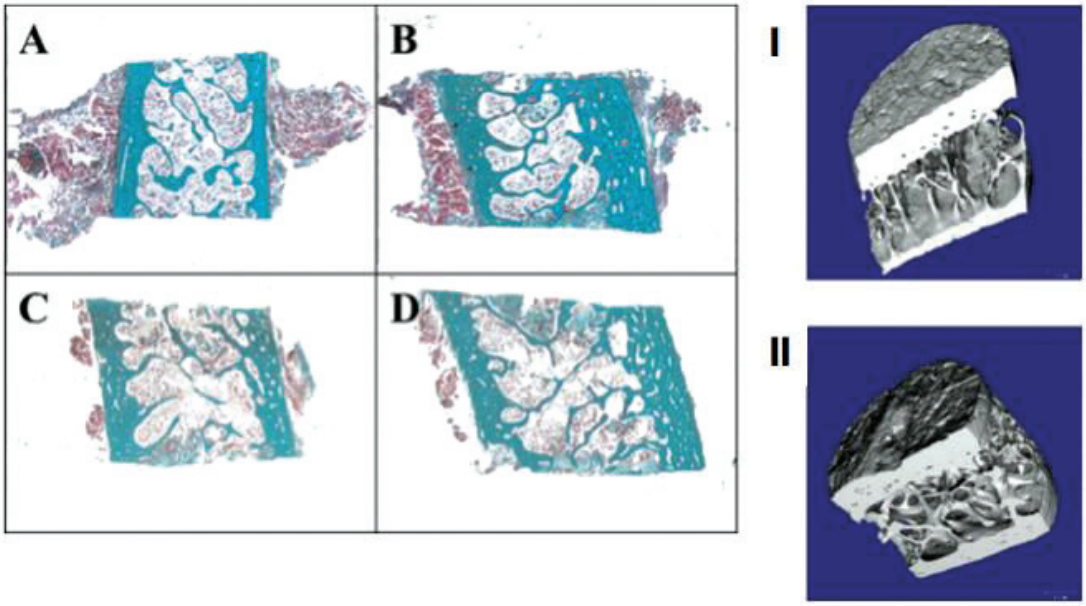
Σε άλλη μάλιστα πειραματική μελέτη επίσης σε ωοθηκεκτομηθέντες μακάκους διαπιστώθηκε ότι η τεριπαρατίδη έχει παρόμοια επίδραση και στο ισχίο με αύξηση της πορωτικότητας του αυχένα του μηριαίου κατά 27% με 33% ανάλογα με τη χορηγούμενη δοσολογία του φαρμάκου μετά από 18 μήνες αγωγής. Και σε αυτή τη μελέτη 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 (pQCT) 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 τεριπαρατίδη (PTH5) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Ovx). Παρατηρείται αύξηση της πορωτικότητας, της επιφάνειας, αλλά και του πάχους του φλοιώδους οστού στην ομάδα της τεριπαρατίδης. Αν και αποτελεί μόλις το 12% της συνολικής σύστασης του εγγύς μηριαίου, εμβιομηχανικές μελέτες έχουν δείξει ότι το φλοιώδες οστούν συμβάλλει σε δυσανάλογα μεγάλο ποσοστό στην οστική αντοχή του ισχίου σε σχέση με το σπογγώδες. *(Τροποποιημένη από Sato et al., (2004) [34]).*

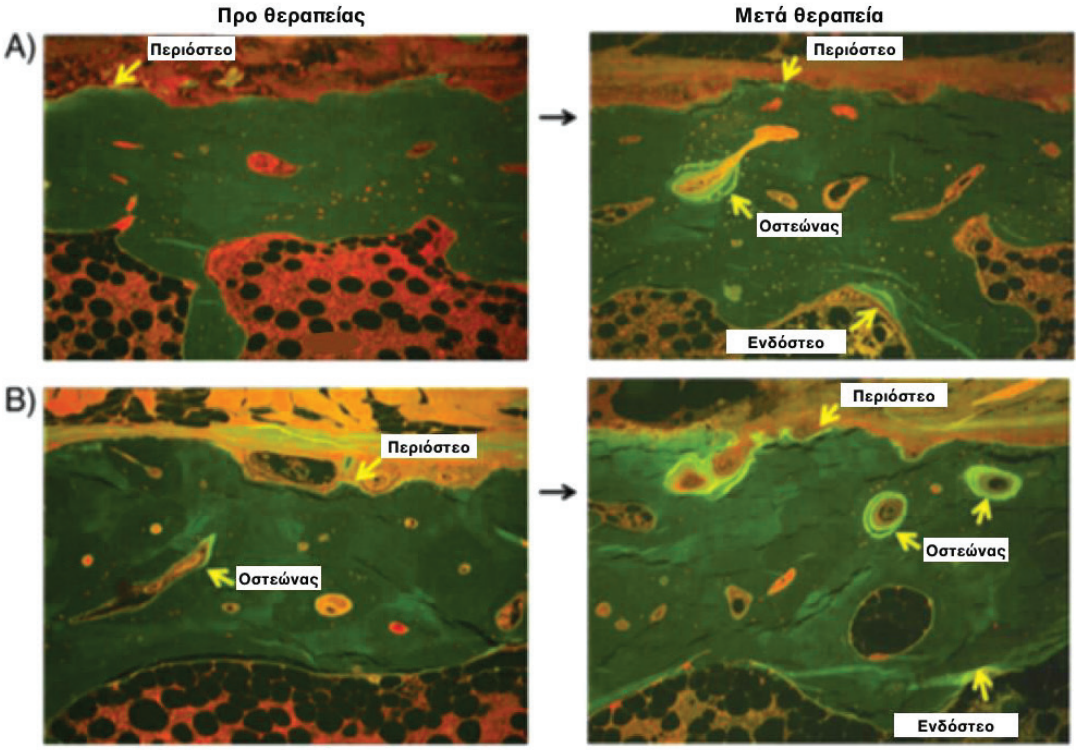


Εικ. 23. Αριστερά: Εικόνες από βιοψίες λαγονίου κατά την έναρξη (A & C) και μετά την ολοκλήρωση (B & D) της θεραπείας με Τεριπαρατίδη, όπου είναι εμφανής η σημαντική αύξηση της συνεκτικότητας των οστεοδοκίδων του σπογγώδους, καθώς και η αύξηση του πάχους του φλοιού που επάγεται από τη λήψη του φαρμάκου. 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 περιοστικής (κατά 5%) όσο και της ενδοστικής (κατά 9%) επιφάνειας του φλοιού, γεγονός που υποδεικνύει ότι η χορήγηση της τεριπαρατίδης επάγει την εναπόθεση νέου οστού περιοστικά 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 καμπτικές 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 τεριπαρατίδης στο σπογγώδες και το φλοιώδες οστούν με οστικές βιοψίες λαγονίου πριν και μετά την αγωγή σε συνδυασμό με τρισδιάστατη απεικονιστική εκτίμηση με τη χρήση ποσοτικής αξονικής τομογραφίας (qCT).

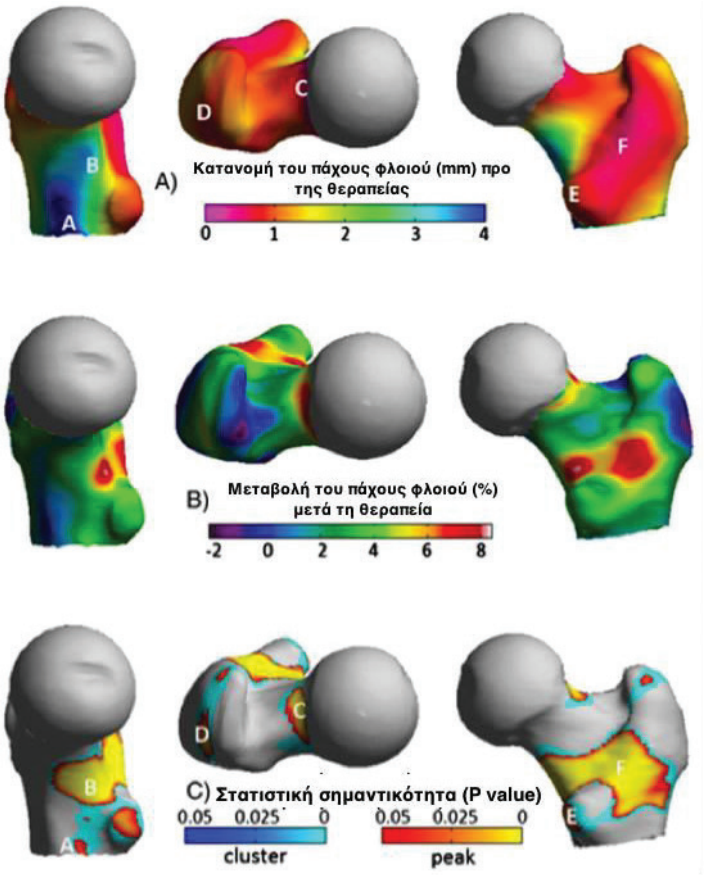
Όπως φαίνεται στην Εικόνα 22, η χορήγηση τεριπαρατίδης προκαλεί πέρα από τη βελτίωση της συνεκτικότητας των δοκίδων του σπογγώδους, αύξηση του πάχους του φλοιού κατά 22%, γεγονός που



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 επιτάχυνση του ρυθμού ενδοφλοιώδους ανακατασκευής με αήξηση της πορωτικότητας, η οποία συνοδεύεται και από περιοστική και ενδοστική 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 ενδοστικά.

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 24μηνης 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 τεριπαρατίδη 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 ενδοστική (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 ποσοστα 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 χορήγησής της. Επίσης, οι τιμές των παραπάνω δεικτών ήταν υψηλότερες στην ενδοστική 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 υποκεφαλικές 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 A, B, 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 οστούν 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 ότι 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 πλαγίου, 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 λαγονοψοΐτη στον μείζονα και τον ελάσσονα τροχαντήρα αντίστοιχα, καθως 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)

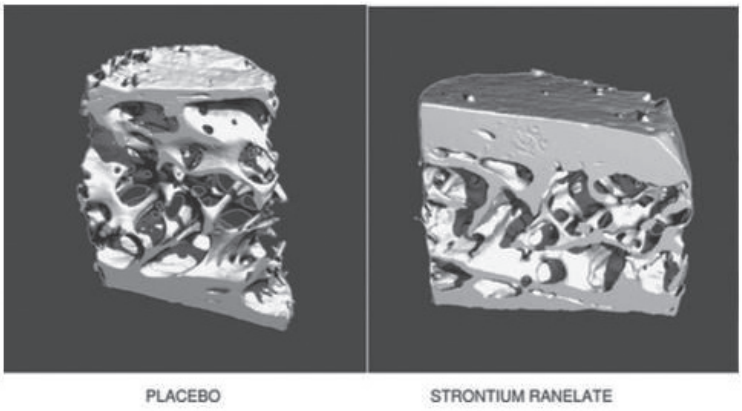
Πέρα από την συμμετοχή των οστεοκυττάρων στην ανακατασκευή του φλοιώδους μέσω της οστικής εναπόθεσης υποπεριοστικά και ενδοστικά και της ρύθμισης της οστεοκλαστικής και οστεοβλαστικής δραστηριότητας σε επίπεδο βασικής πολυκυτταρικής μονάδας (Αβέρσια ανακατασκευή) τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερη προσοχή 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 οστεόνων, η ανακατασκευή πέριξ των οστεοκυττάρων είναι ο κύριος μηχανισμός ρύθμισης της ομοιστασίας εντός του φλοιώδους οστού. Σε μια τέτοια μελέτη οι Tommmasini et al. [42] συνέκριναν τις επιδράσεις της Τεριπαρατίδης και της Αλενδρονάτης έναντι του εικονικού φαρμάκου στην μικροπορωτικότητα της διάφυσης του μηριαίου ωοθηκεκτομηθέντων αρουραίων. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της μCT για την απεικόνιση των μεταβολών της μορφολογιας, της οστικής πυκνότητας και της μικροπορωτικότητας των εξεταζόμενων οστών μετά την ωοθηκεκτομή 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 απο του στόματος χορηγούμενο αντιοστεοπορωτικό φάρμακο το οποίο από χημικής άποψης αποτελείται από δύο άτομα στροντίου και ένα μόριο οργανικού οξέος, το ρανελεϊκό 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 αντιθέτα 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 αποτελεσματικότητα του ρανελικού στροντίου, αυτή έχει τεκμηριωθεί σε δύο πολυκεντρικές προοποτικές 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 οστούν, τα δεδομένα της μελέτης TROPOS κατέδειξαν αποτελεσματικότητα του ρανελικού στροντίου στη μείωση του κινδύνου μη σπονδιλικών καταγμάτων και καταγμάτων



Εικ. 26. Τρισδιάστατη απεικόνιση με μCT βιοψιών λαγονίου από μετεμμηνοπαυσιακές οστεοπορωτικές γυναίκες μετά από αγωγή με Ρανελικό Στρόντιο 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 απο 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 Στροντίου 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 λογονίου 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 οστούν 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 ενήλικο ζωή, η επιδιόρθωση των καθημερινών μικροφθορών των οστών και η πώρωση 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 οστούν 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 ενδοστική 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 διφοσφωνικά, 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 πρωτεινών 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 αβέρσιοι σωλήνες του φλοιώδους οστού) συνεχίζουν την προδιαγεγραμμένη οστική παραγωγή και τα ήδη εκσκαφθέντα βοθρία απορρόφησης επαναπληρούνται με νεοσχηματιζόμενο οστούν, 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 ενδοστικού τμήματος του φλοιού το οποίο ανακτά μορφολογικούς χαρακτήρες του φλοιώδους, γεγονός που εξηγεί την μετρούμενη από τις συνήθεις 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 "συνάντησής" της με ενεργή οστεοκλάστη κατά τη φάση απορρόφησης της οστικής ανακατασκευής, πιθανότητα που στο φλοιώδες οστούν είναι μικρότερη σε σχέση με το σπογγώδες, όπως έχει ήδη περιγραφεί. Και στην περίπτωση της δενοσουμάμπης όμως η καταστολή της οστεοκλαστικής δραστηριότητας έχει αντίστοιχης κατεύθυνσης 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 τεριπαρατίδη 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 ενδοστικό 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, περιοστική και ενδοστική. 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 λέπτυνση 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 εγκυστωμένα. 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, Fratzl 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, García-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, Vaculík J, Dungl 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, Jolette 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. 5 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, Krege 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, Borggrefe 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.

11 Ο ρόλος του Dkk-1 στις αρθρικές εκδηλώσεις της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας, Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας και Οστεοαρθρίτιδας

Ευάγγελος Α. Θεοδώρου

Πρόλογος

Από τότε που εμφανίστηκε η «επιστημονική σκέψη», με την έννοια της «παρατήρησης» και της «δοκιμής» ακόμα, η κίνηση του ανθρώπινου σώματος τέθηκε στο επίκεντρο των θεωρητικών αναζητήσεων και των πρακτικών εφαρμογών. Στη σύγχρονη ιατρική, η κίνηση είναι το αντικείμενο των περισσότερων ιατρικών εξειδικεύσεων. Ορθοπεδική, Ρευματολογία, Νευρολογία, Φυσιατρική και πιο έμμεσα Νευροχειρουργική, Καρδιολογία, Αγγειοχειρουργική είναι ειδικότητες που ασχολούνται με τη δυνατότητα του ανθρώπινου οργανισμού να μετακινείται, να αλληλεπιδρά με τους άλλους ανθρώπους και το περιβάλλον του. Η έννοια της «αναπηρίας» ήταν μέχρι τα πρόσφατα χρόνια στενά συνδεδεμένη, αν όχι ταυτόσημη, με την αδυναμία του ανθρώπου να μετακινηθεί και να αυτοεξυπηρετηθεί ορίζοντας και χρησιμοποιώντας τα μέλη του σώματός του. Και όχι άδικα, καθώς ολόκληρος ο ανθρώπινος πολιτισμός είναι αποτελεσμα συνδυασμού της επεξεργασίας (Κεντρικό νευρικό σύστημα) και ενέργειας (Μυοσκελετικό σύστημα) επί των περιβαλλοντικών ερεθισμάτων. Όλα τα υπόλοιπα συστηματα οργάνων υπάρχουν για να υποστηρίζουν αυτά τα δύο.

Το κινητικό (μυοσκελετικό) σύστημα αποτελείται από τα οστά, τις συνδέσεις τους (αρθρώσεις+σύνδεσμοι) και τους μύες, που κινούν τα οστά, υπό την ενορχήστρωση του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος. Και ενώ όλα τα επιμέρους «κομμάτια του παζλ» επωφελούνται κατά τη διάρκεια της κίνησης, καθώς με τη φόρτισή τους διατηρούνται-συντηρούνται σε «φόρμα», οι συνδέσεις τους και κυρίως οι αρθρώσεις φθείρονται, «κουράζονται» και εκφυλίζονται συνεχώς. Ακόμα, όμως, και όταν οι αρθρώσεις «ξεκουράζονται» η έκπτωση της λειτουργίας τους είναι κάτι αναπόφευκτο με την πάροδο του χρόνου. Και η ιατρική κοινότητα συνεχώς «ασχολείται» με την διατήρηση της απρόσκοπτης λειτουργίας τους, άλλες φορές με σημαντική επιτυχία και άλλες επι ματαίω...

Οι ανθρώπινες αρθρώσεις δέχονται σημαντική καταπόνηση κατά τη διάρκεια της κίνησης, ενώ λόγω της ιδιαιτερότητας του μεταβολισμού τους, είναι δύσκολο να ανταπεξέλθουν σε ραγδαίες διαταραχές της ομοιοστασίας των συνθηκών λειτουργίας τους. Η συνεχής ανάγκη τους να προσαρμόζονται σε νέες θέσεις, συνεχώς μεταβαλλόμενες δυνάμεις φόρτισης και στις αλλαγές της σύστασης των οργανικών και ανόργανων συστατικών που τις δομούν ή τις λιπαίνουν, κάνουν τις αρθρώσεις ευάλωτες σε φλεγμονώδεις διαδικασίες, μηχανική εκφύλιση, τροφικές αλλοιώσεις, χημική αποδόμηση. Όλα τα παραπάνω μπορούν να οδηγήσουν σε διαταραχές στη δομή τους και άρα να επηρεάσουν την λειτουργικότητά τους σε επίπεδο εύρους κίνησης, πλαστικότητας και συνοχής, με φυσικό επακόλουθο το άλγος και την δυσκαμψία της άρθρωσης.

Τρείς ξεχωριστές κατηγορίες παθολογίας της άρθρωσης, που αντιπροσωπεύουν διαφορετικούς μηχανισμούς προσβολής των αρθρικών δομών θα τεθούν ακολούθως σε σύγκριση: οι διαβρώσεις της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ), τα συνδεσμόφυτα-οστεόφυτα των οροαρνητικών σπονδυλαρθροπαθειών -με κύριο εκπρόσωπο την αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα (ΑΣ)- και η σκλήρυνση και τα οστεόφυτα της οστεοαρθρίτιδας (ΟΑ). Στην περίπτωση της ΡΑ η προσβολή των αρθρώσεων γίνεται στα πλαίσια ενός αυτοάνοσου μηχανισμού, και με τη συμμετοχή αυτοαντισωμάτων, ενώ στην ΑΣ η φλεγμονή στις αρθρώσεις οδηγεί όχι σε διάβρωση, αλλά σε τοπική υπερτροφία των αρθρικών επιφανειών, χωρίς τη μεσολάβηση αυτοαντισωμάτων. Τέλος,στην περίπτωση της ΟΑ, η σκλήρυνση και οστεοφύτωση των αρθρικών επιφανειών, με συνοδό διάβρωση του επιφανειακού χόνδρου, επέρχεται χωρίς σημαντική προηγηθείσα φλεγμονώδη διεργασία στην περιοχή της άρθρωσης.

Και ενώ σε όλες τις ανωτέρω παθήσεις έχουν ήδη επέλθει σημαντικές κατακτήσεις, τόσο στη γνώση των μηχανισμών πρόκλησής τους, όσο και στη θεραπεία τους, η ιατρική επιστήμη αδυνατεί να κάνει το βήμα παραπάνω για να μεταβεί από την ανακούφιση του άλγους στην εξάλειψή του, από την ύφεση της νόσου στην ίαση...

Στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος έχει βρεθεί την τελευταία πενταετία κυρίως, η συμμετοχή του μοριακού μονοπατιού Wnt στον οστικό μεταβολισμό, καθώς φαίνεται ότι η ενεργοποίησή του έχει αναβολική δράση στον οστικό ανασχηματισμό (remodeling). Αντίθετα, αναστολή του σε εξωκυττάριο ή ενδοκυττάριο επίπεδο φαίνεται να οδηγεί σε απώλεια οστίτη ιστού. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η περίπτωση χειραγώγησης του μονοπατιού Wnt, μέσω των εξωκυττάριων ανασταλτών του, τόσο για θεραπευτικούς όσο και για διαγνωστικούς σκοπούς.

Στη συνέχεια θα γίνει προσπάθεια να αποσαφηνιστεί ο ρόλος ενός από τους εξωκυττάριους ανταγωνιστές του Wnt μονοπατιού, του Dickkopf-1 (Dkk-1) στην παθοφυσιολογία της βλάβης που υπάρχει σε κάθε μία από τις νοσολογικές οντότητες που αναφέρθησαν ανωτέρω. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας καθώς και η συγκριτική μελέτη των δημοσιευμένων αποτελεσμάτων σε κλινικές δοκιμές ή σε ζωικά μοντέλα εργαστηρίου, έχει σκοπό την ανάδειξη του παράγο-

Επιβλέπων: Γ.Π. Λυρίτης

ντα Dkk-1 ως πιθανό βιοδείκτη ή ακόμα και θεραπευτικό στόχο. Με ποιόν τρόπο, σε ποιά μορφή, με ποιές δυνατότητες και σε ποιά (ή ποιές) από τις τρείς παραπάνω παθήσεις που προσβάλλουν τις αρθρώσεις, ΡΑ-ΑΣ-ΟΑ, θα μπορούσε να γίνει η χρήση του Dkk-1 απομένει να αποδειχθεί σε κλινικές μελέτες.

Εισαγωγή

1.1 Η ανθρώπινη άρθρωση [1,2]

Η σύνδεση μεταξύ δύο παρακείμενων οστών γίνεται με την παρεμβολή ενός τρίτου ιστού που επιτρέπει την κίνηση μεταξύ των δύο. Ανάλογα με το είδος, τη σύσταση και την ευενδετότητα του παρεμβαλλόμενου ιστού, η κίνηση μεταξύ των αρθρικών επιφανειών επιτρέπεται σε διαφορετικό εύρος και επίπεδο. Σε μία γενικότερη θεώρηση η δομή τους έχει συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, με «παραλλαγές» ανάλογα με την κατηγορία της άρθρωσης, ενώ διαφορές παρατηρούνται και στις παθολογικές μεταβολές που παρουσιάζουν με την πάροδο του χρόνου και τη φθορά που υφίστανται.

1.1.1 Κατηγορίες των αρθρώσεων

Οι αρθρώσεις, με βάση την κινητικότητα που επιτρέπουν, χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: τις συναρθρώσεις, οι οποίες επιτρέπουν ελάχιστη έως ήπια κίνηση μεταξύ των συντασσόμενων οστών, και τις διαρθρώσεις, οι οποίες επιτρέπουν μέτρια ως πολύ ευρεία κίνηση σε ένα ή περισσότερα επίπεδα. Επιπλέον, οι συναρθρώσεις, ανάλογα με τον ιστό που παρεμβάλλεται μεταξύ των αρθρικών επιφανειών χωρίζονται σε τρείς υποκατηγορίες: συνοστεώσεις (οστίτης ιστός) με κυριότερο παράδειγμα τις ραφές του κρανίου, συγχονδρώσεις (χόνδρινος ιστός) με «γνωστότερο» αντιπρόσωπο τις αρθρώσεις της σπονδυλικής στήλης και συνδεσμώσεις (ινώδης ιστός), όπως είναι π.χ. η κνημοπερονιαία συνάρθρωση. Σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο κατηγοριών είναι η ύπαρξη του αρθρικού υγρού, ενός υγρού με μεγάλο ιξώδες, που παρέχει την απαραίτητη λίπανση, αλλά και τον χώρο για να πραγματοποιηθεί κίνηση μεταξύ των αρθρικών επιφανειών. Το αρθρικό υγρό βρίσκεται μόνο στις διαρθρώσεις, εντός του περιβλήματος τους, του αρθρικού υμένα. Στο παρόν κείμενο θα αναφερθούμε μόνο στην περίπτωση των διαρθρώσεων, καθώς είναι αυτές οι αρθρώσεις που όταν προσβάλλονται έχουν μεγαλύτερο αντίκτυπο στην κινητικότητα του σώματος.

1.1.2 Δομή της (δι)άρθρωσης

Οι διαρθρώσεις αποτελούνται από τις αρθρικές επιφάνειες των συντασσόμενων οστών, οι οποίες καλύπτονται από ένα στρώμα υαλοειδούς χόνδρου, το μεσάρθριο διάστημα, δηλαδή την σχισμή που υπάρχει ανάμεσα στις αρθρικές επιφάνειες και τον αρθρικό υμένα, από συνδετικό ιστό που εναγκαλίζει τις συντασσόμενες αρθρικές επιφάνειες και περιλαμβάνει το μεσάρθριο διάστημα. Το μεσάρθριο διάστημα είναι πλήρες ενός υγρού με μεγάλο ιξώδες και στενές δυνάμεις συνάφειας με τις χόνδρινες αρθρικές επιφάνειες που ονομάζεται αρθρικό υγρό. Επικουρικά στοιχεία των αρθρώσεων αποτελούν οι διάρθριοι ινώδεις χόνδροι, όπως είναι ο μηνίσκος στην άρθρωση του γόνατος, ρόλος των οποίων είναι κυρίως η «ευθυγράμμιση» και εξομάλυνση των απέναντι αρθρικών επιφανειών και οι σύνδεσμοι που βρίσκονται παρά αλλά και εντός των αρθρώσεων, με κύριο σκοπό την διατήρηση των αρθρικών επιφανειών εντός τροχιάς κατα την κίνησή τους και την ταυτόχρονη αποφυγή υπέρμετρης (και άρα πιθανώς επιβλαβούς) μετακίνησης.

1.1.2.1 Ο αρθρικός χόνδρος

Ο χόνδρινος ιστός που καλύπτει κάθε μία από τις αντιτασσόμενες αρθρικές επιφάνειες ονομάζεται και υαλοειδής. Μακροσκοπικά παρουσιάζεται σαν υπόλευκος, αδιαφανής ιστός, με στιλπνή, λεία και υγρή επιφάνεια και αυξημένη ελαστικότητα. Καλύπτει ολόκληρη την επιφάνεια του οστού που συμμετέχει στην άρθρωση και βρίσκεται εντός του αρθρικού θυλάκου. Από πλευράς σύστασης το 60-80% του όγκου του αποτελείται από νερό. Το υπόλοιπο 20-40% που καλύπτει το ξηρό βάρος του ισοκατανέμεται: 50% ίνες κολλαγόνου (τύπου ΙΙ) και 50% χονδροκύτταρα και ενώσεις του διάμεσου χώρου (πρωτεογλυκάνες, όπως η αγκρεκάνη, ανόργανα άλατα, ιχνοστοιχεία, λιπίδια). Η διάμετρος (πάχος) του αρθρικού χόνδρου ποικίλλει ανάλογα με την αρθρική επιφάνεια που καλύπτει από 2 έως 4 mm και μεταβάλλεται συνεχώς με τις φορτίσεις που δέχεται. Ο αρθρικός χόνδρος δεν περιέχει αγγεία, αλλά ούτε και νευρικές ίνες. Η παραγωγή της θεμέλιας ουσίας του χόνδρου είναι αποκλειστική ευθύνη των χονδροκυττάρων.

Στον ενήλικα, ώριμο σκελετό ο υαλοειδής χόνδρος των διαρθρώσεων αποτελείται από τέσσερεις ζώνες, που ξεκινώντας από το μεσάρθριο διάστημα και με κατεύθυνση το σπογγώδες οστούν είναι: η επιφανειακή, η μεταβατική, η ακτινωτή και η αποτιτανωμένη. Η διάταξη και το σχήμα των χονδροκυττάρων, καθώς και η πυκνότητα, διάταξη και κατεύθυνση των ινών του κολλαγόνου τύπου ΙΙ γίνεται με διαφορετικό τρόπο σε κάθε μία απο τις παραπάνω στοιβάδες του υαλοειδούς χόνδρου. Στην επιφανειακή στοιβάδα οι κολλαγόνες ίνες είναι παράλληλες με την επιφάνεια, πολύ κοντά η μία στην άλλη, διατασσόμενες ανάμεσα σε αποπεπλατυσμένα χονδροκύτταρα με την ίδια φορά. Αυτή η στοίχιση επιτρέπει στον χόνδρο να διατηρεί ακέραια την επιφάνεια του και να ανθίσταται σε διαφορικές δυνάμεις κατά τις κινήσεις, αποφεύγοντας τις ρήξεις. Στη μεταβατική ζώνη, η παράλληλη διάταξη χάνεται καθώς προχωρούμε προς το εσωτερικό του χόνδρου, με τα κύτταρα πιο ακανόνιστα και τις κολλαγόνες ίνες με σταδιακή αλλαγή προσανατολισμού και αύξηση του πάχους. Τα χονδροκύτταρα στην ακτινωτή ζώνη γίνονται πιο συμπαγή, μικρότερα σε μέγεθος και τοποθετούνται

σε στήλες, ανάμεσα σε κάθετες στη επιφάνεια του χόνδρου κολλαγόνες ίνες, οι οποίες προσαρμόζονται στη φορά των δυνάμεων φόρτισης που δέχεται ο χόνδρος. Η αποτιτανωμένη ζώνη περιέχει κύτταρα με πυκνή διάταξη ανάμεσα σε διάπλεκόμενες κολλαγόνες ίνες, ενώ η θεμέλια ουσία περιέχει περισσότερα ανόργανα στοιχεία και λιγότερο νερό, καθώς μεταβαίνουμε από χόνδρινο σε οστίτη ιστό.

Πολύ σημαντικό συστατικό της θεμέλιας ουσίας του χόνδρου αποτελλούν σύνθετες πρωτεΐνες που παράγονται και εκκρίνονται από τα χονδροκύτταρα και ονομάζονται πρωτεογλυκάνες. Είναι πρωτεΐνες υδρόφιλες που έχουν την ικανότητα να συνδέονται με το υαλουρονικό οξύ από το αρθρικό υγρό και να δεσμεύουν μεγάλες ποσότητες νερού, δίνοντας ελαστικότητα και αντοχή στον υαλοειδή χόνδρο.Πρέπει τέλος να σημειωθεί ότι στις διαρθρώσεις ο υαλοειδής χόνδρος δεν καλύπτεται από περιχόνδριο.

1.1.2.2 Ο αρθρικός υμένας (θύλακος)

Ο αρθρικός υμένας περιβάλλει τις αρθρικές επιφάνειες που συντάσσονται στη (δι)άρθρωση, διαμορφώνοντας και ορίζοντας ουσιαστικά την αρθρική κοιλότητα. Εκτός των αρθρικών επιφανειών με τον υαλοειδή χόνδρο, περιέχει το αρθρικό υγρό που γεμίζει την αρθρική σχισμή (μεσάρθριο διάστημα), ενώ μερικές φορές μπορεί να εσωκλείει και επικουρικά στοιχεία, όπως οι μηνίσκοι. Ο αρθρικός υμένας αποτελείται από μόνο τρείς πολύ λεπτές στιβάδες: την ινώδη (ή επενδυματική), που βρίσκεται εξωτερικά και περιέχει άφθονα ινίδια κολλαγόνου, πρωτεογλυκάνες και τα επενδυματικά κύτταρα, την αγγειακή στιβάδα, που είναι η ενδιάμεση ζώνη, και εσωκλείει εκτεταμένο δίκτυο τριχοειδών και εσωτερικά την υμενική ζώνη. Η τελευταία αυτή εσωτερική ζώνη, έρχεται σε άμεση επαφή με τις χόνδρινες επιφάνειες και το αρθρικό υγρό. Αποτελείται μόνο από 1 έως 4 στιβάδες κυττάρων, δύο μόνο τύπων, Α και Β. Τα κύτταρα τύπου Α ανήκουν στην κατηγορία των μακροφάγων (μονοκύτταρα) και έχουν φαγοκυτταρικές ιδιότητες. Τα κύτταρα τύπου Β προέρχονται από τις ινοβλάστες και κύριος ρόλος τους είναι η παραγωγή δομικών συστατικών (υαλουρονικό οξύ, προσταγλανδίνες) και ενζύμων (πρωτεάσες, κολλαγενάσες) του αρθρικού υγρού. Ο αρθρικός υμένας αναδιπλώνεται και επαλείφει τις αρθρικές επιφάνειες και τυχόν επικουρικά στοιχεία, έτσι ώστε να καταλαμβάνει όσο το δυνατό λιγότερο όγκο, αλλά και να δημιουργεί μεγαλύτερη επιφάνεια αλληλεπίδρασης-επαφής με το αρθρικό υγρό, ιδιότητα πολύ σπουδαία για τον σωστό μεταβολισμό των αρθρικών δομών.

1.1.2.3 Το αρθρικό υγρό

Το αρθρικό υγρό είναι ένα υπερδιήθημα του πλάσματος του αίματος που γεμίζει το μεσάρθριο διάστημα και έχει διττή λειτουργία. Αφενός λιπαίνει την άρθρωση, αφετέρου θρέφει τον αρθρικό χόνδρο. Παράγεται από τη διήθηση του αίματος μέσα από το δίκτυο τριχοειδών του αρθρικού υμένα. Έχει μεγάλο ιξώδες και επαλείφει τις αρθρικές επιφάνειες που συνιστούν την άρθρωση, καθώς και την εσωτερική στιβάδα του αρθρικού υμένα. Η ποσότητά του εντός της φυσιολογικής υγιούς άρθρωσης είναι ελάχιστη και περιέχει γλυκόζη, πρωτεΐνες, λουμπρικίνη και υαλουρονικό οξύ. Περιέχει ακόμα και μικρό αριθμό κυττάρων, λεμφοκύτταρα (20-25%) και μακροφάγα (65-70%), ενώ σε μικρό ποσοστό μπορεί να υπάρχουν ουδετερόφιλα (5-7%) καθώς και κύτταρα από τον αρθρικό υμένα. Το υγρό βρίσκεται συνεχώς σε μία κατάσταση δυναμικής ισορροπίας όσον αφορά τα συστατικά από τα οποία αποτελείται και την ποσότητά του. Παράγονται διαρκώς ποσότητες του μέσα από μια διαδικασία υπερδιήθησης του πλάσματος από τα τριχοειδή του αρθρικού υμένα, ενώ ταυτόχρονα παροχετεύεται ανάλογη ποσότητά του μέσα από τα λεμφαγγεία των παρακείμενων ιστών. Διατηρείται με αυτόν τον τρόπο η ομοιοστασία του περιβάλλοντος της άρθρωσης και κυρίως αναλλοίωτη η δομή του υαλοειδους χόνδρου, με την χορηγία νέων θρεπτικών συστατικών και O2 και την ταυτόχρονη απαλλαγή των «απορριμάτων» του μεταβολισμού του (π.χ. CO2 και γαλακτικό οξύ).

1.1.2.4 Οι σύνδεσμοι

Πρόκειται για ταινίες από ισχυρό συνδετικό ιστό που προσφύονται πέριξ των συμβαλλόμενων αρθρικών επιφανειών, συνήθως εκτός της αρθρικής κοιλότητας, αλλά μερικές φορές και εντός (π.χ. γόνατο, ισχίο) και σκοπό έχουν την διατήρηση της τροχιάς της άρθρωσης στο επιτρεπτό και «φυσιολογικό» επίπεδο, έτσι ώστε να αποφευχθεί κυρίως η υπέρμετρη απομάκρυνση των αρθρικών επιφανειών, με κίνδυνο να υπάρξει διαταραχή των δομικών στοιχείων (χόνδρος, θύλακος, υγρό, οστό). Θα έλεγε κανείς ότι πρόκειται για τη «φρουρά» της άρθρωσης και τα «χαλινάρια» της κίνησης. Είναι τόσο ελαστικοί ώστε να μην υποστούν ρήξη σε μικρές αποκλίσεις, αλλά ταυτόχρονα τόσο ανένδοτοι, από ένα σημείο τάσης και μετά, ώστε να παραμένουν στη θέση τους ακλόνητοι, σταθεροποιόντας την άρθρωση κατά τις διάφορες κινήσεις.

1.1.3 Η φυσιολογία της άρθρωσης

Η κίνηση ανάμεσα σε δύο αρθρικές επιφάνειες γίνεται με ορισμένους «κανόνες». Η παράβαση των κανόνων αυτών έχει ως αποτέλεσμα την προσπάθεια της άρθρωσης να προσαρμοστεί σε νέα δεδομένα, σε μικρό χρονικό διάστημα και να επαναφέρει την ομοιοστασία της στην προηγούμενη «φυσιολογική» κατάσταση. Κατά τη φυσιολογική κίνηση της άρθρωσης, οι προσαρμογές είναι άμεσες, ταχύτατες και αποτελεσματικές, ώστε η άρθρωση να παραμένει έτοιμη και αναλλοίωτη για την επόμενη κίνηση.

Οι δυνάμεις φόρτισης που δέχονται οι αρθρικές επιφάνειες βρίσκουν ανάλογη «αντιμετώπιση» από την παρουσία του αρθρικού υγρού και την προσαρμογή της σύστασης και πάχους του υαλοειδούς χόνδρου.

Το αρθρικό υγρό αποτρέπει τις αρθρικές επιφάνειες να έρθουν σε επαφή, ενώ ταυτόχρονα τις λιπαίνει, μειώνοντας σημαντικά την δύναμη τριβής μεταξύ τους, η οποία θα μπορούσε να δράσει καταστροφικά. Ο συντελεστής τριβής κατά μέσο όρο στις διαρθρώσεις, βρίσκεται στα επίπεδα του 0,002. Επιπροσθέτως, το αρθρικό υγρό, αναπτύσσοντας μεγάλες δυνάμεις συνάφειας με τις χόνδρινες επιφάνειες, τις εμποδίζει να απομακρυνθούν μεταξύ τους κατά την εφαρμογή δυνάμεων έλξης.

Ο υαλοειδής χόνδρος προσαρμόζει το σχήμα και το πάχος του, ανάλογα με το σχήμα και το πάχος της αντιπαραβαλλόμενης αρθρικής επιφάνειας, δεχόμενος τις ανάλογες φορτίσεις. Αυτό διενεργείται ταχύτατα μέσω ανάλογης προσαρμογής της περιεκτικότητας της θεμέλιας ουσίας του σε νερό. Στη διαδικασία αυτή το σπουδαιότερο ρόλο διαδραματίζει η σύνδεση του κολλαγόνου τύπου ΙΙ με το υδρόφιλο σύμπλοκο των πρωτεογλυκανών με το υαλουρονικό οξύ. Το σύμπλοκο αυτό έχει την ικανότητα να συγκρατεί νερό που μεταφέρεται από το αρθρικό υγρό, διογκώνοντας τον χόνδρο και τον καθιστά ισχυρό και ελαστικό ταυτόχρονα να δεχθεί δυνάμεις θλίψης. Με την αποφόρτιση των δυνάμεων η περίσσεια του ύδατος επιστρέφει στο αρθρικό υγρό. Η διακίνηση του ύδατος σε μια φόρτιση μπορεί να φτάσει μέχρι και το 1/3 της συνολικής ποσότητας που βρίσκεται μέσα στη θεμέλια ουσία του χόνδρου.

Κατά την διάρκεια της ανωτέρω λειτουργίας, λαμβάνει χώρα και ένα ακόμη σημαντικό γεγονός. Αυτό έχει να κάνει με τον μεταβολισμό του υαλοειδούς χόνδρου. Ποσότητες με θρεπτικά υλικά (γλυκόζη, πρωτεΐνες, οξυγόνο) περνούν κατά τη φόρτιση, με παθητική διάχυση, ακολουθώντας το νερό, από το αρθρικό υγρό στη θεμέλια ουσία για να «δώσουν ζωή» στα απομονωμένα χονδροκύτταρα. Στη συνέχεια, με την αποφόρτιση του χόνδρου, και καθώς το νερό «επιστρέφει» με τον ίδιο τρόπο στο αρθρικό υγρό, συμπαρασύρει τα «απόβλητά» τους (διοξείδιο άνθρακα, γαλακτικό οξύ), με τελικό αποδέκτη τους τα φλεβικά και λεμφικά αγγεία των πέριξ του αρθρικού υμένα ιστών.

1.1.4 Εμβρυολογία του χόνδρου[3][4]

1.1.4.1 Εμβρυικός χόνδρος και οστεο-χονδρογένεση

Τα πολυδύναμα μεσεγχυματικά κύτταρα (stem cells) που προέρχονται από εμβρυικό μεσόδερμα έχουν την δυνατότητα να εξελιχθούν σε πολλούς τύπους κυττάρων: οστεοβλάστη, χονδροκύτταρο, αδιποκύτταρο (λιποκύτταρο), μυική ίνα και κύτταρο του μυελού (αιμοποιητικό). Η «απόφαση» για την εξέλιξη ενός stem cell λαμβάνεται από ένα κονκλάβιο παραγόντων που αφορά τη «θέση» του στο σώμα, το περιβάλλον, την υπάρξη ή όχι ορισμένων κυτοκινών και την έκφραση συγκεκριμένων μεταγραφικών παραγόντων. Σε αυτή την πολύπλοκη ενορχήστρωση σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η αλληλεπίδραση και ισορροπία από «μονοπάτια σηματοδότησης», εκ των οποίων πιο καλά μελετημένα ως τώρα είναι: οι πρωτεΐνες hedgehogs (Hhs), οι μορφογενετικές πρωτεΐνες των οστών (BMPs), ο παράγοντας αύξησης των ινοβλαστών (FGF), η οδός σηματοδότησης Notch/Delta και η αντίστοιχη του Wnt.

Πρόγονος τόσο του χονδροκυττάρου, όσο και του οστεοβλάστη είναι ένα κοινό κύτταρο («οστεοχονδροβλάστη»). Στο κύτταρο αυτό εκφράζονται οι κύριοι μεταγραφικοί παράγοντες Sox9 και Runx2. Η έκφραση του Sox9 οδηγεί τη διαφοροποίηση του κυττάρου σε χονδροκύτταρο, ενώ του Runx2 σε οστεοβλάστη. Κατά την χονδρογενή οστεοποίηση εκφράζεται νωρίτερα ο Sox9 και ακολουθεί ο Runx2, ενώ στην περίπτωση της υμενογενούς ο Runx2 εκφράζεται ταχύτερα και σε πολύ μεγαλύτερους αριθμούς. Αξίζει να σημειωθεί οτι και στις δύο περιπτώσεις οστεοποίησης απαραίτητη είναι η έκφραση και των δύο μεταγραφικών παραγόντων. Η ισορροπία αυτής της έκφρασης, άρα και της τελικής διαφοροποίησης, βρίσκεται υπό των έλεγχο της αλληλεπίδρασης μεταξύ των κυττάρων που αναπτύσσονται σε συνάφεια, μέσω των μονοπατιών της σηματοδότησης Wnt (canonical pathway), των πρωτεϊνών (Indian) Hedgehogs (Ihh), των BMPs και των FGFs.

Η Wnt σηματοδότηση είναι κατεξοχήν υπεύθυνη για την διαφοροποίηση σε οστεοβλάστη. Παρουσία μόνο αυτής αναστέλλεται σημαντικά η χονδρογένεση. Αντιθέτως, απουσία αυτής, κυρίως μέσω αναστολής από εξωκυττάριους ανταγωνιστές της οδού, όπως είναι π.χ. ο Dickkopf-1 και η σκληροστίνη, η διαφοροποίηση εκτρέπεται προς την κατεύθυνση του χονδροκυττάρου.

Η Ihh σηματοδότηση παίζει σημαντικό ρόλο μόνο στην χονδρογενή οστεοποίηση, μέσω ενεργοποίησης του Runx2. Στην περίπτωση της ενδομεμβρανώδους οστεοποίησης πιθανώς να «αντικαθίσταται» από ένα άλλο μέλος της οικογένειας των Hhs, την πρωτεΐνη (Sonic) Hhs (εν συντομία Shs). Αν ανασταλλεί η σηματοδότηση Shs, τότε η ενδομεβρανώδης οστεοποίηση εκτρέπεται λανθασμένα σε χονδροκύτταρο.

Οι πρωτεΐνες BMPs, είναι διαλυτές πρωτεΐνες της υπεροικογένειας των TGFs (Tumor Growth Factors). Σε αντίθεση με τις Wnts και τις Ihs, οι πρωτεΐνες αυτές επάγουν την διαφοροποίηση, αλλά και την ωρίμανση, τόσο των οστεοβλαστών, όσο και των χονδροκυττάρων. Αναστολή της σηματοδότησης τους προκαλεί αδυναμία της ανάπτυξης του ώριμου σκελετού και των αρθρώσεων.

Οι πρωτεΐνες FGFs έχουν ενεργότερο ρόλο στην διαμόρφωση των υμενογενών οστών, καθώς επηρεάζουν κυρίως την διαφοροποίηση και ωρίμανση του οστεοβλάστη. Δεν έχει γίνει ακόμα σαφές σε μελέτες, αν η επιροή τους είναι υπέρ τη δημιουργίας οστού, η αναστολής της. Πολλά σύνδρομα στον άνθρωπο που σχετίζονται με υπέρμετρη ή πρώιμη οστεοποίηση έχουν ταυτοποιηθεί ως γενετικές βλάβες σε γονίδια που εκφράζουν τις πρωτεΐνες αυτές. Επίσης, δεν έχει γίνει ακόμα ξεκάθαρο αν λειτουργούν αυτονόμως ή μέσα από άλλα μονοπάτια, όπως αυτά των

Wnts και BMPs. Πρέπει να σημειωθεί πάντως ότι ένα μέλος αυτής της ομάδας πρωτεΐνων, η FGFR3 (υποδοχέας της FGF3) συμμετέχει ενεργά στην ρύθμιση του πολλαπλασιασμού και της υπερτροφίας των ήδη διαφοροποιημένων χονδροκυττάρων.

1.1.4.2 Πολλαπλασιασμός και ωρίμανση χονδροκυττάρων

Μετα τη διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών κυττάρων σε χονδροκύτταρα, οι ίδιοι «μηχανισμοί» και οδοί σηματοδότησης ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό και την υπερτροφία (ωρίμανση) των χονδροκυττάρων. Τα χονδροκύτταρα υπό πολλαπλασιασμό εκφράζουν κολλαγόνο τύπου II (ColII), ενώ τα υπερτροφικά τύπου X (ColX). Τα προ-ώριμα χονδροκύτταρα, δηλαδή αυτά που έχουν ήδη υποστεί πολλαπλασιασμό, αλλά είναι στη φάση προ της υπερτροφίας τους, εκφράζουν Ihh. Η Ihh είναι η σηματοδότηση που ουσιαστικά ρυθμίζει τη σύνδεση και αρμονική συνύπαρξη των χονδροκυττάρων με τις οστεοβλάστες, καθώς παραγόμενες πρωτεΐνες Ihh δίνουν το σήμα για την διαφοροποίηση των οστεοβλαστών του περιχονδρίου, δίνοντας σχήμα και ορίζοντας τη διαμόρφωση του αναπτυσσόμενου χόνδρινου ιστού. Συγκεκριμένα, η αύξηση της έκφρασης των Ihh οδηγεί στην παραγωγή, από τον αναπτυσσόμενο χόνδρο, ενός πεπτιδίου ανάλογου της παραθορμόνης (PTHrP). Το πεπτίδιο αυτό με τη σειρά του λειτουργεί ως αρνητικό feedback στην υπερτροφία των πολλαπλασιαζόμενων χονδροκυττάρων. Με τον τρόπο αυτό οργανώνεται ο ρυθμός υπερτροφίας του χόνδρου, τίθονται τα όρια του μεγέθους του και «σχηματοποιούνται» τα όρια της επιφάνειας που καταλαμβάνει. Ο μεταγραφικός παράγοντας Runx2 εκφράζεται και αυτός στα διαφοροποιημένα χονδροκύτταρα και δρα μέσω ρύθμισης των Ihh. Χωρίς τον Runx2 δεν είναι δυνατή η διαδικασία της υπερτροφίας των χονδροκυττάρων, ακόμα και με πλήρη λειτουργία της Ihh σηματοδότησης. Παρόλ' αυτά, ο Runx2 φαίνεται να δρά και με τρόπο ανεξάρτητο των Ihhs πρωτεϊνών, καθώς υπερέκφρασή του οδηγεί σε εξεσημασμένη υπερτροφία των χονδροκυττάρων, ενώ όπως ειπώθηκε νωρίτερα, αν υπερλειτουργεί η σηματοδότηση Ihh, πέφτει ο ρυθμός υπερτροφίας μεσω του αρνητικού feedback του PTHrP.

Οι πρωτεΐνες Wnt, στα ήδη διαφοροποιημένα χονδροκύτταρα, δρουν τόσο μέσω της canonical, όσο και της non-canonical σηματοδότησης. Η δράση τους είναι παραλληλη με της Ihh και πάνω-κυρίως-στον Sox9. Όμως, σε αντίθεση με την περίπτωση της διαφοροποίησης, στον πολλαπλασιασμό και υπερτροφία των χονδροκυττάρων δρούν ευοδωτικά και όχι ανασταλτικά.

Οι FGF πρωτεΐνες στο διαφοροποιημένο χονδροκύτταρο δρούν μεσω των Janus και MAP κινασών. Μπορούν ακόμα να επηρεάζουν και τη δραστηριότητα του δίπολου Ihh/PTHrP και τη δράση των BMPs. Η δράση τους γενικά κρίνεται ανασταλτική στον πολλαπλασιασμό και την υπερτροφία των χονδροκυττάρων.

Τέλος, οι BMPs ανταγωνίζονται τις FGFs σε επίπεδο σήματος στα ήδη διαφοροποιημένα χονδροκύτταρα. Η σχέση των δύο είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη και δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Φαίνεται ότι το δίπολο FGF/BMP ανταγωνίζεται περισσότερο στην περιοχή των πυρήνων οστεοποίησης (όριο χόνδρου-οστού), παρά στον αμιγώς χόνδρινο ιστό.

1.2 Η Wnt σηματοδότηση [5-7]

1.2.1 Τι είναι η Wnt σηματοδότηση

Η ονομασία του Wnt προέρχεται από τις λέξεις Wingless και Int1, που αφορούν πρωτεϊνικά μόρια-προϊόντα γονιδίων της Drosophila και των βατράχων αντίστοιχα, τα οποία ήταν και τα πρώτα μέλη της οικογένειας των πρωτεϊνών που συμμετέχουν στο σηματοδοτικό μονοπάτι και «ανακαλύφθηκαν» πριν περίπου 30 χρόνια.

Οι Wnt συνδέτες (ligands) που συμμετέχουν στην έναρξη της σηματοδότησης αποτελούν μια οικογένεια πρωτεϊνών με 19 μέλη (στον άνθρωπο και τα θηλαστικά). Πρόκειται για εκκρινόμενες διαλυτές, πλούσιες σε κυστεΐνη γλυκοπρωτεΐνες, που έχουν υποστεί τροποποίηση από λιπίδια και παράγονται από γονίδια που εκφράζονται στα περισσότερα, αν όχι όλα, τα κύτταρα του οργανισμού με ξεχωριστή παρουσία στους οστεοβλάστες. Η δράση τους πάνω στο κύτταρο και η ευόδωση του σχετικού σήματος, εξαρτάται από: 1) το είδος του κυττάρου, 2) τη χρονική στιγμή της ενεργοποίησής τους, 3) τις πρωτεΐνες-υποδοχείς με τις οποίες αλληλεπιδρούν πάνω στο κύτταρο, αλλά και 4) το περιβάλλον στο οποίο συνδέονται, που αφορά κυρίως την παρουσία ανταγωνιστών ή συναγωνιστών τους.

Με βάση τα ανωτέρω κριτήρια, η σηματοδότηση μπορεί να διακριθεί σε «σύμφωνα με τον κανόνα» ή «κανονική» (canonical) και «αντίθετα» με τον κανόνα ή «μη κανονική» (non-canonical). Η «ταξινόμηση» των οδών στηρίχθηκε σε πειραματική παρατήρηση της ανάπτυξης ή όχι έκτοπου άξονα σε έμβρυα βατράχου Xenopus και στην μορφολογική μετατροπή (καρκινογένεση) μαστικών κυττάρων ποντικιών με τη γονιδιακή μετάλλαξη C57MG(3). Η «αντίθετα με τον κανόνα σηματοδότηση» αφορά κυρίως δύο ξεχωριστές «παραλλαγές» του μονοπατιού: α) Αυτή που σχετίζεται με την ενεργοποίηση μόνο των διαμεμβρανικών πρωτεϊνών και αφορά μηχανισμό εκπόλωσης ή τουλάχιστον εστιακής αλλαγής της πολικότητας της κυτταρικής μεμβράνης στην περιοχή σηματοδότησης (planar cell polarity-PCP) και β) Αυτή που σχετίζεται και χρησιμοποιεί ιόντα ασβεστίου για την αγωγή του σήματος ενδοκυτταρίως, μέσω ενεργοποίησης G πρωτεϊνών και cGMP (Ca++ σχετιζόμενη Wnt σηματοδότηση).

Αξιοσημείωτο είναι ότι συνεχώς αναδεικνύονται νέοι «μοριακοί δρόμοι» που άμεσα ή έμμεσα επηρεάζουν την «σύμφωνα με τον κανόνα σηματοδότηση Wnt». Επί του παρόντος, δεν έχει αποσαφηνιστεί σε σημαντικό βαθμό η λειτουργία τους, ενώ σε ορισμέ-

νες περιπτώσεις φαίνεται ότι οι συνδέτες-ενεργοποιητές του μονοπατιού Wnt δεν διαδραματίζουν κανένα ρόλο σε αυτές τις «παραλλαγές». Το πιθανότερο είναι ότι η «αντίθετη με τον κανόνα σηματοδότηση» ασκεί ρυθμιστικό ρόλο στην «σύμφωνα με τον κανόνα» δημιουργώντας ικανές συνθήκες για τη σωστή λειτουργία της, ενώ ταυτόχρονα «προσπαθεί» να την επαναφέρει όταν αυτή εκτρέπεται σε υπερ- ή υπό-λειτουργία. Στο παρόν θα αναφερθούμε στην canonical σηματοδότηση, όπου άλλωστε συμμετέχει ενεργά ο παράγοντας Dickkopf-1 που βρίσκεται στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος

1.2.2 Η σύμφωνα με τον κανόνα σηματοδότηση Wnt (canonical)

Η «κανονική» σηματοδότηση, η οποία έχει μελετηθεί εκτενέστερα, ακολουθεί ένα συγκεκριμένο μοτίβο που περιλαμβάνει: (α) συγκεκριμένο Wnt συνδέτη, που εξωκυτταρίως συνδέεται με διαμεμβρανικό υποδοχέα, ο οποίος με τη σειρά του δίνει (β) έναυσμα στο εσωτερικό του κυττάρου για τη μετάδοση δευτερογενούς σήματος με τη δημιουργία συμπλόκου και (γ) είσοδο του συμπλόκου αυτού στον πυρήνα με τελικό αποτέλεσμα την ευόδωση της έναρξης μεταγραφής συγκεκριμένου (-ων) γονιδίου (-ων). Εκτός από τους 19 διαφορετικούς συνδέτες Wnt, στους οποίους έγινε αναφορά προηγουμένως, πολλά διαφορετικά μόρια με διακριτές λειτουργίες διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στο «μονοπάτι» του σήματος. Τα κυριότερα μόρια θα αναφερθούν με συντομία παρακάτω.

1.2.2.1 Διαμεμβρανικοί υποδοχείς Frizzled (Fzd) και Disheveld (Dshv)

Κύριος υποδοχέας των συνδετών Wnts είναι μια πρωτεΐνη με 7 διαμεβρανικά τμήματα, ονόματι Frizzled (Fzd-«αναμαλλιασμένος»), της οποίας το εξωκυττάριο Ν-αμινοτελικό άκρο είναι πλούσιο σε κυστεΐνη και αλληλεπιδρά με τα Wnts και άλλα μόρια, ενώ το C-καρβοξυτελικό άκρο της αλληλεπιδρά με έναν ενδοκυττάριο συν-ενεργοποιητή/πρωτεΐνη που ονομάζεται Disheveled (=κρεμάμενος - Dsh/Dvl) και η οποία ευοδώνει το δευτερογενές σήμα. Στον ανθρώπινο οργανισμό υπάρχουν 10 διαφορετικά μέλη της οικογένειας Fzd.

1.2.2.2 β-κατενίνη

Στην «καρδιά» του δευτερογενούς σήματος βρίσκεται η β-κατενίνη (β-catenin), μία ενδοκυττάρια πρωτεΐνη που βρίσκεται σε κατάσταση ομοιόστασης μεταξύ φωσφορυλιωμένης και μη- μορφής.

Επί απουσίας της σηματοδότησης Wnt, η β-κατενίνη φωσφορυλιώνεται με τη βοήθεια κινασών και στοχοποιείται για την αποδόμησή της από τα πρωτεασώματα. Οι πρωτεΐνες που ελέγχουν με τη δράση τους τα επίπεδα της β-κατενίνης ενδοκυτταρίως, είναι οι κινάσες GSK3 (Glycogen Synthase Kinase 3, κινάση σύνθεσης γλυκογόνου-3), axin (αξίνη), APC (Adenomatous Polyposis Coli, πρωτεΐνη παράγωγο του ογκογονιδίου σε μετάλλαξη του οποίου αποδίδεται το σύνδρομο αδενωματώδους πολυποδίασης κόλου) και η Casein kinase 1 (κινάση της καζεΐνης-1). Η β-κατενίνη μετά τη φωσφορυλίωσή της αναδιαμορφώνεται και καθίσταται ευάλωτη για καταστροφή από πρωτεοσώματα.

Παρουσία του Wnt σήματος η β-κατενίνη παραμένει ελεύθερη (δεν φωσφορυλιώνεται) και η καταστροφή της αποτρέπεται. Τα επίπεδα της στο κυτταρόπλασμα αυξάνουν και τελικώς εισέρχεται στο εσωτερικό του πυρήνα. Εκεί αλληλεπιδρά με το σύμπλοκο TCF/LEF (ειδικός μεταγραφικός παράγων των Τ-κυττάρων/Προσδέτης του λεμφικού ενισχυτή-1) και προάγει την μεταγραφή συγκεκριμένων γονιδίων που ενεργοποιούνται από το Wnt σήμα. Η σύνδεση και έναρξη της μεταγραφής εξαρτάται από τον τύπο του αρχικού Wnt συνδέτη, το είδος του κυττάρου και την παρουσία κατάλληλης θέσης (αλληλουχίας) σύνδεσης στον υποκινητή (promoter) του προς μεταγραφή γονιδίου.

1.2.2.3 Υποδοχέας LRP (=υποδοχέας λιποπρωτεϊνών)

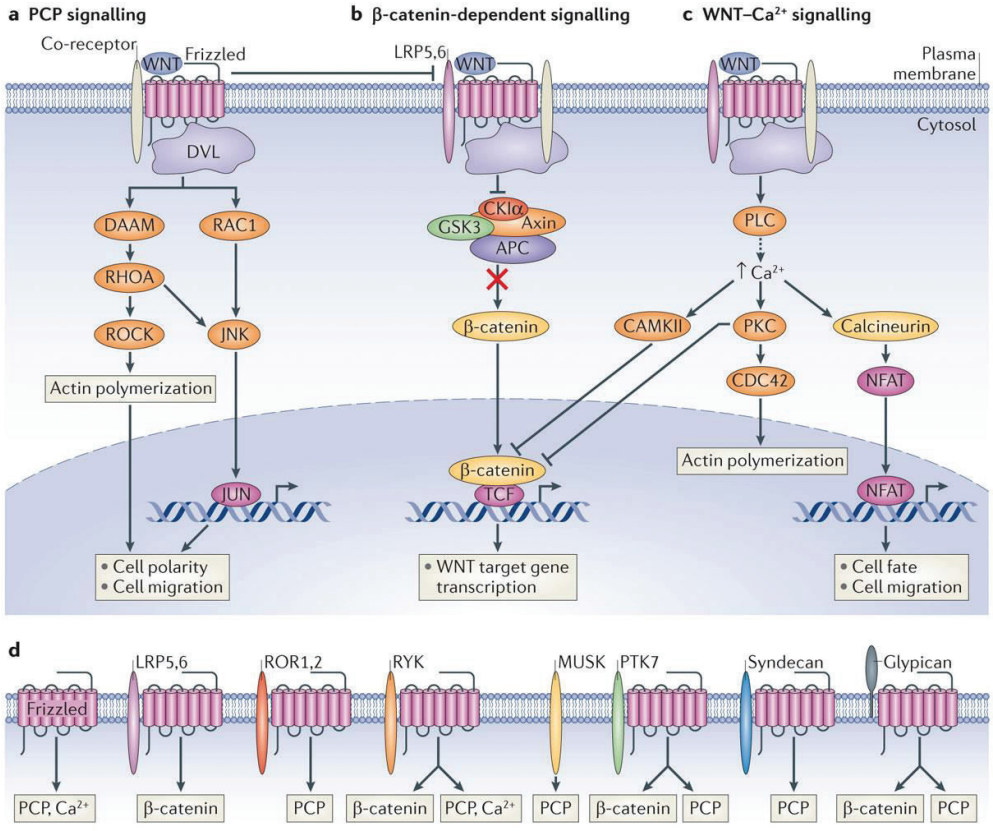
Ένα σημαντικό μέρος της διαδικασίας εισαγωγής του «κανονικού» σήματος Wnt ενδοκυτταρίως επιτελείται στο επίπεδο της κυτταρικής μεμβράνης. Το Fzd συνδέεται με το Dvl μόνο όταν στην εγγύς περιοχή βρίσκεται ο συν-υποδοχέας LRP5/6. Οι υποδοχείς LRP5 και LRP6 ανήκουν στην οικογένεια των υποδοχέων χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) και συγκεκριμένα στην ομάδα εκείνων που δεν συνδέονται με την απολιποπρωτεΐνη Ε. Στη Drosophila, όπου και έχουν γίνει οι περισσότερες πειραματικές μελέτες, ανάλογος υποδοχέας καλείται Arrow. Ο υποδοχέας αυτός αλληλεπιδρά με το «δίπολο» Wnt-Fzd και τελικά το σύμπλοκο που σχηματίζεται αποτρέπει την μεσολαβούμενη από την GSK3 και την αξίνη φωσφορυλίωση και την αποδόμηση της β-κατενίνης.

Στην Εικόνα 1 παρουσιάζεται η μεταγωγή της «κανονικής» σηματοδότησης Wnt στο κύτταρο με τις διαδοχικές του φάσεις, καθώς και η ρύθμιση των επιπέδων της β-κατενίνης με τη φωσφορυλίωση, απενεργοποίηση και τελικά διάσπασή της με τη βοήθεια του πρωτεασώματος.

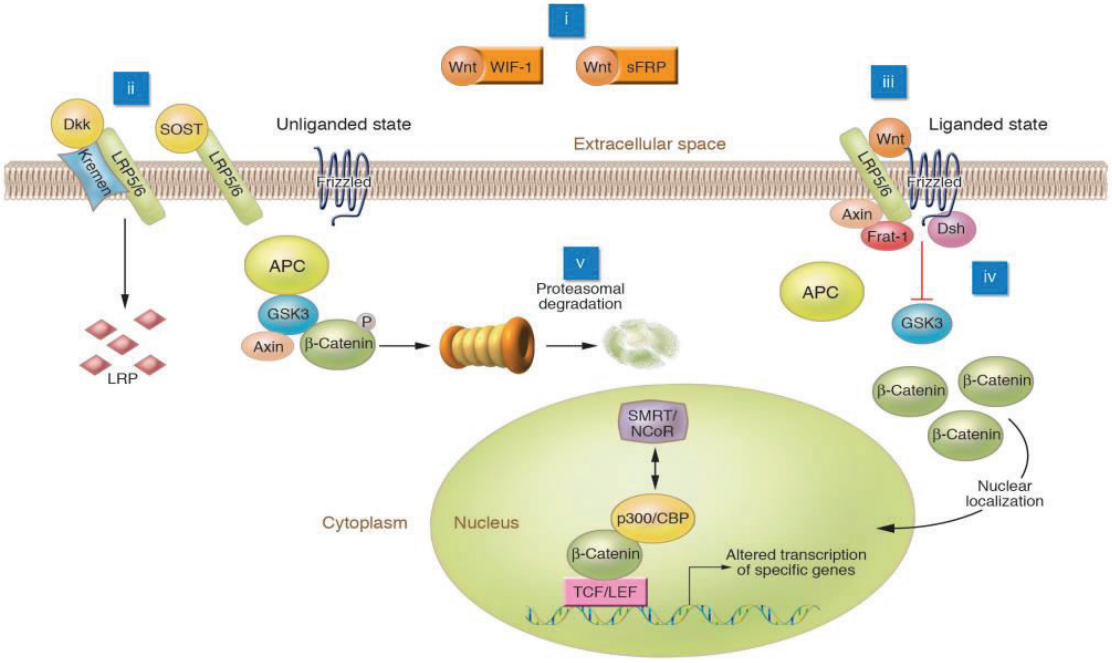
1.2.3 Ανταγωνιστές της canonical Wnt σηματοδότησης

Το μονοπάτι σηματοδότησης Wnt βρίσκεται σε συνεχή ρύθμιση από ένα δίκτυο εξωκυττάριων ανταγωνιστών, διαμεμβρανικών τροποποιητών-υποδοχέων και ενδοκυττάριων σημάτων.

Στον άνθρωπο, εξωκυττάριοι ανταγωνιστές του «κανονικού» τρόπου σηματοδότησης είναι ο WIF-1 (Wnt Inhibitory Factor-1), οι διαλυτές σχετιζόμενες με το Fzd πρωτεΐνες (sFRPs), ο WISE (Wnt-modulator in surface ectoderm), η σκληροστίνη (παράγωγο του γονιδίου SOST), η πρωτεΐνη Norrin, οι πρωτεΐνες Cerberus/COCO και οι οικογένεια των πρωτεϊνών Dickkopf. Μεγαλύτερο ερευνητικό ενδιαφέρον, τουλάχιστον επί του παρόντος, παρουσιάζουν η σκληροστίνη και οι Dickkopfs, κυρίως επειδή φαίνεται να εκφράζονται με αυξημένη εκλεκτικότητα στις



Εικ. 1. Wnt σηματοδότηση. *(Τροπ. από Niehrs, Nature Reviews 2012).*



Εικ. 2. Canonical Wnt σηματοδότηση και αναστολείς. *(Τροπ. από Krishnan, J Clin Invest 2006).*

οστεοβλάστες και επειδή δρούν επί συγκεκριμένου σταδίου της σηματοδότησης, χωρίς να εμπλέκονται σε πολύπλοκες σχέσεις εντός του μονοπατιού. Σημαντικό είναι, επίσης, το γεγονός ότι πρόκειται για μόρια που δρουν στο εξωκυττάριο περιβάλλον και επιπλέον δρούν επάνω σε πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης (LRP5/6) και όχι σε διαλυτά μόρια αγωνιστών του Wnt.

Στην Εικόνα 2 παρουσιάζεται η λειτουργία της canonical wnt σηματοδότησης με τον πλήρη «καταρράκτη» του μονοπατιού και εντοπίζονται τα σημεία ρύθμισης-δράσης των ανταγωνιστών μορίων, όπως φαίνεται στην εικόνα. Οι τρείς που έχουν μελετηθεί περισσότερο αναφέρονται παρακάτω.

1.2.3.1 Ο εξωκυττάριος αναστολέας sFRP-1

Αυτό το διαλυτό μόριο ανταγωνίζεται τις διαμεβρανικές πρωτεΐνες Fzd για τη δέσμευση των Wnt συνδετών παρεμβαίνοντας ο ίδιος ως υποδοχέας τους και με αυτό τον τρόπο εμποδίζει από το πρώτο κιόλας στάδιο την Wnt σηματοδότηση. Επειδή η σημαντικότερη λειτουργία του φαίνεται να είναι η παρεμπόδιση της απόπτωσης των οστεοβλαστών και των προγονικών τους κυττάρων, ο «αποκλεισμός» του φαντάζει πολύ χρήσιμος στον «ηλικιωμένο» οστίτη ιστό, όπου ο αριθμός και η διατήρηση στη ζωή και λειτουργία όσο το δυνατό περισσότερων οστεοβλαστών παρεμποδίζει την οστική απορρόφηση. Σε μελέτες με κύτταρα θηλυκών ποντικών με τον ανταγωνιστή του sFrp-1 WAY-316606, παρατηρήθηκε αύξηση της ολικής οστικής επιφάνειας. Κλινικές μελέτες ή μελετες in vivo σε μεγάλη κλίμακα δεν έχουν πραγματοποιηθεί ως τώρα.

1.2.3.2 Οι εξωκυττάριοι αναστολείς Dickkopf

Οι Dickkopfs (Dick=παχύ/μεγάλο-kopf=κεφάλι, λόγω της αναγκαίας παρουσίας τους για την ολοκληρωμένη ανάπτυξη κεφαλής στο βάτραχο Xenopus) αποτελούν μία οικογένεια πρωτεϊνών που ανταγωνίζονται τη Wnt σηματοδότηση, με τρόπο μη αντιστρεπτό, στον εξωκυττάριο χώρο. Η οικογένεια αυτή έχει 4 μέλη. Από αυτά τα σημαντικότερα για την «κανονική» Wnt σηματοδότηση είναι τα Dkk-1 και Dkk2.

1.2.3.3 Οι εξωκυττάρια αναστολέας σκληροστίνη

Η σκληροστίνη είναι η πρωτεΐνη παράγωγο του γονιδίου SOST. Μετάλλαξη του γονιδίου αυτού ενοχοποιείται για μία σπάνια κληρονομούμενη - με αυτοσωματικό τρόπο - νόσο η οποία χαρακτηρίζεται από οστά με υψηλή οστική μάζα, γεγονός που αποδεικνύει την ανταγωνιστική δράση της σκληροστίνης στην οστική αναβολική δραστηριότητα.

1.3 Ο εξωκυττάριος αναστολέας Dickkopf-1 (Dkk-1) [8]

1.3.1 Ο ρόλος του Dkk-1 στη Wnt σηματοδότηση

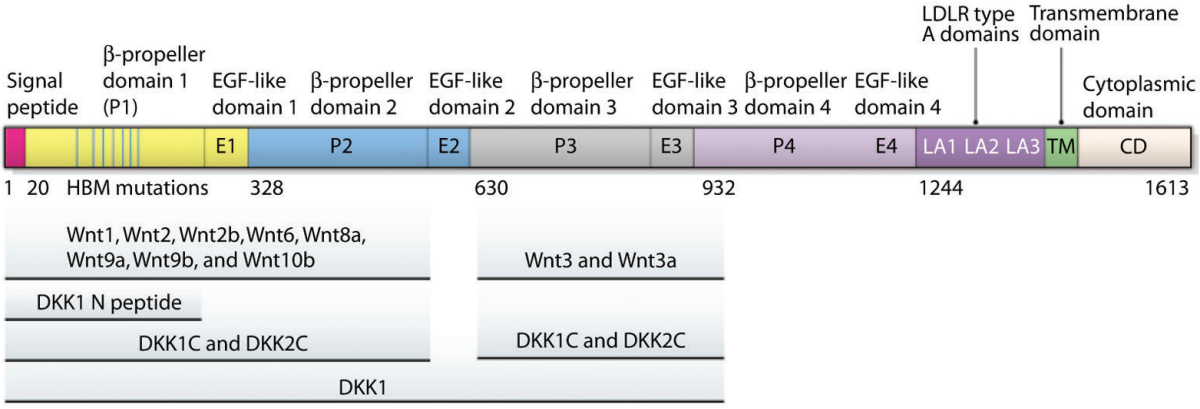
Ο Dkk-1 και η σκληροστίνη μπορούν να ανταγωνιστούν τους Wnt συνδέτες και να σταματήσουν τον «καταρράκτη» ενεργοποίησης της β-κατενίνης. Συγκεκριμένα, συνδέονται σταθερά, μέσω ενός τμήματος πλούσιου σε κυστεΐνη (cysteine rich domain), με την LRP5/6. Στην περίπτωση των Dkk, εν αντιθέσει με την σκληροστίνη, η σύνδεση απαιτεί ταυτόχρονη διασύνδεση με μία ακόμα διαμεμβρανική πρωτεΐνη που ονομάζεται Kremen (1 και 2). Η σύνδεση των τριών έχει ως αποτέλεσμα την ενδοκύττωση του συμπλόκου τους και την ως εκ τούτου διακοπή της σηματοδότησης Wnt. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι ο Dkk-1 «προτιμά» τη σύνδεση κυρίως με τον Kremen2. Ακόμα πιο σημαντικό φαίνεται να είναι το γεγονός ότι απουσία του Kremen, ο Dkk1 δεν μπορεί να εμποδίσει τη σύνδεση LRP και Wnts/Fzd αφενός και αφετέρου για να λειτουργήσει ο Kremen σωστά ως υποδοχέας του Dkk-1, πρέπει να διατηρεί άθικτο το ενδοκυττάριο τμήμα του, παρότι δεν φαίνεται να παίζει το τμήμα αυτό ρόλο στη συγκεκριμένη (ή άλλη) σύνδεση. Θα πρέπει σε αυτό το σημείο να αναφέρουμε ότι ο Kremen ανήκει στην κατηγορία των Kringle (=αναδίπλωση, στριφογύρισμα) πρωτεϊνών, οι οποίες διαδραματίζουν ρόλο είτε μεσολαβητή-συνυποδοχέα, είτε πρωτεολυτικού συνενζύμου.

1.3.2 Η δομή του Dkk-1 [8,9]

Ο Dkk-1 ανήκει στην οικογένεια των πρωτεϊνών Dickkopf που αριθμεί συνολικά τέσσερα μέλη Dkk-1,-2,-3,-4 και ακόμα μία σχετιζόμενη πρωτεΐνη, την Soggy, η οποία όμως δεν φαίνεται να διαδραματίζει ρόλο στη Wnt σηματοδότηση, σε αντίθεση με τις υπόλοιπες. Το «βασικό» μόριο της πρωτείνης των Dkks αποτελείται από δύο πλούσια σε κυστεϊνη τμήματα που διαχωρίζονται μεταξύ τους με έναν συνδέτη. Κάθε ένα από τα δύο τμήματα περιέχει 10 επαναλαμβανόμενες ακολουθίες πλούσιες σε κυστεϊνη-μία σε κάθε άκρο της (καρβοξυτελικό-αμινοτελικό) με βάρος 28,6 KDa. Ο ανθρώπινος Dkk-1, σε πλήρη «ωρίμανση», είναι μια γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη με μέγεθος 40 KDa, η οποία φέρει ταυτόσημες ακολουθίες αμινοξέων aa κατά 86% με το ποντίκι, 87% με τον αρουραίο, 90% με τον κόνικλο και 91% με τα βοοειδή. Αξιοσημείωτο είναι ότι ο Dkk-1 έχει μόνο 42% ταυτόσημες αα ακολουθίες με τον Dkk2 και 36% με τον Dkk4, ο δεύτερος εκ των οποίων είναι και ο έτερος της οικογένειας που δρα ως ανταγωνιστής του canonical Wnt pathway. Μόνο το καρβοξυτελικό άκρο- της πλούσιας σε κυστεϊνη- πρωτεΐνης είναι αυτό που έχει ενεργό ρόλο στην σύνδεση με την διαμεμβρανική πρωτεΐνη LRP5/6 και άρα στην διακοπή του καταρράκτη ενεργοποίησης της β-κατενίνης μέσω του Wnt.

1.3.3 Σύνδεση και αναστολή Wnt σηματοδότησης μέσω του Dkk-1 [8]

Η LRP5/6 είναι δύο διαμεμβρανικές πρωτεΐνες, με τρία κυρίως τμήματα: ένα εξωμεμβρανικό, ένα διαμεμβρανικό και ένα κυτταροπλασματικό. Το κυτταροπλασματικό τμήμα έχει στο εσώτερο άκρο του σύνδεση με την πρωτεΐνη ακτίνη (Axin), η οποία συμετέχει



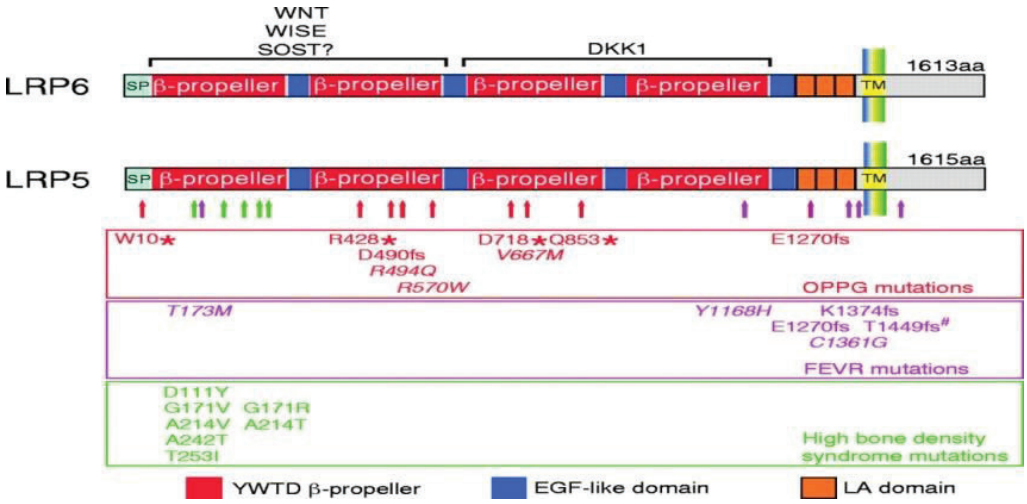
Εικ. 3. Dkk-1 μόριο και θέσεις «πρόσδεσης» μορίων Wnt. *(Τροπ. από Bao J, Sci Signal 2012).*

ενεργά στο σχηματισμό του σύμπλοκου πρωτεασώματος που «διαμελίζει» τη β-κατενίνη. Το εξωκυττάριο τμήμα της LRP5/6 είναι αυτό που συνδέεται, είτε με τους Wnt συνδέτες, είτε με τους Wnt ανταγωνιστές σκληροστίνη/SOST, WISE και τον Dkk-1. Το τμήμα αυτό αποτελείται από τέσσερα YWTD (Tyr-Trp-Thr-Asp) πεδία με διαμόρφωση β-propeller, κάθε ένα από τα οποία είναι «ζευγαρωμένο» με ένα Epidermal Growth Factor (EGF)-like πεδίο. Αυτά τα τέσσερα β-propeller (P) and EGF-like (E) πεδία ακολουθούνται από τρία πεδία υποδοχέων χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης-LDL (LA). Όπως διαπιστώθηκε μετά από γενετικές μελέτες μεταλλάξεων, οι συνδυασμοί των ζευγαριών PE διατηρούν μεγαλύτερη συνάφεια σύνδεσης με συγκεκριμένα μέλη της Wnt σηματοδότησης, τόσο αγωνιστών, όσο και ανταγωνιστών όπως φαίνεται στην Εικόνα 3.

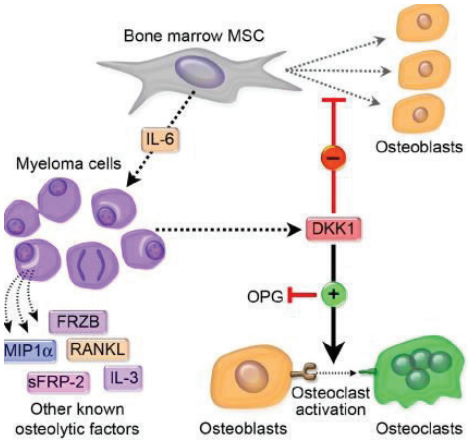
Η σύνδεση του Dkk-1 στην LRP5/6 γίνεται με το καρβοξυτελικό άκρο του(C), ενώ με το αμινοτελικό συνδέεται με ένα ακόμη μόριο που έχει τον ρόλο συνυποδοχέα-ενεργοποιητή του Dkk-1 και ονομάζεται Kremen (-1 και -2). Πρόκειται για μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που η έκφρασή της βρίσκεται σε στενή «σύνδεση» με την παρουσία του Dkk-1 στο εξωκυττάριο περιβάλλον και μπορεί να συνδέεται ισχυρά με αυτόν σε διαφορετικό πεδίο από την LRP5/6, χωρίς να έρχεται σε άμεση επαφή ή να αλληλεπιδρά με την τελευταία. Αξίζει σε αυτό το σημείο να σημειώσουμε ότι ο Dkk-1 δεν μπορεί να αδρανοποιήσει το μονοπάτι Wnt χωρίς τον Kremen, καθώς η σύνδεση με την LRP καθίσταται αδύνατη. Δεν συμβαίνει όμως το ίδιο με την σκληροστίνη/SOST, η οποία συνδέεται χωρίς τη βοήθεια του Kremen απευθείας με την LRP.Η δημιουργία του τριμερούς αυτού συμπλόκου Dkk-1-Kremen1/2-LRP5/6 είναι το έναυσμα για την ενδοκυττάρωση της LRP5/6 και στη συνέχεια την αποδόμησή της εντός του κυτταροπλάσματος. Το γεγονός αυτό έχει διπλό αντίκτυπο στην Wnt σηματοδότηση: α) Εμποδίζει τη σύνδεση της LRP5/6 με πιθανό συνδέτη (ligand) του εξωκυττάριου περιβάλλοντος και επομένως δεν μπορεί να ενεργοποιηθεί ο καταρράκτης εξωκυτταρίως (μέσω της τριπλής σύνδεσης Wnt ligand-LRP5/6-Frizzled) και β) αποδεσμεύεται η ακτίνη (Axin) από το ενδοκυττάριο άκρο της LRP5/6 κι αυτόματα γίνεται διαθέσιμη να συμμετάσχει στη δημιουργία του συμπλόκου GSK3-axin-casein kinase-1-APC, το οποίο αποδομεί ενδοκυτταρίως τη β-κατενίνη.

Στον άνθρωπο, το σύνδρομο Οστεοπόρωσης-Ψευδογλοιώματος (OPPG), που χαρακτηρίζεται από πολύ χαμηλές τιμές οστικής μάζας και σκελετική ευθραυστότητα, προκαλείται από σπάνια υπολλειπόμενη αυτοσωματική μετάλλαξη γονιδίου που κωδικοποιεί την LRP5. Αντιθέτως, υψηλές τιμές οστικής μάζας σχετίζονται με μεταλλάξεις στο N-αμινοτελικό ενδοκυττάριο άκρο του LRP5 (όπως η G171V και η M282V), οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα μείωση της συγγένειας (και άρα μειωμένης ικανότητας αλληλεπίδρασης-σύνδεσης) μεταξύ του LRP5 και Dkk-1.

Προς τεκμηρίωση των παρατηρήσεων, διενεργήθηκαν πολλαπλά πειράματα γενετικής μηχανικής, τα οποία σε μεγαλύτερο ή μικρότερο βαθμό, κατέδειξαν τη σημασία της ρύθμισης του LRP5 και της λειτουργίας του Dkk-1 στον οστικό μεταβολισμό. Γενετικά τροποποιημένα ποντίκια LRP5(-/-), δηλαδή με πλήρη εξάλειψη του γονιδίου έκφρασης του υποδοχέα αυτού, παρουσίασαν πολύ χαμηλή οστική μάζα, λόγω μειωμένου πολλαπλασιασμού των προγονικών οστεοβλαστών. Διαγονιδιακά ποντίκια που υπερεκφράζουν τη μετάλλαξη G171V στους οστεοβλάστες, έχουν ελαττωμένη απόπτωση οστεοβλαστών και σημαντικά αυξημένη οστική μάζα. Μάλιστα, αξιοσημείωτο είναι ότι ποντίκια με υπερέκφραση των φυσιολογικών (Wildtype) γονιδίων για τον LRP5 παρουσιάζουν φυσιολογικές μεν, χαμηλότερες δε από τα προαναφερθέντα ποντίκια τιμές οστικής μάζας, γεγονός που δίνει την εντύπωση ότι η μετάλλαξη G171V ενεργεί ως επικρατών θετικός-διεγερτικός φαινότυπος! Επιπλέον, όταν σε LRP(-/-) ποντίκια «αφαιρέθηκε» η λειτουργία ενός εκ των δύο αλληλί-



Εικ. 4. Σύνδεση Dkk-1 με LRP - Γονότυποι και Φαινότυποι. *(Τροπ. από He X, Development 2004).*



Εικ. 5. Dkk-1 και οστεόλυση στο ΠΜ. *(Τροπ. από Pinzone, Blood 2009).*

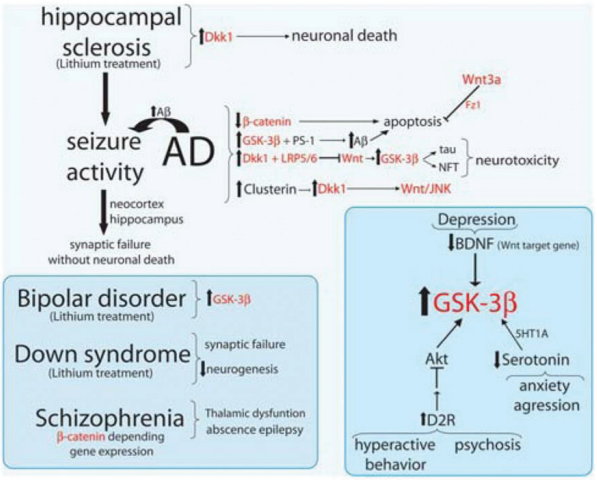
ων του LRP6 (στον οποίο επίσης συνδέεται, τόσο ο Dkk-1, όσο και ορισμένοι Wnt ligands), η οστική μάζα σημείωσε ακόμα μεγαλύτερη πτώση στην τιμή της. Τέλος, πειράματα με ποντίκια Dkk-1(-/-), ποντίκια Dkk-1 wildtype στα οποία έγινε έγχυση παραγόντων (αντισωμάτων) που εμποδίζουν τη δράση του Dkk-1 ή και ποντίκια με αναστολή του γονιδίου Kremen (που είναι απαραίτητος για τη δράση του Dkk-1) είχαν εμφανώς αυξημένη οστεοβλαστική δραστηριότητα και υψηλότερες τιμές οστικής μάζας [10].

1.3.4 Παθοφυσιολογία ανθρώπινων νόσων και Dkk-1

Η αναστολή της λειτουργίας του Dkk-1 έχει γίνει ήδη γίνει αντικείμενο μελέτης για τη θεραπεία παθήσεων όπως το Πολλαπλούν Μυέλωμα, η Οστεοπόρωση και η Οστεοαρθρίτιδα, ενώ νέες ενδείξεις από τη μελέτη πειραματικών μοντέλων έρχονται καθημερινά στο φως προς την κατεύθυνση αντιμετώπισης περισσότερων παθήσεων.

1.3.4.1 Dkk-1 και Πολλαπλούν Μυέλωμα[11]

Ήδη σε προχωρημένα στάδια κλινικών μελετών βρίσκεται η παραγωγή μονοκλωνικών αντισωμάτων anti-Dkk-1 για την θεραπεία των επώδυνων λυτικών εστιών που προκαλεί το πολλαπλούν μυέλωμα, ιδιαίτερα στα τελικά του στάδια. Από το 2003 ο Tian [12] και η ομάδα του απέδειξαν ότι στα κύτταρα του ΠΜ υπάρχει σημαντική αύξηση του Dkk-1, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την ευόδωση λυτικών εστιών στα οστά, κυρίως μέσω αναστολής της οστεοβλαστικής δραστηριότητας (με διακοπή της οστεοβλαστογένεσης) καθώς και αύξηση του ρυθμού απόπτωσης των οστεοβλαστών και όχι με διέγερση των οστεοκλαστών. Ο anti-Dkk-1 παράγοντας (PF-004840082/ μονοκλωνικό αντίσωμα BHQ-880) [13,14] ήδη βρίσκεται σε φάση 3 κλινικών μελετών, προκειμένου να διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητα, ασφάλεια, ανεκτικότητα και ανοσογονικότητα του, τόσο για τη χρήση του στο ΠΜ, αλλά και στην οστεοπόρωση. Οι πρώτες



Εικ. 6. Ο πολυσχιδής ρόλος του Dkk-1. *(Τροπ. από C.A. Oliva, Front Cell Neurosc 2013).*

ενδείξεις αναφέρουν καλή ανοχή και αποτελεσματικότητα με δοσοεξαρτώμενο τρόπο και χαμηλά δοσολογικά σχήματα.

1.3.4.2 Dkk-1 και Οστική Μάζα [5,15]

Στην Οστεοπόρωση, η σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση τείνει να περάσει από τα αντιοστεοκλαστικά φάρμακα (π.χ. διφωσφονικά, ραλοξιφένη και οιστρογόνα, καλσιτονίνη) σε παράγοντες αναβολικούς (π.χ. τεριπαρατίδη), ή σε παράγοντες με μεγαλύτερη «εκλεκτικότητα» (=στοχοποίηση) και άρα μεγαλύτερης αποτελεσματικότητας (π.χ. μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι RANKL - Denosumab). Με δεδομένη πλέον την παραγωγή αντισώματος έναντι της σκληροστίνης (παράγωγο του γονιδίου SOST που επίσης εμποδίζει τη σηματοδότηση Wnt μέσω αποκλεισμού του υποδοχέα LRP5/6), ενταντικοποιείται η έρευνα για την παραγωγή anti-Dkk-1 θεραπευτικού σχήματος, αφού η δράση-σύνδεση με τον ίδιο υποδοχέα υπόσχεται πολλά στον τομέα αυτό. Μάλιστα, στην περίπτωση της οστεοπόρωσης το «κέρδος» από τη δράση ενός Dkk-1 Ab θα είναι διπλό: Αφενός προαγωγή των οστεοβλαστών (και των προγονικών τους κυττάρων) και παρεμπόδιση της απόπτωσής τους (αναβολική δράση), αφετέρου μείωση του RANKL και αύξηση των επιπέδων Οστεοπροτεγερίνης (OPG) (αντικαταβολική δράση). Τέλος, φαίνεται ότι η χορήγηση κορτικοστεροειδών μπορεί να προκαλεί οστεοπόρωση και μέσω της διέγερσης του Dkk-1, γεγονός που ενισχύει ακόμα περισσότερο τη θέση του μορίου στη νόσο [16].

1.3.4.3 Dkk-1 και ανάπτυξη του σκελετού και στην επούλωση των καταγμάτων [17,18]

Τελειώνοντας, θα πρέπει να αναφερθεί η παρουσία του Dkk-1 στην ανάπτυξη του παιδικού σκελετού, μέσω διαφοροποίησης προγονικών οστεοβλαστών ή και αναστολής της, καθώς και μέσω ρυθμισης της δράσης των ορμονών του θυρεοειδούς αδένα επί των επιφυσιακών πλακών. Ακόμα, η παρουσία του Dkk-1 καθυστερεί σε ορισμένα πειραματικά μοντέλα την αποκατάσταση του καταγματικού οστού, χωρίς μια τέτοια δράση να μπορεί να αποκλειστεί στον άνθρωπο.

1.3.4.4 Dkk-1 και Νευρολογικά νοσήματα [19]

Στον Νευρικό ιστο προσφάτως αναφέρεται η αυξημένη διέγερση του Dkk-1 στην εκφύλιση των νευρώνων (κυρίως του Ιππόκαμπου) που σχετίζεται με την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων του κροταφικού λοβού ή η επιδείνωση της ανοϊκής συνδρομής στα πλαίσια του συνδρόμου Alzheimer. Επίσης, η διέγερση του Dkk-1 σε καταστάσεις που σχετίζονται με το χρόνιο στρες, όπως οι καταθλιπτικές διαταραχές, πάλι μέσω διαταραχών στη λειτουργία του Ιππόκαμπου. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η τελευταία περίπτωση, όπου οι σκληρυντικού τύπου βλάβες του Ιππόκαμπου, μέσω του Dkk-1, ενισχύονται στο ΚΝΣ από την αυξημένη παραγωγή ενδογενών κορτικοστεροειδών με το στρες, και ακόμα περισσότερο επειδή η αφαίρεση των επινεφριδίων από τα πειραματόζωα (άρα και αναστολή της δράσης των κορτικοστεροειδών) μειώνει σημαντικά τα επίπεδα του Dkk-1. Πιθανώς, η Wnt σηματοδότηση να ενέχεται και σε άλλες νόσους, όπως η σχιζοφρένεια, η διπολική διαταραχή και ο αυτισμός, με τον Dkk-1 να εμφανίζει σημαντικότερο ρόλο στην πρώτη.

1.3.4.5 Dkk-1 και αγγειογένεση [20]

Στο αγγειακό δίκτυο, η παρουσία του Wnt signaling είναι έκδηλη, αλλά και δύσκολο να καθοριστεί η λειτουργία-ρόλος του. Φαίνεται ότι ο Dkk-1 αυξάνει το ρυθμό remodeling των αγγείων (ιδιαίτερα του φλεβικού δικτύου) με αποτέλεσμα περισσότερα και μεγαλύτερα σε διάμετρο αγγεία, αλλά σε κάποιες άλλες περιπτώσεις επιτείνει την αιμορραγική «διάθεση» στην μικροκυκλοφορία, το πιθανότερο μέσω αύξησης της διαπερατότητας -διαμέσου και μεταξυ- των επιθηλιακών κυττάρων. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε

σκέψεις για περαιτέρω συσχέτιση αυτών των ευρημάτων με τις αιμορραγίες, αλλά και την νεοαγγείωση που παρατηρείται στους συμπαγείς όγκους.

1.3.4.6 Dkk-1 και νεοπλασίες [21,22]

Η παρουσία του Dkk-1 καθώς και γενικότερα της σηματοδότησης Wnt είναι έκδηλη σε πολλές περιπτώσεις νεοπλασιών. Όπως αναφέρθηκε, ρυθμιστικό ρόλο στο «μονοπάτι» διαδραματίζει μεταξύ άλλων και η APC. Το γεγονός αυτό, όπως επίσης, και η σημαντική συμβολή του Wnt (και του Dkk-1) στην ανάπτυξη των ιστών του οργανισμού, ώθησε τους ερευνητές να ασχοληθούν εκτενέστερα με το ενδεχόμενο της εμπλοκής του μονοπατιού σε καρκινογένεση. Τα αποτελέσματα των πειραματικών μελετών είναι ποικίλα και ορισμένες φορές διφορούμενα. Ενώ ο Dkk-1 υπερεκφράζεται σε λυτικές οστικές μεταστάσεις (π.χ. Πολλαπλούν μυέλωμα), φαίνεται ότι η αντίστοιχη αύξηση των επιπέδων του σε νεοπλασίες του μαστού και ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων εμποδίζει την περαιτέρω επέκταση (πολλαπλασιασμό και διήθηση) των καρκινικών κυττάρων, καθώς και τις μεταστάσεις. Στις νεοπλασίες του πνεύμονα (κυρίως σε SCC) και του οισοφάγου παρατηρείται μεγάλη αύξηση των επιπέδων του Dkk-1, ιδιαίτερα κατά το στάδιο έναρξης της μεταστατικής νόσου. Αντίθετα, στον καρκίνο του παχέος εντέρου, στο νευροβλάστωμα, αλλά και (ίσως) στο οστεοσάρκωμα, υπάρχει μία εξεσημασμένη πτώση του Dkk-1, ενώ όταν οι τιμές του αυξάνονται η νόσος επιβραδύνεται. Ογκοκατασταλτικές ιδιότητες φαίνεται ότι παρουσιάζει ο Dkk-1 και στις περιπτώσεις του μεσοθηλιώματος, του καρκίνου τραχήλου της μήτρας, αλλά και στο χοριοκαρκίνωμα του πλακούντα.

Αυτό που έως τώρα είναι εμφανές, είναι ότι η σηματοδότηση Wnt και ο ρυθμιστικός ρόλος του Dkk-1 επί αυτού, εξαρτάται τόσο από το είδος του κυττάρου-ιστού και του μικροπεριβάλλοντός του, όσο και από τη χρονική στιγμή επίδρασης-σηματοδότησης. Επιπλέον, εκτός του canonical τρόπου σηματοδότησης Wnt, υπάρχουν και άλλες οδοί (Wnt/PCP, Wnt/Ca, Wnt/Jnk) και άλλα είδη αυτοκρινικής και παρακρινικής δράσης, τόσο των Wnt-ligands όσο και των Dkk. Το γεγονός αυτό καθιστά δυσκολότερη την επιλογή του Dkk-1 (αλλά και άλλων ανασταλτών Wnt) ως θεραπευτική επιλογή, αφού θα πρέπει να γίνει με υψηλή «στόχευση» και «εκλεκτικό» δοσολογικό σχήμα. Όμως, ταυτόχρονα, ακρίβως οι ίδιες ιδιότητες βάζουν ισχυρή υποψηφιότητα του Dkk-1 για χρήση σε πολλαπλούς θεραπευτικούς σκοπούς.

Κυρίως Μέρος

1. Ρευματοειδής Αρθρίτιδα [2]

1.1 Επιδημιολογία - Γενετική

Η Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μία χρόνια, συστηματική νόσος που προσβάλλει κυρίως τον αρθρικό υμένα των αρθρώσεων, με αποτέλεσμα την φλεγμονή και την υπερτροφία αυτού, που τελικά οδηγεί σε απώλεια του αρθρικού χόνδρου και διαβρώσεις των αρθρικών επιφανειών και του υποκείμενου οστού. Χωρίς την κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση η νόσος είναι εξελισσόμενη, με σταδιακή καταστροφή των προσβεβλημένων αρθρώσεων και παραμόρφωση αυτών, ενώ σε ένα αρκετά σημαντικό ποσοστό ασθενών εμφανίζονται και συστηματικές εκδηλώσεις από άλλα οργανικά συστήματα πλην του μυοσκελετικού.

Η ΡΑ προσβάλλει τον ενήλικο πληθυσμό με μία παγκόσμια συχνότητα της τάξεως του 1%. Πολύ περισσότερο συχνή είναι η εμφάνισή της στις γυναίκες, με αναλογία ανδρών γυναικών περίπου 1:3. Η ηλικία εμφάνισης της νόσου στις γυναίκες είναι συνήθως στην τελευταία 10ετία της αναπαραγωγικής ηλικίας, αλλά δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις έναρξης αμέσως μετά την εφηβεία ή αργά μετά την εμμηνόπαυση. Στον αντρικό πληθυσμό η συχνότητα εμφάνισης φτάνει ένα μέγιστο στις ηλίκιες μετά τα 60 έτη.

Η αιτιοπαθογένεια της ΡΑ παραμένει μέχρι σήμερα άγνωστη σε ένα μεγάλο βαθμό. Παρά το γεγονός ότι πολλή μεγάλη ερευνητική δραστηριότητα κινείται γύρω από αυτό το ζήτημα, δεν έχει αποσαφηνιστεί ο μηχανισμός έναρξης του νοσήματος. Πολλά βεβαίως γνωρίζουμε για την παθοφυσιολογία και τους τρόπους με τους οποίους η φλεγμονή κάνει την εμφάνισή της και επιδρά πάνω στο μυοσκελετικό σύστημα, όπως και στις υπόλοιπες εκδηλώσεις του νοσήματος, ενώ η σύγχρονη ρευματολογική κοινότητα έχει σπουδαία εργαλεία στη διάθεσή της για την αντιμετώπιση και σχεδόν αναχαίτιση των εκδηλώσεων της. Άξιο λόγου είναι το γεγονός ότι δεν ανταποκρίνονται όλοι οι ασθενείς με τον ίδιο τρόπο στην φαρμακευτική αγωγή, ενώ διαφορετικής προσέγγισης θεραπευτικές επιλογές στον ίδιο ασθενή μπορεί να ικανοποιούν ως προς την αποτελεσματικότητα τους. Το γεγονός αυτό, καθώς και η πολυπλοκότητα της παθοφυσιολογίας του νοσήματος συχνά οδήγησε στο ερώτημα αν η ΡΑ είναι ένα αυτούσιο νόσημα, η κατηγορία αλληλοδιαπλεκόμενων νοσημάτων.

Η γενετική προδιάθεση του νοσήματος είναι υπαρκτή σε πολλά επίπεδα. Μελέτες σε μονοζυγωτικούς διδύμους έχουν δείξει μια συχνότητα συσχέτισης 15-30% και σχετικό κίνδυνο 3,5 για την εκδήλωση του νοσήματος σε σχέση με διζυγωτικούς. Υψηλότερος επιπολασμός, σε επίπεδα 6%, σε σχέση με οποιαδήποτε ηλικιακή ή εθνική ομάδα έχει εμφανιστεί σε αυτόχθονες πληθυσμούς της Αμερικής που βρίσκονταν σε μερική απομόνωση για λόγους γεωγραφικούς ή θρησκευτικής κουλτούρας.

Τουλάχιστον 30 γονιδιακές θέσεις έχουν ανακαλυφθεί που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση του νοσήματος. Τα περισσότερα από αυτά τα γονίδια αφορούν θέσεις που επηρεάζουν την απάντηση και λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Τη μεγαλύτερη συχέτιση με αυξημέ-

νη επίπτωση στη ΡΑ επιδεικνύει η γονιδιακή αλληλουχία HLADRB1. Αυτή η αλληλουχία κωδικοποιεί την β-αλυσίδα του HLA-DR, που είναι ένας από τα κυριότερα μόρια του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας και ενέχεται στην αντιγονοπαρουσίαση μέσω των Τ-λεμφοκυττάρων. Τα αλληλόμορφα που βρίσκονται στον HLADRB1 και κωδικοποιούν τις θέσεις αμινοξέων από 70 έως 74 είναι γνωστά πλέον ως «κοινός επίτοπος» και η παρουσία τους αυξάνει σημαντικά το ρίσκο εμφάνισης ΡΑ στον γενικό πληθυσμό. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι οι ασθενείς με ΡΑ που φέρουν τον κοινό επίτοπο, παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα στο αίμα αντισωμάτων έναντι κιτρουλινοποιημένων πρωτεϊνικών παραγόντων (ACPA). Τα αντισώματα αυτά υπάρχουν στο πλάσμα των ασθενών με ΡΑ σε συχνότητα περίπου 65-70% και μαζί με τον Ρευματοειδή παράγοντα(RF), που θα αναφερθεί στη συνέχεια, αποτελούν «σήμα κατατεθέν» στην ΡΑ, ενώ προμηνύουν σε αρκετές περιπτώσεις την εμφάνιση των συμπτωμάτων ακόμα και 10 έτη πριν την εκδήλωσή τους. Με ποιόν τρόπο οι ασθενείς με ΡΑ χάνουν την ικανότητα να αδρανοποιούν τα αντισώματα αυτά, έτσι ώστε να αποτρέψουν τη φλεγμονώδη απάντηση δεν έχει γίνει ακόμα κάλα γνωστό.

1.2 Εκδηλώσεις της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας

1.2.1 Μυοσκελετικές Εκδηλώσεις της ΡΑ

Η προσβολή της νόσου είναι συνήθως ύπουλη, με τα αμβληχρά αρχικώς συμπτώματα από τις αρθρώσεις να εξελίσσονται σε διάστημα εβδομάδων έως και μηνών πολλές φορές, πριν ο ασθενής ζητήσει τη βοήθεια του ιατρού. Η τυπική εμφάνιση της ΡΑ στην έναρξή της είναι συμμετρική πολυαρθρίτιδα, η οποία αφορά κυρίως τις μικρές αρθρώσεις των άνω άκρων, δηλαδή τις μετακαρπιο-φαλαγγικές (ΜΚΦ), εγγύς φαλαγγο-φαλαγγικές (ΕΦΦ), ενώ φείδεται των άπω φαλαγγο-φαλαγγικών (ΑΦΦ), χωρίς να αποκλείεται και η προσβολή μεγαλύτερων αρθρώσεων, όπως οι πηχεοκαρπικές (ΠΧΚ) και του αγκώνα. Πιο σπάνια είναι η προσβολή των κάτω άκρων στην έναρξη του νοσήματος, παρόλο που κατά την εξέλιξή του, ιδιαίτερα αν ο ασθενής δεν τύχει της κατάλληλης θεραπευτικής παρέμβασης, προσβάλλονται σχεδόν στο 80% με μεγαλύτερη συχνότητα να αφορά στις μεταταρσιοφαλαγγικές (ΜΤΦ) και τις αρθρώσεις ταρσού, μεταταρσίων (ΤΜΤ). Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ΡΑ εμφανίζεται ως ασύμμετρη ολιγοαρθριτιδα ή ακόμα και ως ολιγοαρθρίτιδα, γεγονός που καθιστά ακόμα πιο δυσχερή τη διαφορική διάγνωση από άλλες καταστάσεις.

Κύριο χαρακτηριστικό της προσεβλημένης άρθρωσης στη ΡΑ είναι η φλεγμονή. Πόνος, δυσκαμψία, οίδημα και απώλεια της λειτουργικότητας με περιορισμό του εύρους κίνησης είναι έκδηλα. Η δυσκαμψία είναι εντονότερη τις πρωινές ώρες, με χρονική διάρκεια ολοένα και μεγαλύτερη. Το τελευταίο αυτό σύμπτωμα έχει ιδιαίτερη σημασία για τη επιβεβαίωση της ΡΑ και περιλαμβάνεται στα διαγνωστικά κριτήρια, ήδη από τα πρώτα χρόνια μελέτης του νοσήματος.

Καθώς το νόσημα εξελλίσσεται -χωρίς θεραπεία-, μπορεί να επέλθουν παρα-μορφώσεις των αρθρώσεων, οι οποίες μάλιστα είναι πολύ χαρακτηριστικές και οφείλονται κυρίως σε υπεξαρθρήματα των προσβεβλημένων αρθρικών επιφανειών, ρήξη ή βράχυνση παρακείμενων συνδέσμων ή τενόντων και απώλεια μάζας των παρακείμενων μυικών ομάδων. Τέτοιες παραμορφώσεις είναι η ωλένια απόκλιση των δακτύλων σε υπεξαρθρήματα των ΜΚΦ, η παραμόρφωση «δίκην λαιμού κύκνου» (swan neck) λόγω μόνιμης υπερέκτασης των ΕΦΦ και κάμψης των ΑΦΦ και η παραμόρφωση «δίκην καταποτίου» (boutonniere) με κάμψη της ΕΦΦ και έκταση της ΑΦΦ. Συχνά, οι υπεξαρθρώσεις των ΜΤΦ οδηγούν σε πτώση των κεφαλών των μεταταρσίων και αναπόφευκτα στη δημιουργία επώδυνων τύλων, ακόμα και εξελκώσεων, που δυσχεραίνουν σοβαρά τη βάδιση των ασθενών. Πάχυνση του αρθρικού υμένα λόγω υπερτροφίας από την χρόνια φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία κύστεων, όπως η κύστη Baker του γόνατος, ή ακόμα και να πιέσει νευρικές δομές κατά την διέλευσή τους, όπως π.χ. στο σύνδρομο του καρπιαίου ή ταρσιαίου σωλήνα.

Η σπονδυλική στήλη προσβάλλεται σπάνια, εκτός από την περίπτωση της ανώτερης αυχενικής μοίρας. Εκεί, η διάβρωση του οδόντα (Α2 σπόνδυλος) και η ρήξη ή χαλάρωση των παρακείμενων συνδέσμων, μπορούν να προκαλέσουν υπεξάρθρημα στο επίπεδο Α1-Α2, με μικρές (άλγος και περιορισμός στροφικών κινήσεων) ή ακόμα και σοβαρότερες συνέπειες, όπως η αυχενική μυελοπάθεια ή ακόμα και θάνατο με πίεση του προμήκους μυελού.

Η ΡΑ μπορεί να προσβάλει οποιαδήποτε περιοχή που υπάρχει αρθρικός υμένας. Έτσι, οι κροταφογναθικές, κρικαρυταινοειδείς και στερνοκλειδικές προσβεβλημένες αρθρώσεις είναι πιθανό να δημιουργήσουν σοβαρό πρόβλημα στην καθημερινότητα του βαρέως νοσούντα ρευματοπαθούς.

1.2.2 Συστηματικές εκδηλώσεις της ΡΑ

Παρόλο που η ΡΑ προσβάλλει κατεξοχήν το μυοσκελετικό σύστημα, πρέπει να έχουμε πάντα υπόψη μας ότι πρόκειται για μία συστηματική νόσο. Χρόνια κόπωση, εμπύρετο, αναιμία, λεμφαδενοπάθεια μπορεί να υπάρξουν σε διάφορες περιπτώσεις έξαρσης του νοσήματος, αλλά και να μιμηθούν λοιμώξεις στις οποίες οι, ανοσοκατεσταλμένοι λόγω της φαρμακευτικής αγωγής, ρευματοπαθείς είναι επιρρεπείς. Συστηματικές εκδηλώσεις είναι πιο πιθανές σε μακρά διάρκεια του νοσήματος, παρουσία αντισωμάτων ACPA και RF και ρευματικών δερματικών οζιδίων. Στον Πίνακα 1, φαίνονται οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις της ΡΑ κατά επιμέρους συστήματα οργάνων.

Πιν. 1. Συστηματικές εκδηλώσεις ΡΑ. *(Τροπ. από Hochberg, Rheumatology 2015).*

ΣΥΣΤΗΜΑ	ΕΚΔΗΛΩΣΗ	ΣΥΣΤΗΜΑ	ΕΚΔΗΛΩΣΗ
Δέρμα	Ρευματοειδή οζίδια, Αγγειιτιδικά έλκη, Γαγγραινώδες πυόδερμα	**Βλεννογόνοι**	Siccasyndrome, Έλκη στόματος και γεννητ. Οργάνων
Οφθαλμοί	Ξ. κερατοεπιπεφυκίτιδα, Επισκληρίτιδα, Σκληρίτιδα, Σκληρομαλακία, Περιφερική ελκωτική κερατίτιδα	**Πνεύμονες**	Μη ειδ διάμ. πνευμονίτιδα, Κρυπτογεν. πνευμονίτιδα, Βρογχιεκτασίες, Πλευρίτιδα, Αποφρακτ. βρογχιολίτιδα Ρευματικά οζίδια, Σύνδρομο Caplan
Καρδιά	Περικαρδίτιδα, Περιοριστική περικαρδίτιδα, Βαλβιδοπάθειες, Διαταραχές αγωγιμότητας, Στεφανιαία νόσος/αγγειίτιδα Μυοκαρδίτιδα	**Νευρικό σ.**	Συμπιεστ. Νευροπάθειες, Περιφερική νευροπάθεια, Πολλαπλή μονονευρίτιδα, Ρευματ. Παχυμηνιγγίτιδα
Αιμοποιητικό σ.	Αναιμία χρονίας νόσου, Σύνδρομο Felty, Λέμφωμα, Λευχαιμία (T-LGL)	**Νεφρός**	ΑΑ αμυλοείδωση, Σπειραματονεφρίτιδα (σπανια)

1.3 Διάγνωση της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας

Η διάγνωση της Ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι κυρίως κλινική, καθώς οι εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό προεξάρχουν. Ο ιατρός επικουρικά μπορεί να χρησιμοποιεί εργαστηριακές μεθόδους καθώς και μέσα απεικόνισης που επικουρούν σε μεγάλο βαθμό, αλλά κυρίως δρουν επιβεβαιωτικά της κλινικής εκτίμησης και υποψίας. Εκτός αυτού, οι Ρευματολογικές ιατρικές εταιρίες, σε Αμερική και Ευρώπη, συμφωνούν κατά περιόδους, ανάλογα με τη συνεχιζόμενη παρατήρηση της νόσου, σε θέσπιση κριτηρίων που επίσης θέτουν υψηλή υποψία για την έγκαιρη διάγνωση, γεγονός πολύ σημαντικό για τη ριζική αντιμετώπισή του νοσήματος σε κάθε ασθενή εξατομικευμένα.

1.3.1 Εργαστηριακά ευρήματα

Τα εργαστηριακά ευρήματα σε εξετάσεις «ρουτίνας» είναι τυπικώς ενδεικτικά φλεγμονώδους διαδικασίας. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ) είναι αυξημένα, ιδιαίτερα σε περιόδους έξαρσης του νοσήματος και χρησιμοποιούνται τόσο στη διάγνωση, όσο και στην παρακολούθηση της πορείας του νοσήματος ή στην ανταπόκριση στη θεραπεία. Επιπλέον, το αιματολογικό προφίλ του ασθενούς μπορεί να είναι επηρεασμένο. Θρομβοκυττάρωση υπάρχει σε μεγάλο ποσοστό σε περιόδους έξαρσης της νόσου, αλλά πιο συχνή είναι η παρουσία αναιμίας «χρονίας νόσου», με την τιμή της αιμοσφαιρίνης να ανταποκρίνεται αναλόγως στην πορεία (ύφεση, έξαρση) της ΡΑ.

Στη ΡΑ τα περισσότερο ειδικά αντισώματα είναι, όπως ειπώθηκε προηγουμένως, τα ACPA, με περίπου το 70-80% των ασθενών να τα εμφανίζουν, ακόμα και πολλά έτη πριν την εμφάνιση του νοσήματος. Η παρουσία τους είναι στενά συνδεδεμένη με σοβαρότερη και γρηγορότερη προσβολή των αρθρώσεων. Ο Ρευματοειδής παράγοντας (RF) είναι το αντίσωμα που ταυτίστηκε πρώτο-νωρίτερα των ACPA- με την ΡΑ. Πρόκειται για αντίσωμα-συνήθως τάξης IgG- που κυκλοφορεί στον ορό και στρέφεται ενάντια στο σταθερό (Fc) τμήμα της IgG ανοσοσφαιρίνης. Βρίσκεται στον ορό 40-50% των ασθενών κατά τη διάγνωση, ενώ ένα ακόμη 20% περίπου το αναπτύσσει καθώς το νόσημα εξελλίσσεται.Αν και λιγότερο ειδικό από τα ACPA, είναι στοιχείο ένδειξης σοβαρότερου νοσήματος, με περισσότερο συστηματικές εκδηλώσεις και πιο συχνές διαβρωτικές βλάβες των αρθρικών επιφανειών. Και άλλα αντισώματα κάνουν την παρουσία τους έκδηλη στη ΡΑ, όπως π.χ. τα ANA και τα ANCA, χωρίς όμως να αποτελούν χαρακτηριστικά αυτής ή να αποδίδουν επιπλέον πληροφορίες για εκδηλώσεις του νοσήματος.

Πολύ σημαντικές πληροφορίες, αλλά και πάλι όχι παθογνωμονικές για τη ΡΑ, παρέχει η εξέταση του αρθρικού υγρού, μετά από παρακέντηση πάσχουσας άρθρωσης. Συνήθως το αρθρικό υγρό παρουσιάζεται ισχυρά φλεγμονώδες, με τα λευκά αιμοσφαίρια (WBC) να κυμαίνονται από 5000 έως 50000/mcl, με τύπο πολυμορφοπυρηνικό και παρουσία ραγοειδών κυττάρων, χωρίς κρυστάλλους. Η εξέταση του αρθρικού υγρού έχει μεγάλη αξία στη διαφορική διάγνωση της ΡΑ από άλλες παθήσεις, ιδιαίτερα σε μονοαρθρίτιδα (π.χ. σηπτική, κρυσταλλογενής αρθρίτιδα).

1.3.2 Απεικόνιση στη ΡΑ

Οι απεικόνιση στη ΡΑ είναι ένα πολύ σημαντικό εργαλείο, τόσο στη διάγνωση, όσο και για την παρακολούθηση της θεραπευτικής παρέμβασης. Στα πρώτα στάδια της νόσου, οι ακτινογραφίες δεν μπορούν να δώσουν σημαντικές πληροφορίες. Το πιο πρώιμο σημείο είναι η περιαρθρική οστεοπενία που παρατηρείται στις ΜΚΦ αρθρώσεις, ενώ σε πιο επιθετική νόσο μπορεί να εμφανιστούν και διαβρώσεις σε αρθρικές επιφάνειες, κυρίως στις ΜΤΦ. Οι διαβρώσεις στη ΡΑ κάνουν συχνότερα την εμφάνισή τους στα όρια του υαλοειδούς χόνδρου, όπου και και προσφύεται ο αρθρικός υμένας που φλεγμαίνει. Σε βαρειά προσβολή της άρθρωσης, υπάρχει στένωση του μεσάρθριου διαστήματος, με ταυτόχρονη λέπτυνση των αρθρικών επιφανειών καθώς μειώνεται

το πάχος του χόνδρου. Η στένωση αυτή είναι ομότιμη, ενώ συνήθως δεν υπάρχει σκλήρυνση του υπολείμενου οστού, ούτε και οστεόφυτα, σε αντίθεση με την οστεοαρθρίτιδα, όπου υπάρχουν ασύμμετρη στένωση του μεσάρθριου και υπερτροφικά οστικά στοιχεία. Η εμφάνιση υποχόνδριων κύστεων είναι πάντως κοινό φαινόμενο και στις δύο παθήσεις.

1.3.3 Διαγνωστικά κριτήρια της ΡΑ [23]

Προκείμενου να υπάρχει ένα «εργαλείο» συντομότερης διάγνωσης της ΡΑ, έχουν θεσπιστεί κριτήρια, με τα πρώτα να τίθενται το 1982 από το Αμερικάνικο Κολλέγιο Ρευματολογίας (ACR) και να ακολουθούν «διορθωτικές κινήσεις» με την πάροδο των ετών. Σήμερα το ACR με τον αντίστοιχο Ευρωπαϊκό οργανισμό (EULAR) έχουν θέσει τα κριτήρια ACR/EULAR το 2010. Αφορούν ένα point system, κατά το οποίο ανάλογα με την παρουσία ή όχι τεσσάρων παραγόντων, θέτουν ένα όριο «6» βαθμών πάνω από το οποίο, ένας ασθενής παρουσιάζει ΡΑ με υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία. Οι παράγοντες αυτοί είναι (α) η παρουσία αρθρίτιδας (οίδημα+ευαισθησία) σε μικρές ή μεγάλες αρθρώσεις, (β) η παρουσία δεικτών φλεγμονής (ΤΚΕ,CRP), (γ) η παρουσία αντισωμάτων ACPA ή RF και (δ) η διάρκεια των συμπτωμάτων πάνω από έξι(6) εβδομάδες.

1.4 Παθοφυσιολογία της προσεβλημένης άρθρωσης στη ΡΑ [1,2]

Στη ΡΑ ο αρθρικός υμένας βρίσκεται στο επίκεντρο της παθοφυσιολογίας. Εκεί εκδηλώνεται η φλεγμονώδης διαδικασία, γίνεται η «εκτροπή» του ανοσοποιητικού συστήματος και από εκεί ξεκινά η βλάβη στην άρθρωση.

Ο αρθρικός υμένας, όπως αναφέρθηκε στην εισαγωγή, αποτελείται από δύο τύπους κυττάρων Α και Β. Τα τύπου Α κύτταρα είναι μακροφάγα κύτταρα, ενώ τα Β είναι κύτταρα μεσεγχυματικής προέλευσης, ομοιάζοντα με ινοβλάστες. Η φλεγμονή στον αρθρικό υμένα δεν ξεφεύγει από τον γενικό κανόνα των τεσσάρων χαρακτηριστικών της: οίδημα(υπερτροφία), πόνος (έντονο ερέθισμα), ερυθρότητα (αγγειοδιαστολή, νεοαγγείωση) και διαταραχή της λειτουργίας (ανισορροπία του ανοσοποιητικού συστήματος)! Πραγματικά, η απαρχή της φλεγμονώδους βλάβης συμβαίνει με την υπερτροφία του αρθρικού υμένα, ο οποίος από 3-4 στιβάδες κυττάρων που έχει φυσιολογικά, «αποκτά» έως 20, με πολλαπλασιασμό των κυττάρων τύπου Β και επιπλέον προσέλκυση και διήθηση του υμένα με κύτταρα του αίματος (κύτταρα τύπου Β, λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα). Καθώς ο όγκος του αρθρικού υμένα πολλαπλασιάζεται, καταλαμβάνει όλο και περισσότερο χώρο πάνω, δίπλα και ανάμεσα στις αρθρικές χόνδρινες επιφάνειες. Για να «συντηρηθεί» ο υπερπλαστικός υμένας, η αγγείωση του αυξάνει, κατά τρόπο ανάλογο με νεοπλασματική διεργασία, γεγονός που έχει αποτέλεσμα διπλό: τη διήθηση περισσότερου πλάσματος και άρα την αύξηση της ποσότητας του αρθρικού υγρού (ύδραρθρος) και την διείσδυση του νεοαγγειώμενου ιστού σε περιοχές, ευάλωτες, όπως είναι τα όρια των αρθρικών επιφανειών (χόνδρος, οστό, υμένας). Ο κοκκιώδης, διεισδυτικός αυτός ιστός (pannus) αποτελείται κυρίως από ινοβλάστες, που γιγαντώνονται και πολλαπλασιάζονται, και νέα αγγεία. Με την απελευθέρωση των άφθονων πλέον προϊόντων τους (προσταγλανδίνες, πρωτεάσες, κολλαγενάσες) και την διαταραχή της θρέψης του χόνδρου, αλλά και γενικότερα διακίνησης κυτταροκινών διαμέσου των νέων αγγείων, επέρχεται αρχικά η καταστροφή του χόνδρου και στη συνέχεια η αποδόμηση του απογυμνωμένου υποχόνδριου οστού. Η φλεγμονώδης διεργασία αυτοτροφοδοτείται, με αποτέλεσμα τη διαιώνισή της. Στην «αυτοτροφοδότηση» συμμετέχει ενεργά η ειδική ανοσία, με την μετανάστευση πλήθος διεγερμένων λεμφοκυττάρων (κυρίως Τ και λιγότερων Β) στον αρθρικό υμένα που «χρησιμεύουν» ως εκ νέου ως διεγέρτες και σε ένα διαπλεκόμενο δίκτυο κυτοκινών, που παράγονται κυρίως από τα μακροφάγα (Υμενοκύτταρα τύπου Α), και επενεργούν σε άλλα κύτταρα (Ινοβλάστες-υμενοκύτταρα τύπου Β) ή επιταχύνουν διεργασίες, όπως η πρωτεόλυση, οστεοκλαστογένεση, κ.ά. Με λίγα λόγια, οι «ινοβλάστες» του φλεγμονώδους pannus είναι τα εκτελεστικά όργανα (πρωτεολυτικά ένζυμα, κολλαγενάσες, προσταγλανδίνες, κυτταροκίνες), ενώ τα λεμφοκύτταρα οι ενορχηστρωτές της «επίθεσης» στην άρθρωση. Ως ενδιάμεσοι μεσολαβητές λειτουργούν τα μακροφάγα (υμενοκύτταρα τύπου Α).

1.4.1 Αντιγονοπαρουσίαση και ενεργοποίηση της αυτοανοσίας [1]

Η αντιγονοπαρουσίαση στη ΡΑ είναι ουσιαστικά το έναυσμα για την έναρξη της φλεγμονώδους διαδικασίας στον αρθρικό υμένα, αλλά και στα υπόλοιπα όργανα. Ποιό είναι το αρχικό «ερέθισμα» στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (δενδριτικά, μακροφάγα, Β-λεμφοκύτταρα) δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Έχουν ενοχοποιηθεί μικρόβια, ιοί, τοξίνες, «απόβλητα» της κυτταρικής ανοσίας, κα. Τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα έχουν στην επιφάνειά τους μόρια του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας ΙΙ (MHCII) και μέσω αυτών παρουσιάζουν τα «αντιγόνα» στα αντίστοιχα ειδικά Τ-λεμφοκύτταρα. Σε αυτή τη διαδικασία συμμετέχουν και μόρια συνδιέγερσης (CD28-CD80,86), με κύριο σκοπό την «σταθεροποίηση» και γρηγορότερη «ευόδωση» της ενεργοποίησης των Τ-λεμφοκυττάρων. Χωρίς αυτό το 2ο «σήμα», τα Τ-λεμφοκύτταρα θα «πέσουν» σε «ανεργία», δηλαδή θα χάσουν την ικανότητα προς πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση.

Όλα αυτά συμβαίνουν μακριά από την άρθρωση, συνήθως σε επίπεδο λεμφαδένων. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα Τ-λεμφοκύτταρα δεν «απαντούν» σε «ίδια» αντιγόνα, καθώς ήδη τα Τ-λεμφοκύτταρα αυτο-αντιδραστικού τύπου έχουν εξαλειφθεί κατά

την διέλευσή τους από το θύμο αδένα, εξασφαλίζοντας «ανοχή» στα αντιγόνα του ίδιου του οργανισμού. Ορισμένα Τ-λεμφοκύτταρα ασθενών με ΡΑ φαίνεται να έχουν διαλάθει αυτού του γενικού κανόνα, είτε μιμούμενα την απάντηση σε εξωτερικά αντιγόνα με παρόμοια δομή (μοριακή μίμηση), είτε αποφεύγοντας με κάποιο τρόπο την κεντρική «ανοχή» απευθείας.

Τα ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα στη συνέχεια εισέρχονται στον αρθρικό υμένα. Η συντριπτική πλειοψηφία τους ανήκει στην κατηγορία των CD4+ Th1 (helper). Αυτά τα κύτταρα μπορούν να παράγουν πολλούς χημικούς διαμεσολαβητές, όπως ιντεφερόνη γ (INF-γ) και ιντερλευκίνη 17 (IL-17) που έχουν την ιδιότητα να διεγείρουν μονοκύτταρα-μακροφάγα, ινοβλάστες και Β-λεμφοκύτταρα. Με τη σειρά τους αυτά είναι ικανά πλέον να παράγουν νέους χημικούς μεσολαβητές, όπως παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNFa), ιντερλευκίνες 1,6, (IL-1, IL-6), μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs), καθώς και άλλες ουσίες, όπως οι προσταγλανδίνες (PG) και το νιτρικό οξείδιο (NO).

Επίσης, τα Th1 (CD4+) λεμφοκύτταρα φαίνεται ότι έχουν την ιδιότητα να επενεργούν κύτταρο προς κύτταρο -χωρίς τη μεσολάβηση χημικών παραγόντων- με την διέλευση «σημάτων» από μεβρανικούς υποδοχείς, τόσο με τα μακροφάγα, όσο και με τα χονδροκύτταρα, ωθώντας τα σε συγκεκριμένες ενέργειες επί του αρθρικού υμένα και των αρθρικών επιφανειών, προκαλώντας την αποδόμηση τους. Με παρόμοιο τρόπο επενεργούν και σε Β-λεμφοκύτταρα και επάγουν την παραγωγή αντισωμάτων, όπως είναι π.χ. ο RF, για αυτό και ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν τον RF όχι αρχικά αλλά στην πορεία του νοσήματος. Αξίζει τέλος να σημειωθεί ότι και στη διέγερση των οστεοκλαστών, σχετικά ενεργό, αλλά όχι κατεξοχήν πρωτεύοντα ρόλο, διαδραματίζει το Th1 λεμφοκύτταρο.

1.4.2 Κυτταροκίνες, μόρια προσκόλλησης, νεοαγγείωση

Τα μακροφάγα και οι ινοβλάστες, σε μικρότερο βαθμό, παράγουν σωρεία χημικών μεσολαβητών στον αρθρικό υμένα, με πλειότροπες δράσεις. Από τις κυτταρροκίνες ξεχωρίζουν ο TNFa, η IL-1 και η IL-6. Ο TNFa και η IL-1 έχουν συγκεκριμένους υποδοχείς πάνω στα «κύτταρα στόχους» του αρθρικού υμένα. Με τη σύνδεσή τους ευοδώνεται ενδοκυττάριο σήμα, που φτάνοντας στον πυρήνα του κυττάρου ενεργοποιεί την μεταγραφή συγκεκριμένων γονιδίων και άρα την παραγωγή πρωτεϊνικών μορίων. Τέτοια μόρια είναι νέες κυτταροκίνες που σκοπό έχουν είτε την ενίσχυση (IL-6), αλλά ενίοτε και την καταστολή της φλεγμονώδους διαδικασίας (π.χ. IL-4, IL-10). Πρόκειται για έναν ακόμη τρόπο, μια ύστατη προσπάθεια, να επέλθει ομοιοστασία στο περιβάλλον του αρθρικού υμένα. Καθώς όμως το αρχικό ερέθισμα συνεχίζει να υφίσταται, κάτι τέτοιο δεν είναι άμεσα δυνατό.

Άλλα μόρια που επάγονται είναι οι χημειοκίνες και τα μόρια προσκόλλησης. Ρόλος των πρώτων είναι να προσελκύσουν τα κύτταρα του αίματος (μονοκύτταρα-μακροφάγα, λεμφοκύτταρα), συμβάλλοντας έτσι στην επίταση της φλεγμονής. Χαρακτηριστικά μέλη τους είναι η IL-8 (χημειοταξία Τ-λεμφοκυττάρων) και MCP-1 (χημειοταξία μακροφάγων). Αφού οι χημειοκίνες έχουν προσελκύσει τα κύτταρα του αίματος στην περιοχή του φλεγμονώδους pannus, αναλαμβάνουν τα μόρια προσκόλλησης να διευκολύνουν την διαπήδηση και είσοδό τους στον αρθρικό υμένα. Σε αυτή τη κατηγορία ανήκουν οι ιντεγκρίνες (VCAM-1, ICAM-1, LFA-1, VLA-4) οι οποίες δρούν ως σηματοδότες για την προσέγγιση συγκεκριμένων-κατάλληλων τύπων κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος σε κάθε περιοχή, ενώ οι σελεκτίνες (P-,L-,E-) εξυπηρετούν την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο των αγγείων, ώστε να περάσουν με ευκολία και «ασφάλεια» στον αρθρικό υμένα και το αρθρικό υγρό.

Για να υπάρχει η κατάλληλη ενδοθηλιακή (αγγειακή) επιφάνεια στον αρθρικό υμένα για την «διαπήδηση» των λευκοκυττάρων, αλλά και για να αναπτύσσεται δυναμικά νέο, ικανό αγγειακό δίκτυο εντός του υμένα, που θα υποστηρίζει την «υπερτροφική του ανάπτυξη», απαιτείται ανάλογη δράση. Η νεοαγγείωση επιτυγχάνεται επαρκώς με την παρουσία του αυξητικού παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου (VEGF), αλλά ευοδώνεται και από την παρουσία υποξίας μέσω ενός άλλου παράγοντα (HIF-1). Ο VEGF παράγεται με την διέγερση του TNFa, ενώ ο HIF-1 πιθανώς με ανάλογο τρόπο, καθώς η παρουσία του έχει συνδεθεί με υψηλές συγκεντρώσεις NFkβ (μεταγραφικός παράγοντας οικογένειας TNF). Η παρουσία προσταγλανδίνων συνεισφέρει στην αγγειοδιαστολή.

Η διατήρηση υψηλών συγκεντρώσεων φλεγμονωδών κυττάρων στον αρθρικό υμένα επιτυγχάνεται επιπλέον με την εμφάνιση υψηλών συγκεντρώσεων του παράγοντα διέγερσης αποικιών μακροφάγων-κοκκιοκυττάρων (GM-CSF), που επίσης επάγει σε αθρόες ποσότητες ο TNFa και η IL-1.

1.4.3 Καταστροφή της αρθρικής επιφάνειας

1.4.3.1 Καταστροφή του υαλώδους χόνδρου

Η καταστροφή του χόνδρου στη ΡΑ είναι αποτέλεσμα δράσης ενζύμων που αποδομούν τα επιμέρους συστατικά του, κυρίως το κολλαγόνο και τις πρωτεογλυκάνες, που είναι και τα δομικά στοιχεία υπεύθυνα για τις σημαντικότερες λειτουργίες του. Τα ένζυμα προέρχονται από τα μακροφάγα και τους υπερτροφικούς ινοβλάστες του αρθρικού υμένα. Στον φυσιολογικό χόνδρο η δράση των ενζύμων αυτών υπόκειται σε έλεγχο και ρύθμιση της δραστηριότητας τους, συμμετέχοντας στην δυναμική ανασυγκρότηση και ανανέωση των επιμέρους συστατικών του, στα πλαίσια της ομοιοστασίας. Η ισορροπία αυτή διαταράσσεται από την έκφραση των κυτοκινών TNFa και IL-1-κυρίως- στον pannus, τα οποία ωθούν τα υμενοκύτταρα σε υπερπαραγωγή τους.

Με τον ίδιο, αλλά και άλλους μηχανισμούς, εμποδίζεται η αναδραστική αυτορρύθμισή τους, δηλαδή η διακοπή της δράσης τους. Τα ένζυμα αυτά καλούνται μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs) και κάθε μία από αυτές έχει ένα ειδικό υπόστρωμα δράσης, δηλαδή διασπά συγκεκριμένο δομικό στοιχείο του χόνδρου. Έτσι, διακρίνονται σε κολλαγενάσες MMP-1 (κολλαγόνο τύπου I), MMP-13 (τύπου 13), MMP-8 (τύπου II). Η MMP-3 (γνωστή και ως στρομελυσίνη) διασπά πρωτεογλυκάνες και μετουσιώνει κολλαγόνο τύπου I και II. Οι αγκρεκινάσες αποδομούν την αγκρεκάνη, ενώ σημαντικό ρόλο έχουν και οι καθεψίνες, που δρουν σε περιοχές του κολλαγόνου χωρίς την τριπλή έλικα, αλλά και σε άλλες πρωτεΐνες του χόνδρου, όπως ινονεκτίνη, ελαστίνη, λαμινίνη.

1.4.3.2 Καταστροφή του υποχόνδριου οστού

Η απορρόφηση του υποκείμενου οστού στη προσεβλημένη άρθρωση του ρευματοπαθούς ακολουθεί γενικά τους κανόνες του οστικού remodeling, με την ισορροπία του να διαταράσσεται υπέρ της οστεοκλαστογένεσης. Οι οστεοκλάστες είναι τα κύτταρα εκείνα που διαθέτουν την ικανότητα να διασπούν τη συνοχή του οστίτη ιστού, με ένζυμα που παράγουν και να δημιουργούν τις συνθήκες για τοπική ή και συστηματική (οστεοπόρωση) απώλεια οστού.

Με την ανακάλυψη της επαγωγής οστεοπόρωσης μέσω της φλεγμονής, οι έρευνες για την πιθανή ενοχοποίηση των ίδιων μηχανισμών στις οστικές διαβρώσεις των αρθρώσεων «τοπικά» εντατικοποιήθηκαν, περίπου πριν από μία δεκαετία. Μελέτες in vitro, αλλά συνέχεια και in vivo σε πειραματόζωα, κατέδειξαν την στενή σχέση μεταξύ της φλεγμονής και του οστικού remodeling. Πολυπύρηνα, πολύ ενεργά μεταβολικά κύτταρα προερχόμενα από την αιμοποιητική σειρά των μονοκυττάρων(μακροφάγων), που εξέφραζαν δείκτες, όπως TRACP 5β και καθεψίνη Κ βρέθηκαν να πολλαπλασιάζονται με ραγδαίο ρυθμό στα όρια χόνδρου και οστού σε ασθενείς με ΡΑ. Οι δείκτες αυτοί βρίσκονται αποκλειστικά στους οστεοκλάστες, γεγονός που επιβεβαίωσε περίτρανα την συμμετοχή τους στην καταστροφή της άρθρωσης στη ΡΑ. Οι οστεοκλάστες έχουν την ικανότητα να πολλαπλασιάζονται,να μεγαλώνουν σε μέγεθος και στη συνέχεια να συνδέονται ισχυρά στην επιφάνεια του οστού, μέσω της προσκόλλησης μορίων όπως οι ιντεργκρίνες με δομικά στοιχεία της θεμέλιας ουσίας του οστού, όπως σιαλοπρωτεΐνες και οστεοποντίνη. Στα όρια αυτής της στενής σύνδεσης, οι οστεοκλάστες οργανώνουν, μέσω της καρβονικής ανυδράσης ΙΙ που παράγουν και μιας αντλίας πρωτονίων στην επιφάνεια τους, ένα μικροπεριβάλλον πολύ όξινο που επιτρέπει την αποδόμηση του στρώματος της θεμέλειας ουσίας του οστού. Για την διάσπαση των οργανικών στοιχείων του οστού, χρησιμοποιούν ένζυμα, σημαντικότερα των οποίων είναι η καθεψίνη Κ και η πρωτεάση MMP-9. Στην διαφοροποίηση, ωρίμανση και ενεργοποίηση των οστεοκλαστών κεντρικό ρόλο έχει ένα σύστημα κυταροκίνων με τρία πολύ σημαντικά μέλη: τον receptor activator NFkβ (RANK), τον συνδέτη αυτού (RANKL) και τον υποδοχέα απενεργοποιητή του, που ονομάζεται οστεοπροτεγερίνη(OPG). Το σύστημα αυτό βρίσκεται πάντα σε ισορροπία εξασφαλίζοντας την διαδοχή των διαδικασιών στη οστική ανακατασκευή (remodeling). Πολλές αλληλεπιδράσεις σε επίπεδο των κυτταροκινών που κάνουν την εμφάνισή τους στον pannus (TNFa, IL-1, IL-6, IL-17) και του διπόλου RANKL/OPG έχουν ως τελικό αποτέλεσμα την επικράτηση του RANKL, που με τη σειρά του ενεργοποιεί και ανατροφοδοτεί την οστεοκλαστογένεση τόσο τοπικό επίπεδο, όσο και συστηματικά (οστεοπόρωση). Ο RANKL παράγεται από δύο κυρίως κύτταρα του φλεγμονώδους αρθρικού υμένα, τους ινοβλάστες και τα Τ λεμφοκύτταρα. Με την ενεργοποίηση των κυττάρων αυτών, την ανατροφοδότηση και τον πολλαπλασιασμό τους παράγονται ολοένα και μεγαλύτερες ποσότητες του. Επίσης, ο TNFa δρα απευθείας συνεργικά με τον RANKL για την ενεργοποίηση και διαφοροποίηση των οστεοκλαστών, η IL-1 εμποδίζει την απόπτωσή τους, ενώ ταυτόχρονα ενισχύει τη δράση των οστεοκλαστών επί του οστού. Επιπροσθέτως, ενισχυτές του πολλαπλασιασμού των οστεοκλαστών, και κυρίως ο G-MCSF (παράγοντας διέγερσης αποικιών μακροφάγων) διατηρούν υψηλές τις συγκεντρώσεις τους. Τα Τ-λεμφοκύτταρα μπορούν ακόμα να επιδρούν στους οστεοκλάστες μέσω συνδέσεων κύτταρου προς κύτταρο, αλλά και με την έκκριση της IL-17, η οποία με έμμεσο τρόπο και χρησιμοποιόντας άλλους μοριακά μονοπάτια, ενισχύει την οστεοκλαστική δραστηριότητα. Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί ότι, παρόλο που τα κύτταρα του pannus σε γενικές γραμμές αυτοτροφοδοτούν τόσο την φλεγμονή, όσο και την οστεοκλαστογένεση, ο αρθρικός υμένας (μέσω κυρίως των ινοβλαστών) και η αρθρική επιφάνεια (μέσω των οστεοκυττάρων) προσπαθούν να διακόψουν ήδη από τη γένεσή της την καταστροφή του οστού, μέσω αύξησης της παραγωγής της οστεοπροτεγερίνης, που είναι ο ανταγωνιστής υποδοχέας του RANKL, αλλά και μέσω αύξησης της οστεοβλαστικής δραστηριότητας (διαφοροποίηση, πολλαπλασιασμός των οστεοβλαστών). Κυτοκίνες όπως IL-4, IL-10 δρούν προς την αντίθετη κατεύθυνση, περιορίζοντας τη δράση των ινοβλαστών, των Τ λεμφοκυττάρων και την οστεοκλαστογένεση, ή ακόμα επάγουν και την απόπτωση αυτών των κυττάρων, ή απευθείας ή με έμμεσο τρόπο μέσα στο μοριακό μικροπεριβαλλον της φλεγμαίνουσας άρθρωσης.

1.5 Ο ρόλος του Dkk-1 στην αρθρική καταστροφή στη ΡΑ

1.5.1 Πειραματικά ζωικά μοντέλα [24-26]

Η μελέτη της παθοφυσιολογίας νοσημάτων που σχετίζεται με την αλληλεπίδραση ανοσολογικού συστήματος και οστικού μεταβολισμού είναι defacto δύσκολη, επίπονη και απαιτητική. Αυτό πηγάζει από

Model	Species	Characteristics
CIA	Mouse, rat, rabbit, non-human primate	Polyarthritis, only inducible in susceptible strains of rodents, antibody and T-cell response. Low incidence and variability of disease severity in C57BL/6 mice. Inoculation with homologous collagen induces relapsing/remitting arthritis but otherwise is self-limiting.
CAIA	Mouse	Self-limiting polyarthritis in 100% animals, onset within 48 h, macrophage and polymorphonuclear cell involvement, no T- and B-cell involvement. Can be induced in most strains of mice.
Zymosan-induced arthritis	Mouse, rat	Monoarthritis, develops 3 days after inoculation and subsides by day 7, but has shown to relapse after day 25. Needs a high degree of technical ability to perform intra-articular injection in mice. TLR 2 dependent and can be induced in multiple strains of mice.
Antigen-induced arthritis	Mouse, rat	Inoculation with antigen by intra-articular injection requires a high degree of technical ability and precludes analysis of the systemic component of disease.
Spontaneous transgenic models of arthritis.	Mouse	Spontaneous chronic and progressive polyarthritis, onset of disease at 3–4 wk of age. This includes the KBxN, SKG and DNase II$^{-/-}$IFN-IR$^{-/-}$ and human TNF-α transgenic mice. These mutations have so far only been identified in mice.

Rheumatoid arthritis models in rodents

- **Rat models**
  - Streptococcal cell wall (SCW)
  - Antigen induced arthritis (AIA)
  - Adjuvant arthritis (AA)
  - Pristane-induced arthritis (PIA)
- **Mouse models**
  - Induced
    - Collagen-induced arthritis (CIA)
    - Pristane-induced Arthritis
    - Proteoglycan-induced arthritis
    - Zymosan-induced arthritis
    - Immune complex arthritis
    - Serum transfer models
  - Genetic
    - K/BxN
    - NZB/NZW
    - HuTNF Tg
    - TNF gene mutation in AUUUA motif
    - Tristetraprolin −/−
    - IL-1RA −/−

Εικ. 7. Πειραματικά μοντέλα στη ΡΑ. *(Τροπ. από Asquith D. et al, Eur Journal Immunol 2009).*

το γεγονός ότι για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα πρέπει να γίνει συνήθως μελέτη ιστών και αναζήτηση των κυττάρων που συμμετέχουν στις «διεργασίες» και στους «μηχανισμούς» της παθοφυσιολογίας in vivo. Η λήψη βιοψιών και προϊόντων αίματος ή άλλων υγρών (π.χ. αρθρικού υγρού ή μυελού των οστών) ενέχει κινδύνους τόσο από την άποψη της ιατρικής παρέμβασης, όσο και βιο-ηθικής.

Οι ερευνητές καταλήγουν πολλές φορές σε μελέτες σε πειραματόζωα με μικρή διάρκεια επιβίωσης, αλλά και μικρή διάρκεια γενιάς, ώστε να μπορέσουν σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα να εξάγουν συμπεράσματα που μπορούν να αξιολογήσουν και να προχωρούν σε νέες διαπιστώσεις και νέα πειραματικά μοντέλα στη συνέχεια.

Στην ΡΑ, όπως και στην περίπτωση της ΑΣ, πολύ χρήσιμα «εργαλεία» για την αξιολόγηση της παθοφυσιολογίας του νοσήματος, είναι πειραματικά μοντέλα που αφορούν θηλαστικά με παρόμοια φυσιολογία και οστική δομή με τον άνθρωπο, στα οποία μπορεί ο ερευνητής να παρέμβει με γενετική μηχανική και να μελετήσει συγκεκριμένα γονίδια και τα πρωτεϊνικά προϊόντα τους. Το περισσότερο χρησιμοποιούμενο πειραματικό μοντέλο στην ΡΑ είναι το διαγονιδιακό ποντίκι, στο οποίο υπερεκφράζεται ή εξαλείφεται μέσω γονιδιακής παρέμβασης ένα γονίδιο ή ένα σύνολο γονιδίων, που έχει ως αποτέλεσμα την «αναπαραγωγή» συμπτωμάτων ανάλογων με την ΡΑ ως φαινότυπο. Πάνω σε αυτό μπορεί στη συνέχεια ο ερευνητής να παρέμβει ποικιλοτρόπως προκειμένου να διαπιστώσει την αλληλεπίδραση μορίων και κυττάρων και άρα να εξάγει συμπεράσματα χρήσιμα για τη διερεύνηση μηχανισμών,γονιδίων, μοριακών μονοπατιών ή θεραπευτικών ανταποκρίσεων για την ανθρώπινη νόσο. Στην Εικόνα 7 [24] αναφέρονται τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα σε μελέτες πειραματικά μοντέλα με τα χαρακτηριστικά των φαινοτύπων τους.

Όπως μπορεί κανείς να διακρίνει, το εκάστοτε ζωικό μοντέλο έχει μεν ως φαινότυπο μία βασική συμπτωματολογία, αυτήν της φλεγμονώδους αρθροπάθειας, αλλά τόσο ο μηχανισμός «αναπαραγωγής» των συμπτωμάτων, όσο και ο αντίκτυπος του γενετικού και περιβαλλοντικού υπόβαθρου ποικίλλει σημαντικά. Για το λόγο αυτό, κανένα από τα πειραματικά ζωικά μοντέλα δεν μπορεί να αποδώσει σε όλο της το φάσμα την παθοφυσιολογία και τις επιμέρους εκδηλώσεις της ΡΑ. Η χρήση κάθε μοντέλου εξαρτάται από το μόριο ή/και τον μηχανισμό που αποφασίζει η ερευνητική ομάδα να μελετήσει, βασιζόμενη σε μία υπόθεση, ή προσπαθώντας να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια μίας συγκεκριμένης φαρμακευτικής αγωγής.

Στην περίπτωση του Dkk-1 τα πειραματικά μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν κυρίως αυτά που αφορούσαν συγκεκριμένες κυτταροκίνες (knock out mice), όπως TNFa, IL-1, IL-6, IL-17 καθώς και γενετικά τροποποιημένα ποντίκια για την «αυτόματη» εκδήλωση φλεγμονώδους αρθρίτιδας. Σκοπός των ερευνητών είναι να συνδέσουν την φλεγμονώδη διαδικασία στη ΡΑ με τον οστικό μεταβολισμό σε τοπικό επίπεδο (αρθρική διάβρωση) [27]. Καθώς έχει πλέον αποδειχθεί ότι σε συστηματικό επίπεδο η φλεγμονή στη ΡΑ διαδραματίζει αυτόνομο και καταλυτικό ρόλο στην αποδυνάμωση του οστού, σε ποσότητα και ποιότητα, τέθηκε το εύλογο ερώτημα, αν η ισχυρά επαγόμενη τοπική φλεγμονή στις αρθρώσεις έχει ανάλογο υπόβαθρο. Η δεδομένη παρουσία οστεοκλαστών (και μειωμένη αντίστοιχα των οστεοβλαστών) στην «υπό διάβρωση» άρθρωση και επικράτηση του RANKL -στην διαδικασία ωρίμανσης των

κυττάρων αυτών- έδωσε νέα ώθηση στην υπόθεση ότι η διάβρωση της άρθρωσης στη ΡΑ, μεταξύ άλλων, είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης φλεγμονώδων κυτταροκίνων και κυττάρων του οστικού μεταβολισμού. Η άποψη αυτή ενισχύθηκε από μελέτες κυρίως στο πολλαπλούν μυέλωμα, που κατέδειξαν ότι η αλληλεπίδραση αυτή επισυμβαίνει μεταξύ κυττάρων με μεσεγχυματική προέλευση και της αιμοποιητικής σειράς. Επίσης, σε μία μελέτη όπου διασταυρώθηκαν διαγονιδιακά ποντίκια που υπερπαράγουν TNFa με ποντίκια που δεν μπορούν να «παράγουν» ενεργούς-αποτελεσματικούς οστεοκλάστες, έδειξε ότι τα ποντίκια που προέκυψαν ήταν σαφώς προστατευμένα από την οστική διάβρωση στις αρθρώσεις. Αυτή η αλληλεπίδραση λαμβάνει χώρα μέσω μηχανισμών που συμβάλουν είτε στην ωρίμανση και διαφοροποίηση ολόκληρων κυτταρικών πληθυσμών(κλώνων), όπως είναι οι οστεοκλάστες, είτε μέσω ενεργοποίησης μονοπατιών που τροποποιούν την ισορροπία της οστικής ανακατασκευής, κεντρικό ρόλο στη οποία έχει το δίπολο RANKL/OPG.

Ταυτόχρονα, ολιγάριθμες προς το παρόν μελέτες σε ασθενείς με ΡΑ, παρακολουθούν τα επίπεδα του Dkk-1 και προσπαθούν με βάση την εφαρμογή των διαπιστώσεων από τα πειραματικά μοντέλα να επιβεβαιώσουν την συμμετοχή ανάλογων μηχανισμών και στην παθοφυσιολογία της ΡΑ στον άνθρωπο. Τα αποτελέσματα δεν είναι πάντοτε αυτά που αναμένονται με γνώμονα το θεωρητικό υπόβαθρο. Το γεγονός αυτό δίνει εκ νέου έναυσμα για την περαιτέρω μελέτη και αποσαφήνιση των μηχανισμών της βλάβης στη ρευματοειδή άρθρωση.

1.5.2 Dkk-1 και χονδρογένεση [28,29]

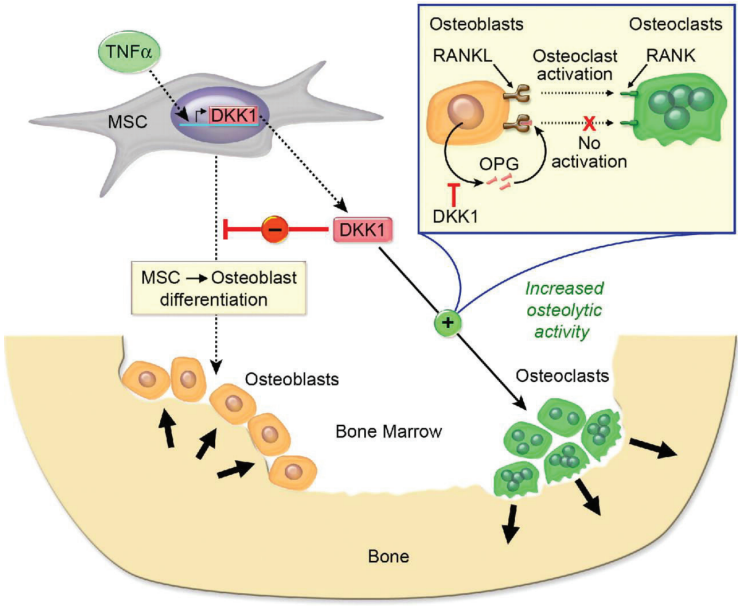
Στη Ρευματοειδή αρθρίτιδα ο χόνδρος προσβάλλεται αμέσως μετά τον αρθρικό υμένα και τις περισσότερες φορές, ένεκα αυτού. Για να γίνει μόνιμη μία οστική διάβρωση στην αρθρική επιφάνεια, είναι «προαπαιτούμενη» η απώλεια του υπερκείμενου χόνδρου. Στην περίπτωση του αρθρικού χόνδρου είναι τα ένζυμα που παράγονται τοπικά από κύτταρα του εισβάλλοντος φλεγμονώδους αρθρικού υμένα (pannus), που διαβρώνουν την θεμέλια ουσία (στρώμα) και διασπούν τη δομή του κολλαγόνου. Ως συνέπεια αυτής της διαδικασίας επέρχεται η σταδιακή αποσύνθεση του χόνδρου και η «αποσύνδεση» του από το υποκείμενο οστό, που με τη σειρά της ουσιαστικά καθιστά αδύνατη, από το σημείο αυτό και μετά, την αναδόμηση χόνδρου.

Ο χόνδρινος, όπως και ο οστέϊνος, ιστός δεν αναπλάθεται με γοργούς ρυθμούς. Παρολ' αυτά, μπορεί ο χόνδρος να αντικαταστήσει τεράστιες ποσότητες πρωτεογλυκανών και κολλαγόνου, αν οι συνθήκες το επιτρέπουν. Στην περίπτωση που υπάρχει συνεχή παρουσία κυτταροκινών, όπως ο TNFa και η IL-1 όμως αυτό δεν μπορεί να συμβεί. Καθώς η φλεγμονή στη ΡΑ εξελίσσεται, οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί που βοηθούν στην ομοιοστασία του, ανεπαρκούν να παράγουν συστατικά σε ικανές ποσότητες και με σωστή «αρχιτεκτονική» δομή ώστε να «διορθώσουν» τις τοπικές φθορές.

Στις περισσότερες μελέτες in vitro, φαίνεται ότι ο Dkk-1 είναι απαραίτητος για την αρχική διαφοροποίηση του αρχέγονου μεσεγχυματικού κυττάρου σε χονδροκύτταρο. Από το σημείο αυτό και ως την δημιουργία του υπερτροφικού χόνδρου, δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία για την ενεργή συμμετοχή του Dkk-1 στην διατήρηση του χόνδρινου ιστού (υαλώδης χόνδρος). Μελέτες σε πειραματόζωα από Weng LH και συν. [30,31] ανέδειξαν τον Dkk-1 σε έναν από τους κύριους παράγοντες για την εξέλιξη της βλάβης του χόνδρου, και κατ'επέκταση του υποχόνδριου οστού, σε ΟΑ του γόνατος, συνδέοντας στενά την παρουσία του με αυξημένη απόπτωση χονδροκυττάρων. Οι Diarra και συν. [32] επίσης συνέδεσαν την παρουσία του Dkk-1 με αυξημένη βλάβη στον αρθρικό χόνδρο ποντικών με φαινότυπο φλεγμονώδους αρθρίτιδας. Μάλιστα, ανέδειξαν τον Dkk-1 ως μεσολαβητή της φλεγμονής επί των χόνδρινων και οστέινων δομών, όπως θα αναφερθεί αναλυτικά στη συνέχεια. Αξιοσημείωτο είναι ότι σε πρόσφατες μελέτες in vitro, όπως αυτή των Im GI και Zhejiu Q [33], δεν μπόρεσαν να καταλήξουν σε σαφή αποτελέσματα για τον αντίκτυπο που έχουν οι ανταγωνιστές του Wnt στην χονδρογένεση. Στη μελέτη αυτή, αρχέγονα μεσεχυματικά κύτταρα καλλιεργήθηκαν στο εργαστήριο (in vitro) παρουσία και απουσία ανταγωνιστών του Wnt, sFrp1 και Dkk-1. Στις πρώτες μέρες της διαφοροποίησης των κυττάρων, ο ρυθμός της χονδρογένεσης αυξήθηκε σημαντικά. Όταν όμως παρατάθηκε η περίοδος της καλλιέργειας τους, και μάλιστα του TGFβ, περαίτερω αυξητική επίδραση των μορίων επί της χονδρογένεσης δεν παρατηρήθηκε. Η διαπίστωση αυτή οδηγεί στο συμπέρασμα ότι στην έναρξη της διαφοροπόιησης των χονδροκυττάρων, η παρουσία του Dkk-1 είναι απαραίτητη προυπόθεση για την εξέλιξη του αρχέγονου μεσεγχυματικού κυττάρου προς χονδροκύτταρο, αλλά η δράση του προς αυτή την κατεύθυνση περιορίζεται σε αυτή την χρονική στιγμή και μάλιστα είναι πολύ πιθανό, η περαιτέρω παρουσία του να δρά τελείως διαφορετικά επί του ώριμου χονδροκυττάρου.

1.5.3 Dkk-1 και οστικό remodeling [34]

Με δεδομένη τη γνώση ότι το δίπολο RANKL/OPG να διαδραματίζει τον κεντρικό ρόλο στην ομοιοστασία του οστίτη ιστού, οι ερευνητές προσπάθησαν να συνδέσουν με μελέτες σε πειραματόζωα, αλλά και μελέτες παρατήρησης σε ανθρώπους με ΡΑ, την ενεργότητα του αναβολικού μονοπατιού Wnt με την ισορροπία στο σύστημα RANKL/OPG. Η σπουδαιότητα της ενεργοποίησης του Wnt στην διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών κυττάρων προς κύτταρα του οστίτη ιστού και η παρουσία μειωμένων πλυθυσμών οστεοβλαστών στην φλεγμαίνουσα άρθρωση, ενώ οι οστεοκλάστες ήταν άφθονοι και πολύ ενεργοί, οδήγησε στο συμπέρασμα ότι το Wnt μονοπάτι είναι ενεργά «περιορισμένο». Η υποψία



Εικ. 8. Η σχέση Dkk-1 και TNFa και το δίπολο RANKL/OPG. *(Τροπ. από Pinzone, Blood 2009).*

αυτή συνάδει με το γεγονός ότι στην PA, η διάβρωση είναι η κύρια βλάβη και, παρουσία ενεργού φλεγμονής, η οστεοβλαστική δραστηριότητα απουσιάζει [35]. Αποτελεί από δεκαπενταετίας τώρα γεγονός ότι η PA αποτελεί αυτόνομο παράγοντα για την εκδήλωση οστεοπόρωσης, καθώς ασθενείς με PA, ασχέτως αν λαμβάνουν ή όχι αγωγή με κορτικοστεροειδή, έχουν πολύ αυξημένη επίπτωση για οστεοπόρωση σε σχέση με τον σταθμισμένο σε ηλικία και σωματότυπο υγιή πληθυσμό. Επιπροσθέτως, η παρουσία περιαρθρικής οστεοπόρωσης σε προσβεβλημένες από PA αρθρώσεις, καταδεικνύει ότι οι βλάβες στις αρθρώσεις ασθενών με PA, από τα πρώιμα στάδια του νοσήματος σχετίζονται άμεσα με βλάβη στον οστικό μεταβολισμό. Επιπλέον, σε μελέτες σε διαγονιδιακά TNFa ποντίκια με πρώιμης έναρξης PA, που έλαβαν ενδοφλέβια διφωσφονικά σκευάσματα (ζολενδρονικό οξυ ή παμιδρονάτη) παρατηρήθηκε μείωση ή χαμηλός ρυθμός εξέλιξης των οστικών διαβρώσεων [36]. Το πείραμα επιβεβαιώθηκε μερικώς και σε πειραματόζωαμε PA, στα οποίους η χορήγηση ζολενδρονικού οξέως ως προσθήκη στην θεραπεία βάσης με μεθοτρεξάτη, έδειξε να μειώνει την εξέλιξη των οστικών βλαβών [37].

Ο Dkk-1 βρέθηκε σε υψηλές συγκεντρώσεις στο ορό, το αρθρικό υγρό και τον φλεγμονώδη αρθρικό υμένα ασθενών με PA. Διακυμάνσεις στα επίπεδά του ακολουθούσαν τις διακυμάνσεις στα επίπεδα προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, αντανακλώντας στην επίδραση της φλεγμονής πάνω στον Dkk-1 [38,39]. Όμως, ταυτόχρονα οι αυξημένες τιμές του Dkk-1 σχετίζονταν ισχυρότερα με τις βλάβες των αρθρικών επιφανειών, παρά με την ενεργότητα της φλεγμονής, καθώς υψηλές τιμές της CRP δεν αντικατόπτριζαν πλήρως την οστεοκλαστική δραστηριότητα, αλλά ούτε και τη δραστηριότητα του μονοπατιού Wnt, που όπως αναφέρθηκε,είναι στενά συνδεδεμένες.

Έμενε να διαλευκανθεί το ζήτημα αν ο Dkk-1 δρά επί των οστεοκλαστών ή επί των οστεοβλαστών. Με δεδομένη την «φυσιολογική» λειτουργία των οστεοκλαστών, αλλά και την επαγόμενη από τον TNFa αύξηση παραγωγής του RANKL και την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών από τα Τ-λεμφοκύτταρα άμεσα με διακυττάρια επικοινωνία, ο Dkk-1 έπρεπε να δρα μέσω την αναστολής της «επιδιορθωτικής» διαδικασίας. Δηλαδή, ο Dkk-1 θεωρητικά θα έπρεπε να αναστέλλει την οστεοβλαστογένεση. Αυτό επιβεβαιώθηκε με την μελέτη των Diarra και συν. το 2008 [32]. Σε ένα πείραμα με διαγονιδιακά TNFa ποντίκια, η αναστολή του TNFa δεν μπόρεσε πλήρως να προστατεύσει τα ποντίκια από την αρθρική διάβρωση. Αντίθετα, η προσθήκη ανταγωνιστή του Dkk-1 όχι μόνο προστάτευσε τις αρθρώσεις από διάβρωση, αλλά σε πολλές περιπτώσεις, η υπέρμετρη δραστηριότητα του Wnt(απόντος του Dkk-1), οδήγησε σε οστεοβλαστικές βλάβες (οστεόφυτα) στο περιόστεο. Ταυτόχρονα, μαζική ήταν και η αύξηση εναπόθεσης του οστεοειδούς, εκεί που νωρίτερα η δράση της φλεγμονής είχα κάνει τον οστίτη ιστό πιο εύθραυστο. Τα επίπεδα της OPG ήταν αυξημένα στην περιοχή. Αύξηση των επιπέδων OPG ήταν διακριτή και στην περίπτωση των διαγονιδιακών Dkk-1 ποντικών, όταν χρησιμοποιήθηκε αδρανοποιητικός ανταγωνιστής του μορίου, ενώ το ίδιο παρατηρήθηκε και στα wildtype (φυσιολογικά) για τον Dkk-1 ποντίκια.

Με βάση τα δεδομένα αυτά, ο Dkk-1 είναι ο κύριος μεσολαβητής της σύζευξης μεταξύ της φλεγ-

μονής και της οστικής βλάβης στην φλεγμαίνουσα άρθρωση. Η μεσολάβησή του γίνεται υπέρ της οστεοκλαστικής δραστηριότητας και αποδεδειγμένα με δύο διαφορετικούς τρόπους: είτε με την ροπή του διπόλου RANKL/OPG υπέρ του RANKL που οδηγεί σε παρατεταμένη και αυξημένη σε ποσότητα και ρυθμό διαφοροποίησης των οστεοκλαστών, είτε μέσω της παρεμπόδισης διαφοροποίησης των οστεοβλαστών, μέσω της παρεμπόδισης του αναβολικού μονοπατιού του Wnt στους «ανώριμους» προ-οστεοβλάστες, όπως αποτυπώνεται στην Εικόνα 8 [40,41].

1.5.4 Dkk-1 και κυτταροκίνες [42,43]

1.5.4.1 Dkk-1 και TNFa

Ο TNFa είναι μία από τις πιο ισχυρές κυτταροκίνες που προκαλούν οστεοκλαστογένεση. Ο ρόλος του στην ΡΑ είναι πρωταγωνιστικός και ολόκληρη σχεδόν η παθοφυσιολογία της νόσου μπορεί να αποδοθεί άμεσα ή έμμεσα στην πλειοτροπική δράση του. Είναι από τους κυριότερους, αν όχι ο πιο σημαντικός διαμεσολαβητής σε διεργασίες όπως η συστράτευση, στρατολόγηση και ενεργοποίηση λευκών αιμοσφαιρίων του αίματος στο σημείο της φλεγμονής, η ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμός των μακροφάγων και ινοβλαστών του αρθρικού υμένα, η αύξηση δραστηριότητας των προσταγλανδινών και των μεταλλοπρωτεασών (MMPs). Πρόκειται δηλαδή για την κυτταροκίνη που «κινεί τα νήματα» σε πολλούς από τους μηχανισμούς, τόσο της φλεγμονής, όσο και της διάβρωσης (χόνδρου και οστού) στην άρθρωση. Τα επίπεδα τόσο του ίδιου του TNFa, όσο και των υποδοχέων του στα κύτταρα στόχους, παρουσιάζονται σημαντικά αυξημένα σε ασθενείς με ΡΑ. Η υπερέκφραση του TNFa σε διαγονιδιακά ποντίκια είναι ένα από τα κυριότερα πειραματικά ζωικά μοντέλα της ΡΑ, καθώς ο φαινότυπος των ποντικών είναι πολύ κοντά στις μυοσκελετικές εκδηλώσεις της ανθρώπινης νόσου [44,45]. Η χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι διαλυτού TNFa και των κυτταρικών υποδοχέων του, αποτελεί μία από τις αποτελεσματικότερες βιολογικές θεραπευτικές επιλογές στη ΡΑ.

Με ποιόν τρόπο όμως ο TNFa δρα τελικά επάνω στο οστό και αν αυτός ο τρόπος μεσολαβείται από κάποιον άλλο μοριακό δρόμο ή μόριο δεν έχει ακόμα διαλευκανθεί πλήρως. Μελέτες σε ποντίκια γενετικά τροποποιημένα με απόσβεση της ικανότητας να παράγουν RANK έδειξαν ότι η εξωγενής χορήγηση αρθριτογόνου ορού δεν είχε ως αποτέλεσμα την επαγωγή αρθρικών διαβρώσεων, παρά την επαγόμενη φλεγμονώδη διαδικασία [46]. Επίσης, σε καλλιέργειες κυττάρων του μυελού των οστών (από τα όποια προέρχονται και οι οστεοκλάστες) που αναπτύχθηκαν σε απόλυτες συγκεντρώσεις OPG στο μικροπεριβάλλον του εργαστηρίου, ώστε να αποφευχθεί η επαφή τους με τον RANK, δεν στάθηκε ικανή η διαφοροποίησή τους σε ώριμους οστεοκλάστες, παρά την χορήγηση TNFa στο περιβάλλον τους. Σε μια άλλη μελέτη η συγχορήγηση RANK και TNFa σε ανάλογης προέλευσης αιμοποιητικά κύτταρα του μυελού είχε ως αποτέλεσμα την ταχεία, ραγδαία και παρατεταμένη διαφοροποίησή τους προς οστεοκλάστες in vitro [44]. Όλες οι μελέτες συγκλίνουν προς την κατεύθυνση της επαγωγής του RANKL από τον TNFa.

Η σύνδεση του TNFa με τον RANKL και την διαβρωτική βλάβη των αρθρώσεων στη ΡΑ υπήρξε αντικείμενο μελέτης από πολλούς ερευνητές, τόσο σε πειραματόζωα, όσο και στο εργαστήριο. Στη μελέτη των Diarra [32] και συν. τα επίπεδα του Dkk-1 σε όλα τα πειραματικά μοντέλα της ΡΑ που χρησιμοποιήθηκαν ήταν αυξημένα τόσο στον ορό των πειραματόζωων όσο και στα κύτταρα του φλεγμαίνοντος αρθρικού υμένα, τουλάχιστον 3 έως 5 φορές σε σχέση με τα «φυσιολογικά» ποντίκια. Ακόμα μεγαλύτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι, σε μεταγενέστερα στάδια της νόσου σε πειραματικά μοντέλα CIA και GPI-induced arthritis, όπου το περιβάλλον παίζει καθοριστικό ρόλο (μοντέλα με επαγόμενη εξωγενώς φλεγμονώδη αρθροπάθεια), τα επίπεδα του Dkk-1 έπεφταν στη συνέχεια, ενώ η διάβρωση έδινε στη θέση της σε νεοεμφανιζόμενα οστεόφυτα. Αντιθέτως, στα διαγονιδιακά TNFa ποντίκια, όπου η γενετική τους τροποποίηση τα καθιστά ικανά να υπερπαράγουν συνεχώς TNFa και άρα να υπάρχει συνεχής και αδιάλειπτη φλεγμονή, τα επίπεδα του Dkk-1 παρέμεναν σταθερά υψηλά σε όλη την πορεία της νόσου, ενώ ουδέποτε παρατηρήθηκε οστεοβλαστική δραστηριότητα, χωρίς παρέμβαση. Η επίδραση του αποκλεισμού, είτε του TNFa είτε του Dkk-1, στα ποντίκια αυτά, οδήγησε σε ραγδαία εμφάνιση οστεοφύτων. Η επίδραση του TNFa επάνω στον Dkk-1 είναι σαφώς διεγερτική και μάλιστα απαραίτητη προϋπόθεση για την οστική βλάβη επαγόμενη από αυτή την κυτταροκίνη [47].

Η μελέτη αυτή επιβεβαιώθηκε σταδιακά με την μελέτη των επιπέδων του Dkk-1 σε ασθενείς με που λάμβαναν θεραπεία με αντι-TNFa μονοκλωνικά αντισώματα [38,39], με τα επίπεδα του να μειώνονται σημαντικά επί την εισαγωγή της θεραπείας, ενώ προηγουμένως ήταν αυξημένα και θετικά συσχετιζόμενα με τα επίπεδα του TNFa, στον ορό και την άρθρωση των πασχόντων. Σε γενικές γραμμές ο TNFa επάγει την παραγωγή του Dkk-1, ο οποίος είναι το «όχημα» της διαβρωτικής επίδρασης της πρωταγωνιστικής αυτής κυτταροκίνης στη ΡΑ, επί της άρθρωσης.

1.5.4.2 Dkk-1 και IL-1a [2,48]

Η IL-1a είναι μία από τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες που εκφράζεται σε αφθονία στον φλεγμαίνοντα αρθρικό υμένα ασθενών με ΡΑ. Κυρίοτερη πηγή της φαίνονται να είναι τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα (FLS) του pannus. Η δράση της είναι πλειοτροπική και αφορά κυρίως στην επίταση και «διαιώνηση» της φλεγμονής στην ρευματοειδή άρθρωση, καθώς διεγείρει την έκκριση πολλών μεσολαβητών της φλεγμονής, όπως οι προσταγλανδίνες, IL-6 και -8, χημειοτακτικών παραγόντων, νιτρικού οξειδίου. Ταυτόχρονα προκαλεί και την έκκριση

και ενεργοποίηση από τα FLS του pannus, πολλών από τις MMPs, συμμετέχοντας με αυτόν τον τόπο στην διάβρωση του χόνδρου, ενώ φαίνεται να παρεμποδίζει και την παραγωγή προτεογλυκανών στον νεοσχηματιζόμενο ή/και αναπλασσόμενο αρθρικό χόνδρο. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η IL-1 αυτοτροφοδοτεί την έκκριση της ίδιας αλλά και του TNFa από τα κύτταρα του αρθρικού υμένα, με τον οποίο και δρά συνεργικά σε πολλές λειτουργίες. Παρόλαυτα, επικράτησε η άποψη ότι η η IL-1 βρίσκεται σε κατώτερη θέση στον καταρράκτη κυτταροκινών από τον TNFa, καθώς η χορήγησή της σε πειραματόζωα, δεν μπόρεσε να περιορίσει την παραγωγή του TNFa από τα FLS. Αντιθέτως, η χορήγηση TNFa παρεμπόδισε σταθερά και αποτελεσματικά την παραγωγή της IL-1. Αυτό είναι και η πιθανότερη αιτία της μέτριας αποτελεσματικότητας της θεραπείας με ανταγωνιστές IL-1a σε ασθενείς με ΡΑ, όσον αφορά τη φλεγμονή, αλλά κυρίως τις οστικές διαβρώσεις. Σε μία μελέτη που συνέκρινε in vitro τη συμπεριφορά των Dkk-1 και IL-1β σε κύτταρα που είχαν συλλεχθεί από αρθρώσεις με ΟΑ και αρθρώσεις υγιών μαρτύρων (μετά από τραύμα), η IL-1β φάνηκε να διεγείρει την έκφραση του Dkk-1 στα κύτταρα από τον υμένα ασθενών με ΟΑ, ενώ ταυτόχρονα χορήγηση ανταγωνιστή της IL-1a είχε ως αποτέλεσμα την μείωση της έκφρασης του Dkk-1 [49], γεγονός που ίσως να ισχύει και στην περίπτωση της ΡΑ, όμως στο συγκεκριμένο πείραμα δεν λήφθηκε υπόψη η παραγωγή του TNFa, ενώ το βάρος δόθηκε στον νεοσχηματιζόμενο αγγειακό ιστό [50], ως αποτέλεσμα του stress και της φλεγμονής. Στον ορό ασθενών με ΡΑ, αλλά και τοπικά στον pannus και το αρθρικό υγρό βρίσκονται αυξημένα επίπεδα τόσο του Dkk-1, όσο και της IL-1. Παρόλαυτα, δεν υπάρχει επί του παρόντος ερευνητική δραστηριότητα που να αποδεικνύει έμμεσα ή άμεσα τη σύνδεση των δύο, ενώ φαίνεται ότι η IL-1β επάγει τη σύνθεση του Dkk-1 μέσω ανατροφοδότησης του TNFa. Αξιοσημείωτο είναι ότι σε μία μελέτη των Hardy και συν. [51] η τοπική αύξηση παραγωγής του Dkk-1 από τα FLS του pannus, γινόταν μόνο έμμεσα από την επαγωγή των τοπικών γλυκοκορτικοστεροειδών. Η μελέτη αυτή όμως πραγματοποιήθηκε in vitro και συμπεριέλαβε ασθενείς με ΡΑ, ΟΑ και ΑΣ, έρχεται σε αντίθεση με την ανακουφιστική, για τον ασθενή με φλεγμονώδη αρθρίτιδα, έγχυση κορτικοστεροειδών τοπικά στην άρθρωση, που αποτελεί καθημερινή πρακτική με αξιόλογα αποτελέσματα.

1.5.4.3 Dkk-1 και IL-17 [52]

Σχετικά πρόσφατα έκανε την εμφάνιση της η IL-17 στην παθοφυσιολογία της ΡΑ, με ρόλο διαμεσολαβητή της κυτταρικής και χυμικής ανοσίας. Συνεργάζεται με άλλες κυτταροκίνες, ιδιαίτερα με τις δύο προαναφερθείσες, για την επαγωγή φλεγμονωδών διεργασιών, ενώ φαίνεται να παίζει ρόλο και στη οστική διάβρωση. Ο ρόλος της στην καταστροφή της αρθρικής επιφάνειας είναι έμμεσος. Σε μελέτες με ζωικά μοντέλα, αλλά και σε μελέτες στο εργαστήριο με ιστούς που συλλέχθηκαν από ασθενείς με ΡΑ, ΟΑ ή ΑΣ, η IL-17 δεν στάθηκε ικανή να προκαλέσει αυτόνομα ιστική καταστροφή [53]. Επηρέασε τον άξονα RANKL/OPG προς την κατεύθυνση της οστεοκλαστογένεσης, μόνο παρουσία άλλων κυτταροκινών (IL-1, TNFa), τροφικών παραγόντων (C-MSF) ή κυττάρων (οστεοβλάστης). Η σχέση της με το σύστημα Wnt δεν έχει μελετηθεί επαρκώς ώστε να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για την αλληλεπίδρασή τους.

1.5.4.4 Dkk-1 και IL-6 [54]

Η IL-6 αποτελεί μία κυτταροκίνη με πολυσχιδή δράση στην παθοφυσιολογία της ΡΑ. Παρουσιάζει προ-φλεγμονώδεις, αλλά και αντι-φλεγμονώδεις ιδιότητες, ανάλογα με τον τόπο και τον χρόνο έκκρισής της. Η πιο γνωστή από τις λειτουργίες της είναι η διέγερση των Β-λεμφοκυττάρων προς διαφοροποίηση σε πλασματοκύτταρα και παραγωγή IgG ανοσοφαιρινών. Είναι ακόμα ένας ισχυρός μεσολαβητής της συστηματικής φλεγμονής και κινητοποιεί άμεσα και έντονα την παραγωγή φλεγμονωδών παραγόντων οξείας φάσης από το ήπαρ.

Όσον αφορά σε τοπικό επίπεδο, στην φλεγμαίνουσα άρθρωση παράγεται κυρίως από τα μακροφάγα, αλλά σε μικρότερες ποσότητες και από τα FLS και τα χονδροκύτταρα. Η παραγωγή της διεγείρεται από τον TNFa και την IL-1, ενώ εκείνη με τη σειρά της παρεμποδίζει την έκκρισή τους λειτουργώντας αντιρροπιστικά. Βρίσκεται πάντως σε υψηλά επίπεδα στο αρθρικό υγρό ασθενών με ΡΑ και οι τιμή της αντικατοπτρίζει σε σημαντικό βαθμό την οξεία φλεγμονή.

Θεραπευτική παρέμβαση με μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα της IL-6 (tocilizumab) ήδη υπάρχει στη φαρέτρα της ρευματολογικής κοινότητας και φαίνεται ότι βελτιώνει σημαντικά τα συμπτώματα της νόσου καταστέλλοντας ισχυρά και παρατεταμένα την συστηματική φλεγμονή. Σε βάθος χρόνου δρά προστατευτικά και στις αρθρώσεις.

Σε πρόσφατη μελέτη των Yeremenko και συν. [55] διερευνήθηκε η σχέση του Dkk-1 με τα επίπεδα της IL-6, IL-1 και του TNFa, σε καλλιέργιες κυττάρων αρθρικού υμένα και χόνδρου που απομονώθηκαν από βιοψίες ασθενών με φλεγμονώδη περιφερική αρθρίτιδα. Φάνηκε ότι τα επίπεδα της IL-6 παρουσίαζαν αντίστροφη πορεία με τα αντίστοιχα των άλλων δύο κυτταροκινών σε ασθενείς με ΡΑ και ΑΣ. Σε συμφωνία με τα δεδομένα αυτά, in vitro παραγωγή του DKK-1 από τα FLS ήταν ισχυρά επαγόμενη από την χορήγηση TNFa, ενώ ισχυρή καταστολή του Dkk-1 υπήρξε με την χορήγηση IL-6 και μάλιστα με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Πρώιμα δεδομένα αναφέρουν ότι πιθανώς η παρατήρηση ισχύει και in vivo, αφού η χορήγηση του tocilizumab σε ασθενείς με ΡΑ, προκάλεσε μια σημαντική αλλά πρόσκαιρη αύξηση των επιπέδων του Dkk-1 στον ορό [56]. Περισσότερα δεδομένα από μελέτες για την σχέση της IL-6 και του μονοπατιού Wnt θα πρέπει να εξαχθούν προκειμένου να αποσαφηνιστεί επαρκώς η αλληλεπίδρασή τους.

2. Αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα [4,57]

Ο όρος «Σπονδυλαρθρίτιδα» φέρει κάτω από μία «ομπρέλα» ένα σύνολο παθήσεων με κοινά χαρακτηριστικά που συνδυάζουν: φλεγμονή στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις (ιερολαγονίτιδα), στην σπονδυλική στήλη (σπονδυλίτιδα) και στα μαλακά συνδετικά μόρια που περιβάλλουν τις αρθρώσεις, όπως τένοντες, σύνδεσμοι και περιτονίες (ενθεσίτιδα). Εκτός των ανωτέρω, αρκετοί ασθενείς παρουσιάζουν ολιγοαρθρίτιδα -κυρίως μεγάλων αρθρώσεων στα κάτω άκρα-, εξάνθημα και φλεγμονή του οφθαλμού (ραγοειδίτιδα). Σε αυτή την κατηγορία παθήσεων ανήκουν η Αγκυλοποιητική Σπονδυλαρθρίτιδα, η Ψωριασική αρθρίτιδα, οι Εντεροπαθητικές αρθρίτιδες (ή αρθρίτιδες σχετιζόμενες με φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου) και η Αντιδραστικές αρθρίτιδες (παλαιότερα γνωστές ως σύνδρομο Reiter). Το σύνολο αυτών των νοσημάτων συχνά αναφέρεται ως «οροαρνητικές σπονδυλαρθροπάθειες», με στόχο την ανάδειξη ενός σημαντικού χαρακτηριστικού τους που τις διακρίνει από τη Ρευματοειδή αρθρίτιδα, την έλλειψη Ρευματοειδούς παράγοντα στον ορό των ασθενών. Στην παρούσα ανασκόπηση αναφορά θα γίνει στην περίπτωση της «κλασικής» Αγκυλοποιητικής σπονδυλαρθρίτιδας (ΑΣ) και συγκεκριμένα στις βλάβες των περιφερικών αρθρώσεων, με σκοπό τη σύγκριση με τις αντίστοιχες στη ΡΑ και στην οστεοαρθρίτιδα.

2.1 Επιδημιολογία - Γενετική

Ο γενετικός παράγοντας στην ΑΣ είναι αδιαμφισβήτητος, καλά μελετημένος και μεγάλης σπουδαιότητας, καθώς αντικατατοπτρίζεται και στην εμφάνιση και συχνότητα συγκεκριμένων εκδηλώσεων της νόσου. Το Μείζον Σύστημα Ιστοσυμβατότητας (MHC) και συγκεκριμένα το HLA-B27 είναι ο γονιδιακός τόπος που ουσιαστικά ορίζει το πόσο «ευάλωτο» είναι το άτομο να εμφανίσει το νόσημα. Σε λευκούς Βορειοευρωπαίους και Αμερικανούς το γονίδιο συναντάται σε συχνότητα 8-10% και η επίπτωση της νόσου (ΑΣ) είναι 0.1-0.2%. Στον αντίποδα, Αφρικανικοί πληθυσμοί και Αυστραλοί αυτόχθονες φέρουν το γονίδιο σε συχνότητα μικρότερη της μονάδας, με αποτέλεσμα η εκδήλωση της νόσου σε αυτούς τους πληθυσμούς να είναι εξαιρετικά σπάνια. Η αναλογία εμφάνισης του νοσήματος στα δύο φύλα είναι 3 προς ένα με επικράτηση στους νεαρούς άνδρες.

Η γενετική προδιάθεση του νοσήματος έχει μελετηθεί εκτενώς σε επιπεδο κληρονομικότητας και οικογενούς εμφάνισης, με τους συγγενείς α'βαθμού, εκτός από την πολύ ταυτόσημη γονιδιακή παρακαταθήκη, να εμφανίζουν και υψηλή διεισδυτικότητα του γονοτύπου, αλλά και παρόμοιες κλινικές εκδηλώσεις, σε σχετικά ίδιες χρονικές περιόδους! Σε μελέτες από διαφορετικούς πληθυσμούς, εθνικά ή γεωγραφικά, η παρουσία του HLA-B27 απαντάται σε συχνότητα μεγαλύτερη του 85%, ιδιαίτερα σε ασθενείς με εκτεταμένη και πρώιμη και συμμετρική αξονική προσβολή, που συνοδεύεται από αμφοτερόπλευρη ιερολαγονίτιδα και επεισόδια ραγοειδίτιδας. Σε αυτό το σημείο, πρέπει να σημειωθεί ότι η παρουσία του HLA-B27 είναι σαφώς μικρότερη σε ποσοστό στους ασθενείς των υπόλοιπων συναφών νοσημάτων που ανήκουν στις οροαρνητικές σπονδυλαρθροπάθειες.

Το περιβάλλον παίζει καταλυτικό ρόλο στην διεισδυτικότητα της γονιδιακού προφίλ στους ασθενείς με ΑΣ. Μελέτες σε πειραματόζωα θετικά για HLA-B27 έδειξαν ότι η παρουσία μικροβιακού φορτίου, είτε στο έντερο, είτε στο δέρμα και τους βλεννογόνους είναι εκ των ων ουκ άνευ προϋπόθεση για την εκδήλωση του νοσήματος. Αυτό άλλωστε μαρτυρά και το γεγονός ότι παρά την υψηλή σε συχνότητα του HLA-B27 στους Βορειοευρωπαίους, μόνο ένα πολύ μικρό ποσοστό τελικά θα παρουσιάσει το νόσημα, ενώ και πρώιμη εμφάνιση-σε μικρούς ηλικιακά ασθενείς- επιβεβαιώνει την αλληλεπίδραση γονιδίου-περιβάλλοντος.

Στο σύμπλεγμα του MHC περιέχει στο μικρό τμήμα του χρωμοσώματος 6, όπου και εδράζει, αρκετά γονίδια τα οποία συνδράμουν στην λειτουργία ή διακοπή της έκφρασης του HLA-B27. Δηλαδή δεν πρόκειται για μία μονογονιδιακή νόσο, αφού απαιτούνται, σύμφωνα με στατιστικά μοντέλα, 3 έως 9 γονίδια για την «ρύθμιση» των υποτύπων του HLA-B27. Επίσης, δύο τουλάχιστον υπότυποι που δρούν «προστατευτικά» αδρανοποιώντας έκφραση κάποιου άλλου, όπως έχει βρεθεί για το B2709*, το οποίο «εμποδίζει» κατά κάποιο τρόπο τη διεισδυτικότητα του B2705*, όσον αφορά το φαινότυπο της αξονικής προσβολής. Επίσης, Το HLA-B60 ίσως να παίζει σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση συμπτωμάτων της ΑΣ, επί της απουσίας του B27. Τέλος, αξίζει να γίνει μνεία στο γεγονός ότι και άλλα γονίδια, εκτός του MHC, εχουν ενοχοποιηθεί για εκδήλωση οροαρνητικών σπονδυλαρθροπαθειών, όπως το IL23R και το ERAP1. Ειδικά η περιπτωση του πρώτου είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα και κάτω από έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον καθώς εμπλέκει την έκφραση της ιντερλευκίνης 17 (IL-17) και το ρόλο των Th17 λεμφοκυττάρων στην παθογένεια του νοσήματος και την σημασία του μικροβιακού φορτίου του οργανισμού. Το 2ο φαίνεται να παίζει ρόλο στην αντιγονοπαρουσίαση των MHC μορίων, άρα και του HLA-B27 και εξηγεί σε κάποιο βαθμό την «ενεργοποίηση» και «έξοδό» του στην επιφάνεια.

2.2 Εκδηλώσεις της Αγκυλοποιητικής Σπονδυλαρθρίτιδας

Οι ασθενείς με ΑΣ στη συντριπτική τους πλειοψηφία παρουσιάζουν πρώιμα εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό σύστημα, ενώ πολύ μικρό ποσοστό τους παρουσιάζει ως πρώτη εκδήλωση την οφθαλμική φλεγμονή (ραγοειδίτιδα). Οι συστηματικές εκδηλώσεις είναι σπάνιες, ενώ το δέρμα δεν προσβάλεται σχεδόν ποτέ, σε αντίθεση με όλα όσα μπορούν να συμβούν με τα υπόλοιπα «μέλη» των σπονδυλαρθροπαθειών.

2.2.1 Μυοσκελετικές εκδηλώσεις

2.2.1.1 Αξονικός σκελετός

Η προσβολή της σπονδυλικής στήλης και των ιερολαγόνιων αρθρώσεων αποτελεί το «σήμα κατατεθέν» για την ΑΣ. Οι ιερολαγόνιες αρθρώσεις προσβάλλονται συνήθως αμφοτερόπλευρα και συμμετρικά, ενώ επώδυνη είναι η πίεση τους εξωτερικά κατά την κλινική εξέταση, παρόλο που τα συμπτώματα μπορεί να είναι αμβληχρά και η εξέλιξή τους αργή και ύπουλη. Η σπονδυλική στήλη προσβάλλεται σε όλα της τα επίπεδα: αυχενική (ΑΜ), θωρακική (ΘΜ) και οσφυική μοίρα (ΟΜΣΣ), ενώ το ιερό οστό προσβάλλεται στα πλαίσια της ιερολαγονίτιδας.

Το άλγος εμφανίζεται σε αυτές τις περιοχές σε νεαρή ηλικία, συνήθως πριν τα 40 έτη, και η πρόοδος του είναι σταδιακή, αλλά προϊούσα. Οι χαρακτήρες του πόνου είναι καθαρά φλεγμονώδεις: εν τω βάθει άλγος με νυγμώδη χροιά που συνοδεύεται από δυσκαμψία, μετά από παρατεταμένη ακινητοποίηση, όπως π.χ. μετά την πρωινή έγερση. Το άλγος δεν επιδεινώνεται, αλλά αντιθέτως δείχνει βελτίωση-ύφεση με την κινητοποίηση του ασθενούς. Συχνά η συμπτωματολογία συγχέεται με συμπίεση νευρικών σχηματισμών, όπως στην περίπτωση της οσφυοϊσχιαλγίας. Το γεγονός ότι τα ΜΣΑΦ βελτιώνουν τη συμπτωματολογία, αλλά και οι υφέσεις και εξάρσεις που σημειώνονται στην πορεία της νόσου, ανάλογα με την κινητοποίηση του ασθενούς, συχνά δημιουργούν προβλήματα στη διάγνωση σε πρώιμα στάδια, όταν και δεν υπάρχουν σαφή ακτινολογικά ευρήματα. Η νεαρή ηλικία, το θετικό οικογενειακό ιστορικο για νόσο, η απουσία νευρολογικών ελλειμμάτων -όπως π.χ. σε περίπτωση ριζίτιδας- και η βελτίωση και όχι επιδείνωση με την κίνηση, είναι στοιχεία που πρέπει να υποψιάσουν τον κλινικό ιατρό να προβεί σε περαιτέρω έλεγχο.

Συγκεκριμένες κλινικές δοκιμασίες μπορούν να προμηθεύσουν με σημαντικά στοιχεία, υπέρ ή κατά της διάγνωσης του νοσήματος στην περίπτωση προσβολής της σπονδυλικής στήλης (ΣΣ). Το Schober test με το οποίο μετράται η κινητοποίηση της οσφυικής μοίρας της ΣΣ, είναι εντόνως θετικό όταν η ΟΜΣΣ έχει χάσει τη φυσιολογική της λορδωτική διαμόρφωση, απόρροια «συγκόλλησης» των παρακείμενων σπονδύλων, μέσω αποτιτανωμένων γεφυρικών σχηματισμών που καλούνται συνδεσμόφυτα. Τα συνδεσμόφυτα δημιουργούνται κατά μήκος του πρόσθιου και του οπίσθιου χείλους των σπονδυλικών σωμάτων, στα σημεία πρόσφυσης των αντίστοιχων επιμήκων συνδέσμων της ΣΣ. Ακολουθούν τη φλεγμονή στην περιοχή των σπονδυλικών ενθέσεων και με την παρέλευση της φλεγμονώδους διαδικασίας, αντικαθιστούν τον ινώδη ιστό από οστέινο, καθιστώντας πλέον αδύνατη την κίνηση μεταξύ των συντασσόμενων σπονδυλικών δομών. Στην περίπτωση της ΑΣ, τα συνδεσμόφυτα παρουσιάζουν συμμετρική κατανομή και σε συνέχεια επιπέδων της ΣΣ, δημιουργώντας κατά την πορεία του νοσήματος την λεγόμενη «Bamboo Spine», δηλαδή μία ΣΣ που ακτινολογικά εμφανίζει την εικόνα κορμού δέντρου bamboo.

Η σπονδυλική στήλη προσβάλλεται σε όλα τα επίπεδα, με διαφορετική σημειολογία από την κάθε μοίρα της, όλες όμως έχουν κοινό παρανομαστή την παρεμπόδιση της κινητικότητας σε πλάγιες, στροφικές και καμπτικές κινήσεις. Η ΟΜΣΣ μπορεί κλινικά να ελεγχθεί και με πλάγια κάμψη του κορμού, καθώς ο ασθενής βρίσκεται σε όρθια στάση και διατηρεί τα γόνατα τεντωμένα. Τα δάκτυλα των χεριών που αιωρούνται στα δύο πλάγια του σώματός του θα πρέπει να μετακινούνται σε κάθετο επίπεδο τουλάχιστον 10 cm καθ΄ ύψος γαι να θεωρείται ικανοποιητική η πλάγια κινητικότητα. Η κινητικότητα της ΘΜΣΣ επηρεάζεται σημαντικά τόσο σε επίπεδο σπονδυλο-σπονδυλικό, όσο και στο επίπεδο των σπονδυλο-πλευρικών αρθρώσεων. «Αγκύλωση» των αρθρώσεων αυτών οδηγεί σε διαταραγμένη διάνοιξη του θωρακικού κλωβού κατά τις αναπνευστικές κινήσεις. Διαφορά μικρότερη των 2,5 cm στην περίμετρο του θώρακα (επίπεδο θηλών) από την μέγιστη εισπνοή, στη μέγιστη εκπνοή, είναι ενδεικτική προσβολής της ΘΜΣΣ. Τέλος, η ΑΜΣΣ προσβάλλεται με τρόπο ανάλογο της ΘΜΣΣ, χάνοντας την φυσιολογική της λόρδωση και με ταυτόχρονο περιορισμό των κινήσεων σε οβελιαίο, στεφανιαίο και μετωπιαίο επίπεδο. Η παθολογική «κυφωτική» της διαμόρφωση μπορεί εύκολα να διαπιστωθεί με την μέτρηση της απόστασης του ινίου (σε έκταση) από επίπεδη επιφάνεια (π.χ. τοίχος) πάνω στην οποία ο ασθενής ακουμπά τις πτέρνες, την πλάτη και τους δύο ώμους. Με τρόπο ανάλογο με την περίπτωση της ΡΑ προσβάλεται και η ατλαντοινιακή άρθρωση, δημιουργώντας συνθήκες για υπεξάρθρημα και την ανάλογη νευρολογική σημειολογία.

Οι μεσοσπονδύλιοι δίσκοι μπορεί να προσβληθούν επίσης σε όλα τα επίπεδα. Αρχικά σε επίπεδο φλεγμονώδους διαδικασίας (σπονδυλοδισκίτιδα), συμμετέχοντας στην «γεφύρωση» των σπονδύλων με τα συνδεσμόφυτα και στην καθήλωση μεταξύ των σπονδυλικών σωμάτων. Στη συνέχεια, με την παρέλευση της φλεγμονής και έχοντας χάσει μεγάλο μέρος των φυσικών τους ιδιοτήτων, αλλά και υπό το βάρος της αλλαγής της μηχανικής και αρχιτεκτονικής, εκφυλίζονται με αποτέλεσμα συχνά τη συμπίεση παρακείμενων νευρικών δομών (π.χ. νωτιαίων ριζών).

2.2.1.2 Περιφερικές αρθρώσεις

Στην ΑΣ οι περιφερικές αρθρώσεις προσβάλλονται πολύ σπανιότερα σε σχέση τόσο με τη ΡΑ, όσο και με τις υπόλοιπες σπονδυλαρθροπάθειες. Οι αρθρώσεις που βλάπτονται κυρίως είναι εκείνες που συνδέονται με τον άξονα, δηλαδή οι κατ' ισχύον (πύελος) και οι ώμοι (θώρακας). Οι δύο αυτές θέσεις προσβάλλονται κατά την πορεία του νοσήματος σε ποσοστό πολύ κοντά στο 50%. Η προσβολή είναι αρχικά μονοαρθρική και στη συνέχεια εξελίσσεται σε ολιγοαρθρική, συμμετρική. Οι διαβρώσεις στις αρθρικές επιφάνειες των συντασσόμενων οστών δεν είναι έκδηλες, όπως στην περίπτωση της ΡΑ. Αντίθε-

τα, επικρατεί το παραγωγικό στοιχείο, με οστεόφυτα στις άκρες των αρθρικών επιφανειών, που μεγαλώνουν, ακολουθώντας πολλές φορές τη γραμμή της αρθρικής επιφάνειας, «εγκλωβίζοντας» τελικά την άρθρωση στα όρια του αρθρικού θυλάκου. Υπάρχει η στένωση της μεσάρθριας κοιλότητας αποτέλεσμα της λέπτυνσης του αρθρικού υαλώδους χόνδρου, ενώ στην περίπτωση του ώμου, σε αρκετές περιπτώσεις διακρίνεται μια σχετικά απότομη και βαθια διάβρωση στην άνω πλάγια επιφάνεια του κεφαλής του βραχίονα. Σε αρκετές περιπτώσεις αναφέρονται ρήξεις του μυοτενόντιου πετάλου της ωμικής ζώνης («rotator cuff ruptures»).

Οι υπόλοιπες περιφερικές αρθρώσεις προσβάλλονται πολύ σπάνια στην ΑΣ. Η νόσος φείδεται τις μικρές αρθρώσεις. Λίγες περιπτώσεις προσβολής γονάτων ή ποδοκνημικών αρθρώσεων έχουν αναφερθεί βιβλιογραφικά σε αμιγείς περιπτώσεις ΑΣ. Η εμφάνιση αρθρίτιδας σε αυτές τις αρθρώσεις, ή ακόμα και σε μικρές αρθρώσεις των άκρων χειρών ή ποδών, είναι συνήθως ένδειξη για αλληλεπικάλυψη με άλλο μέλος των οροαρνητικών σπονδυλοαρθροπαθειών, π.χ. ψωριασική αρθρίτιδα ή ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.

2.2.1.3 Ενθέσεις

Πρόκειται για θέσεις πλησίων των αρθρικών επιφανειών πάνω στις οποίες «προσδένονται» τένοντες των παρακείμενων μυών, περιτονίες, ταινίες των αρθρικών θυλάκων και σύνδεσμοι. Η φλεγμονή σε αυτές τις θέσεις είναι επίσης στοιχείο που έντονα χαρακτηρίζει το σύνολο των οροαρνητικών σπονδυλαρθροπαθειών. Στους ασθενείς με ΑΣ επισυμβαίνει σε ένα ποσοστό περίπου 10%. Κύριες θέσεις προσβολής στον περιφερικό σκελετό αποτελούν ο Αχίλλειος τένοντας και η πρόσφυση της πελματιαίας απονεύρωσης στην πτέρνα. Στον αξονικό σκελετό ενθεσίτιδα των στερνοπλευρικών αρθρώσεων μπορεί να μιμηθεί πλευριτικό, περικαρδιακό πόνο ή ακόμα και στηθάγχη.

Κλινικά η ενθεσίτιδα παίρνει αρχικά την «μορφή» τενοντίτιδας και καθώς τα αντιφλεγμονώδη που συνταγογραφούνται συνήθως βελτιώνουν τους ασθενείς, μπορεί να διαλάθει της προσοχής του ιατρού, αλλά και του ασθενούς, επί έτη. Χαρακτηριστικό πάντως είναι ότι σε αντίθεση με την τενοντίτιδα ή τενοντοελυτρίτιδα, η ενθεσίτιδα δεν βελτιώνεται ακόμα και μετά από μακρά ανάπαυση της άρθρωσης, έχει μικρότερη ανταπόκριση στη θεραπεία, διαρκεί μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και παρουσιάζει εξάρσεις και υφέσεις, ακόμα και χωρίς σημαντικό μηχανικό ερέθισμα.

Στην ΑΣ η ενθεσίτιδα φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του νοσήματος, καθώς σε πρόσφατες μελέτες έχει ενοχοποιηθεί ως το σημείο έναρξης της φλεγμονώδους διαδικασίας, όπως θα αναφερθεί στη συνέχεια.

Μία ιδιαίτερη κατηγορία ενθεσοπάθειας είναι η περίπτωση της δακτυλίτιδας. Αποτελεί συνδυασμό υμενίτιδας, τενοντοελυτρίτιδας και ενθεσίτιδας που προσβάλει το σύνολο των αρθρώσεων (φαλαγγοφαλαγγικών) σε ένα δάκτυλο του άνω ή κάτω άκρου. Αποτελεί σταθερό σημείο ενεργότητας της νόσου και αξιολογείται ως έξαρση του νοσήματος, ακόμα και αν ο ασθενής δεν παρουσιάζει έτερη συμπτωματολογία. Τα δάκτυλα των κάτω άκρων προσβάλλονται συχνότερα από τα αντίστοιχα των άνω. Πάντως στην της ΑΣ δεν είναι τόσο συχνό φαινόμενο όσο είναι στην περίπτωση της ψωριασικής ή εντεροπαθητικής αρθρίτιδας.

2.2.2 Εξωαρθρικές (συστηματικές) εκδηλώσεις

Οι οροαρνητικές σπονδυλαρθρίτιδες έχουν σπάνιες άλλα χαρακτηριστικές εκδηλώσεις εκτός από την προσβολή του μυοσκελετικού συστήματος.

Πιο σημαντική από όλες, γιατί είναι αφενός η συχνότερη (25-40%) και αφετέρου μπορεί να έχει ραγδαία εξέλιξη και χωρίς την άμεση και κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση να οδηγήσει σε μη αναστρέψιμη βλάβη, είναι η πρόσθια ραγοειδίτιδα. Πρόκειται για φλεγμονή του πρόσθιου θαλάμου του οφθαλμικού βολβού, η οποία εμφανίζεται αιφνίδια και εξελίσσεται πολύ γρήγορα. Είναι συνήθως ετερόπλευρη, με άλγος του οφθαλμού, ερυθρότητα, φωτοφοβία και θόλωση της όρασης. Μπορεί να ακολουθήσει και γενική συμπτωματολογία (κακουχία,κεφαλαλγία, δεκατική πυρετική κίνηση, ναυτία), γεγονός που συχνά περιπλέκει τη διαγνωστική προσέγγιση και μπορεί να αποβεί μοιραία για την οπτική οξύτητα του οφθαλμού. Η ραγοειδίτιδα συνδέεται στενά με την παρουσία του γονιδίου HLA-B27 (90% των πασχόντων).

Από το καρδιαγγειακό σύστημα η ΑΣ εμφανίζει συμπτωματολογογία σε ποσοστό μικρότερο του 10% των νοσούντων. Πιο σύχνές εκδηλώσεις είναι η ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας (2-10%) και οι κολποκοιλιακοί αποκλεισμοί με επικρατούντα τον α'βαθμού. Ενδείξεις από ιστοπαθολογικές μελέτες αναφέρουν την μεταφλεγμονώδη ίνωση του μυοκαρδιακού ιστού να είναι η κύρια αιτία της παθολογίας, η οποία σχετίζεται κυρίως με την αυξημένη χρονική διάρκεια του νοσήματος και την ανεπαρκή θεραπευτική αντιμετώπισή του.

Το γαστρεντερικό σύστημα (ΓΕΣ) προσβάλεται με τρόπο ανάλογο των ιδιοπαθών φλεγμονώδων νόσων του εντέρου. Ιδιαίτερα, τα ιστοπαθολογικά ευρήματα και η μακροσκοπική εικόνα της κολονοσκόπισης σε ασθενείς με ΑΣ προσομοιάζουν με τη νόσο του Crohn. Το ποσοστό προσβολής ανέρχεται σε περίπου 50%, ενώ σχετίζεται αρνητικά με την παρουσία του HLA-B27. Οι ασθενείς με γαστρεντερική προσβολή τείνουν να έχουν υψηλότερους δείκτες φλεγμονής και πιο σοβαρές εκδηλώσεις από τις περιφερικές αρθρώσεις και το ισχίο, ακόμα και όταν τα ενοχλήματα-συμπτώματα από το γαστρεντερικό είναι αμβληχρά. Η προσβολή του ΓΕΣ τα τελευταία 3 χρόνια κερδίζει σημαντικό έδαφος στην ερευνητική δραστηριότητα, καθώς φαίνεται να επαληθεύεται

σε μεγάλο βαθμό η υπόθεση της συμμετοχής των εντεροπαθογόνων μικροβίων και της φλεγμονής του εντέρου, στην έναρξη του καταρράκτη ενεργοποίησης φλεγμονής στην ΑΣ και περισσότερο στην ενθεσίτιδα και περιφερική αρθρίτιδα.

Το αναπνευστικό σύστημα προσβάλλεται σπάνια (1%) με κυριότερη εκδήλωση την ίνωση των άνω λοβών, τις περισσότερες φορές ως αποτέλεσμα τοπικής παχυπλευρίτιδας. Με την ευρύτερη διάδοση της αξονικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας, φαίνεται ότι αυξάνεται η πιθανότητα μιας υποκλινικής προσβολής του πνευμονικού παρεγχύματος, που συνδέεται ισχυρά με το κάπνισμα. Πάντως, η δυνατότητα του θωρακικού κλωβού κατά τις αναπνευστικές κινήσεις μπορεί να βλάπτεται σημαντικά ως αποτέλεσμα μηχανικής παρεμπόδισης από την «αγκύλωση» των στερνοπλευρικών και σπονδυλοπλευρικών αρθρώσεων.

Οι νεφροί στην ΑΣ προσβάλλονται συνήθως σπάνια (2-8%). Η βλάβη που κυριαρχεί είναι η β'παθής αμυλοείδωση και συμβαίνει αρκετά χρόνια μετά την διάγνωση της νόσου. Είναι συχνότερη σε ασθενείς με αυξημένους δείκτες φλεγμονής, υπεργαμμασφαιριναιμία και περιφερική αρθρίτιδα. Η IgA νεφροπάθεια είναι ακόμη πιο σπάνια, αλλά μπορεί να συμβεί και ως πρώτη εκδήλωση της νόσου, όπως αναφέρεται σε παρουσίαση περιστατικών στην διεθνή βιβλιογραφία. Πολύ μεγάλη προσοχή πρέπει να δωθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν μεγάλες δόσεις ΜΣΑΦ και για μεγάλο χρονικό διάστημα καθώς είναι πολύ ευάλωτοι σε ανάπτυξη νεφροπάθειας (νεφροτοξικότητα).

Το νευρικό σύστημα στους ασθενείς με ΑΣ προσβάλλεται έμμεσα, ως αποτέλεσμα μηχανικής παραμόρφωσης της ΣΣ. Η αυχενική μυελοπάθεια, ριζίτιδες έως παραπληγία και το σύνδρομο ιππουρίδας μπορεί να είναι συνέπεια ατλαντο-ινιακού υπεξαρθήματος ή πίεσης του νωτιαίου μυελού και των εξερχόμενων ριζών σε διάφορα επίπεδα.

2.3 Διάγνωση της Αγκυλοποιητικής Σπονδυλαρθρίτιδας [58,59]

Η διάγνωση της ΑΣ είναι κυρίως κλινική. Μείζονα σημασία έχει το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, καθώς η πάθηση έχει πολύ ισχυρή κληρονομική επιβάρυνση, με σχετικώς καλά τεκμηριωμένο γενετικό υπόβαθρο. Οι εργαστηριακές εξετάσεις στο αίμα είναι υποβοηθητικές και έχουν ρόλο περισσότερο «αποκλεισμού» άλλων συναφών παθήσεων παρά διαγνωστικό χαρακτήρα. Από την άλλη πλευρά, οι απεικονιστικές μέθοδοι, ιδιαίτερα η απλή, κλασική ακτινογραφία και η μαγνητική τομογραφία διδραματίζουν σπουδαίο ρόλο, τόσο στη διάγνωση, όσο και στην παρακολούθηση της πορείας του νοσήματος.

2.3.1 Εργαστηριακές εξετάσεις

Οι δείκτες φλεγμονής στην ΑΣ, κυρίως ΤΚΕ και CRP, είναι από ελάχιστα έως μέτρια αυξημένες. Η παρακολούθησή τους έχει νόημα μόνο στην περίπτωση ασθενών με σοβαρή προσβολή των περιφερικών αρθρώσεων ή του ΓΕΣ. Οι χαμηλές τιμές των δεικτών ίσως αντανακλούν και στο χαρακτήρα της φλεγμονής στο νόσημα, που χαρακτηρίζεται από «τοπικό» εντοπισμό της και όχι τόσο από συστηματική, καθολική επιρροή στον οργανισμό.

Αναιμία ορθόχρωμη και ορθοκυτταρική μπορεί να είναι παρούσα, αλλά όχι σε πολύ χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης, ενώ σε ενεργή νόσο παρατηρούνται αυξημένες τιμές αλκαλικής φωσφατάσης, που πιθανώς αντανακλούν σε υψηλή οστεοπαραγωγική δραστηριότητα. Υψηλή τιμή IgA ανοσοσφαιρίνης συχνά είναι παρούσα, χωρίς να αποτελεί διαγνωστικό εύρημα.

Η εξέταση του αρθρικού υγρού έχει χαρακτήρα φλεγμονώδες, αλλά δεν μπορεί ουσιαστικά να διαφοροδιαγνώσει τη νόσο από την ΡΑ ή άλλη φλεγμονώδη αρθρίτιδα.

Τέλος, από το ανοσολογικό προφίλ ξεχωρίζει η απουσία αντισωμάτων, τόσο του RF όσο και των αντιπυρηνικών (ΑΝΑ). Ο γονισιακός έλεγχος του μείζονος συστήματος συμβατότητας είναι αρκετά βοηθητικός (HLA locus B) σε άτομα που παρουσιάζουν συμπτωματολογία, ενώ κάποιες φορές, όπως ειπώθηκε ανωτέρω έχουν και προγνωστικό χαρακτήρα (βαρειά αξονική προσβολή, ραγοειδίτιδα, κ.ά.).

2.3.2 Απεικονιστικές εξετάσεις [1,60]

Πιο διαδεδομένη και χρήσιμη εξέταση για τη διάγνωση, αλλά και παρακολούθηση ασθενών με ΑΣ είναι η απλή, κλασική ακτινογραφία. Προσθιοπίσθιες λήψεις σε δύο επίπεδα της ΣΣ ή των προσβεβλημένων περιφερικών αρθρώσεων μπορούν να μας προμηθεύσουν με σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την παρουσία οστεοφύτων, συνδεσμοφύτων, παθολογικών επασβεστώσεων στις ενθέσεις, στένωση μεσάρθριου διαστήματος στις περιφερικές αρθρώσεις. Ακόμα πιο προσεκτική παρατήρηση ίσως δώσει και πρώιμα στοιχεία για έναρξη της φλεγμονώδους διαδικασίας σε ασθενείς που έχουμε την υποψία ότι πάσχουν από ΑΣ. Ετσι, ο «τετραγωνισμός» των σπονδύλων, η ασαφοποίηση της άνω ή κάτω επιφυσιακής πλάκας τους και ακόμα περισσότερο η υποσημαινόμαινη σκλήρυνση στις γωνίες τους (βλάβες Romanus) είναι ενδείξεις -αν όχι αποδείξεις- για εμφάνιση και εξέλιξη του νοσήματος. Σημείο ιδιαίτερης προσοχής χρήζει η ακτινογραφία λεκάνης (με τις κατ' ισχύον αρθρώσεις) όπου μπορεί να αναγνωριστεί η χαρακτηριστική, αμφοτερόπλευρη και συμμετρική σκλήρυνση των ιερολαγόνιων αρθρώσεων, ακόμα και να φανούν υποχόνδριες διαβρώσεις με κάλυψη σημαντικής έκτασης των επιφανειών, ιδίως από την αρθρική επιφάνεια του λαγόνιου οστού.

Σε περιπτώσεις που δεν υπάρχουν εμφανείς ακτινολογικές βλάβες στις απλές ακτινογραφίες, αλλά η συμπτωματολογία υποδεικνύει πολύ υψηλή πιθανότητα για νόσηση, ο μαγνητικός συντονισμός μπορεί να δώσει τη λύση σε σημαντικό ποσοστό των περιπτώσεων, επιβεβαιώνοντας ή αποκλείοντας την φλεγμονώδη προσβολή. Η ευρεία επέκταση της μα-

γνητικής τομογραφίας (MRI) ως εργαλείο ρουτίνας του σύχρονου ρευματολόγου και ορθοπεδικού έχει συνεισφέρει τα μέγιστα στην σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών, που ξεκινά με τη διάγνωση της νόσου και συνεχίζεται με την παρακολούθηση της πορείας της καθώς και την επίκριση του θεραπευτικού αποτελέσματος.

Η MRI είναι η εξέταση επιλογής για την εκτίμηση της σύστασης (άρα και φυσιολογικής ή παθολογικής δομής) των μαλακών ιστών, ενώ είναι πολύ λιγότερο βοηθητική στην διερεύνηση της οστικής βλάβης. Άρα η διενέργεια της στην ΑΣ έχει μεγαλύτερη διαγνωστική αξία στην αρχή των συμπτωμάτων, πριν ακόμα κάνουν την εμφάνισή τους τα παραγωγικά στοιχεία. Έχει μεγάλη διακριτική ικανότητα σε ιστούς που περιέχουν μεγάλη ποσότητα ύδατος, όπως ο μυελός των οστών.

Στον αξονικό σκελετό, η MRI κάνοντας χρήση συγκριτικά και των τριών ακολουθιών τις T1,T2 και STIR καθώς και με τη χορήγηση του «παραμαγνητικού» μέσου γανδολίνιο ενδοφλεβίως στην T1, μπορεί να δώσει απάντηση στο ερώτημα: «φλεγμονή ή όχι» [61]. Στις περιοχές Romanus,όπου υπερέχει το οίδημα και η υπεραιμία, η MRI παρέχει χαμηλό σήμα στην T1 ακολουθία και υψηλό στις STIR και T1 μετά χορήγηση παραμαγνητικού μέσου, αντανακλώντας στην παρουσία τοπικού οιδήματος του μυελού των οστών και οστεϊτιδας. Στην περίπτωση της σπονδυλοδισκίτιδας έχουμε ανάλογα αποτελέσματα, με τις δομές που απεικονίζονται ως φλεγμονώδεις να είναι οι ανω και κάτω επιφάνειες γειτονικών σε σειρά σπονδύλων και ο μεσοσπονδύλιος δίσκος ανάμεσά τους (βλάβες Andersson).

Στις ιερολαγόνιες, ακριβώς την ίδια εικόνα παρέχουν συγκρινόμενες μεταξύ τους οι περιοχές της φλεγμονής (οστικό οίδημα και οστεϊτιδα) ανάμεσα στις T1 και STIR ακολουθίες (ή μετά χορήγηση γανδολινίου-Gd- στην T1).

Οι χρόνιες βλάβες τόσο στην σπονδυλική στήλη, όσο και στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις, είναι περισσότερο εμφανείς στην T1 ακολουθία. Τα συνδεσμόφυτα και η συνυφασμένη οστική γεφύρωση έχουν πολύ χαμηλό σήμα που παραμένει χαμηλό και στις υπόλοιπες ακολουθίες (T2, STIR, T1 με Gd). Οι διαβρώσεις στα σπονδυλικά σώματα και στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις θελουν ιδιαίτερη αξιολόγηση, καθώς ανάλογα με το στάδιο του νοσήματος μπορεί να έχουν άλλοτε άλλη μορφολογία και να περιβάλλονται από οστικό οίδημα-πρώιμες- ή εναπόθεση λίπους-όψιμες/εγκατεστημένες. Σε αυτή την περίπτωση η διάγνωση είναι συχνά υποβοηθούμενη από απλές ακτινογραφίες.

Οι περιφερικές αρθρώσεις που προσβάλλονται, δηλαδή ουσιαστικά οι κατ' ισχίον και οι δύο ώμοι, μπορεί να εκτιμηθούν κυρίως με τον υπέρηχο, αφού είναι εύκολα προσβάσιμες και περιλαμβάνουν εκτός του οστικού οιδήματος και της οστεϊτιδας των αρθρικών επιφανειών, στοιχεία υμενίτιδας και τις περισσότερες φορές ενθεσίτιδας, τενοντοελυτρίτιδας και θυλακίτιδας. Η MRI υπερέχει των υπερήχων μόνο στην περίπτωση της δακτυλίτιδας, για να διαφοροδιαγνώσει κυρίως αυτή την οντότητα από αμιγείς τενοντίτιδες ή τενοντοελυτρίτιδες.

Πίν. 2. Κριτήρια ESSG (www.asas-group.org).

ESSG Κριτήρια για την κατάταξη των σπονδυλαρθροπαθειών
Χαμηλή οσφυαλγία φλεγμονώδους τύπου *ή* *Υμενίτιδα (ασύμμετρη και κυρίως στα κάτω άκρα) μαζί με ένα από:*
- Εναλλασσόμενο άλγος στα ισχία - Ιερολαγονίτιδα - Ενθεσίτιδα Αχίλλειου τένοντα - Θετικό για τη νόσο οικογενειακό ιστορικό - Ψωρίαση - Ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου - Ουρηθρίτιδα ή οξύ διαρροϊκό σύνδρομο 4 εβδ. προ των συμπτωμάτων

Πίν. 3 . Κριτήρια ASAS για την AxSpa (www.asas-group.org).

Κριτήρια ASAS για την κατάταξη της SpA (2009)
Ιερολαγονίτιδα σε απεικόνιση και >=1 κλινικό χαρακτηριστικό *ή* *Παρουσία HLA-B27 και >=2 κλινικά χαρακτηριστικά*
Ιερολαγονίτιδα σε απεικόνιση: Βέβαιη ιερολαγονίτιδα σύμφωνα με τα κριτήρια της Νέας Υόρκης σε ακτινογραφία ή ενεργ. φλεγμονή στις ιερολαγόνιες σε MRI Κλινικά χαρακτηριστικά σπονδυλαρθροπαθειών: χαμηλή οσφυαλγία με φλεγμονώδη χαρακτήρα, αρθρίτιδα, δακτυλίτιδα, ραγοειδίτιδα, ψωρίαση, ΙΦΝΕ, οικογενειακό ιστορικό νόσου, HLA-B27, αυξημένη τιμή CRP, καλή ανταπόκριση σε ΜΣΑΦ

2.3.3 Διαγνωστικά κριτήρια της ΑΣ [59,62]

Στην προσπάθεια της ιατρικής κοινότητας να κατηγοριοποιήσει τα συμπτώματα που συνθέτουν το φάσμα της αγκυλοποιητικής σπονδυλαρθρίτιδας, ήδη από το 1984 έχει επιδοθεί σε συνεχόμενες μελέτες και ανασκόπηση κλινικών δοκιμών, για τη θέσπιση κριτηρίων που κατευθύνουν ή αντίθετα απομακρύνουν έναν ασθενή από τη διάγνωση του νοσήματος. Στα κριτήρια της Νέας Υόρκης (1984) απαραίτητη ήταν η παρουσία ακτινολογικής ιερολαγονίτιδας σε συνδυασμό με ένα κλινικό κριτήριο που αφορά καθαρά την σπονδυλική στήλη (χαμηλή οσφυαλγία, περιορισμός κινητικότητας ΟΜΣΣ σε δύο επίπεδα και περιορισμός κινητικότητας του θωρακικού τοιχώματος - ΘΜΣΣ). Δεδομένου ότι η εμφάνιση της ιερολαγονίτιδας στην κλάσική ακτινογραφία μπορούσε να επέλθει μετά και από μία δεκαετία, αλλά και επειδή ένα ποσοστό των ασθενών με

ΑΣ δεν έχουν ιερολαγονίτιδα, η ευρωπαϊκή ομάδα μελέτης των σπονδυλαρθροπαθειών (ESSG) έθεσε κάτω από την ομπρέλα της ΑΣ όλες τις οροαρνητικές σπονδυλαθροπάθειες θέτωντας τα κριτήρια που παρατίθενται στον Πίνακα 2 [59]:

Ακόμα πιο πρόσφατα η διεθνής ερευνητική ομάδα για τις σπονδυλαρθροπάθειες (ASAS group) έθεσε νέα κριτήρια για την αξονική σπονδυλαρθροπάθεια, δηλαδή το τμήμα των οροαρνητικών σπονδυλαρθροπαθειών που περιλαμβάνει οπωσδήποτε την αξονική προσβολή (ΣΣ και ιερολαγόνιες-SpA) και λαμβάνοντας υπόψη τόσο το απεικονιστικό μέρος (MRI και ακτινογραφίες), όσο και τη γενετική προδιάθεση (HLA-B27), μαζί με όλο σχεδόν το εύρος της κλινικής συμπτωματολογίας (Πίνακας 3).

2.4 Παθοφυσιολογία της προσβεβλημένης άρθρωσης στην ΑΣ [1,63,64]

2.4.1 Αντιγονοπαρουσίαση και έναρξη φλεγμονώδους διαδικασίας

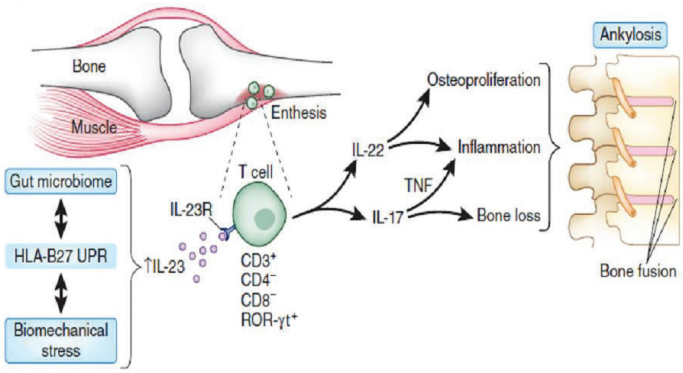
Στην ΑΣ η παθοφυσιολογία της βλάβης, τόσο στην σπονδυλική στήλη όσο και στις περιφερικές αρθρώσεις, δεν έχει αποσαφηνιστεί παρά μόνο σε μικρό ποσοστό. Η απουσία αντισωμάτων, η παρουσία κυτταροκινών, αλλά ταυτόχρονα η ισχυρή γενετική συσχέτιση με το σύστημα MHC, καθώς η παρουσία του HLA-B27 γονιδίου είναι καταλυτική στην εμφάνιση και τις εκδηλώσεις του νοσήματος, αμφιταλαντεύει το νόσημα ανάμεσα και στους δύο τύπους ανοσιακής απάντησης. Είναι αυτοάνοσο τελικά ή αυτοφλεγμονώδες;

Παρά τα 40 έτη ενασχόλησης με το νόσημα, οι ερευνητές δεν έχουν καταφέρει να συσχετίσουν πλήρως το θεωρητικό υπόστρωμα που προβάλλεται για τη νόσο, με δεδομένα από κλινικές δοκιμές. Οι θεωρίες που επικράτησαν τα τελευταία 10 έτη αφορούσαν την επίδραση εξωγενών ή ενδογενών παραγόντων στην έκφραση του HLA-B27 και την ενεργοποίηση ενός καταρράκτη κυτταρικής απάντησης και έκλυσης κυτταροκινών που μπορεί τελικά να έχει ως συνέπεια την προσβολή στον αξονικό και περιφερικό σκελετό.

Η πρώτη υπόθεση για την λογική εξήγηση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού στην ΑΣ αφορά την «θεωρία του αρθριτογόνου πεπτιδίου». Στη θεωρία αυτή ένα πεπτίδιο «παρουσιάζεται» στο σύμπλεγμα του HLA-B27 και ουσιαστικά διεγείρει την έκφρασή του στην επιφάνεια των (αντιγονοπαρουσιαστικών) κυττάρων και την αλληλεπίδραση με κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα, τα οποία με τη σειρά τους ορίζουν την «αυτοάνοση» απάντηση στην ΑΣ, με την ενεργοποίηση άλλων λεμφοκυττάρων (και Β και Τ) και την έκλυση κυτταροκινών, όπως TNFa και IL-1. Το αρθριτογόνο πεπτίδιο μπορεί να προέρχεται από βακτήρια που εδρεύουν στο έντερο, στις δερματικές βλάβες (ψωρίαση) ή στο ουροποιητικό, γεγονός που έκανε τη θεωρία αυτή πολύ γοητευτική για την εξήγηση της παθοφυσιολογίας της νόσου, καθώς εξηγούσε το σύνολο των κατηγοριών που ανήκουν στις οροαρνητικές σπονδυλαρθροπάθειες. Δυστυχώς μόλις πρόσφατα, η θεωρία αυτή δέχθηκε ισχυρά πλήγματα και δείχνει να εγκαταλείπεται. Δύο τουλάχιστον μελέτες σε πειραματόζωα απέτυχαν να καταδείξουν τον κεντρικό ρόλο των CD8+ (κυτταροτοξικά) λεμφοκυττάρων στη νόσο. Επιπλέον υπήρχαν ισχυρές ενδείξεις ότι αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα HLA-B27 δεν ήταν τελικώς ικανά να διεγείρουν βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα, ελλείψει σημαντικών συνδιεγερτικών μορίων. Η θεωρία αυτή αποδυναμώθηκε ακόμα περισσότερο από 4 σημαντικά σημεία-διαπιστώσεις: την επικράτηση του άρρενος φύλου (σε αντίθεση με ότι συμβαίνει με όλα τα υπόλοιπα αυτοάνοσα νοσήματα), την απουσία αυτοαντισωμάτων, την αποτυχία φαρμακευτικών σκευασμάτων που αφορούν στην «παρεμπόδιση» της λειτουργίας ή παραγωγής των (Β και Τ) λεμφοκυττάρων και στην απουσία των, κλασικών για όλα τα αυτοάνοσα νοσήματα, πολυμορφισμών PTPN22 και CTLA4 γονιδίων, που αφορούν τη συνδιέγερση των λεμφοκυττάρων.

Οι υπόλοιπες δύο εναλλακτικές θεωρίες ουσιαστικά διαφέρουν μόνο ως προς το πρωταρχικό έναυσμα για την ενεργοποίηση του καταρράκτη μέσω του HLA-B27. Στην πρώτη περίπτωση το μόριο του HLA-B27 δημιουργεί μέσω δισουλφιδικών δεσμών κυστεϊνης ομοδιμερή βαρέων αλύσσων που προβάλλονται στην επιφάνεια του αντιγονοπαρουσιαστικού κυττάρου και αναγνωρίζονται απευθείας από κύτταρα φυσικούς φονείς (NKCells) καθώς και Τ-λεμφοκύτταρα. Στην δεύτερη θεωρία η αναδιπλώση του μορίου HLA-B27 δεν γίνεται με σωστό τρόπο μέσα στο ενδοπλασματικό δίκτυο του κυττάρου, γεγονός που οδηγεί σε προφλεγμονώδη «ετοιμότητα», λόγω αυξημένου ενδοκυττάριου stress. Σε πειράματα που έγιναν σε πειραματόζωα επιβεβαιώθηκε η θεωρία της «προβληματικής αναδίπλωσης» σε δύο τουλάχιστον τύπους αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων και μάλιστα με δύο διαφορετικούς τρόπους: είτε με υπερέκφραση του HLA-B27 σε μακροφάγα, είτε με χημική διέγερση σε δενδριτικά κύτταρα. Τελικό αποτέλεσμα της είναι η υπερπαραγωγή IL-23 που φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του νοσήματος. Η παρουσία πολυμορφισμών του του γονιδίου ARTS1 που μεταγράφει την πρωτεΐνη ERAP1, η οποία όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, παίζει ρόλο στην «μεταμόρφωση» μορίων (όπως το HLA-B27) εντός του ενδοπλασματικού δικτύου των κυττάρων, ίσως τελικά αποδεικνύεται εφαλτήριο για τον καταρράκτη που ακολουθεί. Αυτό φαίνεται πιθανό να συμβαίνει και στις τρείς θεωρίες. Ερώτημα πάντως παραμένει το κατά πόσο η φυσιολογική έκφραση του HLA-B27 στον άνθρωπο μπορεί να «εκδηλώσει» το νόσημα, σε αντίθεση με όσα συμβαίνουν στα πειραματικά μοντέλα, όπου το HLA-B27 υπερκφράζεται.

Το ρόλο της διέγερσης προς υπερέκφραση του μορίου, ίσως να παίζει η συνεχής διέγερση από βακτηριακή χλωρίδα, σε συνδιασμό με μηχανικό ερέθισμα.



Εικ. 9. Παθοφυσιολογία της ΑΣ. *(Τροπ. από Lories, Nature 2012).*

2.4.2 Κυτταροκίνες

Πριν την εμφάνιση στο προσκήνιο του κεντρικού ρόλου της IL-23 στην παθοφυσιολογία του νοσήματος, ο TNFa είχε τη θέση της κυτταροκίνης στόχου για τη θεραπεία των σπονδυλαρθροπαθειών [64]. Ασθενείς με ΑΣ εμφάνισαν σε πολλές μελέτες υψηλά επίπεδα TNFa προ θεραπείας, ενώ σε πειραματόζωα που υστερούσαν στην παραγωγή της κυτταροκίνης αυτής, αλλά ήταν HLA-B27 θετικά, εμφάνιζαν ηπιότερη αν όχι καθόλου νόσο. Από ποιά κύτταρα και με ποιόν τρόπο παράγεται ο TNFa δεν έχει γίνει ακόμα τόσο κατανοητό, στις σπονδυλαρθροπάθειες, όσο στην περίπτωση της ΡΑ. Γεγονός είναι ότι ο TNFa έχει εξέχων ρόλο στην φλεγμονώδη διαδικασία, αλλά και στις διαβρώσεις που προηγούνται του οστεοπαραγωγικού σταδίου στην ΑΣ. Ένα μεγάλο μέρος της ανακούφισης από τα συμπτώματα των πασχόντων από ΑΣ και ταυτόχρονα της αναχαίτισης δομικών αλλοιώσεων σε ΣΣ και περιφερικές αρθρώσεις, οφείλεται στην ευρεία χρήση των αντι-TNFa αντισωμάτων στην κλινική πράξη. Παρολαυτά, νεότερες μελέτες δείχνουν ότι για να συμβεί αυτό, ιδιαίτερα όσον αφορά τις οστικές διαβρώσεις, ο ασθενής πρέπει να λάβει έγκαιρα και για μεγάλο χρονικό διάστημα τον φαρμακευτικό παράγοντα, ενώ αρκετοί νοσούντες εμφάνιζαν εντονότερα οστεοπαραγωγικά στοιχεία με την έναρξη της αγωγής, αν η νόσος είχε ήδη περάσει στη φάση της οστεοπαραγωγής. Το γεγονός αυτό πιθανώς να καταδεικνύει ότι ο TNFa έχει μεν ρόλο στην φλεγμονώδη διαδικασία, αλλά αυτός είναι ενδιάμεσος και όχι κεντρικός και σίγουρα δεν μπορεί δικαιολογήσει την παθογένεια του νοσήματος αυτούσιος.

Σε αρκετούς ασθενείς επίσης αυξημένα επίπεδα IL-1 και IL-6 έχουν βρεθεί, αλλά μετά την αποτυχία θεραπευτικών σκευασμάτων με μονοκλωνικά αντισώματα που αφορούσαν αυτές της κυτταροκίνες, ο ρόλος τους στην παθοφυσιολογία έχει υποβαθμιστεί μόνο στα πλαίσια της αυτοφλεγμονώδους διεργασίας.

Παρόλο που η IL-23 δεν φαίνεται να είναι αυξημένη σημαντικά στο ορό ασθενών με ΑΣ, αλλά και η, «συνέχειά» της στον καταρράκτη κυτταροκινών, IL-17 δεν μπορεί με αξιοπιστία να ανιχνευθεί στο περιφερικό αίμα, οι μελέτες στα πειραματόζωα ήταν παραπάνω από ενδεικτικές για την «αναπαραγωγή» φαινότυπου ΑΣ (ενθεσοπάθεια, αορτίτιδα, οστεοπαραγωγή, ψωριασικές βλάβες) μετά την διέγερση με IL-23 και μάλιστα πάνω σε «εξειδικευμένα» κύτταρα [65,66]. Η ανακάλυψη αυτών των κυττάρων έδωσε νέα ώθηση στη μελέτη του νοσήματος, ενώ εμβάθυνε σημαντικά την γνώση για την αλληλεπίδραση της έμφυτης και επίκτητης ανοσίας. Καθώς μέχρι προσφάτως ήταν γενικά αποδεκτό ότι τα βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα (Th17) ήταν η κύρια πηγή IL-17, μία νέα υποομάδα κυττάρων της έμφυτης ανοσιακής απάντησης με γονότυπο RoR γt+/CD3+/CD4-/CD8- που βρίσκονταν «ενταφιασμένα» στις ενθέσεις ασθενών με ΑΣ, παρήγαγαν υψηλές ποσότητες IL-17 διεγειρόμενα από την IL-23. Τα κύτταρα ονομάζονται «innate-like lymphocytes» και ουσιαστικά αποτελούν τη «λυδία λίθο» για την εκδήλωση ή όχι του νοσήματος [67]. Τα κύτταρα αυτά απαντούν ταχύτατα(εντός ωρών και όχι ημερών, όπως τα Th17) στην IL-23 και παράγουν με τη σειρά τους IL-17, αλλά και IL-22. Η πρώτη φαίνεται ότι διαδραματίζει ρόλο στις φλεγμονώδεις εκδηλώσεις, ενώ η δεύτερη είναι ένοχη για την βλάβη στην άρθρωση.

Η παραγωγή της IL-23, η οποία όπως αναφέρθηκε, δεν εμφανιζόταν σε υψηλότερες συγκεντρώσεις στο αίμα ασθενών με ΑΣ σε σχέση με υγιών ατόμων, φαίνεται ότι προέρχεται από τον εντερικό βλεννογόνο, γεγονός που στηρίζει ακόμα περισσότερο την ορθότητα της παθογενετικής βλάβης, μιας και η φλεγμονή του εντέρου είναι στενά συνυφασμένη με τις αρθρικές εκδηλώσεις, και όχι μόνο στην ΑΣ. Επιπλέον, η κυτταροκίνη φαίνεται να υπερεκφράζεται μετά από αυξημένο ενδοκυττάριο stress, ενώ μακροφάγα από διαγονιδιακά HLA-B27(+) πειραματόζωα, όταν διεγερθούν επίσης εκλύουν μεγάλες ποσότητες IL-23. Η επιλογή της υποομάδας αυτής των «innate-like lymphocytes» κυττάρων στις ενθέσεις, φαίνεται να επάγεται από την συνεχή μηχανική καταπόνηση αυτών και χωρίς αυτήν δεν είναι δυνατή η «ενεργοποίησή» τους. Η συνολική θεωρία για την

παθοφυσιολογία της ΑΣ με την IL-23 στο ρόλο του μορίου-πρωταγωνιστή φαίνεται στην Εικόνα 9 [65].

2.4.3 Καταστροφή της Αρθρικής επιφάνειας και «οστεοπαραγωγή»

Στην περίπτωση της ΑΣ, σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει στην ΡΑ, υπάρχουν ταυτόχρονα και διαβρώσεις -ειδικά στις περιφερικές αρθρώσεις- αλλά και οστεοπαραγωγή, που εκδηλώνεται με το πλέον χαρακτηριστικό του νοσήματος, τη δημιουργία συνδεσμόφυτων. Στη ΡΑ υπάρχει μια «φυσιολογική αλληλουχία των πραγμάτων»: πρώτη κάνει την εμφάνισή της η φλεγμονή, στη σύνέχεια υπερτρέφεται ο αρθρικός υμένας και τελικά εκτρέπεται η οστική ανακατασκευή υπέρ της οστεοκλαστογένεσης, με την δημιουργία διαβρώσεων στις αρθρικές επιφάνειες. Στη περίπτωση της ΑΣ δεν ακολουθείται η ίδια πορεία. Φαίνεται και εδώ ότι προϋπάρχει το στοιχείο της φλεγμονής και ακολούθως εκτρέπεται το οστικό remodeling υπέρ της οστεοκλαστογένεσης. Όμως ακολουθεί ένα στάδιο οστικής ανακατασκευής, πολύ έντονο, εκτεταμένο και με διάρκεια το οποίο τελικά μπορεί να υπερκεράσει την οστεοκλαστογένεση και να δημιουργήσει συνθήκες για οστεοβλαστικές βλάβες (συνδεσμόφυτα-οστεόφυτα).

Και στην περίπτωση της ΑΣ, μάλλον είναι το δίπολο του RANKL/OPG που παίζει τον κεντρικό ρόλο στην εκτροπή του οστικού remodeling, χωρίς αυτό όμως να έχει αποδειχθεί σε επίπεδο κλινικών μελετών, ή ακόμα και σε επίπεδο εργαστηρίου in vitro ή in vivo. Η παρουσία οστεοκλαστών, αλλά και οστεοβλαστών είναι παρούσα [64], αναλόγως την χρονική στιγμή και σε σχέση πάντοτε με την παρουσία η όχι των ανάλογων βλαβών. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην περίπτωση της ΑΣ, όπως έχουν δείξει κλινικές και απεικονιστικές μελέτες, η βλάβες δεν είναι άμεσες, απότομες, αλλά συμβαίνουν στη διάρκεια ετών ή ακόμα και δεκαετιών. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την διαπίστωση ότι η φλεγμονή στην ΑΣ δεν έχει τόσο ισχυρή παρουσία όπως στην ΡΑ, με βάση τον αντικατοπτρισμό αυτής στους δείκτες φλεγμονής (χαμηλές τιμές ΤΚΕ, CRP) δίνει την υπόνοια ότι η φλεγμονή ως διεργασία είναι μη αναγκαία συνθήκη για την εκτροπή του φυσιολογικού άξονα RANKL/OPG, αλλά χρειάζεται χρόνο για να δράσει αφενός. Αφετέρου οι αντιρροπιστικοί παράγοντες εκμεταλλεύονται το χρόνο αυτό για να «σταθεροποιήσουν» την οστική διάβρωση. Όμως από το σημείο αυτό και πέρα δεν γνωρίζουμε για ποιόν ακριβώς λόγο και κυρίως με μεσολάβηση ποιού μηχανισμού η οστεοβλαστογένεση κυριαρχεί και οδηγείται σε υπερτροφία το «οστικό» στοιχείο. Ακόμα και το συμπέρασμα ότι πρόκειται για οστό είναι αρκετά αυθαίρετο, καθώς υπάρχουν ενδείξεις ότι το οστεϊνο συνδεσμόφυτο δεν είναι αποτέλεσμα υπερτροφίας, αλλά δημιουργείται denovo, είτε από κυτταρα που μεταμορφώνονται σε οστεοβλάστες-οστεοκύτταρα, είτε από δημιουργία μεσεγχυματικών πλειότροπων κυττάρων σε οστεοβλαστες [68].

Το 2007 κλινική μελέτη σε ποντικούς (Diarra και συν.) [32] παρουσίασε ένα νέο, εναλλακτικό «πρότυπο» δυσλειτουργίας της οστικής ανακατασκευής στις φλεγμονώδεις αρθρίτιδες, το οποίο ουσιαστικά διαχώριζε την φλεγμονώδη διαδικασία από την οστική βλάβη, με την έννοια ότι ανάλογα με την πάθηση (ΡΑ, ΑΣ) η φλεγμονή είχε επίδραση επάνω στο οστικό remodeling ή όχι. Σε κεντρικό ρόλο στην σύζευξη της φλεγμονής με την οστική ανακατασκευή τέθηκε το αναβολικό μονοπάτι του Wnt, καθώς ήταν ήδη γνωστή και τεκμηριωμένη επαρκώς η συμβολή του στην οστική παραγωγή, από μελέτες σε άλλες παθήσεις, όπως η οστεοπόρωση και το μεταστατικό πολλαπλούν μυέλωμα.

Ένα χρόνο μετά διατυπώθηκε η θεωρία της «αργής οστικής ανακατασκευής» βασισμένη πάνω στα ανωτέρω δεδομένα και σε νέα που αφορούσαν, αφενός τη δυσλειτουργία του Wnt [52] στην ΑΣ και αφετέρου στην αργή απάντηση των οστικών διαβρώσεων της ΑΣ σε anti-TNFa θεραπεία, σε συνδυασμό με τη συνεχή και για μεγάλο χρονικό διάστημα χρήση αυτών των μονοκλωνικών αντισωμάτων για την διατήρηση της νόσου σε ύφεση και την αποφυγή οστεοβλαστικών βλαβών.

Πολύ ενδιαφέρον χαρακτηριστικό είναι, επίσης, ότι η οστεοπαραγωγή στην ΑΣ δεν συμβαίνει σε θέσεις κοντά στις προηγηθείσες διαβρώσεις, αλλά σε πιο απομακρυσμένες και ιδιαίτερα στις ενθέσεις,στις οποίες το αυξημένο μηχανικό stress έχει τον πρώτο λόγο [65]. Η «ανακάλυψη» της υποομάδας κυττάρων «innate-like lymphocytes» που συσσωρεύονται στις ενθέσεις υπό την επίδραση της IL-23 και παράγουν IL-17 και IL-22 δίνει νέα τροφή για σκέψη, όσον αφορά τους μηχανισμούς απομακρυσμένης οστεοπαραγωγής, οι οποίοι ακόμα αναμένουν προς διαλεύκανση.

2.5 Ο Ρόλος του Dkk-1 στην αρθρική καταστροφή στην ΑΣ

2.5.1 Πειραματικά μοντέλα [69-72]

Η μελέτη της παθοφυσιολογίας νοσημάτων που σχετίζεται με την αλληλεπίδραση ανοσολογικού συστήματος και οστικού μεταβολισμού είναι defacto δύσκολη, επίπονη και απαιτητική. Αυτό πηγάζει από το γεγονός ότι για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα πρέπει να γίνει συνήθως μελέτη ιστών και αναζήτηση των κυττάρων που συμμετέχουν στις «διεργασίες» και στους «μηχανισμούς» της παθοφυσιολογίας in vivo. Η λήψη βιοψιών και προιόντων αίματος ή άλλων υγρών (π.χ. αρθρικού υγρού ή μυελού των οστών) ενέχει κινδύνους τόσο από την άποψη της ιατρικής παρέμβασης, όσο και βιο-ηθικής.

Οι μελετητές καταλήγουν πολλές φορές σε μελέτες σε πειραματόζωα με μικρή διάρκεια επιβίωσης, αλλά και μικρή διάρκεια γενιάς, ώστε να μπορέσουν σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα να εξάγουν συμπεράσματα που μπορούν να αξιολογήσουν και να προχωρούν σε νέες διαπιστώσεις και πειραματικά μοντέλα στη συνέχεια.

Animal models of ankylosing spondylitis (AS) - overview.

Model	Arthritis	Enthesitis	Spondylitis	Ankylosis
HLA-B27 β2 m-/- tg mice	Destructive	Yes	No	Yes
HLA-B27 human β2 m tg rats	Destructive	Yes	Yes	Yes
Murine ANKENT	Remodeling	Yes	No	Yes
Ank/ank mice	Remodeling	?	Yes	Yes
$TNF^{\Delta ARE}$ mice	Destructive	Yes	Yes	No
Human TNF tg mice	Destructive	Yes	Yes	No (Yes after anti-DKK-1 treatment)
Spontaneous AE in aging ♂ DBA/1 mice	Remodeling	Yes	No	Yes (inhibited by blocking of BMPs)
PGIA	Destructive	Yes	Yes	No

β2m: β2-microglobulin; tg: transgenic; ANKENT: ankylosing enthesopathy; BMP: bone morphogenetic protein; DKK1: Dickkopf-1; ΔARE: deletion of TNFAU-rich elements; AE: ankylosing enthesitis; PGIA: proteoglycan-induced arthritis.

Εικ. 10. Πειραματικά ζωικά μοντέλα της ΑΣ. *(Τροπ. από Braem, Joint Bone Spine 2012).*

Στην ΑΣ, όπως και στην περίπτωση της ΡΑ, πολύ χρήσιμα «εργαλεία» για την αξιολόγηση της παθοφυσιολογίας του νοσήματος, είναι πειραματικά μοντέλα που αφορούν θηλαστικά με παρόμοια φυσιολογία και οστική δομή με τον άνθρωπο, στα οποία μπορεί ο ερευνητής να παρέμβει με γενετική μηχανική και να μελετήσει συγκεκριμένα γονίδια και τα πρωτεϊνικά προϊόντα τους. Το περισσότερο χρησιμοποιούμενο πειραματικό μοντέλο στην ΑΣ είναι το διαγονιδιακό ποντίκι, στο οποίο υπερεκφράζεται ή εξαλείφεται μέσω γονιδιακής παρέμβασης ένα γονίδιο ή ένα σύνολο γονιδίων, που έχει ως αποτέλεσμα την «αναπαραγωγή» συμπτωμάτων ανάλογων με την ΑΣ ως φαινότυπο. Πάνω σε αυτό μπορεί στη συνέχεια ο ερευνητής να παρέμβει ποικιλοτρόπως προκειμένου να διαπιστώσει την αλληλεπίδραση μορίων και κυττάρων και άρα να εξάγει συμπεράσματα χρήσιμα για τη διερεύνηση μηχανισμών,γονιδίων, μοριακών μονοπατιών ή θεραπευτικών ανταποκρίσεων για την ανθρώπινη νόσο. Στην Εικόνα 10 αναφέρονται με συντομία τα πειραματικά μοντέλα στην ΑΣ και ο (υπό διερεύνηση) φαινότυπος [72].

Σε όλα τα πειραματικά μοντέλα είναι παρούσα η ενθεσίτιδα, γεγονός που επιβεβαιώνει την σωστή κατεύθυνση της θεωρίας που θέλει τα «innate-like lymphocytes» των ενθέσεων να παίζουν κεντρικό στην παθοφυσιολογία. Το hallmark της ΑΣ είναι η αγκύλωση των αρθρώσεων η οποία δεν συμβαίνει αυτόματα σε όλα τα μοντέλα. Αυτά τα μοντέλα είναι και τα περισσότερο κατάλληλα για να διερευνηθεί η σύνδεση της φλεγμονής με την οστεοπαραγωγική διαδικασία και η ανεύρεση «μεσολαβητών» ή «μηχανισμών» που ενεργοποιούνται για να οδηγήσουν τελικά στα συνδεσμόφυτα-οστεόφυτα.

2.5.2 Dkk-1 και χονδρο/οστεογένεση

Στην ΑΣ η βλάβη που αφορά στις διαβρώσεις των αρθρικών επιφανειών φαίνεται να μην είναι και τόσο σημαντικός παράγοντας όσον αφορά την δυσλειτουργία των περιφερικών (αλλά και αξονικών) αρθρώσεων. Η αγκύλωση της άρθρωσης είναι αυτή που απασχολεί τον ασθενή και δημιουργεί συνθήκες αναπηρίας.

Η αγκύλωση στην ΑΣ επέρχεται όχι σύντομα στη πορεία του νοσήματος, αλλά στην εξέλιξή του και ιδιαίτερα αν δεν παρεμβληθεί η κατάλληλη θεραπεία αναχαίτησης της οστεοπαραγωγικής βλάβης. Λίγες μελέτες ιστοπαθολογίας που έχουν διενεργηθεί σε ασθενείς με ΑΣ (κυρίως κατ' ισχύον αρθρωση και ζυγοαποφυσιακές ΣΣ) αναφέρουν ότι η ανάπτυξη των συνδεσμοφύτων επέρχεται μέσα από μηχανισμούς παρόμοιους με την χονδρογενή οστεογένεση, αλλά και η συμβολή άμεσης εναπόθεσης ιστού από τους οστεοβλάστες είναι παρούσα σε ένα ποσοστό. Οι συγγραφείς μιλούν ίσως και για μία ενδιάμεση κατάσταση, όπου χονδροκύτταρα ή κύτταρα προερχόμενα από τις ενθέσεις αλλάζουν λειτουργία και μεταλλάσσονται σε οστεοβλάστες και τελικά οστεοκύτταρα ενταφιασμένα σε επιμεταλλωμένο οστικό στρώμα.

Η συμβολή του Dkk-1 στην χονδρογένεση και την οστεογένεση μέσω της χονδρογενούς οστεοποίησης θα πρέπει να θεωρείται δεδομένη, καθώς έχει αποδειχθεί σε πολλαπλά πειραματικά μοντέλα. Οι Lories και συν. [73] σε ένα μοντέλο αυτόματα αρθριτιγόνων αρσενικών ποντικών που η εκδήλωση των συμπτωμάτων συμβαδίζει με την ηλικία (spontaneous AE in aging male DBA/1 mice) κατέδειξε τη συμβολή των BMP πρωτεϊνών στην αγκύλωση, η οποία άρχεται από την περιοχή της ένθεσης. Τα μέλη των BMPs που αναγνωρίστηκαν ήταν κυρίως οι -2,-7 που συμμετέχουν κυρίως στην ωρίμανση και την διαφοροποίηση των οστεοβλαστών (αλλά και των χονδροκυττάρων), στα πρώιμα στάδια της χονδρογενούς οστεογένεσης. Βρέθηκαν ακόμα υψηλές συγκεντρώσεις της BMP-6 που οδηγεί σε υπερτροφία τα χονδροκύτταρα κατά την ανάπτυξη του εμβρυικού οστού. Με βάση αυτά τα δεδομένα, η δημιουργία των οστεοφύτων στην ΑΣ ακολουθεί κατά μεγάλο ποσοστό την χονδρογενή οστεογένεση, στα πρώιμα στάδια της οποίας ο Dkk-1 παιζει σπουδαίο ρόλο, ενώ ταυτόχρονα στα όψιμα στάδια λάμπει δια της απουσίας του. Πριν, λοιπόν, την εμφάνιση των οστεοφύτων (συνδεσμοφύτων), ο Dkk-1 βρίσκεται σε υψηλές τιμές στις ενθέσεις πασχόντων από ΑΣ [74]. Σε αυτό συμβάλει και η παρουσία του TNFa που υπερπαράγεται στη φάση της φλεγμονής και θα αναφερθεί

παρακάτω. Αντιθέτως, όταν η οστεοβλαστογένεση έχει ξεκινήσει, τότε τα επίπεδα του Dkk-1 στον ορό, αλλά και στο αρθρικό υγρό ατόμων με ΑΣ πέφτουν, μάλιστα ακόμα περισσότερο και από τον υγιή πληθυσμό [75,76]. Είναι κάτι αναμενόμενο, αφού ο Dkk-1 είναι κατεξοχήν ανταγωνιστής του Wnt μονοπατιού που έχει καθαρά αναβολική συμμετοχή στον οστίτη ιστό, όπως αναδεικνύεται από μελέτες στην οστεοπόρωση, στο πολλαπλό μυέλωμα και την οστική ανακατασκευή μετά από κατάγματα.Μάλιστα σε πειραματικά μοντέλα ΑΣ επιχειρήθηκε ο αποκλεισμός του Dkk-1 γεγονός που οδήγησε σε έξαρση της αγκύλωσης, ακόμα και την εμφάνισή της σε σημεία που δεν ήταν πλήρως σχηματισμένα συνδεσμόφυτα.

Η αναντιστοιχία μεταξύ των επιπέδων του Dkk-1 στον ορό ασθενών με ΑΣ σε τουλάχιστον τρείς κλινικές μελέτες [74,77,78] και η διαπίστωση ότι υπάρχει τελικά δυσλειτουργία στη σύνδεση Dkk-1 με τον υποδοχέα του LRP5/6 [78], ίσως να αντικατοπτρίζει αυτή την διφασική συμπεριφορά του μορίου στα πρώιμα και όψιμα στάδια της δημιουργίας των συνδεσμοφύτων.

2.5.3 Dkk-1 και οστικό remodeling

Από μελέτες για την οστεοπόρωση στα φλεγμονώδη νοσήματα είναι ήδη αποδεδειγμένη η σύνδεση της φλεγμονής με αλλαγές στο οστικό remodeling. Το δίπολο RANKL/OPG έχει σαφέστατα κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία και της ΑΣ, καθώς η συστηματική απώλεια οστού και στην περίπτωση αυτή έχει φανεί σε πολλές μελέτες σε ανθρώπους ή πειραματόζωα, σε αντίθεση με όσα πίστευε η ιατρική κοινότητα μία 20ετία νωρίτερα [79].

Τα περισσότερα δεδομένα για τη σύνδεση του Wnt και των ανταγωνιστών του, όπως η σκληροστίνη και ο Dkk-1, έχουν εξαχθεί από μελέτες σε πειραματικά μοντέλα αρθρίτιδας ομοιάζοντα με τη ΡΑ και άρα οι οστικές διαβρώσεις στις αρθρικές επιφάνειες ήταν αυτές που μελετήθηκαν εκτενέστερα και όχι οι ανάπτυξη οστεοφύτων [71].

Στην περίπτωση της ΑΣ ανάλογες με τη περίπτωση της ΡΑ διαβρώσεις υπάρχουν στις περιφερικές αρθρώσεις, συμπεριλαμβανομένων των ζυγοαποφυσιακών και ιερολαγόνιων αρθρώσεων, αλλά και στην περίπτωση των σπονδυλικών σωμάτων εμφανίζονται διαβρώσεις, μικρότερες, στις γωνίες ή στην περιοχή φλεγμαίνοντων μεσοσπονδύλιων διαστημάτων (σπονδυλοδισκίτιδα).

Για τις περιφερικές αρθρώσεις, η βλάβη στην οστική ανακατασκευή, πιστεύεται ότι ακολουθεί τους ίδιους μηχανισμούς: επαγωγή της οστεοκλαστογένεσης και παρεμπόδιση της οστεοβλαστικής δραστηριότητας. Η ισορροπία, όμως, σαφώς αντιστρέφεται με την εξέλιξη του νοσήματος.

Ο TNFa σίγουρα διαδραματίζει ρόλο στη φλεγμονώδη διαδικασία των ασθενών με ΑΣ, όμως δεν φαίνεται να σχετίζεται, τουλάχιστον σε μεγάλο βαθμό με την οστική βλάβη. Επίπεδα του TNFa στον ορό των ασθενών με ΑΣ ήταν αυξημένα σε ασθενείς, που είτε παρουσίαζαν συνδεσμόφυτα είτε όχι. Η αύξηση και η πτώση των τιμών του TNFa συσχετιζόταν με ανάλογες αυξομειώσεις στην τιμή της CRP των ασθενών [79]. Η χορήγηση anti-TNFa παραγόντων σε ασθενείς με ΑΣ δεν είχε ανάλογο αντίκτυπο στις τιμές του (λειτουργικού) Dkk-1, σε αντίθεση με τους ασθενείς πάσχοντες από ΡΑ [78,80]. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι Diarra και συν. κατάφεραν να αποδείξουν σε πειραματόζωα ότι η διάβρωση στην άρθρωση ποντικών με φαινότυπο ΡΑ ήταν αποτέλεσμα της επίδρασης του TNFa διαμέσου ενεργοποίησης του Dkk-1, καθώς η απουσία (σε διαγονιδιακά ποντίκια) ή ο αποκλεισμός (με μονοκλωνικό αντίσωμα) του μορίου αυτού, οδηγούσε σε απουσία διαβρώσεων, παρά την έκδηλη φλεγμονή. Φαίνεται ότι η επίδραση του TNFa στην επαγωγή (upregulation) του Dkk-1 δεν είναι το ίδιο ισχυρή. Αυτό μπορεί να συμβαίνει είτε επειδή ο TNFa δεν είναι τόσο σημαντικός στην περίπτωση της ΑΣ, γεγονός που αποκλείεται από την κλινική πραγματικότητα της επιτυχίας anti-TNFa σκευασμάτων σε ασθενείς, είτε επειδή ο Dkk-1 δεν έχει ακριβώς το ίδιο αντίκτυπο στην οστική ανακατασκευή, με την έννοια του διαφορετικού τρόπου δράσης, επάνω στην ισορροπία της οστικής ανακατασκευής.

Απάντηση στο ερώτημα αυτό φαίνεται να δίνει η νέα θεωρία για την παθοφυσιολογία της ΑΣ, με την εμφάνιση των «innate-like lymphocytes» που ενεργοποιούνται από την IL-23 και υπερεκφράζουν IL-17 και IL-22 [65]. Οι δύο τελευταίες ιντερλευκίνες επάγουν την οστεοκλαστογένεση, με μηχανισμούς που είναι διευκρινισμένοι τόσο στην περίπτωση της οστεοπόρωσης, όσο και στην περίπτωση της διαβρωτικής φλεγμονώδους αρθρίτιδας, όπως η ΡΑ. Φαίνεται ότι και στην περίπτωση της ΑΣ η IL-17 επάγει την οστεοκλαστογένεση με upregulation του RANKL και οδηγεί σε διαφοροποίηση και ωρίμανση των οστεοκλαστών. Η IL-22 έχει παρόμοιο αντίκτυπο στην οστεοκλαστική δραστηριότητα, αλλά για την περίπτωση της επαγωγής φλεγμονής «συνεργάζεται» στενά με την IL-1. Οι διαβρώσεις που εμφανίζονται στις περιοχές των ενθέσεων στην ΑΣ πιθανώς να οφείλονται στη δράση αυτών των κυτταροκινών τοπικά.

Μόλις πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη από Osta και συν. [53,81] δίνει μια πολύ καλή ερμηνεία για τις «απομακρυσμένες» απο τη φλεγμονώδη διαδικασία, οστεοβλαστικές βλάβες στην ΑΣ. Οι ερευνητές αφού απομόνωσαν ανθρώπινα μεσεγχυματικά κύτταρα (προερχόμενα από το μυελό των οστών), τα καλλιέργησαν (in vitro). Στη συνέχεια χορήγησαν στο περιβάλλον τους TNFa και IL-17 ταυτόχρονα, μετρώντας την δραστηριότητα δεικτών οστεοκλαστικής και οστεοβλαστικής δραστηριότητας (ALP), αλλά και (μέσω qRT-PCR) την έκφραση mRNA γονιδίων BMP2, Runx2, Dkk-1, RANKL και Snh3. Επίσης, μέτρησαν την επιμετάλλωση οστού μέσω χρώσης με ερυθρό της αλιζαρίνης. Η συγχορήγηση των δύο κυτταροκινών είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της ALP καθώς και το ρυθμό επιμετάλλωσης του οστού. Επιπλέον, υπήρξε σημαντική και πρώιμη αύξηση της δραστηρι-

ότητας του γονιδίου Shn3 και εξεσημασμένη και παρατεταμένη μείωση του Dkk-1 και του RANKL, αλλά όχι πολύ πρώιμη. Αντιθέτως, μόνο ο TNFa και όχι η IL-17, έδειξε να προκαλεί αύξηση της δραστηριότητας της BMP2. Η δραστηριότητα του Runx2 δεν φάνηκε να επηρεάζεται σημαντικά. Οι παραπάνω παρατηρήσεις οδήγησαν τους ερευνητές στο συμπέρασμα ότι στην περίπτωση της ΑΣ η «τοπική» συνύπαρξη στις ενθέσεις των κυτταροκινών TNFa και IL-17A ευνοεί την οστεοβλαστική δραστηριότητα.

2.5.4 Dkk-1 και κυτταροκίνες στην ΑΣ

2.5.4.1 Dkk-1 και TNFa

Η σύνδεση του TNFa και του Dkk-1 έχει αποδειχθεί σε πειραματικά μοντέλα και σε κλινικές μελέτες, τόσο στην οστεοπόρωση, όσο και φλεγμονώδη νοσήματα σε συστηματικό επίπεδο(απώλεια οστικής μάζας/πυκνότητας). Ο Dkk-1 έχει παρόμοια επίδραση και στην περίπτωση μεταστατικών λυτικών εστιών σε νεοπλασίες που προκαλούν β'παθείς βλάβες στα οστά, όπως το πολλαπλούν μυέλωμα και το αδενοκαρκίνωμα του προστάτη. Σε γενικές γραμμές, σε συστηματικό επίπεδο, η επίδραση του TNFa στον Dkk-1 είναι θετική, καθώς προκαλεί αύξηση των επιπέδων του στον ορό. Ο Dkk-1 με τη σειρά του, όπως αναφέρθηκε αναλυτικά προηγουμένως, ευοδώνει την οστεοκλαστογένεση με πολλούς τρόπους: ανταγωνίζεται το αναβολικό για το οστό μονοπάτι του Wnt σε επίπεδο κυττάρου, παρεμποδίζει την παραγωγή της OPG, που δρα ανασταλτικά στην διαφοροποίηση των οστεοκλαστών και τέλος δρα απευθείας στην ωρίμανση των οστεοβλαστών, στρέφοντας την διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών κυττάρων προς την κατεύθυνση των άωρων χονδροκυττάρων, εις βάρος των προ-οστεοβλαστών.

Στην περίπτωση της ΑΣ, ο TNFa δεν φαίνεται να έχει την ίδια «συμπεριφορά», τουλάχιστον όχι σε όλα τα στάδια και τις εκδηλώσεις του νοσήματος. Σε μία αναδρομική μελέτη που συνέκρινε τα επίπεδα του κυκλοφορούντος «λειτουργικού» -με την έννοια της επαρκούς και αποτελεσματικής σύνδεσης-Dkk-1 ασθενών με ΑΣ, φάνηκε ότι ο Dkk-1 είχε μειωμένες τιμές σε ασθενείς με ενεργή νόσο και παρουσία συνδεσμοφύτων, ενώ οι αυξημένες τιμές Dkk-1 είχαν προστατευτική επίδραση στην εμφάνιση αγκύλωσης (συνδεσμοφύτων) [74]. Τα επίπεδα του μορίου παρέμειναν σχετικώς σταθερά στον ορό σε μία χρονική περίοδο παρακολούθησης 2 ετών σε κάθε ασθενή και δεν σχετίζονταν σε καμία περίπτωση με τις τιμές της CRP. Κανένας από τους ασθενείς αυτούς δεν είχε λάβει θεραπεία με αντίσωμα TNFa. Σε μία ακόμη μελέτη από την Ελλάδα (Δαούσσης και συν. [78]), η προσθήκη θεραπευτικού παράγοντα TNFaAb, περιόρισε μεν τη φλεγμονή, αλλά δεν κατάφερε να μειώσει τα επίπεδα του λειτουργικού Dkk-1, άρα ούτε και την εμφάνιση συνδεσμοφύτων. Και μάλιστα, όχι μόνο δεν μειώθηκαν τα επίπεδα του Dkk-1, αλλά αντιθέτως αυξήθηκαν σε σύγκριση με τα επίπεδα προ χορήγησης του φαρμάκου. Τα αντίθετα αποτελέσματα είχε η χορήγηση του αντι-TNFa μονοκλωνικού αντισώματος Adalimumab στα επίπεδα Dkk-1 του ορού ασθενών με ΑΣ [82]. Σε αυτή την διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη, οι ασθενείς που έλαβαν αντι-TNFa θεραπεία, είχαν πολύ καλή ανταπόκριση, τόσο στη φλεγμονή, όσο και στις λειτουργικές δοκιμασίες. Επίσης, μειώθηκαν σημαντικά οι φλεγμονώδεις εστίες στη ΣΣ και στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις. Αντικαταστάθηκαν όμως από «λιπώδη» διήθηση [83]. Αυτές οι εστίες λιπώδους διήθησης έχουν ενοχοποιηθεί, σε τουλάχιστον 2 κλινικές μελέτες με MRI απεικόνιση, ως εστίες που προδιαθέτουν σε δημιουργία συνδεσμόφυτων. Σε άλλη μελέτη με χορήγηση αντι-TNFa παράγοντα (etanercept ή adalimumab) σε ασθενείς με ενεργή νόσο και ήδη υπάρχουσες ακτινολογικές βλάβες, τα επίπεδα του Dkk-1 δεν μεταβλήθηκαν προ και μετά τη χορήγηση του φαρμάκου μετά από 3 μήνες θεραπείας, παρά τη βελτίωση των συμπτωμάτων [84]. Οι ασθενείς αυτοί στην έναρξη της μελέτης είχαν χαμηλότερα επίπεδα Dkk-1 στον ορό σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες γεγονός που είναι σε συμφωνία με την ακτινολογική ύπαρξη συνδεσμοφύτων.

Στο σημείο αυτό πρέπει να σημειωθεί ότι οι επιμέρους κλινικές μελέτες για την αναζήτηση δεικτών σχετιζόμενων με την βλάβη στις περιφερικές αρθρώσεις ή στην ΣΣ ασθενών με ΡΑ δεν παρουσιάζουν ομοιογένεια. Οι ασθενείς που συμμετέχουν βρίσκονται σε διαφορετικά στάδια της νόσου, έχουν διαφορετική κλινική και ακτινολογική εικόνα και η προσβολή στις περιφερικές αρθρώσεις είναι άλλοτε παρούσα και άλλοτε όχι. Επίσης, σε πολύ μικρό ποσοστό των μελετών αναφέρεται η εξωαρθρική συμμετοχή, γεγονός που φαίνεται να παίζει ρόλο στην εκδήλωση του νοσήματος ή σε εξάρσεις αυτού (ενθεσίτιδα, δακτυλίτιδα, εκδηλώσεις γαστρεντερικού). Επίσης, τα επίπεδα των δεικτών που μετρώνται ανά μελέτη δεν εκτιμώνται με τις ίδιες εργαστηριακές μεθόδους. Φαίνεται π.χ. ότι η μέτρηση του Dkk-1 δεν αρκεί να γίνεται ως ανίχνευση του μορίου στον ορό, αλλά πρέπει να μετράται το «λειτουργικό κλάσμα» αυτού. Επίσης, σε ορισμένες περιπτώσεις εκτιμάται η έκφραση του RNA (με την έννοια της λειτουργίας του γονιδίου) και όχι το προς συζήτηση μόριο αυτό καθεαυτό. Κατά συνέπεια, πολλές φορές τα αποτελέσματα δεν συνάδουν μεταξύ τους, αν και η αρχική σύλληψη και οργάνωση μιας μελέτης έχει κοινό καταληκτικό σημείο.

2.5.4.2 Dkk-1 και IL-17 [52,63]

Μέχρι τη στιγμή συγγραφής του παρόντος δεν υπάρχει μελέτη σε ανθρώπους ή πειραματικά ζωικά μοντέλα, που να συνδέει την κυτταροκίνη IL-17 με αλλαγές στην συμπεριφορά του Dkk-1, άμεσα ή έμμεσα. Η IL-17 δρούσα μόνη της, προωθεί την οστεοκλαστογένεση, γεγονός που έχει φανεί σε μελέτες με πειραματικά ζωικά μοντέλα που προσομοιάζουν τη ΡΑ και σχετίζονται με την παραγωγή της από Th17 λεμφοκύτταρα που παίζουν σημαντικό ρόλο στην

Πίν. 4. Β' παθή αίτια οστεοαρθρίτιδας. *(Τροπ. από Hochberg, Rheumatology 2015).*

Αίτια Δευτεροπαθούς Οστεοαρθρίτιδας	
Εκ γενετής δυσπλασίες	*Συγγενείς Διαμαρτίες*
- Συνδρ.Legg-Calve-Perthes - Επιφυσιολίσθηση κεφαλής μηριαίου οστ. - Δυσπλασία κοτύλης	- Σύνδρομο Ehlers Danlos - Σύνδρομο Marfan
Μετατραυματική	*Μεταφλεγμονώδη*
- Ρήξη μηνίσκου (γόνατος) - Ρήξη χιαστού συνδέσμου - Ενδαρθρικό κάταγμα	- Ρευματοειδής αρθρίτιδα - Αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα - Σηπτική αρθρίτιδα - Κρυσταλλογενής αρθρίτιδα
Μεταβολικά	*Ιατρογενή*
- Αιμοχρωμάτωση - Ωχρωνοσία - Νόσος Wilson - Σακχαρώδης Διαβήτης (Charcot) - Αιμοσφαιρινοπάθειες - Νόσος Paget - Θυρεοειδοπάθειες	- Αρθροσκόπηση - Επαναλαμβανόμενες παρακεντήσεις - Παρατεταμένη ακινητοποίηση - Οστεονέκρωση (π.χ. από κορτικοστεροειδή)

παθογένεια της συστηματικής φλεγμονής στη ΡΑ. Στην περίπτωση της ΑΣ η συστηματική φλεγμονή δεν είναι τόσο έκδηλη και τα Th17 λεμφοκύτταρα δεν είναι τόσο ενεργά στη βλάβη της άρθρωσης. Θα μπορούσε κανείς να πει, με βάση τα νέα δεδομένα από προσφατες μελέτες στην ΑΣ, ότι το ρόλο τους έχουν «υποκαταστήσει» τα «innate-like lymphocytes» των ενθέσεων και η δράση της IL-17 τοπικά, ενώ φαίνεται αρχικά να έχει διαβρωτικό χαρακτήρα στο οστό, με την συνέργεια του TNFa αντιστρέφεται προς την οστεοπαραγωγική διέγερση. Με ποιόν τρόπο, με ποιόν μηχανισμό και αν τελικά σε αυτό συμμετέχει το μονοπάτι Wnt και ειδικά ο Dkk-1 μένει να διερευνηθεί σε νέες μελέτες.

3. Οστεοαρθρίτιδα [2]

3.1 Επιδημιολογία - Γενετική

Η οστεοαρθρίτιδα είναι η πρώτη σε συχνότητα πάθηση των αρθρώσεων. Ουσιαστικά πρόκειται για μία πάθηση που την χαρακτηρίζει η παρακμή της λειτουργίας της άρθρωσης, με προεξάρχουσα την εκφύλιση του υαλώδους αρθρικού χόνδρου, γι' αυτό το λόγο συχνά αναφέρεται και ως εκφυλιστική (οστεο)αρθροπάθεια. Χαρακτηριστική της πάθησης είναι και η ύστατη προσπάθεια του οργανισμού να αναπληρώσει την εκφυλιστική διαδικασία, δημιουργώντας τελικά περαιτέρω βλάβες κατά την τοπική οστεοπαραγωγή.

Η συχνότητα της νόσου είναι πολύ μεγάλη και έχει παγκόσμια διασπορά. Στις ΗΠΑ πιστεύεται ότι περίπου 27 εκατομμύρια άνθρωποι έχουν προσβληθεί από τη νόσο σε μεγαλύτερο ή μικρότερο βαθμό. Η συχνότητα εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, με προεξάρχουσα την ηλικία, κάτι που αποτυπώνεται στην κατανομή της επίπτωσης της νόσου στις διάφορες ηλικίες. Για ηλικίες κάτω των 45 ετών η συχνότητα είναι 3% στις γυναίκες και 2% στους άνδρες, ενώ στις ηλικίες 45 έως 65 ετών τα ποσοστά ανέρχονται σε 30% και 25% αντιστοίχως. Σε άτομα άνω των 65 ετών η επίπτωση της νόσου εκτοξεύεται στο 68-70% στις γυναίκες και 50% στους άνδρες. Από τα ποσοστά αυτά γίνεται κατανοητό ότι η ηλικία αλλά και το φύλο παίζουν σπουδαίο ρόλο στην εμφάνιση οστεοαρθρίτιδας, καθώς και στην εξέλιξή της.

Πολλές μελέτες, από διαφορετικά εθνικά δείγματα ασθενών έχουν προσπαθήσει να καταδείξουν την γενετική προδιάθεση του νοσήματος. Τα αντικρουόμενα αποτελέσματά τους οδήγησαν συχνά σε αδιέξοδο την συσχέτιση της εμφάνισης ή ακόμα και της κλινικής εικόνας, με κάποιο συγκεκριμένο γενετικό τόπο ή υπόβαθρο, παρόλο που είναι σαφές από μελέτες σε οικογένειες, ότι η κλινική έκφραση του νοσήματος είναι κατά κάποιο τρόπο κληρονομούμενη, ιδιαίτερα στις γυναίκες. Π.χ. οικογένειες με μεγάλη συχνότητα εμφάνισης ΟΑ ισχύου έχουν σαφέστατα κληρονομούμενη την επιδεκτικότητα για την πάθηση, αλλά ταυτόχρονα μειώνουν τις πιθανότητες για εμφάνιση ΟΑ στα γόνατα. Επίσης, σε συγγενείς (γυναίκες) α' και β' βαθμού με κατανομή ΟΑ στις μικρές αρθρώσεις άνω άκρων, εμφανίζονται πολύ πανομοιότυπες βλάβες σε οζίδια Bouchard και Heberden (προσβολή φαλλαγγο-φαλλαγικών αρθρώσεων), ενώ η ηλικία εκδήλωσης της νόσου είναι περίπου σταθερή.

Εκτός από την ΟΑ που οφείλεται σε εκφύλιση της άρθρωσης (α'παθής ΟΑ),με την ηλικιακή κατανομή που αναφέρθηκε προηγουμένως, υπάρχει και η β'παθής ΟΑ η οποία οφείλεται σε αίτια που ουσιαστικά επιταχύνουν την εκφυλιστική διαδικασία, είτε με τρόπο μηχανικό, είτε με τρόπο που αφορά τον μεταβολισμό (επίκτητο ή εκ γενετής) των στοιχείων που αποτελούν ή επηρεάζουν την άρθρωση. Στον Πίνακα 4 αναγνωρίζονται ορισμένες από τις αιτίες που αποδεδειγμένα και συχνότερα οδηγούν σε εκφυλιστική αρθροπάθεια δευτεροπαθώς:

Καθώς δεν έχει βρεθεί αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση για την ΟΑ, ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό των ασθενών, ιδιαίτερα αυτών στους οποίους προσβάλονται οι μεγάλες αρθρώσεις που δέχονται το μεγαλύτερο βάρος του σώματος (ισχύο, γόνατο), θα οδηγηθεί τελικά σε χειρουργική επέμβαση για να αποκατασταθεί η λειτουργικότητά της άρθρωσης και να αποφεχθεί ουσιαστικά η ακινητοποίηση τους. Ειδικά για την άρθρωση του ισχίου, η ΟΑ σε συνδυασμό με τα οστεοπορωτικά κατάγματα, είναι παράγοντας αυξημένης θνητότητας και νοσηρότητας σε ηλικίες άνω των 70 ετών και αποτελούν τουλάχιστον το 70-80% των περιστατικών που υποβάλλονται σε

ολική αρθροπλαστική. Γίνεται σαφές ότι το κοινωνικό-οικονομικό βάρος της πάθησης είναι πραγματικά δυσβάσταχτο για οποιοδήποτε σύστημα υγείας.

3.2 Εκδηλώσεις Οστεοαρθρίτιδας [2,85]

Η κλινικές εκδηλώσεις της ΟΑ διαφέρουν από άρθρωση σε άρθρωση, όπως διαφέρει και ο τύπος της προσβολής και η πρόγνωση των βλαβών. Σε γενικές γραμμές όμως, τα κλινικά παθολογικά χαρακτηριστικά της παραμένουν σταθερά και αφορούν άλγος στην άρθρωση που επιδεινώνεται με την κίνηση, δυσκαμψία και μείωση του εύρους της κίνησης, ιδιαίτερα στις ακραίες θέσεις και σε πολλές περιπτώσεις κριγμό κατά την κίνηση της άρθρωσης. Η δυσκαμψία της άρθρωσης μπορεί να είναι πρωινή, αλλά διαρκεί λίγο και είναι αυτοπεριοριζόμενη, σε αντίθεση με όσα συμβαίνουν στην περίπτωση της ΡΑ. Η άρθρωση μπορεί να είναι επώδυνη στην ψηλάφηση, αλλά όχι θερμή και διογκωμένη, εκτός ελαχίστων περιπτώσεων, γεγονός που τη διαχωρίζει από τις φλεγμονώδεις αρθρίτιδες. Σε αντίθεση με αυτές μάλιστα, η διόγκωση στην περιοχή της άρθρωσης που πιθανώς να εμφανιστεί -κυρίως σε μικρές αρθρώσεις των άκρων- είναι σταθερή, μη ευένδοτη, καθώς πρόκειται για οστεοπαραγωγικό στοιχείο και όχι μαλακά μόρια (υμένας, έλυτρο). Ύδραρθρος μπορεί να υπάρξει σε μεγάλες αρθρώσεις (κυρίως στο γόνατο), συνήθως ως αποτέλεσμα υπέρχρησης της άρθρωσης και αδυναμίας ικανοποιητικής παροχέτευσης των μεταβολικών «αποβλήτων» της.Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι αρκετοί ασθενείς παραπονούνται για άλγος και χαμηλή θερμοκρασία στην πάσχουσα άρθρωση με την αλλαγή της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος, γεγονός που κλινικά δεν γίνεται αντιληπτό, αλλά μπορεί να αποδίδεται στην διαφορά αιμάτωσης ή εσωτερικών σχετικών πιέσεων στην αρθρική κοιλότητα. Συστηματικές εκδηλώσεις στην ΟΑ δεν υπάρχουν.

3.2.1 Σπονδυλική στήλη

Η προσβολή της σπονδυλικής στήλης αφορά κυρίως περιπτώσεις ιδιοπαθούς και μεταφλεγμονώδους αιτιολογίας βλάβες. Συχνοτερα προσβάλλονται η κατώτερη αυχενική και η οσφυϊκή μοίρα της ΣΣ, ενώ η ΘΜΣΣ προσβάλλεται πολύ σπανιότερα και συνήθως β'παθώς (ΑΣ, διάχυτη ιδιοπαθής σκελετική υπερόστωση).

Οι θέσεις οστεοαρθριτικής προσβολής είναι συνήθως δύο: οι διαρθρώσεις μεταξύ των σπονδύλων (ανάντεις και κατάντεις σπονδ. αποφύσεις) και οι συγχονδρώσεις μετάξύ δύο συνεχόμενων σπονδυλικών σωμάτων, με τον παρεμβαλλόμενο μεσοσπονδύλιο δίσκο. Στην αυχενική μοίρα επικρατεί άλγος και περιορισμός των κινήσεων σε όλα τα επίπεδα, αλλά και ριζιτικά φαινόμενα με κατανομή στα δύο άνω άκρα, αναλόγως της πίεσης του εξερχόμενου νωτιαίου νεύρου. Στην οσφυική μοίρα προσβάλλονται κυρίως οι μεσοσπονδύλιες συγχονδρώσεις, με την εκφύλιση των μεσοσπονδύλιων δίσκων που έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένες μηχανικές πιέσεις σε νευρικές δομές, αλλά και καταπόνηση των παρακείμενων μυικών ομάδων, λόγω ανταλγικής σύσπασης. Τα οστεόφυτα που δημιουργούνται στα όρια των σπονδυλικών σωμάτων συχνά είναι τόσο μεγάλα και εκτείνονται στα πλάγια και όπισθεν πιέζοντας δομές του νωτιαίου σάκου, με συνέπεια ριζιτικά φαινόμενα (οσφυοϊσχιαλγία, σύνδρομο ιππουρίδας, κ.ά.). Η συμπτωματολογία επιτείνεται αν συνυπάρχει εκφύλιση και προπέτεια (κήλη) του μεσοσπονδύλιου δίσκου, είτε στα πλάγια είτε όπισθεν προς το ΝΜ. Τέλος, σκολίωση της σπονδυλικής στήλης μπορεί να επέλθει σε εκτεταμένη προσβολή αυτής, είτε λόγω β'παθους σπονδυλολίσθησης είτε ως μόνιμη ανταλγική (σύσπαση ετερόπλευρων μυών). Η «γεφύρωση» σπονδυλικών σωμάτων μεταξύ τους με οστεϊνες γέφυρες αποτρέπει την φυσιολογική κινητικότητα της ΣΣ.

3.2.2 Περιφερικές αρθρώσεις

Οι περιφερικές διαρθρώσεις που προσβάλλονται από την ΟΑ είναι με σειρά συχνότητας: στα άνω άκρα οι άπω φαλαγγο-φαλαγγικές (ΑΦΦ), η 1η καρπομετακάρπια άρθρωση και οι εγγύς φαλαγγο-φαλαγγικές (ΕΦΦ) και στα κάτω άκρα οι μεγάλες αρθρώσεις που επιδέχονται το μεγαλύτερο φορτίο βάρους του ανθρώπινου σώματος, δηλαδή η κατ'ισχίον άρθρωση και η άρθρωση του γόνατος.

Οι μικρές αρθρώσεις στα άνω άκρα είναι οι εκδήλωση που συνήθως φέρνει τον ασθενή για πρώτη φορά ενώπιον του ιατρού. Η κατανομή των βλαβών είναι χαρακτηριστική για την ΟΑ. Προσβάλλονται κυρίως οι ΑΦΦ με τα οζίδια του Heberden να κάνουν σύντομα την εμφάνισή τους ως μικρές αλλά εμφανείς σκληρές οστέϊνες προεξοχές. Όταν προσβληθούν οι ΕΦΦ, τα αντίστοιχα οζίδια που σχηματίζονται ονομάζονται Bouchard. Είναι ασυνήθης η παρουσία μόνο των δευτερων αυτών οζιδίων, αλλά πολύ συνηθισμένη η συνύπαρξη τους με τα Heberden. Η Καρπομετακάρπια άρθρωση προσβάλλεται σε μεγάλο ποσοστό ασθενών με ΟΑ άνω άκρων. Η αιτιολογία, όπως και στην περίπτωση των ΑΦΦ, ΕΦΦ, φαίνεται ότι είναι η συνεχής και αδιάλλειπτη καταπόνηση των κινήσεων του ανθρώπινου αντιτακτού αντίχειρα. Συχνά ο πόνος είναι τόσο ενοχλητικός και συνεχής που οι ασθενείς ζητουν από τους ορθοπεδικούς να χειρουργήσουν την άρθρωση, πριν προχωρήσουν σε απλούστερα συντηρητικά μέτρα. Και όχι άδικα, καθώς πολλές φορές αυτή η άρθρωση αγκυλώνεται ταχύτατα (ρζάρθρωση) ή προκαλεί υπεξάρθρημα με συνέπεια σημαντική δυσχρησία ολόκληρης της άκρας χείρας.

Η προσβολή του ισχίου στην ΟΑ είναι μία από της μεγαλύτερες και συχνότερες αιτίες νοσηρότητας σε ηλικιωμένους ασθενείς. Συμμετοχή στην παθολογία της άρθρωσης έχουν τόσο η επιφάνεια «υποδοχής», η κοτύλη της λεκάνης, όσο και η επιφάνεια «εισαγωγής» η κεφαλή του μηριαίου οστού. Ανάλογα με τον τρόπο που προσβάλλεται η αρθρική επιφάνεια της κοτύλης, διακρίνουμε την έκκεντρη, συγκεντρική

και διάχυτη ΟΑ στο ισχίο. Στην έκκεντρη βλάβη η αρθρική επιφάνεια προσβάλλεται περισσότερο στο άνω μέρος της άρθρωσης, όπου και δέχεται και τη μεγαλύτερη κατά τη στάση και τη βάδιση. Η αρθρική κοιλότητα γίνεται ασύμμετρη όπως και το πάχος του αρθρικού χόνδρου. Σταδιακά χάνεται η φυσιολογική αρχιτεκτονική, δημιουργούνται οστεόφυτα στο άνω χείλος της κοτύλης και φθείρεται η κεφαλή του μηριαίου ασύμμετρα, ακόμα και μετά από «χαμηλής έντασης» χρήση της άρθρωσης. Στην περίπτωση της συγκεντρικής ΟΑ, η άρθρωση προσβάλλεται «ομοιόμορφα» ξεκινώντας από το κέντρο (κοτυλιαίος βόθρος) προς τα άκρα. Επέρχεται σταδιακή ομοιόμορφη στένωση του μεσάρθριου διαστήματος, σκλήρυνση των αρθρικών επιφανειών λόγω εκτεταμένης τριβής τους και σταδιακά αποπλάτυνση της μηριαίας κεφαλής για να «ταιριάζει» με την πιο επίπεδη και λιγότερο ευένδοτη επιφάνεια της απογυμνωμένης από χόνδρο κοτύλης. Δημιουργείται αστάθεια στην άρθρωση και «αντιρροπιστικά» οστεόφυτα στις άκρες που τελικά περιορίζουν και ακινητοποιούν το έυρος κίνησης του ισχίου, αλλά μπορεί να υπάρχουν και κεντρικά εντός του βόθρου (κοτυλιαίος σύνδεσμος) και να δημιουργούν μεγάλο πόνο στον ασθενή. Στη διάχυτη μορφή η στένωση του μεσάρθριου διαστήματος γίνεται ήδη από το πρώτο στάδιο εξέλιξης συμμετρικά σε όλο το εύρος της επιφάνειας. Η εξέλιξη είναι σαφώς γρηγορότερη από τις άλλες δύο και συνήθως μπορεί να υπάρχει ένα όχι τόσο εμφανές α'παθές αίτιο. Είναι η περίπτωση στην οποία η υπέρχρηση της άρθρωσης παίζει το μεγαλύτερο ρόλο. Η προσβολή του ισχίου είναι συνήθως προοδευτική και ύπουλη. Ο ασθενής δεν δίνει σημασία σε αρχικώς αμβληχρά συμπτώματα που αποδίδει συχνά σε κόπωση. Όταν όμως η ΟΑ εγκατασταθεί, το άλγος είναι παρόν σε καθημερνή βάση, ακόμα και στον ύπνο, κατά τις αλλαγές στη θέση σώματος. Αντανακλά προς το γόνατο, προς το γλουτό ή αντιθέτως προς τη βουβωνική χώρα. Σε προχωρημένες καταστάσεις υπάρχει ανοσοσκελία, σύγκαψμη και προσαγωγή του ισχίου σε μόνιμη θέση.

Η ΟΑ του γόνατος είναι ταυτόχρονα σε υψηλό βαθμό εκφυλιστικής αιτιολογίας, αλλά επέρχεται και β'παθώς σε μεγάλο ποσοστό των πασχόντων. Λόγω της θέσης της άρθρωσης και λόγω του άξονα επιφόρτισης στον ανθρώπινο σκελετό, η άρθρωση του γόνατος βλάπτεται-τουλάχιστον σε ένα αρχικό στάδιο- ασύμμετρα, με το έσω μεσάρθριο διάστημα να καταπονείται πρώτο και περισσότερο. Η αλλαγή της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής της άρθρωσης έχει πολλαπλές συνέπειες.Από την ραιβοποδία και άρα αλλάγή της φόρτισης του βάρους στον άξονα του σύστοιχου, αλλά και έτερου άκρου, ως την καταπόνηση των μυών (τετρακεφαλοι, προσαγωγοί, κνημιαίοι), των συνδέσμων (πλαγιοι, χιαστοί), επικουρικών στοιχείων (μηνίσκοι) που συμμετέχουν στη δομή ή στην κίνηση της άρθρωσης. Από την άλλη μεριά, βλάβες των επιμέρους στοιχείων που αναφέρθηκαν μπορούν και αυτές να οδηγήσουν σε οστεοαρθριτικές αλλοιώσεις, διαταράσσοντας μία ευάλωτη δυναμική ισορροπία. Καθώς προχωρά η βλάβη και μάλιστα όταν δεν γίνουν οι απαραίτητες θεραπευτικές επεμβάσεις για την αποκατάσταση της «αρχιτεκτονικής» του γόνατος, οι αρθρικές επιφάνειες θα προσβληθούν αμιγώς και οι δύο, όπως επίσης και η «επικαθόμενη» επιγονατίδα. Το άλγος κάνει τη βάδιση, ακόμα και την όρθια στάση επίπονη διαδικασία. Το ανέβασμα και κατέβασμα στις σκάλες γίνεται με σοβαρές «επιφυλάξεις», τόσο λόγω αστάθειας της άρθρωσης, όσο και λόγω του ανείπωτου πόνου. Ανάλογα με τη θέση που έχει διαταραχθεί περισσότερο, επέρχεται ραιβοποδία ή βλαισοποδία, ακόμα και ανισοσκελία, ορισμένες φορές. Πρίν την αυτόματη «αρθρόδεση» από τον οργανισμό, ο ορθοπεδικός θα επέμβει με ολική -συνήθως- αρθροπλαστική, για να σωθεί το έυρος κίνησης. Συχνή επιπλοκή της ΟΑ γονάτου είναι η δημιουργία της ήδη αναφερθείσας κύστης Baker.

3.3 Διάγνωση της οστεοαρθρίτιδας

Η διάγνωση της οστεοαρθρίτιδας είναι κυρίως κλινική, με τον ιατρό να εξετάζει ψηλαφητικά την άρθρωση, να «δοκιμάζει» το εύρος κίνησης με σκοπό την εντόπιση του άλγους και την αντίληψη κριγμού στην κίνηση ή εμποδίου. Η ακτινολογική επιβεβαίωση είναι συνήθως εύκολη διαδικασία σε προχωρημένες καταστάσεις, ενώ σε ήπιες αρχόμενες μορφές γίνεται προσπάθεια αποκλεισμού άλλων παθήσεων πριν καταλήξει να τεθεί η σφραγίδα της διάγνωσης.

3.3.1 Εργαστηριακά ευρήματα

Η ΟΑ δεν έχει συστηματική συμπτωματολογία, γεγονός που ανταποκρίνεται στην έλλειψη εργαστηριακών ευρημάτων για την διάγνωση-τεκμηρίωσή της. Ο εργαστηριακός έλεγχος είναι μάλλον περιττός. Η χρήση εργαστηριακών εξετάσεων κρίνεται απαραίτητη μόνο σε δύο περιπτώσεις: α)στη διαφορική διάγνωση οριακών καταστάσεων, όπως π.χ. η σύγχυση ΟΑ με ΡΑ σε νεαρούς ασθενείς ή σε περίπτωση μονοαρθρίτιδας, ειδικά όταν αυτή επέρχεται οξέως ή επι ήδη γνωστής εκφυλισμένης άρθρωσης και β) στην διερεύνηση β'παθούς ΟΑ προς αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς αιτίου.

Η εξέταση του αρθρικού υγρού είναι πολύ χρήσιμη στην περίπτωση της μονοαρθρίτιδας μεγάλης άρθρωσης, προς αποκλεισμό φλεγμονής άσηπτης (π.χ. κρυσταλλογενής αρθρίτιδα) ή σηπτικής. Τα λευκά αιμοσφαίρια στο αρθρικό υγρό είναι από ανύπαρκτα στην ανεύρεση ως 500 κυττ./κοπ, σε αντίθεση με τις υψηλές τιμές των φλεγμονωδών αιτιών.

Έλεγχος για δείκτες φλεγμονής στο αίμα (CRP, ΤΚΕ) και ανοσολογικό προφίλ δεν είναι απαραίτητος, ενώ μπορεί να προκαλέσουν σύγχυση οι οριακά αυξημένες τιμές ΤΚΕ, ΑΝΑ ή RF σε ηλικιωμένους ασθενείς (αυξημένες σε 10-15%), οι οποίες θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά, αν υπάρχει αμφιβολία για τη διάγνωση.

3.3.2 Απεικονιστικές Εξετάσεις [86,87]

Η εξέταση εκλογής για την απεικόνιση των οστικών βλαβών στην οστεοαρθρίτιδα είναι η κλασική (απλή) ακτινογραφία. Η ασύμμετρη στένωση του μεσάρθριου διαστήματος, η σκλήρυνση των αρθρικών επιφανειών και η ανώμαλη παραμόρφωσή τους («δίκην γλάρου» στις ΑΦΦ και ΕΦΦ), η υποχόνδριες κύστεις, η απώλεια της οστικής επαλληλίας και τα υπεξαρθρήματα είναι πολύ χαρακτηριστικά και βάζουν τη σφραγίδα στη διάγνωση της ΟΑ. Η παρουσία οστεοφύτων, κυρίως στα όρια των αρθρικών επιφανειών είναι ακόμα ένα από τα πολύ χαρακτηριστικά ευρήματα. Τα οστεόφυτα της ΣΣ της ΟΑ, σε αντίθεση με τα συνδεσμόφυτα της ΑΣ, είναι περισσότερο ακανόνιστα, με τον άξονά τους σε μεγαλύτερη γωνίωση σε σχέση με τον κατακόρυφο άξονα της ΣΣ και πολύ μεγαλύτερα σε μέγεθος και όγκο. Η θέση τους, επίσης, είναι ασύμμετρη και δεν ακολουθούν «σε σειρά», κατά μήκος της σπονδυλικής στήλης. Οι διαφορές αυτές πιθανώς να αντικατοπτρίζουν διαφοροποίηση στην παθοφυσιολογία της οστεοπαραγωγής στα δύο νοσήματα.

Στην ΟΑ δεν έχει ιδιαίτερο νόημα να προβεί ο ιατρός σε άλλου είδους απεικονιστικό έλεγχο, παρόλο που αυτός θα είναι θετικός (π.χ. αξονική τομογραφία, σπινθηρογράφημα οστών). Δεν προσφέρουν κάτι περισσότερο στη διάγνωση ή παρακολούθηση του νοσήματος. Η MRI δεν αποτελεί εξέταση εκλογής για την απεικόνιση οστεϊνων δομών. Θα γίνει μόνο στην περίπτωση που υπάρχουν αμφιβολίες «επιπλοκής» της ΟΑ ή έτερης α'παθούς βλάβης που έχει οδηγήσει με ραγδαίο ρυθμό σε «καταστροφή» της άρθρωσης, όπως η άσηπτη νέκρωση (οστεονέκρωση) του ισχίου ή η χρόνια οστεομυελίτιδα. Η αξονική τομογραφία μπορεί να βοηθήσει μόνο στις επιπλοκές της νόσου (π.χ. πίεση εξερχόμενων νεύρων).

3.3.3 Διαγνωστικά κριτήρια της ΟΑ [86,87]

Η διάγνωση της ΟΑ είναι κλινική και μπορεί να επιβεβαιωθεί με απλές ακτινογραφίες. Τα κριτήρια για τη διάγνωση της ΟΑ δεν έχουν θέση στην καθημέρα πράξη και δεν χρησιμοποιούνται στη διάγνωση, παρά μόνο στην κατηγοριοποίηση των ασθενών στη διάρκεια κλινικών μελετών. Στην δεκαετία 1980-90, όταν και η Ρευματολογία άρχισε να απογαλακτίζεται από τους κόλπους της αμιγούς παθολογίας σε παγκόσμιο επίπεδο και επειδή λίγες ήταν οι γνώσεις, και φυσικά τα μέσα, για την διαφορική διάγνωση των ρευματικών παθήσεων, το Αμερικάνικο Κολλεγιο Ρευματολογίας (ACR) θέσπισε κριτήρια για τη διάγνωση της ΟΑ γόνατος (1986), άκρων χειρών (1990) και ισχίου (1991), με «μοριοδότηση» ουσιαστικά όλων των κλινικών και απεικονιστικών χαρακτηριστικών της ΟΑ και με στοιχείο αποκλεισμού της φλεγμονής την ΤΚΕ. Σήμερα η χρήση τους είναι ουσιαστικά υπό κατάργηση.

3.4 Β'παθής Οστεοαρθρίτιδα

Η β'παθής οστεοαρθρίτιδα είναι εκείνη η μορφή ΟΑ στην οποία η εκφύλιση των χόνδρινων αρθρικών επιφανειών δεν συμβαίνει με τρόπο αργό, αλλά ούτε και ακολουθεί την ηλικία ή τους υπόλοιπους παράγοντες εκφυλιστικής διαδικασίας. Στην β'παθή ΟΑ υπάρχει ένα υποκείμενο «γενεσιουργό» επιβαρυντικό αίτιο, που μόνο του ή σε συνδυασμό με κάποιο ή κάποια άλλα, οδηγεί σε διαταραχή της αρχιτεκτονικής του χόνδρου και κατά συνέπεια τη διάβρωση και τοπική ή ολική καταστροφή του. Το υποκείμενο νόσημα σε γενικές γραμμές δημιουργεί τις συνθήκες για αλλαγή της εμβιομηχανικής του χόνδρου, με αποτέλεσμα την αδυναμία αυτού να επιτελέσει το σκοπό του επαρκώς και σε συνέχεια χώρου και χρόνου. Οι αλλαγές αυτές μπορεί να συμβούν είτε μέσω μηχανικής καταπόνησης (αύξηση δυνάμεων επί του χόνδρου, οι οποίες δεν μπορούν να γίνουν ανεκτές, π.χ. τραύμα), είτε μέσω αλλαγής στην ομοιοστασία του (μεταβολικά, τροφικά αίτια, φλεγμονή), είτε με «χημική» διάβρωση των συστατικών του (βλάβες στην ισορροπία μεταξύ των δομικών του συστατικών λόγω νόσων αποθησαύρωσης, γενετικών βλαβών, κ.ά.). Σε αυτές τις περιπτώσεις η εκφύλιση του χόνδρου επέρχεται σε πολύ νεαρότερη ηλικία, είναι σχετικά βαρύτερη και έχει ως συνέπεια αναπηρία μέσω της αλλαγής του άξονα μίας άρθρωσης, ακόμα και ολόκληρου του σκελετού. Η αναγνώριση του πρωτοπαθούς αιτίου είναι μεγάλης σημασίας, αφενός για έγκαιρη αντιμετώπισή του και αποφυγή δυσάρεστων συνεπειών στην ανάπτυξη/διατήρηση της άρθρωσης και αφετέρου αναχαίτηση τυχόν συστηματικού αίτιου στην προσβολή άλλων αρθρώσεων.

Παρακάτω θα αναφερθούμε στην παθοφυσιολογία μόνο της ιδιοπαθούς ΟΑ, έτσι ώστε να γίνει περισσότερο κατανοητή η αμιγής εκφυλιστική βλάβη, χωρίς την εμπλοκή έτερων παραγόντων.

3.5 Παθοφυσιολογία της πρωτοπαθούς (εκφυλιστικής) ΟΑ

3.5.1 Στάδια εξέλιξης της οστεοαρθριτικής βλάβης [2]

Από την ετερογένεια στο μέγεθος και τη θέση των αρθρώσεων που προσβάλλονται, αλλά και την τάση που έχουν οι αρθρώσεις να προσβάλλονται κατά ομάδες και σύμφωνα με ένα γενετικά κληρονομούμενο «φορτίο εκφυλιστικής εξέλιξης» καταλαβαίνει κανείς ότι και η παθοφυσιολογία του εκφυλιστικού αυτού νοσήματος πιθανώς δεν είναι ενιαία, ακόμα και στην α'παθή μορφή του.

Κατά καιρούς έχουν γίνει πολλές προσπάθειες για κατάταξη των επιμέρους βλαβών, τον διαχωρισμό των σταδίων εξέλιξης του νοσήματος και την χάραξη έστω τεχνητών γραμμών, που θα επέτρεπαν να διερευνηθεί η παθοφυσιολογία της οστεοαρθρικτικής βλάβης και να συσχετιστεί με το «κληρονομικό» της υπόβαθρο. Κάτι τέτοιο θα ήταν ευχής έργο, καθότι η σύχρονη ιατρική ό,τι γνωρίζει μπορεί να το αντιμετωπίσει είτε προληπτικά, είτε θεραπευτικά. Η έλλειψη αποτελεσματικής φαρμακευτικής αντιμετώπισης του νοσήματος σε υψηλό επίπεδο, αλλά και οι πολλές θεωρίες που έχουν δι-

ατυπωθεί κατά καιρούς, μαρτυρούν με τον πιο εμφατικό τρόπο δυστυχώς την ένδεια γνώσης πάνω στους μηχανισμούς (μοριακούς, μηχανικούς, χημικούς, μεταβολικούς και γενετικούς) της εκφυλιστικής βλάβης του χόνδρου. Με σκοπό να καταδειχθεί η εξελικτική βλάβη την οποία υφίσταται ο υαλώδης χόνδρος κατά την εκφύλισή του, θα αναφέρουμε παρακάτω τρία «θεωρητικά διακριτά» στάδια, χωρίς οι αναφερόμενες σε κάθε στάδιο διαδικασίες να έχουν απαραίτητα και την χρονική ακολουθία με την οποία περιγράφονται.

3.5.1.1 Αρχικό (αντιρροπούμενο) στάδιο

Η βλάβη του χόνδρου αρχίζει από τις επιφανειακές του στιβάδες, οι οποίες υφίστανται απώλειες σε αριθμό και μέγεθος, με ταυτόχρονη αύξηση του αριθμού των χονδροκυττάρων. Οι περιοχές που βλάπτονται πρώτες είναι αυτές που δέχονται τη μεγαλύτερη μηχανική επιβάρυνση από τις δυναμικές φορτίσεις. Η αντοχή του χόνδρου μειώνεται και εμφανίζοντες ρωγμές. Σε αυτό το σημείο αρχίζει η αισθητή παρουσία του fibrillation, δηλαδή η «ινοποίηση» του χόνδρου: οι πρωτεογλυκάνες διασπώνται (ενζυμικά μέσω πρωτεασών και μηχανικά), απελευθερώνονται τα ινίδια κολλαγόνου και αναδυκνύουν τις «άκρες» τους στην επιφάνεια του χόνδρου, δημιουργώντας «θυσσάνους». Στα σημεία των ρωγμών, χόνδρινα τμήματα μπορεί να αποσπαστούν και να βρεθούν ελεύθερα μέσα στην αρθρική κοιλότητα (αρθρικό υγρό). Στην έσω επιφάνεια του χόνδρου, εκεί που ενώνεται με το υποχόνδριο οστό (μεταβατική ζώνη), εμφανίζονται επίσης μικρορωγμές. Μέσα από αυτές περνούν νεόπλαστα αγγεία. Σκοπός τους είναι η επούλωση των βλαβών, με το σχηματισμό νέου ινοχόνδρινου οστού. Το υποχόνδριο οστό αυξάνει το πάχος του αντιδραστικά καθώς πλέον δεν προστατεύεται επαρκώς από το υποκείμενο χόνδρινο πέταλο. Τα χονδροκύτταρα προσπαθούν να αντιρροπήσουν τη βλάβη αυξάνοντας το μεταβολισμό τους και τη σύνθεση των πρωτεογλυκανών. Στη φάση αυτή, η ποσότητα του κολλαγόνου παραμένει σχετικά σταθερή, αλλά ο ρυθμός σύνθεσής του είναι χαμηλότερος και η ποιότητά του επιδεινώνεται(καθώς επιδέχεται «βίαιες» μορφολογικές και βιοχημικές αλλαγές).

Η φλεγμονώδης αντίδραση του αρθρικού υγρού (λόγω των σωματιδίων που αποσπώνται, αλλά και των μεταβολικών προϊόντων πρωτεολυτικής διάσπασης του χόνδρου, που περνούν μέσα από τις ρωγμές) έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της ποσότητας του αρθρικού υγρού (ύδραθρος) και κατά συνέπεια αύξηση της ενδαρθρικής πίεσης. Ως τελικό αποτέλεσμα επέρχεται αφενός στάση του φλεβικού δικτύου στον αρθρικό θύλακο και παρεμπόδιση της απορροής των μεταβολικών «αποβλήτων», αφετέρου μείωση του υαλουρονικού οξέως στο αρθρικό υγρό, καθώς υπολείπεται η παραγωγή του με τη μείωση της διήθησης από τα αγγεία του αρθρικού υμένα (διαταραχή στην αιμάτωση των αρτηριολίων). Με τη μείωση του υαλουρονικού οξέως και το αρθρικό υγρό χάνει μέρος της λιπαντικής του ικανότητας.

3.5.1.2 Μέσο (προχωρημένο) στάδιο

Το δεύτερο στάδιο είναι και το καθοριστικό για την πορεία της βλάβης του χόνδρου. Αν στον χόνδρο δωθεί η «ευκαιρία» να αντιρροπήσει τα όσα συμβαίνουν στο πρώτο στάδιο, δεν προχωράει η εκφυλιστική του βλάβη, αν όμως το «ερέθισμα» παραμείνει ή επιπλέον επιταθεί, τότε ο χόνδρος υποκύπτει μεταβολικά και η φθορά του είναι νομοτελειακή και αναπόφευκτη (τρίτο στάδιο).

Σε αυτό το στάδιο τα αυξημένα σε μέγεθος χονδροκύτταρα (που είχαν υπερτραφεί για να παράγουν μεγαλύτερες ποσότητες πρωτεογλυκάνης, στο αρχικό στάδιο) δεν μπορούν πλέον να ρυθμίσουν την ομοιοστασία τους. Τα θρεπτικά συστατικά δεν φθάνουν σε επαρκείς ποσότητες από το αρθρικό υγρό και η απομάκρυνση των μεταβολικών αποβλήτων τους είναι δυσχερής. Τόσο μέσω του αρθρικού υγρού, αλλά και μέσα από παρακείμενα φλεβικά δίκτυα του υποχόνδριου οστού. Προκειμένου να διατηρηθούν όσο το δυνατό περισσότερα «ρωμαλέα», λειτουργικά χονδροκύτταρα εν ζωή, αρκετά από αυτά «θυσιάζονται» με αυτόλυση. Η λύση τους όμως δεν είναι τελικά η πιο σωστή λύση, καθώς απελευθερώνουν τεράστιες ποσότητες πρωτεολυτικών ενζύμων και ελεύθερων ριζών υπεροξειδίου (χρειάζεται για την αυτόλυσή τους), μειώνεται το ph (όξινο περιβάλλον) και αυξάνεται η χημειοταξία φλεγμονωδών κυττάρων που εισέρχονται στο χόνδρο για να «καθαρίσουν» το περιβάλλον. Στο σημείο αυτό ενεργοποιούνται και μηχανισμοί αυτοανοσίας, παρόμοιοι με αυτούς της ΡΑ, με σκοπό επίσης να βοηθήσουν στην απομάκρυνση ενδεχομένως «αντιγονικών» επιτόπων-προϊόντων. Οι μηχανισμοί αυτοί τελικά τείνουν να επιδεινώνουν τη βλάβη με την παραγωγή πλήθους κυτταροκινών.

Με το «θάνατο» πολλών χονδροκυττάρων η σύνθεση της πρωτεογλυκάνης μειώνεται αισθητά, αλλά η αποδόμησή της παραμένει σε υψηλούς ρυθμούς. Κατά συνέπεια η θεμέλεια (βασική) ουσία του χόνδρου ελαττώνεται. Τα κολλαγόνα ινίδια χάνουν τη στήριξή τους και απογυμνωμένα κατακερματίζονται. Η αντικατάσταση του υψηλής διαφοροποίησης κολλαγόνου τύπου ΙΙ από κολλαγόνο τύπου Ι (που περισσότερο εύκολα και χωρίς σπατάλη σημαντικής ενέργειας παράγουν τα εναπομείναντα κύτταρα) είναι το πιο καθοριστικό σημείο: πλέον η βλάβη δεν είναι αναστρέψιμη και ο χόνδρος δεν είναι ποτέ πια ο ίδιος.

Η φάση αυτή, που χαρακτηρίζεται τόσο από έντονα φλεγμονώδη στοιχεία, όσο και από τελική αποδιοργάνωση, έχει και τις αντίστοιχες μεταβολές στην αιμάτωση. Το υποχόνδριο οστό προετοιμάζεται να ανταποκριθεί σε αυξημένες φορτίσεις και ταυτόχρονα αυξημένες μεταβολικές απαιτήσεις. Σε όλη την έκτασή του η αιμάτωση αυξάνεται, όπως και η οστεοβλαστική δραστηριότητα. Στις φορτιζόμενες περιοχές (όπου δηλαδή υπάρχει αντίσταση) το οστό

γίνεται πυκνωτικό. Στις λιγότερο φορτιζόμενες (λιγότερη αντίσταση - κυρίως στα όρια των αρθρικών επιφανειών) δημιουργούνται συνθήκες «υπερπλασίας». Εκεί άρχεται η δημιουργία των οστεοφύτων.

Ο αρθρικός υμένας είναι υπεραιμικός και υπερπλάσσεται, σχηματίζοντας λάχνες, εντός των οποίων συχνά ανευρίσκονται έγκλειστα χόνδρινα τμήματα, είτε από τμήματα που έχουν αποσπαστεί, είτε από «μεταπλασία» άλλων κυττάρων.

3.5.1.3 Τρίτο (τελικό) στάδιο

Στο τελικό στάδιο ολοκληρώνεται η διαδικασία εκφύλισης του χόνδρου. Το υποχόνδριο ιστό καλύπτεται πλέον από μία πολύ λεπτή στιβάδα αδιαφοροποίητου χόνδρινου ιστού, ή ο χόνδρος έχει τελείως εξαφανιστεί. Για να αντιμετωπίσει την έλλειψη του χόνδρου το οστό γίνεται παχύτερο και σκληρυντικό. Σε αυτό συμβάλλουν και δοκιδικά μικροκατάγματα λόγω των αυξημένων δυναμικών φορτίσεων στην επιφάνειά του. Το σπογγώδες υποχόνδριο οστό πυκνώνει τις δοκίδες του, αλλά ταυτόχρονα το δίκτυο των φλεβών στην περιοχή επίσης συμπιέζεται, με αποτέλεσμα να αυξηθεί τοπικά η ενδοοστική πίεση. Η φλεβική στάση, παρεμποδίζει και τη ροή στα αρτηριακά τριχοειδή με αποτέλεσμα τις νεκρώσεις σε περιοχές που υφίστανται μεγαλύτερη ένδεια αγγείωσης. Σε αυτές τις περιοχές δημιουργούνται οι υποχόνδριες κύστεις. Κατά μία θεωρία, η αύξηση αυτής της ενδοοστικής πίεσης στο υποχόνδριο οστό είναι η αιτία του άλγους που εμφανίζουν οι εκφυλισμένες οστεοαρθριτικές διαρθρώσεις σε περίοδο ακινησίας.

Ο αρθρικός υμένας συνεχίζει να φλεγμαίνει και η μεταφλεγμονώδεις αλλιώσεις οδηγούν σε ίνωση. Η ίνωση αυτή σε συνδυασμό με την ασυμμετρία πλέον των αρθρικών επιφανειών και την έλλειψη των λιπαντικών ιδιοτήτων του αρθρικού υγρού, έχουν ως συνέπεια την την σοβαρή μείωση του εύρους κίνησης και τελικά την «καθήλωση» της άρθρωσης.

3.5.2 Βλάβες του αρθρικού χόνδρου [4,88]

Η καταστροφή του αρθρικού χόνδρου οφείλεται περισσότερο στην απώλεια του ενδιάμεσου των χονδοκυττάρων ιστού, δηλαδή της θεμέλιας ουσίας. Η απώλεια είναι αποτέλεσμα, όπως ειπώθηκε προηγουμένως, της αποδιοργάνωσης και εκφύλισης δύο συστατικών που βρίσκονται στη θεμέλια ουσία σε αφθονία και είναι υπεύθυνα για τις βιομηχανικές ιδιότητες του χόνδρου: Του δικτύου των ινιδίων κολλαγόνου και των διαπλεκόμενων και εκπτυσσόμενων συσσωματωμάτων από πρωτεογλυκάνες. Χωρίς να γνωρίζουμε ως σήμερα ποιά διαδικασία συμβαίνει πρώτη -επειδή συνδέονται στενά λειτουργικά μεταξύ τους- η απώλεια μεγάλου ποσοστού αγκρεκάνης και η «χαλάρωση των ινιδίων κολλαγόνου στο δίκτυό τους είναι οι κυρίαρχες βλάβες στα πρώτα στάδια της ΟΑ. Υπάρχει ένας συνεχής φαύλος κύκλος καθώς η απώλεια των πρωτεογλυκανών (και της αγκρεκάνης) οδηγεί στην αποδιοργάνωση της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής των ινιδίων κολλαγόνου και αυτή με τη σειρά της σε περαιτέρω απώλεια πρωτεογλυκανών. Τελικό αποτέλεσμα είναι η αύξηση του ποσοστού του ύδατος στον χόνδρο και η μόνιμη εξοίδηση του, που αλλοιώνει τις βιομηχανικές του ιδιότητες και τον κάνει περισσότερο ευάλωτο σε μηχανική καταπόνηση. Οι εκφυλιστικές διαδικασίες φαίνεται να εκκινούν αρχικά από τις επιφανειακές στοιβάδες του χόνδρου, στις περιοχές πέριξ των χονδροκυττάρων. Αυξημένα επίπεδα των ενζύμων που αποδομούν τα συστατικά της θεμέλιας ουσίας κατά τη διάρκεια της ανακατασκευής του χόνδρου εμφανίζονται σταδιακά και ενισχύονται σε αριθμούς ραγδαία. Σε αυτά τα ένζυμα ανήκουν οι μεταλλοπρωτεϊνάσες της θεμέλιας ουσίας (MMPs) και μέλη των «ενζυμικών οικογενειών» ADAM (a disintegrin and metalloproteinase) και ADAMTS-1 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif).

Ποιά από αυτά τα μέλη των ενζυμικών πρωτεϊνών είναι πιο σημαντικά στις πρώιμες διαδικασίες εκφύλισης, ποιά ενεργοποιούνται αργότερα και πώς αλληλεπιδρούν με τα χονδροκύτταρα, δεν είναι ακόμα γνωστό σε έκταση. Δεδομένα από μελέτες ιστομορφομετρίας και κυτταροπαθολογίας ενισχύουν την άποψη ότι η MMP-13 παίζει τον κυριότερο, αν όχι τον πρωταγωνιστικό, ρόλο στην αποδόμηση των ινιδίων κολλαγόνου ΙΙ και η MMP-2 (γνωστή και ως γελατινάση-Α) στη συνέχεια κινεί τα νήματα για την αποδόμηση και απόσχιση από το δίκτυο των μετουσιωμένων ινιδίων κολλαγόνου (γελατίνες). Για την αποδόμηση της αγκρεκάνης έχουν ενοχοποιηθεί κυρίως οι ADAMTS-4 και -5.

Η ηλικία του χόνδρου φαίνεται ότι επίσης παίζει ρόλο στην ανωτέρω διαδικασία. Το δίκτυο των ινών κολλαγόνου είναι πιο άκαμπτο, λόγω αυξημένων συνδέσεων μεταξύ τους. Αυτό φαίνεται να επέρχεται ως «φυσιολογικό» αποτέλεσμα της χρόνιας μηχανικής «καταπόνησης». Έτσι, το λιγότερο ευένδοτο δίκτυο, με την εφαρμογή των ίδιων μηχανικών δυνάμεων, ή ακόμα μεγαλύτερων, όπως π.χ. σε περίπτωση αυξημένου σωματικού βάρους, είναι ευκολότερο να υποστεί ρωγμές. Αξιοσημείωτο είναι ακόμα, ότι τα μόρια της αγκρεκάνης είναι μικρότερα και με μικρότερες πλάγιες αλυσίδες πολυσακχαριτών, ακόμα και τα νεοσχηματιζόμενα, γεγονός που αλλοιώνει ακόμα περισσότερο τις ιδιότητες της.

Η εναπόθεση κρυστάλλων (χονδρασβέστωση) αρχικά στην επιφάνεια και στη συνέχεια στα εσώτερα τμήματα του χόνδρου επίσης αποτελεί έναν ακόμα τρόπο για την διάσπαση της συνοχής της θεμέλιας ουσίας, αλλά και την προσέλκυση κυτταροκινών για περαιτέρω εκφύλιση των συστατικών του. Το ερώτημα που τίθεται βέβαια στην περίπτωση αυτή είναι ποιό από τα δύο γεγονότα προηγείται: η εναπόθεση κρυστάλλων ή η εκφύλιση του χόνδρου. Πιθανότερη εκδοχή ότι και οι δυο διεργασίες είναι εφικτές ανάλογα με τα προδιαθεσικά αίτια και το μικροπεριβάλλον (μεταβολισμός, μηχανικές φορτίσεις, κ.λπ.).

Το μοναδικό «έμβιο» συστατικό του υαλώδους

χόνδρου είναι τα χονδροκύτταρα, τα οποία αν και αποτελούν μονο το 3% περίπου του συνολικού όγκου του χόνδρου, είναι αποκλειστικά υπεύθυνα για την ομοιοστασία του, όπως αναφέρθηκε νωρίτερα. Πρόκειται για κύτταρα με υψηλή διαφοροποίηση που παράγουν συνεχώς μικρές ποσότητες από τα συστατικά της θεμέλιας ουσίας, ώστε να αντικαθιστούν την απώλεια εκφυλισμένων μορίων αυτής. Στην περίπτωση της ΟΑ, παράγουν ακόμα μεγαλύτερες ποσότητες, αλλά όταν ξεπεραστεί η δυνατότητά τους να αντιρροπούν τις απώλειες, αλλάζουν «φαινότυπο» και δουν και ως προφλεγμονώδη κύτταρα. Αυτή η αλλαγή, σύμφωνα με τις επικρατούσες θεωρίες συμβαίνει με δύο κυρίως τρόπους: την χονδροκυτταρική χονδρόλυση (chondrocytic chondrolysis) και την ενεργοποίηση προφλεγμονώδων μονοπατιών σε συνδυασμό με παραγωγή ριζών οξυγόνου και αζώτου. Στην πρώτη περίπτωση, τα χονδροκύτταρα στον οστεοαρθριτικό χόνδρο ενεργοποιούν και ενισχύουν την παραγωγή και δραστηριότητα των ενζύμων αποδόμησης της θεμέλιας ουσίας, όπως π.χ. οι MMPs, μειώνοντας ταυτόχρονα την αναβολική τους δραστηριότητα. Στην δεύτερη περίπτωση, τα χονδροκύτταρα δρουν ως προφλεγμονώδη κύτταρα, ανεξάρτητα από τη δράση των υπολοίπων φλεγμονωδών κυττάρων. Με την επίδραση μηχανικών φορτίσεων, προϊόντων αποδομής της θεμέλιας ουσίας, αλλά και Toll-like υποδοχέων και «κλασικών» κυτταροκινών, όπως π.χ. η IL-6 και IL-1, ενεργοποιούνται φλεγμονώδη μονοπάτια που τελικά επάγουν καταβολικές αντιδράσεις στα χονδροκύτταρα της ΟΑ. Ως συνέπεια εκδηλώνεται αύξηση των ενζύμων καταστροφής της θεμέλιας ουσίας (MMPs, ADAMS, ADAMTS) και ταυτόχρονα παρεμποδίζεται η παραγωγή πρωτεογλυκανών (π.χ. αγκρεκάνης) και κολλαγόνου τύπου ΙΙ. Πιο συγκεκριμένα η IL-1 επηρεάζει την έκφραση των γονιδίων για την επαγωγή ενζυμικών προϊόντων μέσα από διακυτταρικά μονοπάτια που αφορούν τις MAP κινάσες και τον παράγοντα NFκβ, όπως περίπου συμβαίνει στις φλεγμονώδεις αρθρίτιδες.

Τα χονδροκύτταρα μπορούν και επιβιώνουν, μέσα στον ανάγγειο χόνδρο, σε συνθήκες χαμηλής οξυγόνωσης, οι οποίες γίνονται πολύ πιο «αντίξοες» από την επιφάνεια προς τα εσώτερα στρώματα του χόνδρου. Στην «προσπάθεια» τους συνεισφέρει τα μέγιστα ο μεταγραφικός παράγοντας HIF-1a (hypoxia inducible factor 1a) που επηρεάζει την παραγωγή ενέργειας, ρυθμίζει την σύνθεση των συστατικών της θεμέλιας ουσίας και τον κυτταρικό θάνατο-απόπτωση. Διαταραχή στην σύνθεση, λειτουργία ή ποσότητα του οδηγεί σε τέτοιο οξειδωτικό stress το χονδροκύτταρο που δεν μπορεί να ανταπεξέλθει. Παραπροϊόντα των οξειδωτικών διαδικασιών στον οστεοαρθριτικό χόνδρο, οδηγούν στην εμφάνιση ριζών του οξυγόνου και του αζώτου, που με τη σειρά τους προκαλλούν περαιτέρω βλάβες άμεσα σε συστατικά της θεμέλιας ουσίας ή έμμεσα με την επαγωγή ενζύμων που την καταστρέφουν. Επιπλέον, οι ρίζες αυτές μπορούν να επιδρούν πάνω στο dna των χονδροκυττάρων και το αλλοιώνουν, δημιουργώντας «μεταλλαγμένα», παθολογικά, μη αποτελεσματικά χονδροκύτταρα, ή να εκτρέπουν τις λειτουργίες τους, όπως την παραγωγή των απαραίτητων ποσοτήτων συστατικών θεμέλιας ουσίας.

3.5.3 Βλάβες στον αρθρικό υμένα [4]

Η συμμετοχή του αρθρικού υμένα στην ΟΑ είναι ένα ερώτημα που δεν έχει απαντηθεί. Ο πόνος και η πρώιμη δυσκαμψία, πριν δηλαδή η άρθρωση υποστεί σοβαρές βλάβες, αποδεικνύει ότι ο αρθρικός υμένας προσβάλλεται σε κάποιο βαθμό. Επιπλέον, στα τελικά στάδια μέρος του υμένα και του θυλάκου της άρθρωσης συρρικνώνεται στα πλαίσια εκτεταμένης ίνωσης. Σε αντίθεση με την περίπτωση της ΡΑ, η φλεγμονώδεις διεργασίες στον οστεοαρθριτικό (αρθρικό) υμένα πιστεύεται ότι είναι δευτεροπαθείς και οφείλονται στην αρχική διάσπαση του χόνδρου και την αλλαγή σύστασης του αρθρικού υγρού. Καθώς λοιπόν, ο χόνδρος διασπάται, μικρά σωματίδια εξέρχονται στην αρθρική κοιλότητα και μερικές φορές στον ίδιο τον αρθρικό υμένα. Με τη σειρά του ο αρθρικός υμένας προσπαθώντας να διατηρήσει την ομοιοστασία του μικροπεριβάλλοντος της άρθρωσης, προσελκύει φλεγμονώδη κύτταρα και μεταβάλλει την αιμάτωση του με σκοπό την απομόνωση των «βλαπτικών» παραγόντων και την απορροή των αποβλήτων μέσω αυξημένης κυκλοφορίας. Η φλεγμονή αυτή δεν είναι τόσο ισχυρή ώστε να προκαλέσει αύξηση των αντίστοιχων πρωτεϊνών οξείας φάσης. Για το λόγο αυτό η CRP δεν είναι αυξημένη εκτός ελαχίστων περιπτώσεων.

Παρά το γεγονός ότι η φλεγμονώδης ανοσιακή απάντηση είναι απούσα στον οστεοαρθριτικό υμένα, η υπερπλασία και ενεργοποίηση των υμενοκυττάρων σε αρκετές περιπτώσεις, αν όχι σε όλες, φαίνεται ότι μπορεί να δημιουργεί προβλήματα στην ομοιοστασία της άρθρωσης, ιδιαίτερα του αρθρικού χόνδρου. Τα υμενοκύτταρα μπορούν να παράγουν ενζυμικές πρωτεΐνες που δρουν καταβολικά στη θεμέλια ουσία του χόνδρου, όπως π.χ. οι MMPs. Επιπλέον, έχουν την δυνατότητα να εκκρίνουν και τροφικούς παράγοντες και κυτταροκίνες, π.χ. IL-1 και TNFa. Τέλος, μπορούν σε κάποιες περιπτώσεις να τροποποιήσουν μονοπάτια σηματοδότησης στα χονδροκύτταρα που επάγουν την καταβολική δραστηριότητα ή το μεταβολικό stress, π.χ. μέσω της επαγωγής ριζών οξυγόνου ή αζώτου.

3.5.4 Βλάβες στο υποχόνδριο οστό [2]

Στην προσπάθεια να εξηγηθεί η παθοφυσιολογία της ΟΑ, λαμβάνει χώρα πολύπλευρη ερευνητική δραστηριότητα, με σκοπό να δωθεί απάντηση στο ερώτημα αν το υποχόνδριο οστό έχει πρωταγωνιστικό ρόλο στην διαταραχή του χόνδρου, ή αν η αλλοίωση της δομής του είναι αποτέλεσμα της διάσπασης του χόνδρου. Αν και η δεύτερη θεωρία έχει περισσότερους θιασώτες, φαίνεται ότι αναλόγως της περίπτωσης, άλλοτε συμβαίνει το ένα και άλλοτε το άλλο, ή ακόμα μπορούν ταυτόχρονα να συνυ-

πάρχουν και τα δύο. Αυτό είναι κατανοητό σε αρκετές περιπτώσεις δευτεροπαθούς οστεοαρθρίτιδας, αλλά το πιθανότερο είναι ότι ισχύει και στις ιδιοπαθείς μορφές. Στην εγκατεστημένη ΟΑ (τελικά στάδια) η «πάχυνση» του υποχόνδριου οστού οφείλεται σε εκτεταμένη διαταραχή στην αρχιτεκτονική του. Σε ακτινογραφίες αποτυπώνεται ως τοπική «σκλήρυνση» του οστού. Η διαταραχή της αρχιτεκτονικής του υποχόνδριου οστού, όπως αναφέρθηκε, οφείλεται σε μια διαδικασία ανακατασκευής του οστού τοπικά ώστε να μπορέσει να ανταποκριθεί στις αυξημένες μηχανικές φορτίσεις που επιδέχεται λόγω της απώλειας του υπερκείμενου χόνδρου. Το δοκιδώδες οστό προσαρμόζεται στις νέες εμβιομηχανικές συνθήκες με αύξηση του όγκου του (περίπου 15-20%). Αυτό το καταφέρνει, όπως αναδεικνύεται από μελέτες ιστομορφομετρίας, όχι με υπερτροφία των οστικών δοκίδων, αλλά με αύξηση του αριθμού και την μείωσης των αποστάσεων μεταξύ τους. Έτσι, το νέο οστό είναι τοπικά λιγότερο επιμεταλλωμένο, παρά την φαινομενική αύξηση του συνολικού όγκου, χάνοντας κάποιες από τις μηχανικές του ιδιότητες.

Οι υποχόνδριες κύστεις συνήθως παρουσιάζονται εκεί όπου ο υπερκείμενος χόνδρος έχει ολοκληρωτικά χαθεί. Η υφή και σύστασή τους ποικίλλει. Μερικές περιέχουν μυξωματώδες υλικό, ενώ άλλες παρουσιάζουν ενεργά μεσεγχυματικά κύτταρα σε «φάση επιδιόρθωσης» υπό ινώδη ή ινοχόνδρινη διαφοροποίηση-μεταπλασία. Οι κύστεις δεν περιέχουν οστικό ιστό («διαφανείς» στο ακτινολογικό φιλμ, αλλά στην περιφέρειά τους παρουσιάζουν οστικό remodeling και ίσως νεοσχηματιζόμενο οστίτη ιστό.

Ο μυελός των οστών παρουσιάζει και αυτός τοπική βλάβη, με επικρατώντα νεκρωτικά στοιχεία και πέριξ αυτών, ίνωση και οστική ανακατασκευή. Αυτές οι βλάβες απεικονίζονται στον μαγνητικό τομογράφο ως υπέρπυκνες περιοχές στις Τ2 ακολουθίες. Μερικές από αυτές τις περιοχές μπορούν να δώσουν τη θέση τους τελικά σε οστικές κύστεις, που δεν ξεχωρίζουν τελικά από τις απλές υποχόνδριες κύστεις στο ακτινολογικό φιλμ. Οι βλάβες του μυελού των οστών πιθανό είναι ότι αποτελούν και εστίες άλγους στους ασθενείς με ΟΑ, λόγω της υφής τους.

3.6 Ο Ρόλος του Dkk-1 στην παθοφυσιολογία της ΟΑ

3.6.1 Πειραματικά (ζωικά) μοντέλα [2]

Η ΟΑ είναι μια πάθηση στην οποία η παθοφυσιολογία δεν έχει πλήρως εξηγηθεί. Επιπροσθέτως, οι θεραπευτικές επιλογές που υφίστανται επί του παρόντος φαίνεται να έχουν από μέτρια ως πενιχρά αποτελέσματα, ιδιαίτερα όσον αφορά τη χρονιότητα, αλλά και τη σοβαρότητα του νοσήματος, όταν γίνεται η διάγνωση. Με σκοπό την ανακάλυψη της απαρχής της νοσογόνου διαδικασίας, ώστε να υπάρχει η δυνατότητα έγκαιρης παρέμβασης, οι ερευνητές χρησιμοποιούν διάφορα πειραματικά ζωικά μοντέλα, στα οποία οι παρεμβάσεις είναι ευκολότερες και τα αποτελέσματά τους μπορούν να γίνουν εμφανή σε μικρότερο χρονικό διάστημα. Τα ζωικά μοντέλα που χρησιμοποιούνται μπορούν να διακριθούν σε τρείς μεγάλες κατηγορίες, αναλόγως του μεγέθους του ζώου που αφορούν.

Από τα ζωικά μοντέλα των μεγάλων ζώων, τα περισσότερο διαδεδομένα είναι σκυλιά με τραυματική διατομή του πρόσθιου χιαστού συνδέσμου και πρόβατα με μερική ή ολική μηνισκεκτομή. Και οι δύο παρεμβάσεις γίνονται χειρουργικά, προκειμένου να διαμορφωθούν συνθήκες δημιουργίας οστεοαρθρίτιδας σε ένα ή και περισσότερα άκρα του ζώου. Αυτά τα μοντέλα προσφέρουν την δυνατότητα να εξαχθούν σημαντικά συμπεράσματα για τους παράγοντες που έχουν βρεθεί ότι ενοχοποιούνται για την εμφάνιση και εξέλιξη οστεοαρθριτικών αλλοιώσεων, όπως π.χ. το αυξημένο σωματικό βάρος, λόγω της σωματομετρικής ομοιότητας με τον άνθρωπο. Επίσης, είναι ευκολότερη η διενέργεια διαδικασιών, επεμβατικών και μη, όπως ο ακτινολογικός έλεγχος ή η αρθροκέντηση, που ακολουθούν την καθημερινή ιατρική πρακτική στον άνθρωπο. Βιοψίες αρθρικού χόνδρου με καλή στερεοσκοπική ανάλυση, τόσο μακροσκοπικά, όσο και μικροσκοπικά είναι, επίσης, διαθέσιμες και σε αφθονία υλικού. Τα μοντέλα αυτής της κατηγορίας χρησιμοποιούνται σε μεγάλη κλίμακα σε προκλινικές μελέτες φαρμακευτικών παραγόντων, καθώς οι επιδράσεις, οι ανεπιθύμητες ενέργειες και η φαρμακοκινητική πλησιάζουν σε μεγάλο βαθμό τις ανθρώπινες “διαστάσεις”. Από την άλλη πλευρά, δεν μπορούν να γίνουν μελέτες με πολλά πειραματόζωα, λόγω μεγέθους και διάρκειας γενειάς και το κυριότερο μειονέκτημα είναι ότι πρόκειται για μοντέλα β’παθούς ουσιαστικά ΟΑ, μετά από αλλαγή στη μηχανική της άρθρωσης.

Τα ζωικά μοντέλα μέσου μεγέθους έχουν ως κύριο αντιπρόσωπο το κουνέλι. Υπάρχουν πολλές παραλλαγές επαγωγής οστεοαρθριτικού τύπου βλάβης, αλλά και στην περίπτωση αυτή πρόκειται πάλι για αλλαγή στη μηχανική της άρθρωσης, προκαλούμενη με χειρουργικό τρόπο. Χρησιμοποιούνται επίσης, σε προκλινικές μελέτες, όπως και τα ζωικά μοντέλα μεγάλου μεγέθους. Συχνά αναφέρονται περιπτώσεις που θεραπευτικός παράγοντας με καλή αποτελεσματικότητα σε κουνέλια, έχει τελικώς απογοητευτικά αποτελέσματα στον άνθρωπο. Δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως γιατί συμβαίνει αυτό. Πολύ πιθανό να οφείλεται στο μέγεθος και αναλόγως στη χρησιμοποιούμενη δοσολογία, ή σε κάποιους άλλους παράγοντες που έχουν σχέση με το μεταβολισμό. Λόγω μεγέθους, διάρκειας γενειάς και καλής επαναληψιμότητας των μελετών, το κουνέλι συνεχίζει να αποτελεί μία από τις επιλογές για μελέτες ΟΑ.

Ο ποντικός, ο αρουραίος και το ινδικό χοιρίδιο είναι τα πιο ευρέως διαδεδομένα μοντέλα μικρών ζώων που χρησιμοποιούνται από τους ερευνητές στην μελέτη της ΟΑ. Αποτελούν την πρώτη επιλογή για μελέτη της παθοφυσιολογίας. Αφενός, είναι μικρά, έχουν μικρή διάρκεια γενειάς χρονικά, άρα

μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε μεγάλους σχετικά αριθμούς. Αφετέρου, οι ερευνητές μπορούν να επάγουν ΟΑ χαρακτηριστικά σε αυτά τα μοντέλα, μέσω χημικών ή γενετικών μεθόδων, γεγονός που προσομοιάζει περισσότερο με την «ιδιοπαθή» μορφή της ΟΑ. Χρησιμοποιούνται κυρίως στην αποσαφήνιση της συμμετοχής συγκεκριμένων «μονοπατιών» ή μορίων στην παθογένεση της ΟΑ, παραβλέποντας όμως την πολυπλοκότητα των πολλαπλών παραγόντων και την αλληλεπίδραση αυτών μεταξύ τους. Βεβαίως, το γεγονός αυτό τα καθιστά ιδανικά για την μελέτη φαρμακευτικών παρεμβάσεων με συγκεκριμένες ουσίες καθώς μελετάται σε ευρεία κλίμακα και ταχεία ανταπόκριση η επίδραση των μορίων αυτών σε συγκεκριμένες διεργασίες που πιστεύεται ότι συμβαίνουν κατά την εξέλλιξη της ΟΑ.

Στην περίπτωση του Dkk-1, αλλά και του δρόμου Wnt, τα ζωικά μοντέλα που έχουν βρεί ευρεία χρήση είναι τα μικρού μεγέθους ζώα, καθώς πληρούν τα χαρακτηριστικά για την μελέτη συγκεκριμένης οδού-μονοπατιού στην παθοφυσιολογία της ΟΑ [34].

Βεβαίως, ο Dkk-1, όπως και άλλα μέλη του Wnt μονοπατιού, έχουν μελετηθεί και σε ορό ή αρθρικό υγρό (σπανιότερα σε βιοψίες) [89,90] ασθενών πασχόντων από ΟΑ, με την προσπάθεια συσχέτισης του με την ακτινολογική βλάβη να κατέχει πρωτεύουσα θέση στις σύγχρονες μελέτες παθοφυσιολογίας της ΟΑ.

3.6.2 Dkk-1 και εκφύλιση του υαλώδους χόνδρου

Μελέτες σχετικά με την συμμετοχή του μονοπατιού Wnt και των ανταγωνιστών του στην αποδόμηση του χόνδρου στην ΟΑ έχουν γίνει αρκετές τα τελευταία 5 έτη, καθώς ολοένα και αυξανόμενο ενδιαφέρον εμφάνιζε η συμμετοχή του μονοπατιού στον οστικό μεταβολισμό και την εμβρυολογία του χόνδρου. Από τις μελέτες αυτές άλλες αφορούν πειραματικά ζωικά μοντέλα που αναφέρθηκαν ανωτέρω, άλλες μελέτες σε ανθρώπους που είχαν εκδηλώσει τη νόσο και είχαν βρεθεί ήδη στο στάδιο της αναπόφευκτης χειρουργικής αντιμετώπισης ή ακόμα και μελέτες από καταγραφές περιστατικών και ακτινολογική παρακολούθηση τους επί μερικά έτη. Δυστυχώς δεν υπάρχουν μελέτες που να χρησιμοποιούν την ίδια μεθοδολογία και να ακολουθούν τις ίδιες διαδικασίες συλλογής πληροφοριών, ώστε να έχουμε αξιόπιστα δεδομένα για τη συμμετοχή του μορίου στην αποδόμηση του χόνδρου.

Αρκετές μελέτες σε πειραματικά ζωικά μοντέλα φαίνεται να υποστηρίζουν ότι ο Dkk-1 είναι μόριο που συμμετέχει ενεργά στην αποδόμηση του χόνδρου, αλλά και την εξασθένηση του υποχόνδριου οστού, τόσο σε μηχανιστικά μοντέλα, όσο και σε μοντέλα ΟΑ με γενετικό-ανοσολογικό υπόβαθρο. Οι Weng και συν. [31] δημοσίευσαν το 2010 τα αποτελέσματα μίας τέτοιας μελέτης, στην οποία είχαν εκτενώς παρατηρήσει την επίδραση του Dkk-1 πάνω στις οστεοαρθριτικές βλάβες ποντικών. Στη μελέτη αυτή οι ερευνητές έλαβαν υπόψη τους πολλές παραμέτρους, ενώ διενέργησαν μετρήσεις που αφορούσαν ακτινολογική επιδείνωση, μόρια αποδόμησης οστού και χόνδρου, φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, οστική πυκνότητα και ιστομορφομετρία. Επίσης, χρησιμοποίησαν και τον αποκλεισμό της λειτουργίας του Dkk-1, είτε εξ αρχής, είτε μέσω παρεμπόδισης της μεταγραφής του γονιδίου (antisense oligonucleotide), ώστε να μελετήσουν σε όλες τις περιπτώσεις, την επίδρασή του στον αρθρικό χόνδρο και το υποχόνδριο οστούν στην ΟΑ. Τα αποτελέσματα που εξήχθησαν έδειξαν, σύμφωνα με τους ερευνητές, ότι ο Dkk-1 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ΟΑ. Ο ρόλος του είναι υπέρ της εκφύλισης του υαλώδους χόνδρου και της διαταραχής της δομής του υποχόνδριου οστού, ενώ η παρεμπόδιση της λειτουργίας του βελτιώνει τις ιδιότητες του υποχόνδριου οστού, αλλά επιπλέον μειώνει τον ρυθμό και τη σοβαρότητα της εξέλιξης καταστροφής του χόνδρου, γεγονός που αποτυπώνεται, τόσο στην επιβράδυνση των ακτινολογικών βλαβών, όσο και στη μείωση των μορίων καταβολισμού.

Οι ίδιοι ερευνητές σε ακόμα μία προγενέστερη μελέτη τους [30], που συμπεριέλαβε 9 ασθενείς που θα υποβάλλονταν σε ολική αρθοπλαστική γόνατος, υποστηρίζουν ότι και στην ΟΑ, όπως π.χ. συμβαίνει στην ΡΑ, η βλάβη στον αρθρικό χόνδρο μέσω του Dkk-1, έχει ως αρχικό υποκινητή την τοπική φλεγμονή και τους μεσολαβητές της.

Αργότερα, το 2012, η ίδια ομάδα ερευνητών επανήλθε για να πιστοποιήσει με νέα μελέτη σε ανθρώπινο υλικό, την διαβρωτική επίδραση του Dkk-1 στην ΟΑ γόνατος [91]. Αυτή η μελέτη των Weng και συν. ανέδειξε εκ νέου το μόριο του Dkk-1 ως κεντρικό μεσολαβητή της διάσπασης και αποδόμησης του χόνδρου στην ΟΑ με ακόμα έναν επιπλέον μηχανισμό, αυτόν της επαγωγής της αγγειογένεσης στον αρθρικό υμένα.

Το ίδιο χρονικό διάστημα διεξήχθη η μελέτη από τον Honsawek και συν. [92], επίσης σε ανθρώπους, με μέτρηση των επιπέδων του Dkk-1 στον ορό και το αρθρικό υγρό 35 ασθενών με ΟΑ γόνατος, σε άμεση σύγκριση με 15 υγιείς μάρτυρες. Η μελέτη κατέδειξε την παρουσία χαμηλότερων επιπέδων Dkk-1-σε ορό και πλάσμα-των ασθενών με ΟΑ, σε σχέση με τους υγιείς. Επίσης, τα επίπεδα Dkk-1 πλάσματος ήταν πάντοτε υψηλότερα από αυτά στο αρθρικό υγρό, ενώ και στα δύο υπήρξε αρνητική συσχέτιση με την σοβαρότητα της ακτινολογικής βλάβης, γεγονός που έρχεται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα των μελετών του Weng. Το 2013, οι Leijten και συν.[90] από το πανεπιστήμιο του Leiden, δημοσίευσαν τα αποτελέσματα της δικής τους μελέτης που επιβεβαιώνει τις παρατηρήσεις του Honsawek, όσον αφορά στα χαμηλότερα επίπεδα του Dkk-1 στον οστεοαρθριτικό χόνδρο, σε σχέση μάλιστα με μακροσκοπικά «φυσιολογικό» τμήμα χόνδρου από το ίδιο πάσχον γόνατο.

Ο Hwanhee Oh και συν. [93] δουλεύοντας πάνω σε ποντικούς με μηχανιστικό μοντέλο ΟΑ γόνατος, επίσης οδηγήθηκε στο συμπέρασμα της «προστα-

τευτικής» δράσης του Dkk-1 στον χόνδρο, και μάλιστα μέσω της μείωσης των καταβολικών για τον αρθρικό χόνδρο παραγόντων, όπως οι MMP-13.

Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγει και η μελέτη της Lane και συν. [94], αλλά αυτή τη φορά για την οστεοαρθρίτιδα του ισχίου σε ηλικιωμένες γυναίκες καυκάσιας καταγωγής, όπου τα υψηλότερα επίπεδα Dkk-1 στον ορό του αίματος, σχετίζονταν με ελαττωμένο ρυθμό ακτινολογικής επιδείνωσης της ΟΑ.

3.6.3 Dkk-1 και οστικό remodeling

Καθώς η βλάβες στον χόνδρο και το υποχόνδριο οστό εξελίσσονται στην προσεβλημένη από οστεοαρθρίτιδα άρθρωση, το οστικό remodeling βρίσκεται σε πλήρη εξέλιξη. Ιδιαιτέρως σε ηλικιωμένους ασθενείς, όπου η συχνότητα των οστεοαρθριτικών βλαβών βαίνει γεωμετρικά αυξανόμενη, το θέμα της οστικής ανακατασκευής τίθεται περισσότερο στο επίκεντρο, αφού το ίδιο χρονικό διάστημα μία άλλη πάθηση, η οστεοπόρωση, κάνει επίσης περισσότερο έκδηλη την εμφάνισή της.

Προσπαθώντας να συγκρίνουν τι ακριβώς συμβαίνει στις δύο παθήσεις, οι Corrado και συν. [95] μελέτησαν μέσω υλικού βιοψίας τη «βάση» της οστικής ανακατασκευής στον ανθρώπινο οστό: τον οστεοβλάστη. Καλλιεργώντας κύτταρα (οστεοβλάστες) από ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε χειρουργική αποκατάσταση βλαβών στο ισχίο και κατατάσσοντας τους σε τρείς διαφορετικές ισοπληθείς ομάδες «φυσιολογικών», «οστεοπορωτικών» και «οστεοαρθριτικών» οστεοβλαστών, μπόρεσαν να αναδείξουν, αναμενόμενα, αλλά πολύ χρήσιμα συμπεράσματα ως αποδείξεις για τις διεργασίες του οστικού remodeling. Το δίπολο RANKL/OPG είχε αυξανόμενη ροπή προς την κατεύθυνση του RANKL στους οστεοβλάστες από οστεοπορωτικό οστό, ενώ η OPG επικρατούσε σταθερά στο υλικό από οστεοαρθριτικές βλάβες. Στο «φυσιολογικό» οστό υπήρχε σχετική ισορροπία. Προσθήκη Βιταμίνης-D3 στις καλλιέργειες όλων των κυττάρων οδήγησε σε αυξημένο ratio RANKL/OPG και μείωσε την έκφραση του Dkk-1 σε όλους τους κυτταρικούς πληθυσμούς, χωρίς παρόλ' αυτά να επηρεάσει τα επίπεδα της β-κατενίνης. Η παραγωγή της οστεοκαλσίνης και της αλκαλικής φωσφατάσης, όπως και ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός αυξήθηκαν στους «οστεοαρθριτικούς» οστεοβλάστες και μειώθηκαν στους «οστεοπορωτικούς». Οι συγγραφείς παρουσίασαν ως εύλογο συμπέρασμα ότι στην οστεοαρθρίτιδα υπάρχει μείωση της οστικής ανακατασκευής, με αυξημένη οστεοβλαστική δραστηριότητα, ενώ αυξημένη οστική ανακατασκευή, με κυρίαρχη την απορρόφηση και ταυτόχρονη μείωση της μεταβολικής δραστηριότητας των οστεοβλαστών κυριαρχεί στην περίπτωση της οστεοπόρωσης. Οι Power και συν. [96] οδηγήθηκαν σε παρόμοια συμπεράσματα, χρησιμοποιώντας τα επίπεδα σκληροστίνης. Γεγονός, πάντως είναι ότι το μονοπάτι του Wnt και οι αναστολείς του (Dkk-1, σκληροστίνη) παίζουν ρόλο και στις δύο διεργασίες.

3.6.4 Dkk-1 και δημιουργία οστεοφύτων

Ο Diarra και συν. [32] κατέδειξαν στη μελέτη τους με τον πιο γλαφυρό τρόπο την συμμετοχή του Wnt στην υπερτροφική αύξηση του οστίτη ιστού στις αρθρώσεις, με την αναβολική αυτή διαδικασία να αναστέλλεται σταθερά από την παρουσία του Dkk-1, άσχετα με την παρουσία ή όχι μορίων που ενεργοποιούν τη φλεγμονώδη διαδικασία (TNFa). Όμως, ο Im GI και συν. [33] σε δύο διαφορετικές μελέτες ανέδειξαν την σημασία των ανταγωνιστών του Wnt, Dkk-1 και Fzd, στην διαδικασία της χονδρογένεσης. Η ωρίμανση των προγονικών άωρων πολυδύναμων μεσεγχυματικών κυττάρων σε χονδροκύτταρα είναι διαδικασία που προωθείται μεταξύ άλλων από τους ανταγωνιστές του Wnt και «παρεμποδίζεται» από την ενεργοποίηση του, μέσω της β-κατενίνης κυρίως. Από της στιγμή όμως που θα ωριμάσει το χονδροκύτταρο, περαιτέρω η β-κατενίνη προωθεί την υπερτροφία του, ενώ οι ανταγωνιστές του μονοπατιού Wnt, αρά και ο Dkk-1, δρούν ανασταλτικά. Στην οστεοαρθρίτιδα, μια διαδικασία με όχι διακριτά στάδια, που εξελίσσεται με αργούς ρυθμούς και επηρεάζεται από αρκετούς αστάθμητους παράγοντες, που αφορούν τόσο το γενετικό υπόβαθρο, όσο και το περιβάλλον, είναι δύσκολο να απομονωθεί η διαδικασία οστικού remodeling, από αυτή της χονδρογένεσης σε τοπικό επίπεδο και φυσικά στο μικροπεριβάλλον της άρθρωσης.

Αυτό που φαίνεται να επικρατεί είναι ότι τα οστεόφυτα, είναι μέρος της διαδικασίας ανασυγκρότησης του τοπικού διαβρωμένου χόνδρινου σκελετού, άρα η παρεμπόδιση της ενεργοποίησης του μονοπατιού Wnt, θα μπορούσε να δράσει ανασταλτικά στην δημιουργία τους. Το αν αυτό θα επιδεινώσει την περαιτέρω οστεοαρθριτική βλάβη στην προσεβλημένη άρθρωση είναι δύσκολο να ειπωθεί με βεβαιότητα.

Συμπεράσματα - Συζήτηση

Έχουν περάσει αρκετά χρόνια από τότε που ο «σύγχρονος» επιστήμονας άνθρωπος αναζητούσε την «αλήθεια των πραγμάτων» με τις παρατηρήσεις του. Το δόγμα της Αναγέννησης «Η Επιστήμη και η Γνώση πάνω από όλα» έδωσε τη θέση του στο δόγμα του Διαφωτισμού «Η Επιστήμη για τον άνθρωπο». Το σημερινό δόγμα των επιστημών και ακόμα περισσότερο των «Βιολογικών» επιστημών, ανάμεσα στις οποίες συγκαταλέγεται πολύ υψηλά και η Ιατρική, είναι «Η Επιστήμη στην καθημερινή εφαρμογή… και σύντομα».

Μετά τη μελέτη των παθοφυσιολογικών μηχανισμών η Ιατρική προσπαθεί να χειραγωγήσει προς όφελός της τη γνώση, με σκοπό άλλοτε την πρόληψη, άλλοτε την θεραπεία και όταν δεν είναι αυτό εφικτό, να καθορίσει προγνωστικούς παράγοντες των νοσημάτων.

Στην περίπτωση του Wnt μονοπατιού, και πιο συγκεκριμένα του Dkk-1, η γνώση που έχει κατακτηθεί την τελευταία 10ετία έχει φτάσει σε τέτοιο επίπεδο

που πλέον αναφερόμαστε σε ορισμένες περιπτώσεις σε νέα (θεραπευτικά) φαρμακευτικά προϊόντα, τόσο σε νεοπλασίες (Πολλαπλό Μυέλωμα), όσο και στον οστικό μεταβολισμό (Οστεοπόρωση).

Τι συμβαίνει, όμως, τελικά στην περίπτωση των Ρευματικών νοσημάτων και ειδικά στην άρθρωση; Στη συνέχεια θα επιχειρήσουμε μια όσο το δυνατό πιο περιεκτική συζήτηση για τις πιθανές εφαρμογές του Dkk-1 ως θεραπευτικό στόχο ή εναλλακτικά ως βιοδείκτη.

1. Είναι ο Dickkopf-1 αξιόπιστος βιοδείκτης;

Για να χαρακτηριστεί ένας βιοδείκτης ως αξιόπιστος και να είναι χρήσιμος, πρέπει να συγκεντρώνει ορισμένα χαρακτηριστικά. Αρχικά να είναι εύκολα μετρήσιμος σε βιολογικά υγρά, με τον ορό (πλάσμα) του αίματος να έχει τον πρώτο λόγο και τα υπόλοιπα βιολογικά υγρά να έπονται. Να υπάρχουν αξιόπιστες αναφορές για τις «φυσιολογικές» και «παθολογικές» τιμές, με καλή ακρίβεια και επαναληψιμότητα. Και, φυσικά, να υπάρχουν μελέτες σε ικανό αριθμό «πληθυσμών-ασθενών» που να συσχετίζουν το βιοδείκτη με συγκεκριμένη εκδήλωση, χαρακτηριστικό ή πρόγνωση ενός νοσήματος.

Φαίνεται ότι σε γενικές γραμμές ο Dkk-1 δεν συγκεντρώνει αρκετά από αυτά τα χαρακτηριστικά, ώστε να μπορεί να χαρακτηριστεί επί του παρόντος ένας χρήσιμος βιοδείκτης στην καθημερινή κλινική πράξη, παρά μόνο σε ερευνητικό επίπεδο. Παρακάτω θα αναλύσουμε σύντομα τους λόγους για τους οποίους συμβαίνει αυτό στις επιμέρους παθήσεις.

1.1 Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Οι Diarra και συν. [32] στην μελέτη τους για τη φλεγμονώδη αρθρίτιδα σε πειραματόζωα και τη σχέση TNFa και Dkk-1 σε συνάρτηση με τις βλάβες στην άρθρωση, κατέδειξαν ότι τα υψηλά επίπεδα του Dkk-1 σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση διαβρώσεων. Μελέτες σε ανθρώπους επιβεβαίωσαν την παρατήρηση αυτή, μετρώντας το μόριο του Dkk-1 ή την έκφραση του γονιδίου του, τόσο στον ορό, όσο και στο αρθρικό υγρό [38,97].

Τα αυξημένα επίπεδα του Dkk-1 σχετίστηκαν περισσότερο με την βλάβη στην επιφάνεια της άρθρωσης, αλλά ήταν ανεξάρτητα με τα επίπεδα της φλεγμονής. Η επιβάρυνση στην ακτινολογική απεικόνιση και η συσχέτιση με την παρουσία του Dkk-1 ήταν σαφής, κάτι σχετικά αναμενόμενο, καθώς πρόκειται για αναστολέα του μονοπατιού Wnt που είναι κατά βάση αναβολικό στον οστίτη ιστό. Θα μπορούσε να εξαχθεί σε αυτό το σημείο, το συμπέρασμα ότι πρόκειται για έναν εξαιρετικό προγνωστικό «δείκτη» της αρθρικής βλάβης στην Ρευματοειδή αρθρίτιδα, ειδικά σε σχέση με την ακτινολογική απεικόνιση (ακτινογραφίες).

Όμως, πρέπει να λάβουμε υπόψη αρκετούς παράγοντες, οι οποίοι αποτρέπουν την «ορθή» αξιοποίηση του μορίου Dkk-1 σε αυτή την κατεύθυνση.

Σε καμία από τις μελέτες που έγιναν σε πειραματόζωα ή ανθρώπους δεν υπήρξε ταύτιση σχετικά με τα επίπεδα του Dkk-1, είτε στον ορό του αίματος, είτε στο αρθρικό υγρό, τα οποία θεωρούνται η ανώτατη «φυσιολογική» τιμή. Σε όλες τις περιπτώσεις οι ερμηνείες των αποτελεσμάτων στηρίχθηκαν σε σύγκριση μέσων όρων των τιμών μεταξύ «πασχόντων» και «υγιών» μαρτύρων, ή ακόμα και μεταξύ διαφορετικών παθήσεων, όπως π.χ. η Ρευματοειδής και η Ψωριασική αρθρίτιδα. Άρα, τα «φυσιολογικά» επίπεδα του Dkk-1 είναι επί του παρόντος απροσδιόριστα, τουλάχιστον πριν μετρηθούν σε μεγάλο αριθμό «υγιών» μαρτύρων.

Η μέθοδος μέτρησης του Dkk-1 ήταν διαφορετική σε πολλές από τις μελέτες που διενεργήθηκαν. Η μέθοδος ELISA, απλή ή «λειτουργική» (functional), η ποσοτική έκφραση του γονιδίου μέσω mRNA, ο έμμεσος ανοσοφθορισμός ήταν οι κυριότερες μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν, αλλά ακόμα και σε αυτές τις περιπτώσεις τα ερευνητικά αντιδραστήρια δεν συμφωνούσαν πλήρως στην μεθοδολογία. Ως επακόλουθο, δεν μπορούν να συγκριθούν άμεσα τα αποτελέσματά τους, αλλά ούτε και να ενοποιηθούν σε «συγκεντρωτικά» reviews, προκειμένου να υπάρξουν πιο γενικευμένες διατυπώσεις που θα οδηγούσαν σε ασφαλέστερα συμπεράσματα.

Τέλος, πολύ σημαντικό είναι ότι η συμπεριφορά του μορίου του Dkk-1 επηρεάζεται σαφώς και από άλλους παράγοντες όπως η συνυπάρχουσα οστεοπόρωση, η χορήγηση κορτικοστεροειδών [98] (ενδαρθρικά) [99], η χορήγηση βιολογικών παραγόντων που τροποποιούν τα επίπεδα του TNFa. Ταυτόχρονα δεν έχει αποσαφηνιστεί η σχέση του μορίου με άλλες σημαντικές κυτταροκίνες που συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της ΡΑ, όπως π.χ. η IL-17. Με αυτά τα δεδομένα, γίνεται αντιληπτό ότι η μέτρηση των επιπέδων του καθίσταται δυσχερής, ιδιαίτερα στη συστηματική κυκλοφορία (ορός του αίματος).

1.2 Αγκυλοποιητική Σπονδυλαρθρίτιδα

Στην Αγκυλοποιητική Σπονδυλαρθρίτιδα η μελέτη του Dkk-1 αφορά περισσότερο μελέτες στις βλάβες του αξονικού σκελετού (Σπονδυλική Στήλη και Ιερολαγόνιες αρθρώσεις), παρά στις περιφερικές αρθρώσεις. Πάραυτα, συμπεράσματα ως προς τη χρησιμοποίηση του Dkk-1 ως «βιοδείκτη» για τις βλάβες στις διαρθρώσεις και τις συναρθρώσεις μπορούν να εξαχθούν, καθώς στις λίγες μελέτες για την παρουσία του Dkk-1 στις περιφερικές αρθρώσεις στην ΑΣ, τα αποτελέσματα είναι συναφή.

Ο Dkk-1 θα μπορούσε υπό προϋποθέσεις να είναι ένας καλός προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση «συνδεσμοφύτων» στην ΑΣ. Τόσο οι Diarra και συν. όσο και μεταγενέστερες μελέτες σε ανθρώπους (Daoussis και συν. Heiland και συν.) [74,78] συμφωνούν ότι τα υψηλά επίπεδα του Dkk-1 ίσως δρουν προστατευτικά στην εμφάνιση των «συνδεσμοφύτων». Επίσης, στην πλειοψηφία των μελετών, είτε σε πειραματόζωα, είτε σε ανθρώπους, η δράση του

Dkk-1 τοπικά στο οστό, φαίνεται να είναι ανεξάρτητη της φλεγμονής και της παρουσίας του TNFa, γεγονός που αποτελεί επιπλέον πλεονέκτημα.

Από την άλλη πλευρά, οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι τα επίπεδα του Dkk-1 στον ορό του αίματος των ασθενών με ΑΣ δεν συμπεριφέρονται «σύμφωνα με τον κανόνα» και δεν αντικατοπτρίζουν επαρκώς, ούτε συσχετίζονται με με την ακτινολογική εικόνα-στάδιο των βλαβών. Πιο αξιόπιστη δείχνει η μέτρηση της λειτουργικότητας του Dkk-1 (και όχι οι τιμές των επιπέδων του) και μάλιστα στο αρθρικό υγρό. Αυτόματα, η διαδικασία της συλλογής δείγματος για την μέτρησή του (αρθροκέντηση) και η μέθοδος μέτρησης του καθιστά δυσχερή τη χρήση του στην καθημερινή κλινική πράξη, τόσο λόγο κόστους και χρόνου, όσο και εξαιτίας της παρεμβατικότητας της εξέτασης.

Παρόλ' αυτά, δεν μπορεί να αποκλειστεί μελλοντική χρησιμοποίησή του Dkk-1 για διαγνωστικούς ή προγνωστικούς σκοπούς σε συνεργασία με κάποια άλλη αξιόπιστη απεικονιστική μέθοδο, όπως π.χ. η μαγνητική τομογραφία, με δεδομένο ότι δεν υπάρχει αυτή τη στιγμή κάποιος άλλος βιολογικός δείκτης που να έχει αυτή τη θέση, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και η ΤΚΕ έχουν στη Ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Τέλος, πρέπει και εδώ να σημειωθεί ότι οι περιορισμοί σχετικά με τη χορήγηση θεραπειών, όπως κορτικοστεροειδή και αντι-TNFa βιολογικοί παράγοντες, ισχύουν όπως και στην περίπτωση της ΡΑ, καθώς δύνανται να επηρεάσουν τα επίπεδα του Dkk-1. Ταυτόχρονα δεν έχει αποσαφηνιστεί η επιρροή άλλων, σημαντικών όπως φαίνεται, κυτταροκινών στην παθοφυσιολογία της ΑΣ, όπως οι IL-17, IL-23, πάνω στον Dkk-1.

1.3 Οστεοαρθρίτιδα

Η οστεοαρθρίτιδα είναι μία πάθηση που απασχολεί την ιατρική κοινότητα εντονότερα όσον αφορά την ανεύρεση θεραπειών και δεικτών ενεργότητας. Αυτό συμβαίνει επειδή, τόσο σε επίπεδο διάγνωσης και πρόγνωσης, όσο και θεραπευτικής αντιμετώπισης, τα αποτελέσματα της έρευνας ως τη συγγραφή του παρόντος είναι απογοητευτικά.

Η αξιολόγηση της βλάβης στην άρθρωση, τόσο στον χόνδρο, όσο και στο οστέινο στοιχείο γίνεται μόνο μέσα από τη κλινική εκτίμηση και την ακτινολογική απεικόνιση. Ακτινολογικές κλίμακες σοβαρότητας της πάθησης έχουν καταγραφεί και χρησιμοποιούνται σήμερα [87], αλλά η ευαισθησία και η ακρίβειά τους επαφίεται σε υπερβολικό βαθμό στην εμπειρία και την εξοικείωση του εξεταστή. Βιολογικός δείκτης με μετρήσιμα αποτελέσματα, που να αντανακλά στην σοβαρότητα, εξέλιξη, πρόγνωση ή βελτίωση της οστεοαρθρίτιδας δεν υφίσταται, αλλά και φαντάζει πολύ δύσκολο να βρεθεί, με δεδομένη την πολυμορφία της πάθησης, τα μη διακριτά στάδια των μηχανισμών και της αιτιολογίας της και τους πολλαπλούς παράγοντες που την επηρεάζουν.

Στην περίπτωση της ΟΑ και για τους λόγους που αναφέρθηκαν, η συμβολή του Dkk-1 ως «βιοδείκτη» ίσως αποδειχθεί σημαντική, υπό προϋποθέσεις. Οι Weng και συν. σε μελέτες που έκαναν σε οστεοαρθριτικά γόνατα (βιοψίες in vitro) κατέδειξαν ότι τα υψηλά επίπεδα του Dkk-1 στο αρθρικό υγρό και σε βιοψίες χόνδρου, ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της πάθησης, προωθούν τη διάβρωση και αποδόμηση τόσο του χόνδρου, όσο και του υποχόνδριου οστού. Από την άλλη πλευρά, οι Lane και συν. στο ισχίο και οι Honsawek και συν. στο γόνατο, οδηγήθηκαν από τις παρατηρήσεις τους στο συμπέρασμα ότι υψηλότερα επίπεδα του Dkk-1 στην άρθρωση, σε ασθενείς με διαγνωσμένη οστεοαρθρίτιδα, διαδραμάτιζαν «προστατευτικό» ρόλο στην επιδείνωση-εξέλιξη της πάθησης σε μία συγκεκριμένη άρθρωση χρονικά. Οδηγήθηκαν λοιπόν στην υπόθεση ότι, η αύξηση των επιπέδων του μορίου αυτού τοπικά πιθανώς να είναι ένας καλός δείκτης χαμηλής «επιθετικότητας» της νόσου.

Πρέπει και σε αυτό το σημείο να τονιστεί ότι σε όλες τις μελέτες επιλέχθηκαν οι ασθενείς ή και οι υγιείς μάρτυρες που είχαν «ιδιοπαθή» ή μετατραυματική οστεοαρθρίτιδα και δεν είχαν λάβει θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή βιολογικούς παράγοντες.

Παραμένει βεβαίως και σε αυτή την περίπτωση η δυσκολία στη μέτρηση «φυσιολογικών» τιμών του μορίου, η ανάγκη παρέμβασης στην άρθρωση (παρακέντηση), ο χαρακτηρισμός του σταδίου της πάθησης, η πολυπαραγοντική φύση του νοσήματος.

Όμως, σημαντικό είναι το γεγονός ότι μπορεί να εξαχθεί σημαντικό συμπέρασμα από διαδοχικές μετρήσεις του Dkk-1 στην ίδια άρθρωση και στον ίδιο ασθενή και να αξιολογηθεί έμμεσα πρόγνωση. Άρα θα μπορούσε ίσως να λειτουργήσει ως «ατομικός» προγνωστικός δείκτης για συγκεκριμένη άρθρωση, περιορίζοντας πάντως την αξία του στον γενικό πληθυσμό.

2. Είναι ο Dickkopf-1 πιθανός μελλοντικός θεραπευτικός στόχος;

Το δεύτερο ερώτημα που τίθεται εύλογα είναι αν ο Dkk-1 μπορεί να αποτελεί έναν καλό «υποψήφιο» θεραπευτικό στόχο για τις επιμέρους παθήσεις.

Για να είναι καλός «υποψήφιος» θεραπευτικός στόχος ένα μόριο ή ένας παθοφυσιολογικός μηχανισμός, θα πρέπει με την σειρά του να πληροί συγκεκριμένα κριτήρια και προϋποθέσεις.

Κυριότερη προϋπόθεση είναι η ασφάλεια του ασθενούς. Ο Dkk-1 -και γενικότερα το Wnt μονοπάτι- δεν συμμετέχει μόνο στον οστικό μεταβολισμό. Υπάρχει σε πολλά, αν όχι τελικώς όλα, τα κύτταρα του ανθρώπινου σώματος. Τα νευρικά κύτταρα, τα αγγεία, οι ενδοκρινείς αδένες και δομές του ΚΝΣ διαθέτουν λειτουργίες στις οποίες το Wnt μονοπάτι και οι ανασταλτές του, όπως ο Dkk-1, διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο. Εκτός αυτού, ο Dkk-1 διαθέτει κεντρικό ρόλο στον σχηματισμό οστέινων και νευρι-

κών δομών κατά την φάση της οργανογένεσης ενδομητρίως και στα πρώτα χρόνια ζωής. Το γεγονός αυτό μεμονωμένα, επισείει τον κώδωνα του κινδύνου για τερατογενέσεις και νεοπλασίες που μπορεί να προκληθούν από την άκρατη και μη προσεκτική «χειραγώγηση» του.

Ακόμα και να ξεπεραστεί αυτός ο ύφαλος, η θεραπευτική χρησιμοποίηση του μορίου, με τον αποκλεισμό ή αντίθετα την ενεργοποίησή του, είναι ιδιαίτερα δύσκολη, δεδομένης της πολυπλοκότητας ων παθοφυσιολογικών μηχανισμών που διακατέχουν τα επιμέρους νοσήματα υπό εξέταση.

2.1 Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Η Ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι ένα νόσημα συστηματικό. Αδιαμφισβήτητα οι εκδηλώσεις από τις αρθρώσεις, με προεξάρχουσα βλάβη την υμενίτιδα και τις διαβρώσεις, βρίσκονται στο επίκεντρο κάθε θεραπευτικής αγωγής, αλλά η συστηματική φλεγμονή δεν περιορίζεται μόνο στο τοπικό επίπεδο των διαρθρώσεων. Η παθοφυσιολογία στη ΡΑ εκτείνεται σε πολλαπλά επίπεδα, τόσο στη φυσική, όσο και στην επίκτητη ανοσία. Τα λεμφοκύτταρα, Β και Τ, συμμετέχουν ενεργά στη φλεγμονώδη διεργασία, σε άμεση «συνέργεια» με τα αντιγονοπαρουσιαστικά κυτταρα. Ταυτόχρονα επιδρούν τοπικά στον υμένα της προσεβλημένης άρθρωσης με σωρεία κυτταροκινών, IL-1, IL-6, TNFa, κ.λπ. Τελικά, μέσω των οστεοκλαστών επιτελείται καταβολική δράση τόσο σε τοπικό επίπεδο (διάβρωση), όσο και σε συστηματικό (οστεοπόρωση).

Και ενώ σε πολλά επίπεδα της παθοφυσιολογίας έχουν στοχεύσει με επιτυχία οι ερευνητικές προσπάθειες για την ανεύρεση θεραπευτικών παραγόντων, στην περίπτωση των αρθρικών διαβρώσεων ακόμα υπάρχει δρόμος να καλυφθεί.

Οι Diarra και συν. ανέδειξαν ότι η παρουσία του Dkk-1 και η απρόσκοπτη δράση του θα οδηγήσει σε διάβρωση οστού, ανεξάρτητα από την παρουσία φλεγμονής που οδηγείται μέσω του TNFa ή όχι. Όμως, είναι σαφές ότι η φλεγμονή και ο αρθρικός υμένας με τα φλεγμονώδη κύτταρα και τις κυτταροκίνες που δρούν σε αυτά έχει τον κεντρικό ρόλο [100]. Στη Ρευματοειδή αρθρίτιδα, στόχος είναι η φλεγμονή και όχι η διάβρωση, ο υμένας και όχι ο χόνδρος και το υποκείμενο οστό, καθώς χωρίς την παρουσία φλεγμονής, οι ισορροπίες στο οστικό remodeling διατηρούνται και δεν υπάρχει εκτροπή ούτε του διπόλου RANKL/OPG, ούτε διαταραχή του Wnt μονοπατιού.

Με βάση αυτή την παραδοχή, ο Dkk-1 δεν αποτελεί πρωταρχικό, αλλά δευτερεύοντα θεραπευτικό στόχο και ίσως να μην αξίζει η ενασχόληση της έρευνας σε αυτό το επίπεδο. Ιδιαίτερα μάλιστα, όταν άλλα μόρια, όπως το RANKL και η Σκληροστίνη [101], δρώντα αποκλειστικά στην οστική ανακατασκευή, είναι ήδη διαθέσιμα ή προ των πυλών ως δυνητικοί θεραπευτικοί παράγοντες.

2.2 Αγκυλοποιητική Σπονδυλαρθρίτιδα

Στην Αγκυλοποιητική Σπονδυλαρθρίτιδα η νέα θεωρία παθοφυσιολογικών μηχανισμών θέτει τις ενθέσεις και το μικροβίωμα του εντέρου και του δέρματος σε κεντρική θέση, ενώ οι IL-17, IL23 και IL-12, σε συνεργασία με την IL-1, παίζουν καθοριστικό ρόλο στην εξέλιξη τόσο της τοπικής φλεγμονής, όσο και των οστικών βλαβών, σε σπονδυλική στήλη και στις περιφερικές αρθρώσεις. Η έρευνα για τη συσχέτιση του Dkk-1 με τα μόρια που αναφέρθηκαν βρίσκεται ακόμα σε εμβρυικό στάδιο.

Παρόλ' αυτά, ο Dkk-1 έχει συσχετιστεί ισχυρά με την «προστασία» από την εμφάνιση των συνδεσμοφύτων [74], καθώς από ότι φαίνεται στις περισσότερες των μελετών εμποδίζει την οστική αναβολική δράση του Wnt μονοπατιού, μετά την «παρέλευση» της φλεγμονώδους διεργασίας. Σε αυτό το γεγονός συνηγορεί η διαπίστωση ορισμένων μελετών, ιδιαίτερα με τη χρήση MRI, ότι η θεραπευτική χορήγηση αντι-TNFa βιολογικών παραγόντων, οδηγεί σε έξαρση προϋπάρχουσες βλάβες. Η «αποσύζευξη» της φλεγμονής με την οστική βλάβη και η γενική θεώρηση ότι το Dkk-1 δεν λειτουργεί με τον «συνήθη» τρόπο στο Wnt σε ασθενείς με ΑΣ, τουλάχιστον σε συστηματικό επίπεδο, ωθεί σε σκέψεις για την χρήση του Dkk-1 ως ανασταλτή των συνδεσμοφύτων. Πρέπει, όμως, να γίνεται πολύ «αυστηρή» επιλογή των ασθενών εκείνων που αφενός δεν έχουν εμφανίσει βλάβες, παρά μόνο παρουσιάζουν φλεγμονώδη στοιχεία στην MRI και ταυτόχρονα απουσιάζει η ιερολαγονίτιδα, για την οποία οι Uderhardt και συν. ανέδειξαν σε διαγονιδιακά TNFa ποντίκια, ότι μπορεί να «προκληθεί» μετά την χορήγηση αντι-Dkk-1 μονοκλωνικού αντισώματος.

Το θέμα γίνεται ακόμα πιο πολύπλοκο, καθώς επί του παρόντος δεν έχει καταστεί δυνατό να παρασκευαστεί στο εργαστήριο (in vitro) μόριο Dkk-1. Σε όλες τις μελέτες που διενεργήθηκαν οι ερευνητές ενίσχυσαν την δράση του γονιδίου που παράγει το μόριο και δεν «χορήγησαν» το αυτούσιο μόριο. Αντιθέτως, μονοκλωνικό αντίσωμα για τον Dkk-1 είναι ήδη διαθέσιμο και σε κλινική μελέτη φάσης ΙΙΙ για την παρεμπόδιση των οστεολυτικών βλαβών στο Πολλαπλό Μυέλωμα και στη νεοπλασία του προστάτη αδένα.

Πρέπει τέλος, να αναφερθεί ότι τα επίπεδα του Dkk-1 είναι σημαντικά χαμηλότερα από των «υγιών» μαρτύρων, σε ασθενείς με διάχυτη ιδιοπαθής σκελετική υπερόστωση [102], ένα νόσημα που παρουσιάζει αρκετές ομοιότητες με την ΑΣ, με μεγάλα οστεόφυτα (όχι συνδεσμόφυτα) και τοπική-περιοχική φλεγμονή, απότοκο μηχανικού ερεθισμού.

2.3 Οστεοαρθρίτιδα

Η οστεοαρθρίτιδα είναι ένα νόσημα που γίνεται ολοένα και συχνότερο στο δυτικό κόσμο, καθώς ο πληθυσμός γηράσκει και οι συσσωρευμένες μηχανικές φορτίσεις ταλαιπωρούν επί περισσότερα έτη τις

αρθρώσεις. Το νόσημα, τείνει να γίνει «συνήθεια» σε ασθενείς άνω των 65 ετών, ενώ ταυτόχρονα, θεραπεία αποτελεσματική πλην της χειρουργικής αποκατάστασης (ολική αρθροπλαστική) δεν φαίνεται να υπάρχει στο άμεσο μέλλον. Η ενδαρθρικές εγχύσεις «λιπαντικών» μέσων, όπως το υαλουρονικό οξύ, μπορούν να καθυστερήσουν σε κάποιες περιπτώσεις την εξέλιξη της βλάβης, αλλά μόνο στα αρχικά στάδια της νόσου. Επιπλέον, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, αν εξαιρέσουμε το έμπειρο μάτι του σύγχρονου ακτινολόγου και την κλινική δεξιότητα του ορθοπεδικού, ρευματολόγου ή φυσιάτρου, δεν υπάρχει κάποιος δείκτης της ασθένειας που να την προμηνύει, να καθιστά εύκολη τη διάγνωση ή ακόμα να θέτει πρόγνωση των βλαβών που δημιουργούνται σε χόνδρο, οστό και την άρθρωση στο σύνολό της.

Σε αυτή την περίπτωση, και κυρίως λόγω έλλειψης άλλου θεραπευτικού παράγοντα, η χρήση του Dkk-1 ίσως να αποτελέσει αντικείμενο αυξανόμενου ερευνητικού ενδιαφέροντος.

Οι μελέτες δείχνουν την πολύ ισχυρή του αντιαναβολική δραστηριότητα, μέσω διακοπής του μονοπατιού Wnt, τόσο στην οστεοβλαστογένεση, όσο και στη διαδικασία της οστικής ανακατασκευής [103,104]. Θέτει με αυτό τον τρόπο ισχυρή υποψηφιότητα για την αναστολή των οστεοφύτων, στο τελευταίο στάδιο εξέλιξης της οστεοαρθριτικής βλάβης, όπου και περιορίζεται σημαντικά το εύρος κίνησης και αυξάνεται το άλγος.

Το σύνολο των μελετών σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους, συμφωνεί ότι η παρουσία του Dkk-1 σε υψηλά επίπεδα δρα ανασταλτικά στην ακτινολογική εξέλιξη [92,94] της βλάβης σε μία συγκεκριμένη άρθρωση σε βάθος χρόνου, απομακρύνοντας ίσως και το ενδεχόμενο χειρουργικής επέμβασης.

Τέλος, στα πρώιμα στάδια της νόσου, τα υψηλά επίπεδα του Dkk-1 οδηγούν σε περαιτέρω αποδόμηση του χόνδρου και του υποκείμενου οστού, συντελώντας σε επέκταση των διαβρώσεων [30].

Το ερώτημα που τίθεται σε αυτό το σημείο είναι το χρονικό σημείο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί με το επιθυμητό αποτέλεσμα είτε ο αποκλεισμός του μορίου, π.χ. με μονοκλωνικό αντίσωμα, προς αποσόβηση της διάβρωσης, είτε με αύξηση των επιπέδων του Dkk-1, προκειμένου να διακοπεί η δημιουργία οστεοφύτων.

3. Σκέψεις για πιθανές μελλοντικές εφαρμογές του Dkk-1

Ακόμα γνωρίζουμε λίγα στοιχεία για την συστηματική δράση του Wnt μονοπατιού στα επιμέρους συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού και το ρόλο που διαδραματίζει στα νοσήματα του ανθρώπου. Σημαντικά βήματα για την αναγνώριση βασικών λειτουργιών του έχουν σαφώς συντελεστεί την τελευταία 10ετία, όμως ακόμα δεν υπάρχει στην κλινική πράξη κάποιος από τους «αντιπροσώπους» του που βρίσκονται υπό το ερευνητικό πρίσμα, είτε ως «βιοδείκτης», είτε ως θεραπευτικός παράγοντας. Το επόμενο χρονικό διάστημα, ίσως υπάρξουν κάποιες σημαντικές εξελίξεις στην θεραπεία του Πολλαπλού Μυελώματος ή και γενικότερα στις οστεολυτικές βλάβες από νεοπλασίες (προστάτης αδένας, αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα) [105-107]. Μέσα από παρατηρήσεις θα εξαχθούν χρήσιμα συμπεράσματα για την πιθανή χρησιμοποίησή του μορίου ως θεραπευτικού στόχου και σε καλοήθεις παθήσεις, όπως η ΡΑ, η ΑΣ και η ΟΑ.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα πειράματα in vitro των Im GI και συν. [33] για την χονδρογένεση από πολυδύναμα μεσεγχυματικά κύτταρα. Σε αντίθεση με ότι συμβαίνει in vivo, φαίνεται ότι η παρουσία του Dkk-1 στο περιβάλλον των αρχέγονων μεσεγχυματικών κυττάρων είναι απαραίτητη για την δημιουργία χόνδρου, την οποία μάλιστα προάγει σε ποιότητα και ποσότητα. Ο «χόνδρος του σωλήνα» ίσως είναι ένα από τα νέα όπλα στη φαρέτρα της μελλοντικής ιατρικής κλινικής πράξης, ώστε να καλυφθεί το κενό που υπάρχει στη θεραπευτική των οστεοαρθριτικών βλαβών.

Βιβλιογραφία

1. Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Weisman M. Rheumatology 6th ed. (ELSEVIER-MOSBY). Philadelphia 2015.
2. Λυρίτης Γ. Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών 4η εκδ. (Hynonome Editions). Αθήνα 2007
3. Rosen C. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism 7th ed. ASBMR (The Sheridan Press) Washington D.C. 2008.
4. Abbas A. Lichtman A. Basic Immunology-Functions and Disorders of the Immune System 3rd ed. (Saunders) Philadelphia 2010.
5. N.C. Walsh and E.M. Gravallese. Bone remodeling in rheumatic disease: a question of balance . Immunol. Rev. vol. 233, no. 1, pp. 301-12, Jan. 2010.
6. P.V.N. Bodine and B.S. Komm. Wnt signaling and osteoblastogenesis. Rev. Endocr. Metab. Disord. vol. 7, no. 1-2, pp. 33-9, Jun. 2006.
7. D.A. Glass and G. Karsenty. In vivo analysis of Wnt signaling in bone. Endocrinology, vol. 148, no. 6, pp. 2630-4, Jun. 2007.
8. J. Bao, J.J. Zheng, and D. Wu. The Structural Basis of DKK-Mediated Inhibition of Wnt/LRP Signaling, Science Signaling. 2012.
9. S. Chen, D. Bubeck, B.T. MacDonald, W.X. Liang, J.H. Mao, T. Malinauskas, O. Llorca, A.R. Aricescu, C. Siebold, X. He, and E.Y. Jones. Structural and functional studies of LRP6 ectodomain reveal a platform for Wnt signaling. Dev. Cell, 2011.
10. K. Ellwanger, H. Saito, P. Clément-Lacroix, N. Maltry, J. Niedermeyer, W.K. Lee, R. Baron, G. Rawadi, H. Westphal, C. Niehrs. Targeted disruption of the Wnt regulator Kremen induces limb defects and high bone density. Mol. Cell. Biol. 2008.
11. J. Qian, J. Xie, S. Hong, J. Yang, L. Zhang, X. Han, M. Wang, F. Zhan, J.D. Shaughnessy, J. Epstein, L.W. Kwak, Q. Yi. Dickkopf-1 (Dkk-1) is a widely expressed and potent tumor-associated antigen in multiple myeloma. Blood, 2007.
12. Erming Tian, B.S. Fenghuang Zhan, Ph.D. Ronald Walker, M.D. Erik Rasmussen, M.S. Yupo Ma, M.D. Ph.D. Bart Barlogie, M.D. Ph.D. and John D. Shaughnessy, Jr. Ph.D. The Role of the Wnt-Signaling Antagonist Dkk-1 in the Development of Osteolytic Lesions in Multiple Myeloma N Engl J Med vol. 349:2483-2494, 2003
13. M. Fulciniti, P. Tassone, T. Hideshima, S. Vallet, P. Nanjappa, S.A. Ettenberg, Z. Shen, N. Patel, Y.-T. Tai, D. Chauhan, C. Mitsiades, R. Prabhala, N. Raje, K. C. Anderson, D. R. Stover, and N. C. Munshi. Anti-Dkk-1 mAb (BHQ880) as a potential therapeutic agent for multiple myeloma. Blood, vol. 114, no. 2. pp. 371-9, 09-Jul-2009.
14. N. Giuliani, M. Mangoni, V. Rizzoli. Osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in multiple myeloma: identification of potential therapeutic targets. Exp. Hematol. vol. 37, no. 8, pp. 879-86, Aug. 2009.
15. W. Zhang and M.T. Drake. Potential role for therapies targeting Dkk-1, LRP5, and serotonin in the treatment of osteoporosis. Curr. Osteoporos. Rep. vol. 10, no. 1, pp. 93-100, Mar. 2012.
16. D. den Uyl, I.E. M. Bultink, and W.F. Lems, Advances in glucocorticoid-induced osteoporosis. Curr. Rheumatol. Rep. vol. 13, no. 3, pp. 233-40, Jun. 2011.
17. Y. Chen, H.C. Whetstone, A.C. Lin, P. Nadesan, Q. Wei, R. Poon, B.A. Alman.

Beta-catenin signaling plays a disparate role in different phases of fracture repair: implications for therapy to improve bone healing. PLoS Med. vol. 4, no. 7, p. e249, Jul. 2007.
18. X. Li, M. Grisanti, W. Fan, et al. Dickkopf-1 regulates bone formation in young growing rodents and upon traumatic injury. J. Bone Miner. Res. 2011.
19. C.A. Oliva, J.Y. Vargas and N.C. Inestrosa. Wnts in adult brain: from synaptic plasticity to cognitive deficiencies. Front. Cell. Neurosci. vol. 7 (224) (2013).
20. J. Kim, J. Kim, D.W. Kim, Y. Ha, M.H. Ihm, H. Kim, K. Song, I. Lee. Wnt5a induces endothelial inflammation via beta-catenin-independent signaling. J. Immunol. vol. 185, no. 2, pp. 1274-82, Jul. 2010.
21. M.P. Yavropoulou and J.G. Yovos, The role of the Wnt signaling pathway in osteoblast commitment and differentiation. Hormones (Athens, Greece). 2007.
22. G.H. Enders. Wnt therapy for bone loss : golden goose or Trojan horse?, Mortality, vol. 119, no. 4, pp. 2008-2010, 2009.
23. D. Aletaha, T. Neogi, A. J. Silman, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative 2010 Rheumatoid arthritis classifi cation criteria: an American College of Rheumatology / European Leagu, 2010.
24. D.L. Asquith, A.M. Miller, I.B. McInnes, and F.Y. Liew. Animal models of rheumatoid arthritis. Eur. J. Immunol. vol. 39, no. 8, pp. 2040-4, Aug. 2009.
25. M. Pierer, U. Müller-Ladner, T. Pap, M. Neidhart, R.E. Gay, S. Gay. The SCID mouse model: Novel therapeutic targets - Lessons from gene transfer. Springer Seminars in Immunopathology. 2003.
26. D.L. Asquith, A.M. Miller, I.B. Mcinnes, F.Y. Liew. Autoimmune disease: Rheumatoid arthritis Animal models of rheumatoid arthritis, pp. 2040-2044, 2009.
27. J. Zwerina, B. Tuerk, K. Redlich, J.S. Smolen, G. Schett. Imbalance of local bone metabolism in inflammatory arthritis and its reversal upon tumor necrosis factor blockade: direct analysis of bone turnover in murine arthritis. Arthritis Res. Ther. vol. 8, no. 1, p. R22, Jan. 2006.
28. K.A. Staines, V.E. Macrae, C. Farquharson. Cartilage development and degeneration: A Wnt Wnt situation. Cell Biochemistry and Function. 2012.
29. L. Grotewold and U. Rüther. Bmp, Fgf and Wnt signalling in programmed cell death and chondrogenesis during vertebrate limb development: the role of Dickkopf-1, vol. 947, pp. 943-947, 2002.
30. L.H. Weng, C.J. Wang, J.Y. Ko, Y.C. Sun, Y.S. Su, F.S. Wang, Inflammation induction of Dickkopf-1 mediates chondrocyte apoptosis in osteoarthritic joint. Osteoarthr. Cartil. 2009.
31. L.-H. Weng, C.-J. Wang, J.-Y. Ko, Y.-C. Sun, F.-S. Wang. Control of Dkk-1 ameliorates chondrocyte apoptosis, cartilage destruction, and subchondral bone deterioration in osteoarthritic knees. Arthritis Rheum. vol. 62, no. 5, pp. 1393-402, May 2010.
32. D. Diarra, M. Stolina, K. Polzer, J. Zwerina, M.S. Ominsky, D. Dwyer, A. Korb, J. Smolen, M. Hoffmann, C. Scheinecker, D. van der Heide, R. Landewe, D. Lacey, W.G. Richards, G. Schett. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. Nat. Med. vol. 13, no. 2, pp. 156-63, Feb. 2007.
33. G.-l. Im and Z. Quan. The Effects of Wnt Inhibitors on the Chondrogenesis of Human Mesenchymal Stem Cells. Tissue Eng. Part A, vol. 16, no. 7, pp. 2405-2413, Sep. 2009.
34. D. Daoussis and A.P. Andonopoulos. The Emerging Role of Dickkopf-1 in Bone Biology: Is It the Main Switch Controlling Bone and Joint Remodeling? YSARH, vol. 41, no. 2, pp. 170-177, 2011.
35. M.J. Martínez-Calatrava, I. Prieto-Potín, J.A. Roman-Blas, L. Tardio, R. Largo, G. Herrero-Beaumont. RANKL synthesized by articular chondrocytes contributes to juxta-articular bone loss in chronic arthritis, Arthritis Res. Ther. vol. 14, no. 3, p. R149, Jan. 2012.
36. P. Herrak, B. Görtz, S. Hayer, K. Redlich, E. Reiter, J. Gasser, H. Bergmeister, G. Kollias, J. S. Smolen, and G. Schett, Zoledronic acid protects against local and systemic bone loss in tumor necrosis factor-mediated arthritis. Arthritis Rheum. vol. 50, no. 7, pp. 2327-37, Jul. 2004.
37. N.A. Sims, J.R. Green, M. Glatt, S. Schlict, T.J. Martin, M.T. Gillespie, E. Romas. Targeting osteoclasts with zoledronic acid prevents bone destruction in collagen-induced arthritis. Arthritis Rheum. vol. 50, no. 7, pp. 2338-46, Jul. 2004.
38. S.Y. Wang, Y.Y. Liu, H. Ye, J.P. Guo, R.U. Li, X. Liu, Z.G. Li. Circulating dickkopf-1 is correlated with bone erosion and inflammation in rheumatoid arthritis. J. Rheumatol. 2011.
39. B. Grandaunet, S.W. Syversen, M. Hoff, A. Sundan, G. Haugeberg, D. van Der Heijde, T.K. Kvien, T. Standal. Association between high plasma levels of hepatocyte growth factor and progression of radiographic damage in the joints of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. vol. 63, no. 3, pp. 662-9, Mar. 2011.
40. J.J. Pinzone, B.M. Hall, N.K. Thudi, M. Vonau, Y.-W. Qiang, T.J. Rosol, J.D. Shaughnessy. The role of Dickkopf-1 in bone development, homeostasis, and disease. Blood, vol. 113, no. 3, pp. 517-25, Jan. 2009.
41. Y.Y. Liu, L. Long, S.Y. Wang, J.P. Guo, H. Ye, L.F. Cui, G.H. Yuan, Z.G. Li. Circulating dickkopf-1 and osteoprotegerin in patients with early and longstanding rheumatoid arthritis. Chin. Med. J. (Engl). 2010.
42. M.C. Boissier. Cell and cytokine imbalances in rheumatoid synovitis, Joint Bone Spine. 2011.
43. F. De Sousa, L. Maria, R. Aires, C. Lima, F. Aires, G. Barcelos, J. Freire, and D. Carvalho, Autoimmunity Reviews The Wnt signaling pathway and rheumatoid arthritis. Autoimmun. Rev. vol. 9, no. 4, pp. 207-210, 2010.
44. J.C. Clohisy, B.C. Roy, C. Biondo, E. Frazier, D. Willis, S.L. Teitelbaum, Y. Abu-Amer. Direct Inhibition of NF-B Blocks Bone Erosion Associated with Inflammatory Arthritis. J. Immunol. vol. 171, no. 10, pp. 5547-5553, Nov. 2003.
45. K. Redlich, S. Hayer, R. Ricci, J.-P. David, M. Tohidast-Akrad, G. Kollias, G. Steiner, J.S. Smolen, E.F. Wagner, G. Schett. Osteoclasts are essential for TNF-alpha-mediated joint destruction. J. Clin. Invest. vol. 110, no. 10, pp. 1419-27, Nov. 2002.
46. M. Stolina, D. Dwyer, M.S. Ominsky, T. Corbin, G. Van, B. Bolon, I. Sarosi, J. McCabe, D.J. Zack, P. Kostenuik. Continuous RANKL inhibition in osteoprotegerin transgenic mice and rats suppresses bone resorption without impairing lymphorganogenesis or functional immune responses. J. Immunol. vol. 179, no. 11, pp. 7497-7505, 2007.
47. M.M. Matzelle, M.A. Gallant, K.W. Condon, C. Nicole, C.A. Manning, G.S. Stein, J.B. Lian, B. David, E.M. Gravallese. NIH Public Access, vol. 64, no. 5, pp. 1540-1550, 2014.
48. M.-C. Boissier. Cell and cytokine imbalances in rheumatoid synovitis. Joint. Bone. Spine, vol. 78, no. 3, pp. 230-4, May 2011.
49. L.-H. Weng, C.-J. Wang, J.-Y. Ko, Y.-C. Sun, Y.-S. Su, F.-S. Wang. Inflammation induction of Dickkopf-1 mediates chondrocyte apoptosis in osteoarthritic joint. Osteoarthritis Cartilage, vol. 17, no. 7, pp. 933-43, Jul. 2009.
50. L.H. Weng, J.Y. Ko, C.J. Wang, Y.C. Sun, F.S. Wang. Dkk-1 promotes angiogenic responses and cartilage matrix proteinase secretion in synovial fibroblasts from osteoarthritic joints. Arthritis Rheum. 2012.
51. R. Hardy, M. Juarez, A. Naylor, J. Tu, E. H. Rabbitt, A. Filer, P. M. Stewart, C.D. Buckley, K. Raza, M.S. Cooper. Synovial Dkk-1 expression is regulated by local glucocorticoid metabolism in inflammatory arthritis. Arthritis Res. Ther. vol. 14, no. 5, p. R226, Jan. 2012.
52. D. Daoussis, A.P. Andonopoulos, S.N.C. Liossis. Wnt Pathway and IL-17: Novel regulators of joint remodeling in rheumatic diseases. Looking beyond the RANK-RANKL-OPG Axis. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2010.
53. B. Osta, J.-P. Roux, F. Lavocat, M. Pierre, N. Ndongo-Thiam, G. Boivin, P. Miossec. Differential Effects of IL-17A and TNF-α on Osteoblastic Differentiation of Isolated Synoviocytes and on Bone Explants from Arthritis Patients, Front. Immunol. vol. 6, no. April, pp. 1-8, 2015.
54. J.E. Fonseca, M.J. Santos, H. Canhão, and E. Choy. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. Autoimmun. Rev. vol. 8, no. 7, pp. 538-42, Jun. 2009.
55. N. Yeremenko, K. Zwerina, G. Rigter, D. Pots, J. Fonseca, J. Zwerina, G. Schett, D. Baeten. TNF-α and IL-6 differentially regulate Dkk-1 in the inflamed arthritic joint. Arthritis Rheumatol. p. n/a-n/a, Apr. 2015.
56. U. Lange, G. Dischereit, E. Neumann, K. Frommer, I.H. Tarner. Osteoimmunological Aspects on Inflammation and Bone Metabolism Clin Med, pp. 1-6, 2015.
57. J. Braun and J. Sieper. Ankylosing spondylitis. Lancet, vol. 369, no. 9570, pp. 1379-90, Apr. 2007.
58. Imboden J., Hellmann D., Stone J. Current Diagnosis and Treatment-Rheumatology 3rd ed. (McGraw-Hill-Lange) 2013.
59. J. Sieper, M. Rudwaleit, X. Baraliakos, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook : a guide to assess spondyloarthritis, no. May, 2009.
60. Resnick D. Kransdorf M. Bone and Joint Imaging 3rd ed. 2005
61. C.E. Althoff, J. Sieper, I.-H. Song, H. Haibel, A. Weiss, T. Diekhoff, M. Rudwaleit, B. Freundlich, B. Hamm, and K.-G. A. Hermann. Active inflammation and structural change in early active axial spondyloarthritis as detected by whole-body MRI. Annals of the Rheumatic Diseases. 2012.
62. ASAS Diagnostic Criteria, www.asas-group.org .
63. A. Taylan, I. Sari, D. L. Kozaci, A. Yuksel, S. Bilge, Y. Yildiz, G. Sop, I. Coker, N. Gunay, N. Akkoc. Evaluation of the T helper 17 axis in ankylosing spondylitis. Rheumatol. Int. 2012.
64. T. Pham. Pathophysiology of ankylosing spondylitis: What's new? Jt. Bone Spine, vol. 75, no. 6, pp. 656-660, Dec. 2008.
65. R.J. Lories and I.B. McInnes. Primed for inflammation: enthesis-resident T cells. Nat. Med. vol. 18, no. 7, pp. 1018-9, Jul. 2012.
66. G. Layh-Schmitt and R.A. Colbert. The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis. Curr. Opin. Rheumatol. vol. 20, no. 4, pp. 392-7, Jul. 2008.
67. D. Daoussis and A.P. Andonopoulos. Wnt Pathway and IL-17: Novel Regulators of Joint Remodeling in Rheumatic Diseases. YSARH, vol. 39, no. 5, pp. 369-383, 2010.

68. X. Zhang, J.E. Aubin, and R.D. Inman. Molecular and cellular biology of new bone formation: insights into the ankylosis of ankylosing spondylitis. Curr. Opin. Rheumatol. vol. 15, no. 4, pp. 387-93, Jul. 2003.
69. K. Braem and R.J. Lories. Insights into the pathophysiology of ankylosing spondylitis: Contributions from animal models. Jt. Bone Spine, vol. 79, no. 3, pp. 243-248, May 2012.
70. M. Ardizzone, R.M. Javier, and J.L. Kuntz. Ankylosing spondylitis and osteoporosis. Rev. Med. Interne, vol. 27, no. 5, pp. 392-9, May 2006.
71. K.R. Haynes, A.R. Pettit, R. Duan, H.-W. Tseng, T.T. Glant, M.A. Brown, and G.P. Thomas. Excessive bone formation in a mouse model of ankylosing spondylitis is associated with decreases in Wnt pathway inhibitors. Arthritis Res. Ther. vol. 14, no. 6, p. R253, Jan. 2012.
72. Y. Zhang, S. Shi, C. Ciurli, and A.R. Poole. Animal models of ankylosing spondylitis. Curr. Rheumatol. Rep. vol. 4, no. 6, pp. 507-12, Dec. 2002.
73. R.J.U. Lories, P. Matthys, K. de Vlam, I. Derese, F. P. Luyten. Ankylosing enthesitis, dactylitis, and onychoperiostitis in male DBA/1 mice: a model of psoriatic arthritis. Ann. Rheum. Dis. vol. 63, no. 5, pp. 595-8, May 2004.
74. G.R. Heiland, H. Appel, D. Poddubnyy, J. Zwerina, A. Hueber, H. Haibel, X. Baraliakos, J. Listing, M. Rudwaleit, G. Schett, J. Sieper. High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis. vol. 71, no. 4, pp. 572-4, Apr. 2012.
75. Yu-cong Zou, Xian-wen Yang, Shi-guo Yuan, Pei Zhang, Yong-liang Ye & Yikai Li. Downregulation of dickkopf-1 enhances the proliferation and osteogenic potentialof fibroblasts isolated from ankylosing spondylitis patients via the Wnt/β-catenin signaling pathway in vitro. Conn. Tiss. Resear. vol. 57, no 3, pp 200-11, 2016.
76. D. Daoussis, S.-N. C. Liossis, E. E. Solomou, A. Tsanaktsi, K. Bounia, M. Karampetsou, G. Yiannopoulos, A. P. Andonopoulos. Evidence that Dkk-1 is dysfunctional in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. vol. 62, no. 1, pp. 150-8, Jan. 2010.
77. S.R. Kwon, M.J. Lim, C.H. Suh, S.G. Park, Y.S. Hong, B.Y. Yoon, H.A. Kim, H.J. Choi, P. Won. Dickkopf-1 level is lower in patients with ankylosing spondylitis than in healthy people and is not influenced by anti-tumor necrosis factor therapy. Rheumatol. Int. 2012.
78. G.T. Sakellariou, A. Iliopoulos, M. Konsta, E. Kenanidis, M. Potoupnis, E. Tsiridis, E. Gavana, F.E. Sayegh. Serum levels of Dkk-1, sclerostin and VEGF in patients with ankylosing spondylitis and their association with smoking, and clinical, inflammatory and radiographic parameters. Joint Bone Spine (2016)
79. A. Taylan, I. Sari, B. Akinci, S. Bilge, D. Kozaci, S. Akar, A. Colak, H. Yalcin, N. Gunay, N. Akkoc. Biomarkers and cytokines of bone turnover: extensive evaluation in a cohort of patients with ankylosing spondylitis. BMC Musculoskelet. Disord. vol. 13, no. 1, p. 191, Jan. 2012.
80. Stavre Z., Upchurch K., Kay J., et al. Differential Effects of Inflammation on Bone and Response to Biologics in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis. Curr Rheumatol Rep (2016) 18: 72
81. B. Osta, G. Benedetti, and P. Miossec. Classical and paradoxical effects of TNF-?? on bone homeostasis. Front. Immunol. vol. 5, no. FEB, pp. 1-9, 2014.
82. Z. Hu, M. Xu, Q. Li, Z. Lin, Z. Liao, S. Cao, Q. Wei, Y. li Zhang, T. Li, O. Jin, J. Huang, Y. Pan, Y. Wu, X. Deng, J. Gu. Adalimumab significantly reduces inflammation and serum DKK-1 level but increases fatty deposition in lumbar spine in active ankylosing spondylitis. Int. J. Rheum. Dis. 2012.
83. Pedersen, Susanne Juhl, Sorensen, Inge Juul, Johansen, Julia S. Garnero, Patrick, Loft, Anne Gitte, Skoedt, Jens, et al; Changes in Sclerostin, Dickkopf-1 and Serum Markers of Inflammation, Cartilage and Bone Turnover in Patients with Axial Spondyloarthritis Treated with Adalimumab. [abstract]. Arthritis Rheum 2012;64 Suppl 10 :580.
84. G. Schett. Structural bone changes in spondyloarthritis: mechanisms, clinical impact and therapeutic considerations. Am. J. Med. Sci. vol. 341, no. 4, pp. 269-71, Apr. 2011.
85. M.B. Goldring and S.R. Goldring. Osteoarthritis, Journal of Cellular Physiology. 2007.
86. W. Zhang, M. Doherty, B.F. Leeb, L. Alekseeva, N.K. Arden, J.W. Bijlsma, F. Dincer, K. Dziedzic, H.J. Hauselmann, P. Kaklamanis, M. Kloppenburg, L.S. Lohmander, E. Maheu, E. Martin-Mola, K. Pavelka, L. Punzi, S. Reiter, J. Smolen, G. Verbruggen, I. Watt, and I. Zimmermann-Gorska. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. Ann. Rheum. Dis. vol. 68, no. 1, pp. 8-17, Jan. 2009.
87. W. Zhang, M. Doherty, G. Peat, M.A. Bierma-Zeinstra, N.K. Arden, B. Bresnihan, G. Herrero-Beaumont, S. Kirschner, B.F. Leeb, L.S. Lohmander, B. Mazières, K. Pavelka, L. Punzi, A.K. So, T. Tuncer, I. Watt, and J. W. Bijlsma. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. Ann. Rheum. Dis. vol. 69, no. 3, pp. 483-9, Mar. 2010.
88. Moskowitz RW, et al. The Role of Growth factors in degenerative joint. Disorders J Rheumatol Suppl vol. 27:147-148. 1991
89. L. Enochson, J. Stenberg, M. Brittberg, A. Lindahl. GDF5 reduces MMP13 expression in human chondrocytes via Dkk-1 mediated canonical Wnt signaling inhibition. Osteoarthritis Cartilage, vol. 22, no. 4, pp. 566-77, Apr. 2014.
90. J.Ch. Leijten, S.D. Bos, E.B. Landman, N. Georgi, H. Jahr, I. Meulenbelt, J.N. Post, C.A. Van Blitterswijk, M. Karperien. GREM1, FRZB and Dkk-1 mRNA levels correlate with osteoarthritis and are regulated by osteoarthritis-associated factors, 2013.
91. L.-H. Weng, J.-Y. Ko, C.-J. Wang, Y.-C. Sun, and F.-S. Wang. Dkk-1 promotes angiogenic responses and cartilage matrix proteinase secretion in synovial fibroblasts from osteoarthritic joints. Arthritis Rheum. vol. 64, no. 10, pp. 3267-77, Oct. 2012.
92. S. Honsawek, A. Tanavalee, P. Yuktanandana, S. Ngarmukos, N. Saetan, S. Tantavisut. Dickkopf-1 (Dkk-1) in plasma and synovial fluid is inversely correlated with radiographic severity of knee osteoarthritis patients. BMC Musculoskelet. Disord. 2010.
93. H. Oh, C.-H. Chun, J.-S. Chun. Dkk-1 expression in chondrocytes inhibits experimental osteoarthritic cartilage destruction in mice. Arthritis Rheum. vol. 64, no. 8, pp. 2568-78, Aug. 2012.
94. N.E. Lane, M.C. Nevitt, L.Y. Lui, P. De Leon, M. Corr. Wnt signaling antagonists are potential prognostic biomarkers for the progression of radiographic hip osteoarthritis in elderly Caucasian women, Arthritis Rheum. 2007.
95. A. Corrado, A. Neve, A. Macchiarola, A. Gaudio, A. Marucci, F. P. Cantatore. RANKL/OPG ratio and DKK-1 expression in primary osteoblastic cultures from osteoarthritic and osteoporotic subjects. J. Rheumatol. vol. 40, no. 5, pp. 684-94, May 2013.
96. J. Power, K.E.S. Poole, R. van Bezooijen, M. Doube, A.M. Caballero-Alías, C. Lowik, S. Papapoulos, J. Reeve, N. Loveridge. Sclerostin and the regulation of bone formation: Effects in hip osteoarthritis and femoral neck fracture. J. Bone Miner. Res. vol. 25, no. 8, pp. 1867-76, Aug. 2010.
97. J. Buckland. Rheumatoid arthritis: Genetic variants in Dkk-1 linked to severity of joint damage in RA, Nature Reviews Rheumatology. 2012.
98. L. Gifre, S. Ruiz-Gaspa, A. Monegal, B. Nomdedeu, N. Guanabens, P. Peris. Blood sclerostin and Dkk-1 in patients who start treatment with glucocorticoids. Preliminary results. Rev. Osteoporos. y Metab. Miner. vol. 5, no. 4, pp. 127-132, 2013.
99. R. Hardy, M. Juarez, A. Naylor, J. Tu, E.H. Rabbitt, A. Filer, P. M. Stewart, C.D. Buckley, K. Raza, M.S. Cooper . Synovial Dkk-1 expression is regulated by local glucocorticoid metabolism in inflammatory arthritis, Arthritis Research & Therapy. 2012.
100. N.C. Walsh, S. Reinwald, C.A. Manning, K.W. Condon, K. Iwata, D.B. Burr. in Inflammatory Arthritis, vol. 24, no. 9, pp. 1572-1585, 2009.
101. Y. Choi, J.R. Arron, M.J. Townsend. Promising bone-related therapeutic targets for rheumatoid arthritis. Nat. Rev. Rheumatol. vol. 5, no. 10, pp. 543-8, Oct. 2009.
102. L. Senolt, H. Hulejova, O. Krystufkova, S. Forejtova, L. Andres Cerezo, J. Gatterova, K. Pavelka, and J. Vencovsky, Low circulating Dickkopf-1 and its link with severity of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2012.
103. V. Nicolaidou, M.M. Wong, A.N. Redpath, A. Ersek, D.F. Baban, L.M. Williams, A.P. Cope, N.J. Horwood. Monocytes induce STAT3 activation in human mesenchymal stem cells to promote osteoblast formation. PLoS One, vol. 7, no. 7, p. e39871, Jan. 2012.
104. Rossini M., Viapiana O., Idolazzi L., et al. Higher Level of Dickkopf-1 is Associated with Low Bone Mineral Density and Higher Prevalence of Vertebral Fractures in Patients with Ankylosing Spondylitis Calcif Tissue Int Vol. 98(5), pp 438-445 (2016)
105. G.D. Roodman. New potential targets for treating myeloma bone disease. Clin. Cancer Res. vol. 12, no. 20 Pt 2, p. 6270s-6273s, Oct. 2006.
106. K.H. Emami and E. Corey. When prostate cancer meets bone: control by wnts. Cancer Lett. vol. 253, no. 2, pp. 170-9, Aug. 2007.
107. C. Beyer and G. Schett. Pharmacotherapy: concepts of pathogenesis and merging treatments. Novel targets in bone and cartilage. Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2010.

12 Μέθοδοι προσδιορισμού της βιταμίνης D

Μαρία Τσοχαντάρη

1. Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται διαρκώς αυξανόμενο επιστημονικό ενδιαφέρον για τις βιολογικές δράσεις της βιταμίνης D. Σε γενικές γραμμές, οι γνώσεις μας μαζικά επεκτείνονται πέρα από τον ορίζοντα της ομοιόστασης του ασβεστίου, είμαστε όμως ακόμη μακριά από την κατανόηση του πλήρους φάσματος των επιπτώσεων της υποβιταμίνωσης D.

Πολυάριθμες μελέτες προσθέτουν συνεχώς νέα γνώση για τον κύριο ρόλο και την εξαιρετική σημασία της βιταμίνης D για τη διασφάλιση της καλής υγείας. Η επιτυχία αυτών των μελετών απαιτεί την ικανότητα για ακριβή και αναπαραγώγιμη μέτρηση των μεταβολιτών της βιταμίνης D. Έχει υπάρξει αξιοσημείωτη πρόοδος στις μεθόδους προσδιορισμού και έτσι σήμερα οι ερευνητές μπορούν να μετρήσουν 25(OH)D με μια σειρά διαφορετικών μεθοδολογιών. Η επιλογή της δοκιμασίας που θα χρησιμοποιηθεί κάθε φορά, θα πρέπει να υπαγορεύεται από τη διαθεσιμότητα του απαιτούμενου εξοπλισμού, την τεχνική εμπειρογνωμοσύνη και την ανάγκη για ποσοτικοποίηση τόσο της D_3 όσο και της D_2. Το πιο σημαντικό είναι να υπάρχει ένας εξωτερικός μηχανισμός ελέγχου της ποιότητας, για την διασφάλιση της ορθότητας και της ακρίβειας των μετρήσεων της βιταμίνης D σε κάθε εργαστήριο.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	
D_2	ΒΙΤΑΜΙΝΗ D_2
D_3	ΒΙΤΑΜΙΝΗ D_3
25(OH)D	25-ΥΔΡΟΞΥ-ΒΙΤΑΜΙΝΗ D
$1,25(OH)_2D$	1,25-ΔΙΥΔΡΟΞΥ-ΒΙΤΑΜΙΝΗ D
$24,25(OH)_2D$	24,25-ΔΙΥΔΡΟΞΥ-ΒΙΤΑΜΙΝΗ D
3-epi-25(OH)D_3	C-3 ΕΠΙΜΕΡΕΣ
VDBP	ΔΕΣΜΕΥΤΙΚΗ ΠΡΩΤΕΙΝΗ ΤΗΣ ΒΙΤ. D
VDR	ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D
FGF-23	ΑΥΞΗΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΤΩΝ ΙΝΟΒΛΑΣΤΩΝ 23
PTH	ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗ
HPLC	ΥΓΡΗ ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΑ ΥΨΗΛΗΣ ΑΠΟΔΟΣΗΣ
GC-MS	ΑΕΡΙΑ ΦΑΣΜΑΜΕΤΡΙΑ
LC-MS/MS	ΥΓΡΗ ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΑ-ΦΑΣΜΑΤΟΜΕΤΡΙΑ ΜΑΖΑΣ
HR-MS	ΦΑΣΜΑΤΟΜΕΤΡΙΑ ΜΑΖΑΣ ΥΨΗΛΗΣ ΔΙΑΚΡΙΣΗΣ
RMP	ΠΡΟΤΥΠΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΜΕΤΡΗΣΗΣ
ALTM	ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ
VDSP	ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Επιβλέπων: Γ.Π. Λυρίτης

2. Γενικά

2.1 Η χημική δομή της βιταμίνης D

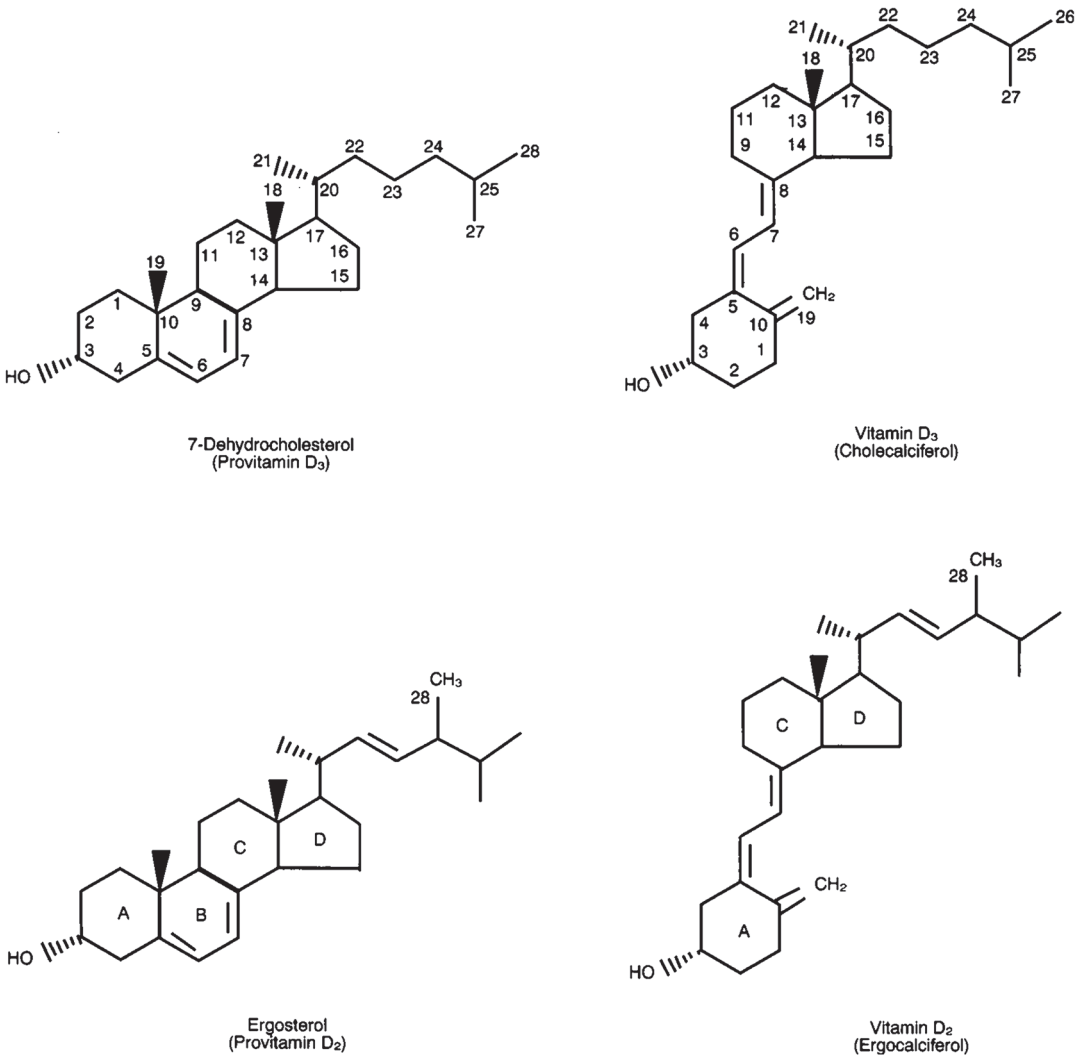
Η βιταμίνη D είναι ορμόνη, υπό την έννοια ότι συντίθεται στο σώμα, μολονότι όχι από ενδοκρινή αδένα και μεταφέρεται μετά από περαιτέρω διεργασίες, μέσω της κυκλοφορίας για να δράσει σε κύτταρα-στόχους. Είναι επίσης βιταμίνη υπό την έννοια ότι όταν δεν είναι δυνατόν να συντεθεί σε επαρκείς ποσότητες, πρέπει να προσληφθεί εξωγενώς. Ουσιαστικά πρόκειται για προ-ορμόνη.

Είναι ουσία λιποδιαλυτή που διακρίνεται σε δύο κύριες μορφές. Τη βιταμίνη D_3 (χοληκαλσιφερόλη) ζωικής προέλευσης και τη βιταμίνη D_2 (εργοκαλσιφερόλη) φυτικής προέλευσης (κυρίως από μανιτάρια και μαγιά). Η βιταμίνη D_2 9,10-seco(5Z,7E)-5,7,10(19), 22-ergostatetraene-3b-ol, είναι ένα οργανικό μόριο με ανθρακική αλυσίδα 28 ανθράκων που προέρχεται από τη φυτική στερόλη εργοστερόλη. Η βιταμίνη D_3 9,10-seco(5Z,7E)-5,7,10(19) chole-statriene-3b-ol είναι ένα οργανικό μόριο με ανθρακική αλυσίδα 27 ανθράκων που προέρχεται από τη χοληστερόλη. Οι δύο μορφές διαφέρουν ως προς τη μεθυλομάδα στη θέση 24 και το διπλό δεσμό μεταξύ των ανθράκων 22-23 (Εικόνα 1).

Η βιταμίνη D και οι μεταβολίτες της έχουν στεροειδή προέλευση, διαφέρουν όμως από ένα τυπικό στεροειδές στα ακόλουθα σημεία:

- Ο δεσμός ανάμεσα στους άνθρακες C-9 και C-10 έχει σπάσει.
- Ο δακτύλιος Α έχει περιστραφεί κατά τη cis διαμόρφωση.
- Η πλευρική αλυσίδα έχει επιμηκυνθεί.

Το πιο σημαντικό στοιχείο της δομής της βιτ. D αφορά στην cis-trans διαμόρφωση. Αυτή η μοναδική γεωμετρία την κάνει (αυτή και τους μεταβολίτες της) ευαίσθητους στην οξείδωση, στις προσαρμοστικές αλλαγές από την επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας καθώς και επιδεκτικούς στην επίδραση των ελευθέρων ριζών. Η βιταμίνη D_2 είναι λιγότερο βιοενεργή από τη βιταμίνη D_3. Πιστεύεται ότι οι δύο μορφές ενεργοποιούνται και λειτουργούν με τον ίδιο τρόπο [1].



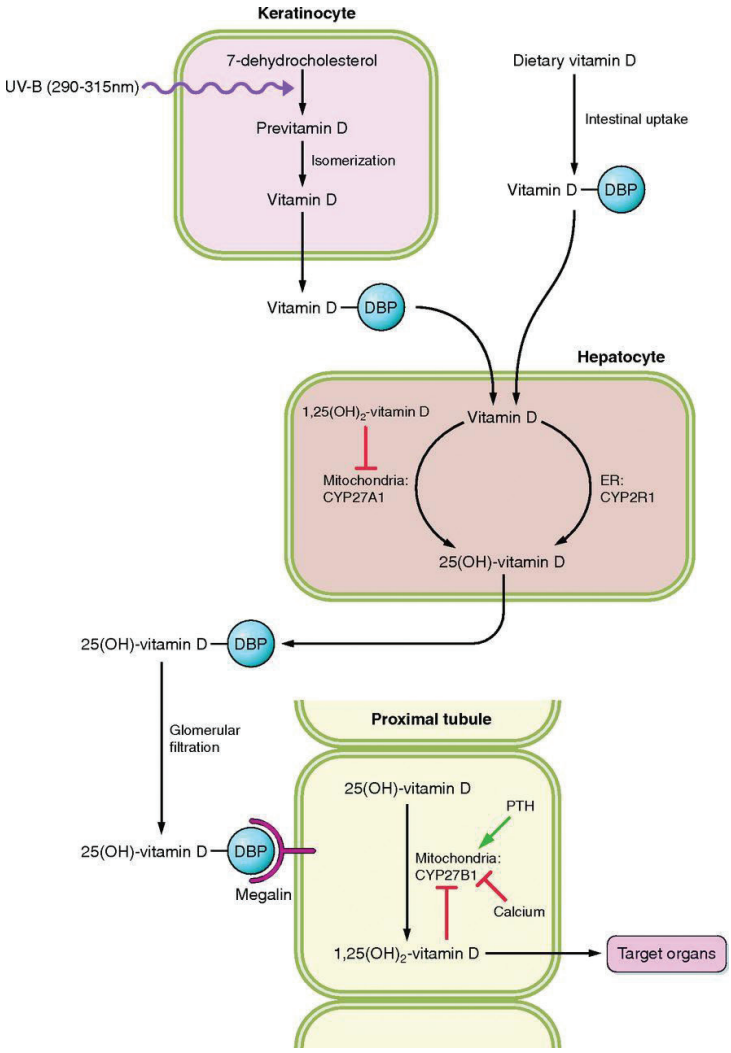
Εικ. 1. Χημική δομή της βιταμίνης D_2 και βιταμίνης D_3 και των αντίστοιχων προδρόμων, εργοστερόλη και 7-δευδροχοληστερόλη. *(Τροποποιημένη από Holick 2007)* [2].

2.2 Η βιοσύνθεση της βιταμίνης D

Στο δέρμα των θηλαστικών (κυρίως στη βασική μεμβράνη της επιδερμίδας) εντοπίζεται μια πρόδρομη ουσία της βιτ. D_3 η 7-διυδρο-χοληστερόλη. Με την επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας UVB (μέγιστο αποτέλεσμα σε μήκος κύματος 290-310 nm, βέλτιστο 296 nm) διεγείρεται η φωτόλυση της 7-διυδρο-χοληστερόλης σε προβιταμίνη D_3 ως συνέπεια της διάνοιξης του δακτυλίου της. Κατόπιν μετά από επαναδιάταξη του μορίου της προβιταμίνης στο χώρο (επαναδιάταξη που απαιτεί ενέργεια και εξαρτάται από τη θερμοκρασία) παράγεται η ισομερής της βιτ. D_3 [3]. Πολλοί είναι οι παράγοντες (ενδογενείς και περιβαλλοντικοί) που επηρεάζουν την παραγωγή της βιτ. D από το δέρμα:

- Διάρκεια έκθεσης.
- Χρήση αντηλιακών.
- Εποχή του έτους.
- Ηλικία.
- Παχυσαρκία.
- Ποσότητα μελανίνης.
- Γεωγραφικό πλάτος [4].

Ακολούθως μεταφέρεται στη συστηματική κυκλοφορία όπου συνδέεται με την πρωτεΐνη φορέα της, την **VDBP [(Vitamin D Binding Protein)**. Η VDBP συνδέεται με πολλούς από τους μεταβολίτες της βιτ. D με διαφορετική συγγένεια για τον καθένα (μεγαλύτερη για τους μεταβολίτες της D_3 παρά με εκείνους της D_2). Η προερχόμενη από τη δίαιτα βιτ. D απορροφάται από το έντερο όπου ενσωματώνεται με τα χυλομικρά και μεταφέρεται μέσω του λεμφικού συστήματος στο αίμα και τελικά στο ήπαρ. Η βιταμίνη D αποθηκεύεται στο λιπώδη ιστό, σε επαρκείς ποσότητες, υπό φυσιολογικές συνθήκες για αρκετούς μήνες [3,5].

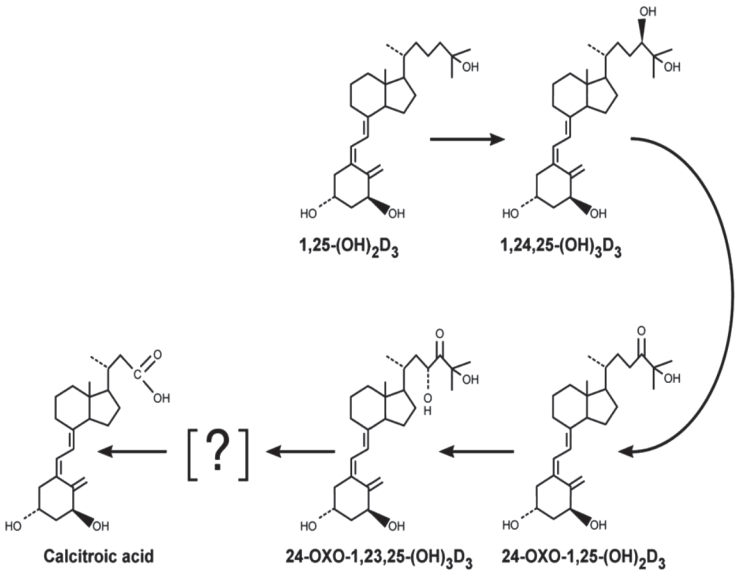


Εικ. 2. Ο μεταβολισμός της βιτ. D. *(Τροποποιημένο από Kopic, 2013)*[8].

2.3 Ο μεταβολισμός της βιταμίνης D

Στο μικροσωμικό κλάσμα των κυττάρων του ήπατος η D_3 υδροξυλιώνεται στη θέση 25 σχηματίζοντας την 25-υδροξυ-βιταμίνη D_3 **[25(OH)D_3]** η οποία είναι η κύρια μορφή της βιταμίνης D_3 στην κυκλοφορία. Η υδροξυλίωση καταλύεται από το ένζυμο 25-υδροξυλάση (CYP2R1) που ανήκει στην οικογένεια του κυτοχρώματος P-450(CYP). Κάποια υπολειμματική 25-υδροξυλίωση μπορεί να οφείλεται στη μιτοχονδριακή CYP27A1, της οποίας η κύρια φυσιολογική λειτουργία είναι η υδροξυλίωση της πλευρικής αλυσίδας της χοληστερόλης στη σύνθεση χολικών οξέων, αλλά η οποία μπορεί επίσης να υδροξυλιώνει την 25(OH)D_3 [6].

Στη συνέχεια η 25(OH)D_3 μεταφέρεται στο νεφρό, συνδεδεμένη με την VDBP, όπου (στα εγγύς νεφρικά σωληνάρια) υπό την επίδραση του ενζύμου 1-α υδροξυλάση (CYP27B1) υδροξυλιώνεται στη θέση C_1 του δακτυλίου Α και με αυτόν τον τρόπο μετατρέπεται στη δραστική της μορφή 1,25 διυδροξυ-βιταμίνη D_3 **[1,25(OH)$_2$$D_3$]**. Η 1-α υδροξυλάση είναι ένζυμο των μιτοχονδρίων των κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων που εκφράζεται και σε άλλους ιστούς όπως οστεοβλάστες, έντερο, πάγκρεας, προστάτη, μαστό συμμετέχοντας έτσι και σε τοπική παραγωγή ενεργούς βιτ.D. Κοκκιωματώδη νοσήματα όπως η σαρκοείδωση συχνά συνοδεύονται από υπερέκφραση CYP27B1 η οποία οδηγεί σε υπερβολική τοπική παραγωγή 1,25(OH)$_2$$D_3$ [1]. Η μεγαλίνη μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη 600-kDa δεσμεύει εξωκυττάρια το σύμπλεγμα βιταμίνη D-VDBP [4]. Ειδικότερα, τα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς σωληναρίου εκφράζουν τις πρωτεΐνες μεγαλίνη και cubilin, οι οποίες δεσμεύουν και οδηγούν στο εσωτερικό του κυττάρου το άθικτο σύμπλοκο 25(OH)D_3-VDBP. Μετά την ενδοκυττάρωση μέσω μεγαλίνης η 25(OH)D_3 πιστεύεται ότι αποδεσμεύεται από την VDBP για να μεταφερθεί στα νεφρικά μιτοχόνδρια όπου μεταβολίζεται σε [1,25(OH)$_2$$D_3$] [7] (βλ. Εικόνα 2).



Εικ. 3. Η αποικοδόμηση της $1,25(OH)_2D_3$. *(Τροποποιημένη από DeLuca 2014 [10]).*

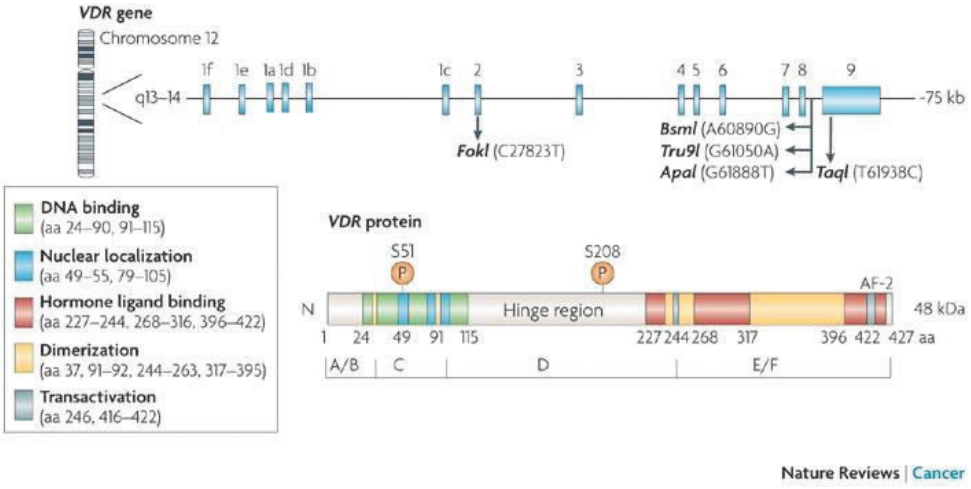
2.4 Η κάθαρση της $1,25(OH)_2D_3$

Στο νεφρό εκτός από την $1,25(OH)_2D_3$ μπορούν να σχηματιστούν και άλλοι μεταβολίτες όπως η 24,25 δι-υδροξυ-χοληκαλσιφερόλη **[$24,25(OH)_2D_3$]** η οποία είναι δραστική μόνο κατά το 1/20 της $1,25(OH)_2D_3$. Το ένζυμο που καταλύει αυτή την αντίδραση είναι η 24-υδροξυλάση (CYP24A1) του κυτοχρώματος P450 η οποία βρίσκεται σε όλους τους ιστούς στόχους της βιτ. D και έχει ως κύριο ρόλο την απενεργοποίηση της $1,25(OH)_2D_3$. Αυτό γίνεται αυξάνοντας τον καταβολισμό της σε $1,24,25(OH)_3D_3$ και ακολούθως σε καλσιτροϊκό οξύ το οποίο αποβάλλεται στη χολή αλλά και με την παραγωγή $24,25(OH)_2D_3$ καταλύοντας την $25(OH)D_3$ και μειώνοντας τη διαθεσιμότητά της για την 1-υδροξυλίωση (Εικόνα 3). Αυτή η τρίτη υδροξυλίωση των μεταβολιτών της βιταμίνης D στον άνθρακα 24, έχει μια σημαντική επίδραση στην δραστικότητα της βιταμίνης D. Ενώ αυτή η αντίδραση είναι υπεύθυνη για μετρήσιμα επίπεδα των μεταβολιτών $24,25(OH)_2D_3$ και 1,24,25-τρι-υδροξυ-βιταμίνης D στο αίμα, είναι το πρώτο βήμα για την αδρανοποίηση της βιταμίνης D. Αυτό είναι ένα πολύ σημαντικό βήμα του μεταβολισμού, που προστατεύει τους οργανισμούς από την τοξικότητα της βιταμίνης D. Όλα τα κύτταρα που εκφράζουν τον υποδοχέα της βιταμίνης D και ως εκ τούτου απαντούν στην $1,25(OH)_2D$ πιστεύεται ότι εκφράζουν το CYP 24 γονίδιο [4]. Η $1,25(OH)_2D$ του ορού δρα στο λεπτό έντερο για τον έλεγχο της ενεργού εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου και του φωσφόρου και τα επίπεδά της στον ορό συσχετίζονται με ενεργό εντερική απορρόφηση του ασβεστίου σε ανθρώπους [9].

Τα επίπεδα της $1,25(OH)_2D$ στον ορό είναι υψηλότερα στο νεογέννητο και μειώνονται εκθετικά σε όλη τη ζωή. Οι συνέπειες της πτώσης στον ορό της $1,25(OH)_2D$, της μειωμένης εντερικής απορρόφησης ασβεστίου με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της οστεοπόρωσης είναι επί του παρόντος ασαφείς, αν και υπάρχουν ενδείξεις ότι αυτές σχετίζονται με ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για κάταγμα σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση [9].

2.5 Ρύθμιση της σύνθεσης των ενεργών μεταβολιτών της D_3

Η ενεργοποίηση του αναδραστικού ελέγχου της βιτ. D γίνεται μέσω της ρύθμισης της νεφρικής δραστικότητας της 1-υδροξυλάσης και της 24-υδροξυλάσης. Η 25(OH)D κατά προτίμηση κατευθύνεται προς τον ενεργό μεταβολίτη της την $1,25(OH)_2D_3$ όταν υπάρχει έλλειψη ασβεστίου, φωσφορικών ή και της ίδιας της βιτ. D. Η μείωση ασβεστίου οδηγεί σε αντισταθμιστικούς μηχανισμούς έκκρισης της PTH. Η ορμόνη αυτή διεγείρει την 1-υδροξυλίωση. Το χαμηλό επίπεδο φωσφορικών στο πλάσμα και στους νεφρούς αυξάνει επίσης τη δραστικότητα της 1-υδροξυλάσης. Εξάλλου η $1,25(OH)_2D_3$ είναι αναδραστικός αναστολέας της δικής της σύνθεσης. Ως εκ τούτου σε περίπτωση έλλειψης βιτ.D συντελείται αντισταθμιστική αύξηση της 1-υδροξυλάσης. Αντίθετα η δραστικότητα της 24-υδροξυλάσης διεγείρεται από φυσιολογικές έως μέτριες αυξήσεις των συγκεντρώσεων ασβεστίου ή φωσφορικών και από την ίδια την $1,25(OH)_2D_3$. Το καθαρό αποτέλεσμα της ρύθμισης αυτής είναι η αύξηση της παροχής ενεργού $1,25(OH)_2D_3$ και η μείωση της παροχής αδρανούς $24,25(OH)_2D_3$ κάθε φορά που η ομοιόσταση απαιτεί αυξημένη απορρόφηση ασβεστίου και φωσφορικών από τροφικές πηγές ή από αποθήκες του σκελετού. Η παραγωγή της 24 υδροξυλάσης επάγεται από την $1,25(OH)_2D_3$ και τον αυξητικό παράγοντα των ινοβλα-



Εικ. 4. Η δομή του VDR. *(Τροποποιημένη από Nature [14]).*

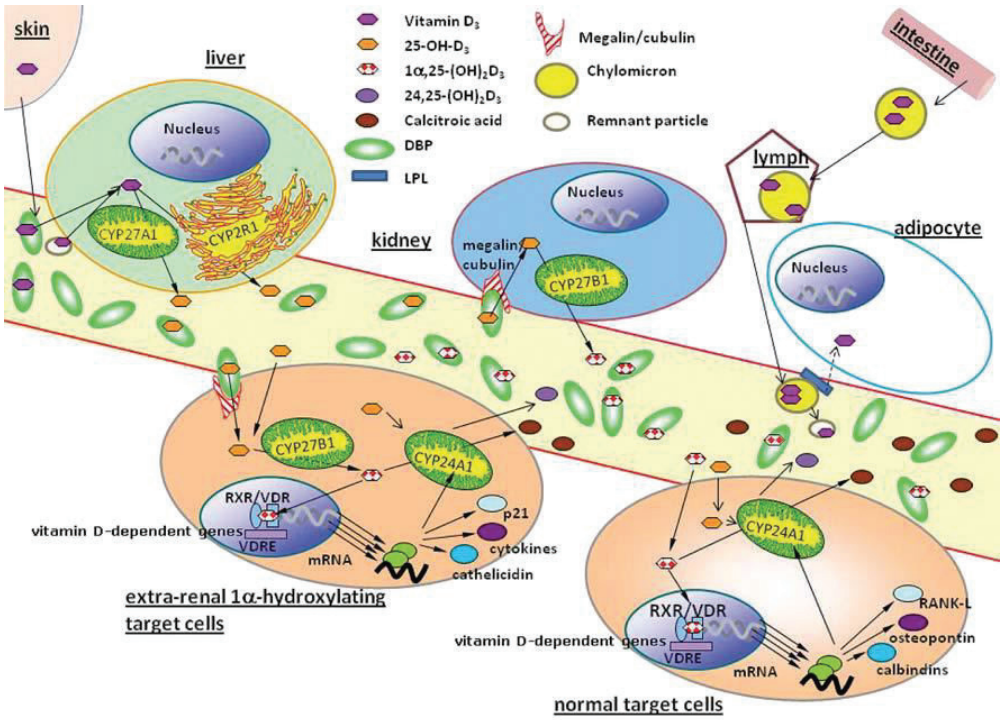
στών 23 (FGF23) που σχετίζεται με την ομοιοστασία του φωσφόρου. Φυσιολογικές καταστάσεις όπως η αύξηση ενός οργανισμού, η εγκυμοσύνη, η γαλουχία χαρακτηρίζονται από ορμονικές μεταβολές, αυξημένες απαιτήσεις σε ασβέστιο και συνεπώς επηρεάζουν το μεταβολισμό της βιτ. D [11].

2.6 Η VDBP

Η πρωτεΐνη δέσμευσης της βιταμίνης D (VDBP) είναι μια 58 kDa άλφασφαιρίνη που παράγεται κυρίως από το ήπαρ. Είναι μια πολυλειτουργική πρωτεΐνη που βρίσκεται στο πλάσμα, ασκιτικό υγρό, εγκεφαλονωτιαίο υγρό και στην επιφάνεια πολλών τύπων κυττάρων. Δεσμεύει τη βιταμίνη D και τους μεταβολίτες της στο πλάσμα και τους μεταφέρει σε ιστούς-στόχους. Ενώ αρχικά ήταν γνωστή ως Gc-σφαιρίνη, έχει μετονομαστεί για την ικανότητά της να δεσμεύει την συντριπτική πλειοψηφία (>85%) της κυκλοφορούσας 25(OH)D. Είναι ένα μέλος της ίδιας οικογένειας πρωτεϊνών με την αλβουμίνη και παράγεται σε σχετικά σταθερά επίπεδα σε όλη τη ζωή, αν και υψηλά οιστρογόνα όπως π.χ. στην εγκυμοσύνη, μπορεί να προωθήσουν την αύξηση της παραγωγής. Ενώ είναι καλύτερα γνωστή για τις ιδιότητες δέσμευσης της βιταμίνης D, μπορεί να έχει ρόλους και σε άλλες βιολογικές διεργασίες. Πρόσθετες δράσεις που αποδίδονται στην VDBP περιλαμβάνουν δέσμευση της εξωκυτταρικής ακτίνης και μεταφορά των λιπαρών οξέων. Φαίνεται επίσης ότι προστατεύει τον παράγοντα συμπληρώματος C5a από πρωτεολυτική αποικοδόμηση, ενισχύοντας αποτελεσματικά τη δράση της ως χημειοτακτικής πρωτεΐνης. Με βάση τα χαρακτηριστικά αυτής της δέσμευσης και τις πιθανές συνέπειές της στην οστική απορρόφηση, έχει δημιουργηθεί μεγάλο ενδιαφέρον στην επιστημονική κοινότητα, γύρω από τις πιθανές δράσεις της VDBP στον μεταβολισμό των οστών και την υγεία. Τροφοδότηση αυτού του ενδιαφέροντος έδωσε η ανακάλυψη σημαντικών ατομικών διαφορών στα επίπεδα VDBP. Νεότερα δεδομένα επισημαίνουν συσχετίσεις μεταξύ των διαφορών στις τιμές VDBP και της πυκνότητας των οστών. Ενώ ορισμένες ατομικές διαφορές μπορεί να εξηγηθούν με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά, μια μέτρια διακύμανση τόσο σε επίπεδα όσο και σε δράση φαίνεται να οδηγείται από γενετικούς πολυμορφισμούς [12].

2.6.1 VDBP και βιοδιαθεσιμότητα βιταμίνης D

Το μεγαλύτερο ποσοστό των 25(OH)D και $1,25(OH)_2D$ κυκλοφορεί σε μεγάλο μέρος δεσμευμένο στην VDBP (85-90%). Ένα μικρότερο κλάσμα δεσμεύεται ασθενώς με αλβουμίνη, ενώ λιγότερο από 1% κυκλοφορεί σε ελεύθερη μορφή. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η VDBP χρησιμεύει για την προστασία της 25(OH)D από την αποικοδόμηση, παρατείνοντας την ημίσεια ζωή της και προφυλάσσοντας τον οργανισμό από την ανεπάρκειά της. Εκτός από την διατήρηση σταθερών συγκεντρώσεων βιταμίνης D, η VDBP φαίνεται ότι επιβραδύνει τη δράση της βιταμίνης D στο έντερο και μειώνει την πρόσληψη από το ήπαρ. Επιπροσθέτως, άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η VDBP μειώνει τη δράση της βιταμίνης D σε ιστούς στόχους όπως τα μονοκύτταρα και τα κερατινοκύτταρα. Τα ευρήματα αυτά έχουν υποστηρίξει την εφαρμογή της υπόθεσης της ελεύθερης ορμόνης για τη βιταμίνη D. Αυτό το μοντέλο προϋποθέτει ότι μόνο οι ορμόνες που δεν είναι συνδεδεμένες με τις πρωτεΐνες φορείς είναι ελεύθερες να εισέλθουν στα κύτταρα και να προκαλέσουν βιολογικές δράσεις. Οι αντιπαραθέσεις για την ερμηνεία των επιπέδων VDBP παραμένουν. Οι δοκιμασίες δεν είναι τυποποιημένες και μπορεί να δώσουν διαφορετικά αποτελέσματα, είτε λόγω διαφορετικού ποσοστού δέσμευσης σε διαφορετικές ισομορφές VDBP είτε λόγω μη ειδικότητας του προσδιορισμού. Ενώ οι περισσότερες μελέτες για την ελεύθερη ή βιοδιαθέσιμη βιταμίνη D έχουν στηριχθεί στις υπολογισμένες τιμές που βασίζονται σε συντελεστές, πιο



Εικ. 5. Μεταβολισμός, μεταφορά και αποθήκευση της βιταμίνης D. *(Τροποποιημένη από BRANNON 2012 [15]).*

ακριβείς μέθοδοι για την αξιολόγηση της VDBP αναπτύσσονται. Παρά τα υψηλότερα επίπεδα VDBP κατά την εγκυμοσύνη, ωστόσο, η μετρούμενη ελεύθερη 25(OH)D δεν διέφερε σε έγκυες γυναίκες. Επιπλέον δοκιμασίες για την άμεση αξιολόγηση της ελεύθερης και της βιοδιαθέσιμης βιταμίνη D είναι υπό ανάπτυξη και στο μέλλον θα απαιτηθεί επιπλέον επικύρωση και σύγκριση με τα κλινικά αποτελέσματα για τον προσδιορισμό της βέλτιστης δοκιμασίας [12].

2.7 Μηχανισμός δράσης της βιταμίνης D

Η ενεργός μορφή της βιτ.D δρα μέσω ενός γενικού μηχανισμού, κοινού για όλες τις στεροειδείς ορμόνες. Η ορμόνη εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων στόχων μέσω διάχυσης και συνδέεται στον πυρήνα με έναν πυρηνικό υποδοχέα **VDR (Vitamin D Receptor)**. Ο VDR είναι μέλος της οικογένειας των θυρεοειδικών-βιταμίνης D-ρετινοειδικών υποδοχέων. Αποτελείται από ένα τμήμα που συνδέεται με το DNA (DNA binding-domain-C) και από ένα τμήμα που δεσμεύει το συνδέτη (lingand binding-domain-E) καθώς και από άλλα τμήματα A/B, D, F (Εικόνα 4). Οι πυρηνικοί υποδοχείς συνήθως ενεργούν ως παράγοντες μεταγραφής και επάγουν ή καταστέλλουν τη μεταγραφή ορισμένων γονιδίων-στόχων. Ο VDR εκφράζεται σε κλασσικά όργανα στόχους (έντερο, οστά, νεφροί, παραθυρεοειδείς) και σε όργανα που δεν εμπλέκονται στην ομοιόσταση του ασβεστίου. Στην περίπτωση του VDR, η $1,25(OH)_2D_3$ συνδέεται με τον υποδοχέα. Η σύνδεση αυτή προκαλεί φωσφορυλίωση του υποδοχέα και μεταβολές στη διαμόρφωσή του. Στη συνέχεια ο VDR ετεροδιμερίζεται με μία ή περισσότερες ισομορφές του υποδοχέα του ρετινοικού X (Retinoid X Receptor-RXR). Από την στερεοειδική αυτή σύνδεση σχηματίζεται ετεροδιμερές σύμπλοκο VDR-RXR που δρα στους VDRE (Vitamin D Response Elements) υποδοχείς των γονιδίων στόχων ξεκινώντας διεργασίες μεταγραφής. Τελικό αποτέλεσμα της δράσης της βιτ. είναι η επαγωγή ή ο περιορισμός της σύνθεσης πρωτεϊνών στα γονίδια στόχους [13].

2.8 Ρύθμιση του μεταβολισμού του ασβεστίου και του φωσφόρου απο τη βιταμίνη D

Οι κλασσικές δράσεις της $1,25(OH)_2D_3$ αφορούν ρύθμιση του ασβεστίου και του φωσφόρου σε τρεις ιστούς στόχους: **οστό, έντερο και νεφρό**. Ωστόσο, ο υποδοχέας για την $1,25(OH)_2D_3$ (VDR) είναι ευρέως διαδεδομένος και δεν περιορίζεται σε αυτούς τους κλασσικούς ιστούς στόχους. Ο κατάλογος των ιστών που δεν περιέχουν τον VDR είναι πιθανώς μικρότερος από τον κατάλογο των ιστών που περιέχουν τον VDR. Ένας αριθμός αυτών των ιστών εκφράζουν CYP27B1 και ως εκ τούτου, μπορούν να ρυθμίσουν την τοπική παραγωγή της $1,25(OH)_2D_3$.

Η βιολογική σημασία αυτών των παρατηρήσεων βρίσκεται στο μεγάλο αριθμό των μη κλασσικών δράσεων της βιταμίνης D συμπεριλαμβανομένων των επιπτώσεων στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση, στη ρύθμιση της έκκρισης ορμονών, και στην ανοσοποιητική διαφοροποίηση.

Τουλάχιστον για τις κλασσικές δράσεις της βιταμίνης D, η $1,25(OH)_2D_3$ δρα σε συνεργασία με δύο πεπτιδικές ορμόνες, **PTH** (παραθορμόνη) και **FGF-23**. Η PTH είναι ο κύριος διεγέρτης της παραγωγής της $1,25(OH)_2D_3$ στο νεφρό. Η $1,25(OH)_2D_3$ με τη σειρά της καταστέλλει την παραγωγή της παραθορμόνης άμεσα με ένα μεταγραφικό μηχανισμό και έμμεσα με την αύξηση των επιπέδων ασβεστίου στον ορό. Το ασβέστιο δρα μέσω του υποδοχέα ασβεστίου (CasR) στον παραθυρεοειδή αδένα για να καταστείλει την απελευθέρωση της παραθορμόνης. Η $1,25(OH)_2D_3$ αυξάνει τα επίπεδα του CasR του παραθυρεοειδούς αδένα ακριβώς όπως το ασβέστιο αυξάνει τον υποδοχέα (VDR) της $1,25(OH)_2D_3$ στον παραθυρεοειδή αδένα, ενισχύοντας περαιτέρω την αρνητική επίδραση του ασβεστίου και της $1,25(OH)_2D_3$ σχετικά με την έκκριση της PTH. Ο FGF-23, από την άλλη πλευρά, αναστέλλει την παραγωγή $1,25(OH)_2D_3$ από τους νεφρούς, αυξάνοντας παράλληλα την έκφραση του CYP24, ενώ η $1,25(OH)_2D_3$ διεγείρει την παραγωγή του FGF-23. Ο διαιτητικός φωσφόρος ρυθμίζει τα επίπεδα του FGF-23. Ο FGF-23 εκφράζεται σε έναν αριθμό από ιστούς συμπεριλαμβανομένου του παραθυρεοειδούς αδένα, αλλά η μεγαλύτερή του έκφραση είναι σε οστεοκύτταρα, επενδυματικά κύτταρα των οστών και ενεργούς οστεοβλάστες. Έτσι, κατά την εξέταση των μηχανισμών δράσης της βιταμίνης D και του ενεργού μεταβολίτη της $1,25(OH)_2D_3$ in vivo, οι ρόλοι της PTH και του FGF-23 πρέπει επίσης να εξετάζονται [16].

2.8.1 Κλασσικοί ιστοί στόχοι

2.8.1.1 Οστά

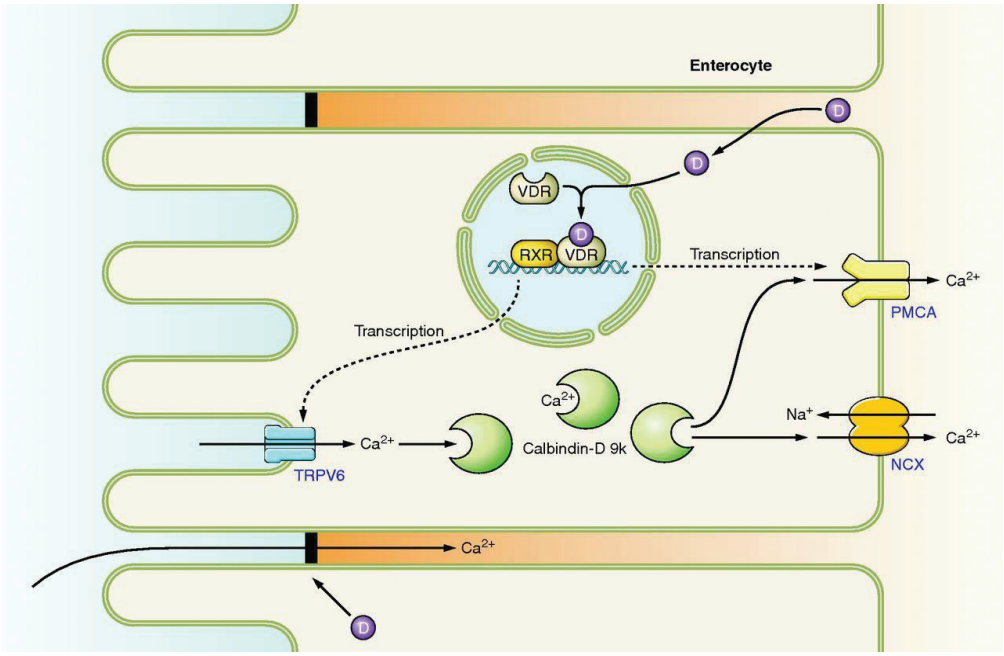
Οι παρατηρήσεις ότι η 25(OH)D του ορού συσχετίζεται με τον όγκο δοκιδώδους ή φλοιώδους οστού έχουν οδηγήσει κάποιους να προτείνουν ότι η 25(OH)D μπορεί να έχει άμεση βιολογική δράση στα κύτταρα των οστών, ωστόσο, μόνο σε επίπεδα 25(OH)D 500 nmol/L ή περισσότερο, μπορεί αυτή η προορμόνη να ενεργοποιήσει τον VDR. Είναι σημαντικό όμως το ότι κάθε ένα από τα κύρια είδη των οστικών κυττάρων, οστεοβλάστες και οστεοκύτταρα, είναι ικανό να μεταβολίζει 25(OH)D σε $1,25(OH)_2D_3$ προκαλώντας βιολογικές δραστηριότητες. Η 25(OH)D μειώνει επίσης τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, διεγείρει την ωρίμανση των οστεοβλαστών και μειώνει την επιμετάλλωση in vitro [17]. Στα οστά επάγει την οστική απορρόφηση. Ασκεί άμεση δράση στα κύτταρα της οστεοβλαστικής σειράς τα οποία εκφράζουν υποδοχείς της ορμόνης. Οι οστεοκλάστες δεν εκφράζουν υποδοχείς της βιτ. D επηρεάζονται έμμεσα, μέσω των οστεοβλαστών. Η βιτ. D τροποποιεί τη σύνθεση τοπικών παραγόντων από τους οστεοβλάστες που επιδρούν παρακρινικά στους οστεοκλάστες προάγοντας την απορρόφηση οστού. Ιδιαίτερη επίδραση φαίνεται να έχει στο σύστημα RANK-L /RANK/OPG καθώς ενεργοποιεί τη σύνθεση RANK-L και καταστέλλει τη σύνθεση της οστεοπροτεγερίνης OPG.

Υπάρχει κάποια απόδειξη ότι η $1,25(OH)_2D$ μπορεί να έχει άμεσες επιδράσεις επί του σχηματισμού του οστού. Ο VDR εκφράζεται σε οστεοβλάστες, οστεοκλάστες, και χονδροκύτταρα. Οι περισσότερες από τις άμεσες επιδράσεις της $1,25(OH)_2D$ πιστεύεται πως μεσολαβούνται από τους οστεοβλάστες. Έχει δειχθεί ότι η $1,25(OH)_2D_3$ προάγει τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών από μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα και ότι ρυθμίζει την σύνθεση διαφόρων πρωτεϊνών, όπως οστεοκαλσίνη, αλκαλική φωσφατάση, κολλαγόνο τύπου Ι, οστεοποντίνη και RANKL [18].

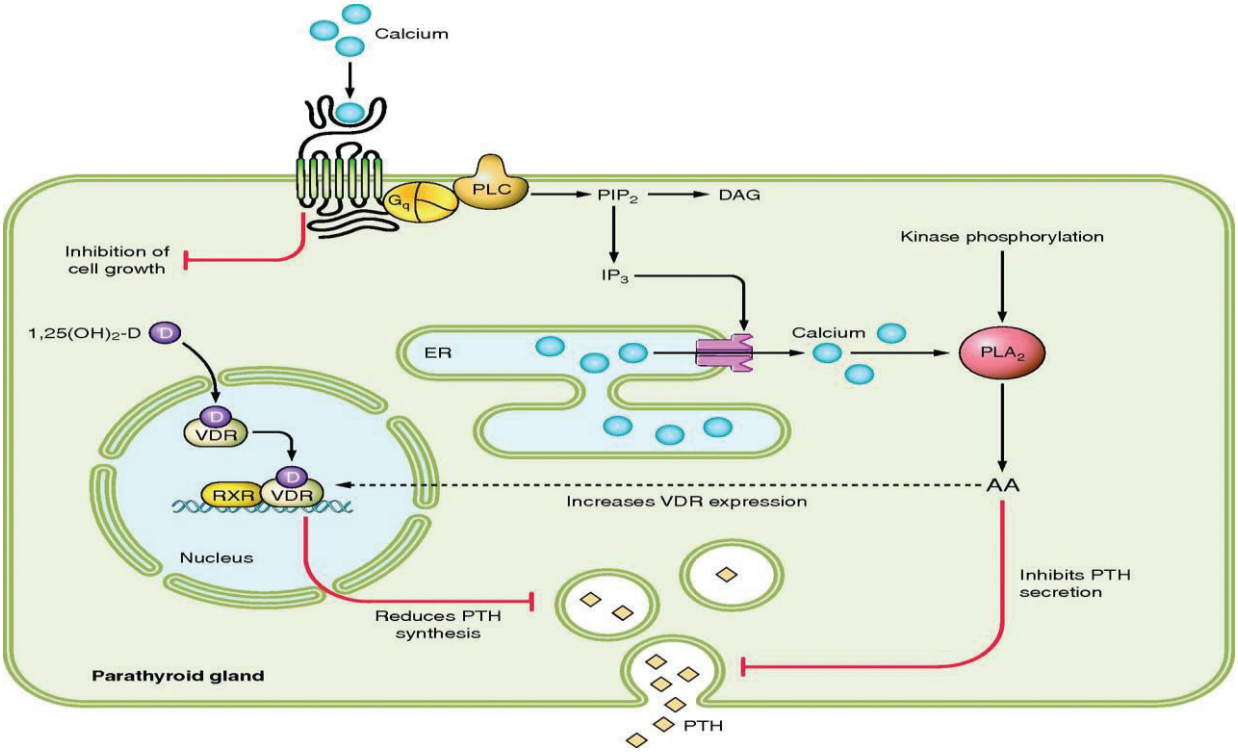
Σε γενικές γραμμές, ωστόσο, οι επιδράσεις της $1,25(OH)_2D_3$ στην ωρίμανση των οστεοβλαστών και την πρωτεϊνική σύνθεση είναι πλειοτροπικές και εξαρτώνται από τη διάρκεια της έκθεσης και του σταδίου διαφοροποίησης κατά το οποίο η οστεοβλάστη εκτίθεται [8].

2.8.1.2 Έντερο

Το έντερο είναι μία από τις κύριες θέσεις στόχους της $1,25(OH)_2D_3$. Κύρια δράση της είναι η διέγερση της απορρόφησης Ca από τον αυλό του εντέρου αντίθετα προς την κλίση συγκέντρωσης. Η $1,25(OH)_2D_3$ βρίσκεται στους πυρήνες των λαχνών του εντέρου και των κυττάρων των κρυπτών όπου δρα πάνω στην ψηκτροειδή παρυφή. Η εντερική απορρόφηση αυξάνεται ως απόκριση στην ελάττωση πρόσληψης του ασβεστίου από την τροφή. Ο ενεργός μεταβολίτης $1,25(OH)_2D_3$ διεγείρει την ενεργό μεταφορά ασβεστίου διαμέσω του εντερικού τοιχώματος. Ο ενεργός μεταβολίτης δεσμεύεται στον υποδοχέα της βιτ. D στο εντερικό επιθηλιακό κύτταρο, ακολούθως σχηματίζεται η ασβεστιοδεσμευτική πρωτεινη CaBP-9K και ενεργοποιούνται τα κανάλια ασβεστίου TRPV6 και TRPV5. Το ασβέστιο μπορεί να εισέλθει στα κύτταρα από τον εντερικό αυλό και μεταφέρεται μέσω των κυττάρων με την ασβεστιοδεσμευτική πρωτεϊνη και φτάνει στο διάμεσο χώρο με ένα μηχανισμό που απαιτεί ATP (Εικόνα 6). Αυτός ο μηχανισμός ενεργούς μεταφοράς έχει ένα μέγιστο. Εκτός από αυτόν τον τρόπο, παρακυτταρική μεταφορά λαμβάνει χώρα με διάχυση. Η παρακυτταρική μεταφορά εξαρτάται από την κλίση του ασβεστίου. Σε περίπτωση έλλειψης βιτ. D η ενεργός μεταφορά είναι χαμηλότερη και η διάχυση καθίσταται πιο σημαντική ιδιαίτερα όταν η πρόσληψη ασβεστίου είναι υψηλή [19]. Επίσης η εντερική απορρόφηση του P ρυθμίζεται από την $1,25(OH)_2D_3$. Με την αύξηση της ποσότητας του ασβεστίου που απορροφάται, η $1,25(OH)_2D_3$ αυξάνει άμεσα τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό. Αυτό αντιπροσωπεύει έναν από τους τελικούς συνδέσμους στη ρυθμιστική αλυσίδα της ομοιόστασης ασβεστίου η οποία αρχίζει με ανίχνευση χαμηλών επιπέδων ασβεστίου από τον παραθυρεοειδή αδένα και τελειώνει με αυξημένη σύνθεση της 1,25 βιταμίνης D από τα νεφρά. Η σημασία της 1,25-βιταμίνης D για την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου απεικονίζεται από ασθενείς με ανεπάρκεια αυτής, οι οποίοι απορροφούν έως και 80% λι-



Εικ. 6. Διακυτταρική και παρακυτταρική απορρόφηση ασβεστίου στο έντερο. *(Τροποποιημένη από Kopic, 2013 [8]).*



Εικ. 7. Η δράση της $1,25(OH)_2D$ στο παραθυρεοειδικό κύτταρο. *(Τροποποιημένη από Kopic, 2013 [8]).*

γότερο ασβέστιο από το γεύμα τους σε σύγκριση με υγιή άτομα. Μία από τις πιο ενδεικτικές παρατηρήσεις έχουν γίνει σε ζώα με απάλειψη VDR. Απώλεια του VDR συσχετίζεται με μαζικά μειωμένη ικανότητα απορρόφησης του ασβεστίου του εντέρου με αποτέλεσμα χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο πλάσμα και υπερπαραθυρεοειδισμό. Εν κατακλείδι, είναι αναμφισβήτητο ότι η $1,25(OH)_2D$ και ο υποδοχέας της είναι οι κύριοι ρυθμιστές της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου [8].

2.8.1.3 Νεφρός

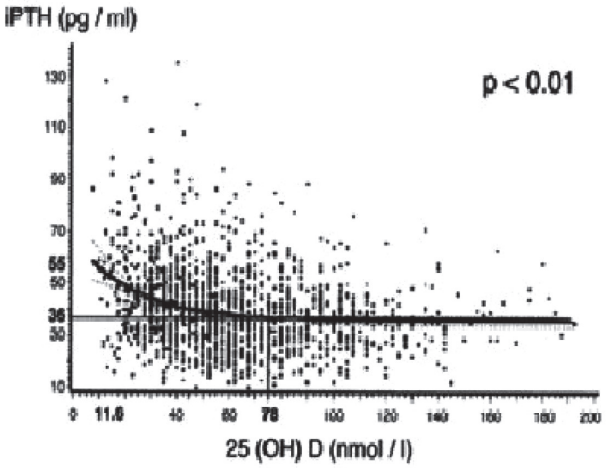
Ιστό στόχο αποτελεί και ο νεφρός. Η $1,25(OH)_2D$, ενισχύει τη δράση της PTH στη μεταφορά ασβεστίου στο άπω σωληνάριο, διεγείρει επίσης τη σύνθεση της καλβιδίνης. Ένας κορυφαίος δίαυλος ασβεστίου, TRPV5, ο οποίος συνεντοπίζεται με την καλβιδίνη και επάγεται από την $1,25(OH)_2D$ έχει εντοπιστεί στο άπω σωληνάριο. ‹Ετσι η $1,25(OH)_2D$, επηρεάζει τη μεταφορά ασβεστίου στο άπω σωληνάριο ενισχύοντας την δράση της PTH και επάγοντας TRPV5 και καλβιδίνη. Ένα άλλο σημαντικό αποτέλεσμα της$1,25(OH)_2D$ στο νεφρό είναι η αναστολή του ενζύμου 1-α-υδροξυλάση (CYP27Bl) και η επαγωγή του ενζύμου 24-υδροξυλάση (CYP24). Εκτός από τη μεταφορά του ασβεστίου στο άπω νεφρώνα και τη διαμόρφωση της 25(OH)D υδροξυλάσης, έχει προταθεί η δράση της $1,25(OH)_2D$ επί της επαναπορρόφησης φωσφορικού στο εγγύτατο σωληνάριο. Η βιταμίνη D αυξάνει ή μειώνει τη νεφρική επαναρρόφηση φωσφορικού ανάλογα με την κατάσταση του παραθυρεοειδούς [16].

Ο FGF-23 αναστέλλει τη νεφρική επαναρρόφηση φωσφόρου, αναστέλλει τη νεφρική 1α-υδροξυλάση, και αυξάνει την δραστηριότητα 24-υδροξυλάσης (CYP24). Ο FGF-23 αυξάνεται καθώς μειώνεται η νεφρική λειτουργία. Η ανεπάρκεια της $1,25(OH)_2D$ μπορεί να προκληθεί από FGF-23, καθώς ο FGF-23 αρχίζει να αυξάνεται ήδη στο CKD_3 [20].

2.8.1.4 Παραθυρεοειδείς αδένες

Το ασβέστιο συνδέεται στην μεμβράνη των παραθυρεοειδικών κυττάρων και δεσμεύεται με τον CaSR καταστέλλοντας την έκκριση της PTH. Ο ενεργός μεταβολίτης $1,25(OH)_2D$ δεσμευμένος με τον πυρηνικό υποδοχέα VDR επίσης καταστέλλει την PTH. Η $1,25(OH)_2D$ αυξάνει το ασβέστιο στον ορό μέσω της αύξησης της απορρόφησης αυτού από το έντερο και οι αυξημένες συγκεντρώσεις ασβεστίου καταστέλλουν την PTH (Εικόνα 7).

Σε κλινικές δοκιμές συχνά ανευρίσκεται μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ 25(OH)D και PTH (Εικόνα 8). Αυτό υποδεικνύει ένα αρνητικό μηχανισμό αλληλο-ρύθμισης της 25(OH)D στο παραθυρεοειδικό κύτταρο. Αυτό μπορεί να είναι πιθανό εάν η 25(OH) D υδροξυλιώνεται περαιτέρω στο παραθυρεοειδικό κύτταρο σε $1,25(OH)_2D$. Η 1-α υδροξυλάση έχει περιγραφεί σε πολλά είδη κυττάρων και πιθανόν να παρουσιάζεται και στον παραθυρεοειδή. Αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει την αρνητική συσχέτιση μεταξύ 25(OH)D και PTH [19].



Εικ. 8. Η συσχέτιση 25(OH)D και PTH.
(Τροποποιημένη από Chapuy, 1997 [21]).

2.9 Εξωσκελετικές δράσεις της βιταμίνης D

2.9.1 Βιταμίνη D και καρδιαγγειακή νόσος

Η επίδραση της βιταμίνης D στην αρτηριακή πίεση θα μπορούσε να είναι ένας από τους πιθανούς μηχανισμούς που διέπουν το σύνδεσμο μεταξύ της βιταμίνης D και των καρδιαγγειακών παθήσεων. Το ένζυμο 1α-υδροξυλάση εκφράζεται σε ανθρώπινα ενδοθηλιακά και λεία μυικά κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος τα οποία έχουν ιδιαίτερη σημασία για τη γένεση της υπέρτασης.

Μελέτες in vitro αλλά και μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η βιταμίνη D φαίνεται να έχει αντιυπερτασική και αγγειοπροστατευτική επίδραση μέσω πολλαπλών μονοπατιών.

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι μία πρώιμη αγγειακή παθολογία που χαρακτηρίζεται από μεταβολές στις ιδιότητες του ενδοθηλίου που οδηγούν σε μειωμένη αγγειοδιαστολή και τη δημιουργία μιας προφλεγμονώδους και προθρομβωτικής κατάστασης. Η ενδοθηλιακή λειτουργία διαδραματίζει ρόλο σημαντικό στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης καθώς και την αύξηση της αρτηριακής ακαμψίας. Υπάρχουν πολλοί πιθανοί μηχανισμοί που μεσολαβούν στην επίδραση της βιταμίνης D στην ενδοθηλιακή λειτουργία. Η βιταμίνη D μπορεί να βελτιώσει την ενδοθηλιακή λειτουργία έμμεσα μέσω της μείωσης της VDBP, η οποία μπορεί με τη σειρά της να οφείλεται σε καταστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης ή/και σε μείωση της αγγειακής αντίστασής του. Ο αγγειακός λείος μυς και τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν VDR, καθώς και 1-υδροξυλάση, επιτρέποντας την αυτοκρινή παραγωγή της $1,25(OH)_2D$, η οποία μπορεί να ενεργεί σε τοπικό επίπεδο για να διαμορφώνει τις επιδράσεις των φλεγμονωδών κυτοκινών στο αγγειακό σύστημα. Τέτοιες είναι η μείωση των ενδοθηλιακών μορίων προσκόλλησης, η αύξηση της παραγωγής νιτρικού οξειδίου καθώς και η συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί που συνδέουν την βιταμίνη D με την υγεία των αγγείων περιλαμβάνουν τη μείωση του οξειδωτικού στρες, την εξασθένηση του NP-κB, καθώς και τη μείωση της PTH. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D επίσης σχετίζεται με υψηλότερες συγκεντρώσεις της μεταλλο-πρωτεϊνάσης-9 που ελέγχει την αγγειακή αναδιαμόρφωση του αγγειακού τοιχώματος [22].

2.9.2 Βιταμίνη D και λειτουργία του ανοσοποιητικού

Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις για ένα κεντρικό ρόλο της βιταμίνης D στο ανοσοποιητικό σύστημα. Η καλσιτριόλη είναι σε θέση να επάγει την διαφοροποίηση των μονοκυττάρων. Επιπλέον, αυξάνει τη δραστικότητα των μακροφάγων και διευκολύνει την κυτταροτοξική δράση τους. Τα μακροφάγα αποτελούν την πρώτη μη ειδική γραμμή άμυνας του ανοσοποιητικού συστήματος. Είναι καλά γνωστό, ότι η επικράτηση λοιμώξεων όπως η πνευμονία είναι συχνή σε βρέφη με ραχίτιδα. Η χρήση της βιταμίνης D (ή μουρουνέλαιο) για τη θεραπεία των λοιμώξεων έχουν εφαρμοστεί για πάνω από 150 χρόνια. Οι ασθενείς με φυματίωση έχουν γενικά χαμηλότερες τιμές 25(OH)D σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Διάφορες μελέτες υποστηρίζουν επίσης τον προληπτικό ρόλο της βιταμίνης D στον τομέα της γρίπης. Δεδομένου ότι η βιταμίνη D είναι ένας ρυθμιστής κλειδί διαφόρων κυτταρικών μεταβολικών οδών, είναι σημαντική για την κυτταρική ωρίμανση, διαφοροποίηση και απόπτωση.

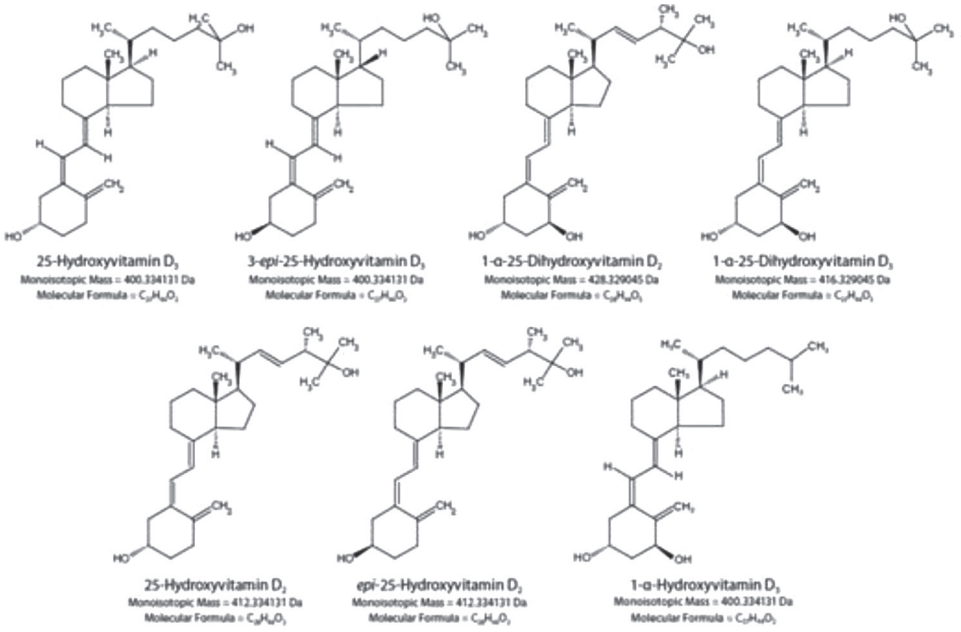
Υπάρχει μια αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αυτοάνοσων ασθενειών όπως ο διαβήτης τύπου Ι, η σκλήρυνση κατά πλάκας (MS) και η νόσος του Crohn σε γεωγραφικές περιοχές με υψηλότερο γεωγραφικό πλάτος. Αυτό το φαινόμενο πιθανόν να σχετίζεται με τη μείωση της 25(OH)D εξαιτίας της μειωμένης υπεριώδους ηλιακής ακτινοβολίας. Μελέτες παρατήρησης αλλά όχι παρέμβασης, περιγράφουν μείωση της συχνότητας εμφάνισης της MS με αύξηση των επιπέδων 25(OH)D. Η χορήγηση βιταμίνης D μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης σκλήρυνσης στις γυναίκες και διαβήτη τύπου 1 στα παιδιά κατά 80%. Τα μακροφάγα όπως και τα Τ κύτταρα εκφράζουν τόσο 1α-υδροξυλάση όσο και VDR, και έτσι είναι άμεσοι στόχοι της $1,25(OH)_2D$ [23]. Σε γενετικό επίπεδο, συγκεκριμένοι απλότυποι γονιδίου VDR φαίνεται να προστατεύουν έναντι του διαβήτη και πολυμορφισμοί στο γονίδιο CYP27B1 έχει επίσης αποδειχθεί ότι επηρεάζουν την προδιάθεση για διαβήτη [24]. Μελέτες in vitro αλλά και in vivo δείχνουν ότι η βιταμίνη D μπορεί να αποτρέψει την καταστροφή των παγκρεατικών βήτα-κυττάρων και να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης του αυτοάνοσου διαβήτη σε παιδιά. Αυτό μπορεί, τουλάχιστον εν μέρει, να οφείλεται σε καταστολή των προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF)-α. Το 2007 οι Pittas και συν. πραγματοποίησαν μια συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση για μελέτες παρατήρησης και κλινικές μελέτες σε ενήλικες με αποτελέσματα που σχετίζονται με την ομοιόσταση της γλυκόζης στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Οι μελέτες παρατήρησης έδειξαν μία σχετικά σταθερή συσχέτιση μεταξύ χαμηλής βιταμίνης D και διαβήτη τύπου 2. Η κατάσταση της βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της περιόδου της πρόωρης ζωής είναι σημαντική για την αιτιοπαθογένεια της νόσου. Η δραστηριότητα της νόσου δείχνει αντίστροφες διακυμάνσεις, ανάλογα με την εποχή και τα επίπεδα της βιτ. D [25].

Υπάρχουν αυξανόμενα επιδημιολογικά στοιχεία που συνδέουν την έλλειψη της βιταμίνης D με αυτοάνοσες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων της σκλήρυνσης κατά πλάκας (MS), τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA), το σακχαρώδη διαβήτη (DM), την ασθένεια φλεγμονώδους εντέρου και τον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (SLE). Τα παιδιά γυναικών με χαμηλότερη πρόσληψη βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, είναι υποψήφια για μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης αυτοάνοσων και στατιστικά αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης παγκρεατικής αυτοανοσίας. Η βιταμίνη D έχει πολυάριθμα αποτελέσματα επί των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων Β και μπλοκάρει τη διαφοροποίηση των Β κυττάρων και την έκκριση ανοσοσφαιρίνης [26]. Ο ρόλος του VDR στο ενδοκρινικό σύστημα και η παρουσία και η λειτουργία του σε πάνω από 30 ιστούς και όργανα έχει εξεταστεί. Έχει δειχθεί ότι εμπλέκεται στην σηματοδότηση του ινσουλίνο αυξητικού παράγοντα (IGF), στη φλεγμονή και στην ενεργοποίηση και ρύθμιση της βιταμίνης D και του ασβεστίου. Η συμμετοχή του VDR σε πολλαπλά μονοπάτια και σημεία σύγκλισης εντός αυτών των οδών υποδεικνύει την πιθανή σημασία του VDR στην αιτιολογία του καρκίνου [27].

Μυαλγίες είναι γενικά η πρώτη εκδήλωση της ανεπάρκειας της βιταμίνης D. Σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης D με αντίστοιχες αυξήσεις της PTH αναφέρθηκαν σε ποσοστό 88% των γυναικών και παρουσιάζονται με μυϊκούς πόνους και αδυναμία. Τα συμπληρώματα βιταμίνης D μειώνουν τον κίνδυνο των πτώσεων, πιθανότατα λόγω της βελτιωμένης λειτουργίας των μυών και την αύξηση της δύναμης. Η μυαλγία, το πιο κοινό ενόχλημα που αναφέρθηκε από ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με στατίνες, μπορεί να είναι τουλάχιστον εν μέρει προκαλούμενη από την υποκείμενη ανεπάρκεια βιταμίνης D [28].

Οι συγκεντρώσεις του TNFα ή της CRP στον ορό συσχετίζονται αντίστροφα με τις συγκεντρώσεις 25(OH)D. Ως εκ τούτου, η φλεγμονή πιθανολογείται ως ο κοινός παρονομαστής μεταξύ των περισσότερων μη σκελετικών δυσλειτουργιών και της χαμηλής 25(OH)D. Επίσης χαμηλή 25(OH)D παρατηρείται σε άτομα με καταθλιπτικά συμπτώματα [29].

Μερικοί έχουν προτείνει ότι η εποχικότητα των λοιμώξεων του αναπνευστικού είναι συνδεδεμένη με τη χειμερινή υποβιταμίνωση D. Η ανεπάρκεια βιτ. D έχει κατηγορηθεί ως μία από τις αιτίες της αυξημένης συχνότητα του άσθματος τις τελευταίες δεκαετίες. Η βιταμίνη έχει πολύπλοκες επιπτώσεις στη βιολογία των πνευμονικών κυττάρων και στην ανοσία με επίπτωση στην φλεγμονή, την άμυνα του ξενιστή, την επούλωση πληγών, την επιδιόρθωση και άλλες διαδικασίες. Βρέθηκε ότι οι VDR παραλλαγές σχετίζονται με το άσθμα σε ομάδες ασθενών [30]. Τα επίπεδα της βιταμίνης D έχουν ενοχοποιηθεί ως παράγοντας κινδύνου στην ανάπτυξη PA. Η έλλειψη ή ανεπάρκεια είναι πιο κοινή σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες και



Εικ. 9. Η χημική δομή των μεταβολιτών της βιταμίνης D [33].

μπορεί να είναι από τις αιτίες οδηγούν στην ανάπτυξη ή επιδείνωση της νόσου [31].

2.9.3 Βιταμίνη D και καρκίνος

Η βιταμίνη D συνδέεται επίσης με την ανάπτυξη νεοπλασίας. Ανώτερα επίπεδα συνδέονται με χαμηλότερο κίνδυνο αδενώματος του παχέος εντέρου. Μελέτες απέδειξαν ότι η έλλειψη βιταμίνης D σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου, του μαστού και του καρκίνου του προστάτη. Επιπλέον, αυξημένη έκθεση σε ηλιοφάνεια συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο non Hodgkin λεμφώματος. Οι VDR πολυμορφισμοί σχετίζονται με αδενοκαρκίνωμα σε κόλον, ωοθήκη, μαστό, προστάτη, νεφρικό καρκίνωμα και μελάνωμα. Σε σχέση με το ήπαρ, μια ποικιλία πολυμορφισμών VDR συνδέεται με την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Ωστόσο, παραμένει ασαφές, αν η ανεπάρκεια βιταμίνης D σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο HCC [23].

2.9.4 Βιταμίνη D και χρόνια ηπατική νόσος

Το ήπαρ είναι ένα κεντρικό όργανο στη σύνθεση της βιταμίνης D. Είναι η τοποθεσία όπου λαμβάνει χώρα η 25-υδροξυλίωση και όπου συντίθεται η συντριπτική πλειοψηφία της VDBP. Σε άτομα με χρόνια ηπατική νόσο η επικράτηση της ανεπάρκεια βιταμίνης D (<75 nmol/L) είναι σχεδόν καθολική ενώ η έλλειψη βιταμίνης D (<50 nmol/L) ανευρίσκεται περίπου στα δύο τρίτα των ασθενών. Σε ασθενείς με κίρρωση, η επικράτηση της σοβαρής έλλειψης βιταμίνης D (<25 nmol/L) αυξάνει με την αύξηση της συνθετικής ηπατικής δυσλειτουργίας. Αρκετές μελέτες in vitro δείχνουν ότι η βιταμίνη D αναστέλλει την αντιγραφή του ιού της ηπατίτιδας C (HCV) με έναν δοσοεξαρτώμενο τρόπο [23].

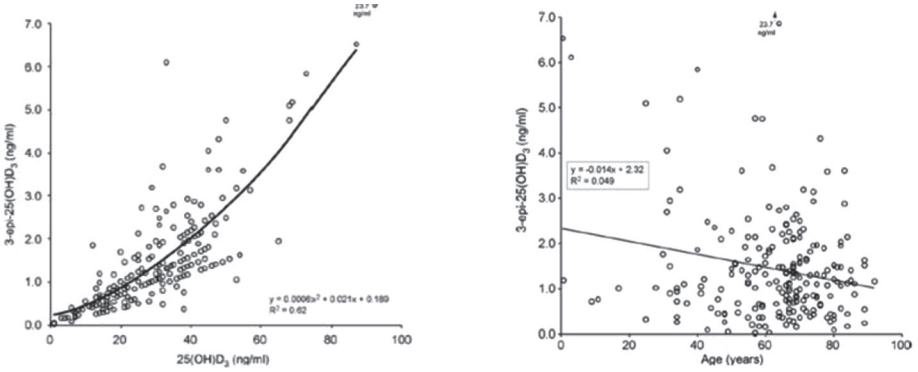
2.9.5 Βιταμίνη D, πτώσεις και καταγματικός κίνδυνος

Τα κατάγματα εξαιτίας πτώσης συνδέονται με υψηλότερη νοσηρότητα και θνησιμότητα και ιδιαίτερα σημαντικό οικονομικό κόστος. Δεδομένα που συγκεντρώθηκαν από την αρχική δημοσίευση των Chapuy et al. (1992) σχετικά με τα αποτελέσματα της χορήγησης συμπληρωμάτων βιταμίνης D έδειξαν μείωση των πτώσεων και των ποσοστών οστικών καταγμάτων. Κατά συνέπεια, η χορήγηση βιταμίνης D και ασβεστίου φαίνεται να είναι μια χαμηλού κόστους, αποτελεσματική στρατηγική για τη μείωση των πτώσεων και των καταγμάτων [32].

Χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D επίσης συνδέονται με αστάθεια. Το πώς η βιταμίνη D μειώνει ειδικά την πιθανότητα των πτώσεων σε κυτταρικό επίπεδο δεν έχει ακόμα πλήρως διαλευκανθεί αλλά υπάρχουν διάφορες θεωρίες. Έχει υποστηριχθεί ότι η μειωμένη σύνδεση και έκφραση VDR τελικά καταλήγει στην σαρκοπενία που παρατηρείται στην προχωρημένη ηλικία. Πολλά φάρμακα (ειδικά καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, και φαινοβαρβιτάλη) μπορεί να αυξήσουν το μεταβολισμό της βιταμίνης D μέσω της επαγωγής του συστήματος CYP450 [32].

2.10 Οι μεταβολίτες της βιταμίνης D

Πολλοί μεταβολίτες της βιταμίνης D έχουν περιγραφεί (Εικόνα 9), αλλά το ενδιαφέρον για συγκεκριμένες ενώσεις συνδέεται με την κλινική τους σημασία και μεθοδολογικά θέματα. Στον ορό τα επίπεδα



Εικ. 10. Η συσχέτιση του C-3 επιμερούς με την 25(OH)D και με την ηλικία. *(Τροποποιημένη από Lensmeyer, 2012 [35]).*

χοληκαλσιφερόλης (βιταμίνη D_3) και εργοκαλσιφερόλης (βιταμίνη D_2) είναι κακοί δείκτες μέτρησης καθώς και οι δύο μορφές γρήγορα υδροξυλιώνονται στο ήπαρ για να σχηματίσουν 25(OH)D_3 και 25(OH)D_2, αντίστοιχα. Αν και η κύρια πηγή της βιταμίνης D είναι ενδογενής (D_3), η δίαιτα μπορεί επίσης να είναι μια σημαντική πηγή ιδίως όταν χρησιμοποιείται η βιταμίνη D_2 για φαρμακολογική θεραπεία και εμπλουτισμό των τροφίμων (π.χ. ΗΠΑ), οπότε και οι δύο μεταβολίτες συνυπάρχουν στον ορό. Επιπλέον και οι δύο μορφές μπορούν να μεταβολιστούν στο αντίστοιχο παράγωγο 1,25$(OH)_2$D στο νεφρό. Ωστόσο, η 1,25$(OH)_2$D δεν θεωρείται χρήσιμος δείκτης της διατροφικής κατάστασης λόγω της βραχείας ημιζωής της (<15 ώρες), τα πολύ χαμηλά επίπεδά της στο πλάσμα (περίπου 1.000 φορές χαμηλότερα από τους προδρόμους της) και την έλλειψη ανταπόκρισης κάτω από διαφορετικές παθολογικές καταστάσεις.Έτσι, η ολική 25(OH)D [το άθροισμα της 25(OH)D_3 και 25(OH)D_2] που αποτελεί την κύρια μορφή στην κυκλοφορία θεωρείται ευρέως ως ο καλύτερος δείκτης εκτίμησης της διατροφικής κατάστασης της βιταμίνης D λόγω της μεγαλύτερης ημιζωής της στο πλάσμα (2-4 εβδομάδες), του συσχετισμού της με διαφορετικές νοσηρές καταστάσεις και της ανταπόκρισής της στα συμπληρώματα [1].

Από μία κλινική και αναλυτική προοπτική, δύο άλλοι κυκλοφορούντες μεταβολίτες έχουν πρόσφατα προσελκύσει πολλή προσοχή και θεωρούνται σημαντικοί για την τυποποίηση της βιταμίνης D. Η **24,25$(OH)_2$D**, ένας σημαντικός μεταβολίτης 25(OH)D, αντιπροσωπεύει το 10-15% των συγκεντρώσεων 25(OH)D και μπορεί να είναι φυσιολογικά ενεργός. Τα επίπεδα της 24,25$(OH)_2$D στον ορό αυξάνουν με τις αυξανόμενες συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι αμφότερα η **24,25$(OH)_2$D** αλλά επίσης και η αναλογία **24,25$(OH)_2$D:25(OH)D** μπορεί να έχουν κλινική χρησιμότητα ως δείκτες της κάθαρσης (clearance) της D_3 και ως προγνωστικοί δείκτες της ανταπόκρισης του ορού, εντοπίζοντας fast-D [υψηλά επίπεδα 24,25$(OH)_2$D] και low-D «μεταβολίζοντες» (metabolizers). Έχει προταθεί ότι η 24,25$(OH)_2$D μπορεί να έχει ένα ρόλο αναβολικό στην επούλωση κατάγματος. Επίσης, οι αλλαγές των επιπέδων της στον ορό έχουν συσχετιστεί με χρόνια νεφρική νόσο, με ιδιοπαθή βρεφική υπερασβεστιαιμία, με το ρυθμό σπειραματικής διήθησης και με αυξημένο κίνδυνο μικροαλβουμινουρίας σε διαβητικούς τύπου 1 [1].

Το ενδιαφέρον για το 3-epi-25(OH)D έχει επίσης αυξηθεί ουσιαστικά και στην πραγματικότητα, αρκετά χρωματογραφικά κιτ έχουν ήδη κυκλοφορήσει στο εμπόριο. Το 3-epi-25(OH)D_3 είναι παρόν σε όλα τα άτομα και μπορεί να ευθύνεται για ένα σημαντικό ποσοστό της κυκλοφορούσας 25(OH)D_3 σε βρέφη (μέχρι 60%). Υπάρχει ακόμα περιορισμένη πληροφορία σχετικά με τον πιθανό ρόλο του in vivo και τη σημασία του (εάν υπάρχει) στην κλινική πράξη. Ωστόσο, η διάκριση μεταξύ 25(OH)D_3 και C-3 επιμερούς θεωρείται ότι έχει βιολογική σημασία λόγω της επικράτησης του σε ενήλικες και βρέφη αλλά και ως δυνητική πηγή αναλυτικού σφάλματος [34].

Η ποικιλία των μεταβολιτών της βιταμίνης D στην κυκλοφορία ενισχύεται περαιτέρω από δύο φυσικές διαδικασίες: επιμερισμό και λακτονίωση (lactonisation). Ο επιμερισμός των μεταβολιτών της D είναι η διαδικασία της ενζυματικής μετατροπής γύρω από το ασύμμετρο άτομο άνθρακα, κατά την οποία δεν αλλάζει το μοριακό βάρος και η ακολουθία των ατόμων αλλά η μόνη διαφορά ανευρίσκεται στην στερεοδιαμόρφωση. Το C-3 άτομο άνθρακα είναι ένα πιθανό κέντρο επιμερισμού για 25(OH)D, 1,25$(OH)_2$D και άλλους μεταβολίτες βιταμίνης D. Οι C-3β-υδροξυλ-μεταβολίτες της βιταμίνης D που συντίθενται στη φύση μετατρέπονται στα αντίστοιχα C-3α-υδροξυλ-επιμερή (C3-επιμερή) με ειδικές επιμεράσες που εντοπίζονται στο κυτταροπλασματικό κλάσμα του ήπατος και τοπικά σε ορισμένα κύτταρα (π.χ. κερατινοκύτταρα, μακροφάγα). Ο επιμερισμός επηρεάζει την χημική και βιολογική δραστικότητα των μεταβολιτών της βιταμίνης D [36]. Τόσο τα α όσο και τα β C-3 επιμερή της βιταμίνης D μπορεί να υδροξυλιώνονται περαιτέρω στο νεφρό [37]. Μια άλλη δομική αλλαγή της βιταμίνης D είναι

Πίν. 1. Χαρακτηριστικά της βιταμίνης D_3 και των μεταβολιτών της. *(Τροποποιημένος από Bartoszewicz, 2013 [38]).*

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	D_3	$25(OH)D_3$	$1,25(OH)_2D_3$
Συγέντρωση στο πλάσμα	0.4-2.8 ng/mL	8-56 ng/mL (winter up to 24 ng/mL)	16-65 pg/mL
Χρόνος ημιζωής στο πλάσμα	36-78 hr	15-25 days	3.5-21 hr
Συγγενεια με καλσιτροικό οξύ		Ka = 500–700 uM-1	Ka = 40 uM-1
Συγγένεια με αλβουμίνη		Ka = 0.6 uM-1	Ka = 0.054 uM-1
Δέσμευση με VDBP (%)		85–99%	60-85%
Δέσμευση με αλβουμίνη (%)		13-15%	38%
Ελεύθερο κλάσμα (%)		0.03–0.4%	0.4-2%
Συγγένεια με VDR		Ka = 0,6 uM-1	Ka = 104-105 uM-1

η λακτονοποίηση (lactonisation), με τον σχηματισμό πρόσθετης δομής δακτυλίου μεταξύ C-23 και C-26. Η πλευρική αλυσίδα τροποποιημένων λακτονών δρά ως μερικός αγωνιστής του υποδοχέα (VDR), και μπορεί να διαμορφώνει την δραστικότητα του [38]. Λόγω της υψηλής υδροφοβικότητας, οι μεταβολίτες είναι ελάχιστα διαλυτοί σε υδατικά μέσα και μεταφέρονται στο αίμα σε δεσμευμένη μορφή, ως επί το πλείστον σε ειδική πρωτεΐνη φορέα VDBP και χαλαρά με λευκωματίνη. Οι ελεύθερες μορφές $25(OH)D_3$ και $1,25(OH)_2D_3$ στην κυκλοφορία αναλογούν σε περίπου 0,03-0,4% και 0,4-2% του συνολικού μεταβολίτη αντίστοιχα (εικ.10). Το επίπεδο της αδέσμευτης $1,25(OH)_2D$ συσχετίζεται καλά με τη βιολογική δραστικότητα της, γεγονός που υποδηλώνει ότι η υπόθεση των ελεύθερων ορμονών μπορεί να ισχύει για το σύστημα της βιταμίνης D. Ωστόσο, μέθοδοι που να επιτρέπουν την άμεση μέτρηση των ελεύθερων κλασμάτων 25(OH)D ή $1,25(OH)_2D$ για διαγνωστικούς σκοπούς δεν είναι γνωστές [38].

2.10.1 Η βιταμίνη D_2 έναντι της βιταμίνης D_3

Η φυσική μορφή της βιταμίνης D σε όλα τα ζώα και η μορφή με την οποία συντίθεται στο ανθρώπινο δέρμα κατά την έκθεση στο ηλιακό φως είναι η χοληκαλσιφερόλη, (βιταμίνη D_3). Η εργοκαλσιφερόλη (βιταμίνη D_2) είναι ένα συνθετικό προϊόν που προέρχεται από την ακτινοβολία των φυτικών στερολών / εργοστερόλη. Μέχρι πολύ πρόσφατα, οι δύο μορφές της βιταμίνης θεωρούνταν ότι είναι ανταλλάξιμες και ισοδύναμες. Ωστόσο, δεδομένης της διαθεσιμότητας της μέτρησης της 25(OH)D ως δείκτη λειτουργικής κατάστασης της βιταμίνης D, έχει καταστεί σαφές ότι η βιταμίνη D_2 είναι ουσιαστικά λιγότερο ισχυρή από τη βιταμίνη D_3. Οι δύο φαίνεται να απορροφώνται από το έντερο και να υδροξυλιώνονται στη θέση 25 στο ήπαρ με την ίδια απόδοση ωστόσο, η βιταμίνη D_2 φαίνεται ασκεί θετική ρύθμιση σε αρκετές 24-υδροξυλάσες, οδηγώντας σε αυξημένη μεταβολική αποικοδόμηση τόσο της χορηγούμενης D_2 όσο και της ενδογενούς D_3. Έτσι, αν και είναι σίγουρα εφικτή η θεραπεία ασθενών σε ικανοποιητικό βαθμό με βιταμίνη D_2, η εργοκαλσιφερόλη φαίνεται να μην έχει κανένα πλεονέκτημα σε σχέση με την D_3 (χοληκαλσιφερόλη), που, όπως σημειώνεται, είναι η φυσική μορφή της βιταμίνης [39].

3. Πότε θα πρέπει να μετράμε τις συγκεντρώσεις 25(OH)D στην κλινική πράξη

Ο προσδιορισμός της 25(OH)D δεν είναι ένα εργαλείο ελέγχου (screening tool)! Θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση ασθενών που πάσχουν από διάφορες χρόνιες ασθένειες (π.χ. οστεοπορωτικοί, CKD, ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση κλπ) για τους οποίους ο στόχος έχει σαφώς καθοριστεί σύμφωνα με διάφορες μελέτες.Ο στόχος αυτός μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τη νόσο.

3.1 Ενδείξεις μέτρησης της βιταμίνης D

Σε ποιούς ασθενείς μια «λογικά» τεκμηριωμένη συγκέντρωση στόχος πρέπει να επιτυγχάνεται ή/ και να διατηρείται; Κατ' αρχάς, πρέπει να αναγνωρίσουμε ότι, αν και άφθονα, τα πολλά αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με τις διάφορες πιθανές εξωσκελετικές δράσεις της βιταμίνης D βασίζονται ως επί το πλείστον σε παρατηρήσεις και μελέτες. Πράγματι, πολλές προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα άτομα στην υψηλότερη ποσοτική κατανομή των συγκεντρώσεων 25(OH)D (συνήθως 70 έως 80 nmol/L) έχουν μικρότερο σχετικό κίνδυνο για πολλές ασθένειες από εκείνα στη χαμηλότερη ποσοτική κατανομή (συνήθως 30 έως 40 nmol/L) [40]. Ωστόσο, η παρατηρητική φύση αυτών των μελετών δεν επιτρέπει την τεκμηρίωση σχέσης αιτίου-αιτιατού μεταξύ χαμηλής βιταμίνης D και των ασθενειών αυτών, και έτσι αποτρέπει τον καθορισμό σαφούς τιμής cut-off(s) για τη βελτιστοποίηση αυτών των πιθανών επιπτώσεων. Πολλοί συγγραφείς συνιστούν τη μέτρηση της 25(OH)D ως γενική πρακτική σε μια μυριάδα ιατρικών καταστάσεων, όπως η εγκυμοσύνη, σε ασθενείς με καρκίνο, αυτοάνοσα νοσήματα, καρδιαγγειακές ασθένειες, υπέρταση, διαβήτη. Οι Cavalier και συν. δεν δίνουν ωστόσο την ίδια συμβουλή σχετικά με την ανάγκη να μετρηθεί βιταμίνη

D σε αυτούς τους ασθενείς. Έχει καταστεί σαφές ότι η πρόσληψη 2.000 IU/ημέρα βιταμίνης D (και ακόμη περισσότερο), είναι απόλυτα ασφαλής ακόμη και αν χορηγείται σε άτομα που έχουν συγκέντρωση 25(OH)D στο υψηλότερο τεταρτημόριο του γενικού πληθυσμού (συνήθως στο διάστημα 70-90 nmol/L), υποθέτοντας ότι δεν έχουν καμία κοκκιωματώδη νόσο (σαρκοείδωση, φυματίωση) ή υπερευαισθησία στη βιταμίνη D λόγω κάποιου γενετικού ελαττώματος [41]. Ωστόσο, δεν συνιστάται μια συστηματική αξιολόγηση της κατάστασης της βιταμίνης D πια σε ασθενείς με/ή κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων, αυτοάνοσων νόσων, καρκίνου, μολύνσεων, ή σε έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες. Αναγνωρίζουμε ωστόσο ότι η παροχή αυτού του είδους των συστάσεων ή προτάσεις που βασίζονται σε δημοσιευμένα δεδομένα και εμπειρία, και η κατάσταση του γιατρού ο οποίος πρέπει να αποφασίσει αν θα μετρηθεί ή όχι η συγκέντρωση 25(OH)D σε έναν δεδομένο ασθενή, είναι δύο πολύ διαφορετικά πράγματα. Γνωρίζουμε ότι σε κάποιες χώρες (Γαλλία και Βέλγιο), τουλάχιστον, πολλοί γιατροί εξακολουθούν να διστάζουν να συνταγογραφήσουν τα συμπληρώματα βιταμίνης D αν προηγουμένως δεν γνωρίζουν την μέτρηση της βιταμίνης D των ασθενών τους. Ομοίως, ορισμένοι ασθενείς δεν θα συμφωνούσαν να πάρουν μια θεραπεία βιταμίνης D εάν η ανεπάρκεια αυτής δεν είχε τεκμηριωθεί κατάλληλα από μια αντίστοιχη χαμηλή εργαστηριακή τιμή 25(OH)D.

Η Ενδοκρινολογική Εταιρεία προτείνει, ότι η έλλειψη βιταμίνης D αντιστοιχεί σε συγκεντρώσεις 25(OH)D μικρότερες των 50 nmol /L, και η ανεπάρκεια σε συγκεντρώσεις από 50 έως 75 nmol/L [42]. Στην κλινική πρακτική, είναι επιθυμητό οι ασθενείς που λαμβάνουν εξωγενώς βιτ. D να πετύχουν ένα επαρκές επίπεδο συγκέντρωσης-στόχου πάνω από 75 nmol/L. Η συγκέντρωση αυτή cut-off είναι μόνο «λογικά τεκμηριωμένη» για την υγεία του μυοσκελετικού και του οστικού μεταβολισμού (πρόληψη της ραχίτιδας/οστεομαλακίας, αυξημένα επίπεδα της παραθορμόνης, οστεοπορωτικά κατάγματα και πτώσεις στους ηλικιωμένους).

Πράγματι, στις RCT μελέτες που παρουσιάζουν θετικές επιδράσεις της βιταμίνης D σε μη σπονδυλικά κατάγματα και πτώσεις τα άτομα στην «ομάδα βιταμίνης D» είχαν γενικά συγκεντρώσεις 25(OH)D άνω των 75 nmol/L, ενώ αυτά στις «placebo ομάδες» είχαν συγκεντρώσεις 30-60 nmol/L. Συνεπή με αυτά, τα δεδομένα βιοψίας οστού έδειξαν ότι ιστομορφογενετικά σημάδια οστεομαλακίας δεν ανιχνεύονται σε άτομα με συγκέντρωση 25(OH)D στον ορό πάνω από 75 nmol/L, ενώ είναι παρόντα, όπως ορίζεται από το πλέον συντηρητικό κατώτατο όριο της αναλογίας OV/BV του 2%, σε περίπου 10% των ατόμων με τιμές 25(OH)D μεταξύ 50 και 75 nmol/L. Επιπλέον, Ιάπωνες ασθενείς με 25(OH)D μέχρι 70 nmol/L μείωσαν την συγκέντρωση PTH όταν τους δόθηκε βιταμίνη D (χωρίς ασβέστιο) ενώ όσον αφορά στη σχέση μεταξύ 25(OH)D και παραθορμόνης σε διάφορους πληθυσμούς,όπως αναφέρεται σε μερικές μελέτες, η συγκέντρωση PTH μπορεί να αυξηθεί όταν η 25(OH)D είναι κάτω από 75-80 nmol/L. Λόγω της αβεβαιότητας των μετρήσεων (συγκρινόμενη με εκείνη της μέτρησης των άλλων στεροειδών ορμονών), μια καλύτερη εκτίμηση της τιμής 75 nmol/L επιτρέπει ένα διάστημα αβεβαιότητας μεταξύ 60 και 90 nmol/L [43].

Μεταξύ των ασθενών στους οποίους προτείνεται να μετρείται η 25(OH)D, θα πρέπει να περιλαμβάνονται:

1) Ασθενείς με ραχίτιδα / οστεομαλακία.
2) Ασθενείς με οστεοπόρωση (με και χωρίς κάταγμα). Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται μέτρηση 25(OH)D κατά τη διάγνωση, ως μέρος μιας πιο εκτεταμένης αξιολόγησης των πιθανών δευτερογενών αιτίων χαμηλής οστικής μάζας (συμπεριλαμβανομένων μετρήσεων των συγκεντρώσεων ασβεστίου του ορού, φωσφόρου, PTH, γενική αίματος, ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών, CRP). Αν η συγκέντρωση είναι 75 nmol/L προτείνεται να συνταγογραφηθεί βιταμίνη D. Μετά από αυτό το πρώτο στάδιο (με στόχο την αύξηση της συγκέντρωσης 25(OH)D σε μια τιμή 75 nmol/L) η θεραπεία «συντήρησης» (με στόχο τη διατήρηση της συγκέντρωσης της 25(OH)D πάνω από 75 nmol/L) πρέπει να ξεκινήσει (για παράδειγμα 1.500-2.000 IU/ημέρα ή το ισοδύναμό του δοσμένο σε εβδομαδιαίες, μηνιαίες ή διμηνιαίες δόσεις). Προτείνεται για την παρακολούθηση της συγκέντρωσης της 25(OH) D κατά τη διάρκεια αυτής της αγωγής «συντήρησης» η μέτρηση 25(OH)D μετά από 4-6 μήνες στην περίπτωση ημερήσιας θεραπείας, και στην περίπτωση της διαλείπουσας θεραπείας, μετά 6 μήνες (λίγο πριν δοθεί η δόση) και η προσαρμογή της δοσολογίας ανάλογα με τη μετρούμενη τιμή.
3) Ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο για οστεοπόρωση/οστική απώλεια, επειδή λαμβάνουν ειδικές θεραπείες, όπως γλυκοκορτικοειδή χρονίως σε δόση 7,5 mg πρεδνιζόνης ή περισσότερο για οποιαδήποτε αιτία, ανάλογα της GnRH για τον καρκίνο του προστάτη, ή θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης για τον καρκίνο του μαστού. Σε αυτούς τους ασθενείς, η 25(OH)D μέτρηση μπορεί να διενεργείται 4-6 μήνες μετά από θεραπεία με βιταμίνη D (1500-2000 IU/ημέρα) και γίνεται για την προσαρμογή της δοσολογίας.
4) Ασθενείς με κίνδυνο οστεοπόρωσης/απώλειας οστού επειδή έχουν σύνδρομο δυσαπορρόφησης (κοιλιοκάκη, φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, κυστική ίνωση, ή νόσο του Crohn) στους οποίους απαιτούνται γενικά υψηλότερες δόσεις βιταμίνης D. Ομοίως, μέτρηση της 25(OH)D μπορεί να διενεργείται 4-6 μήνες μετά από θεραπεία με βιταμίνη D (3.000-4.000 IU/ημέρα) και γίνεται για την προσαρμογή της δοσολογίας.
5) Ασθενείς που έκαναν βαριατρική χειρουργική, ειδικά γαστρική παράκαμψη. Οι παχύσαρκοι ασθενείς έχουν συνήθως ανεπάρκεια βιταμίνης αλλά δεν είναι οστεοπορωτικοί. Ωστόσο, μετά από γαστρική παράκαμψη έχουν επιταχυνόμενη οστική

απώλεια. Αυτοί οι ασθενείς έχουν δύο λόγους για την ύπαρξη της ανεπάρκειας βιταμίνης D:
α) ακόμη και αν έχουν χάσει 50 κιλά ή περισσότερο, είναι συνήθως ακόμα παχύσαρκοι και αποθηκεύουν βιταμίνη D στη λιπώδη μάζα τους,
β) έχουν δυσαπορρόφηση λόγω της χειρουργικής διαδικασίας. Συνήθως χρειάζονται δόσεις βιταμίνης D πολύ υψηλότερες από ό,τι οι άλλοι ασθενείς.

6) Ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) σταδίου 3-5 καθώς και λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων. Η μέτρηση των συγκεντρώσεων 25(OH)D σε ασθενείς με ΧΝΝ και η θεραπεία της έλλειψης/ανεπάρκειας βιταμίνης D όπως στο γενικό πληθυσμό είναι σύσταση των κατευθυντήριων οδηγιών KDIGO [44]. Η σύσταση αυτή είναι στην πραγματικότητα μόνο μία πρόταση αφού ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της ΧΝΝ, με διάφορες συνέπειες. Πρέπει να υπογραμμιστεί ότι, μέχρι πρόσφατα, οι νεφρολόγοι χρησιμοποιούσαν για τη θεραπεία των ασθενών τους ενεργό βιταμίνη D (ανάλογα, καλσιτριόλη), για τον έλεγχο της έκκρισης παραθορμόνης. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η συμπλήρωση με χοληκαλσιφερόλη ή εργοκαλσιφερόλη ήταν σε θέση να μειώσει σε κάποιο βαθμό αλλά όχι σημαντικά τις συγκεντρώσεις PTH σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση και σε ασθενείς με μεταμόσχευση. Επιπλέον, αρκετές μη τυχαιοποιημένες επεμβατικές μελέτες έχουν συνδέσει την ανεπάρκεια βιταμίνης D με αυξημένη θνησιμότητα από ΧΝΝ επιταχυνόμενη από την πτώση του GFR και την αλβουμινουρία. Κατά συνέπεια, η συμπλήρωση με βιταμίνη D είναι μια επιταχυνόμενη πρακτική σε ασθενείς με ΧΝΝ. Τα μηνιαία συμπληρώματα με 100.000 IU βιταμίνης D_3 μειώνουν την PTH και είναι επαρκή για τη διατήρηση της 25(OH)D στους περισσότερους αιμοκαθαρόμενους και στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού πάνω από 75 nmol/L, ενώ 100.000 IU κάθε δύο μήνες απέτυχαν να διατηρήσουν αυτή τη συγκέντρωση στους μισούς περίπου αποδέκτες μοσχεύματος νεφρού.
7) Ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (PHPT). Αυτοί οι ασθενείς συχνά έχουν ανεπάρκεια βιταμίνης D και είναι οστεοπορωτικοί, αλλά είναι επίσης υπερασβεστιαιμικοί. Θεραπεία υπερασβεστιαιμικών ασθενών με ένα μόριο που αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου και το οποίο μπορεί, όταν δίνεται σε εξαιρετικά μεγάλες δόσεις να προκαλεί υπερασβεστιουρία και εξωσκελετικές αποτιτανώσεις αντιμετωπίστηκε με καχυποψία από τους περισσότερους γιατρούς. Δείχθηκε το 2005, ότι η χορήγηση μεγάλων δόσεων χοληκαλσιφερόλης σε ασθενείς με PHPT και συγκέντρωση ασβεστίου στον ορό 3 mmol/L δεν αυξάνει το ασβέστιο ή φωσφόρο ορού και μειώνει την παραθορμόνη σημαντικά. Αυτό ακολουθήθηκε από παρόμοια δημοσιευμένα αποτελέσματα έτσι ώστε η ομάδα εμπειρογνωμόνων για τη διάγνωση/διαχείριση των ασυμπτωματικών PHPT να συνιστά να θεραπεύεται κάθε ασθενής PHPT με συγκέντρωση 25(OH)D 50 nmol/L με βιταμίνη D. Συνιστάται επίσης όλοι οι ασθενείς με PHPT να λαμβάνουν βιταμίνη D (και ασβέστιο) αμέσως μετά την χειρουργική αγωγή. Αυτό θα επιτρέψει την αύξηση της οστικής πυκνότητας και την πρόληψη συμπτωματικής υπασβεστιαιμίας που οφείλεται στο "hungry bone syndrome". Συγκεντρώσεις 25(OH)D 75 nmol/L (και μερικές φορές περισσότερο) πρέπει να αποτελούν επιθυμητό στόχο μετά την παραθυρεοειδεκτομή [43].
8) Ασθενείς με κοκκιωματώδη διαταραχές όπως σαρκοείδωση ή φυματίωση. Σε αυτούς τους ασθενείς είναι συνετό ο στόχος για τη συγκέντρωση 25(OH)D να είναι περίπου 50 nmol/L για την αποφυγή υπερασβεστιαιμίας / υπερασβεστιουρίας λόγω της ανεξέλεγκτης σύνθεσης καλσιτριόλης από τη μία πλευρά, και σοβαρής ανεπάρκειας βιταμίνης D, η οποία είναι συχνή σε αυτούς τους ασθενείς, από την άλλη πλευρά. Για τους ασθενείς της παραπάνω κατηγορίας η τήρηση για τα συμπληρώματα βιταμίνης D αποτελεί μια ανησυχία. Επομένως, δεν είναι ρεαλιστικό να μετρούνται επίπεδα 25(OH)D κατά διαστήματα σε αυτούς τους ασθενείς. Είναι λογικό να μετρηθεί η 25(OH) D στο θεωρητικό ναδίρ, δηλαδή κατά τους χειμερινούς μήνες, αν είναι δυνατόν, και λίγο πριν από τη λήψη μιας δόσης, σε περίπτωση διαλείπουσας δοσολογίας που χορηγείται σε διαστήματα ενός μηνός ή περισσότερο.
9) Ασθενείς με συμπτώματα συμβατά με σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης (όπως εκείνα με διάχυτο πόνο ή ηλικιωμένα άτομα που συχνά πέφτουν), ή με δηλητηρίαση από βιταμίνη D (όπως εκείνα με εξωσκελετικές αποτιτανώσεις, νεφροασβέστωση ή νεφρικούς λίθους), συμπτώματα που είναι παρόντα και εξακολουθούν να υφίστανται χωρίς σαφή εξήγηση. Ασθενείς που έχουν μια ασθένεια, όπως ηπατική ανεπάρκεια, ή λαμβάνουν θεραπείες που μπορεί να τροποποιήσουν το μεταβολισμό της βιταμίνης D, όπως ορισμένα αντισπασμωδικά ή κετοκοναζόλη μπορεί να περιλαμβάνονται στην κατηγορία αυτή. Σε αυτούς τους ασθενείς δεν υπάρχει ειδικό εύρος τιμών 25(OH)D που να συνιστάται αν και είναι λογικό να εξεταστεί το ενδεχόμενο των 50-150nmol / L.

Εκτός οστεοπορωτικών ασθενών στους οποίους ο στόχος είναι να αποκλειστεί μια δευτερεύουσα αιτία της χαμηλής οστικής μάζας ή/και καταγμάτων, θα πρέπει να συνταγογραφείται σε ασθενείς με νεφρική λιθίαση, χονδροασβέστωση, και σε περίπτωση επιμονής (χωρίς εξήγηση) του συμπτώματος αμφοτέρων των υπερ- ή υπο-ασβεστιαιμία. Σε τέτοιες περιπτώσεις, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να γνωρίζουμε την συγκέντρωση 25(OH)D όταν μια υψηλή συγκέντρωση της παραθορμόνης είναι ανιχνεύσιμη σε ασθενείς με κατά τα άλλα φυσιολογικές συγκεντρώσεις ασβεστίου και φωσφόρου. Η συγκέντρωση

25(OH)D μπορεί να βοηθήσει μια διαφοροποίηση μεταξύ δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, και του λεγόμενου «νορμασβεστιαιμικού» PHPT. Αυτό αναγνωρίζεται πλέον ως μία ξεχωριστή και αρκετά συχνή οντότητα, η οποία πιθανώς απαιτεί την ίδια μεταχείριση όπως ο υπερασβεστιαιμικός PHPT όταν οστεοπόρωση, νεφρική λιθίαση ή νεφρική βλάβη είναι παρούσες [43].

4. Προαναλυτικό στάδιο

4.1 Τα προαναλυτικά σφάλματα

Οι περισσότερες μελέτες έχουν γενικά επικεντρωθεί στη κυκλοφορούσα 25(OH)D, θεωρώντας την ως το ιδανικό βιοδείκτη για την αξιολόγηση της κατάστασης του οργανισμού όσον αφορά τη βιταμίνη D. Ωστόσο, λίγα είναι γνωστά σχετικά με την επίδραση των συνήθων εργαστηριακών πρακτικών στις συγκεντρώσεις της 25(OH)D. Έχουν διατυπωθεί ανησυχίες σχετικά με το αν οι πρακτικές αυτές επηρεάζουν τη συγκρισιμότητα των αποτελεσμάτων σε όλες τις μελέτες. Επιπλέον, εάν οι πρακτικές προετοιμασίας του δείγματος θα πρέπει να διαφέρουν ανάλογα με την κατάσταση της νόσου.

Στην εργασία των Chu-Ling Yu και συν. δείγματα αίματος από 20 υγιείς εθελοντές υποβλήθηκαν σε εναλλακτικές εργαστηριακές διαδικασίες: τέσσερις φορές φυγοκέντρηση (2, 24, 72 και 96 ώρες μετά την συλλογή του αίματος) με τρεις τύπους σωλήνων συλλογής (σωληνάριο ορού χωρίς αντιπηκτικό, δύο διαφορετικά σωληνάρια πλάσματος με αντιπηκτικό που περιέχουν ηπαρίνη ή EDTA) και δύο τύπους δοκιμασιών (DiaSorin ραδιοανοσοπροσδιορισμός [RIA] και ανοσοδοκιμασία [CLIA/ LIAISON®)]. Οι δύο εμπορικές 25(OH)D δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν,CLIA/ LIAISON® και DiaSorin RIA, έδωσαν συγκρίσιμα αποτελέσματα και μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα μεταξύ συλλογής του αίματος και φυγοκέντρησης δεν επηρέασαν τις συγκεντρώσεις 25(OH)D. Υπήρχαν κάποιες ενδείξεις ότι οι συγκεντρώσεις 25(OH) D στο πλάσμα με ηπαρίνη μπορεί να είναι υψηλότερες από ό,τι σε ορό ή πλάσμα EDTA, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιείται CLIA/LIAISON®, αλλά η διαφορά δεν ήταν σημαντική εντός των φυσιολογικών χρονικών πλαισίων μεταξύ συλλογής και φυγοκέντρησης. Η μελέτη υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει ανάγκη να απαιτείται άμεση επεξεργασία των δειγμάτων αίματος μετά τη συλλογή ή την επιλογή μιας συγκεκριμένης δοκιμασίας 25(OH)D ή σωληναρίου συλλογής αίματος. Μελλοντικές μελέτες με ένα ευρύτερο φάσμα συγκεντρώσεων 25(OH)D και μεγαλύτερα μεγέθη δειγμάτων θα μπορούσε να είναι χρήσιμες για την επιβεβαίωση των ευρημάτων αυτών [45].

Οι Colak και συν. έχουν επίσης ερευνήσει διάφορες συνθήκες αποθήκευσης: 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, 24 ώρες στους 2-8°C και -20°C, 7 ημέρες στους -20°C και 3 μήνες στους -80°C.Η συγκέντρωση 25(OH)D δεν παρουσίασε σημαντικές διαφορές κατά την εξέταση σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα και θερμοκρασίες. Βρήκαν ότι η βιταμίνη αυτή είναι ένας σταθερός αναλύτης, συμπέρασμα συνεπές και με άλλες μελέτες. Αυτή ήταν η πρώτη μελέτη που αξιολόγησε επίσης την επίδραση της θερμοκρασίας φυγοκέντρησης στη συγκέντρωση της βιταμίνης D. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ ψυκτικής φυγοκέντρησης στους 2-8°C και φυγοκέντρησης σε θερμοκρασία δωματίου. Καθυστερήσεις στη φυγοκέντρηση ερευνήθηκαν από μια άλλη μελέτη και δεν αναφέρθηκαν σημαντικές διαφορές έως 96 ώρες μετά τη συλλογή του αίματος. Φαίνεται ότι η βιταμίνη D δεν απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή από την άποψη της φυγοκέντρησης.

Η μελέτη αυτή διερεύνησε δείγματα τόσο στον ορό όσο και στο πλάσμα και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο τύπος του δείγματος δεν επηρεάζει τη σταθερότητά του. Και τα δύο (ορός και πλάσμα) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανάλυση. Η διαφορά στις συγκεντρώσεις 25(OH)D ανάλογα με τον τύπο του σωλήνα σε μερικές αναλύσεις αναφέρθηκε από μια άλλη μελέτη για ηπαρινισμένο πλάσμα. Συμπερασματικά, τα δεδομένα αυτής της μελέτης επιβεβαίωσαν ότι η βιταμίνη D είναι σταθερή υπό κοινές συνθήκες αποθήκευσης. Δεν υπάρχει καμία σημαντική διαφορά μεταξύ ορού και πλάσματος και η θερμοκρασία φυγοκέντρησης δεν έχει καμία επίδραση στην συγκέντρωση της βιταμίνης D [46].

Μια άλλη μελέτη πραγματοποιήθηκε με δείγματα από 8 ασθενείς τα οποία συλλέχθηκαν σε πλαστικά δοχεία συλλογής αίματος χωρίς αντιπηκτικό. Οι αρχικές συγκεντρώσεις 25(OH)D_3 κυμαίνονταν από 35-110 nmol/L. Κλάσματα ορού μοιράστηκαν σε πωματισμένους πλαστικούς σωλήνες και καταψύχθηκαν αμέσως στους -20°C μέχρι την ανάλυση. Οι συνθήκες αποθήκευσης εξετάστηκαν όταν επεκτάθηκαν σε κοινές συνήθεις εργαστηριακές συνθήκες: αποθήκευση του ορού στους 6°C, σε θερμοκρασία δωματίου (περίπου 20°C) στο σκοτάδι και στον πάγκο κάτω από συνήθεις συνθήκες τεχνητού φωτός και αποθήκευση ολικού αίματος χωρίς αντιπηκτικά σε θερμοκρασία δωματίου στον πάγκο.

Επιπλέον, εξετάστηκε η επίδραση των πολλαπλών κύκλων ψύξης-απόψυξης. Οι μετρήσεις διεξήχθησαν σε αναλυτή Cobas E601 (Roche). Δείγματα από κάθε πείραμα αναλύθηκαν και μετά αποθηκεύθηκαν σε καταψύκτη στους -20°C. Τα CVs για τις αναλύσεις ορού (κατεψυγμένα δείγματα) ήταν 6,9% σε 25,5 nmol/L 25(OH)D_3 και 3,2% σε 72,5 nmol/L 25(OH)D_3. Η έκθεση σε 4 κύκλους ψύξης-απόψυξης δεν είχε σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις 25(OH)D_3 οι τιμές για το μέσο όρο των 8 δειγμάτων αυξήθηκαν κατά 2,6% σε σχέση με τις αρχικές τιμές. Αυτή η μικρή αύξηση μπορεί να αποδοθεί σε εξάτμιση ή ξήρανση σε διαδικασίες κατάψυξης, αλλά ίσως υπάρχει επίσης ένα μικρό θετικό αποτέλεσμα που οφείλεται στην αυξημένη θολερότητα των δειγμάτων μετά από κύκλους ψύξης-απόψυξης. Μια μείωση 4,0% στη μέση συγκέντρωση παρατηρήθηκε μετά από αποθήκευση στους -20°C για έως 2 μήνες.

Σημειώθηκε μέση μείωση 2,3% μετά από 72 ώρες παραμονής πλήρους αίματος στον πάγκο σε θερμοκρασία δωματίου, και μέση μείωση 3,4% μετά από 24 ώρες και 8,5% μετά από 7 ημέρες παραμονής ορού στον πάγκο στο φως της ημέρας. Μέση μείωση 4,5% μετά από 3 ημέρες και 8,1% μετά από 7 ημέρες αποθήκευσης του ορού στο σκοτάδι σε θερμοκρασία δωματίου παρατηρήθηκαν, ενώ μέση μείωση κατά 1,8% παρατηρήθηκε μετά από 7 ημερών αποθήκευση του ορού στο ψυγείο. Βρέθηκε λοπόν ότι οι συγκεντρώσεις της 25(OH)D_3 στη φυσική της κατάσταση συνδεδεμένη με την VDBP είναι πολύ σταθερές σε θερμοκρασία δωματίου, ακόμη και για το πλήρες αίμα. Για μεταποιημένα ή μη δείγματα, η καθυστέρηση αρκετών ωρών πριν από την ανάλυση έχει επιπτώσεις αμελητέες. Ακόμα και «ξεχασμένα» δείγματα ή τα δείγματα που λαμβάνονται σε κατεψυγμένη κατάσταση φαίνεται να είναι κατάλληλα για την ανάλυση, επειδή οι μειώσεις που σημειώνονται μετά από 3 ημέρες υπό συνήθεις συνθήκες εργαστηρίου σε θερμοκρασία δωματίου ήταν μικρότερες από την αναλυτική ακρίβεια μεταξύ μεθόδων. Φαίνεται να μην υπάρχει καμία ανάγκη για κατάψυξη του ορού κατά τις μεταφορές, καθώς το ολικό αίμα θα μπορούσε να είναι ακόμη και το δείγμα επιλογής για τους χρόνους μεταφοράς μέχρι και 3 ημέρες. Συνθήκες αποθήκευσης του ορού στους 4°C για τουλάχιστον 7 ημέρες και μέχρι 4 κύκλους ψύξης-απόψυξης είναι ανεκτές.Φαίνεται λοιπόν ότι οι συγκεντρώσεις 25(OH)D_3 είναι «σταθερές σαν βράχος» σε θερμοκρασία δωματίου και υπό τις κοινές προαναλυτικές συνθήκες που επικρατούν στα περισσότερα ιατρικά εργαστήρια [47].

Η δέσμευση στα συστατικά του αίματος εξασφαλίζει στους μεταβολίτες της D υψηλή σταθερότητα στον ορό και το πλάσμα [47]. Είναι σταθεροί ακόμη και για αρκετές ημέρες όταν φυλάσσονται σε θερμοκρασία δωματίου ή αυξημένη θερμοκρασία, και δεν επηρεάζονται είτε από τις εγκαταστάσεις φωτός είτε από πολλαπλούς κύκλους ψύξης απόψυξης, αλλά προσοχή πρέπει να δοθεί όταν η βιταμίνη D απελευθερώνεται από την VDBP και διαχωρίζεται από το αίμα, επειδή αυτά τα δείγματα είναι ευαίσθητα και στη θερμοκρασία και στο φως [48]. Αυτό ισχύει και για ορισμένα πρότυπα της βιταμίνης D και δείγματα που εκχυλίζονται για ανάλυση HPLC και LC-MS/MS τα οποία θα πρέπει να διατηρούνται σε σωλήνες πορτοκαλί ή σκούρα γυάλινα φιαλίδια στους -70°C.

4.1.1 Σωληνάρια συλλογής αίματος

Μέχρι πρόσφατα, είχε δοθεί εκπληκτικά λίγη προσοχή στην επίδραση των αντιπηκτικών ή της γέλης διαχωρισμού στις δοκιμασίες 25(OH)D. Οι κατασκευαστές συχνά ισχυρίζονται ότι τα Kit των προσδιορισμών τους είναι κατάλληλα για ορό ή πλάσμα χωρίς όμως ειδική υποστήριξη από πειραματικά δεδομένα. Τα σωληνάρια που περιέχουν ειδική γέλη διαχωρισμού έχουν ανεπιθύμητες επιδράσεις σε ορισμένες δοκιμασίες για στεροειδή, συμπεριλαμβανομένων των μεθόδων HPLC για 25(OH)D. Η επίδραση της γέλης διαχωρισμού ορού και ενός αντιπηκτικού που χρησιμοποιείται συνήθως (EDTA) στα αποτελέσματα ερευνήθηκε από το DEQAS τον Ιούλιο του 2009. Οι ανοσολογικές δοκιμασίες δεν επηρεάστηκαν σημαντικά από τη γέλη διαχωρισμού, αλλά περίπου το ένα τρίτο των χρηστών HPLC και δύο χρήστες LC-MS/MS ανέφεραν ψευδώς υψηλά αποτελέσματα. Ορός από σωληνάρια Sarstedt MonovetteTM βρέθηκε πρόσφατα ότι προκαλεί καταστολή ιόντος του εσωτερικού προτύπου σε μια δοκιμασία LC-MS/MS, οδηγώντας σε σημαντικά αυξημένα επίπεδα 25(OH)D_3. Αίμα για μέτρηση 25(OH)D είναι μάλλον καλύτερο να συλλέγεται σε απλά σωληνάρια χωρίς αντιπηκτικά ή γέλη διαχωρισμού, που έχουν ελεγχθεί για την καταλληλότητά τους [45].

5. Αναλυτικό στάδιο

5.1 Οι δυσκολίες της ανάλυσης της 25(OH)D

Ο προσδιορισμός της 25(OH)D δεν είναι καθόλου εύκολη υπόθεση. Οι κυριότερες δυσκολίες και αναλυτικές προκλήσεις της μέτρησης αυτής είναι οι ακόλουθες:

1) Το μείζων πρόβλημα στη μέτρηση οφείλεται στο ίδιο το μόριο. Είναι πολύ λιπόφιλη η φύση του μορίου (μη ειδική παρεμβολή από άλλα λιπίδια). Η 25(OH)D είναι ίσως η πιο υδρόφοβη ένωση που μετράται με δέσμευση πρωτεΐνης (CPBA ή RIA). Η λιπόφιλη αυτή φύση της την καθιστά ευάλωτη σε αντιδράσεις υποστρώματος δηλ. παρεμβολές από οποιαδήποτε ουσία που πιθανόν υπάρχει στο δείγμα (matrix effects), συμπεριλαμβανομένων των λιποπρωτεϊνών. Οι επιδράσεις του υποστρώματος μπορεί να συμβούν ακόμη σε ουραιμικά δείγματα και στις έγκυες γυναίκες. Όταν συμβαίνει αυτό μειώνεται σημαντικά η εγκυρότητα της ανάλυσης. Από τη φύση τους οι επιδράσεις της μήτρας είναι απρόβλεπτες και ποικίλλουν από δείγμα σε δείγμα. Το πρόβλημα αυτό είναι εμφανές και σε πολλές από τις συγκρίσεις μεθόδων, όπου ακόμη και οι καλές συσχετίσεις δεν μπορούν να αποκρύψουν μεγάλες διαφορές στις μεθόδους που σχετίζονται με μεμονωμένα δείγματα.
2) Υπάρχει ανάγκη να αποδεσμευθεί ο αναλύτης από την VDBP (παραδοχή ότι είναι 100%,αλλά χωρίς αποδείξεις). Είναι ισχυρά δεσμευμένη με πρωτεΐνες κυρίως με την πρωτεΐνη πρόσδεσης βιταμίνης D (VDBP) αλλά και με την αλβουμίνη στον ορό και ως εκ τούτου απαιτεί μια αρχική εκχύλιση ή βήμα διάσπασης. Διάφοροι κατασκευαστές παρουσίασαν μεθόδους που χρησιμοποιούν παράγοντες που αποδεσμεύουν την 25(OH)D από την πρωτεΐνη δέσμευσης VDBP, με διαφορετικό βαθμό επιτυχίας η καθεμιά. Η ανάγκη να εκτοπίσει ανεπανόρθωτα τον αναλύτη από τη δεσμευτική πρωτεΐνη του στην περίπτωση των σφικτά δεσμευμένων 25(OH)D, περιλαμβάνει διάσπαση της VDBP,

συνήθως με μια αλλαγη του pH. Πρόσφατα δεδομένα προτείνουν ότι οι μέθοδοι που εφαρμόζουν τέτοιες τεχνικές μπορεί να επηρεαστούν από μεταβολές των συγκεντρώσεων της VDBP πιθανόν εξαιτίας της αυξημένης συγγένειας της 25(OH) D με ορισμένες παραλλαγές της VDBP. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αξιοσημείωτες παρεκκλίσεις των αποτελεσμάτων. Αυτές οι διαφορές στις συγκεντρώσεις χρησιμεύουν για να δώσουν έμφαση σε μερικά από τα προβλήματα της προτύπωσης των τωρινών (αλλά και προηγούμενων) μεθόδων.

3) Η 25(OH)D μπορεί να κυκλοφορεί ως 25(OH)D_2 και ως 25(OH)D_3 που διαφέρουν στην χημική τους δομή καθώς και στη συγγένεια τους με αντισώματα που χρησιμοποιούνται στις δοκιμασίες και πρέπει να αναγνωρίσουμε τις δύο μορφές.
4) Διασταυρούμενες αντιδράσεις με ενώσεις που σχετίζονται δομικά με την 25(OH)D συμπεριλαμβανομένων 1,25$(OH)_2D_2$, 1,25$(OH)_2D_3$, 24,25$(OH)_2$D, λακτόνες τους και C-3 επιμερή D_2, D_3, οι οποίες σε μεμονωμένους ασθενείς μπορεί να οδηγήσουν ακόμη και σε λανθασμένα αποτελέσματα της βιταμίνης D.
5) Βρίσκεται σε χαμηλές συγκεντρώσεις, στο εύρος namomolar για 25(OH)D_2 και 25(OH)D_3 και σε επίπεδα picomolar για 1,25 $(OH)_2D_3$ [49].
6) Ένα άλλο πρόβλημα, κοινό για τις δοκιμασίες εκχύλισης και μη εκχύλισης, έγκειται στην προετοιμασία των προτύπων. Λόγω των υδρόφοβων ιδιοτήτων της 25(OH)D, τα διαλύματα stock παρασκευάζονται σε έναν οργανικό διαλύτη, συνήθως αιθανόλη. Τα εμπορικά σκευάσματα των 25(OH)D_3 και 25(OH)D_2 είναι άμεσα διαθέσιμα, αλλά μπορεί να περιέχουν προσμίξεις ή να διαφέρουν στην κρυσταλλική δομή τους. Ευτυχώς, οι ενώσεις έχουν ένα καλά χαρακτηρισμένο φάσμα απορρόφησης (AMAX στα 265 nm και AMIN στα 228 nm), αν και, περιέργως, εξακολουθεί να υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με τους συντελεστές, μοριακής απορρόφησης ιδιαίτερα της 25(OH)D_2. Τα πρότυπα διαλύματα θα πρέπει να βαθμονομούνται μετρώντας την απορρόφηση στο AMAX και η καθαρότητα ελέγχεται υπολογίζοντας την αναλογία AMAX: AMIN η οποία, εάν είναι μικρότερη απο 1,5 δείχνει ότι το πρότυπο θα πρέπει να καθαριστεί εκ νέου ή να αντικατασταθεί. Τα πρότυπα διαλύματα εργασίας στις περισσότερες εμπορικές δοκιμασίες συχνά περιγράφονται ως «με βάση τον ανθρώπινο ορό» και παρασκευάζονται με προσθήκη μικρών όγκων ενός προτύπου διαλύματος σε ορό από τον οποίο η ενδογενής 25(OH)D έχει αφαιρεθεί. Μια τεχνική που χρησιμοποιείται συχνά για την αφαίρεση στεροειδών από πρωτεΐνες είναι η ανάμιξη του ορού με ενεργό άνθρακα. Ωστόσο, λόγω της σφικτής της σύνδεσης με την VDBP, η 25(OH)D δεν μπορεί να αφαιρεθεί με άνθρακα εκτός εάν ο ορός έχει προηγουμένως οξυνιστεί. Τόσο η αύξηση της οξύτητας όσο και η κατεργασία με άνθρακα δημιουργεί μια μήτρα (matrix) η οποία, παρόλο που προέρχεται από ανθρώπινο ορό, διαφέρει σημαντικά από τα δείγματα ασθενών[50].
7) Ένα άλλο πιθανό πρόβλημα σε δοκιμασίες μη εκχύλισης είναι ότι ορισμένες μέθοδοι μπορεί να δώσουν εσφαλμένα αποτελέσματα σε δείγματα στα οποία έχει προστεθεί 25(OH)D in vitro. Φαίνεται ότι η εξωγενής 25(OH)D δεν ανακτάται πλήρως από τη διάσπαση της DBP, πιθανώς επειδή ένα μέρος συνδέεται εκλεκτικά με άλλα συστατικά ορού, όπως λιποπρωτεΐνες. Εν πάση περιπτώσει, η εξωγενής προσθήκη της 25(OH)D δεν φαίνεται να εισέρχεται και να ισορροπεί με το ενδογενές διαμέρισμα, και αυτό έχει επιπτώσεις στην παρασκευή των προτύπων και στα in vitro πειράματα ανάκτησης, τα αποτελέσματα των οποίων βασίζονται στην πεποίθηση ότι τα εμβολιασμένα δείγματα συμπεριφέρονται πανομοιότυπα με εκείνα που περιέχουν μόνο ενδογενή 25(OH)D. Αυτό μπορεί επίσης να είναι ένα πρόβλημα για εκείνα τα σχήματα ελέγχου της επάρκειας των εργαστηρίων τα οποία διανέμουν τακτικά δείγματα που περιέχουν εξωγενή 25(OH)D [50].

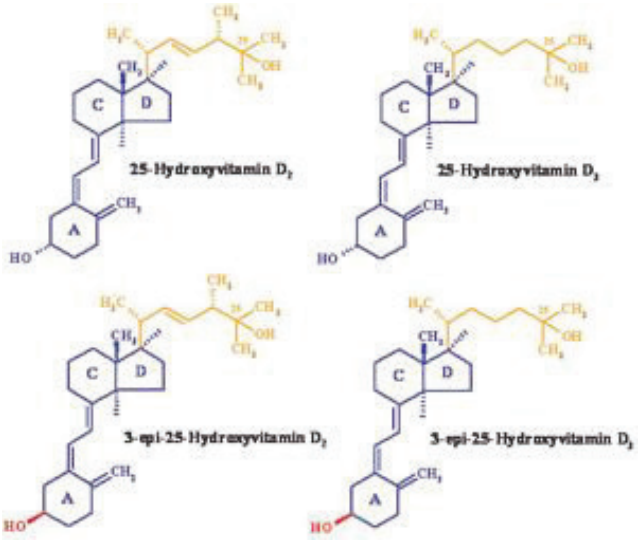
5.2 Η αναγνώριση της 24,25$(OH)_2$D από τις ανοσοδοκιμασίες

Η παραγωγή της συνδέεται με την ενεργοποίηση του CYP24A1 [24-(OH)άσης] στο νεφρό για την απενεργοποίηση της βιταμίνης D. Βρίσκεται υπό αυστηρή ρύθμιση από την PTH και τον FGF-23 γεγονός που αποτελεί κάτι παραπάνω από μια απλή διαδικασία καταβολισμού. Μπορεί να είναι παρούσα σε διάφορες συγκεντρώσεις μέχρι περίπου 10% (υψηλότερη στην υψηλότερη κλίμακα). Δεν δίνει παρεμβολές με μεθόδους LC-MS/MS μπορεί όμως να δώσει διασταυρούμενη αντιδραστικότητα έως 100% με κάποιες ανοσοδοκιμασίες. Αποτελεί σαφώς έναν δυνητικό παράγοντα σύγχυσης για τις ανοσολογικές δοκιμασίες.

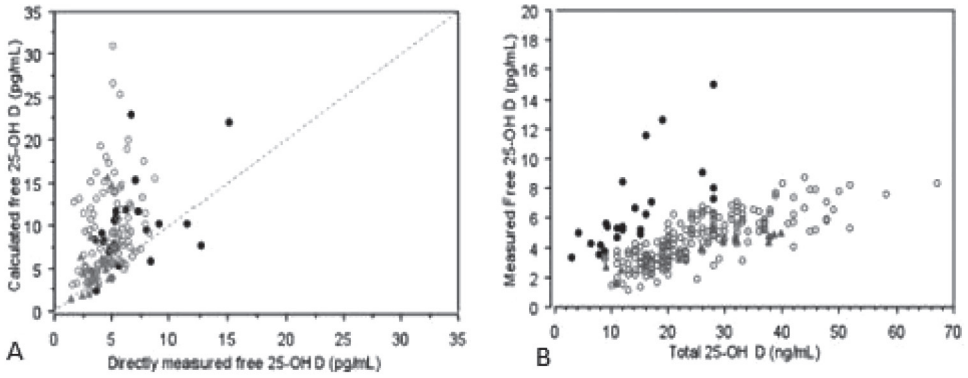
5.3 Η βιοδιαθέσιμη βιταμίνη D

Αν και η μέτρηση των επιπέδων της VDBP (κύρια πρωτεΐνη φορέας για τη βιταμίνη D), σε συνδυασμό με την ολική 25(OH)D θα μπορούσε ενδεχομένως να είναι μια χρήσιμη μέθοδος για την εκτίμηση της βιοδιαθέσιμης 25(OH)D, εντούτοις απαιτείται περισσότερη έρευνα σχετικά με τις μεθόδους για την μέτρηση και την ερμηνεία της βιοδιαθέσιμης 25(OH)D. Η μέτρηση της VDBP δεν αποτελεί μέρος της τρέχουσας καθιερωμένης κλινικής πρακτικής [52].

Η 25(OH)D είναι ένα στεροειδές και κυκλοφορεί συνδεδεμένο με VDBP, με αλβουμίνη αλλά και ως ελεύθερη 25(OH)D σε ποσότητες pg/ml. Η βιοδιαθέσιμη 25(OH)D είναι ίση με την 25(OH)D που είναι συνδεδεμένη με την αλβουμίνη συν την ελεύθερη 25(OH)D. Οι πολυμορφισμοί της VDBP και η συγκέντρωση αυτής μπορεί να έχουν αντίκτυπο στα επίπεδα ελεύθερης και βιοδιαθέσιμης 25(OH)D. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η βιοδιαθέσιμη 25(OH)



Εικ. 11. Ο επιμερισμός στη θέση C-3 [51].



Εικ. 12Α. Α) Σύγκριση μετρήσιμης και Β) υπολογιζόμενης ελεύθερης 25(OH)D σε κλινικούς πληθυσμούς.
(Τροποποιημένη από Schwartz, 2014 [54]).

D συσχετίζεται καλύτερα με την BMD σε νεαρούς υγιείς ενήλικες [52].

Μελέτες έχουν δείξει ότι η μέτρηση της 25(OH) D από μόνη της μπορεί να μην είναι αρκετή για να κατανοηθεί η σχέση μεταξύ της έκθεσης στην βιταμίνης D και των επιπτώσεων στην υγεία. Ως αποτέλεσμα, η προσοχή έχει στραφεί σε άλλες πτυχές της βιολογίας της βιταμίνης D. Περίπου το 90-95% της 25(OH)D είναι σφικτά συνδεδεμένο με την VDBP, η οποίο σχετίζεται δομικά με την αλβουμίνη του ορού. Από το εναπομείναν ποσό 25(OH)D, περίπου το 1% είναι αδέσμευτο και το υπόλοιπο χαλαρά συνδεδεμένο με την αλβουμίνη του ορού.

Μια υπόθεση είναι ότι οι ελεύθερες και οι δεσμευμένες με την λευκωματίνη χαρακτηριστικές ομάδες είναι υπεύθυνες για την παροχή της 25(OH) D στο κύτταρο με την 25(OH)D την δεσμευμένη με VDBP να λειτουργεί ως δεξαμενή του μεταβολίτη. Στους ανθρώπους, κοινοί γενετικοί πολυμορφισμοί παράγουν 3 κύριες παραλλαγές της VDBP στην κυκλοφορία (Gc1F, Gc2, και Gc1S), οι οποίες διαφέρουν στη συγγένειά τους με την 25(OH)D. Η επικράτηση αυτών των πολυμόρφων έχει αποδειχθεί ότι ποικίλλει αρκετά μεταξύ διαφορετικών εθνοτήτων και πληθυσμών, με την παραλλαγή Gc1F να είναι γενικά συχνότερη μεταξύ των ατόμων αφρικανικής καταγωγής. Σε μια πρόσφατη μελέτη που δημοσιεύεται στο New England Journal of Medicine [52] οι Powe και συν. διερεύνησαν την επικράτηση των διαφορετικών φαινοτύπων VDBP (Gc1F, Gc2, και Gc1S) σε μια ομάδα μαύρων και λευκών Αμερικανών και εξετάστηκε η σχέση με τις συγκεντρώσεις 25(OH) D καθώς και με άλλες παραμέτρους. Σε αντίθεση με προηγούμενες έρευνες, η μελέτη αυτή περιλάμβανε μετρήσεις της συγκέντρωσης του VDBP στον ορό. Οι μαύροι Αμερικανοί βρέθηκαν να έχουν μια υπε-

ροχή του φαινοτύπου υψηλής συγγένειας για Gc1F, με τους ομοζυγώτες να έχουν περίπου το μισό της συγκέντρωσης της συνολικής VDBP που βρίσκεται σε λευκούς, στους οποίους η παραλλαγή Gc1S κυριαρχούσε. Η μέση συγκέντρωση της ολικής 25(OH)D ήταν επίσης χαμηλότερη σε μαύρους παρά σε λευκούς. Μια επιπρόσθετη πτυχή της μελέτης των Powe και συν. ήταν η εκτίμηση της «βιοδιαθέσιμης» 25(OH)D για τους ομοζυγώτες, χρησιμοποιώντας τις μετρούμενες συγκεντρώσεις της 25(OH)D και της VDBP και τις τιμές της βιβλιογραφίας για τις συγγένειες δέσμευσης τους με την αλβουμίνη ή με συγκεκριμένες παραλλαγές της VDBP. Η βιοδιαθέσιμη 25(OH)D μετρήθηκε επίσης σε ένα υποσύνολο αυτών των δειγμάτων χρησιμοποιώντας μία ανταγωνιστική RIA δοκιμασία πρόσδεσης.

Με βάση τα αποτελέσματα τους, οι συγγραφείς βρήκαν ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις VDBP που βρέθηκαν σε μαύρους Αμερικανούς έχουν ως αποτέλεσμα συγκεντρώσεις της βιοδιαθέσιμης 25(OH)D που είναι παρόμοιες με εκείνες που βρέθηκαν στους λευκούς (υπολογιζόμενες τιμές 2.9 ng/mL και 3,1 ng/mL αντίστοιχα). Αυτό μπορεί να εξηγήσει το γιατί οι μαύροι Αμερικανοί μπορεί να έχουν προφανώς καλή υγεία των οστών τους παρουσία χαμηλών συγκεντρώσεων ολικής 25(OH)D. Αν αυτό αληθεύει, τα ευρήματα αυτά θα μπορούσαν να έχουν σοβαρές συνέπειες στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων της 25(OH)D. Οι ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που δημοσιεύθηκαν πρόσφατα από το US Institutes of Medicine, δεν κάνουν διαχωρισμό μεταξύ των εθνοτήτων. Εάν τα αποτελέσματα της μελέτης των Powe και συν. επιβεβαιωθούν, οι κατευθυντήριες αυτές γραμμές θα πρέπει να επανεξεταστούν και μια νέα προσέγγιση για την αξιολόγηση της κατάστασης της βιταμίνης θα πρέπει πιθανόν να αναπτυχθεί, ενδεχομένως περιλαμβάνοντας τη μέτρηση της VDBP σε συνδυασμό με μια άμεση εκτίμηση της βιοδιαθέσιμης 25(OH)D [53].

5.4 Παρεμβολές matrix

Στην κλινική χημεία ο όρος matrix effect αναφέρεται στην επίδραση των υπολοίπων (εκτός της προς ανάλυση ουσίας) συστατικών ενός βιολογικού υλικού στην ποιότητα του εργαστηριακού αποτελέσματος. Το matrix effect είναι γνωστό ότι είναι ένα πρόβλημα στους ανοσοπροσδιορισμούς που μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς υψηλά αποτελέσματα [55]. Ο πιο σημαντικός τύπος του matrix effect είναι εκείνος που λαμβάνει χώρα μεταξύ της μήτρας σε βαθμονομητές και δείγματα ασθενών. Η λιπόφιλη φύση της 25(OH)D την καθιστά ιδιαίτερα ευάλωτη στην παρουσία άλλων λιπιδίων στον ορό ή πλάσμα με αλλαγή στην ικανότητα του παράγοντα σύνδεσης να συνδεθεί με την 25(OH)D στο δείγμα και το πρότυπο με ισοδύναμο τρόπο. Ένα περαιτέρω πρόβλημα είναι ότι η 25(OH)D δεν μπορεί να μετρηθεί με ακρίβεια εκτός αν απελευθερωθεί από την ειδική πρωτεΐνη συνδέσεως της[56].

Πολλές από τις προηγούμενες διαδικασίες και ανοσοδοκιμασίες ανταγωνιστικής δέσμευσης πρωτεΐνης, ενσωματώνουν ένα βήμα εκχύλισης διαλύτη για να απελευθερώσουν την 25(OH)D και να αφαιρέσουν τη δεσμευτική πρωτεΐνη. Οι HPLC και LC-MS/MS μέθοδοι χρησιμοποιούν είτε διαλύτη είτε εκχύλισης στερεάς φάσης. Πολλές σύγχρονες εμπορικές ανοσοδοκιμασίες χρησιμοποιούν αποδιατακτικό παράγοντα «in situ».

Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι προγενέστερες CPB δοκιμασίες ήταν πιο επιρρεπείς σε επιδράσεις υποστρώματος από τις δοκιμασίες οι οποίες χρησιμοποιούν αντισώματα [56]. Άλλοι, όμως, υποστηρίζουν ότι οι σημερινές ανοσολογικές δοκιμασίες είναι επίσης επιρρεπείς σε matrix effect ιδιαίτερα εκείνες σε αυτοματοποιημένες πλατφόρμες. Οι CPB διαδικασίες δεν είναι οι μόνες που παρουσιάζουν προβλήματα matrix. Για την LC-MS/MS η καταστολή του ιόντος μπορεί να μειώσει την απόδοση του ανιχνευτή μάζας. Η καταστολή του ιόντος μπορεί να προκληθεί από την παρουσία μη πτητικών ενώσεων, όπως άλατα, παράγοντες σύζευξης ιόντος, ενδογενείς ενώσεις και από ναρκωτικά ή μεταβολίτες. Matrix effects που σχετίζονται με τη συλλογή των δειγμάτων σε σωλήνες πηκτής για διαχωρισμό ορού από τα ερυθρά κύτταρα έχει πρόσφατα τεκμηριωθεί σε μια διαδικασία LC-MS/MS [57]. Προβλήματα matrix συνήθως μπορούν να ελαχιστοποιηθούν με την τροποποίηση των αντιδραστηρίων ή των χρωματογραφικών συνθηκών ή τη δυνατότητα επιλογής της μετάπτωσης ιόντων για την μέτρηση [58].

5.5 Οι κυριότερες μέθοδοι μέτρησης 25(OH)D

5.5.1 Ιστορική ανασκόπηση

Η ανάπτυξη των μεθόδων για τη μέτρηση της βιταμίνης D ξεκίνησε σχεδόν τέσσερις δεκαετίες πριν. Μια σύντομη ανασκόπηση των μεθόδων αυτών μπορεί να μας βοηθήσει να κατανοήσουμε τις σημερινές μεθοδολογικές δυσκολίες:

1971: Ο Haddad [59] ανέπτυξε μία ανταγωνιστική δοκιμασία σύνδεσης (CPBA) χρησιμοποιώντας την δεσμευτική πρωτεΐνη της βιταμίνης D (VDBP) ως αρχικό συνδετικό παράγοντα και την $_3$H-25(OH)D_3 ως ιχνηθέτη. Η χρήση της περιορίστηκε μόνο στο εργαστήριο έρευνας. Οι CPBAs έχουν σοβαρά αναλυτικά προβλήματα λόγω της «επίδρασης μήτρας» που μπορεί να επηρεάσει την σύνδεση με την VDBP (χρησιμοποιείται εκχύλισμα αιθανόλης) και λόγω της ανάγκης να εφαρμοστεί μια προηγούμενη χρωματογραφία για καθαρισμό. Οι CPBAs ανιχνεύουν 25(OH)D_2 και 25(OH)D_3, δηλαδή, μετρούν την συνολική βιταμίνη. Η 25(OH)D αφαιρείται από τον ορό χρησιμοποιώντας εκχύλιση με αιθέρα και διαχωρίζεται από άλλα λιπίδια με χρωματογραφία σε πυριτικό οξύ. Απώλειες κατά τη διαδικασία διορθώνονται με την προσθήκη τριτιωμένης 25(OH)D_3 σε κάθε δείγμα ως εσωτερικό πρότυπο. Ένα πλεονέκτημα αυτής της δοκιμασίας είναι ότι είναι συνειδι-

κή για 25(OH)D_3 και 25(OH)D_2, γεγονός που κάνει τη χρήση της κατάλληλη για την παρακολούθηση των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ergocalciferol. Τα στάδια εκχύλισης διαλύτη και χρωματογραφίας καθιστούν τη μέθοδο λιγότερο επιρρεπή σε μη ειδική παρεμβολή από άλλα συστατικά ορού, ιδιαίτερα λιπίδια. Ωστόσο, η δοκιμασία είναι χρονοβόρα, απαιτεί δαπανηρό υγρό σύστημα μέτρησης σπινθηρισμού, και διάθεση των δύο ραδιενεργών και χημικών αποβλήτων.

1977: Ο Eisman[60]. εισήγαγε μια άμεση μέθοδο HPLC με ανίχνευση UV, η οποία συχνά δεν ήταν κατάλληλη για τα κλινικά εργαστήρια.

1985: Ο Hollis [61] ανέπτυξε ένα αντίσωμα που ήταν συνειδικό για 25(OH)D_2 και 25(OH)D_3 και σχεδίασε μια απλή μέθοδο εκχύλισης ακολουθούμενη από μη χρωματογραφική ποσοτικοποίηση.

1992: Αυτή η δοκιμασία περαιτέρω τροποποιήθηκε για να ενσωματώσει $_{125}$I-επισημασμένο ιχνηθέτη και βαθμονομητές σε μια μήτρα ορού. Είναι εμπορικά διαθέσιμη σαν DiaSorin RIA [62].

2001: Η εταρεία Nichols Διαγνωστικά εισήγαγε τη δοκιμασία ADVANTAGE. Αυτή ήταν μία CPBA που δεν απαιτούσε προηγούμενη εκχύλιση και χρησιμοποιούσε VDBP ως συνδετική ουσία. Αν και σύμφωνα με τον κατασκευαστή, η δοκιμή ανίχνευε τόσο 25(OH)D_2 και 25(OH)D_3, ήταν σε θέση να ανιχνεύσει 25(OH)D_3 μόνο [63]. Η εταιρεία απέσυρε τη δοκιμασία από την αγορά το 2006.

2004: η αέρια ή υγρή χρωματογραφία με φασματομετρία μάζας (GC/LC-MS) υποτίθεται ότι είναι η πιο ακριβής μέθοδος για τον ποσοτικό προσδιορισμό της βιταμίνης D. Αυτή είναι η μέθοδος επιλογής από διάφορα εργαστήρια αναφοράς, αλλά η προετοιμασία των προτύπων και αντιδραστήριων δεν είναι τυποποιημένη, κι αυτό οδηγεί σε αντικρουόμενα αποτελέσματα μεταξύ εργαστηρίων. Αυτή η μέθοδος απαιτεί υψηλά εκπαιδευμένο προσωπικό και δεν είναι η η πιο κατάλληλη για τα κλινικά εργαστήρια.

2004: Η DiaSorin Corporation παρουσίασε την αυτοματοποιημένη μέθοδο χημειοφωταύγειας LIASON 25(OH)D Total assay.

2008: Η Roche Diagnostic εισήγαγε μια αυτοματοποιημένη δοκιμασία ηλεκτροχημειοφωταύγειας για ειδική μέτρηση της 25(OH)D_3 στους Elecsys και Cobas αναλυτές [64].

Δεν ήταν παρά μέχρι το έτος 2000 που οι μέθοδοι μέτρησης της βιταμίνης D άρχισαν να αναπτύσσονται σε αυτοματοποιημένες πλατφόρμες, για κλινική εργαστηριακή χρήση. Πολλές μεθοδολογικές πτυχές ακόμη παραμένουν να καθοριστούν, συμπεριλαμβανομένων, (αλλά χωρίς να περιορίζονται σε αυτά), τη μέθοδο αναφοράς, τα διεθνή πρότυπα, την ιχνηλασιμότητα με βάση τα διεθνή πρότυπα, την ειδικότητα, δημιουργώντας τις μεγάλες διαφορές μεταξύ των αποτελεσμάτων που λαμβάνονται.

Έτσι, κάνοντας μια αναδρομική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας βρίσκουμε διαφορές μεταξύ των αποτελεσμάτων από ορισμένους συγγραφείς, οι οποίοι χρησιμοποιούν διαφορετικές μεθόδους μέτρησης. Το 1984, δημοσιεύτηκε μια διεθνή μελέτη 19 συμμετεχόντων εργαστηρίων συγκρίνοντας προσδιορισμούς για τη μέτρηση της 25(OH)D_3, 24,25(OH)$_2D_3$ και 1,25(OH)$_2D_3$ σε πλάσμα, και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι: «**Οι τιμές από διαφορετικά εργαστήρια προφανώς δεν μπορεί να συγκριθούν χωρίς να γίνει μια πραγματική σύγκριση των διαδικασιών προσδιορισμού. Επιπλέον, στην περίπτωση των κλινικών εφαρμογών αυτών των προσδιορισμών, καθένα εργαστήριο θα πρέπει να καθορίσει τις δικές του τιμές αναφοράς και πρέπει να χρησιμοποιεί συνεχώς ένα εσωτερικό δείγμα αναφοράς για την αξιολόγηση της ακρίβειας των διαδικασιών**» [65].

Σήμερα υπάρχει ένας αρκετά μεγάλος αριθμός διαθέσιμων μεθόδων για τη μέτρηση της 25(OH)D σε ορό ή πλάσμα οι οποίες είναι δοκιμές δέσμευσης πρωτείνης (CPB), ανοσοδοκιμές και άμεσες μέθοδοι ανίχνευσης.

Οι κυριότερες από αυτές είναι οι ακόλουθες:

- Ραδιοανοσοδοκιμασία (RIA).
- Ενζυμική ανοσοδοκιμασία (EIA).
- Χημειοφωταύγεια.
- Ηλεκτροχημειοφωταυύγεια.
- Υψηλής απόδοσης υγρή χρωματογραφία (HPLC).
- Υγρή χρωματογραφία σε συνδυασμό με φασματομετρία μάζας (LC/MS).
- LC/MS/MS.

5.5.2 Προδιαγραφές για την ακρίβεια των αναλύσεων

Τον Ιούνιο του 2009, οι Stöckl, Hondt D; και Thienpont [66] δήλωσαν σε μια δημοσίευση για την αναλυτική ποιότητα των μετρήσεων 25(OH)D σε ορό ή πλάσμα, ότι ήταν αναγκαίο να καθοριστούν προδιαγραφές για την πιστότητα και την ακρίβεια ενός συστήματος μέτρησης αναφοράς.

Αυτοί οι συγγραφείς συστήνουν για διαδικασίες ρουτίνας συντελεστή διακύμανσης (%CV) κάτω του 10% και απόκλιση κάτω από 5%. Η ECLIA πληροί αυτές τις αναλυτικές προδιαγραφές, (CV 8-10% και απόκλιση <2,0%). Η βιολογική μεταβλητότητα της βιταμίνης D μεταξύ ιδιωτών (BV_G) κυμαίνεται από 40% στο γενικό, μη επιλεγμένο πληθυσμό [67]. έως περίπου 20% σε στρωματοποιημένους πληθυσμούς (ηλικία, φύλο, κ.λπ.) με 8% ενδοατομική BV (BV_I%)[68].

5.5.3 Ανοσολογικές μέθοδοι

Οι τρέχουσες εμπορικές ανοσολογικές δοκιμασίες παρέχονται ως κιτ που μπορεί να εφαρμόζονται χειροκίνητα ή σε αυτόματους αναλυτές. Με την αύξηση της κλινικής ζήτησης για δοκιμασίες 25(OH)D, οι γρήγοροι αυτοματοποιημένοι αναλυτές είναι προτιμώμενοι.

Οι κυριότερες ανοσολογικές αναλυτικές διαδικασίες που εφαρμόστηκαν στο παρελθόν και αυτές που εφαρμόζονται σήμερα καθώς επίσης και πληροφορίες για τις επιδόσεις της κάθε ανοσολογικής δοκιμής περιγράφονται παρακάτω.

5.5.3.1 DiaSorin RIA

5.5.3.1.1 Αρχή της μεθόδου

Η δοκιμασία DiaSorin 25(OH)D RIA αποτελείται από μία διαδικασία δύο σταδίων. Το πρώτο στάδιο περιλαμβάνει την ταχεία εκχύλιση 25(OH)D και άλλων υδροξυλιωμένων μεταβολιτών από ορό ή πλάσμα με ακετονιτρίλιο. Μετά την εκχύλιση, σε ένα δεύτερο στάδιο το επεξεργασμένο δείγμα αναλύεται με ανταγωνιστική RIA χρησιμοποιώντας ένα αντίσωμα με ειδικότητα σε 25(OH)D. Το δείγμα, το αντίσωμα και ο ιχνηθέτης επωάζονται για 90 λεπτά σε 20-25°C. Διαχωρισμός φάσης επιτυγχάνεται μετά από επώαση 20 λεπτών σε 20-25°C με ένα δεύτερο σύμπλοκο αντισώματος καθίζησης. Για να μειωθεί η μη ειδική δέσμευση προστίθεται ρυθμιστικό διάλυμα μετά από αυτήν την επώαση και πριν από την φυγοκέντρηση.

5.5.3.1.2 Χαρακτηριστικά επίδοσης

Σε δημοσευμένα δεδομένα του DEQAS το 2004, οι διοργανωτές του σχήματος σχολίασαν ότι η DiaSorin RIA είχε λιγότερο από 1% σφάλμα σε σχέση με όλα τα εργαστήρια που συμετείχαν [63]. Από το 2004-2008 το μέσο ετήσιο σφάλμα σε DEQAS κυμαίνονταν -1,1 έως -5,4%. Την ίδια περίοδο η μέση κατά μέσο όρο διακύμανση μεταξύ των εργαστηρίων (CV%) κυμάνθηκε μεταξύ 16 και 20,5%. Η μέθοδος είχε μειωθεί σε δημοτικότητα, το 2001 αντιπροσώπευε το 60% των συμμετοχών DEQAS και αυτό έπεσε στο 7% το 2009. Δημοσιευμένες λεπτομερείς πληροφορίες που να τεκμηριώνουν τον ισχυρισμό του κατασκευαστή για όριο ανίχνευσης 4 nmol/L δεν ήταν διαθέσιμες. Το ένθετο στο κιτ του κατασκευαστή προτείνει ανάκτηση 100% τόσο για 25(OH)D_3 όσο και και 25(OH)D_2. Σε σύγκριση με την HPLC, ο Hollis αναφέρει ότι η DiaSorin RIA έχει ανάκτηση 91-100% για 25(OH)D_2 και για 25(OH)D_3 [69]. Άλλες μελέτες, πάντως, δείχνουν ότι DiaSorin RIA υποτιμά την 25(OH)D_2 σε σχέση με την HPLC. Σε ένα πείραμα ανάκτησης DEQAS πραγματοποιήθηκε τον Ιούλιο του 2005, χρησιμοποιώντας ορούς στους οποίους προστέθηκε 25(OH)D, αναφέρθηκε μια μέση ανάκτηση του 82% για την 25(OH)D_3 και 83% για την 25(OH)D_2 [70]. Οι ενημερωτικές εκθέσεις αξιολόγησης κιτ των κατασκευαστών δίνουν ακρίβεια <12 και <11% εντός και μεταξύ παρτίδων. Ακρίβεια σε αυτό το εύρος έχει επιβεβαιωθεί από ένα αριθμό μελετών. Μελέτες σύγκρισης της DiaSorin RIA με άλλες μεθόδους, συμπεριλαμβανομένης της HPLC (n=10), LC-MS/MS, η IDS-RIA, IDS-EIA και DiaSorin Liaison έχουν γίνει. Τα συμπεράσματα κυμαινόταν ανάλογα με το βαθμό συμφωνίας με την LC-MS/MS. Ορισμένες μελέτες διαπίστωσαν συσχετίσεις περίπου 0,91 ή 0,96. Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα σε 551 δείγματα από το National Health and Nutrition Examination Study (NHANES), η DiaSorin RIA έδωσε χαμηλότερες τιμές από την LC-MS/MS σε χαμηλές συγκεντρώσεις και υψηλότερες τιμές σε υψηλές συγκεντρώσεις, με την LC-MS/MS δίνοντας μια μέση τιμή 13% υψηλότερη [71]. Σε μία σύγκριση με HPLC οι Turpeinen και συν. βρήκαν λογική συνολική συμφωνία (r 0.82, κλίση 1,02) αν και αρκετά δείγματα έδειξαν μεγάλες διαφορές [72]. Δύο μελέτες που συνέκριναν DiaSorinRIA και Liaison απέδωσαν διαφορετικά συμπεράσματα. Οι Souberbielle και συν βρήκαν ότι το Liaison δίνει χαμηλότερες τιμές από την DiaSorin RIA σε χαμηλές συγκεντρώσεις αλλά υψηλότερες σε υψηλές συγκεντρώσεις [73], ενώ οι Ibrahim και συν. διαπίστωσαν το αντίστροφο [74].

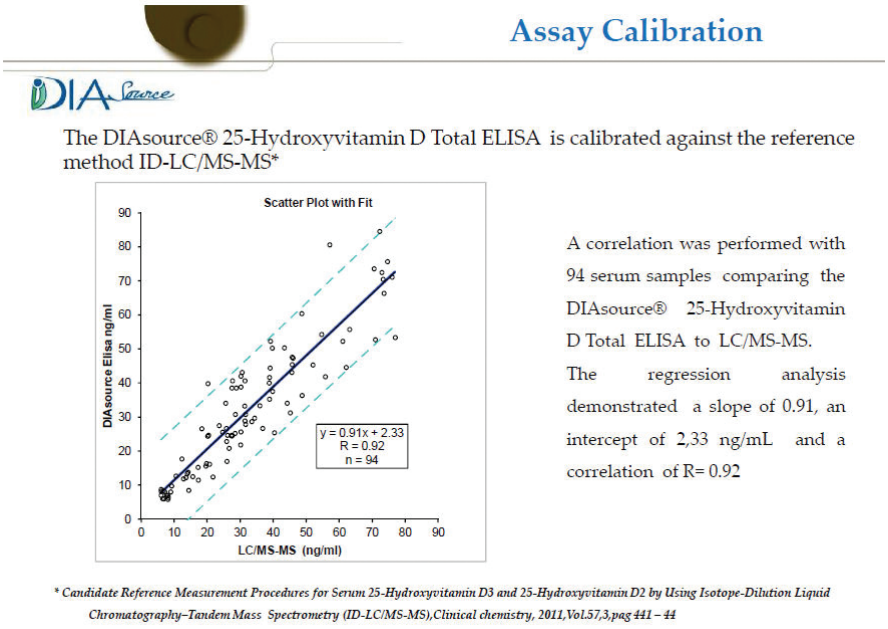
5.5.3.2 Immunodiagnostics (IDS) RIA

5.5.3.2.1 Αρχή της μεθόδου

Το κιτ IDS 25(OH)D RIA είναι μια πλήρης διαδικασία για την εκχύλιση και ποσοτικοποίηση της 25(OH)D και άλλων υδροξυλιωμένων μεταβολιτών σε ορό ή πλάσμα. Προσθήκη δύο αντιδραστηρίων σε δείγματα και βαθμονομητές προκαλεί καθίζηση των πρωτεϊνών του ορού και εκχύλιση της 25(OH)D. Ακολουθεί φυγοκέντρηση, κατόπιν τα τμήματα του υπερκείμενου επωάζονται με ^{125}I-σημασμένη 25(OH)D (ιχνηθέτης) και με ένα αντίσωμα προβάτου πολύ ειδικό προς 25(OH)D. Διαχωρισμός του δεσμευμένου με το αντίσωμα ιχνηθέτη από το ελεύθερο επιτυγχάνεται με μια σύντομη επώαση με Sac-Cel® που ακολουθείται από φυγοκέντρηση και καθίζηση. Η δεσμευμένη ραδιενέργεια είναι αντιστρόφως ανάλογη προς τη συγκέντρωση της 25(OH)D.

5.5.3.2.2 Χαρακτηριστικά επίδοσης

Από το 2004-2008 το μέσο ετήσιο σφάλμα DEQAS κυμαίνονταν από -10,5% έως +8,6%. Κατά την ίδια περίοδο η μέση διακύμανση των εργαστηρίων (CV%) κυμάνθηκε μεταξύ 13,1% και 15,2%. Το 2009 αυτή τη μέθοδο αντιπροσώπευε μόνο το 5% των συμμετοχών DEQAS. Καμία λεπτομερής δημοσιευμένη πληροφορία δεν ήταν διαθέσιμη για να τεκμηριώσει τον ισχυρισμό για όριο ανίχνευσης 3 nmol/L. Ένθετο του κιτ του κατασκευαστή προτείνει ανάκτηση 100% για 25(OH)D_3 και 75% για 25(OH)D_2. Εντούτοις στα πειράματα του DEQAS που πραγματοποιήθηκαν τον Ιούλιο του 2005 καταγράφηκε ανάκτηση 54% για 25(OH)D_3 και 29% για την 25(OH)D_2 [70]. Εφόσον η ανάκτηση από εξωγενώς προετοιμασμένες δεξαμενές ορών έχει αμφισβητηθεί για τις ανοσολογικές δοκιμές τα αποτελέσματα αυτά θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή. Ο Hollis ανέφερε ανάκτηση 92-95% για 25(OH)D_3 και 21-29% για 25(OH)D_2 [69] Πληροφορίες αξιολόγησης των κιτ του κατασκευαστή αναφέρουν ακρίβεια εντός και μεταξύ παρτίδων <6,1% και <8,2%. Άλλες μελέτες αναφέρουν CV% μεταξύ προσδιορισμών 7-8%, <10% και 12% [69]. Οι Roth et al. ανέφεραν σφάλμα της τάξεως του -15% σε σύγκριση με LCMS [75]. Ενώ οι Carter et al. ανέφεραν σφάλμα -5% στο DEQAS το 2004. Οι Glendenning et al. δείχνουν ασθενή συσχέτιση με HPLC (R=0.6) και η κλίση του 0,64 με θετικό σφάλμα στις χαμηλές συγκεντρώσεις και αρνητικό σφάλμα στις υψηλές συγκεντρώσεις.



Εικ. 12Β. Βαθμονόμηση της διαδικασίας 25(OH) D Total ELISA [81].

Ο κατασκευαστής αναφέρει αναλυτικό εύρος από 1,6 έως 160,0 ng/ml, intra-assay precision [συντελεστής μεταβλητότητας (CV)] από 5,0% έως 6,1% για τιμές μεταξύ 10,6 και 60,4 ng/ml, και inter-assay precision (CV) 7.3-8.2% σε τιμές μεταξύ 7,84 και 54,4 ng/ml. Η διασταυρούμενη αντιδραστικότητα αναφέρεται ότι είναι 75% για 25(OH)D_2 και 100% για 25(OH) D_3 [76]. Οι Barake και συν. χρησιμοποιώντας δείγματα 10 ασθενών, υπολόγισαν την intra-assay precision (CV) (αναλύθηκαν εις διπλούν) 4.62-2,9%, και την inter-assay precision 5,9% [77].

Πίν. 2. Χαρακτηριστικά επίδοσης της IDS 25(OH)D EIA. *(Τροποποιημένος από http://www.idsplc.com [76]).*

ΟΡΙΟ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ	5nmol/L
ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ	25(OH)D^3 100%
	25(OH)D_2 75%
ΕΥΡΟΣ ΤΙΜΩΝ	66-360 nmol/L
ΑΚΡΙΒΕΙΑ	CVs within run <8%
	CVs between run <10%

5.5.3.3 IDS ανοσοδοκιμασία ενζύμου (EIA)

5.5.3.3.1 Αρχή της μεθόδου

Το IDS 25(OH)D EIA κιτ είναι μια **ενζυμική** ανοσοδοκιμή για τον ποσοτικό προσδιορισμό της 25(OH) D και άλλων υδροξυλιωμένων μεταβολιτών σε ορό ή πλάσμα. Οι βαθμονομητές, οι μάρτυρες και τα δείγματα αραιώνονται με βιοτίνη επισημασμένη με 25(OH)D. Ένα κατάλληλο ρυθμιστικό αντιδραστήριο χρησιμοποιείται για την αποσύνδεση της 25(OH) D από τη δεσμευτική της πρωτεΐνη. Τα αραιωμένα δείγματα επωάζονται σε φρεάτια μικροτιτλοδότησης τα οποία είναι επικαλυμμένα με υψηλής ειδικότητας αντίσωμα προβάτου 25(OH)D για 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου πριν από την αναρρόφηση και πλύση. Το ένζυμο (horseradish peroxidase) σημασμένο με αβιδίνη, προστίθεται και δεσμεύεται επιλεκτικά σε σύμπλοκα βιοτίνης και, μετά από ένα ακόμη στάδιο πλύσης, αναπτύσσεται χρώμα χρησιμοποιώντας ένα χρωμογόνο υπόστρωμα (TMB). Η αντίδραση διακόπτεται με την προσθήκη υδροχλωρικού οξέος και οι απορροφήσεις των δειγμάτων της αντίδρασης μετρώνται σε ειδικό φωτόμετρο. Η ένταση του χρώματος που αναπτύσσεται είναι αντιστρόφως ανάλογη με τη συγκέντρωση της 25(OH)D.

5.5.3.3.2 Χαρακτηριστικά επίδοσης

Από το 2004-2006 το μέσο ετήσιο σφάλμα DEQAS έχει κυμανθεί από +5.7 έως +23%. Η δοκιμασία επαναβαθμονομήθηκε το 2006 με σημαντική μείωση του θετικού σφάλματος σε περίπου 5%. Μεταξύ 2004 και 2008 η μέση διακύμανση (CV%) κυμάνθηκε μεταξύ 14,1 και 18,4%. Το 2009 η μέθοδος αυτή αντιπροσώπευε το 19% των συμμετοχών DEQAS. Δεν δημοσιεύονται αναλυτικά στοιχεία που να τεκμηριώνουν τον ισχυρισμό των κατασκευαστών για όριο ανίχνευσης 5 nmol/L. Αποτελέσματα από το DEQAS υποδεικνύουν μέτρια έως χαμηλή ανάκτηση για αυτή την ανάλυση (56% για 25OHD_2, 79% για 25OHD_3) χρησιμοποιώντας εξωγενώς προπαρασκευασμένες δεξαμενές ορών [70]. Σύμφωνα με τους Hyrpfnen και συν. τα εντός της μεθόδου CVs κυμαινόταν από

Specificity

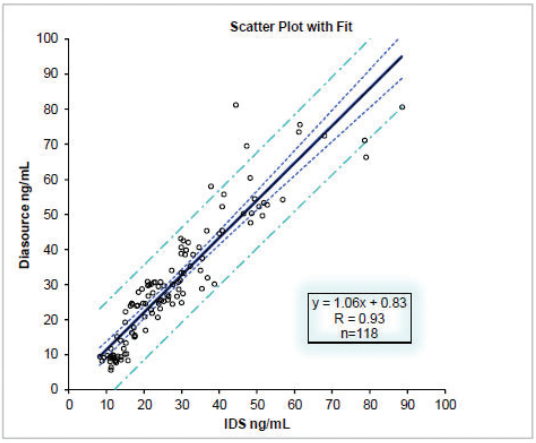
The percentage of cross reaction estimated by comparison of the concentration yielding a 50 % inhibition are respectively :

Coumpound	Cross-Reactivity (%)
25OH-Vitamin D_3	100 %
25OH-Vitamin D_2	83%
1,25$(OH)_2$-Vitamin D_3	50%
1,25$(OH)_2$-Vitamin D_2	<0,2%
Vitamin D_3	<0,2%
Vitamin D_2	<0,2%
24,25$(OH)_2$-Vitamin D_3	>/= 100%
25,26$(OH)_2$-Vitamin D_3	>/= 100%
3-epi-25 hydroxyvitamin D_3	<0,2%

The assay performance is not affected by hemolysis (5g/L hemoglobin tested), bilirubinemia (0,5g/L bilirubin tested) or triglycerides (5g/L tested).

Πίν. 3. Ειδικότητα της μεθόδου DIAsource® 25-HYDROXYVITAMIN D TOTAL ELISA [81].

Correlation with IDS ELISA



A correlation was performed with 118 serum samples comparing the DIAsource® 25-Hydroxyvitamin D Total ELISA to the IDS ELISA assay. The regression analysis demonstrated a slope of 1.06, an intercept of 0,83 ng/mL and a correlation of R= 0.93

Εικ. 13. Συσχέτιση της DIAsource® 25-HYDROXYVITAMIN D TOTAL ELISA με την IDS ELISA[81]

Accuracy (recovery)

RECOVERY TEST	
Added 25OH-Vit D3 (ng/mL)	Recovery (%)
0 25 50	100 95 92
Added 25OH-Vit D2 (ng/mL)	Recovery (%)
0 25 50	100 105 95

Πίν. 4. Ακρίβεια (ανάκτηση) της DIAsource® 25-HYDROXYVITA. MIN D TOTAL ELISA [81].

5,3% έως 7,4% και μεταξύ των μεθόδων τα CVs ήταν από 5,1% έως 11,7% ανάλογα με τη συγκέντρωση, με χαμηλότερα CVs σε υψηλές συγκεντρώσεις [78]. Σύμφωνα με αυτούς η IDS EIA έδωσε χαμηλότερες τιμές (13-15 nmol/L), είτε σε σχέση με DiaSorin RIA είτε με το DEQAS ALTM με σφάλμα που αυξάνεται με τη συγκέντρωση. Οι Kimball και Vieth ανέφεραν ότι η μέθοδος IDS EIA που τρέχει στον αναλυτή NEXgenis είναι απλούστερη, ταχύτερη και ασφαλέστερη από την RIA [79]. Η μελέτη των Roth και συν. αναφέρει ένα σημαντικό αρνητικό σφάλμα για την EIA σε σχέση με LC-MS/MS (-21%). Χρησιμοποιώντας διαφορετικό αναλυτή (Triturus), ο Knox ανέφερε ότι η IDS EIA συγκρίνεται καλά με LC-MS/MS (r=0.96) αν και ο συσχετισμός ήταν φτωχότερος σε υψηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D (>125 nmol/L) όπου ο ανοσοπροσδιορισμός είχε θετικό σφάλμα [80].

5.5.3.4 DIAsource® 25-HYDROXYVITAMIN D TOTAL ELISA

Η DIAsource® 25-HYDROXYVITAMIN D TOTAL ELISA είναι μια ανταγωνιστική ELISA με ένα νέο βήμα προ-επεξεργασίας. Κατά τη διάρκεια της πρώτης επώασης 2 ωρών, σε θερμοκρασία δωματίου, η 25(OH)D (D_2 και D_3) που εμπεριέχεται στους βαθμονομητές, ορούς ελέγχου και στα δείγματα διαχωρίζεται από τις δεσμευτικές πρωτεΐνες ορού και καθηλώνεται σε θέσεις πρόσδεσης ενός ειδικού μονοκλωνικό αντίσωμα (DIAsource πατέντα). Μετά από μια πλύση ένα σταθερό ποσό 25(OH)D επισημασμένο με βιοτίνη παρουσία υπεροξειδάσης ραπανιού (HRP), ανταγωνίζεται με μη σημασμένη 25(OH)D_2 και 25(OH)D_3 παρούσα στις θέσεις δέσμευσης του ειδικού μονοκλωνικού αντισώματος. Μετά από επώαση 30 λεπτών σε θερμοκρασία δωματίου,η πλάκα πλένεται για να σταματήσει η αντίδραση ανταγωνισμού. Το χρωμογόνο διάλυμα (TMB) προστίθεται και επωάζεται για 15 λεπτά. Η αντίδραση διακόπτεται με την προσθήκη κατάλληλου διαλύματος και η πλάκα κατόπιν διαβάζεται στο κατάλληλο μήκος κύματος. Η ποσότητα του υποστρώματος καθορίζεται χρωματομετρικά μετρώντας την απορρόφηση, η οποία είναι αντιστρόφως ανάλογη προς τη συγκέντρωση της 25(OH)D (D_2 και D_3).

5.5.3.4.1 Χαρακτηριστικά επίδοσης

(Εικόνες 12Β, 13, Πίνακες 3, 4).

5.5.3.5 DiaSorin Liaison αυτοματοποιημένη ανοσολογική δοκιμή

5.5.3.5.1 Αρχή της μεθόδου

Η μέθοδος για τον ποσοτικό προσδιορισμό της 25(OH)D είναι άμεση, ανταγωνιστική ανοσοδοκιμασία χημειοφωταύγειας (CLIA) σε έναν αυτόματο αναλυτή. Ειδικό αντίσωμα της βιταμίνης D χρησιμοποιείται για την επικάλυψη μαγνητικών σωματιδίων (στερεά φάση) και η βιταμίνη D συνδέεται με ένα παράγωγο ισολουμινόλης. Κατά τη διάρκεια της επώασης, η 25(OH)D αποσυνδέεται από την πρωτεΐνη δέσμευσής της και ανταγωνίζεται με την επισημασμένη βιταμίνη D για δεσμευτικές θέσεις του αντισώματος. Μετά την επώαση, το μη δεσμευμένο υλικό απομακρύνεται με έναν κύκλο πλύσεως. Στη συνέχεια τα αντιδραστήρια starter προστίθενται και μια αντίδραση χημειοφωταύγειας ενεργοποιείται. Το φωτεινό σήμα μετριέται με έναν φωτοπολλαπλασιαστή ως σχετικές μονάδες φωτός (RLUs) και είναι αντιστρόφως ανάλογο με τη συγκέντρωση της 25(OH)D που υπάρχει σε βαθμονομητές, μάρτυρες, ή δείγματα. Αυτή η μέθοδος καταργήθηκε σταδιακά κατά τη διάρκεια του 2008 και έχει σήμερα αντικατασταθεί από την DiaSorin Liaison Total assay.

5.5.3.5.2 Χαρακτηριστικά επίδοσης

Από το 2004-2008 το μέσο ετήσιο σφάλμα DEQAS κυμαίνονταν από -16,9 έως -7,9%. Κατά την ίδια περίοδο η μέση διακύμανση (CV%) κυμάνθηκε μεταξύ 17,6 και 21,6%. Οι κατασκευαστές ισχυρίζονταν ότι η ακρίβεια εντός αλλά και μεταξύ παρτίδων είναι <11,3 και <14,6%, αντίστοιχα, σημαντικά χαμηλότερη από τις δημοσιευμένες τιμές. Τα CVs της μεθόδου κυμαίνονταν από 8-21% και τα CVs μεταξύ των μεθόδων ήταν μεταξύ 8-34% [75]. Οκτώ μελέτες συνέκριναν την DiaSorin Liaison με άλλες μεθόδους. Σύμφωνα με το DEQAS, η ανάκτηση χρησιμοποιώντας μεθόδους DiaSorin Liaison ήταν καλή (81% για 25(OH)D_3 και 89% για την 25(OH)D_2 σε συγκέντρωση 36 nmol/L [70]). Δύο μελέτες συνέκριναν την DiaSorin Liaison με την DiaSorin RIA.Οι Souberbielle και συν. ανέφεραν, ότι και οι δύο μέθοδοι έδωσαν παρόμοια αποτελέσματα, αν και το Liaison είχε την τάση να δίνει χαμηλότερα αποτελέσματα σε χαμηλές συγκεντρώσεις και υψηλότερα σε υψηλές συγκεντρώσεις. Οι Ibrahim και συν. ανέφεραν ότι η μέθοδος Liaison έδωσε υψηλότερα αποτελέσματα και στα δύο άκρα. Οι Ibrahim και συν. έδωσαν τιμές για τα μεταξύ προσδιορισμών CVs 15% στα 30 nmol/L και 5% στα 117 nmol/L [74]. Οι Kimball και Vieth σύγκριναν ένα πριν το 2007 Liaison με το IDS EIA και βρήκαν μια μέτρια συσχέτιση (r 0,77 [79]).

5.5.3.6 Diasorin Liaison Total Automated Immunoassay

5.5.3.6.1 Αρχή της μεθόδου

Το 2004, η DiaSorin εισήγαγε μια δοκιμή χημειοφωταύγειας για χρήση σε αναλυτή Liaison. Αυτή η δοκιμασία χρησιμοποίησε το ίδιο αντίσωμα όπως η RIA αλλά δεν περιλαμβάνει το στάδιο εκχύλισης του δείγματος. Η Liaison Total είναι μια δοκιμασία χωρίς εκχύλιση που χρησιμοποιεί μια δική της τεχνική για να εκτοπίσει την 25(OH)D από την πρωτεΐνη σύνδεσης. Σύμφωνα με τους κατασκευαστές, η μετατόπιση είναι πλήρης εντός της περιοχής μέτρησης του προσδιορισμού (10-375 nmol/L) [50].

Η δοκιμασία Liaison Total 25(OH)D είναι άμεση ανταγωνιστική ανοσοδοκιμασία χημειοφωταύγειας (CLIA) για τον ποσοτικό προσδιορισμό της ολικής 25(OH)D σε ορό ή πλάσμα σε μια αυτοματοποιημένο πλατφόρμα. Είναι μια αναδιαμόρφωση της αρχικής

μεθόδου DiaSorin Liaison. Το ίδιο αντίσωμα χρησιμοποιείται και εδώ όμως τώρα σε μια διαδικασία επώασης δύο σταδίων. Κατά την πρώτη επώαση, η 25(OH)D διαχωρίζεται από τη δεσμευτική της πρωτεΐνη και δεσμεύεται σε ένα ειδικό αντίσωμα επί της στερεάς φάσεως. Μετά από 10 λεπτά ο ιχνηθέτης (βιταμίνη D συνδεδεμένη με ένα παράγωγο ισολουμινόλης) προστίθεται. Μετά τη δεύτερη διάρκειας 10 λεπτών επώαση, το μη δεσμευμένο υλικό απομακρύνεται με ένα κύκλο πλύσης. Στη συνέχεια, τα αντιδραστήρια starter προστίθενται για την έναρξη μιας αντίδρασης χημειοφωταύγειας. Το φωτεινό σήμα μετριέται με έναν φωτοπολλαπλασιαστή ως σχετικές μονάδες φωτός (RLUs) και είναι αντιστρόφως ανάλογο με τη συγκέντρωση της 25(OH)D σε βαθμονομητές, μάρτυρες, ή δείγματα.

5.5.3.6.2 Χαρακτηριστικά επίδοσης

Η μέθοδος αυτή αντικατέστησε τη μέθοδο DiaSorin Liaison από το 2007. Το μέσο ετήσιο σφάλμα DEQAS το 2008 ήταν 9% και η μεταξύ των εργαστηρίων ακρίβεια (%CV) ήταν 15,5. Η μέθοδος είναι εξαιρετικά δημοφιλής και το 2009 αντιπροσώπευσε το 36% των συμμετοχών DEQAS. Ο κατασκευαστής αναφέρει ένα αναλυτικό εύρος 4-150 ng/ml, ενδοαναλυτική μεταβλητότητα 7.7-12.7% σε τιμές μεταξύ 5,8 και 35 ng/ml, και μεταβλητότητα inter-assay 11,6 έως 25% για τιμές μεταξύ 5,8 και 35 ng/ml. Η διασταυρούμενη αντιδραστικότητα έχει αναφερθεί από τον κατασκευαστή ότι είναι 104% για 259OH)D_2 και 100% για 25(OH)D_3 [82]. Ωστόσο,οι Barake και συν. στο εργαστήριο τους, την εκτίμησαν αντίστοιχα στο 90% για την 25(OH)D_3 και 67% για την 25(OH)D_2, με βάση την CAP Accuracy-Based Vitamin D survey 2011 [77].

Η ακρίβεια μεταξύ παρτίδων μικρότερη από 12,2% σύμφωνα με τους ισχυρισμούς των κατασκευαστών επαληθεύτηκε στη μελέτη των Roth και συν. Οι συγγραφείς έκαναν επίσης συγκριτική μελέτη μεταξύ της DiaSorin Liaison και της νεότερης Liaison Total και LC-MS/MS. Σε σύγκριση με την αρχική Liaison, οι Roth και συν ανέφεραν χαμηλότερα CVs (8-10% έναντι 13-15%), υψηλότερη συσχέτιση με LC-MS/MS (0,95 έναντι 0,90) και μικρότερο σφάλμα (-8% έναντι -21%) για το Liason Total. Η DiaSorin Liaison Total παραμένει σήμερα η πιο δημοφιλής μέθοδος εντός του DEQAS. Σε σύγκριση με την αρχική Liaison, οι Roth και συν ανέφεραν ότι η Liaison Total έχει χαμηλότερα CVs, υψηλότερη συσχέτιση με LC-MS/MS (r 0.95) και μικρότερο σφάλμα (-8%) [75]. Οι αναλύσεις ισχυρίζονται συνειδικότητα για 25(OH)D_3 και 25(OH)D_2, το 3-επιμερές της 25(OH)D δηλώνεται ως μη ανιχνεύσιμο από κάθε δοκιμασία [50].

5.5.3.7 IDS ISYS Automated Immunoassay

5.5.3.7.1 Αρχή της μεθόδου

Η μέθοδος αυτή εισήχθη στις αρχές του 2009. Η δοκιμασία βασίζεται στην τεχνολογία χημειοφωταύγειας εκτελούμενη σε μια αυτοματοποιημένη πλατφόρμα. Τα δείγματα υποβάλλονται σε ένα στάδιο προ-επεξεργασίας για τη μετουσίωση της VDBP, η εκτόπιση της 25(OH)D από VDBP πιστεύεται ότι περιλαμβάνει μια αλλαγή του ph. Στη συνέχεια τα επεξεργασμένα δείγματα εξουδετερώνονται σε ρυθμιστικό διάλυμα και προστίθεται ένα ειδικό αντι-25(OH)D αντίσωμα επισημασμένο με ακριδίνιο. Μετά από ένα στάδιο επώασης, μαγνητικά σωματίδια που συνδέονται με την 25(OH)D προστίθενται. Μετά από ένα περαιτέρω στάδιο επώασης, το μαγνητικά σωματίδια «συλλαμβάνονται» χρησιμοποιώντας ένα μαγνήτη. Μετά την πλύση και προσθήκη των αντιδραστηρίων ενεργοποίησης, το φως που εκπέμπεται από το ακριδίνιο είναι αντιστρόφως ανάλογο προς τη συγκέντρωση της 25(OH)D στο αρχικό δείγμα.

Πίν. 5. Χαρακτηριστικά επίδοσης της IDS ISYS AUTOMATED IMMUNOASSAY.

Limit of Quantitation	5.5 ng/mL (13.75 nmol/L)
Dynamic Range	5 - 140 ng/mL (12.5-350 nmol/L)
Specificity	25-hydroxyvitamin D_3 100%
	25-hydroxyvitamin D_2 100%
	24,25-hydroxyvitamin D_3 > 100%
	Cholecalciferol (D_3) 2.7%
	Ergocalciferol (D_2) 2.7%
http://www.idsplc.com	

5.5.3.7.2 Χαρακτηριστικά επίδοσης

Σύμφωνα με τους κατασκευαστές, η μέθοδος φαίνεται να είναι συνειδική για 25(OH)D_3 και 25(OH)D_2. Οι δοκιμασίες IDS δεν ανιχνεύουν 3-επι25(OH)D. Έχει λάβει έγκριση από τον FDA για διαγνωστική χρήση στις ΗΠΑ. Επιπλέον, στην έρευνα του DEQAS το 2008, οι δύο αναλύσεις IDS έδωσαν παρόμοια αποτελέσματα με την DiaSorin RIA σε δείγμα περιέχει ενδογενή 25(OH)D_2. Ο λόγος για αυτή την μεταβλητότητα στην ανάκτηση της 25(OH)D_2 είναι ασαφής, αλλά μπορεί να αντανακλά διαφορές μήτρας μεταξύ των δειγμάτων. Σε δύο σετ, τα πρότυπα παρασκευάζονται με προσθήκη εξωγενούς 25(OH)D_3 σε ανθρώπινο ορό ελεύθερο λιπιδίων. Οι τιμές έχουν τεθεί από ένα σύνολο πρωτογενών προτύπων αναφοράς που παρασκευάζονται από ένα μητρικό διάλυμα 25(OH)D βαθμονομημένο με φασματοφωτομετρία UV [50].

5.5.3.8 ROCHE COBAS VITAMIN D TOTAL

5.5.3.8.1 Αρχή της μεθόδου

Πρόκειται για μέθοδο δέσμευσης **ηλεκτροχημειοφωταύγειας**, προοριζόμενη για χρήση στους αυτόματους αναλυτές Elecsys και cobas e.Το δείγμα αρχικά επωάζεται με τα αντιδραστήρια προεπεξεργασίας και έτσι η δεσμευμένη 25(OH)D απελευθερώνεται από την VDBP. Ακολουθεί δεύτερη επώαση με την σημασμένη με ρουθήνιο πρωτείνη δεσμεύσεως

Analytical specificity

The specificity was assessed with the following analytes at 50 % binding of B_0

Cross-reactant	Cross-reactivity (%)
25-hydroxyvitamin D_3	100
25-hydroxyvitamin D_2	92
24,25-dihydroxyvitamin D_3	149
C3-epimer of 25-hydroxyvitamin D_3	91
1,25-dihydroxyvitamin D_3	not detectable
1,25-dihydroxyvitamin D_2	not detectable
Vitamin D_3	not detectable
Vitamin D_2	not detectable

Πίν. 6. Αναλυτική ειδικότητα της δοκιμασίας ROCHE COBAS VITAMIN D TOTAL [83].

Cross-Reactant	Concentration ng/mL	% Cross-Reactivity[a]
25-OH vitamin D_3	100	105
Vitamin-D_2 (Ergocalciferol)	1000	0.1
Vitamin-D_3 (Cholecalciferol)	1000	0.3
24,25-$(OH)_2$-vitamin D_3	20	112
1,25-$(OH)_2$-vitamin D_3	100	12.6
3-epi 25-OH vitamin D_3	100	2.7
Paricalcitol (Zemplar)	24	0.4

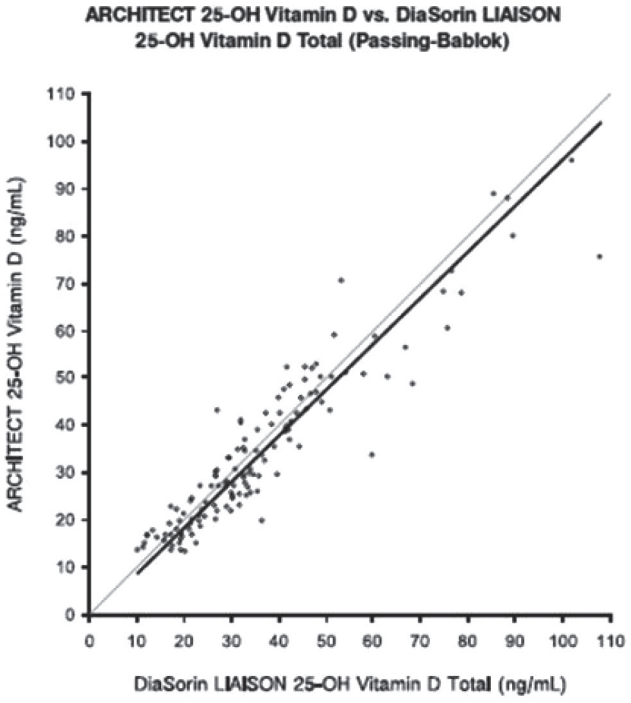
$$^{a}\ \%\ \text{Cross-Reactivity} = \frac{\text{Mean Value spiked (ng/mL)} - \text{Mean Value non spiked (ng/mL)}}{\text{Concentration of Cross-Reactant (ng/mL)}} \times 100$$

The 25-OH vitamin D_2 % Cross-Reactivity* has been determined using endogenous (non-spiked) serum samples. The samples were analyzed with a chromatographic method (LC-MS/MS) in order to determine 25-OH vitamin D_2 and 25-OH vitamin D_3 concentration. Samples have been included in the testing that showed a 25-OH vitamin D_2 to 25-OH vitamin D_3 ratio of ≥ 10 and 25-OH vitamin D_3 concentration < 5.0 ng/mL.

$$^{*}\ D_2\ \%\ \text{Cross-Reactivity} = \frac{\text{25-OH vitamin Total (Arch)} - \text{25-OH vitamin } D_3\ \textit{(LC – MS/MS)}}{\text{25-OH vitamin } D_2\ \textit{(LC – MS/MS)}} \times 100$$

The mean D_2 % Cross-Reactivity for ARCHITECT 25-OH Vitamin D was 82.

Πίν. 7. Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα της Abbott Architect Assay [84].



Εικ. 14. Σύγκριση Abbott Architect 25-OH Vitamin D με Diasorin LIAISON [84].

της βιταμίνης D και σχηματίζεται έτσι ένα σύμπλοκο μεταξύ αυτών των δύο. Μετά την προσθήκη μικροσφαιριδίων επικαλλυμένων με στρεπταβιδίνη και 25(OH)D σημασμένης με βιοτίνη οι μη δεσμευμένες και σημασμένες με ρουθήνιο πρωτεινες δέσμευσης της βιταμίνης D δεσμεύονται. Σχηματίζεται έτσι ένα σύμπλοκο που αποτελείται από τη ρουθηνιλιωμένη πρωτείνη δέσμευσης και τη βοτινυλιωμένη 25(OH) D το οποίο δεσμεύεται στη στερεά φάση μέσω αλληλεπίδρασης της βιοτίνης με τη στρεπταβιδίνη. Το μείγμα αντίδρασης εισάγεται με αναρρόφηση στο θάλαμο μέτρησης, όπου τα μικροσφαιρίδια δεσμεύονται μαγνητικά στην επιφάνεια του ηλεκτροδίου. Οι μη δεσμευμένες ουσίες απομακρύνονται. Η εφαρμογή τάσης στο ηλεκτρόδιο προκαλεί κατόπιν την εκπομπή χημειοφωταύγειας, η οποία μετράται με φωτοπολλαπλασιαστή. Τα αποτελέσματα προσδιορίζονται από μια καμπύλη βαθμονόμησης, η οποία παράγεται ειδικά για κάθε αναλυτή, μέσω μιας διαδικασίας βαθμονόμησης δύο σημείων και μιας πρότυπης καμπύλης που λαμβάνεται μέσω του γραμμικού κώδικα των αντιδραστηρίων.

5.5.3.8.2 Χαρακτηριστικά επίδοσης

Οι κατασκευαστές δίνουν αναλυτική ειδικότητα 100% για την 25(OH)D_3 και 92% για την 25(OH)D_2, η συσχέτιση με την LC-MS/MS σε μεγάλο αριθμό δειγμάτων (n=903) είναι αρκετα υψηλή (r=0,894), η λειτουργική ευαισθησία της μεθόδου προσδιορίστηκε ότι είναι 4 ng/mL. Το εύρος μέτρησης κυμαίνεται από

3.00-7.00 ng/mL (οριζόμενο από το όριο ανίχνευσης και το ανώτατο σημείο της πρότυπης καμπύλης).

5.5.3.9 ARCHITECT- ABBOTT 25-OH VITAMIN D

5.5.3.9.1 Αρχή της μεθόδου

Η εξέταση ARCHITECT 25(OH)D αποτελεί μία επιβραδυνόμενη μικροσωματιδιακή ανοσοεξέταση **χημειοφωταύγειας** (CMIA) ενός σταδίου, συμπεριλαμβανομένης της αυτόματης προεπεξεργασίας του δείγματος, για τον ποσοτικό προσδιορισμό της βιταμίνης D σε ανθρώπινο ορό ή πλάσμα. Η αυτόματη προεπεξεργασία του δείγματος απαιτείται για την απελευθέρωση του συμπλέγματος της βιταμίνης D από τη συνδεδεμένη πρωτείνη (VDBP) στο δείγμα. Αναλυτικότερα, το δείγμα επωάζεται με αραιωτικό διάλυμα και προκύπτει ελεύθερη βιταμίνη D. Προστίθενται παραμαγνητικά μικροσωματίδια επικαλλυμένα με αντισώματα βιταμίνης D έναντι της ανθρώπινης IgG (προβάτου, πολυκλωνικά). Μετά από επώαση προστίθεται συνδετικό σύμπλεγμα βιοτινοποιημένης βιταμίνης D (ποντίκι, μονοκλωνικά) έναντι της βιοτίνης, με σήμανση ακριδίνης. Το σύμπλεγμα που σχηματίζεται συνδέεται με ελεύθερες θέσεις δέσμευσης των αντισωμάτων βιταμίνης D. Ακολουθεί πλύσιμο για την απομάκρυνση των μη δεσμευμένων ουσιών. Τελικά με την προσθήκη διαλυμάτων ενεργοποίησης παράγεται φωτεινό σήμα που μετράται και σχετίζεται έμμεσα με τη συγκέντρωση βιταμίνης D στο δείγμα.

5.5.3.9.2 Χαρακτηριστικά επίδοσης

Αυτή η άμεση ανοσολογική δοκιμή χημειοφωταύγειας μικροσωματιδίων για τη μέτρηση της ολικής 25(OH)D εγκρίθηκε από το FDA στις 30 Νοεμβρίου 2011. Σύμφωνα με τους κατασκευαστές η μέθοδος αυτή ανιχνεύει και τις δύο μορφές(D_3 και D_2). Αναφέρεται ότι έχει διασταυρούμενη αντίδραση για 25(OH)D_3, 25(OH)D_2 και 3-επι-25(OH)D_3 105%, 82% και 2,7% αντίστοιχα, η ακρίβεια (CV%) είναι 2,6%-4,6%, το αναλυτικό εύρος μέτρησης 13-96 ng/mL. Υπάρχει υψηλή συσχέτιση με τη μέθοδο LC-MS/MS χρησιμοποιώντας τη μέθοδο γραμμικής παλνδρόμησης Passing-Bablok (συντελεστής συσχετισης 0,90 κλίση 1,01 και τεταγμένη -1,45). Εφαρμόζεται σε ορό ή πλάσμα:K-EDTA, ηπαρινικό λίθιο, ηπαρινικό νάτριο (σφάλμα -13% σε σχέση με τον ορό) [84].

5.5.3.10 SIEMENS CENTAUR XP THE CENTAUR2 DIRECT CHEMILUMINESCENT ASSAY FOR 25(OH) D

Αυτή η μέθοδος εφαρμόζεται στον αυτόματο αναλυτή Centaur XP και έχει εγκριθεί από τον Food and Drug Administration (FDA) τον Οκτώβριο 2011. Έχει αναφερθεί ότι δίνει διασταυρούμενη αντίδραση με 25(OH)D_3, 25(OH)D_2 και 3-επι-25(OH)D_3 100.7%, 104,5% και 1,1%, αντίστοιχα. Έχει αναλυτικό εύρος μέτρησης 3,7 έως 150 ng/mL και run-to-run CVs από 4,8% έως 11,1% [85].

Crossreactant	Concentration (ng/mL)	Expected (Endogenous) Vitamin D Total (ng/mL)	Observed Vitamin D Total (ng/mL)	Cross-reactivity (%)
25-(OH)-Vit D_3	27	0	27	100
25-(OH)-Vit D_2	30	27	58	102
Vitamin D_2	100	27	28	0.04
Vitamin D_3	100	27	28	0.04
3-epi-25(OH) D_3	100	27	27	0.0

Πίν. 8Α. Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα της Siemens Assay.

5.5.4 Φασματομετρία

Οι αναλύσεις της κυκλοφορούσας 25(OH)D και των μεταβολιτών της είναι δυνατό να προσδιοριστούν επίσης με υγρή χρωματογραφία / φασματομετρία μάζας (LC-MS/MS) [87].

Όλες οι φασματοσκοπικές τεχνικές ανάλυσης βασίζονται στην ίδια θεμελιώδη αρχή: τα υπάρχοντα μόρια βρίσκονται αρχικά στη θεμελιώδη ενεργειακή στάθμη και όταν προσπέσει επάνω τους ποσότητα ενέργειας συγκεκριμένης συχνότητας, τα μόρια την απορροφούν και μεταβαίνουν σε υψηλότερες ενεργειακές στάθμες. Σε κάθε περίπτωση, τα μόρια επανέρχονται τελικά στη θεμελιώδη τους κατάσταση και η όλη διαδικασία μπορεί να επαναληφθεί.

Η **φασματομετρία μαζών** είναι μια μοναδική τεχνική ανάμεσα στις υπόλοιπες μεθόδους ανάλυσης των μορίων, αφενός μεν λόγω της αρχής μεθόδου στην οποία στηρίζεται, αφετέρου δε λόγω της χρησιμοποιούμενης οργανολογίας κατά την εφαρμογή της τεχνικής. Η φασματομετρία μαζών (MS) είναι μία μέθοδος μέτρησης της μάζας και συνεπώς του μοριακού βάρους ενός μορίου. Υπάρχουν αρκετά διαφορετικά είδη φασματομέτρων, αλλά το πιο διαδεδομένο είναι το όργανο ιονισμού ηλεκτρονίων με μαγνητικό τμήμα.

Μία μικρή ποσότητα δείγματος εισάγεται στο φασματόμετρο, όπου βομβαρδίζεται με μια δέσμη ηλεκτρονίων υψηλής ενέργειας. Όταν ένα ηλεκτρόνιο υψηλής ενέργειας προσκρούσει σε κάποιο μόριο, εκτοπίζει ένα ηλεκτρόνιο από τη στιβάδα σθένους του μορίου, δημιουργώντας μία κατιοντική ρίζα, κατιοντική επειδή το μόριο έχει απωλέσει ένα ηλεκτρόνιο και ρίζα επειδή το μόριο διαθέτει περιττό αριθμό ηλεκτρονίων.

Ο βομβαρδισμός με ηλεκτρόνια μεταφέρει τόσο μεγάλη ποσότητα ενέργειας στο μόριο, ώστε οι περισσότερες κατιοντικές ρίζες θραυσματοποιούνται μετά το σχηματισμό τους, προκύπτουν έτσι μικρά θραύσματα μερικά από τα οποία έχουν θετικό φορτίο, ενώ μερικά είναι ηλεκτρικώς ουδέτερα. Τα θραύσματα διέρχονται στη συνέχεια διαμέσου ενός καμπύλου σωλήνα που υφίσταται την επίδραση ενός ισχυρού μαγνητικού πεδίου, το οποίο τα εκτρέπει

	Abbott	DiaSorin	IDS	Roche	Siemens
Instrument	Architect	Liaison	iSYS	Elecsys/Modular/ Cobas	Centaur/Centaur XP
Antibody	Sheep polyclonal	Goat polyclonal	Sheep polyclonal	DBP	Mouse monoclonal
Label	Acridinium	Isoluminol	Acridinium ester	Ruthenium	Acridinium ester
Sample volume (μL)	60	25	10	15	20
LoB	4.8	Not stated	4.5	5.0	4.0
LoD	7.8	Not stated	9.0	7.5	8.0
LoQ	20	10.0	13.8	12.5	8.8
Reportable range	20–400	10–375	12.5–350	12.5–150	9.3–375
Within-run CV (%)	≤3.7	≤7.7	≤12.1	≤7.2	≤7.0
Total CV (%)	<4.6	≤12.6	<16.9	≤12.6[a]	≤11.1
Recovery of Vitamin D Metabolites (%)					
25-OHD_3	105	100	100	100	101
25-OHD_2	82	100	100	92	105
Vitamin D_3	0.1	1.9	2.7	'Not detectable'	0.3
Vitamin D_2	0.2	1.9	2.7	'Not detectable'	0.5
1,25-OH_2D_3	Not stated	9.3	Not stated	'Not detectable'	1.0
1,25-OH_2D_2	12.6	6.7	Not stated	'Not detectable'	4.0
3-epi-25-OHD_3	2.7	1.3	Not stated	91	1.1
24,25-OH_2D_3	112	Not stated	≥100	149	Not stated

[a] Intermediate precision.

Πίν. 8Β. Χαρακτηριστικά των κυριότερων μεθόδων [86].

Πίν. 9. Διασταυρούμενες αντιδράσεις (%) των μεταβολιτών βιταμίνης D_2 και D_3 σε διαγνωστικές ανοσοδοκιμασίες που χρησιμοποιούνται για 25(OH)D μέτρηση. Δεδομένα από τις οδηγίες των κατασκευαστών. Οι διασταυρούμενες αντιδράσεις με 1,25$(OH)_2D_2$ και 1,25$(OH)_2D_3$ δεν λήφθηκαν υπόψη [38].

Manufacturer (automatic system)	Roche Diagnostics (Elecsys, Cobas)	Roche Diagnostics (Elecsys, Cobas)	IDS (iSYS)	DiaSorin (Liaison)	Siemens (Advia, Centaur)	Abbott (Architect)	DiaSource	DiaSource	DiaSource	Immunodiagnostic	Immunodiagnostic
Test name	Vitamin D Total	Vitamin D_3(25-OH) (previous version)	25-OH Vitamin D	25-OH-vit D Total	Vitamin D Total	25-OH Vitamin D	25OH-vit D Total ELISA	25OH-vit D Total RIA-CT	25OH-vit D_3 RIA-CT	25-OH Vitamin D direct ELISA	25-OH Vitamin D EIA
25$(OH)D_3$	98	100	100	100	96,4	105	100	100	100	100	100
25$(OH)D_2$	81	<10	75	100	106		83	95	<0,3	67,8	100
C3-epi-25$(OH)D_3$	93			0	1	2,7	<0,2				
24,25$(OH)_2D_3$	121	<20	>100			112	>100	>100	<0,8	>100	100
25,26$(OH)_2D_3$							>100				
D_3	5	<1	<0.01	1,1%	0.3	0,3	<0,2	<0,3	<0,03		<1
D_2	6	<1	<0,03	1,4%	0,5	0,1	<0,2	<0,3	<0,03	0,3	<1

ανάλογα με το λόγο της μάζας προς το φορτίο τους (m/z).Τα ουδέτερα θραύσματα δεν επηρεάζονται από το μαγνητικό πεδίο και χάνονται στα τοιχώματα του σωλήνα, αλλά τα θετικώς φορτισμένα θραύσματα ταξινομούνται μέσω ενός ανιχνευτή (detector) ο οποίος τα καταγράφει ως κορυφές στις διάφορες τιμές m/z. Δεδομένου ότι ο αριθμός των φορτίων z σε κάθε ιόν είναι συνήθως 1, η τιμή m/z του κάθε ιόντος είναι απλώς η μάζα m.

Το φάσμα μαζών μιας ένωσης παριστάνεται συ-

νήθως ως γράφημα,με τη μάζα (τιμές m/z) στον άξονα των χ και την ένταση (αριθμός ιόντων δεδομένης τιμής m/z που φτάνουν στον ανιχνευτή) στον άξονα των ψ. Στην υψηλότερη κορυφή, που αποκαλείται βασική κορυφή, αποδίδεται αυθαίρετα ένταση 100%. Το φάσμα μαζών μιας ένωσης λειτουργεί σαν ένα είδος «δακτυλικού αποτυπώματος». Κάθε οργανικό μόριο θραυσματοποιείται με έναν και μοναδικό τρόπο, που εξαρτάται από τη δομή του, έτσι ώστε η πιθανότητα δύο ενώσεις να έχουν πανομοιότυπα φάσματα μαζών να είναι μικρή. Είναι λοιπόν δυνατό να αναγνωριστεί κάποια άγνωστη ένωση, αντιπαραβάλλοντας μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή, το φάσμα μαζών της με κάποιο από τα φάσματα μαζών που έχουν καταχωρηθεί σε βάσεις δεδομένων [88].

Σε σχέση με τις τεχνικές ατομικής οπτικής φασματομετρίας, η φασματομετρία μαζών προσφέρει πολλά πλεονεκτήματα, όπως όρια ανίχνευσης τουλάχιστον τρεις τάξεις μεγέθους χαμηλότερα από τις υπόλοιπες οπτικές μεθόδους, απλότητα φασμάτων και ευκολία στην ερμηνεία τους ακόμη και δυνατότητα μέτρησης ατομικών ισοτόπων, αυξημένη ευαισθησία και υψηλή εξειδίκευση κατά την ταυτοποίηση ουσιών καθώς και την επιβεβαίωση της παρουσίας υπόπτων ουσιών σε ένα δείγμα.

5.5.5 Υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC)

Οι διαδικασίες HPLC αναπτύχθηκαν επίσης και για τον προσδιορισμό της κυκλοφορούσας 25(OH)D [60]. Οι μέθοδοι HPLC είναι σε θέση να διαχωρίσουν και να ποσοτικοποιήσουν τα επίπεδα της 25(OH)D_2 και της 25(OH)D_3. Η HPLC ακολουθούμενη από ανίχνευση UV είναι ιδιαίτερα επαναλήψιμη και οι περισσότεροι ερευνητές θεωρούν ότι οι μέθοδοι HPLC είναι χρυσό πρότυπο (golden standard) [48].

Η χρωματογραφία είναι μέθοδος καθαρισμού και διαχωρισμού οργανικών ουσιών. Υπάρχουν διάφορες χρωματογραφικές τεχνικές σε κοινή χρήση, που όλες βασίζονται στην ίδια αρχή: το προς διαχωρισμό μείγμα διαλύεται σε ένα διαλύτη που ονομάζεται κινητή φάση, και αφήνεται να διέλθει διαμέσου ενός προσροφητικού υλικού που ονομάζεται στατική φάση. Επειδή διαφορετικές ενωσεις προσροφώνται στη στατική φάση σε διαφορετική έκταση, μετακινούνται διαμέσου της φάσης με διαφορετικές ταχύτητες και διαχωρίζονται καθώς εξέρχονται (εκλούονται) από το άκρο της χρωματογραφικής στήλης.

Η υγρή χρωματογραφία ή χρωματογραφία στήλης είναι ίσως η συχνότερα χρησιμοποιούμενη χρωματογραφική μέθοδος. Ένα μείγμα οργανικών ενώσεων διαλύεται στον κατάλληλο διαλύτη και προσροφάται σε μια στατική φάση.Στη συνέχεια περισότερος διαλύτης διοχετεύεται μέσω της στήλης και οι διάφορες ενώσεις εκλούονται σε διαφορετικό χρόνο.

Ο χρόνος έκλουσης μιας ένωσης επηρεάζεται άμεσα από την πολικότητά της. Μόρια με πολικές λειτουργικές ομάδες προσροφώνται σε γενικές γραμμές εντονότερα και συνεπώς μετακινούνται διαμέσου της στατικής φάσης βραδύτερα από τα άπολα μόρια.

Η υγρή χρωματογαφία υψηλής απόδοσης (high-performance liquid chromatography, HPLC) αποτελεί μια πρόσφατη παραλλαγή της τεχνικής της απλής στήλης, βασισμένη στην αποκάλυψη ότι οι χρωματογραφικοί διαχωρισμοί βελτιώνονται θεαματικά εάν η στατική φάση αποτελείται από πολύ μικρά ισομεγέθη σφαιρικά σωματίδια. Το μικρό μέγεθος των σωματιδίων διασφαλίζει μεγαλύτερη συνολική επιφάνεια για καλύτερη προσρόφηση, ενώ το ομοιόμορφο σφαιρικό σχήμα επιτρέπει τη μέγιστη προσέγγισή τους και ομοιόμορφο γέμισμα της στήλης. Για να διέλθει ο διαλύτης μέσα από μία πυκνή στήλη HPLC απαιτούνται αντλίες υψηλής πίεσης, ενώ για την επισήμανση της εξόδου της ένωσης που εκλούεται από τη στήλη χρημιοποιούνται εξαιρετικά ευαίσθητοι ανιχνευτές [88].

5.5.6 Διασύνδεση συστημάτων υγρής χρωματογραφίας με φασματόμετρο μαζών

Η προσπάθεια συνδυασμού LC με MS ξεκίνησε το 1970. Οι επιδιώξεις της διασύνδεσης ήταν η ανάλυση θερμοευαίσθητων ουσιών που δεν μπορούσαν να αναλυθούν με GC-MS, η ανάλυση μη πτητικών ουσιών, η αυξημένη ευαισθησία του ανιχνευτή MS, η αξιολόγηση της καθαρότητας της χρωματογραφικής κορυφής και η ταυτοποίηση των αναλυόμενων ουσιών. Ο εν σειρά συνδυασμός της υγρής χρωματογραφίας (LC) με τη φασματομετρία μαζών (MS) εξελίσσεται συνεχώς με αποτέλεσμα η τεχνική αυτή να εφαρμόζεται πλέον σε πολλές αναλύσεις ρουτίνας καθώς και σε πιο σύνθετες αναλύσεις ανίχνευσης και ταυτοποίησης ουσιών.

Το φασματόμετρο μαζών δρα ως ανιχνευτής εξαιρετικής εκλεκτικότητας για το χρωματογραφικό σύστημα. Ο θερμοψεκασμός (Thermo Spray, TS), έχει πλέον αντικατασταθεί από το χημικό ιονισμό (Chemical Ionization, CI) και τον ηλεκτροψεκασμό (Electron Spray, ES) προάγοντας την ανάπτυξη της τεχνικής της διαδοχικής φασματομετρίας μαζών (Tandem mass spectrometry, MS-MS), η οποία αποτελεί σήμερα την κυριότερη μέθοδο βιοανάλυσης των μορίων που απαντώνται σε βιολογικά δείγματα [89].

Οι εφαρμογές της υγρής χρωματογραφίας (LC) με τη φασματομετρία μαζών (MS) είναι ευρύτατες. Περιβαλλοντικές αναλύσεις, εγκληματολογικές αναλύσεις, ο έλεγχος φαρμακοδιέγερσης, ο προσδιορισμός της δομής μεγαλομορίων, θερμοευαίσθητων μη πτητικών ενώσεων, ταυτοποίηση δομής αγνώστων ενώσεων (π.χ. μεταβολιτών φαρμάκων, πεπτιδίων, πρωτεϊνών κ.ά.).

Προκειμένου να επιτευχθεί ο ιονισμός με την τεχνική LC-MS χρησιμοποιούνται δυο τύποι πηγών. Οι πηγές αέριας φάσης, όπου τα δείγματα εξαερώνονται και μετά ιονίζονται (πηγές πρόσκρουσης ηλεκτρονίων, Electron Impact, πηγές χημικού ιοντισμού, Chemical Ionization) και οι πηγές ηλεκτροψεκασμό ESI, βομβαρδισμός με άτομα μεγάλης ταχύτητας FAB, ιονισμός εκρόφησης με τη βοήθεια υλικού μήτρας, MALDI) [89].

5.5.7 HPLC και GC-MS

Η υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC) και η αέρια χρωματογραφία σε συνδυασμό με φασματομετρία μάζας (GC-MS) είναι τεχνικές που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό μεταβολιτών της βιταμίνης D σε ερευνητικά πρωτόκολλα και όχι σε συνήθεις ιατρικές διαγνώσεις. Η HPLC απαιτεί χρονοβόρο αρχικό διαχωρισμό, συμπεριλαμβανομένων εκχύλιση υγρού-υγρού με οργανικούς διαλύτες και στερεά εκχύλιση φάσης (SPE) για τον καθαρισμό του δείγματος. Πολλές προσπάθειες έχουν γίνει για να ελαχιστοποιηθεί η χρονοβόρα εργασία και να αναπτυχθεί απευθείας σύνδεση δείγματος-απορρυπαντικού. Ωστόσο, όλα τα βήματα καθαρισμού πριν τον προσδιορισμό της βιταμίνης D μπορεί να οδηγήσουν σε λανθασμένα αποτελέσματα λόγω διαφορετικής ατομικής ανάκτησης των ισομορφών βιταμίνης D και των εσωτερικών προτύπων [90]. Για να αξιολογηθεί σωστά η συγκέντρωση διαφόρων μεταβολιτών της βιταμίνης D με την τεχνική HPLC, ο ακριβής διαχωρισμός τους από άλλους δομικά παρόμοιους αναλύτες σε στήλες χρωματογραφίας είναι απαραίτητος. Αυτό δεν είναι πάντα δυνατό, καθώς και ο πλήρης διαχωρισμός του από α και β C3-επιμερή [91]. Μολονότι η GC-MS είναι μία πολύ ευαίσθητη μέθοδος, απαιτεί ένα επιπρόσθετο στάδιο με τη χρήση βλαβερών χημικών ουσιών για τη μετατροπή των μεταβολιτών της βιταμίνης D σε πτητικά παράγωγα. Η απόδοση αυτής της αντίδρασης εξαρτάται από τη χημική δομή της ένωσης και μπορεί να μην είναι η ίδια για όλους τους μεταβολίτες της βιταμίνης D. Το βασικό πρόβλημα, το οποίο δεν έχει επιλυθεί πλήρως είτε στην HPLC είτε στην GC-MS, είναι η ακριβής τυποποίηση της μεθόδου [38] Η αέριος χρωματογραφία με φασματομετρία μάζας (GC-MS) εφαρμόστηκε σε μετρήσεις 25(OH)D στη δεκαετία του 1970 και 1980, και μπορεί να θεωρηθεί ως η πρωτότυπη οριστική μέθοδος για 25(OH)D. Οι μέθοδοι GC-MS είναι σχετικά πολύπλοκες και χρονοβόρες (συνήθως απαιτούν παραγοντοποίηση του αναλυτή) και σπάνια χρησιμοποιούνται πλέον. Ωστόσο, ένα σημαντικό πλεονέκτημα της GC-MS είναι ότι οι περισσότερες στήλες GC (συνήθως 15-30 μέτρα σε μήκος) είναι πολύ μεγαλύτερες από ότι οι στήλες LC και έχουν καλύτερη διακριτική ικανότητα. Αυτό θα μπορούσε να είναι επωφελές στον διαχωρισμό των μορίων (π.χ. 3-επι-25(OH)D_3) της ίδιας μάζας με την 25(OH)D και με παρόμοια πρότυπα θραυσματοποίησης (και θα μπορούσε να προκαλέσει παρεμβολές σε δοκιμασίες LC-MS/MS [50].

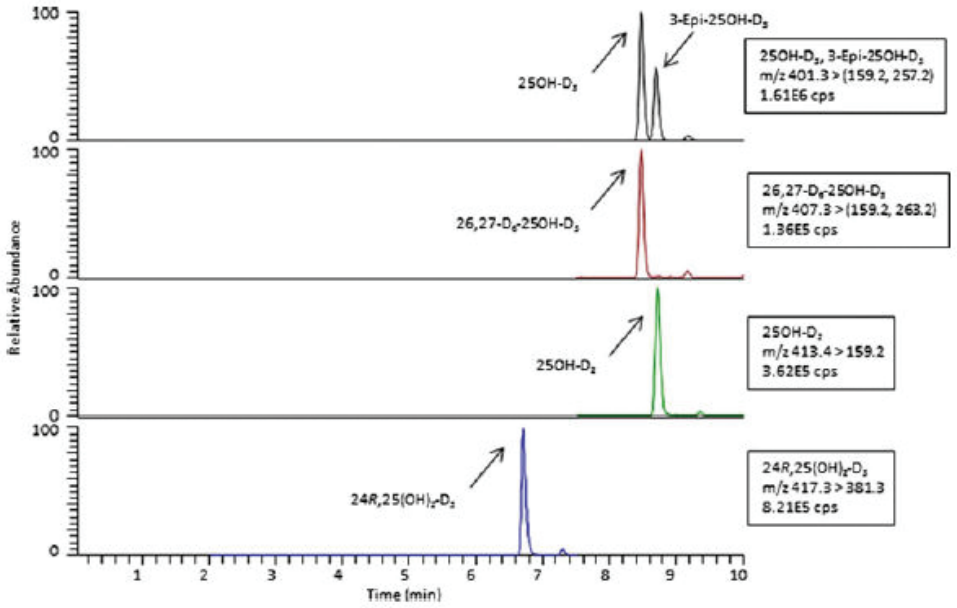
5.5.8 Υγρή χρωματογραφία – Φασματομετρία μάζας (LC-MS/MS)

Λόγω της υψηλής πολυπλοκότητας των ενόργανων εγκαταστάσεων και των υψηλών απαιτήσεων για εξειδικευμένο προσωπικό στο διαγνωστικό εργαστήριο, η LC-MS/MS έχει χρησιμοποιηθεί κατά κύριο λόγο ως μέθοδος αναφοράς, αν και η μεγάλη πρόοδος που έχει σημειωθεί στον εξοπλισμό αυτοματοποίησης, η αναβάθμιση των προσόντων του προσωπικού και η διαδεδομένη χρήση των μεθόδων φασματομετρίας μάζας σε άλλες περιοχές έχουν οδηγήσει σε αυξημένο ενδιαφέρον για LC-MS/MS κατά τις συνήθεις ιατρικές διαγνώσεις [92].

Οι μετρήσεις της 25(OH)D σε ανθρώπινο ορό χρησιμοποιώντας ανταγωνιστικές ανοσολογικές δοκιμασίες είναι δύσκολες λόγω της λιπόφιλης φύσης και της σφιχτής συνδέσεως με την πρωτεΐνη δέσμευσης (VDBP), ακόμη και σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις στον ορό. Επιπλέον, στους ανοσοπροσδιορισμούς για 25(OH)D έχουν αναφερθεί διασταυρούμενες αντιδράσεις με 24,25$(OH)_2D_3$. Πολλές εμπορικές ανοσολογικές δοκιμασίες μπορούν να μετρήσουν μόνο 25$(OH)D_3$ και δεν είναι κατάλληλες για την παρακολούθηση της τροφικής αναπλήρωσης με βιταμίνη D_2, η οποία προέρχεται από φυτικές πηγές και χρησιμοποιείται ευρέως σε πολλές χώρες για εμπλουτισμό των τροφίμων. Ως εκ τούτου, η ανάλυση LC-MS / MS είναι προτιμώμενη αλλά έχει δειχθεί ότι επίσης υποβάλλεται σε παρεμβολές.

Η ιδιαιτερότητα των μεθόδων LC-MS/MS βασίζεται στις διαφορές στις μοριακές μάζες των αναλυόμενων ουσιών και στα χαρακτηριστικά θραύσματά τους. Επιπλέον, πριν από την MS ανάλυση, όλες οι ενώσεις διαχωρίζονται με υγρή χρωματογραφία και διακρίνονται από το χρόνο κατακράτησης. Προκειμένου να παρασχεθεί καλύτερη ακρίβεια ποσοτικοποίησης, σταθερές ραδιοεπισημασμένες ενώσεις χρησιμοποιούνται ως εσωτερικά πρότυπα. Για τη συνήθη ποσοτική ανάλυση των κλινικών δειγμάτων, η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη οργανική ρύθμιση είναι η υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC ή UPLC) σε συνδυασμό με ένα τριπλό τετραπολικό φασματόμετρο μάζας [90]. Η σωστή επιλογή της μεθόδου ιονισμού έχει μεγάλη σημασία για την καλύτερη ευαισθησία και αναπαραγωγιμότητα των ποσοτικών προσδιορισμών. Φασματόμετρα μάζας αναλύουν ιόντα σε υψηλό κενό που απαιτεί την εξάτμιση και τον ιονισμό των ενώσεων που μας ενδιαφέρουν.

Υπάρχουν τρεις κύριες μέθοδοι ιονισμού που χρησιμοποιούνται συνήθως σε LC-MS/MS. Πρώτο και πιο δημοφιλές είναι το ESI (ιονισμός ηλεκτροψεκασμού). Τα πλεονεκτήματά του είναι: απλότητα λειτουργίας, πολύ δυναμικό εύρος (μέχρι τέσσερις τάξεις μεγέθους), και η γενική διαθεσιμότητά του. Αυτός ο τρόπος λειτουργίας επιτρέπει την ανάλυση των ενώσεων με υψηλά μοριακά βάρη (ακόμη και άνω των 30 kilo daltons) όπως πολυπεπτίδια και πρωτεΐνες. Για τον προσδιορισμό μη πολικών ενώσεων, όπως μεταβολίτες της βιταμίνης D και ορισμένες στεροειδείς ορμόνες, καλύτερα αποτελέσματα μπορούν να επιτευχθούν με δύο άλλους τρόπους ιονισμού: APCI (Atmospheric Pressure Chemical Ionisation) and APPI (Atmospheric Pressure Photo Ionisation). Με αυτούς τους τρόπους, ο ιονισμός λαμβάνει χώρα στην αέρια φάση, η οποία περιορίζει την ανάλυση σε σχετικά χαμηλότερες μοριακές μάζες (συνήθως κάτω από 1 kilo dalton).



Εικ. 15. Απεικόνιση κατά LC-MS/MS των κύριων μεταβολιτών της βιταμίνης D. *(Τροποποιημένη από [93]).*

Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος λειτουργίας σε ποσοτική MS ονομάζεται MRM (Multi Reaction Monitoring). Στη λειτουργία MRM, ένα φασματόμετρο χρησιμοποιώντας πρώτα τετραπολικό φίλτρο μάζας επιλέγει ιόντα με την ίδια αναλογία μάζας προς φορτίο (m/z) ως ένωση ενδιαφέροντος (parent ion). Στο δεύτερο τετράπολο, αυτά τα ιόντα υφίστανται αποσύνθεση που προκαλείται με έναν ελεγχόμενο τρόπο, μέσω σύγκρουσης με ουδέτερα μόρια του αερίου. Ένα τρίτο τετράπολο επιτρέπει να περάσουν μόνο ιόντα των χαρακτηριστικών θραυσμάτων του αναλύτη ενδιαφέροντος (daughter ions). Η παρακολούθηση των δύο ειδικών για μια δεδομένη ένωση ζευγών ιόντων (parent ion-daughter ion), η οποία ονομάζεται «μετάδοση ιόντων» θεωρείται επαρκής για μια ξεκάθαρη επαλήθευση της ταυτότητας του αναλύτη και επιτρέπει ποσοτική ανάλυση που βασίζεται αποκλειστικά στα δεδομένα φασματομετρίας μάζας. Από όλους τους τρόπους λειτουργίας που χρησιμοποιούνται στην φασματομετρία μάζας, η MRM παρέχει την καλύτερη ευαισθησία και επαναληψιμότητα των ποσοτικών προσδιορισμών (Εικόνα 15).

Η μέτρηση της 25(OH)D στο αίμα με LC-MS/MS φαίνεται να είναι ιδιαίτερα πολύτιμη, διότι επιτρέπει όχι μόνο ξεκάθαρη ποσοτικοποίησή της αλλά επίσης, και εντοπισμό των ασυνήθιστων ή βιολογικά λιγότερο ενεργών μεταβολιτών, όπως 3-epi-25(OH) D_3 και ακριβείς συσχετίσεις μεταξύ των διαφόρων ισομορφών και των μεταβολιτών τους κατά τη διάρκεια μίας μόνο ανάλυσης στο ίδιο δείγμα. Η μέθοδος αυτή επιτρέπει την αποφυγή των σφαλμάτων που σχετίζονται με διασταυρούμενη αντίδραση των αντισωμάτων με άλλους μεταβολίτες της βιταμίνης D που συμβαίνουν σε ανοσοχημικές μεθόδους και η ποικιλία των αποτελεσμάτων οφείλεται σε μεμονωμένη ανάκτηση των μεταβολιτών της βιταμίνης D και των εσωτερικών προτύπων που χρησιμοποιούνται σε μεθόδους HPLC [94].

Καθώς η LC-MSMS όλο και πιο πολύ χρησιμοποιείται σε κλινικά εργαστήρια, πολλές διαφορετικές μεθοδολογίες χρησιμοποιούνται αν και έχει παρατηρηθεί ότι οι μετρήσεις δεν είναι απλή υπόθεση. Οι διαφορές στα αποτελέσματα θα μπορούσαν να αποδοθούν σε μεταβολές στην προετοιμασία των δειγμάτων, στη χρωματογραφία, στον ιονισμό και στην κλασματοποίηση [95].

Ο διαχωρισμός των επιμερών και ισοβαρών από τον αναλύτη-στόχο είναι κρίσιμος, διότι μπορούν να επικαλύπτονται οι 25(OH)D κορυφές και να σχηματίζονται οι ίδιες μάζες μετά τον ιονισμό, έτσι διακυβεύεται η πραγματική κατάσταση της 25(OH)D στην κυκλοφορία. Το επιμερές της 25(OH)D_3 είναι γνωστό ότι έχει τα ίδια αποτελέσματα στην καταστολή της έκκρισης της παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH) αλλά έχει αμελητέες επιπτώσεις στην απορρόφηση ασβεστίου. Πρόσφατα, προέκυψε το συμπέρασμα ότι η απουσία της εξωτερικής τυποποίησης για τη δοκιμασία θα μπορούσε να οδηγήσει σε μεγαλύτερες διακυμάνσεις και ψευδή αποτελέσματα. Για να ελαχιστοποιηθούν οι διεργαστηριακές και οι μεταξύ μεθόδων διακυμάνσεις στην ανάλυση LC-MS/MS, χρησιμοποιούνται υλικά αναφοράς για την προετοιμασία των βαθμονομητών και ελέγχων ποιότητας, μαζί με την εισαγωγή ενός νέου εσωτερικού προτύπου.

Επιμερή και ισοβαρή είναι ενώσεις που έχουν το ίδιο μοριακό βάρος με μεταβολίτες της βιταμίνης D. Επιπλέον, ο διαχωρισμός των παρεμβαλλόμενων επιμερών και ισοβαρών είναι επίσης σημαντικός,

επειδή μπορεί να αλληλεπικαλύπτονται χρωματογραφικά με τους μεταβολίτες της βιταμίνης D και να δώσουν λάθος εκτιμήσεις για τα πραγματικά επίπεδα της βιταμίνης D. Η 25(OH)D_3 είναι ο πιο άφθονος μεταβολίτης στην κυκλοφορία και το 3-επι-25(OH)D_3 είναι το πιο διαδεδομένο επιμερές της 25(OH)D_3. Υπάρχουν δύο ενώσεις που είναι γνωστές ότι προκαλούν ισοβαρικές παρεμβολές στην ανάλυση 25(OH)D. Η 1α-υδροξυβιταμίνης-D_3 [1a(OH)D_3],η οποία είναι μία εξωγενής φαρμακευτική ένωση και η 7α-υδροξυ-4-χολεστένιο-3-όνη (7aC4), η οποία είναι μια ουσία πρόδρομος των ενδογενών χολικών οξέων [96,97]. Ο επιμερισμός της 25(OH)D_3 και 1α,25(OH)$_2D_3$ έχουν σαν αποτέλεσμα τον σχηματισμό του 3-epi-25(OH)D_3 και 3-epi-1α,25 επι(OH)$_2D_3$, αντίστοιχα. Τα επιμερή διαφέρουν στη διαμόρφωση του τρίτου ατόμου άνθρακα (C-3), το οποίο είναι συνδεδεμένο με μία ομάδα υδροξυλίου. Υδροξυλίωση από 3-επι-25(OH)D_3 σχηματίζει 3-επι-1α,25(OH)$_2D_3$ [98].

Η LC-MS/MS είναι σήμερα η καλύτερη διαθέσιμη τεχνική για την ορθή ποσοτικοποίηση της 25(OH)D_3 και 25(OH)D_2 και έχει επίσης την ικανότητα να ξεπεράσει τα περισσότερα από τα προβλήματα που συνδέονται με την πρωτεΐνη συνδέσεως. Η LC-MS/MS είναι μια πιο ευνοϊκή τεχνική επειδή δεν απαιτείται παραγώγιση του δείγματος, ο χρόνος διαδικασίας είναι πολύ σύντομος. Ωστόσο, και η LC-MS/MS υπόκειται επίσης σε παρεμβολές. Μαζί με τις σχετικές με τη μήτρα και το όργανο και αναλυτικές παρεμβολές υπάρχουν. Έχει επίσης δειχθεί ότι οι προσδιορισμοί 25(OH)D μπορεί να επηρεάζονται από επιμερικές και ισοβαρικές παρεμβολές. Τα επιμερή διαφέρουν μόνο στη διαμόρφωση σε ένα άτομο άνθρακα [50]. Δύο χρωματογραφικές μέθοδοι είναι σήμερα σε ευρεία χρήση: α) υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης με UV ανίχνευση (HPLC/UV) και β) υγρή χρωματογραφία σε συνδυασμό με φασματομετρία μάζας, συνήθως διαδοχική φασματομετρία μάζας (LC-MS/MS). Η HPLC/UV για την 25(OH)D αναπτύχθηκε στη δεκαετία του 1970 και αναφέρεται ως η τεχνική που αποτελεί το «χρυσό πρότυπο» για τη μέτρηση της 25(OH)D. Αρχικές μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η χρωματογραφία κανονικής φάσης, ή ένας συνδυασμός κανονικοποιημένης και ανάστροφης φάσης, αλλά ο διαχωρισμός ανάστροφης φάσης έγινε πιο κοινός σε μεταγενέστερες μεθόδους.

Οι LC-MS/MS μέθοδοι συνδυάζουν την αναλυτική ικανότητα της HPLC με την ιδιαιτερότητα της φασματομετρίας μάζας. Και οι δύο μέθοδοι είναι κατάλληλες για το διαχωρισμό και την παροχή μεμονωμένων αποτελεσμάτων για 25(OH)D_3 και 25(OH)D_2, αν και ορισμένοι συνηγορούν υπερ της αναφοράς μόνο της ολικής 25(OH)D για αποφυγή σύγχυσης. Ένας προτεινόμενος συμβιβασμός είναι να αναφέρεται το επίπεδο της ολικής 25(OH)D και, ενδεχομένως, να δίδεται η 25(OH)D_2 ως ποσοστό [50].

Η μέθοδος LC-MS/MS είναι απαλλαγμένη από όλους τους τύπους των παρεμβολών που προκύπτουν λόγω των επιμερών, ισοβαρών συστατικών τα οποία μπορούν να παρέμβουν με αναλύτη ιονισμού. Έτσι, παρέχει μια ισχυρή, ειδική, αξιόπιστη και αναπαραγώγιμη τεχνική ως λύση στα προβλήματα που εντοπίζονται σε σχέση με τις παρούσες μεθόδους για την βιταμίνη D. Η απομάκρυνση της αβεβαιότητας στη μέτρηση της βιταμίνης D, είναι απαραίτητη προκειμένου να προχωρήσει η τρέχουσα κατανόηση των ρόλων της βιταμίνης D στην υγεία και την ασθένεια μέσω αυστηρότερων κλινικών δοκιμών [98].

5.5.8.1 Παρεμβολές κατά την ανάλυση με LC-MS/MS και συστηματικά σφάλματα

Υπάρχουν πολλές πιθανότητες για παρεμβολές από ενδογενή βιολογικά συστατικά στο δείγμα κατά την ανάλυση LC-MS/MS της βιταμίνης D. Αυτές οι παρεμβολές έχουν τη δυνατότητα να διαταράξουν την ανάλυση, πιθανότατα με επιζήμιο τρόπο. Οι παρεμβολές μπορεί να οδηγήσουν σε: (Α) τροποποιημένο ιονισμό των αναλυτών από την καταστολή ιόντων σε σύγκριση με καθαρά πρότυπα, (Β) μειωμένη επιλεκτικότητα από επικαλύψεις φασμάτων μαζών και (Γ) υπερεκτίμηση των επιπέδων της βιταμίνης D από παρεμβολές των C-3 επιμερών των μεταβολιτών της βιταμίνης D. Αυτά είναι εντελώς διαφορετικά θέματα και είναι σημαντικό να ξεχωριστούν για να μπορέσουν να αντιμετωπιστούν επαρκώς και να αντισταθμιστούν.

5.5.8.2 Καταστολή ιόντος απο επιδράσεις μήτρας

Συστατικά που συνυπάρχουν στον ανθρώπινο ορό συχνά προκαλούν καταστολή ιονισμού (σπάνια ενίσχυση) των μορίων στόχων κατά τη διάρκεια ESI ή APCI, η οποία επίσης αναφέρεται ως επιδράσεις μήτρας. Για την αποφυγή ή τον περιορισμό των επιπτώσεων της καταστολής, η κατάλληλη προεπεξεργασία του δείγματος είναι ζωτικής σημασίας. Φυσικά, ζητήματα πιστότητας και ακρίβειας που προκύπτουν από επιδράσεις καταστολής ιόντων μπορούν να ξεπεραστούν με τη χρήση σταθερών ισοτόπων ως εσωτερικά πρότυπα για βαθμονόμηση.

Είναι σημαντικό η 25(OH)D και άλλοι μεταβολίτες να απελευθερωθούν πλήρως από τις πρωτεΐνες μεταφοράς κατά τη διάρκεια του σταδίου παρασκευής του δείγματος του αναλυτικού προσδιορισμού δεδομένου ότι αυτό διαφορετικά θα οδηγούσε σε συστηματικά σφάλματα και ανακριβή αποτελέσματα. Προσεκτική επώαση με το πρότυπο ισότοπο διαβεβαιώνει ότι ισότοπο που είναι επισημασμένο δεσμεύεται σε D-δεσμευτική πρωτεΐνη βιταμίνη με τον ίδιο τρόπο όπως και η ενδογενής αναλυόμενη ουσία Παρά τη σημαντική δαπάνη, σταθερά ισότοπα ως εσωτερικά πρότυπα είναι απαραίτητα για την αντιστάθμιση επιδράσεν καταστολής ιόντων [99].

5.5.8.3 Θέματα επιλεκτικότητας απο παρεμβολές φάσματος μαζών

Πολλές τρέχουσες δοκιμασίες LC-MS/MS για τη βιταμίνη D κάνουν χρήση μονής ή διπλής ουδέτερης απώλειας του νερού από το πρωτονιωμένο μόριο ως

μια ειδική m/z μετάπτωση για MRM για LC-MS/MS ποσοτικοποίηση. Αυτές οι όχι συγκεκριμένες απώλειες («σχεδόν κάθε πρωτονιωμένο βιολογικό μόριο θα χάσει νερό κατά την σύγκρουση που προκαλείται από συνθήκες διαχωρισμού») παρουσιάζουν ένα σοβαρό πρόβλημα σε σχέση με την ειδικότητα, επειδή η HPLC είναι πολύ πιθανό να οδηγήσει σε συνεκλουόμενες ισοβαρικές ενώσεις. Ως αποτέλεσμα, ισοβαρικές παρεμβολές αναμένεται επίσης να είναι παρόντες στο MS/MS φάσμα, οι οποίες θα περιορίζουν την ακρίβεια και το LOD, αλλά πολύ πιο σημαντικά, θα οδηγήσουν σε συστηματικά σφάλματα στην ανάλυση εάν χαμηλής ανάλυσης φασματόμετρα (όπως τριπλού τετράπολου πλατφόρμες) χρησιμοποιούνται στη λειτουργία MRM, η οποία είναι συνήθως η περίπτωση της βιταμίνης D στα αναλυτικά εργαστήρια.

Επίσης, οι ενώσεις της βιταμίνης D χάνουν εύκολα H_2O κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ιονισμού αν το όργανο ιονισμού και η περιοχή μεταφοράς του οργάνου δεν είναι σωστά ρυθμισμένα. Μια προφανής λύση σε αυτό το δίλημμα είναι η επιλογή περισότερο δομικά-διαγνωστικών προϊόντων ιόντων για ανάλυση διαδοχικής φασματομετρίας μάζας. Δυστυχώς, τα συστατικά της βιταμίνης D έχουν την τάση να κατακερματίζονται και έτσι η ειδικότητα περιορίζεται [99].

5.5.8.4 Η συνεισφορά του C-3 επιμέρους

Ένα επιπλέον σοβαρό πρόβλημα είναι η εμφάνιση του C-3 επιμερών όλων των ενώσεων βιταμίνης D. Ο NHANES πρότεινε ότι όλες οι μελλοντικές ποσοτικές αναλύσεις LC-MS/MS για μεταβολίτες της βιταμίνης D θα πρέπει να έχουν την ικανότητα να διαχωρίζουν και να ποσοτικοποιούν τα C-3 επιμερή της 25(OH)D που προκύπτουν από αντιστροφή της στερεοχημικής διαμόρφωσης της C-3 δεσμευμένης ομάδας υδροξυλίου. Οι αντιδράσεις επιμερισμού ανακαλύφθηκαν ως ξεχωριστό μονοπάτι πέραν των οξειδωτικών μετασχηματισμών της βιταμίνης D, αλλά οι βιολογικές λειτουργίες τους δεν έχουν διασαφηνιστεί πλήρως ακόμη. Ανεξάρτητα από την βιολογική σημασία τους, όμως, τα C-3 επιμερή παραμένουν δυνητικοί παρεμποδιστές στον αναλυτικό προσδιορισμό που οδηγούν σε συστηματικό αναλυτικό σφάλμα [50].

Ειδικότερα, μία μελέτη έδειξε σημαντικές συγκεντρώσεις C-3 επιμερούς της 25(OH)D σε πολύ μικρά παιδιά, αλλά όχι σε ενήλικες Μια άλλη μελέτη, ωστόσο, ανέφεραν σημαντικά επίπεδα ακόμη και σε ενήλικες [98] και πιο πρόσφατα, οι Lensmeyer και συν. ανίχνευσαν C-3 επιμερή στο 99% των δειγμάτων, που μεταφράζεται σε 212 από 214 ανθρώπινων δειγμάτων όπου η ηλικία των συμμετεχόντων κυμαινόταν από νεογνά μέχρι πάνω από 80 χρόνια [94]. Βρήκαν επίσης μια μη γραμμική αύξηση στις συγκεντρώσεις επιμερών όπου οι σχετικές ποσότητες του επιμερούς σε 25(OH)D κυμαίνεται από 0 έως 26%. Είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι οι αναλυτικοί προσδιορισμοί θα υπερεκτιμούν τα επίπεδα της βιταμίνης D (μέχρι και 25% με βάση τα παραπάνω ευρήματα) αν δεν ληφθεί η κατάλληλη φροντίδα για να διαχωριστούν τα C-3 επιμερή (και άλλες ισοβαρείς παρεμβολές) σε ένα σημείο όπου η μέτρηση των επιπέδων της βιταμίνης D θα μπορεί να χαρακτηριστεί ως φυσιολογική [98]. Αυτό είναι σημαντικό να το έχουμε κατά νου κατά την αξιολόγηση της βιταμίνης D. Όπως ποτέ δεν ξέρει κανείς εκ των προτέρων αν οι δυνητικές επιμερικές παρεμβάσεις υπάρχουν, μόνο η σωστή ανάλυση χρωματογραφίας για το διαχωρισμό των επιμερών μπορεί να δώσει προς το παρόν σε ανεξάρτητα δείγματα αξιόπιστη μέτρηση της κατάστασης της βιταμίνης D με LC-MS/MS. Αρκετές αναλύσεις που αφορούν ειδικά τα επιμερή έχουν χρησιμοποιήσει ανεστραμμένη στήλη C-18), ένα συνδυασμό της C-18 και ασύμμετρες στήλες πενταφθοροφαινυλεστέρα (PFP) και CN στήλες [99].

5.5.9 Μέτρηση με φασματομετρία μάζας υψηλής ανάλυσης

Υψηλής ανάλυσης (high-resolution), ακριβείς μετρήσεις της μάζας έχουν πρόσφατα γίνει πολύ δημοφιλείς σε βιοϊατρικές αναλύσεις, λόγω της εμπορικής διάθεσης μιας νέας γενιάς μέσων υψηλής ανάλυσης, που ονομάζονται Orbitrap-MS και έχουν αυξήσει την απόδοση και την ευκολία στη χρήση σε βαθμό που ειδικά βιοαναλυτικά εργαστήρια μπορούν να τα εφαρμόσουν εύκολα με κατάλληλα εκπαιδευμένο τεχνικό προσωπικό. Τα όργανα αυτά άμεσα συνδυάζονται με υγρή χρωματογραφία και αναμφίβολα θα έχουν μελλοντικές εφαρμογές στον τομέα ανάλυσης της βιταμίνης D. Επί του παρόντος, τα παραδείγματα για την εφαρμογή της φασματομετρίας μάζας υψηλής ανάλυσης (HRMS) για ανάλυση της βιταμίνης D είναι ακόμη πολύ περιορισμένα. Η HRMS θα προσφέρει σαφώς πλεονεκτήματα σε περιπτώσεις παρουσίας στο δείγμα ισοβαρών παρεμβολών από ενδογενείς ενώσεις, που μπορεί να έχουν σημαντική επίδραση στην ειδικότητα της ανάλυσης και να οδηγούν σε συστηματικά σφάλματα [99].

5.5.10 Η αναλυτική ευαισθησία των προσδιορισμών

Η αναλυτική ευαισθησία (sensitivity) αντιπροσωπεύει τη δυνατότητα μιας μεθόδου να ανιχνεύει μικρές ποσότητες της προς ανάλυση ουσίας. Το όριο ανίχνευσης (Detection limit) είναι η ελάχιστη ποσότητα μιας ουσίας που μπορεί να μετρηθεί με αποδεκτή βεβαιότητα. Μία μέθοδος είναι καλύτερη όσο η ευαισθησία είναι μεγαλύτερη και το όριο ανίχνευσης μικρότερο. Οι όροι «ευαισθησία» και «ειδικότητα» θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με τους απαιτούμενους επιθετικούς προσδιορισμούς επειδή η «διαγνωστική» και «αναλυτική» σημασία αυτών των όρων είναι πολύ διαφορετικές.

Ο κύριος στόχος της εκτίμησης της κατάστασης της βιταμίνης D είναι ο εντοπισμός των ατόμων με ανεπάρκεια βιταμίνης D. Κυκλοφορούσα 25(OH)D μικρότερη από 25 nmol/L υποδεικνύει σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης D [101]. Η λειτουργική ευαισθησία (ανοσοβιολογική) όριο ποσοτικοποίησης (HPLC

και LC-MS/MS), θα πρέπει επομένως να είναι κάτω από 25 nmol/L. Παραδόξως λίγες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για τη λειτουργική ευαισθησία των χειροκίνητων ανοσολογικών δοκιμασιών, αν και ανίχνευση ορίων της τάξεως των 5 nmol/L ή λιγότερο συνεπάγεται λειτουργική ευαισθησία κάτω από 10 nmol/L. Η λειτουργική ευαισθησία για τις αυτοματοποιημένες ανοσολογικές δοκιμασίες αναφέρεται από τους κατασκευαστές ότι είναι 17,5 nmol/L ή λιγότερο. Όλες οι ανοσοδοκιμές έχουν σχεδιαστεί για να χρησιμοποιούν ένα μικρό όγκο δείγματος (50 μL ή λιγότερο), αλλά σε αυτοματοποιημένες διαδικασίες ο «dead volume» που απαιτείται εντός του οργάνου μπορεί να είναι σημαντικά υψηλότερος. Είναι σαφές ότι η LC-MS/MS είναι πολύ πιο ευαίσθητη από ό,τι η HPLC. Αναφέρθηκαν όρια ποσοτικοποίησης 5 nmol/L ($25(OH)D_3$) και 8 nmol/L ($25(OH)D_2$) για LCMS/MS σε σύγκριση με 17.5 nmol/L ($25(OH)D_3$) για τις μεθόδους HPLC. Αυτό συμβαίνει παρά το γεγονός ότι οι περισσότερες HPLC μέθοδοι χρησιμοποιούν όγκο δείγματος τουλάχιστον 500 μL σε σύγκριση με 200 μL ή λιγότερο των LC-MS/MS. Οι LC-MS/MS διαδικασίες φαίνεται να είναι οι πιο ευαίσθητες αλλά τελικά όλοι οι προσδιορισμοί φαίνεται πως έχουν την απαιτούμενη ευαισθησία για την εντόπιση σοβαρής ανεπάρκειας βιταμίνης D [99].

5.5.11 Η ειδικότητα των προσδιορισμών

Η αναλυτική ειδικότητα (specificity) αντιπροσωπεύει το βαθμό κατά τον οποίο μία μέθοδος προσδιορίζει εκλεκτικά και αποκλειστικά την αναλυόμενη ουσία χωρίς να αντιδρά με άλλα παρόμοια ή μη συστατικά του δείγματος.

Περαιτέρω αιτίες για την κακή μεταξύ των μεθόδων συγκρισιμότητα μπορεί να σχετίζονται με την αναλογία της $25(OH)D_2$ που μετριέται. Σε πολλά άτομα που δεν λαμβάνουν βιταμίνη D_2 η κυκλοφορούσα $25(OH)D_2$ θα προσεγγίζει την ευαισθησία των περισσοτέρων διαδικασιών ανάλυσης και η μέτρηση της $25(OH)D_3$ θα αρκεί. Συμπληρώματα ή φαρμακευτικά προϊόντα μπορούν να περιέχουν είτε βιταμίνη D_2 (εργοκαλσιφερόλη) είτε βιταμίνη D_3 (χοληκαλσιφερόλη). Εάν ένα άτομο λαμβάνει βιταμίνη D_2 και όχι βιταμίνη D_3 και οι δύο μεταβολίτες πρέπει να μετρηθούν και να αναφερθούν ως συνολική 25(OH)D. Η βιταμίνη D_3 στο Ηνωμένο Βασίλειο είναι η προτιμώμενη φαρμακευτική προετοιμασία αλλά και η βιταμίνη D_2 συχνά χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις όπου απαιτείται υψηλή δόση υποκατάστασης. Στις ΗΠΑ, η μόνη φαρμακευτική προετοιμασία της βιταμίνης D που έχει εγκριθεί από το FDA είναι η βιταμίνη D_2.

Δίνοντας ξεχωριστά αποτελέσματα για $25(OH)D_2$ και $25(OH)D_3$, ωστόσο, μπορεί να προκληθεί σύγχυση στους κλινικούς γιατρούς και είναι σαφέστερο να αναφέρονται τα αποτελέσματα ως το άθροισμα των $25(OH)D_2$ συν $25(OH)D_3$. Αν η $25(OH)D_2$ είναι παρούσα σε σημαντικές ποσότητες >25 nmol/L ένα επιπλέον σχόλιο μπορεί να επισυνάπτεται στην έκθεση. Ένα ξεχωριστό θέμα σχετικά με την ειδικότητα των διαφόρων μεθόδων είναι η πιθανότητα διασταυρούμενης αντιδραστικότητας με άλλους μεταβολίτες της 25(OH)D, οδηγώντας σε φαινομενικά υψηλότερες συγκεντρώσεις της ολικής 25(OH)D. Για παράδειγμα, οι περισσότερες ανοσοδοκιμασίες δίνουν διασταυρούμενες αντιδράσεις με $24,25(OH)_2D_3$, $25,26(OH)_2D_3$, και $25(OH)D_3$-26,23-λακτόνη. Αν και έχει προταθεί, από μερικούς, ότι αυτές οι παρεμβολές είναι κλινικά άνευ σημασίας θα πρέπει, ωστόσο, να ληφθεί υπόψη ότι ο μεταβολίτης $24,25(OH)_2D_3$ κυκλοφορεί σε περίπου 10-15% της συγκέντρωσης 25OHD και η παρουσία του θα μπορούσε να αυξήσει ελαφρώς την 25(OH)D, όπως μετράται από ανοσοδοκιμές και δεν μπορεί να αγνοηθεί εντελώς. Η παρατήρηση ότι τα βρέφη κάτω του 1 έτους έχουν σχετικά υψηλά επίπεδα του C-3 επιμερούς 25(OH)D και ότι αυτά θα μπορούσαν είτε να δίνουν διασταυρούμενες αντιδράσεις με τα αντισώματα που χρησιμοποιούνται στις ανοσοανιχνεύσεις είτε να παρουσιάζουν παρόμοια χρωματογραφική συμπεριφορά και να προκαλούν τα ίδια ζεύγη ιόντων MS/MS σε LC-MS/MS δημιουργεί μεγαλύτερη ανησυχία. Έχει επίσης δειχθεί ότι η DiaSorin RIA δοκιμασία δεν δίνει διασταυρούμενες αντιδράσεις είτε με το 3επι-25(OH) D_2 ή 3-επι-$25(OH)D_3$. Είναι, συνεπώς, σημαντικό το γεγονός ότι κατά τη μέτρηση 25(OH)D ορού σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους η δοκιμασία που χρησιμοποιείται είτε να μην αντιδρά με 3-επι-25(OH)D ή να επιτρέπει τον αδιαμφισβήτητο διαχωρισμό του 3-επι-25(OH)D από 25(OH)D. Η πρόσφατη διαθεσιμότητα ενός πρότυπου υλικού που περιέχει 3-επι-$25(OH)D_3$ (SRM 972 LEVEL 3) επιτρέπει πλέον στα εργαστήρια να ελέγχουν αν η μέθοδος τους επηρεάζεται ή όχι από παρεμβολές από αυτό το μεταβολίτη [100].

5.6 Η μέτρηση της $1,25(OH)_2D$

Μολονότι η $1,25(OH)_2D$ είναι η βιολογικώς δραστική μορφή της βιταμίνης D, αυτός ο αναλύτης δεν είναι ένας καλός δείκτης της συνολικής κατάστασης της βιταμίνης D για πολλαπλούς λόγους:

1) Η ημίσεια ζωή της κυκλοφορούσας $1,25(OH)_2D$ είναι μόνο 4 έως 6 ώρες, συμβάλλοντας έτσι στην μεταβλητότητα των επιπέδων της σε ορό και σε πλάσμα σε διαφορετικούς χρόνους.
2) Οι συγκεντρώσεις της $1,25(OH)_2D$ στον ορό και στο πλάσμα είναι περίπου 1000 φορές μικρότερη από 25(OH)D και, ως εκ τούτου, μπορεί να είναι δύσκολο να μετρηθούν.
3) Κι ίσως το πιο σημαντικό, η ανεπάρκεια βιταμίνης D οδηγεί σε μειωμένη εντερική απορρόφηση του ασβεστίου και σε χαμηλότερα επίπεδα ιονισμένου ασβεστίου τα οποία, με τη σειρά τους, διεγείρουν την έκκριση της PTH. Τελικά, η PTH αυξάνει το επίπεδο ιονισμένου ασβεστίου με πολλαπλούς μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης νεφρικής παραγωγής $1,25(OH)_2D$. Έτσι, η έλλειψη συνολικά βιταμίνης D μπορεί πραγματικά να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης $1,25(OH)_2D$.

Η μέτρηση της είναι χρήσιμη σε μερικές κλινικές περιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής ανεπάρκειας (αποτυχίας να υδροξυλιώνει 25(OH)D), της κοκκιωματώδους νόσου (π.χ. σαρκοείδωση, ιστοπλάσμωση), και της παρακολούθησης των σπάνιων εκ γενετής σφαλμάτων του μεταβολισμού της βιταμίνης D. Σε κοκκιωματώδη ασθένεια, υπάρχει αυξημένη μετατροπή της 25(OH)D σε $1,25(OH)_2D$ που μπορεί να οδηγήσει σε υπερασβεστιαιμία. Μελέτες έχουν δείξει μία συσχέτιση των χαμηλότερων συγκεντρώσεων της $1,25(OH)_2D$ ορού και πλάσματος με υψηλότερη θνησιμότητα σε ασθενείς με καρδιακή νόσο, HIV και νεφρική ανεπάρκεια, αν και δεν είναι σαφές πώς να μεταφράσει κανείς αυτές τις πληροφορίες σε λήψη κλινικών αποφάσεων [101]. Πολλά κλινικά εργαστήρια στις Ηνωμένες Πολιτείες έχουν δει επίσης να αυξάνονται τα τελευταία χρόνια οι παραγγελίες για μέτρηση $1,25(OH)_2D$, αν και δεν είναι συνήθως τόσο αυξημένες όπως για την 25(OH)D [102].

Λαμβάνοντας υπόψη τη σχετικά στενή κλινική αξία της μέτρησης στον ορό και στο πλάσμα, αυτό αυξάνει την πιθανότητα ότι η $1,25(OH)_2D$ μπορεί να ζητείται κατά λάθος. Δύο πιθανοί λόγοι για αυτή τη δυσλειτουργία περιλαμβάνουν σύγχυση για τις δύο μορφές της βιταμίνης D ή μια λανθασμένη αντίληψη ότι η παρακολούθηση της «ενεργούς» μορφή της βιταμίνης D θα πρέπει να γίνει για την καλύτερη αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης. Επιπλέον, οι κλινικοί γιατροί μπορεί να ζητήσουν ταυτόχρονα τη μέτρηση των δύο 25(OH)D και $1,25(OH)_2D$ (ίσως σκεπτόμενοι ότι περισσότερες πληροφορίες από αυτό το «πάνελ» είναι χρήσιμες), όταν μετρώντας 25(OH) D και μόνο είναι ό,τι ακριβώς απαιτείται για τη συνήθη εκτίμηση της διατροφικής κατάστασης [103].

5.6.1 Οι αναλυτικές προκλήσεις της $1,25(OH)_2D$

Η $1,25(OH)_2D$ είναι ένας από τους κύριους ρυθμιστές μεταβολισμού του ασβεστίου. Λόγω της λιπόφιλης φύσης της και της χαμηλής συγκέντρωσής της στην κυκλοφορία, η μέτρησή της υπήρξε αντικείμενο έντονης εργασίας. Η $1,25(OH)_2D$ είναι η βιολογικά δραστική μορφή της βιταμίνης D, η παραγωγή και ο μεταβολισμός της οποίας ρυθμίζονται αυστηρά. Είναι σε μεγάλο βαθμό λιπόφιλη, είναι σχετικά αστα-θής, και κυκλοφορεί σε 1.000 φορές χαμηλότερη συγκέντρωση στο αίμα από ότι η 25(OH)D. Αν η 25(OH) D θεωρείται μια «δύσκολη ανάλυση›› για μέτρηση, η $1,25(OH)_2D$ παρουσιάζει μια ακόμα μεγαλύτερη αναλυτική πρόκληση. Είναι απαραίτητο να εφαρμοστεί η εκχύλιση της $1,25(OH)_2D$ από ορό ή πλάσμα για την απομάκρυνση ουσιών που παρεμβαίνουν και για την αποδέσμευση της $1,25(OH)_2D$ από VDBP και αλβουμίνη. Απαιτείται κατάλληλος εξοπλισμός για τον καθαρισμό του δείγματος. Ένα σημαντικό πρόβλημα που υπάρχει με τις μεθόδους εκχύλισης με διαλύτη είναι ότι οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν στο παρελθόν ήταν οι ίδιες με εκείνες που χρησιμοποιήθηκαν για την εκχύλιση της 25(OH)D, έτσι αυτή η σημαντική παρεμποδίζουσα ουσία ήταν επίσης παρούσα στο εκχύλισμα σε συγκεντρώσεις 1000 φορές μεγαλύτερες από εκείνη της $1,25(OH)_2D$. Η ειδικότητα για την $1,25(OH)_2D$ επομένως εξαρτάται κυρίως από τις μεθόδους ανίχνευσης που χρησιμοποιούνται [104].

Πίν. 10. Χαρακτηριστικά επίδοσης της IDS-ISYS $1,25(OH)_2D$ δοκιμασίας [105].

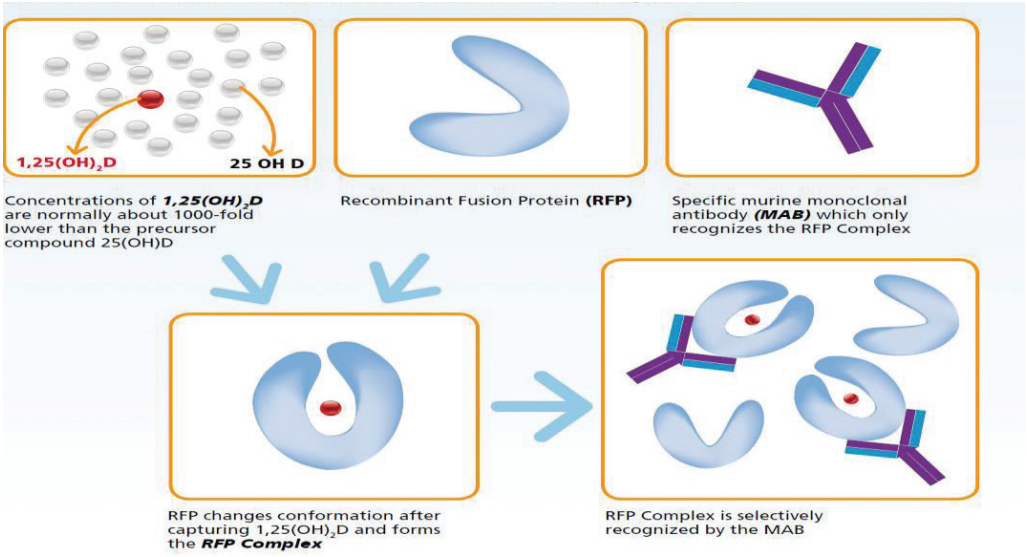
Λειτουργική ευαισθησία	<12.0 pg/mL
Ακρίβεια μεταξύ των αναλύσεων	16,0% (23.5 pg/ml) 8,6% (59.4 pg/ml) 9,6% (79.3 pg/ml) 6,9% (141 pg/ml)
Γραμμικότητα	92 έως 109%

Έχουν αναφερθεί τα αποτελέσματα της πλήρως αυτοματοποιημένης **IDS-ISYS $1,25(OH)_2D$ δοκιμασίας Xp.IDS-ISYS**. Η δοκιμασία αυτή χρησιμοποιεί αντίσωμα αντι-1,25D επικαλυμμένο με μαγνητικά σωματίδια σε κυψελίδα 1. Μετά την επώαση, τα μαγνητικά σωματίδια πλένονται και η $1,25(OH)_2D$ εκλούεται. Το έκλουσμα μεταφέρεται σε κυψελίδα 2, όπου η ανοσολογική δοκιμή διεξάγεται με χρήση της IDS-ISYS $1,25(OH)_2D$. Η κεκαθαρμένη 1,25D ανταγωνίζεται με 1,25D-ακριδινίου (1,25D-ACR) για περιορισμένη ποσότητα βιοτινυλιωμένων θέσεων αντι-1,25D αντισώματος. Τα συνδεδεμένα σύμπλοκα συλλαμβάνονται μέσω επικαλυμμένων με στρεπταβιδίνη μαγνητικών σωματιδίων. Μετά την πλύση, το δεσμευμένο σύμπλεγμα 1,25D-ACR μετράται και το σήμα που παράγεται είναι αντιστρόφως ανάλογο με την συγκέντρωση της 1,25D στο δείγμα. Τα χαρακτηριστικά επίδοσης αυτής της μεθόδου απεικονίζονται στον Πίνακα 10.

Η IDS-ISYS 1,25 VitDXp δίνει ακριβή αποτελέσματα για τη φροντίδα των ασθενών, βελτιώνοντας ταυτόχρονα την αποδοτικότητα της εργαστηριακής δοκιμής $1,25(OH)_2D$ [105].

5.6.2 Ιστορική ανασκόπηση των μεθόδων για $1,25(OH)_2$ DCPB

Η πρώτη δημοσιευμένη μέθοδος χρησιμοποιούσε για την εκχύλιση 20 mL δείγματος μεθανόλη-χλωροφόρμιο και εν συνεχεία χρωματογραφικό καθαρισμό. Η ανίχνευση εφαρμοζόταν χρησιμοποιώντας υποδοχέα εντερικής βιταμίνης D που είχε πρόσφατα απομονωθεί από έντερο κοτόπουλου, έτσι αυτός ήταν ένας κλασικός προσδιορισμός CPB που χρησιμοποιούσε $[_{3H}]$-$1,25(OH)_2D$. Ο υποδοχέας της χρωματίνης ήταν πολύ ειδικός για $1,25(OH)_2D$, και αυτό επέτρεψε την ανίχνευση με μιά ισχυριζόμενη ευαισθησία της ανάλυσης 0,2 pmole καθαρού προτύπου, αν και η χαμηλότερη συγκέντρωση που ανιχνεύθηκε στο πλάσμα ήταν 26 pmol/L (10 pg/mL). Βελτιώσεις στον καθαρισμό και ενσωμάτωση του διαχωρισμού HPLC επέτρεψαν την ταυτόχρονη ανίχνευση 25(OH)D και μια σημαντική μείωση στις απαιτήσεις του δείγματος. Περαιτέρω



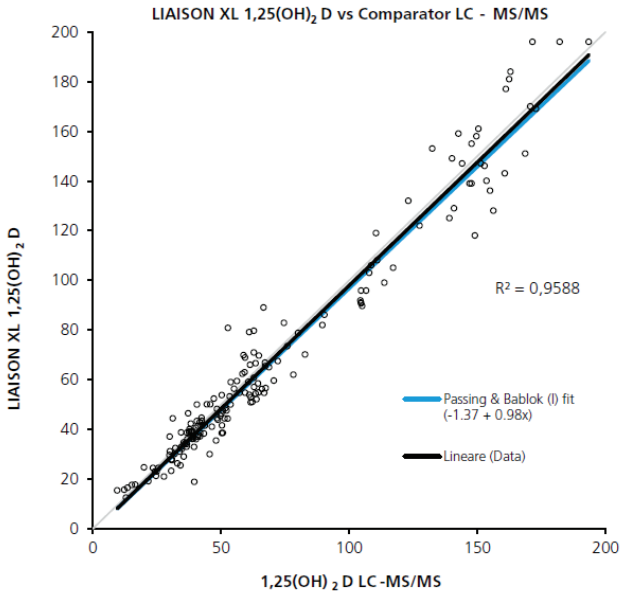
Εικ. 16. Η πορεία εργασίας της μεθόδου LIAISON XL για τη μέτρηση της $1,25(OH)_2D$ [82].

εξελίξεις στις δοκιμασίες CPB ήρθαν από τη χρήση υποδοχέα που απομονώνεται από αδένες θύμου μόσχου, ο οποίος ήταν πολύ πιο σταθερός από τα παρασκευάσματα εντέρου κοτόπουλου. Εμπορικές μέθοδοι που χρησιμοποιούν την δοκιμασία με υποδοχέα θύμο μόσχου έγιναν διαθέσιμες, και μια σειρά από τροποποιήσεις έχουν γίνει επί πολλά χρόνια αλλά η ειδικότητα του υποδοχέα του θύμου για την $1,25(OH)_2D$ ήταν τέτοια ώστε η radio receptor assay (RRA) να έχει παραμείνει ένα πρότυπο σύγκρισης/μέθοδος αναφοράς για πάνω από 35 χρόνια [104].

5.6.3 Ανοσοανάλυση

Το 1978, δημοσιεύτηκε η πρώτη αναφορά για μια RIA που μετρούσε την $1,25(OH)_2D$. Η δοκιμασία απαιτούσε καθαρισμό του δείγματος εξαιτίας της σχετικά φτωχής ειδικότητας του αντισώματος κουνελιού, και ένας τριτιωμένος ιχνηθέτης χρησιμοποιήθηκε αλλά συνολικά ήταν σχετικά ευαίσθητη σε σύγκριση με την RRA, με όριο ανίχνευσης 52 pmol/L (20 pg/mL). Η βελτιωμένη τεχνολογία αντισωμάτων οδήγησε σε RIAs με καλύτερη απόδοση και ανίχνευση ορίων αλλά η διασταυρούμενη αντιδραστικότητα των αντισωμάτων με 25(OH)D και $24,25(OH)_2D$ σήμαινε ότι ο εκτεταμένος καθαρισμός της $1,25(OH)_2D$ του ορό εξακολουθούσε να απαιτείται. Με το χειρισμό της εκχύλισης και της χρωματογραφίας και με τη χρήση συγκεκριμένων αντισωμάτων, δοκιμασίες ειδικές για $1,25(OH)_2D_2$ και$1,25(OH)_2D_3$ παρήχθησαν.

Μία σημαντική πρόοδος ήταν η ανάπτυξη και η εμπορευματοποίηση μιας RIA για $1,25(OH)_2D$ που απαιτούσε ελάχιστο προκαθαρισμό του δείγματος, δεν χρειαζόταν εσωτερική τυποποίηση, και χρησιμοποιούσε ένα $_{125}$I-επισημασμένο ιχνηθέτη που επέτρεπε τον ποσοτικό προσδιορισμό. Αυτή η δοκιμασία περιελάμβανε εκχύλιση με ακετονιτρίλιο, που



Εικ. 17. Χαρακτηριστικά επίδοσης της LIAISON XL $1,25(OH)_2D$ [82].

ακολουθείται από κατεργασία του εκχυλίσματος με υπεριωδικό νάτριο, και στη συνέχεια μια δεύτερη εκχύλιση και καθαρισμό της $1,25(OH)_2D$ με στερεάς φάσεως χρωματογραφία (C18-OH), που ακολουθείται με ποσοτικοποίηση με RIA. Ένα όριο ανίχνευσης 6,2 pmol/L (2.4 pg/ml) αναφέρεται, και η ανάκτηση για την $1,25(OH)_2D_2$ ήταν 64-71% και για την $1,25(OH)_2D_3$ 90-101% και μέσω της μετατροπής της $24,25(OH)_2D_3$ και $25,26(OH)2D_3$ προς αλδεΰδη και κετόνη χρησιμοποιώντας υπεριωδικό νάτριο,η διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με γνωστούς μεταβολίτες ήταν σημαντικά μειωμένη [106].

Περαιτέρω αναλυτική και κλινική επικύρωση της εμπορικής δοκιμασίας DiaSorin δημοσιεύθηκε το 2002. Μια εξαιρετικά πρωτότυπη προσέγγιση για τον καθαρισμό και εκχύλιση εγκρίθηκε από την IDS σε μια εμπορική δοκιμασία που χρησιμοποιεί ανοσοεκχύλιση για διαχωρισμό $1,25(OH)_2D$ από απολιπιδωμένα δείγατα χρησιμοποιώντας ένα αντίσωμα που δεσμεύεται σε μια μίνι-ανοσοκάψουλα. Η έκλουση του δείγματος από την κάψουλα, εξάτμιση μέχρι ξηρού, κατόπιν ανασύσταση πριν από τη RIA οδηγεί σε μια γρήγορη, φιλική προς το χρήστη δοκιμασία. Η IDS RIA έχει τροποποιηθεί σε μία μη ισοτοπική μορφή χρησιμοποιώντας αβιδίνη-συνδεδεμένη με υπεροξειδάση αγριοραπανιού και υπόστρωμα τετρα-μεθυλο-βενζιδίνης για να παράγει σήμα στα 450 nm. Τόσο η RIA και EIA παρουσιάζουν εξαιρετική συσχέτιση με RRA και ένα όριο ανίχνευσης 9,4 pmol/L (3.6 pg/ml). Ανησυχίες έχουν διατυπωθεί σχετικά με μια πιθανή συνεισφορά στη μέτρηση της $1,25(OH)_2$ από άλλους 1α-υδροξυλιωμένους μεταβολίτες και διασταυρούμενη αντιδραστικότητα για την $1,25(OH)_2D_3$ 26,23-λακτόνη, $1,24,25(OH)_3D_3$ και $1,25,26(OH)_3D_3$ έχει αποδειχθεί σε δοκιμασίες DiaSorin και IDS.

5.6.4 HPLC, LC-MS/MS, και GC-MS

Η μέτρηση της $1,25(OH)_2D$ με μεθόδους άμεσης ανίχνευσης UV δεν είναι δυνατή λόγω της χαμηλής συγκέντρωσης στο αίμα (picomoles ανά λίτρο). Η $1,25(OH)_2D$ έχει λίγες ιονιζόμενες πολικές ομάδες, έτσι τεχνικές που αυξάνουν την αποδοτικότητα ιονισμού (δ1ηλαδή την παραγωγικοποίηση δείγματος) έχουν μια δοκιμασία αραίωσης ισοτόπων μάζας (θραυσματογράφημα) για $1,25(OH)_2D$ και εκδόθηκαν για πρώτη φορά το 1979.

Εκχύλιση 20 mL ορού διεξήχθη χρησιμοποιώντας χλωροφόρμιο-μεθανόλη μετά την προσθήκη του $_{[26\text{-}2H3]}1,25(OH)_2D_3$ και καθαρισμό με υγρή χρωματογραφία. Το καθαρισμένο υλικό μετετράπη εντός του τριμεθυλ-σιλυλ αιθέρα και αναλύθηκε με GC-MS. Το κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης (LLOQ) ήταν 13 pmol/L (5 pg/mL), με CV 5% αλλά ο μεγάλος όγκος δείγμα περιόρισε τη γενική εφαρμογή της δοκιμασίας. Με μια τεχνική LC/MS με τη χρήση θετικών και αρνητικών ιόντων ανίχνευσης μετά την απευθείας σύνδεση post column Diels Alder παραγωγικοποίησης ελήφθη ένα LLOQ της τάξης του 1 nmol/L. Η $1,25(OH)_2D_3$ σε αρουραίο και χοίρο μετρήθηκε με LC-MS/MS μετά από εκχύλιση και καθαρισμό χρησιμοποιώντας τόσο αντίστροφης φάσης και κανονικής φάσης επί C18 φυσίγγιο, ακολουθούμενη από την παραγωγή ενός προϊόντος προσθήκης αμμωνίου πριν από τον θετικό ιονισμό ηλεκτρο-ψεκασμού. Η LLOQ ήταν 20 pg/mL χρησιμοποιώντας 1 κ. εκ. δείγματος.

Για την παραγωγικοποίηση χρησιμοποιήθηκε 4-φαινυλ-1,2,4-τριαζολινο-3,5-διόνη (PTAD), ένα δείγμα SPE και της μέτρησης, χρησιμοποιώντας ultra performance υγρή χρωματογραφία (UPLC) ηλεκτροσπρέι. Η MS επιτρέπει την ταυτόχρονη ποσοτικοποίηση ενός προφίλ των μεταβολιτών της βιταμίνης D [$1,25(OH)_2D_2$, $1,25(OH)_2D_3$, $24,25(OH)_2D_3$, $25(OH)D_2$, και $25(OH)D_3$] με LOQ 25 pg/ml και CV 5-16% για $1,25(OH)_2D_3$. Η διαδικασία SPE επέτρεψε υψηλή φόρτωση του δείγματος στη στήλη UPLC, και εστίαση στη στήλη δείγματος, εμπόδισε τη διεύρυνση της μπάντας, επιτρέποντας εξαιρετικό διαχωρισμό και εξαλείφοντας ενδογενή παρεμβολή με παράλληλη ελαχιστοποίηση της καταστολής ιόντων αλλά με χρόνο τρεξίματος 27 λεπτών. Οξικό λίθιο έχει χρησιμοποιηθεί για να παραχθούν ιονιζόμενα προϊοντα προσθήκης σε μία μέθοδο που χρησιμοποιεί μια σύνθετη διαδικασία απευθείας επεξεργασίας δείγματος με τη χρήση μιας στήλης διάχυσης που ακολουθείται από μία αλυσίδα δύο μονολιθικών στηλών για τον καθαρισμό και εμπλουτισμό του δείγματος πριν από την ποσοτικοποίηση σε μια εξαιρετικά ευαίσθητη LC-MS/MS.

Αμφότερες οι $1,25(OH)_2D_2$ και $1,25(OH)_2D_3$ μπορεί να μετρηθούν σε 30 lL δείγματος με LLOQ για $1,25(OH)_2D_3$ από 15 ng/L (36 pmol/L), με CV 5-15% σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις, καθώς και συνολικό χρόνο τρεξίματος ανά δείγμα 30 λεπτά. Η IDS στήλη ανοσοσυγγένειας και τα αντιδραστήρια ενσωματώνονται σε μία διαδικασία παρασκευής του δείγματος μετά από καταβύθιση των πρωτεϊνών και SPE. Λίθιο οξικό χρησιμοποιήθηκε για την παραγωγή προϊόντων προσθήκης πριν την LC-MS/MS ανάλυση. Αυτή η μέθοδος αφαιρεθεί ισοβαρικές παρεμβολές και matrix effects, με αποτέλεσμα σημαντικά μειωμένη καταστολή ιόντος με τις προκύπτουσες LLOQs 3,9 ng/L (9.1 pmol/L) για $1,25(OH)_2D_2$ και 3.4 ng/L (8.2 pmol L) για $1,25(OH)_2D_3$ με interassay CVs 2,5 έως 7,0%.

Μια παρόμοια προσέγγιση με βάση τις στήλες IDS για ανοσοεκχύλιση αλλά την παρασκευή παραγώγου χρησιμοποιώντας PTAO πριν από UPLC MS/MS οδήγησε σε βελτιωμένη ευαισθησία με LLOQs του 0,65 ng/L (1.5 pmol/L) για $1,25(OH)_2D_2$ και 1,25 ng/L (3,0 pmol/l) για $1,25(OH)_2D_3$ και μεταξύ των μεθόδων CVs 8,0 έως 13,0%. Όλες οι LC-MS/MS μέθοδοι που περιγράφονται παραπάνω είναι αρκετά υψηλής έντασης εργατικού δυναμικού, με χειροκίνητη ροή εργασίας και περιορισμένη απόδοση (7,5 ώρες για να επεξεργασία 21 δειγμάτων). Οι μελλοντικές εξελίξεις αναμένεται να ενσωματώσουν περισσότερη online επεξεργασία, αυτοματοποιημένη προετοιμασία δείγματος και μαζική σήμανση για την αύξηση της απόδοσης.

Μια σύγκριση των μετρήσεων LC-MS/MS της $1,25(OH)_2D$ και της ανοσοδοκιμής IDS έχει επισημάνει διαφορές στην αναγνώριση της $1,25(OH)_2D_2$, όταν υψηλής δόσης βιταμίνη D_2 (300.000 IU) χορηγείται ενδομυϊκώς. Η μέθοδος LC-MS/MS ανίχνευσε σημαντική αύξηση της ολικής $1,25(OH)_2D$, κυρίως λόγω της αύξησης της $1,25(OH)_2D_2$ αλλά ο ανοσοπροσδιορισμός απέτυχε να ανιχνεύσει αυτή την αύξηση της $1,25(OH)_2D$. Αυτό φαίνεται να είναι παρόμοιο με την κατάσταση που παρατηρείται με τους ανοσοπροσδιορισμούς 25(OH)D, όπου τα αντισώματα που ενσωματώνονται στο σύστημα προσδιορισμού δεν

είναι σε θέση να αναγνωρίζουν την 1,25$(OH)_2D_2$ που συντίθεται in vivo μετά από εξωγενή χορήγηση βιταμίνης D_2 [104].

5.7 Η μέτρηση της βιταμίνης D κατά την κύηση

Η κύηση συνδέεται με σημαντικές αλλαγές στην ομοιόσταση του ασβεστίου με την βιταμίνη D να διαδραματίζει έναν κρίσιμο ρόλο. Τα επίπεδα της 25(OH) D και της καλσιτριόλης διαφέρουν λόγω των αλλαγών στην VDBP. Οι συγκεντρώσεις της βιοδιαθέσιμης και της ελεύθερης βιταμίνης D στον ορό δεν επηρεάζονται από την VDBP. Ως εκ τούτου, μετρήθηκαν η ολική, η βιοδιαθέσιμη και τα ελεύθερα κλάσματα 25(OH)D και καλσιτριόλης σε δείγματα ορού από έγκυες και από μη έγκυες γυναίκες. Η συσχέτιση μεταξύ της ολικής 25(OH)D και των κλασμάτων της (βιοδιαθέσιμης και ελεύθερης) και της καλσιτριόλης και τα κλασμάτων της με PTH και CTX διερευνήθηκε για να προσδιοριστεί η ένωση ή οι ενώσεις που ήταν άριστοι δείκτες της κατάστασης της βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη. Η ολική 25(OH)D ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε έγκυες γυναίκες παρά τη σημαντική αύξηση της VDBP (276±15 Vs 410±30 ug/ml). Η βιοδιαθέσιμη και η ελεύθερη 25(OH)D ήταν χαμηλότερες από το κανονικό (n=55), και ήταν στο εύρος της έλλειψης ή της ανεπάρκειας αν και τα επίπεδα της PTH και CTX ήταν στο εύρος των φυσιολογικών τιμών. Η συσχέτιση μεταξύ της παραθορμόνης και της ολικής 25(OH)D ήταν φτωχή (R2=0,3). Επίσης φτωχή ήταν η συσχέτιση μεταξύ PTH και βιοδιαθέσιμης ή ελεύθερης 25(OH)D (R2<0.5). Η τρέχουσα εκτίμηση της κατάστασης της βιταμίνης D σε έγκυες γυναίκες με μέτρηση της 25(OH)D δεν αντικατοπτρίζει επαρκώς την ομοιοστασία του ασβεστίου στην εγκυμοσύνη. Η 25(OH)D ή τα κλάσματά της δεν συσχετίζονται με PTH ή CTX. Από την άλλη πλευρά, η καλσιτριόλη συσχετίζεται αρκετά καλά με PTH και CTX στην εγκυμοσύνη όταν προσδιορίζεται είτε ως ολική, βιοδιαθέσιμη ή ελεύθερη καλσιτριόλη. Τα δεδομένα δείχνουν ότι η βιοδιαθέσιμη ή ελεύθερη καλσιτριόλη είναι οι καλύτεροι δείκτες για τον καθορισμό της βιταμίνης D σε έγκυες γυναίκες [107].

6. Βέλτιστες τιμές βιταμίνης D

Τα επίπεδα της 25(OH)D που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό της ανεπάρκειας της βιταμίνης D έχουν τροποποιηθεί κατά τη διάρκεια των προηγούμενων δύο δεκαετιών. Δεν υπάρχει συναίνεση για τη βέλτιστη συγκέντρωση 25(OH)D. Για τον προσδιορισμό των τιμών αποκοπής (cutoff levels), οι ερευνητές έχουν εξετάσει το επίπεδο των 25(OH)D που συνδέεται με μέγιστη καταστολή της παραθορμόνης, μέγιστη απορρόφηση του ασβεστίου και μειωμένο κίνδυνο καταγμάτων [108].

Στην πραγματικότητα, οι αληθινές απαιτήσεις για την υγεία των οστών πιθανώς αντικατοπτρίζουν την κατανομή των τιμών αντί για μια συγκεκριμένη τιμή. Αυτό είναι προβληματικό για τους σκοπούς της διάγνωσης της ανεπάρκειας, επειδή οι κλινικοί γιατροί απαιτούν ένα συγκεκριμένο σημείο για να γίνει η διάγνωση. Ενώ οι ειδικοί γενικά συμφωνούν ότι επίπεδα χαμηλότερα από 20 ng/mL (50 nmol/L) μπορεί να θέσουν ένα άτομο σε κίνδυνο σε σχέση με την υγεία των οστών, υπάρχει διαφωνία σχετικά με το αν ο στόχος 25(OH)D πρέπει να είναι μεγαλύτερος από 30 ng/mL για τη σκελετική υγεία [109].

Το 2011, το Institute of Medicine (IOM) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η τιμή 20 ng/ml ήταν το επίπεδο που είναι απαραίτητο για την καλή υγεία των οστών για σχεδόν όλα τα άτομα [110]. Άλλες ομάδες προτείνουν ότι η 25(OH)D θα πρέπει να είναι μεγαλύτερη από 30 ng/mL (75 nmol/L), ιδιαίτερα σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας. Οι ομάδες αυτές περιλαμβάνουν την Ενδοκρινολογική Εταιρεία, και το Διεθνές Ίδρυμα Οστεοπόρωσης [111]. Η Ενδοκρινολογική Εταιρεία υποδεικνύει ότι, λόγω της μεταβλητότητας στις εργαστηριακές μετρήσεις της 25(OH)D, στοχεύοντας σε ένα υψηλότερο επίπεδο 25(OH)D από το επίπεδο στόχο (όπως 40 ng/mL [100 nmol/L]) διασφαλίζεται καλύτερα ότι όλα τα πρόσωπα θα πληρούν τις τιμές στόχους [112]. Ο IOM κατέληξε, ωστόσο, ότι μπορεί να υπάρχει μία δυναμική συσχέτιση σχήματος U μεταξύ 25(OH)D και κάποιων δυνητικών κινδύνων (π.χ. θνησιμότητα, καρδιαγγειακή ασθένεια, επιλεγμένων καρκίνων,πτώσεις) σε επίπεδα υψηλότερα από 50 ng/mL (125 nmol/L). Οι ειδικοί συμφωνούν ότι βέλτιστες συγκεντρώσεις 25(OH)D για την εξωσκελετική υγεία δεν έχουν τεκμηριωθεί [110].

Περίσσεια βιταμίνης D: Μεγαλύτερη από 80 ng/ml (200 nmol/l) με συνοδευτική υπερασβεστιαιμία. Ο Vieth (1999) δήλωσε ότι για υπερασβεστιαιμία από υπερβιταμίνωση D η 25(OH)D πρέπει να είναι πάντα μεγαλύτερη από 88 ng/ml (220 nmol/l). Ο Holick (2000) ανέφερε ότι δηλητηρίαση από βιταμίνη D δεν συμβαίνει αν η τιμή της δε είναι υψηλότερη από 125 ng/ml (312 nmol/l). Ως εκ τούτου, το κριτήριο που εκφράζει την περίσσεια βιταμίνης D θα πρέπει να είναι πάνω από 80 ng/ml (200 nmol/l), και το επίπεδο τοξικότητας ενδείκνυται όταν επίσης συνυπάρχουν ενδείξεις υπερασβεστιαιμίας. Οι τιμές αναφοράς βάσει του πληθυσμού είναι προβληματικές λόγω της μεταβλητότητας των επιπέδων 25(OH)D μεταξύ διαφορετικών εθνικοτήτων, γεωγραφικής θέσεως και εποχών [113]. Υπάρχουν ουσιαστικές ενδείξεις ότι η έλλειψη βιταμίνης D είναι κοινή στις Ηνωμένες Πολιτείες και πολλές άλλες χώρες, γεγονός που καθιστά δύσκολο τον καθορισμό ενός «κανονικού» πληθυσμού. Τέλος, αυτό που καθορίζει το κανονικό ή το βέλτιστο όσον αφορά στα επίπεδα της βιταμίνης D είναι ένα θέμα συζήτησης, δεδομένου ότι πολλοί άνθρωποι, ακόμα και χωρίς σημεία ή συμπτώματα παθολογίας, είναι ελλιπείς ή οριακά ανεπαρκείς σε αποθέματα βιτ. D. Μια φυσιολογική προσέγγιση για τον καθορισμό 25-υδροξυβιταμίνης D είναι να εξετάσουμε τη σχέση της με την PTH. Αυτά δείχνουν μια αντίστροφη σχέση, με τις συγκεντρώσεις της παραθορμόνης να αυξάνονται όταν η συγκέντρωση

Assay or reference laboratory	Methodology	Interpretation	25-Hydroxyvitamin D concentration
ARUP Laboratories (Salt Lake City, UT)	Chemiluminescent immunoassay[39] or LC/MS/MS[40]	0-17 years	
		Deficiency	< 20 ng/mL
		Optimum	≥ 20 ng/mL
		Adults	
		Deficiency	< 20 ng/mL
		Insufficiency	20-29 ng/mL
		Optimum	30-80 ng/mL
		Possible toxicity	> 150 ng/mL
Mayo Medical Laboratories (Rochester, MN)	LC/MS/MS[41]	Severe deficiency	< 10 ng/mL
		Mild to moderate deficiency	10-24 ng/mL
		Optimum level	25-80 ng/mL
		Toxicity possible	> 80 ng/mL
LabCorp (San Diego, CA)	Immunochemiluminetric assay[43]	Normal	32-100 ng/mL
Diaisorin Liaison®	Immunochemiluminetric assay[44]	Deficiency	< 10 ng/mL
		Insufficiency	10-30 ng/mL
		Sufficiency	30-100 ng/mL
		Toxicity	> 100 ng/mL
IDS Enzyme immunoassay	Enzyme immunoassay[48]	Deficiency	< 30 ng/mL
IDS Radioimmunoassay	Radioimmunoassay[49]	Normal adults	9.2-45.2 ng/mL
Quest Diagnostics (San Juan Capistrano, CA)	LC/MS/MS[50]	Deficiency	< 20 ng/mL
		Insufficiency	20-30 ng/mL
		Optimal	> 30 ng/mL

Πίν. 11. Τιμές αναφοράς για την 25(OH)D. *(Krasowski, 2011 [103]).*

25(OH)D Cutoff	Expert and Professional Body Opinions About Cutoff Levels	Association Between 25(OH)D Level and Health Outcomes	Subgroup Differences for the Association
<20 ng/mL	Widely used by researchers and available guidelines as indicative of deficiency	Levels >20 ng/mL have been associated with decreased risk for fractures, cardiovascular disease, colorectal cancer, diabetes, depressed mood, cognitive decline, and mortality	• Association with fracture and cardiovascular disease not seen in blacks • Mortality association seen in blacks • Association with falls has been seen in studies of institutionalized elderly populations • Limited data that association with cognition may be stronger in women
20–30 ng/mL	Debate about whether 25(OH)D levels in this range represent deficiency	• Levels >24 ng/mL associated with decreased cardiovascular disease risk • Levels >30 ng/mL associated with decreased mortality and colorectal cancer risk • Levels >30 ng/mL have mixed association with decreased fracture risk	• Association with cardiovascular disease not seen in blacks • Mortality association seen in blacks
>30–40 ng/mL	General agreement that 25(OH)D levels in this range do not represent deficiency; however, some recommend targeting 25(OH)D to this range because of potential variability in laboratory testing	Levels up to 35–40 ng/mL may be associated with decreased risk for mortality and colorectal cancer	No data available
>50 ng/mL	Debate about whether 25(OH)D levels above this range are associated with adverse health outcomes	Possible U-shaped association between vitamin D level and risk for mortality and pancreatic cancer	No data available
>200 ng/mL	25(OH)D levels above this range are considered to be toxic	No data available	No data available

Note: For consistency throughout the report, we converted 25(OH)D levels reported as nmol/L to ng/mL (1 nmol/L = 0.4 ng/mL).

Πίν. 12. Η συσχέτιση των τιμών cutoffs της 25(OH)D με την κατάσταση της υγείας. *(Τροποποιημένο από LeBlanc, 2014 [115]).*

25(OH)D μειώνεται. Αυτή είναι μια σημαντική φυσιολογική λειτουργία για τη διατήρηση της ομοιόστασης του ασβεστίου. Η παραθορμόνη αρχίζει να αυξάνει ουσιαστικά όταν οι συγκεντρώσεις 25(OH) D πέφτουν κάτω από 30 έως 40 ng/mL, υποδηλώνοντας ότι επίπεδα κάτω από αυτό το εύρος δεν είναι άριστα, παρόλο που εμφανής νόσος (π.χ. ραχίτιδα, οστεομαλακία, πόνος στα οστά) δεν μπορεί να είναι έκδηλη. Επίπεδα βιταμίνης D μεγαλύτερα ή ίσα από 32 ng/mL (80 nmol/L) σχετίζονται με τη μέγιστη κατα-

στολή της PTH [103]. Μια εναλλακτική προσέγγιση για το εύρος τιμών αναφοράς βιταμίνης D είναι να καθοριστούν συγκεντρώσεις 25(OH)D στον ορό και στο πλάσμα, εκτός των οποίων οι αρνητικές επιπτώσεις για την υγεία αυξάνονται σημαντικά. Αυτή είναι η προσέγγιση που διέπει τον ορισμό της ανεπάρκειας της βιταμίνης D σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ως συγκέντρωση 25(OH)D στον ορό ή στο πλάσμα μικρότερη από 20 ng/mL (50 nmol/L), που εμφανίζεται σε περίπου 1 δισεκατομμύριο άνθρωποι παγκοσμίως [113]. Μερικές τιμές οριοθετηθούν περαιτέρω ένα φάσμα «σοβαρής ανεπάρκειας» (μικρότερο ή ίσο με 10 ng/mL) που συνοδεύονται από σημαντικές διαταραχές της ομοιοστασίας του ασβεστίου (π.χ. δυσαπορρόφηση ασβεστίου, ραχίτιδα/ οστεομαλακία) [114].

Συμπερασματικά, φαίνεται να υπάρχει συναίνεση σχετικά με τον ορισμό της ανεπάρκειας βιταμίνης D σε επίπεδα <25 nmol/L, η οποία βασίζεται σε ασθένειες όπως ραχίτιδα και οστεομαλακία. Υψηλότερες τιμές στόχοι έχουν προταθεί για υποκλινικές παραμέτρους, όπως το επίπεδο της παραθορμόνης, αλλά σημαντική ασάφεια παραμένει ως προς το ποια θα πρέπει να είναι η κατάλληλη τιμή στόχος της βιταμίνης D στον ορό. Επιπλέον, οι περισσότερες από τις μελέτες διεξήχθησαν σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και ηλικιωμένους άνδρες, και δεν μπορεί πιθανόν να γενικευθούν σε άλλες ηλικιακές ομάδες. Το «κατώφλι» για τα επίπεδα της βιταμίνης D για την πρόληψη των συνθηκών που σχετίζονται με την γενικότερη υγεία κι όχι μόνο τη σκελετική δεν μπορεί να προσδιοριστεί έως ότου αποδειχθεί η αιτιώδης επίδραση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D και αυτών των συνθηκών υγείας. Αυτό είναι ένα συνεχές θέμα για έρευνα γύρω από τον οποίο υπάρχει επί του παρόντος εξαιρετικά μεγάλη αβεβαιότητα έως ότου σχηματιστούν συμπεράσματα που θα υποστηρίξουν τον έλεγχο ρουτίνας βιταμίνης D. Ως εκ τούτου, μέχρι στιγμής, δύο τιμές στόχοι εγκρίθηκαν, 25 nmol/L (με βάση τον κίνδυνο της ραχίτιδας και της οστεομαλακίας), και η τιμή κατώφλι των 50 nmol/L (με βάση τις αλληλεπιδράσεις με PTH) [114].

7. Βιολογική μεταβλητότητα

Το αποτέλεσμα μιας εξέτασης δεν είναι μια «τέλεια» τιμή αλλά εμπεριέχει: α) το συστηματικό σφάλμα (bias) και β) το τυχαίο αναλυτικό σφάλμα (imprecision). Η τιμή που δίνει το εργαστήριο κατά τη μέτρηση μιας παραμέτρου αποτελεί μια, όσο το δυνατόν, καλύτερη προσέγγιση της αληθούς τιμής αυτής της παραμέτρου. Οι συνθήκες μέτρησης στο εργαστήριο, αλλά και οι μεθοδολογίες μέτρησης, τα διαφορετικά αντιδραστήρια αποτελούν πηγές της αναλυτικής μεταβλητότητας.

Το συστηματικό αναλυτικό σφάλμα μπορούμε να το υπολογίσουμε μέσω της συμμετοχής του εργαστηρίου σε πρόγραμμα εξωτερικού ελέγχου της ποιότητας και το τυχαίο από τον εσωτερικό έλεγχο ποιότητας με τις καθημερινές μετρήσεις δειγμάτων ελέγχου με γνωστές συγκεντρώσεις (controls). Και τα δύο δίδονται ως συντελεστής μεταβλητότητας για κάθε μία μετρούμενη παράμετρο χωριστά (B% για το συστηματικό και CV_A για το τυχαίο). Ο συντελεστής μεταβλητότητας δίδεται ως αριθμός επί τοις εκατό και όσο μικρότερος είναι, τόσο μικρότερο το τυχαίο αναλυτικό σφάλμα. Αυτό αποτελεί ένα μέτρο της αβεβαιότητας των μετρήσεων, μπορούμε να το περιορίσουμε, αλλά δεν μπορούμε να το εξαφανίσουμε.

Τελευταία έχει επικρατήσει στον υπολογισμό του συνολικού σφάλματος να συνυπολογίζεται και η βιολογική μεταβλητότητα της παραμέτρου. Υπάρχει μια βάση δεδομένων για τη βιολογική μεταβλητότητα σχεδόν όλων των αναλύσεων που αποτελεί ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο στο εργαστήριο κλινικής χημείας [116].

Η βιολογική μεταβλητότητα συνίσταται σε ενδοατομική (CV_I) και διατομική (CV_G). Η αναλογία CV_I προς CV_G, γνωστή ως δείκτης ατομικότητας, είναι σημαντική για τον καθορισμό της καταλληλότητας της χρήσης των «φυσιολογικών» τιμών αναφοράς βάσει πληθυσμού στην ανίχνευση μεταβολών της κατάστασης της νόσου σε άτομα. Ο δείκτης ατομικότητας (II) είναι η αναλογία βιολογικής μεταβλητότητας (CV_I: η τυχαία διακύμανση τιμών γύρω από ένα ομοιοστατικό σημείο) προς τη διατομική μεταβλητότητα (CV_G: η διακύμανση των διαφορετικών ομοιοστατικών σημείων σε άτομα του ίδιου πληθυσμού) μιας δοκιμασίας και δίνεται από τον τύπο: **$II = CV_I / CV_G$**. Αν ο II για την εν λόγω αναλυόμενη ουσία είναι μεγαλύτερος από 1,4 (δηλαδή, αν η CV_I είναι πολύ μεγαλύτερη από την CV_G) το αποτέλεσμα μπορεί να συγκριθεί με το εύρος αναφοράς στον υγιή πληθυσμό. Ωστόσο, εάν ο II είναι μικρότερος από 0,6 (δηλαδή αν η CV_I είναι πολύ μικρότερη από την CV_G) αυτό υποδηλώνει ότι κάθε σύγκριση με το εύρος τιμών αναφοράς μπορεί να είναι παραπλανητική [117].

Η αξιολόγηση της διαφοράς μεταξύ διαδοχικών μετρήσεων ενός ασθενούς είναι σημαντική δηλαδή δείχνει διαφορά στην κατάσταση της υγείας του όταν είναι μεγαλύτερη από το άθροισμα της αναλυτικής και βιολογικής διακύμανσης. Αυτή η διαφορά ονομάζεται κρίσιμη ή κλινικά σημαντική μεταβολή μιας βιολογικής παραμέτρου (RCV) ή και LSC (least significant change). Υπολογίζει την ελάχιστη διαφορά που πρέπει να έχουν δύο διαδοχικές τιμές της παραμέτρου, ώστε να θεωρήσουμε ότι η κατάσταση ενός ασθενούς μεταβλήθηκε σημαντικά και δεν είναι τυχαία. Δίνεται από τον τύπο: $RCV = 2½+Z+(CV_A^2+CV_I^2)½$ [118].

Οι Viljoen και συν προσδιόρισαν τη βιολογική μεταβλητότητα της 25(OH)D. Στην έρευνά τους η ενδοατομική μεταβλητότητα υπολογίστηκε ότι είναι ίση με 12,1% και η διατομική 40,3%. Η κρίσιμη διαφορά για διαδοχικές τιμές (RCV) για $P<0,05$ υπολογίστηκε στο 38,4%. Ο δείκτης ατομικότητας ήταν πολύ χαμηλός περίπου 0,3 [119].

Αυτή η μελέτη έδειξε ξεκάθαρα τους περιορι-

σμούς της χρήσης των διαστημάτων αναφοράς για την 25(OH)D, τόσο σε διαγνώσεις όσο και για την παρακολούθηση. Δεν πρέπει να αναφερόμαστε σε φυσιολογικά αλλά σε επιθυμητά επίπεδα, ανάλογα με το άτομο που εξετάζεται. Το κάθε εργαστήριο θα πρέπει να είναι σε θέση να διερευνήσει την καταλληλότητα των επιπέδων αυτών για το δικό του πληθυσμό ασθενών και αν χρειάζεται να καθορίσει δικό του εύρος τιμών.

Μελέτες έχουν προσκομίσει αποδεικτικά στοιχεία για την μεταξύ των μεθόδων και μεταξύ των εργαστηρίων μεταβλητότητα της τάξης του 10% έως 20%, που θα μπορούσαν να περιορίσουν τη δυνατότητα για προσδιορισμό με ακρίβεια της κατάστασης ενός ατόμου σε βιταμίνη D με τη χρήση των τιμών της 25(OH) D. Σε μελέτες που συνέκριναν το πώς διαφορετικές δοκιμασίες μπορούν να χαρακτηρίσουν μία κατάσταση ως ανεπάρκεια, 4 έως 32 τοις εκατό των δειγμάτων θα είχαν θεωρηθεί είτε ανεπαρκή είτε όχι ανεπαρκή, ανάλογα με τη χρησιμοποιούμενη δοκιμασία. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος για τη διαφορική ταξινόμηση συμβαίνει όταν μετρώνται τα επίπεδα ενός ατόμου που κοντά σε καθορισμένες τιμές cutoffs ή αλλιώς κοντά στα όρια λήψης ιατρικής απόφασης (εκείνοι με πολύ υψηλά ή χαμηλά επίπεδα είναι μάλλον απίθανο να ταξινομούνται διαφορετικά) [120].

8. Η ανάγκη για την τυποποίηση και τη βελτίωση της ανακρίβειας

8.1 Το VDSP

Το VDSP (Vitamin D Standardization Program) είναι μια συνεργασία που οργανώθηκε το Νοέμβριο του 2010 από το Office of Dietary Supplements (ODS) και το National Institutes of Health (NIH). Η συνεργασία αυτή περιλαμβάνει τις συντονισμένες προσπάθειες των ODS, National Institute for Standards and Technology (NIST), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Vitamin D External Quality Assessment Scheme (DEQAS), την ένωση Αμερικανών Παθολόγων College of American Pathologists (CAP), την Αμερικανική Ένωση Κλινικής Χημείας (AACC), τη Διεθνή Ομοσπονδία Κλινικής Χημείας και Εργαστηριακής Ιατρικής (IFCC), μαζί με τις εθνικές έρευνες και μεμονωμένους συνεργάτες σε όλο τον κόσμο [121].

Ο στόχος του VDSP είναι η προώθηση τυποποιημένων εργαστηριακών μετρήσεων του συνόλου των 25(OH)D μεθόδων, προκειμένου να βελτιωθεί η διαδικασία λήψης αποφάσεων από τη μεριά των κλινικών ιατρών για την προώθηση και βελτίωση της δημόσιας υγείας σε όλο τον κόσμο. Με τον όρο ολική 25(OH)D εννοούμε το άθροισμα της 25(OH)D_3 και της 25(OH)D_2, [25(OH)D_3+25(OH)D_2]. Θα πρέπει να γίνει κατανοητό ότι αυτός ο ορισμός προϋποθέτει ότι η βιταμίνη D_3 (χοληκαλσιφερόλη) και η βιταμίνη D_2 (εργο-καλσιφερόλη) είναι ίσης βιολογικής αξίας μια υπόθεση που απαιτεί περαιτέρω μελέτη [122].

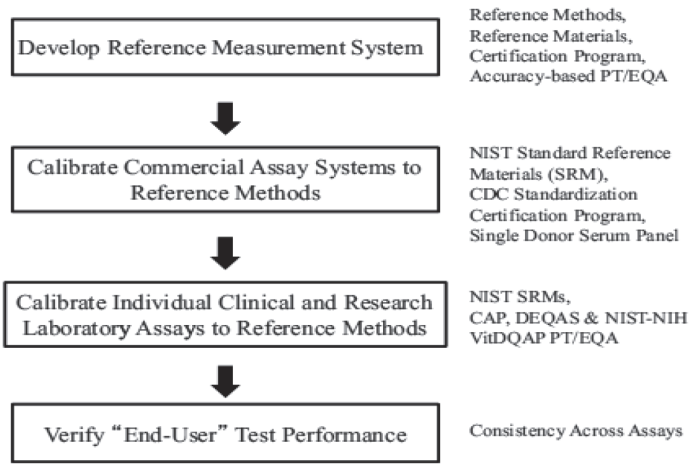
Είναι σημαντικό να καθοριστεί τι σημαίνει ο όρος τυποποίηση. Ένα τυποποιημένο εργαστήριο μέτρησης γενικά είναι ένα εργαστήριο που είναι ακριβές και συγκρίσιμο με όλα τα άλλα, ανεξαρτήτως χρόνου, τοποθεσίας και εργαστηριακής διαδικασίας. Όσον αφορά τη βιταμίνη D, ειδικότερα, μια τυποποιημένη εργαστηριακή μέτρηση της συνολικής 25(OH) D είναι μία μέτρηση που είναι ακριβής και συγκρίσιμη με την πάροδο του χρόνου, ανεξαρτήτου τοποθεσίας και εργαστηριακής διαδικασίας για τις τιμές που λαμβάνονται με τη χρήση πρότυπων διαδικασιών μέτρησης (RMPs), που αναπτύχθηκαν στο Εθνικό Ινστιτούτο Προτύπων και Τεχνολογίας (NIST) και στο Πανεπιστήμιο Ghent. Οι πρότυπες διαδικασίες μετρήσεων (μέθοδοι αναφοράς) είναι εργαστηριακές μέθοδοι που έχουν κριθεί σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές που αναπτύχθηκαν από το Διεθνή Οργανισμό Τυποποίησης (ISO) και παρατίθενται στη βάση δεδομένων του Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine. Είναι το «χρυσό πρότυπο» “gold-standard” για τις εργαστηριακές διαδικασίες, δηλαδή οι τιμές συγκέντρωσης που αποκτώνται χρησιμοποιώντας το NIST ή Ghent RMPs θεωρούνται ότι είναι οι «πραγματικές» συγκεντρώσεις. Ως εκ τούτου, η τυποποίηση θα οδηγήσει μελλοντικά όλα τα εργαστήρια αναφοράς σε μετρήσεις της «πραγματικής» συγκέντρωσης της ολικής 25(OH)D, όπως αυτή μετράται από το NIST και το Ghent University RMPs [122].

8.1.1 Στόχοι VDSP

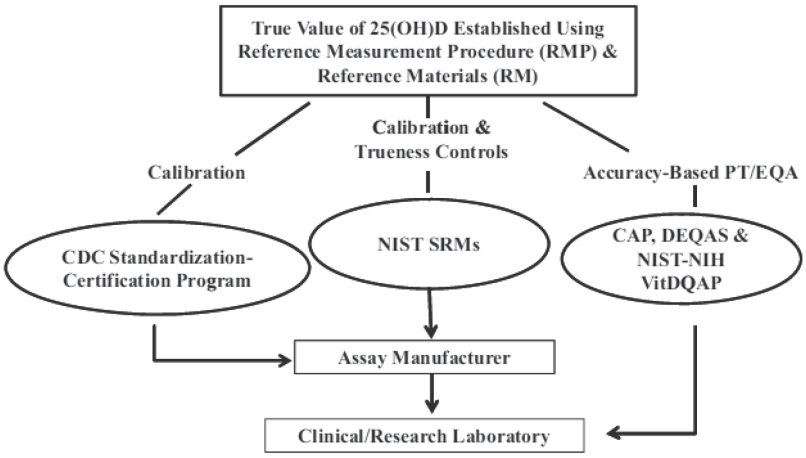
Ο πρωταρχικός στόχος του VDSP είναι η προώθηση της τυποποίησης όλων των 25(OH)D εργαστηριακών διαδικασιών σε όλο τον κόσμο προκειμένου να βελτιωθεί η κλινική και η δημόσια υγεία. Η τυποποίηση δεν απαιτεί μια ενιαία αναλυτική προσέγγιση και, ως εκ τούτου, το VDSP δεν επιβάλλει ούτε προτείνει κάτι τέτοιο. Η VDSP προσβλέπει στη συνεργασία με όλους τους κατασκευαστές μεθόδων και στο ότι τα κλινικά και ερευνητικά εργαστήρια θα πρέπει να εργαστούν προς την κατεύθυνση αυτού του στόχου. Λαμβάνοντας υπόψη τον σκοπό του VDSP, τέσσερις κύριοι στόχοι έχουν αναπτυχθεί για τη βελτίωση της μέτρησης 25(OH)D σε όλο τον κόσμο:

- Προώθηση τυποποιημένων μετρήσεων της ολικής 25(OH)D από κατασκευαστές εμπορικών δοκιμασιών σε κλινικά και ερευνητικά εργαστήρια.
- Τυποποίηση της μέτρησης ολικής 25(OH)D σε εθνικές έρευνες για την υγεία και τη διατροφή.
- Πραγματοποίηση ενός διεθνούς ερευνητικού προγράμματος αφιερωμένο στη βελτίωση της εργαστηριακής μέτρησης της ολικής 25(OH)D.
- Καταγραφή και μελέτη των διαφορών στις τυποποιημένες συγκεντρώσεις 25(OH)D μεταξύ των εθνικών ερευνών [122].

Είναι προφανές από τους στόχους αυτούς ότι σημαντική έμφαση δίνεται σε εθνικές έρευνες υγείας και διατροφής σε όλο τον κόσμο. Αυτές οι από τις κυβερνήσεις διεξαγώμενες έρευνες, συλλέγουν στοιχεία χρήσιμα για την αξιολόγηση της



Εικ. 18. Απαραίτητα βήματα για τη διαδικασία τυποποίησης. *(Τροποποιημένη από Sempos, 2014 [122]).*



Εικ. 19. Η πρόοδος του VDSP στην ανάπτυξη συστήματος μέτρησης αναφοράς. *(Τροποποιημένη από Sempos, 2014 [122]).*

τρέχουσας κατάστασης, καθώς και την παρακολούθηση της εξέλιξης της υγείας του πληθυσμού διαχρονικά. Τα δεδομένα χρησιμοποιούνται για την ανάπτυξη και τη ρύθμιση της πολιτικής για την υγεία, τη διεξαγωγή επιδημιολογικών ερευνών που διευκολύνουν τον καθορισμό της βέλτιστης κατάστασης της βιταμίνης D και την ανάπτυξη εργαστηριακών κλινικών διαστημάτων αναφοράς. Ως αποτέλεσμα, όλα τα ενδιαφερόμενα μέρη, συμπεριλαμβανομένων των κατασκευαστών εμπορικών δοκιμασιών και τα κλινικά-ερευνητικά εργαστήρια, προσπαθούν να παράγουν αποτελέσματα τα οποία θα είναι συνεπή με τις εργαστηριακές μεθόδους που χρησιμοποιούνται στις εθνικές έρευνες. Με αυτόν τον τρόπο, οι εθνικές έρευνες μπορούν να παίξουν καταλυτικό ρόλο στην προσπάθεια τυποποίησης και να προωθήσουν το πεδίο έρευνας για τη βιταμίνη D προς τα εμπρός [122].

8.1.1.1 Πως μπορεί να επιτευχθεί η τυποποίηση

Υπάρχουν τέσσερα βασικά βήματα που απαιτούνται για την επίτευξη της τυποποίησης.

Πρώτον, είναι απαραίτητο να αναπτυχθεί ένα σύστημα μέτρησης αναφοράς. Το σύστημα μέτρησης αναφοράς VDSP είναι ένα σύνολο από παραμέτρους που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να καθοριστεί μια αλυσίδα βαθμονόμησης, δηλαδή, αλυσίδα ιχνηλασιμότητας με βάση την πραγματική τιμή, όπως αυτή καθορίζεται από μια διαδικασία μέτρησης αναφοράς στο συνήθες κλινικό ή ερευνητικό εργαστήριο. Αυτό το πολλών συστατικών σύστημα περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

- Έναν ορισμό του τι πρόκειται να μετρηθεί, σε αυτή την περίπτωση τα επίπεδα της ολικής 25(OH)D σε nmol/L ή ng/mL.
- Ανάπτυξη της διαδικασίας μέτρησης αναφοράς (RMP).

- Υλικά αναφοράς, π.χ. the NIST NIST Standard Reference Materials (SRM).
- Κατευθυντήριες γραμμές ή τα όρια για την αξιολόγηση της δοκιμασίας απόδοσης.
- Ένα πρόγραμμα τυποποίησης-πιστοποίησης.
- Ακρίβεια με βάση την απόδοση των δοκιμών (PT) ή εξωτερική αξιολόγηση.
- Συστήματα (EQAs) και, στην περίπτωση του VDSP, διαδικασίες για τυποποίηση των αποτελεσμάτων ερευνών που μετρήθηκαν στο παρελθόν.

Δεύτερον, το σύστημα μέτρησης αναφοράς, αφού αναπτυχθεί, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να συνδέσει τις εμπορικές δοκιμασίες με την μέθοδο αναφοράς. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί χρησιμοποιώντας υλικά αναφοράς καθώς και δείγματα ορού από μονούς δότες με συγκεντρώσεις που τους έχουν ανατεθεί με τη χρήση του RMP, ως μέρος ενός προγράμματος τυποποίησης-πιστοποίησης.

Τρίτον, με τη χρήση SRMs, μαζί με τη συμμετοχή σε σχήματα διεργαστηριακών συγκρίσεων EQAS βασιζόμενα στην ακρίβεια που προβλέπεται από τον CAP και το DEQAS οι προσδιορισμοί συγκρίνονται με τις μεθόδους αναφοράς. Το τι επιτυγχάνει το σύστημα αυτό αφορά την ίδρυση μιας αδιάσπαστης αλυσίδας ιχνηλασιμότητας μεταξύ του RMP και των δοκιμασιών που χρησιμοποιήθηκαν στα ερευνητικά και κλινικά εργαστήρια για τον προσδιορισμό των συνολικών της 25(OH)D συγκεντρώσεων. Η ιχνηλασιμότητα διασφαλίζει ότι τα αποτελέσματα των κλινικών και ερευνητικών εργαστηρίων είναι ισοδύναμα με το αποτέλεσμα που θα πρέπει να λαμβάνεται με τη χρήση του RMP. Οι προσδιορισμοί ρουτίνας είναι έτσι βαθμονομημένοι ή τυποποιημένοι στο RMP και μετρούν και αναφέρουν την πραγματική συγκέντρωση του συνόλου των 25(OH)D.

Τέταρτον, είναι το ουσιαστικό βήμα για την επαλήθευση των επιδόσεων του «τελικού χρήστη», για να εξασφαλιστεί η συνέπεια μεταξύ διαφορετικών τύπων προσδιορισμού. Η απόδοση του τελικού χρήστη μπορεί να αποδειχθεί με την απόκτηση πιστοποίησης μέσω του προγράμματος τυποποίησης-πιστοποίησης του CDC. Ωστόσο, το πρόγραμμα CDC κατά κύριο λόγο συνιστάται για εμπορικούς κατασκευαστές και τα μεγάλα εμπορικά-κλινικά εργαστήρια. Τα άλλα κλινικά και ερευνητικά εργαστήρια μπορούν να αποδείξουν την απόδοση κατά την τελική χρήση συμμετέχοντας στο πρόγραμμα ακρίβειας που παρέχεται από CAP και DEQAS [122].

Η αξιολόγηση «του τελικού χρήστη» απαιτεί τον καθορισμό ποσοτικών κριτηρίων επιδόσεων. Για τα εργαστήρια ρουτίνας αυτά τα τρέχοντα όρια απόδοσης είναι: CV: 10% και bias: 5%.Για τα εργαστήρια αναφοράς οι στόχοι είναι πιο αυστηροί: CV: 5% και bias: 1,7% [125].

8.1.1.1.1 Ρόλος των κατασκευαστών μεθόδων στην τυποποίηση

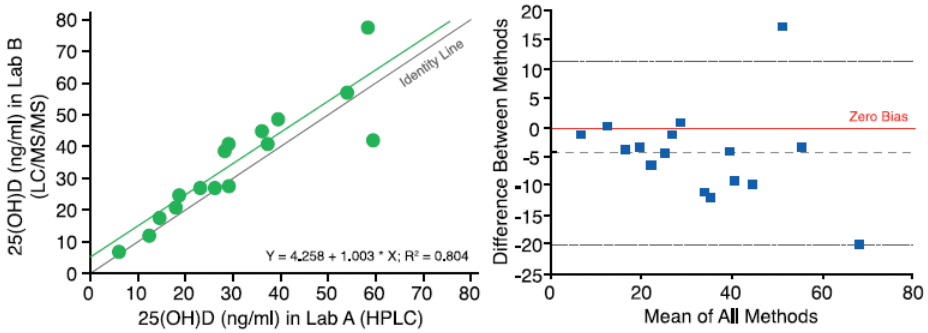
Τα περισσότερα εργαστήρια κλινικά και ερευνητικά μετρούν ολική 25(OH)D χρησιμοποιώντας δοκιμασίες που έχουν αναπτυχθεί εμπορικά. Τα εργαστήρια που χρησιμοποιούν τις εμπορικές δοκιμασίες πρέπει να τις εκτελέσουν με αυστηρότητα, όπως συνιστάται από τον κατασκευαστή, αλλά κατά τα άλλα έχουν πολύ περιορισμένο έλεγχο σχετικά με το πώς αυτές οι αναλύσεις λειτουργούν σε σύγκριση με SRM. Ως εκ τούτου, οι εμπορικώς ανεπτυγμένες δοκιμασίες διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο σε ολόκληρη την προσπάθεια τυποποίησης. Όλοι οι κατασκευαστές ενθαρρύνονται να συνεργαστούν με την VDSP για την τυποποίηση των δοκιμασιών τους, πολλοί είναι αυτοί που λειτουργούν αυτή τη στιγμή έτσι. Ειδικότερα, ένας αριθμός εμπορικών κατασκευαστών χρησιμοποιούν τα NIST SRMs και συμμετέχουν στο πρόγραμμα τυποποίησης πιστοποίησης του CDC, προκειμένου να δημιουργήσουν ή να πιστοποιήσουν ότι οι προσδιορισμοί τους, τόσο αυτοί που υπάρχουν σήμερα όσο και εκείνοι που είναι υπό ανάπτυξη, είναι τυποποιημένοι. Ωστόσο, και εκείνοι που δεν συμμετέχουν πρέπει να το πράξουν. Επιπλέον, πολλά μεγάλα εμπορικά κλινικά εργαστήρια χρησιμοποιούν επίσης NIST SRMs και συμμετέχουν στο CDC πρόγραμμα. Επειδή η πιστοποίηση διαρκεί μόνο για 1 έτος, η διατήρηση της πιστοποίησης απαιτεί συνεχή συμμετοχή.

8.1.1.1.2 Ρόλος των κλινικών και ερευνητικών εργαστηρίων στην τυποποίηση

Το πρόγραμμα CDC, όπως προαναφέρθηκε, είναι δαπανηρό και δεν είναι μια πρακτική λύση για τα κλινικά και ερευνητικά εργαστήρια ρουτίνας. Για τα εν λόγω εργαστήρια, προγράμματα με βάση PT ή EQA σχήματα είναι διαθέσιμα. Για παράδειγμα, τα προγράμματα PT που προσφέρονται από το Κολλέγιο Αμερικανών Παθολόγων (CAP) και το (DEQAS) υπάρχουν, και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την τυποποίηση μικρών κλινικών και ερευνητικών εργαστηρίων. Επιπροσθέτως, περιοδική χρήση των NIST SRMs μπορεί να βοηθήσει στην επαλήθευση της απόδοσης της δοκιμασίας. Στο μέλλον, η VDSP θα δημοσιεύσει μια αναλυτική δήλωση για πώς θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τα κριτήρια απόδοσης. Ένα επιπλέον πρόγραμμα για τα ερευνητικά και κλινικά εργαστήρια είναι το πρόγραμμα διασφάλισης ποιότητας NIST-NIH (VitDQAP). Το πρόγραμμα διεξάγεται δύο φορές το χρόνο και είναι δωρεάν σε όλους όσους επιθυμούν να το χρησιμοποιήσουν. Σχεδιάστηκε έτσι ώστε οι χημικοί του NIST να μπορούν να παρέχουν τεχνική υποστήριξη για να βοηθήσουν τα εργαστήρια να ανακαλύψουν και να επιλύσουν προβλήματα με τη δοκιμασία τους. Δεν είναι ένα πρόγραμμα ελέγχου επιδόσεων και έτσι δεν υπάρχει αξιολόγηση επιτυχίας/αποτυχίας [124].

8.1.1.1.3 Ποιο είναι το μέλλον της τυποποίησης βιταμίνης D

Στο μέλλον, μπορεί να υπάρξουν αλλαγές σχετικά με το ποιοι μεταβολίτες της βιταμίνης D θα θεωρούνται βιολογικά σημαντικοί και ποιοι από αυτούς



Εικ. 20. Διακυμάνσεις μεταξύ εργαστηρίων [125].

θα συνιστώνται για την αξιολόγηση της κατάστασης της βιταμίνης D. Πιθανοί υποψήφιοι μεταβολίτες θα μπορούσε να είναι το 3-επιμερές της $25(OH)D_3$, η $24,25(OH)_2D_3$, χοληκαλσιφερόλη και εργοκαλσιφερόλη, η ελεύθερη-βιοδιαθέσιμη 25(OH)D (η εκτίμηση της οποίας απαιτεί μέτρηση της VDBP), ή κάτι που προς το παρόν δεν εξετάζεται. Κατ' ανάγκη, το VDSP θα πρέπει να εξελιχθεί καλά. Για παράδειγμα, με δεδομένη την ανησυχία σχετικά με τη μέτρηση VDBP, ένα RMP είναι απαραίτητο για την ακριβή εκτίμηση των ελεύθερων-βιοδιαθέσιμων 25(OH)D. Ομοίως, είναι εύλογο/πιθανό ότι μπορεί να προκύψει η ανάγκη για την ανάπτυξη μεθόδων αναφοράς για ελεύθερη-βιοδιαθέσιμη 25(OH)D. Επί του παρόντος, η VDSP, με επικεφαλής τον ODS και NIST, ασχολείται με ένα εκτεταμένο ερευνητικό πρόγραμμα για τη βελτίωση της εργαστηριακής μέτρησης όχι μόνο της ολικής 25(OH)D αλλά και άλλων βασικών μεταβολιτών βιταμίνης D. Ο NIST ηγείται της προσπάθειας για τη διεξαγωγή μιας διευρυμένης μελέτης μετατρεψιμότητας, η οποία έχει προγραμματιστεί να ξεκινήσει το 2015. Επιπλέον, σε απάντηση στα αιτήματα, ο NIST σε συνεργασία με τον ODS αναπτύσσει ένα υψηλότερης συγκέντρωσης 25(OH)D SRM και ένα νέο, ταχύτερο RMP για να αντιμετωπίσει την ολοένα αυξανόμενη ζήτηση για την προετοιμασία υλικών με τις πραγματικές τιμές που τους έχει ανατεθεί. Αυτή η νέα μέθοδος αναφοράς θα περιλαμβάνει συγκεντρώσεις όχι μόνο για $25(OH)D_3$, και $25(OH)D_2$, αλλά επίσης για πρώτη φορά, οι συγκεντρώσεις για τους βασικούς μεταβολίτες της D, συμπεριλαμβανομένων των $24,25(OH)_2D$ και 3-επιμερή των $25(OH)D_3$ και $25(OH)D_2$. Στο NIST, υπάρχει επί του παρόντος μια προσπάθεια για την ανάπτυξη ενός RMP για VDBP. NIST και οι ODS εξετάζουν επίσης την αξιολόγηση της σκοπιμότητας της ανάπτυξης RMP υλικών για κηλίδες αίματος και ανάπτυξη μεθόδων αναφοράς και SRMs για τη μέτρηση 25(OH)D στα τρόφιμα. Επιπλέον, η VDSP χρηματοδοτεί την έρευνα για αξιολογηθεί η βιολογική σημασία των δύο 3-επιμερών 25(OH)D. Τέλος, η VDSP επιδίδεται σε μια λεπτομερή αξιολόγηση σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές για τις επιδόσεις δηλαδή, CV<10% και Bias<5%. Ο στόχος είναι να αξιολογηθεί η επίδραση της στη λήψη κλινικών αποφάσεων [122].

8.1.1.1.4 Μέτρα που πρέπει να γίνουν τώρα για την τυποποίηση

Η τυποποίηση και η πιστοποίηση των υφιστάμενων εμπορικών και των in-house προσδιορισμών δεν θα συμβεί εν μία νυκτί, ούτε θα είναι κάθε εργαστήριο σε θέση να τηρήσει τα όρια απόδοσης του VDSP αύριο. Αυτή η προσπάθεια θα πάρει χρόνο. Ωστόσο, μέτρα μπορούν να ληφθούν τώρα προς επίτευξη αυτού του στόχου. Κάθε κατασκευαστής εμπορικής δοκιμασίας και κάθε μεγάλο κλινικό εργαστήριο θα πρέπει να συμμετάσχει στο CDC Standardization πρόγραμμα πιστοποίησης. Όλοι οι κατασκευαστές εμπορικών δοκιμασιών και τα μεγάλα εμπορικά εργαστήρια πρέπει να εγγράψουν τις υπάρχουσες πλατφόρμες δοκιμασίας, και τις δικές τους in-house μεθόδους αναφοράς σε αυτό το εξαιρετικό πρόγραμμα.

Για τα κλινικά εργαστήρια ρουτίνας, η επόμενη ερώτηση αφορά το ποια είναι τα CV και bias του εργαστηρίου; Αρκούν τα 10% και το 5% των στόχων, αντίστοιχα; Αν όχι, πρέπει να ληφθούν μέτρα για την βελτίωση των επιδόσεων του εργαστηρίου. Συμμετέχει το εργαστήριο στο CAP και τα προγράμματα DEQAS PT/EQA; Αν όχι, να πρέπει να συμμετάσχει σε ένα ή και τα δύο. Χρησιμοποιεί NIST SRM 972a ως «ελέγχους πιστότητας» και στην περίπτωση των in-house μεθόδων, SRM 2972 για τη βαθμονόμηση της δοκιμασίας; Σημαντική πρόοδος έχει σημειωθεί για την τυποποίηση της μέτρησης ολικής 25(OH)D. Πολλοί κατασκευαστές και μεγάλα εμπορικά εργαστήρια που συμμετέχουν στο πρόγραμμα CDC. Πολλά κλινικά και ερευνητικά εργαστήρια συμμετέχουν στα προγράμματα PT/EQA και DEQAS. Τα στοιχεία από τα προγράμματα των CAP και DEQAS μπορεί να προσφέρουν βασικές πληροφορίες σχετικά με τις επιδόσεις των συμμετεχόντων δοκιμασιών και διάγραμμα προόδου με την πάροδο του χρόνου στην τυποποίηση 25(OH)D. Αντιλαμβανόμαστε όλοι ότι η μεγάλη διακύμανση της δοκιμασίας παραμένει ένα

κρίσιμο εμπόδιο για την τυποποίηση [122]. Υπάρχει ένας αριθμός από σημαντικούς περιορισμούς των σημερινών μεθόδων για τη μέτρηση 25OHD [56].

Μια δημοσίευση των Binkley et al. επέστησε για πρώτη φορά την προσοχή της επιστημονικής κοινότητας για την μεγάλη μεταβλητότητα στα αποτελέσματα 25OHD, τόσο μεταξύ μεθόδων όσο και μεταξύ εργαστηρίων [125]. Συνέκριναν τις τιμές που αναφέρθηκαν για δείγματα από υγιή άτομα που αποστέλλονται σε έξι εργαστήρια χρησιμοποιώντας διαφορετικές μεθοδολογίες και βρήκαν διπλάσια διαφορά στις μέσες τιμές που αναφέρθηκαν 42,8 με 89 nmol/L (17,1 έως 35,6 ng/mL). Για τα μισά δείγματα, το κατά πόσο το άτομο θα θεωρηθεί ότι έχει ανεπαρκή ή φυσιολογική βιταμίνη D εξαρτάται αποκλειστικά από το εργαστήριο που χρησιμοποιείται. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, για να είναι η ιατρική κοινότητα σε θέση να σημειώσει πρόοδο στη διόρθωση της διαδεδομένης υποβιταμίνωσης D, η μέτρηση της 25(OH)D πρέπει να τυποποιηθεί (βλέπε Εικόνα 20).

Επί του παρόντος, υπάρχουν μια σειρά από διαδικασίες που χρησιμοποιούνται για την προετοιμασία και την αξιολόγηση της ακρίβειας των προτύπων 25(OH)D. Πρότυπα διαλύματα έχουν βαθμονομηθεί είτε με σταθμική ανάλυση ή με φασματομετρία UV. Οι μεταβολίτες της βιταμίνης D έχουν ένα σαφώς καθορισμένο φάσμα απορρόφησης με μέγιστη απορρόφηση στα 265 nm και ελάχιστο στα 228 nm. Υπάρχει, ωστόσο, κάποια αβεβαιότητα πάνω από το συντελεστή μοριακής απορρόφησης που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της συγκέντρωσης 25(OH)D η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει σε μικρές διαφορές στην υπολογιζόμενη συγκέντρωση. Ένας αριθμός από HPLC και LC-MS/MS διαδικασίες χρησιμοποιούν ένα εμπορικό πρότυπο σε ανθρώπινο ορό (Chromsystems, Mónchen, Γερμανία), αλλά δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με πώς οι τιμές έχουν αποδοθεί σε αυτά τα πρότυπα.

8.1.1.2 Τα πρότυπα υλικά αναφοράς

Δύο μελέτες έχουν σαφώς δείξει ότι η ακρίβεια μεταξύ των εργαστηρίων για LC-MS/MS δοκιμασίες μπορεί να βελτιωθεί με τη χρήση ενός κοινού βαθμονομητή [126]. Σε μια πρόσφατη έκδοση εξήχθη το συμπέρασμα ότι ήταν πρωταρχικής σημασίας ένα διεθνώς συμφωνημένο πρότυπο υλικό τόσο για $25(OH)D_2$ και $25(OH)D_3$ το οποίο απαιτείται για να μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε όλο τον κόσμο για να βελτιωθεί όχι μόνο η LC-MS/MS συνοχή αλλά και η συγκρισιμότητα της ανοσολογικής δοκιμής [127]. Για το σκοπό αυτό, το National Institute of Standards and Technology, σε συνεργασία με το National Institute of Health Office of Dietary Supplements (NIH/ODS), και τα Centers for Disease Control and Prevention έχουν αναπτύξει ένα υλικό αναφοράς που βασίζεται στον ορό (SRM) για $25(OH)D_2$ και $25(OH)D_3$. Αυτό το υλικό (SRM 972) έχει πρόσφατα διατεθεί και αποτελείται από τέσσερα πρότυπα (βλέπε Εικόνα 21).

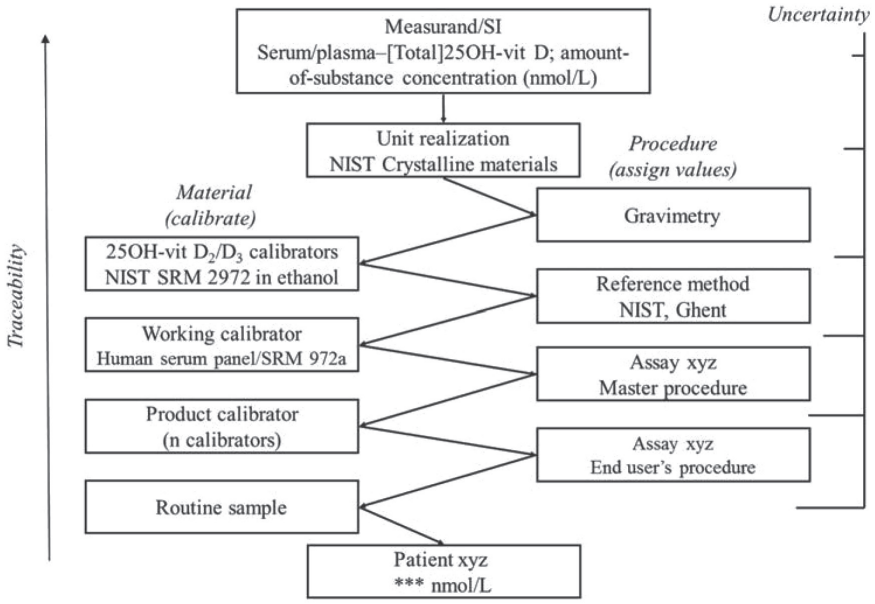


Εικ. 21. Τα υλικά αναφοράς SRMs [124].

Το επίπεδο 1 του SRM 972 παρασκευάστηκε από «κανονικό» ανθρώπινο ορό και δεν έχει μεταβληθεί. Το επίπεδο 2 παρασκευάστηκε αραιώνοντας επίπεδο 1 με ορό αλόγου για να επιτευχθεί μια χαμηλότερη συγκέντρωση 25(OH)D. Το επίπεδο 3 περιέχει «κανονικό» ανθρώπινο ορό που έχει εμπλουτιστεί με $25(OH)D_2$, και το επίπεδο 4 περιέχει «κανονικό» ανθρώπινο ορό που έχει εμπλουτιστεί με 3-επι-25(OH) D_3 [124]. Παρόλο που η ελπίδα ήταν ότι τα πρότυπα αυτά θα μπορούσαν να βελτιώσουν τη συγκρισιμότητα μεταξύ δοκιμασιών οι αρχικές ενδείξεις είναι απογοητευτικές για τα SRM 972 pools 2 and 3. Η συγκρισιμότητα ήταν καλύτερη μόνο στο επίπεδο 1. Είναι ασαφές γιατί ενδογενείς και εξωγενείς δεξαμενές (pools) διαφέρουν από την άποψη αυτή, αν και το matrix του δείγματος μπορεί να είναι ένας παράγοντας. Η συνέπεια αυτών των ευρημάτων είναι ότι μόνο το SRM 972 επίπεδο 1 θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την τυποποίηση σε ανοσο-δοκιμασίες [128].

8.1.1.3 Η διαδικασία για την τυποποίηση των μετρήσεων 25(OH)D

Στην πράξη, η διαδικασία τυποποίησης μπορεί να διαρθρώνεται σε τρία βασικά βήματα. Στο πρωτο βήμα καθιερώνεται η λεγόμενη βάση αναφοράς ή σύστημα μέτρησης αναφοράς. Επίσης, καθορίζονται η μέτρηση και οι μονάδες για την έκφραση των αποτελεσμάτων των μετρήσεων και δημιουργούνται τα διάφορα ιεραρχικά επίπεδα υλικών και διαδικασιών μέτρησης που χρησιμοποιείται για τη βαθμονόμηση. Στο δεύτερο βήμα, οι δοκιμασίες βαθμονομούνται χρησιμοποιώντας την καθιερωμένη ιεραρχία βαθμονόμησης. Σε αυτή την (από πάνω προς τα κάτω) διαδικασία ένα υλικό χρησιμοποιείται για τη βαθμονόμηση της διαδικασίας μέτρησης στο ίδιο επίπεδο, η τελευταία χρησιμοποιείται στη συνέχεια για να ορίσει μια τιμή για το υλικό στο πιο κάτω επίπεδο. Αυτή η διαδικασία βαθμονόμησης περιγράφεται με μεγαλύτερη λεπτομέρεια σε μια ολοκληρωμένη επανεξέταση. Ως αποτέλεσμα οι μετρήσεις της ιεραρχικά κατώτερης τάξης γίνονται ανιχνεύσιμες στη μονάδα



Εικ. 22. Περίγραμμα του συστήματος μέτρησης αναφοράς για 25 (OH) D σε ορό ή πλάσμα. *(Τροποποιημένη από Sempos, 2014 [122]).*

στην κορυφή και την υλοποίησή της στον πρωτογενή βαθμονομητή εντός των προβλεπόμενων περιορισμών αβεβαιότητας (βλέπε Εικόνα 22).

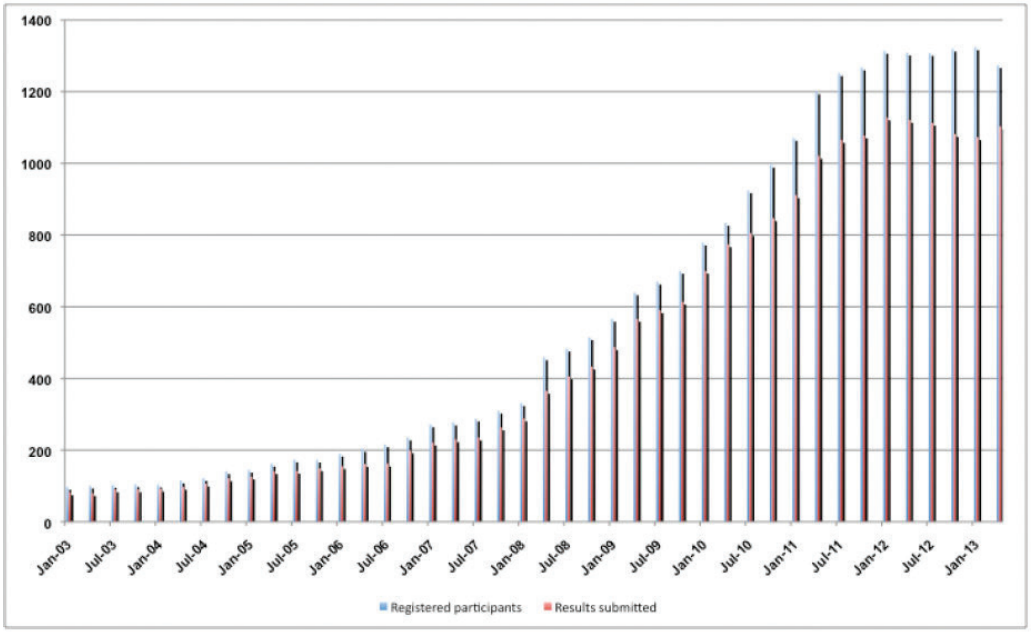
8.1.1.4 Η εναρμόνιση των μονάδων μέτρησης

Η συγκέντρωση ολικής 25(OH)D συνήθως αναφέρεται στις Ηνωμένες Πολιτείες σε μονάδες νανογραμμάρια ανά χιλιοστόλιτρο (ng/mL) και αλλού σε μονάδες νανογραμμομόρια ανά λίτρο(nmol/L). Τα ng/ml μπορεί να μετατραπούν σε nmol/L χρησιμοποιώντας τον τύπο: ng/mL=2.5 xnmol/L (και αντίστροφα ισχύει: nmol/Lx0,40=ng/mL).Τα μοριακά βάρη της 25(OH)D_3 και της 25(OH)D_2 είναι 400,6 και 412,6 Da, αντίστοιχα. Η αναφορά της ακριβούς συγέντρωσης της ολικής 25(OH)D κατά τη μέτρηση του καθενός ξεχωριστά μπορεί να επιτευχθεί μόνο με την προσθήκη των τιμών σε μοριακές μονάδες, δηλαδή σε mmol/L (μονάδες συστήματος SI). Η αναφορά σε μονάδες μάζας (ng/mL) προσθέτει ένα σφάλμα της τάξεως του 3% [129].

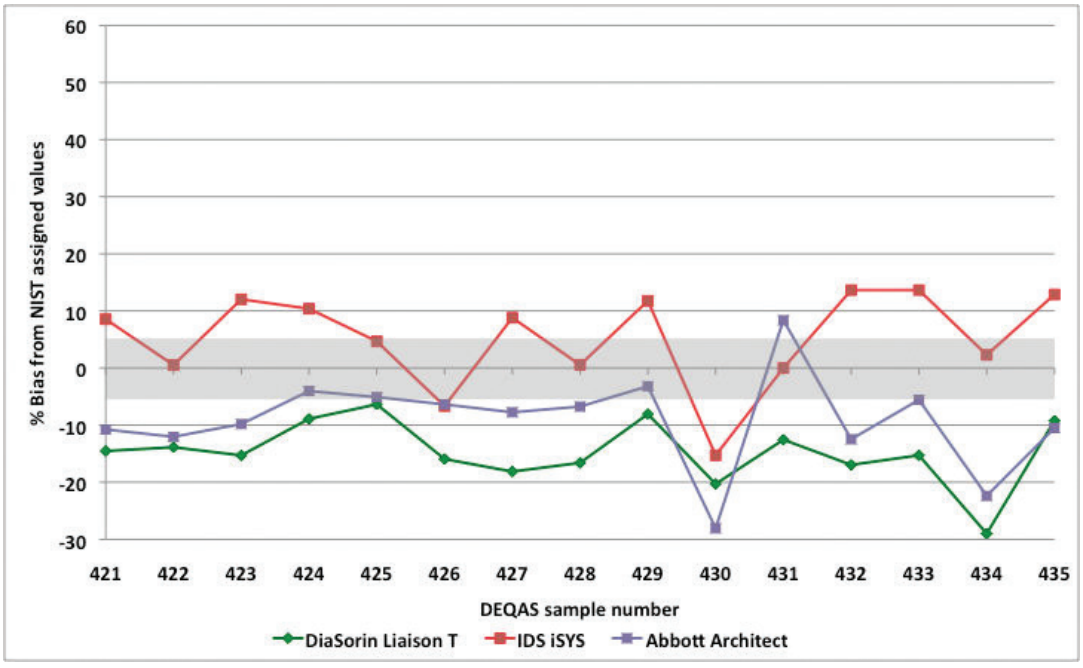
8.2 Σχήματα εξωτερικής αξιολόγησης της ποιότητας (δοκιμασία επάρκειας)

Είναι γενικά παραδεκτό ότι η συμμετοχή των κλινικών εργαστηρίων σε προγράμματα εξωτερικής αξιολόγησης της ποιότητας (EQAs) έχει διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη βελτίωση της απόδοσής τους. Ο DEQAS είναι η μόνη διεθνής εταιρεία που ειδικεύεται EQAs. Επίσης, διοργανώνει ένα πρόγραμμα για την 1,25$(OH)_2$D. Διοικείται από το Ηνωμένο Βασίλειο, και ξεκίνησε το 1989 μετά από μια διεθνή και εθνική έρευνα αποκάλυψε σοβαρές ελλείψεις σε αναλύσεις 25(OH)D [131]. Εν συντομία, 5 δείγματα ανθρώπινου ορού διανέμονται ανά τρίμηνο σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και οι συμμετέχοντες έχουν περίπου 5 εβδομάδες για να επιστρέψουν τα αποτελέσματά τους. Αυτά τα αποτελέσματα συγκρίνονται με την "θεωρητικά πραγματική τιμή" All-Laboratory Trimmed Mean (ALTM) και γίνεται μια «ισχυρή εκτίμηση» της τυπικής απόκλισης (SD). Σε ένα μικρό αριθμό των δειγμάτων που αναλύθηκαν το 1994, η ALTM φάνηκε να είναι ένα καλό υποκατάστατο για το «αληθές» αποτέλεσμα δοσμένο με μια μέθοδο αναφοράς GC-MS. Ωστόσο, πολλά άλλα εργαστήρια έχουν ήδη ενταχθεί και το σύστημα κυριαρχείται πλέον από την DiaSorin Liaison Total (πάνω από το ένα τρίτο των αποτελεσμάτων που υποβλήθηκαν τον Ιανουάριο του 2010 ήταν από τη μέθοδο αυτή), η οποία είναι πιθανόν να στρεβλώσει τις στατιστικές. Το DEQAS προτίθεται να επαναφέρει μια μέθοδος GC-MS, η οποία θα χρησιμοποιηθεί για να ελέγξει το κατά πόσον η ALTM παραμένει έγκυρος στόχος. Η ακρίβεια του κάθε αποτελέσματος αξιολογείται από τον υπολογισμό ποσοστού του bias από την ALTM και η σχετική ακρίβεια της κάθε μεθόδου υπολογίζεται από το ποσοστό bias του μέσου όρου (MM) από το ALTM. Έτσι, το DEQAS παρέχει τη συνεχή αξιολόγηση των μεθόδων για τη μέτρηση της 25(OH)D [50].

Η μέση απόκλιση% (Bias) από την τιμή-στόχο για τις ανοσολογικές γενικά έχει βελτιωθεί σημαντικά με την πάροδο των ετών, από περίπου 35% έως 20%, αλλά ακόμα τα αποτελέσματα της 25(OH)D θα πρέπει να ερμηνεύονται πάντα σε συνδυασμό με άλλα εργαστηριακά αποτελέσματα (κυρίως συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου, απέκκριση του ασβεστίου, συγκέντρωση των φωσφορικών αλάτων και PTH) και την κλινική εικόνα του ασθενούς [38].



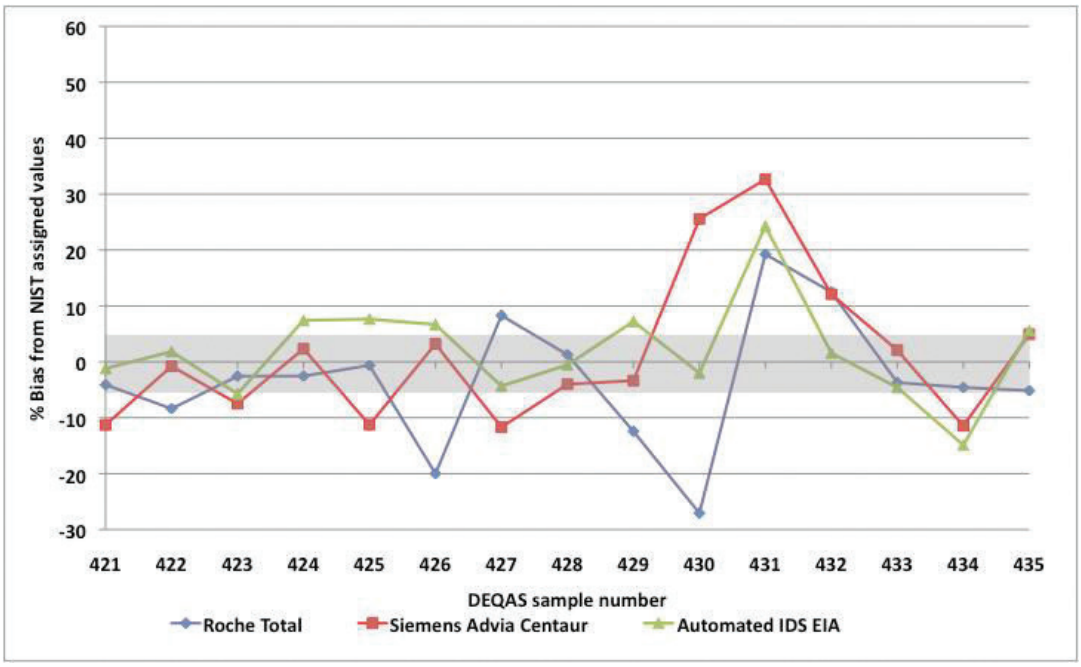
Εικ. 23. Οι συμμετέχοντες στο DEQAs (2003-2013) [130].



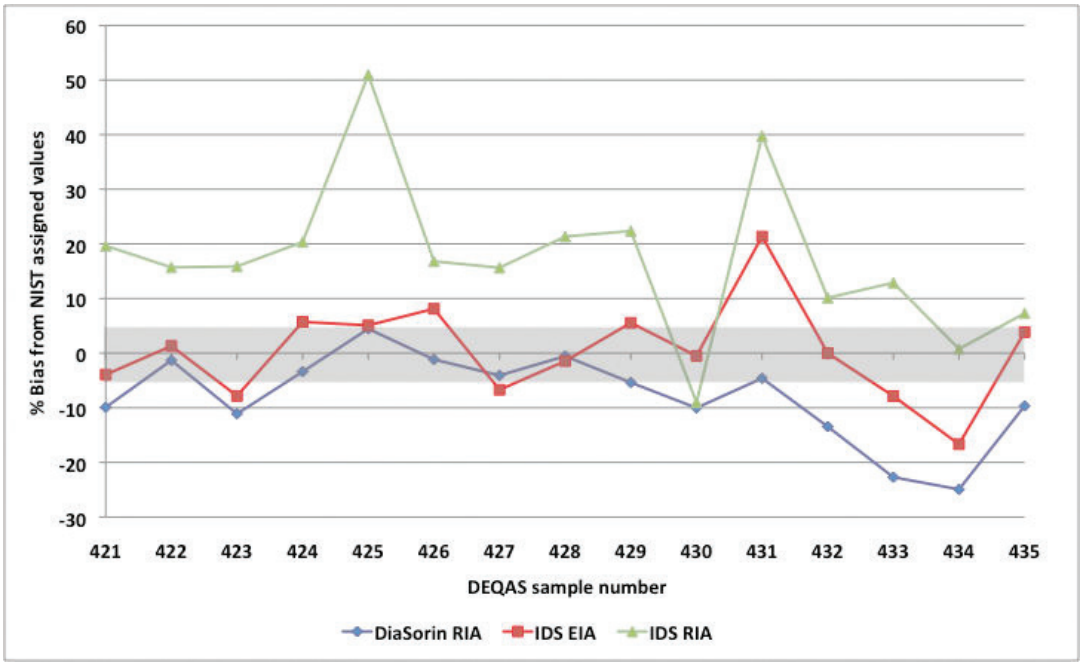
Εικ. 24. Ακρίβεια των μεθόδων 25(OH)D (1) [130].

8.2.1 Περισσότερο από ένα απλό πρόγραμμα δοκιμής καταλληλότητας

Η έννοια της ακρίβειας στο εργαστήριο κλινικής χημείας είναι δύσκολη. Στην πραγματικότητα, είναι αδύνατο να γνωρίζουμε αν κάθε επιμέρους αποτέλεσμα 25(OH)D έχει την πραγματική τιμή. Οι ισχυρισμοί ότι ο ένας ή ο άλλος τρόπος είναι ακριβής ή δίνει ακριβή αποτελέσματα έχει να κάνει περισσότερο με τις προσωπικές πεποιθήσεις ή διαφημιστική εκστρατεία μάρκετινγκ παρά με την επιστημονική αντικειμενικότητα. Συστήματα ελέγχου της επάρκειας, όπως το DEQAS μπορεί να προσφέρουν μια χρήσιμη εικόνα για τη συγκρισιμότητα των μεθόδων, αλλά η τελική δοκιμή της ακρίβειας μιας μεθόδου είναι



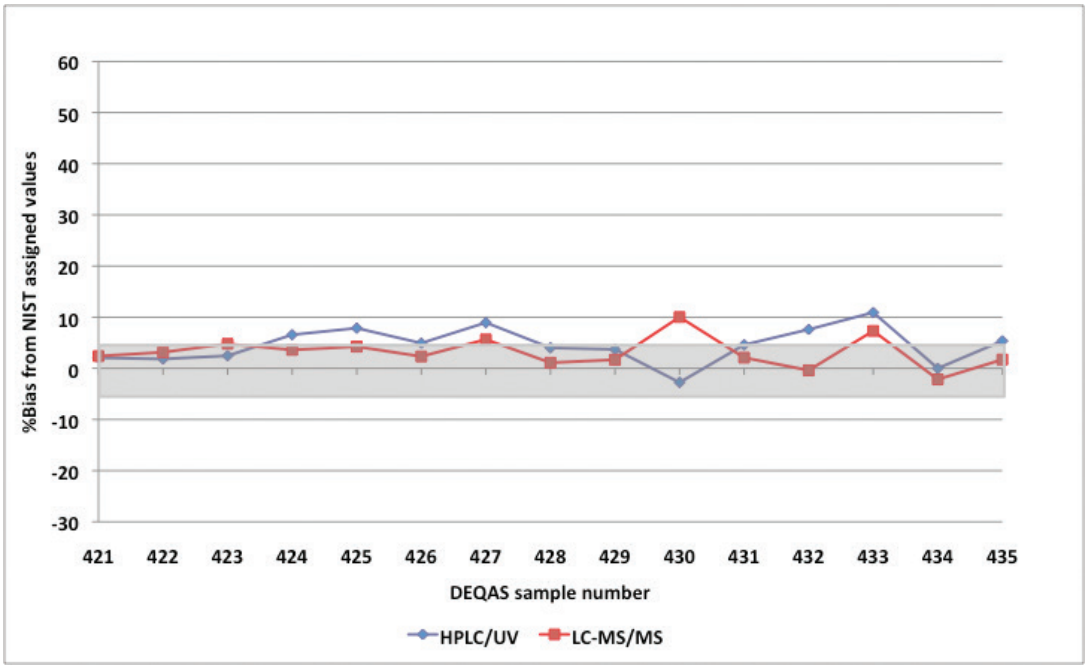
Εικ. 25. Ακρίβεια των μεθόδων 25(OH)D (2) [130].



Εικ. 26. Ακρίβεια των μεθόδων 25(OH)D (3) [130].

το πόσο καλά αποτελέσματα δίνει σε σύγκριση με εκείνα που προκύπτουν από τη λεγόμενη Reference Measurement Procedure (RMP) μια μέθοδο που έχει αναπτυχθεί με τα υψηλότερα πρότυπα ανάλυσης που η τρέχουσα γνώση επιτρέπει. Παρά τα δημοσιευμένα προβλήματα η LC-MS/MS είναι ίσως η πιο σημαντική πρόοδος στη μεθοδολογία 25(OH)D [50].

Ένας σημαντικός ρόλος του DEQAS είναι η διερεύνηση συγκεκριμένων πτυχών των μεθόδων 25(OH)D και $1,25(OH)_2D$. Αυτές συμπεριλαμβάνουν την γραμμικότητα, την ειδικότητα και την επίδραση των αντιπηκτικών. Μια πρόσφατη έρευνα εξέτασε την ειδικότητα των μεθόδων σε σχέση με 3-επι-25(OH) D_3. Επειδή το DEQAS έχει πάνω από 1.200 συμμετέ-



Εικ. 27. Ακρίβεια των μεθόδων 25(OH)D (4) [130].

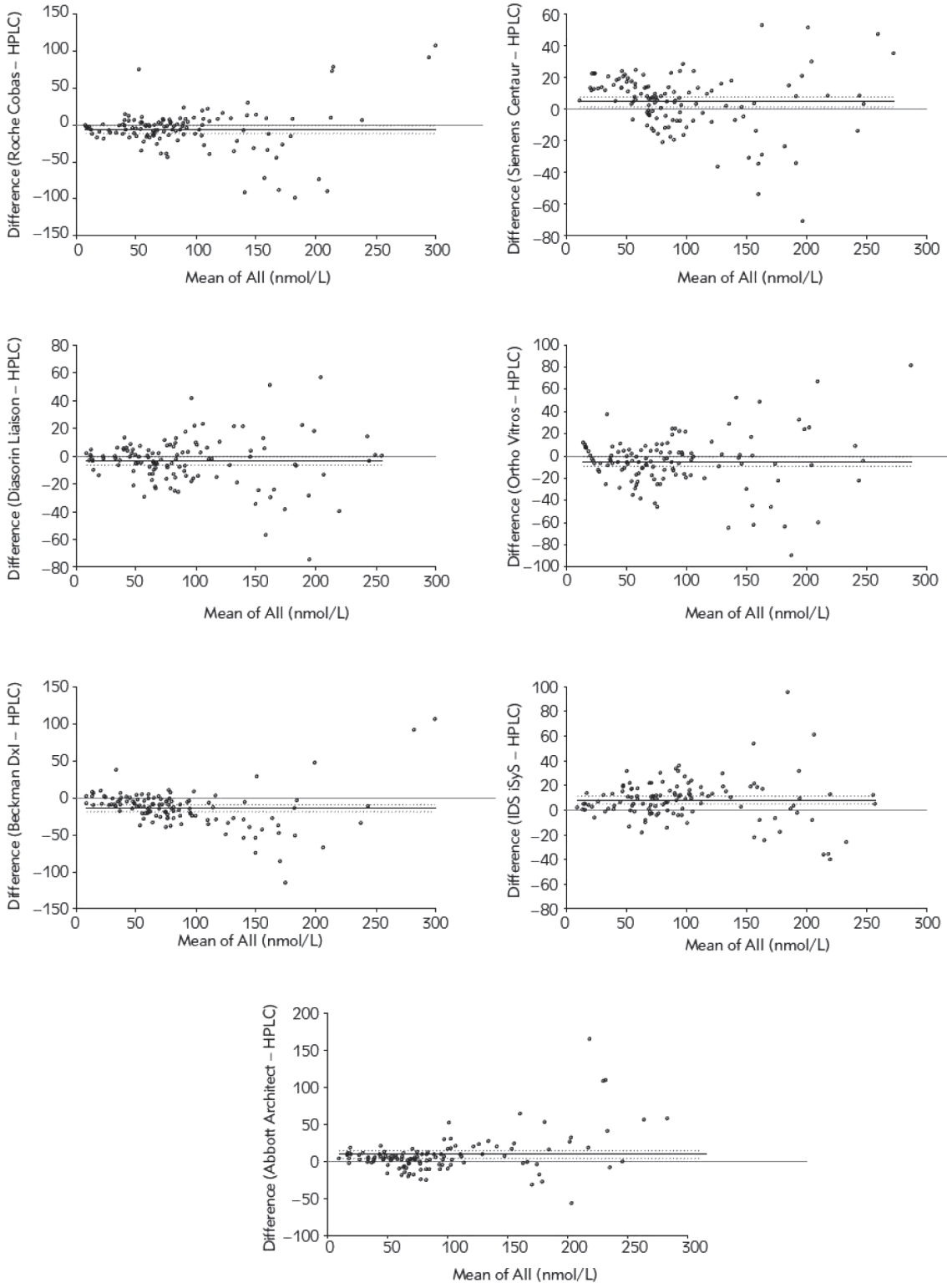
χοντες με τις περισσότερες, αν όχι όλες, τις κύριες μεθόδους να αντιπροσωπεύονται, οι στατιστικές είναι πολύ ισχυρές και πολύ πιο αντιπροσωπευτικές από μελέτες που έχουν γίνει σε ένα μόνο εργαστήριο ή μεταξύ των μικρών ομάδων συνεργατών. Μια άλλη σημαντική υπηρεσία είναι η παροχή των πρόσθετων δειγμάτων προς τους συμμετέχοντες και τους κατασκευαστές που επιθυμούν να εισαγάγουν ή να αναπτύξουν νέες μεθόδους και να επιλύσουν προβλήματα με τις υπάρχουσες μεθόδους [130].

9. Συγκρισιμότητα μεθόδων

Δεδομένου του εύρους των διαθέσιμων μεθοδολογιών για τη μέτρηση της 25(OH)D η επιλογή της καλύτερης μεθόδου για ένα μεμονωμένο εργαστήριο, είναι πρόκληση ειδικά δεδομένης της δραματικής αύξησης, κατά τα τελευταία χρόνια, στην καθημερινή κλινική και ερευνητική χρήση του αριθμού των μετρήσεων. Είναι σαφές ότι υπάρχουν πλεονεκτήματα και περιορισμοί για κάθε μέθοδο.

Ορισμένοι σχολιαστές επισημαίνουν τα πλεονεκτήματα ανοσοποσοτικών προσδιορισμών που λειτουργούν με αυτοματοποιημένες πλατφόρμες από την άποψη της ευκολίας και της υψηλής απόδοσης, ειδικά για τα εργαστήρια που αναλύουν μεγάλο αριθμό δειγμάτων τακτικά. Ο Wootton κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μέτρηση της 25(OH)D με ανοσοδοκιμασία θα παραμείνει η μέθοδος επιλογής για λόγους ευκολίας, ταχύτητας, ανάκαμψης και κόστους [131].Οι Hollis και Horst πρότειναν ότι για τα εργαστήρια που χρειάζονται υψηλότερη απόδοση, μία από τις εμπορικά διαθέσιμες μεθόδους RIA, ELISA ή αυτοματοποιημένη θα ήταν πιο κατάλληλη, παρόλο που επεσήμαναν επίσης ότι τα εμπορικά κιτς δίνουν περισσότερο μεταβλητά αποτελέσματα όταν χρησιμοποιούνται από άπειρους χρήστες [128]. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα αποτελέσματα που δίδονται με διάφορες μεθόδους δεν είναι συγκρίσιμα [125] αν και μια πρόσφατη έρευνα DEQAS δείχνει ότι οι περισσότερες κύριες μέθοδοι δίνουν αποτελέσματα εντός περίπου 10% της τιμής στόχου. Η προσοχή έχει επικεντρωθεί στο συνδυασμό της διαφοράς μεταξύ των αποτελεσμάτων από τις αναλύσεις της θετικά μεροληπτικής, LC-MS/MS και της αρνητικά μεροληπτικής DiaSorin ραδιοανοσολογικής στην οποία οι τιμές αναφοράς βασίζονται εν γένει. Δύο πιθανές λύσεις έχουν προταθεί [100], εκ των οποίων καμία δεν είναι απόλυτα ικανοποιητική: (1) μία αριθμητική διόρθωση θα πρέπει να γίνει στα αποτελέσματα LC-MS/MS, Δυστυχώς, το μέγεθος των θετικών αλλαγών bias αλλάζει σε σχέση με την συγκέντρωση, έτσι η χρήση ενός ενιαίου συντελεστή διόρθωσης για όλα τα αποτελέσματα θα ήταν ακατάλληλη και (2) τα δεδομένα αναφοράς που προέρχονται από την DiaSorin θα πρέπει να προσαρμοστούν προς τα πάνω. Αυτή η διόρθωση είναι δυνητικά πιο ικανοποιητική δεδομένου του ότι οι μέθοδοι φασματομετρίας μάζας ισοτόπων αραίωσης θεωρείται πως είναι εγγενώς πιο ακριβείς, αλλά, στην πράξη, δεν είναι εύκολο να εφαρμοστούν.

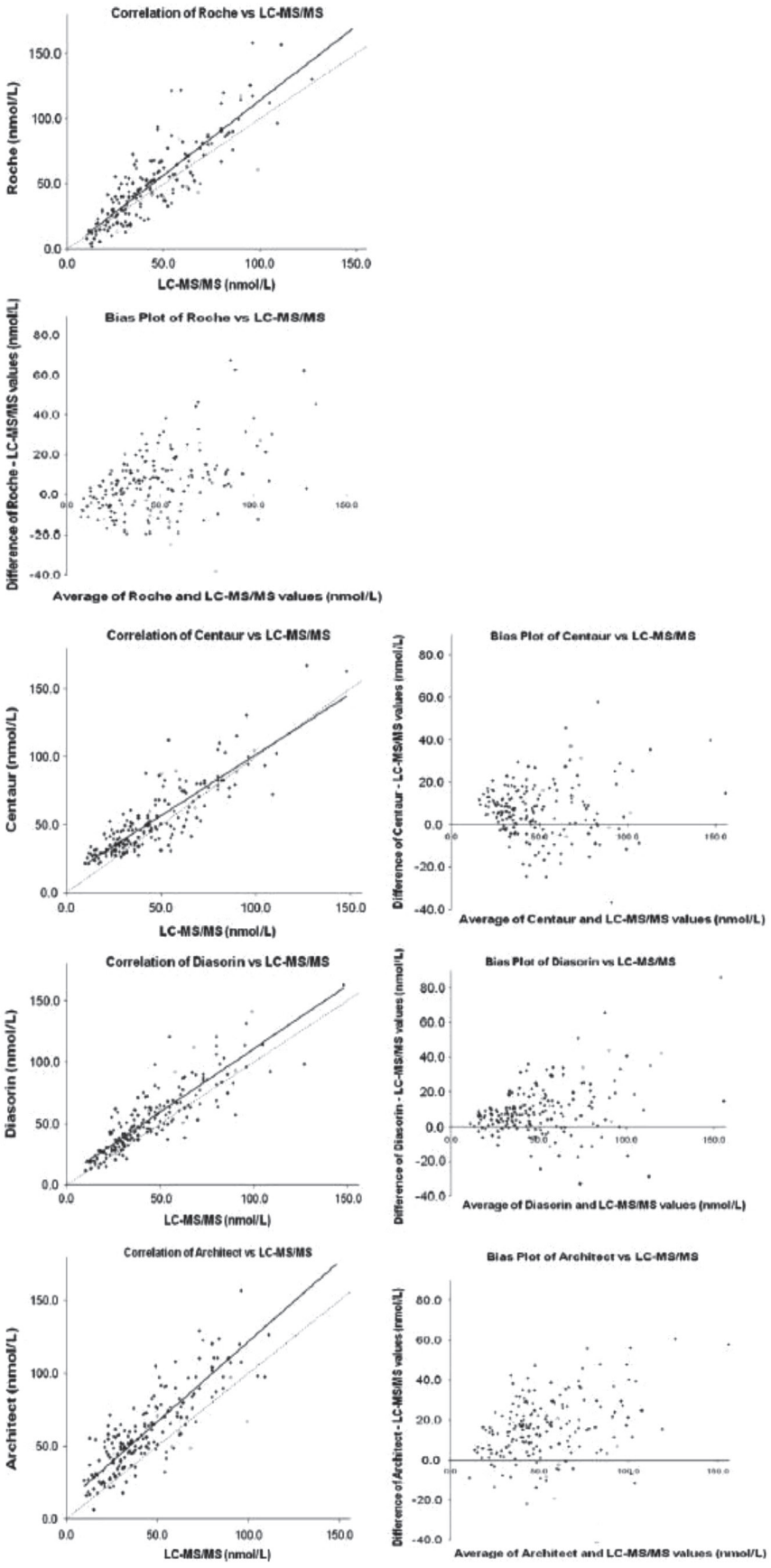
Τα εργαστήρια θα πρέπει να γνωρίζουν το bias της LC-MS/MS που εφαρμόζουν έναντι της δοκιμασίας DiaSorin πριν από την πραγματοποίηση της διόρθωσης. Δεδομένης της μεταβλητότητας των αποτελεσμάτων, ακόμα και μεταξύ των εργαστηρίων,



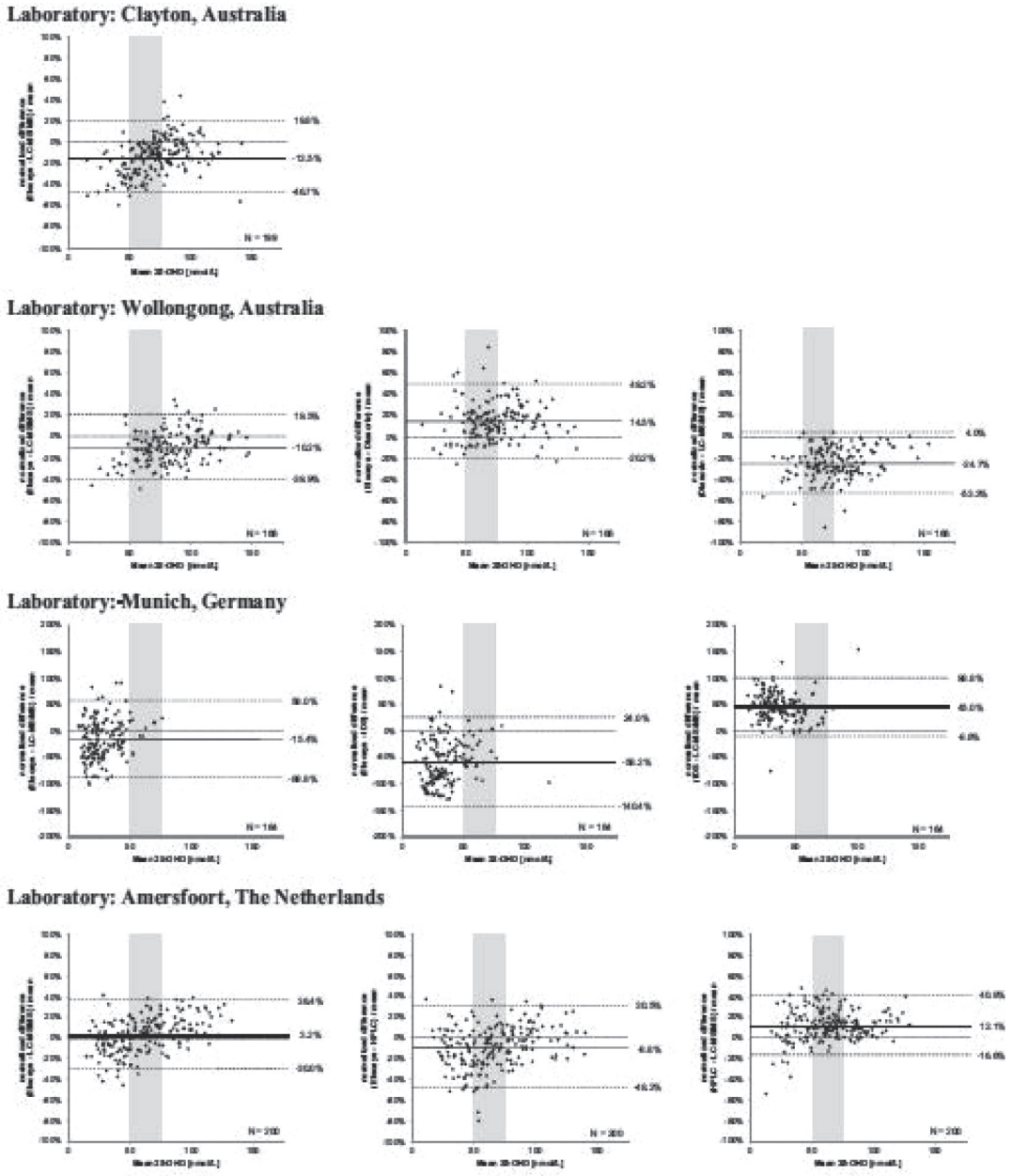
Εικ. 28. Σύγκριση 7 αυτοματοποιημένων μεθόδων. *(Τροποποιημένη από Giuseppe, 2014 [132]).*

με την ίδια μέθοδο, το ζήτημα του εύρους αναφοράς μπορεί να έχει υπερεκτιμηθεί. Μια προσαρμογή με βάση δημοσιευμένες συγκρίσεις μεθόδων (π.χ. DEQAS) θα μπορούσε πιθανότατα να είναι αρκετή, καθώς οι περισσότεροι κλινικοί γιατροί του νοσοκομείου απλά θα ήθελαν να μάθουν αν ο ασθενής τους χρειάζεται ένα συμπλήρωμα βιταμίνης D [50].

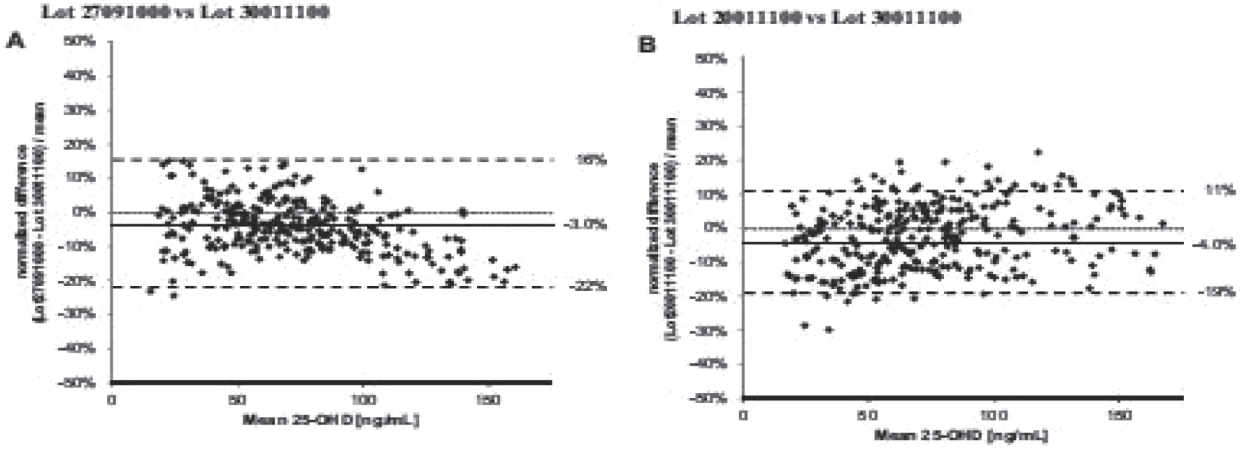
Στις Εικόνες 28, 29, 30 και 31, παρουσιάζονται σχετικά πρόσφατα αποτελέσματα πειραμάτων σύγκρισης διαφόρων κοινών εμπορικών δοκιμασιών.



Εικ. 29. Σύγκριση μεθόδων με LC-MS/MS. *(Τροποποιημένη από Sharon Saw, 2012 [133]).*



Εικ. 30. Σύγκριση μεταξύ εργαστηρίων [134].



Εικ. 31. Η μεταξύ των παρτίδων επαναληψιμότητα [134].

10. Μετααναλυτικό στάδιο

10.1 Έκθεση των αποτελεσμάτων

Η έκθεση του εργαστηρίου θα πρέπει να είναι σαφής:

Η ονομασία της δοκιμής θα πρέπει να εκφράζει αυτό ακριβώς που μετράται. Στην περίπτωση της ECLIA: 25(OH)D_3 και στη RIA 25(OH)D. Στην περίπτωση των μεθόδων HPLC ή LC-MS/MS που μετρούν τα κλάσματα 25(OH)D_3 και 25(OH)D_2 ξεχωριστά θα πρέπει να αναφέρεται και η ολική 25(OH) D για να αποφευχθεί ενδεχόμενη παρερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Η μέθοδος που χρησιμοποιείται πρέπει να περιλαμβάνεται στην έκθεση, καθώς και το αναλυτικό σφάλμα του εργαστηρίου.

Η έννοια «επιθυμητά ή υγιή επίπεδα» και όχι «φυσιολογικά επίπεδα» θα πρέπει να είναι ενσωματωμένη στο απαντητικό, με προτεινόμενη την ακόλουθη κατάταξη, με βάση τις βιβλιογραφικές αναφορές:

- Λιγότερο από 10 ng/ml: Έλλειψη.
- Μεταξύ 10 και 29 ng/ml: Ανεπάρκεια.
- Μεγαλύτερη από 30 ng/ml: Επάρκεια / Βέλτιστη / Επιθυμητά επίπεδα.

Η ταξινόμηση αυτή σίγουρα θα πρέπει να τροποποιηθεί, όταν επιτευχθεί η τυποποίηση της μέτρησης βιταμίνης D.

Λόγω της ποικιλίας των μεθόδων που χρησιμοποιούνται σήμερα, αν και προφανές, προτείνεται η χρήση της ίδιας μεθοδολογίας για την παρακολούθηση του ασθενούς καθόλη τη θεραπεία [64].

10.2 Μετααναλυτική ερμηνεία των αποτελεσμάτων

Τα περισσότερα εργαστήρια κλινικής χημείας δίνουν ευρος αναφοράς (φυσιολογικές τιμές) για να βοηθήσουν τους κλινικούς συναδέλφους τους να ερμηνεύσουν τα αποτελέσματα. Παραδοσιακά, τα πεδία τιμών αναφοράς προκύπτουν από τα αποτελέσματα που λαμβάνονται σε ένα δείγμα του ντόπιου πληθυσμού και είναι ειδικά για την αναλυτική μέθοδο και την γεωγραφική περιοχή. Όταν τα δεδομένα είναι κανονικά κατανεμημένα, το εύρος αναφοράς συνήθως καθορίζεται από τη μέση τιμή ±2 τυπικές αποκλίσεις και περιλαμβάνει περίπου 95% των αποτελεσμάτων. Για την 25(OH)D, η προσέγγιση αυτή δεν είναι ικανοποιητική, κυρίως επειδή η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι τόσο διαδεδομένη παγκοσμίως που μπορεί να περιγραφεί ως μια πανδημία.Έτσι, το εύρος αναφοράς που προκύπτει με τον παραδοσιακό τρόπο είναι σχεδόν βέβαιο ότι θα είναι πολύ χαμηλό και να οδηγήσει σε υποδιάγνωση της έλλειψης βιταμίνης D. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων 25(OH)D βασίζονται σε μεγάλο βαθμό σε κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες [50].

11. Συζήτηση - Συμπεράσματα

Η ραδιοανοσοδοκιμασία αντιπροσώπευσε την πρώτη αξιόπιστη τεχνολογία για τη μέτρηση της ολικής 25(OH)D, μολονότι η ανοσοδοκιμασία ενζύμου και οι τεχνικές LC/MS σήμερα έχουν γίνει πιο συχνές. Η LC-MS/MS μπορεί εύκολα να διακρίνει 25(OH)D_2 αλλά και D_3 και τα κλινικά εργαστήρια που χρησιμοποιούν αυτή τη μέθοδο μπορούν μεμονωμένα να ποσοτικοποιήσουν και να αναφέρουν και τους δύο αναλύτες, εκτός από την παροχή της ολικής συγκέντρωσης 25(OH)D. Τα κλινικά πλεονεκτήματα της άμεσης απόκτησης «κλασματοποιημένων» μετρήσεων 25(OH)D_2 και D_3 περιλαμβάνουν την ικανότητα να εκτιμηθεί η ενδογενής παραγωγή της βιταμίνης D_3 αλλά και να εξακριβωθεί η συμμόρφωση στη θεραπεία με D_2. Για παράδειγμα, μια σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης D_3 υποδεικνύει έλλειψη ενδογενούς παραγωγής ή/και διαιτητικής πρόσληψης. Εντούτοις, για τις περισσότερες κλινικές καταστάσεις, η συγκέντρωση ολικής 25(OH)D είναι επαρκής.

Η έκρηξη του ενδιαφέροντος για την παρακολούθηση των επιπέδων της βιταμίνης D έχει αποκαλύψει μια σειρά από προκλήσεις και διαμάχες που σχετίζονται με τις διάφορες μεθόδους για τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων 25(OH)D ορού ή πλάσματος. Μία από τις κύριες προκλήσεις είναι η ανάγκη για μέτρηση D_2, η οποία είναι ιδιαίτερα κρίσιμη σε χώρες όπως οι Ηνωμένες Πολιτείες που χρησιμοποιούν σε μεγάλο βαθμό τη βιταμίνη D_2 στα διαιτητικά συμπληρώματα. Οι περισσότεροι ανοσολογικές μεθόδους μετρούν την ολική 25(OH)D. Για αυτές τις μεθόδους, το αντίσωμα ή αντισώματα που χρησιμοποιούνται στην δοκιμασία ιδανικό θα ήταν να αντιδρούν εξίσου με 25(OH)D_2 και D_3 (και όχι με άλλες ενώσεις βιταμίνης D στον ορό ή το πλάσμα), και ως εκ τούτου να δίνουν μια ακριβή μέτρηση του συνόλου της 25(OH)D. Στην πράξη, αυτό είναι δύσκολο να επιτευχθεί, όπως αποκαλύπτεται από συγκρίσεις ανοσοδοκιμασιών και μετρήσεων που έχουν κατά καιρούς δημοσιευθεί. Άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν στην μεταξύ μεθόδων μεταβλητότητα περιλαμβάνουν κυρίως την έλλειψη τυποποίησης των μεθόδων, αλλά και το ζήτημα του C-3 επιμερούς και τις διεργαστηριακές διαφορές των λειτουργικών διαδικασιών.

Η τυποποίηση των μετρήσεων 25(OH)D ενισχύθηκε από την ανάπτυξη του προτύπου υλικού αναφοράς από το National Institute of Standards and Technology (United States) και τις εν εξελίξει προσπάθειες για την τυποποίηση των ανοσολογικών δοκιμών και των LC/MS/MS μεθόδων. Ένα δύσκολο θέμα είναι η ανακάλυψη ότι ορισμένοι ασθενείς, κυρίως βρέφη (ηλικίας κάτω των 12 μηνών), έχουν υψηλές συγκεντρώσεις ενός ισομερούς 25(OH)D_3 με επιμερική μεταβολή στον άνθρακα-3 (C-3). Το επιμερές C-3 μπορεί να προκαλέσει σημαντικά προβλήματα στις μετρήσεις σε βρέφη και επί του παρόντος μόνο ένας περιορισμένος αριθμός των εργαστηρίων αναφοράς έχουν επικυρωθεί με LC/MS/MS μεθόδους

για την αντιμετώπιση δειγμάτων βρεφών [115].

Το αυξανόμενο κλινικό ενδιαφέρον για τη βιταμίνη D έχει οδηγήσει σε δραματικές αυξήσεις των αναλύσεων. Κατά συνέπεια, οι εργαστηριακοί επιστήμονες βρίσκονται αντιμέτωποι με τη διπλή πρόκληση της αύξησης του όγκου των δοκιμών από τη μία και της «πλοήγησης» των κλινικών γιατρών στην πολυπλοκότητα των αναλύσεων της βιταμίνης D από την άλλη. Τέλος, η επίγνωση των περιορισμών των διαφόρων δοκιμασιών 25(OH)D είναι ιδιαίτερα σημαντική στη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ των διαφόρων δοκιμασιών, ειδικά με την αναμενόμενη κυκλοφορία ομογενών ανοσοδοκιμών για 25(OH)D υψηλότερης απόδοσης για αυτοματοποιημένα όργανα στο εγγύς μέλλον.

Η επιλογή μιας κατάλληλης μεθόδου θα πρέπει να επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της απόδοσης του δείγματος, την εμπειρία του προσωπικού και την προέλευση του δείγματος. Ένα εργαστήριο σε νοσοκομείο των ΗΠΑ, το οποίο λαμβάνει δείγματα από ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρώματα, θα απαιτήσει μια δοκιμασία που ανιχνεύει την 25(OH)D_2. Η απαίτηση αυτή μπορεί να είναι λιγότερο σημαντική στην ηπειρωτική Ευρώπη, όπου τα συμπληρώματα είναι γενικά με τη βιταμίνη D_3. Παρ' όλα αυτά σύγχυση που μπορεί να προκύψει όταν ένας ασθενής που λαμβάνει D_2 παρακολουθείται με μέθοδο σχεδιασμένη για να μετρά μόνο 25(OH)D_3.

Τα περισσότερα εργαστήρια δεν λαμβάνουν πολλά νεογνικά δείγματα και η ανίχνευση του 3-επι-25-OHD δεν αποτελεί σοβαρό ζήτημα. Περιστασιακά νεογνικά δείγματα μπορεί να σταλούν σε ένα εξειδικευμένο κέντρο για ανάλυση. Εάν προσωπικό με τη σχετική εμπειρογνωμοσύνη είναι διαθέσιμο, εργαστήρια νοσοκομείων που χειρίζονται σχετικά μικρό αριθμό αιτήσεων 25(OH)D θα μπορούσε να έχουν HPLC ή LC-MS/MS, αλλά θα ήταν καλό να έχουν και μέσα ειδικά για τις 25(OH)D μετρήσεις. Η επιλογή του μέσου ή της μεθόδου θα πρέπει να βασίζεται αποκλειστικά και μόνο σε επιστημονικούς λόγους. Ένα από τα γνωστά προβλήματα στην αγορά είναι η πίεση για μείωση του κόστους με τη διενέργεια όσο το δυνατόν περισσότερων αναλύσεων σε έναν αυτόματο αναλυτή, συχνά εις βάρος της ποιότητας. Η εναλλαγή μεταξύ των μεθόδων είναι χρονοβόρα και μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την ποιότητα των αποτελεσμάτων. Τα αποτελέσματα που δίδονται από ανοσολογικές δοκιμασίες μπορεί να επηρεαστούν από την περιστασιακή αλλαγή του αντισώματος ή την ανασύσταση των αντιδραστηρίων. Για μακροπρόθεσμες επιδημιολογικές μελέτες, η συνέχεια συγκεκριμένου πρωτοκόλλου και η συνέπεια της απόδοσης της δοκιμασίας είναι κρίσιμος παράγοντας [50].

Οι δοκιμασίες Φασματομετρίας μάζας-υγρής χρωματογραφίας-tandem (LC-MS/MS) για μέτρηση 25(OH)D έδειξαν σαφώς το δυναμικό τους και τα ισχυρά πλεονεκτήματά τους σε σχέση με προηγούμενες δοκιμασίες μη-φασματομετρικές. Αν και δεν είναι τόσο απλή στη χρήση και πιο επιρρεπής σε τεχνικά προβλήματα, πολλοί από εγγενείς περιορισμούς της LC-MS/MS, που έχουν ως αποτέλεσμα μη ικανοποιητική ακρίβεια και ορθότητα, μπορεί να ξεπεραστούν εύκολα με τη χρήση σταθερών ισοτόπων ως εσωτερικά πρότυπα για βαθμονόμηση. Η μεταξύ εργαστηρίων συμφωνία έχει επίσης πρόσφατα βελτιωθεί σημαντικά. Με τη χρήση κοινών προτύπων αναφοράς και νέων πιστοποιημένων υλικών αναφοράς θα λυθούν αναμφίβολα κάποια από τα ζητήματα που παραμένουν. Ευτυχώς, η LC-MS/MS είναι πολύ πιο ευέλικτη από τους καθιερωμένους κλινικούς προσδιορισμούς για τη βιταμίνη D και τα προβλήματα με την έλλειψη ειδικότητας και τα συστηματικά σφάλματα μπορούν συχνά να επιλυθούν απλά κάνοντας αλλαγές σε μεμονωμένες αναλύσεις, για παράδειγμα, χρησιμοποιώντας μια διαφορετική στήλη HPLC, κινητή φάση, τροποποιώντας την τεχνική προετοιμασία του δείγματος, με αλλαγή της τεχνικής ιονισμού ή ακόμα και του ίδιου του οργάνου ανάλυσης μάζας. Αυτό απλά ήταν αδύνατο σε προηγούμενες RIA ή προσδιορισμούς χημειοφωταύγειας. Λόγω του ευρέος φάσματος των διαθέσιμων τεχνικών LC-MS/MS, είναι σημαντικό πάντα να δίνονται πλήρεις τεχνικές λεπτομέρειες της δοκιμασίας. Φυσικά, ένα από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα της LCMS/MS είναι η ικανότητα μέτρησης πολλαπλών μεταβολίτες της βιταμίνης D ταυτόχρονα. Εντούτοις οι LC-MS/MS δεν είναι σε θέση να παρέχουν παρόμοια απόδοση για τους πολύ χαμηλών συγκεντρώσεων μεταβολίτες βιταμίνης D, όπως 1,25(OH)$_2$D ή 24,25(OH)$_2$D.

Αυτό ασφαλώς θα αλλάξει στο μέλλον, όταν πιο ευαίσθητες δοκιμασίες θα είναι διαθέσιμες, είτε μέσω της εφαρμογής νεότερης γενιάς φασματόμετρων μάζας είτε με τη χρήση τεχνικών χημικής τροποποίησης που θα μπορούν να «βγάλουν» αυτούς τους μεταβολίτες από το ενδογενές υπόστρωμα. Η ανάπτυξη αυτών των δοκιμασιών για πολλαπλά είδη της βιταμίνης D θα παρέχει τότε τους μελλοντικούς «χημειότυπους του μεταβολίτη της βιταμίνης D» (μεταβολικοί φαινότυποι) που θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως συνδυασμός βιοδεικτών σε διαγνωστικές ή προγνωστικές εφαρμογές εκτός της ακριβούς εκτίμησης της κατάστασης της βιταμίνης D. Όπως αποδείχθηκε πρόσφατα από τους Lipkie και συν. τα ποσοτικά δεδομένα LC-MS/MS για την κατανομή της βιταμίνης D και των μεταβολιτών της στους μαλακούς ιστούς μπορεί να δημιουργήσουν νέες ευκαιρίες για την κατανόηση του μεταβολισμού της βιταμίνης D και τις ακριβείς φυσιολογικές λειτουργίες της [135].

12. Βιβλιογραφία

1. Jones G (2012). Metabolism and biomarkers of vitamin D. Scand J Clin Lab Invest 243:7-13
2. Holick MF, Chen T, Lu Z, Sauter E (2007). Vitamin D and Skin Physiology. A D - Lightful Story. Journal of Bone and Mineral Research 22: 28–33
3. Fleet JC, Peacock M, Morris HA, Anderson PH, Nordin C (2014). Physiology of Vitamin D, Calcium, and Phosphate. pp14-31 In Taylor and Francis,The Physiological Basis of Metabolic Bone Disease. CRC Press.

4. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ (2010). Vitamin D: Metabolism. Endocrinol Metab Clin North Am 39:243-253.
5. Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, Holick SA, Potts JT, Anderson RR, Blank IH, Parrish JA, Elias P (1980). Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. Science 210:203-5.
6. Henry HL (2011). Regulation of vitamin D metabolism .Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 25:531-541.
7. Rowling MJ, Kemmis CA, Taffany DA, Welsh J (2006). Megalin-Mediated Endocytosis of Vitamin D Binding Protein Correlates with 25-Hydroxycholecalciferol Actions in Human Mammary Cells. J Nutr 136(11):2754-2759.
8. Kopic S, Geibel JP (2013). Gastric acid, calcium absorption, and their impact on bone health. Physiological Reviews 93(1):189-268.
9. Morris HA (2005). Vitamin D: A Hormone for All Seasons - How much is enough? Understanding the New Pressures. Clin Biochem Rev 26(1):21-32.
10. DeLuca HF (2014). History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. Bonekey Rep 3:479.
11. Genuth SM (2006). Regulation of Calcium and Phosphorus Metabolism pp239-256 In Levy M, Robert M, Berne RM, Koeppen BM, Stanton BA. Principles of Physiology, Mosby-Year Book, Inc.
12. Bhan I (2014). Vitamin D Binding Protein and Bone Health. International Journal of Endocrinology 2014:561214.
13. Morris HA, Anderson PH, Nordin C (2014). Vitamin D: Activities for Bone Health pp167-186. In Taylor and Francis, The Physiological Basis of Metabolic Bone Disease. CRC Press.
14. www.nature.com
15. Brannon PM (2012). Key questions in vitamin D research. Scand J Clin Lab Invest Suppl 72:154-162
16. Bikle D, Adams J, Christakos S (2008). Vitamin D: Production, Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Requirements pp141-149. American Society for Bone and Mineral Research. In Rosen CJ, Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. ASBR.
17. Morris HA, Anderson PH (2010). Autocrine and paracrine actions of vitamin D. Clin Biochem Rev 31(4):129-38.
18. Cândido FG, Bressan J (2014). Vitamin D: Link between Osteoporosis, Obesity, and Diabetes. Int J Mol Sci 15:6569-6591.
19. Lips P (2012). Interaction between vitamin D and calcium. Scand J Clin Lab Invest 243:60-64.
20. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutiérrez OM, Scialla J, Xie H, Appleby D, Nessel L, Bellovich K, Chen J, Hamm L, I Gadegbeku C, Horwitz E, Townsend R, Anderson C, Lash JP, Hsu C, Mary B MB, Wolf M (2011). Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. Kidney International 79:1370-1378.
21. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S (1997). Prevalence of Vitamin D Insufficiency in an Adult Normal Population. Springer/Osteoporosis International 7(5):439-443.
22. Liu ZM, Woo J, Wu S, Hothe S (2013). The Role of vitamin d in blood pressure, endothelial and renal function in postmenopausal women. Nutrients 5(7):2590-610.
23. Kitson MT, Roberts SK (2012). D-livering the message: The importance of vitamin D status in chronic liver disease. Journal of Hepatology 57:897-909.
24. Hewison M (2012). Vitamin D and immune function: Autocrine, paracrineor endocrine? Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation 243:92-102.
25. Zittermann A, Gummert J (2010). Nonclassical Vitamin D Actions. Nutrients 2:408-425.
26. Aranow C (2011). Vitamin D and the Immune System. J Investig Med 59(6):881-886.
27. ML (2007). Vitamin D Receptor Gene (VDR) Associations with Cancer. Nutr Rev 65:102-4.
28. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF (2008). Vitamin D Deficiency: An Important, Common, and Easily Treatable Cardiovascular Risk Factor? J Am Coll Cardiol 52(24):1949-56.
29. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P (2014). Vitamin D status and ill health: a systematic review. Lancet Diabetes Endocrinol 2:76-89.
30. Herr C, Greulich T, Koczulla R, Meyer S, Zakharkina T, Branscheidt M, Eschmann R, Bals R (2011). The role of vitamin D in pulmonary disease:COPD, asthma, infection, and cancer Respir Res 12(1):31.
31. Sharma R, Saigal R, Goyal L, Mital P, Yadav RN, Meena PD, Agrawal A (2014). Estimation of vitamin D levels in rheumatoid arthritis patients and its correlation with the disease activity. J Assoc Physicians India 62(8):678-81.
32. Basran J, Duckham RI, Hogan DB (2011). Vitamin D and Fall Risk pp67-82. In Watson RR, Handbook of vitamin D in human health. Wagenigen Academic Publishers.
33. Aurand C, Cramer H (2015). Method Optimization for LC-MS Analysis of Vitamin D Metabolite Critical Pairs in Serum Sigma-Aldrich Co. Rep 32:1.
34. Granado Lorencio F, Blanco-Navarro I, Pérez-Sacrsitán B (2013). Critical evaluation of assays for vitamin D status. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 16(6):734-40.
35. Lensmeyer G, Poquette M, Wiebe D, Binkley N (2012). The C-3 epimer of 25 hydroxyvitamin D(3) is present in adult serum. J Clin Endocrinol Metab 97(1):163-8.
36. Higashi T, Ogasawara A, Shimada K (2000). Investigation of C-3 epimerization mechanism of 24,25-dihydroxyvitamin D3 in rat using liquid chromatography/mass spectrometry. Anal Sci 16:477-482.
37. Kamao M, Tatematsu S, Hatakeyama S (2004). C-3 epimerization of vitamin D3 metabolites and further metabolism of C-3 epimers. J Biol Chem 279:15897-15907.
38. Bartoszewicz Z, Kondracka A, Jaźwiec R, Popow M, Dadlez M, Bednarczuk T (2013). Can we accurately measure the concentration of clinically relevant vitamin D metabolites in the circulation? The problems and their consequences. Endokrynol Pol 64(3):238-45.
39. Heaney R (2008). Vitamin D in Health and Disease. Clin J Am Soc Nephrol 3: 1535-1541.
40. Leu M, Giovannucci E (2011). Vitamin D:epidemiology of cardiovascular risks and events. Best Practice &Research Clinical Endocrinology & Metabolism 25:633-646.
41. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C, John U (2011). Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. N Engl J Med 365:410-421.
42. Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H,Gordon C, Hanley D (2011). Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 96:1911-1930.
43. Souberbielle JC, Courbebaisse M, Cormier C, Pierrot-Deseilligny C, Viard JP, Jean G, Cavalier E (2012). When should we measure Vitamin D concentration in clinical practice? Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation 243:129-135.
44. KDIGO (2009). Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney diseasemineral and bone disorder (CKD-MBD). Kidney Int 79:S1-S130.
45. Yu CL, Falk R, Kimlin MG, Rajaraman P, Sigurdson A, Horst R, Cosentino L, Linet M, Freedman DM (2010). The impact of delayed blood centrifuging, choice of collection tube, and type of assay on 25-hydroxyvitamin D concentrations. Cancer Causes Control 21(4):643-648.
46. Colak A, Toprak B, Dogan N, Ustuner F (2013). Effect of sample type, centrifugation and storage conditions on vitamin D concentration. Biochem Med 23(3):321-5.
47. Wielders JPM, Wijnberg FA (2009). Preanalytical stability of 25(OH)vitamin D3 in human blood or serum at room temperature: solid as a rock. Clin Chem 55:1584-1585.
48. Hollis BW (2008). Measuring 25-hydroxyvitamin D in a clinical environment: challenges and needs. Am J Clin Nutr 88:507-510S.
49. Ding S, Schoenmakers I, Jones K, Koulman A, Prentice A Volmer D (2010). Quantitative determination of vitamin D metabolites in plasma using UHPLC-MS/MS. Anal Bioanal Chem 398:779-789.
50. Carter GD (2011). Accuracy of 25-Hydroxyvitamin D Assays: Confronting the Issues. Curr Drug Targets 12(1):19-28.
51. Jones G, Strugnell SA , DeLuca HF(1998). Current Understanding of the Molecular Actions of Vitamin D. Physiological Reviews 78:1193-1231.
52. Powe CE, Evans MK, Wenger J, et al (2013). Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. N Engl J Med 369(21):1991-2000.
53. Carter GD, Phinney K (2014). Assessing Vitamin D Status: Time for a Rethink? Clinical Chemistry 60:809-811.
54. Schwartz JB, Lai J, Lizaola B, Kane L, Markova S, Weyland P, Terrault NA, Stotland N, Bikle D (2014). A comparison of measured and calculated free 25(OH) vitamin D levels in clinical populations. J Clin Endocrinol Metab 99(5):1631-7.
55. Costelloe SJ, Woolman E, Rainbow S, Stratiotis L, O'Garro G, Whiting S, Thomas M (2009). Is high-throughput measurement of 25-hydroxyvitamin D3 without 25-hydroxyvitamin D2 appropriate for routine clinical use? Anal Clin Biochem 46:86-7.
56. Hollis BW (2004). The determination of circulating 25-hydroxyvitamin D:no easy task. J Endocrinol Metab 89:3149-51.
57. Elder PA, Lewis JG, King RI, Florkowski CM (2009). An anomalous result from gel tubesfor vitamin D. Clin Chim Acta 410(1-2):95.
58. Annesley TM (2003). Ion suppression in mass spectrometry. Clin Chem 49(7):1041-4.
59. Haddad JG, Chyu KJ (1971). Competitive protein-binding radioassay for 25-hydroxycholecalciferol. J Clin Endocrinol Metab 33(6):992-5.
60. Eisman JA, Shepard RM, DeLuca HF (1977). Determination of 25-hydroxyvitamin D2 and 25-hydroxyvitamin D3 in human plasma using high-pressure liquid chromatography. Anal Biochem 80(1):298-305.
61. Hollis BW, Napoli JL (1985). Improved radioimmunoassay for vitamin D and its use in assessing vitamin D status. Clin Chem 31:1815-1819.
62. Hollis BW, Kamerud JQ, Selvaag SR, Lorenz JD, Napoli JL. Determination of vitamin D status by radioimmunoassay with an 125I-labeled tracer. Clin Chem 1993; 39:529-533.
63. Carter GD, Carter R, Jones J, Berry J (2004). How Accurate Are Assays for 25-Hy-

droxyvitamin D? Data from the International Vitamin D External Quality Assessment Scheme. Clinical Chemistry 50:2195-2197.
64. Bordallo CF, Saavedra MS (2011). Controversies in measuring 25 (OH) Vitamin D: comparison of two methodologies. Rev Argent Endocrinol Metab 48 69-77.
65. Jongen M, Van Ginkel F, Vijgh W, Kulper S, Netelenbos J, Lips P (1984). An International Comparison of Vitamin D Metabolite Measurements. Clinical Chemistry, 30:399-403.
66. Stöckl D, Hondt H, Thienpont L (2009). Method validation across the disciplines: critical investigation of major validation criteria and associated experimental protocols. Journal Of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences 877:2180-2190.
67. Souberbielle JC, Fayol V, Sault C, Lawson-Body E, Kahan A, Cormier C (2005). Assay-specific decision limits for two new automated parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D assays. Clin Chem 51(2):395-400.
68. Jakobsen J, Bysted A, Andersen R, Bennett T, Brot C, Bügel S, Cashman KD, Denk E, Harrington M, Teucher B, Walczyk T, Ovesen L (2009). Vitamin D status assessed by a validated HPLC method: within and between variation in subjects supplemented with vitamin D3. Scand J Clin Lab Invest 69(2):190-7.
69. Hollis BW (2000). Comparison of commercially available (125)I-based RIA methods for the determination of circulating 25-hydroxyvitamin D. Clin Chem 46:1657-61.
70. Carter GD, Jones JC, Berry JL (2007). The anomalous behaviour of exogenous 25-hydroxyvitamin D in competitive binding assays. J Steroid Biochem Mol Biol 103:480-2.
71. Chen H, McCoy LF, Schleicher RL, Pfeiffer CM (2008). Measurement of 25-hydroxyvitamin D3 25OHD3 and 25-hydroxyvitamin D2 25OHD2 in human serum using liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its comparison to a radioimmunoassay method. Clin Chim Acta 391:6-12.
72. Turpeinen U, Hohenthal U, Stenman U, Hekan (2003). Determination of 25-hydroxyvitamin D in serum by HPLC and immunoassay. Clin Chem 49:1521-4.
73. Souberbielle JC, Fayol V, Sault C, Lawson-Body E, Kahan A, Cormier C (2005). Assay specific decision limits for two new automated parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D assays. Clin Chem 51:395-400.
74. Ibrahim F, Parmentier C, Boudou P (2007). Divergence in classification of 25-hydroxyvitamin D status with respect to immunoassays. Clin Chem 53:363-4.
75. Roth H, Jórgen, Schmidt G, Heinrich, Weber H, Niederau C (2008). Accuracy and clinical implications of seven 25-hydroxyvitamin D methods compared with liquid chromatography-tandem mass spectrometry as a reference. Anal Clin Biochem 45:153-9.
76. www.idsplc.com
77. Barake M, Daher RT, Salti I, Cortas NK, Al-Shaar L, Habib RH, Fuleihan Gel-H (2012). 25-hydroxyvitamin D assay variations and impact on clinical decision making. J Clin Endocrinol Metab 97(3):835-43.
78. Hyppønen E, Turner S, Cumberland P, Power C, Gibb I (2007). Serum 25- hydroxyvitamin D measurement in a large population survey with statistical harmonization of assay variation to an international standard. J Clin Endocrinol Metab 92:4615-22.
79. Kimball SM, Vieth R (2007). A comparison of automated methods for the quantitation of serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D. Clin Biochem 40:1305-10.
80. Knox S, Harris J, Calton L, Wallace AM (2009). A simple automated solid-phase-extraction procedure for measurement of 25-hydroxyvitamin D3 and D2 by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Anal Clin Biochem 46:226-30.
81. www.diasorce.com
82. www.diasorin.com
83. www.roche.com
84. Architect® 25-OH (2011). Vitamin D Assay [directional insert 3L52, G2-3231/R03]. Abbott Park, IL: Abbott Laboratories.
85. Siemens Advia Centaur® (2012). XP: recalibration of the vitamin D total assay beginning with reagent lot 134020. Siemens Healthcare Diagnostics.
86. Farrell C, Herrmann M (2013). Determination of vitamin D and its metabolites Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 27:675-688.
87. Kobold U (2012). Approaches to measurement of Vitamin D concentrations–Mass spectrometry. Scand J Clin Lab Invest Suppl 243:54-9.
88. McMurry J (2000). Mass Spectrometry pp523-557. In Organic Chemistry, Brooks/Cole Publishing Company.
89. Skoog D, Holler FJ, Nieman TA (2002). Mass Spectrometry pp 578-615. In Saunders C, Principles of Instrumental Analysis. Saunders College Publishing.
90. Ding S, Schoenmakers I, Jones K, Koulman A, Prentice A, Volmer DA (2010). Quantitative determination of vitamin D metabolites in plasma using UHPL-MS/MS. Anal Bioanal Chem 398(2):779-89.
91. Hymoller L, Jensen SK (2011). Vitamin D analysis in plasma by high performance liquid chromatography (HPLC) with C(30) reversed phase column and UV detection-easy and acetonitrile-free. J Chromatog 1218:1835-1841.
92. Farrell CJ, Martin S, McWhinney B, Straub I, Williams P, Herrmann M (2012). State-of-the-art vitamin D assays: a comparison of automated immunoassays with liquid chromatography - tandem mass spectrometry methods. Clin Chem 58: 531-542.
93. van den Ouweland JM, Vogeser M, Bächer S (2013). Vitamin D and metabolites measurement by tandem mass spectrometry. Rev Endocr Metab Disord 14(2):159-84.
94. Lensmeyer G, Poquette M, Wiebe D, et al (2012). The C-3 epimer of 25-hydroxyvitamin D3 is present in adult serum. J Clin Endocrinol Metab 97:163-168.
95. Couchman L, Benton CM, Moniz CF (2012). Variability in the analysis of 25-hydroxyvitamin D by liquid chromatography - tandem mass spectrometry: The devil is in the detail. Clin Chim Acta 413:1239-43.
96. Cavalier E, Wallace AM, Knox S, Mistretta V, Cormier C, Souberbielle J-C (2008). Serum vitamin D measurement may not reflect what you give to your patients. JBMR 23:1864-5.
97. .Scheicher R, Pfeiffer CM (2009). Vitamin D testing: how will we get it right? Clinical Laboratory News 35:1-7.
98. Shah I, James R, Barker J , Petroczi A , Naughton D (2011). Misleading measures in Vitamin D analysis: A novel LC-MS/MS assay to account for epimers and isobars Nutr J 14;10:46.
99. Volmer DA, Mendes LR, Stokes CS (2015). Analysis of vitamin d metabolic markers by mass spectrometry: current techniques, limitations of the "gold standard" method, and anticipated future directions. Mass Spectrom Rev 34(1):2-23.
100. Hollis BW, Horst RL (2007). The assessment of circulating 25OHD and 1,25OH2D: where we are and where we are going. J Steroid Biochem Molec Biol 103:473-6.
101. Zittermann A, Schleithoff SS, Frisch S, et al (2009). Circulating calcitriol concentrations and total mortality. Clin Chem 55:1163-1170.
102. Rollins G (2009). Vitamin D testing: what's the right answer? Clin Lab News 35:1,6,8.
103. Krasowski M (2011). Pathology Consultation on Vitamin D Testing. Am J Clin Pathol 136:507-514.
104. Fraser W, Milan A (2013). Vitamin D Assays: Past and Present Debates, Difficulties, and Developments. Calcif Tissue 92:118-127.
105. Tran J, Bautista D, Seres Z, Cornaut L, Gundlach T, Rousseau A, Griesser H (2014). A Fully-Automated 1,25-Dihydroxy Vitamin DXp Assay on the IDS-iSYS Automated System. Clinical Chemistry, Vol. 60:49.
106. Hollis BW, Kamerud JQ, Kurkowski A, Beaulieu J, Napoli JL (1996). Quantification of circulating 1,25-dihydroxyvitamin D by radioimmunoassay with 125I-labeled tracer. Clin Chem 42(4):586-92.
107. Pandian R, Pandian J, Seres Z, Elias A (2014). Calcitriol and its free and bioavailable fractions are better markers than 25hydroxy vitamin D for monitoring vitamin D status during Pregnancy. Clinical Chemistry, Vol. 60:48.
108. Bischoff-Ferrari H (2009). Vitamin D: what is an adequate vitamin D level and how much supplementation is necessary? Best Pract Res Clin Rheumatol 23(6):789-95.
109. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, Murad MH, Kovacs CS (2012). The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. Endocr Rev 33(3):456-92.
110. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ,Shapses SA (2011). The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab 96(1):53-8.
111. International Osteoporosis Foundation (2014). International Osteoporosis Foundation Statement of New IOM Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.
112. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 96(7):1911-30.
113. Holick MF (2007). Vitamin D deficiency. N Engl J Med 357:266-281.
114. .Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications forestablishing a new effective dietary intake recommendationfor vitamin D. J Nutr 2005; 135:317-322.
115. LeBlanc E, Chou R, Zakher B, Daeges M, Pappas M (2014). Screening for Vitamin D Deficiency: Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Pacific Northwest EPC 4:54.
116. Ricos C, Alvarez V, Cava F, et al (2012). Biological variation database and quality specifications for imprecision, bias and total error. The 2012 update http://www.westgard.com/
117. Brescia V, Tampoia M, Cardinali R (2013). Biological Variability of Serum 25-Hydroxyvitamin D and Other Biomarkers in Healthy Subjects, Lab Medicine 44(1):20-24.
118. Fraser CG (2004). Inherent biological variation and reference values. Clin Chem Lab Med 42:758-764.
119. Viljoen A, Singh DK, Farrington K, Twomey PJ (2011). Analytical quality goals for 25-vitamin D based on biological variation. J Clin Lab Anal 25(2):130-133.
120. Bedner M, Lippa KA, Tai SS (2013). An assessment of 25-hydroxyvitamin D measurements in comparability studies conducted by the Vitamin D Metabolites

Quality Assurance Program. Clin Chim Acta 426:6-11.
121. Granado Lorencio F, Blanco-Navarro I, Perez-Sacrsitan B (2013). Critical evaluation of assays for vitamin D status. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 16(6):734-40.
122. Binkley N, Sempos CT. Vitamin D Standardization Program (VDSP) (2014) Standardizing Vitamin D Assays:The Way Forward .J Bone Miner Res 29(8):1709-14.
123. Stöckl D, Sluss PM, Thienpont LM (2009). Specifications for trueness andprecision of a reference measurement system for serum/plasma 25-hydroxyvitamin D analysis. Clin Chim Acta 408:8-13.
124. http://www. nist.gov/mml/csd/vitdqap.cfm.)
125. Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, Plum L, Lake E, Hansen KE, DeLuca HF, Drezner MK (2004). Assay Variation Confounds the Diagnosis of Hypovitaminosis D: A Call for Standardization. J Clin Endocrinol Metab 89:3152-7.
126. Carter GD, Jones JC (2009). Use of a common standard improves the performance of liquid chromatography-tandem mass spectrometry methods for serum 25-hydroxyvitamin-D. Anal Clin Biochem 46:79-81.
127. .Fraser WD (2009). Standardization of vitamin D assays: art or science? Anal Clin-Biochem 2009; 46:3-4.
128. Wallace AM, Gibson S, de la Hunty A, Lamberg-Allardt C, Ashwell M (2010). Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: Current procedures, performance characteristics and limitations Steroids 75(7):477-88.
129. Morris H (2014). Current Status and Perspectives on 25(OH)D Measurement in the Clinical Laboratory. Implications for Result Interpretation and Clinical Decision Making. e-seminar.
130. www.deqas.org
131. Wootton AM (2005). Improving the measurement of 25-hydroxyvitamin D. Clin Biochem Rev 26:33-6.
132. Lippi G, Salvagno G.L, Fortunato A, Dipalo M, Aloe R, Rin GD, Giavarina D (2014). Multicenter Comparison Of Seven 25OH Vitamin D Automated Immunoassays. J Med Biochem 33:1-7.
133. Ong L, Saw S, Sahabdeen N, Tey KT, Shun C, Sethi SK (2012). Current 25-hydroxyvitamin D assays: Do they pass the test? Clinica Chimica Acta 413:1127-1134.
134. Wielders J,Carter G, Eberl H, Morris, Roth G , Christian Vogl C (2014). Automated Competitive Protein-Binding Assay for Total 25-OH Vitamin D, Multicenter Evaluation and Practical Performance. Journal of Clinical Laboratory Analysis 00:1-11.
135. Lipkie TE, Janasch A, Cooper BR, Hohman EE, Weaver CM, Ferruzzi MG (2013). Quantification of vitamin D and 25-hydroxyvitamin D in soft tissues by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 932:6-11.