

# Κατευθυντήριες γραμμές

για τη διάγνωση και  
αντιμετώπιση της

## Οστεοπόρωσης

στην Ελλάδα



Αθήνα 2018

Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης

**Κατευθυντήριες γραμμές  
για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της  
Οστεοπόρωσης στην Ελλάδα**

Αθήνα 2018

ISBN 978-618-83617-0-6



# Κατευθυντήριες γραμμές για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της Οστεοπόρωσης στην Ελλάδα

## Ομάδα σύνταξης


**Ιωάννης Διονυσιώτης** Ιατρός Φυσικής Ιατρικής & Αποκατάστασης, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Διευθυντής ΦΙΑπ ΙΑΤΡΙΚΟ ΔΙΑΒΑΛΚΑΝΙΚΟ, **Αικατερίνη Κατσαλήρα** Ρευματολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Εργαστηρίου Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος (ΕΕΠΜΣ), **Μερόπη Κοντογιάννη** Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, **Χρήστος Κοσμίδης** Ορθοπεδικός, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Κέντρο Υγείας Αλεξάνδρας - 1<sup>η</sup> Υ.Π.Ε., **Καλλιόπη Λαμπροπούλου Αδαμίδου** Ορθοπαιδικός Χειρουργός, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, MSc «Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών», Συνεργάτης Εργαστηρίου Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος (ΕΕΠΜΣ), **Ειρήνη Λαμπρινουδάκη** Ενδοκρινολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Β΄ Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική ΕΚΠΑ, **Γεώργιος Λυρίτης** Ομότιμος Καθηγητής Ορθοπαιδικής ΕΚΠΑ, **Κωνσταντίνος Μακρής** Βιολόγος, Ph.D., EurSprLM, FACB Member of IFCC Scientific Division - Executive Committee, Ελληνική Εταιρεία Κλινικής Χημείας - Βιοχημείας, **Αλεξία Μπαλανίκα** Ακτινολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Τμήμα Αξονικής Τομογραφίας Γ.Ν.Α. «ΑΣΚΛΗΠΕΙΟ ΒΟΥΛΑΣ», Αθήνα, **Χρήστος Μπαλτάς** Ακτινολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Κέντρο Ακτινοδιαγνωστικών Απεικονίσεων, Γ.Ν.Α. «Γ. ΓΕΝΗΜΑΤΑΣ», **Φωτεινή Παπαδοπούλου** Ενδοκρινολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ, **Ιωάννης Σταθόπουλος** Ορθοπαιδικός Χειρουργός, MD, MSc, Συνεργάτης Εργαστηρίου Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος (ΕΕΠΜΣ), **Κωνσταντίνος Σταθόπουλος** MD, Ph.D., Ορθοπαιδικός Χειρουργός, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ **Συμεών Τουρνής** Ενδοκρινολόγος – Διαβητολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Επιστημονικός Συνεργάτης Εργαστηρίου Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος (ΕΕΠΜΣ), **Γεώργιος Τροβάς** Ενδοκρινολόγος – Διαβητολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Επιστημονικός Συνεργάτης Εργαστηρίου Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος (ΕΕΠΜΣ), Πρόεδρος Ελληνικού Ιδρύματος Οστεοπόρωσης (ΕΛΙΟΣ)



Πρόλογος .....	1
<b>1</b> Εισαγωγή .....	3
<b>2</b> Μεθοδολογία .....	5
<b>3</b> Διάγνωση οστεοπόρωσης .....	7
3.1 Παράγοντες κινδύνου .....	7
3.2 Αλγόριθμος αξιολόγησης κινδύνου κατάγματος (FRAX) .....	11
3.3 Οδηγίες διάγνωσης και θεραπείας της οστεοπόρωσης - 2017 .....	15
3.4 Μέθοδος απορροφησιμετρίας διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων Χ/DXA .....	17
3.5 Μέθοδος ποσοτικής υπερηχοτομογραφίας/QUS .....	27
3.6 Μέθοδος ποσοτικής υπολογιστική τομογραφία/QCT .....	30
3.7 Μέθοδος περιφερικής ποσοτικής υπολογιστικής τομογραφίας/ρQCT .....	35
3.8 Μέθοδος μαγνητικού συντονισμού/MRI .....	38
3.9 Βιοχημικοί δείκτες οστικού μεταβολισμού .....	41
<b>4</b> Θεραπεία οστεοπόρωσης .....	57
4.1 Εισαγωγή .....	57
4.2 Διφωσφονικά .....	59
4.3 Εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων (Selective Estrogen Receptor Modulators: SERMs) .....	70
4.4 Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (ΟΘΥ) .....	72
4.5 Ασβέστιο, βιταμίνη D και μεταβολίτες της D .....	74
4.6 Αναβολική θεραπεία ή Αναβολικοί παράγοντες .....	76
4.7 Δενοσουμάμπη (Denosumab) .....	82
4.8 Αντιμετώπιση του πόνου και αποκατάσταση του ασθενούς μετά από οστεοπορωτικό κάταγμα .....	87
<b>5</b> Μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις .....	89
5.1 Άσκηση στην οστεοπόρωση .....	89
5.2 Πρόληψη των πτώσεων .....	93
5.3 Προστατευτικά του ισχίου .....	96
5.4 Διατροφή .....	98

---

<b>6</b>	Πρόληψη και θεραπεία οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή .....	107
<b>7</b>	Ανδρική οστεοπόρωση .....	117
<b>8</b>	Οστεοπόρωση σε νέους ενήλικες: διάγνωση και αντιμετώπιση .....	129
<b>9</b>	Βιβλιογραφία .....	143



Το Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης παρουσιάζει τις νέες κατευθυντήριες γραμμές για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της Οστεοπόρωσης στην Ελλάδα για το έτος 2017. Τα κείμενα που ακολουθούν αναφέρονται κύρια στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση αλλά υπάρχουν σαν ξεχωριστά κεφάλαια η ανδρική οστεοπόρωση η οστεοπόρωση από κορτικοστεροειδή και για πρώτη φορά η οστεοπόρωση σε νέους ενήλικες.

Στη παρούσα έκδοση γίνεται μια κριτική προσέγγιση των νεότερων διαγνωστικών μεθόδων για τις διαταραχές του οστικού μεταβολισμού συζητούνται οι αλλαγές της θεραπευτικής στρατηγικής και παρουσιάζονται τα νεότερα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των φαρμάκων που δρουν στο σκελετό, όπως επίσης και για τους διατροφικούς παράγοντες και το ρόλο της άσκησης.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλα τα μέλη της συγγραφικής ομάδας για τη συμβολή τους στην αναθεωρημένη αυτή έκδοση καθώς επίσης και τη γραμματέα του ΕΛΙΟΣ κα Ψυχογιού για τη βοήθεια της στη τεχνική παρουσίαση του κειμένου αυτού.

Με συναδελφικούς χαιρετισμούς,

**Γιώργος Τροβάς**

Συντονιστής της Ομάδας Εργασίας





## Εισαγωγή

Σκοπός του κειμένου αυτού είναι η παρουσίαση των πρόσφατων κλινικών δεδομένων αναφορικά με τη διάγνωση και αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης και η σύνταξη ενός κατευθυντήριου πλαισίου για την εφαρμογή τους στην κλινική πράξη, σύμφωνα με τα συμπεράσματα κλινικών μελετών υψηλής αξιοπιστίας (evidence-based medicine) και με σκοπό την πρόληψη των οστεοπορωτικών καταγμάτων και μείωση της επίπτωσης επανακατάγματος.

Η οστεοπόρωση και τα οστεοπορωτικά κατάγματα αντιπροσωπεύουν ένα τεράστιο επιδημιολογικό πρόβλημα και για τα δύο φύλα, καθώς σχετίζονται με την αύξηση του μέσου όρου ηλικίας. Οι γυναίκες της λευκής φυλής διατρέχουν αθροιστικό δια βίου κίνδυνο (cumulative life-time risk) 16% να υποστούν ένα τουλάχιστον επώδυνο σπονδυλικό κάταγμα, 15% κάταγμα του καρπού (Colles') και 16% κάταγμα του ισχίου<sup>1,2</sup>. Στην Ευρώπη, η επίπτωση των μορφομετρικά διαγιγνωσκομένων σπονδυλικών καταγμάτων είναι 10,7/1.000 άτομα ανά έτος στις γυναίκες και 5,7/1.000 άτομα ανά έτος στους άνδρες<sup>3</sup>. Αντίστοιχα, η επίπτωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων χαμηλής ενέργειας είναι 19/1.000 άτομα και 7,3/1.000 άτομα ανά έτος<sup>4</sup>. Το άμεσο κόστος για την αντιμετώπιση των οστεοπορωτικών καταγμάτων σε 5 Ευρωπαϊκές χώρες (Γαλλία, Γερμανία, Ηνωμένο Βασίλειο, Ιταλία και Ισπανία) το έτος 2010 ήταν €29 δισεκατομμύρια, ενώ για το σύνολο των 27 κρατών-μελών της Ευρωπαϊκής Ένωσης ήταν €38,7 δισεκατομμύρια<sup>5</sup>.

Η επίπτωση των οστεοπορωτικών καταγμάτων ποικίλλει μεταξύ των Ευρωπαϊκών χωρών. Στην Ελλάδα, η επίπτωση των καταγμάτων του ισχίου αυξήθηκε περίπου κατά 100% από το έτος 1977 μέχρι το έτος 2007. Συγκεκριμένα διαπιστώθηκε αύξηση από το έτος 1977 μέχρι το έτος 2002, αλλά παρατηρήθηκε ήπια αλλά σημαντική μείωση της συχνότητας από το έτος 2002 μέχρι το έτος 2007. Ο σχετικός κίνδυνος για κάταγμα του ισχίου σε άτομα ηλικίας 60-69 ετών για το έτος 2007 ελαττώθηκε σε σχέση με το έτος 1977 από 0,92 σε 0,85, ενώ στα άτομα 70-79 ετών ο σχετικός κίνδυνος αυξήθηκε από 1,53 το 1977 σε 1,61. Σε άτομα μεγαλύτερα των 80 ετών ο σχετικός κίνδυνος αυξήθηκε 2,81 φορές σε σχέση με το έτος 1977. Σημειώνεται ότι το 50% των καταγμάτων ισχίου συνέβησαν σε άτομα μεγαλύτερα των 80 ετών<sup>6</sup>.

Τα κατάγματα του ισχίου αυξάνουν τη θνησιμότητα κατά 6-37%, ανάλογα με την προηγούμενη κατάσταση υγείας των ασθενών, ενώ το 20% των θανάτων συμβαίνουν τον 1<sup>ο</sup> μήνα μετά το κάταγμα<sup>7</sup>. Τα σπονδυλικά κατάγματα συνοδεύονται από σημαντική αύξηση της θνησιμότητας, σύμφωνα με μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες, όπως η SOF (Study of Fractures) και η EPOS (European Prospective Osteoporosis Study)<sup>8,9</sup>. Παρότι δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως κατά πόσον συμβάλλει στην αύξηση της θνησιμότητας το ίδιο το κάταγμα και οι συνέπειες του τραύματος ή τα ανεξάρτητα συνοδά προβλήματα υγείας, ο σχετικός κίνδυνος θανάτου σε γυναίκες

με ένα τουλάχιστον σπονδυλικό κάταγμα είναι κατά 23-60% μεγαλύτερος, σε σύγκριση με μάρτυρες ίδιας ηλικίας<sup>9,10</sup>. Ο κίνδυνος αυτός σε γυναίκες με κλινικά κατάγματα αυξάνεται κατά 60% έως 86,4%<sup>11</sup>.

Μετά την εμπειρία από τη χορήγηση των αλάτων φθορίου που προκαλούσαν σημαντική αύξηση στην οστική πυκνότητα, χωρίς όμως να μειώνουν τη συχνότητα των καταγμάτων, αναθεωρήθηκε ο ορισμός της οστεοπόρωσης ώστε να περιλαμβάνει την έννοια της οστικής αντοχής και ποιοτικών παραμέτρων που σχετίζονται με τα κατάγματα χαμηλής ενέργειας. «Ως οστεοπόρωση ορίζεται μία συστηματική σκελετική νόσος η οποία χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική μάζα και διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής του οστίτη ιστού, με αποτέλεσμα τη μειωμένη μηχανική αντοχή των οστών και τον αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων»<sup>12</sup>. Το κάταγμα το οποίο προκαλείται από φορτίσεις χαμηλής ενέργειας σε οστά μειωμένης αντοχής είναι η τελική έκβαση της οστεοπόρωσης που προσδίδει το επιδημιολογικό ενδιαφέρον στη νόσο.

Ισχυρά δεδομένα από τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (Randomized Controlled Trial: RCT) και τις μεταanalύσεις τους τεκμηριώνουν την αντικαταγματική δράση των εγκεκριμένων φαρμάκων για την οστεοπόρωση. Ο πρωτεύων στόχος στα πλαίσια αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης είναι η πρόληψη των οστεοπορωτικών καταγμάτων. Για τη διατροφή και την άσκηση δεν υπάρχουν μελέτες υψηλής αξιοπιστίας οι οποίες να ελέγχουν άμεσα την επίδρασή τους στη συχνότητα των καταγμάτων. Οι παρεμβάσεις σε επίπεδο διατροφής και άσκησης στοχεύουν κυρίως στην πρόληψη της οστικής απώλειας.

Στο κείμενο αυτό παρουσιάζονται κριτήρια εντοπισμού ατόμων υψηλού κινδύνου, διαγνωστικά κριτήρια και μέθοδοι διάγνωσης, καθώς επίσης τρόποι αντιμετώπισης και πρόληψης της μετεμμηνοπauσιακής οστεοπόρωσης, της οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή της ανδρικής οστεοπόρωσης και για πρώτη φορά η διάγνωση και αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης σε νέους ενήλικες. Συζητούνται, επίσης, πληθυσμιακές προσεγγίσεις για την πρόληψη και τη διάγνωση της οστεοπόρωσης. Η θέσπιση κοινού κατευθυντήριου προγράμματος για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης συμβάλλει στη βελτίωση της λειτουργίας του Συστήματος Υγείας και προσβλέπει στην εξασφάλιση της βέλτιστης φροντίδας για τα άτομα υψηλού κινδύνου για οστεοπορωτικά κατάγματα. Ο σκοπός του κειμένου αυτού είναι η διαμόρφωση ενός τεκμηριωμένου γνωστικού πλαισίου για τη λήψη αποφάσεων που αφορούν στην πρόληψη και αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης και των οστεοπορωτικών καταγμάτων. Οι ιατροί διαφόρων ειδικοτήτων, που ασχολούνται με την οστεοπόρωση θα πρέπει να λαμβάνουν κλινικές αποφάσεις στηριζόμενοι στα καλύτερα διαθέσιμα δεδομένα της βιβλιογραφίας σε συνδυασμό με την κλινική τους εμπειρία και τις άξίες και προτιμήσεις του ασθενούς όπως απαιτούν οι σύγχρονες αρχές της τεκμηριωμένης ιατρικής.

## Μεθοδολογία

Το κείμενο αυτό αποτελεί μία συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας μέχρι το Σεπτέμβριο του έτους 2017, με σκοπό την απάντηση συγκεκριμένων κλινικών ερωτημάτων. Τη διαμόρφωση και επιμέλεια του κειμένου είχε μία συγγραφική ομάδα που συστήθηκε από το ΕΛΙΟΣ. Αρχικά τα μέλη της συγγραφικής ομάδας έθεσαν συγκεκριμένα ερωτήματα στα οποία θα έπρεπε να απαντά το κείμενο, όπως:

- Κριτήρια εντοπισμού ατόμων υψηλού κινδύνου.
- Διαγνωστικά κριτήρια και μέθοδοι διάγνωσης της οστεοπόρωσης.
- Τρόποι πρόληψης και αντιμετώπισης της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, της οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή και της ανδρικής οστεοπόρωσης.

Έγινε εκτεταμένη αναζήτηση βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων Medline, Embase και Cochrane Database. Στη συνέχεια έγινε ανασκόπηση των άρθρων που βρέθηκαν κατά την αρχική αναζήτηση. Στο κείμενο συμπεριελήφθησαν δημοσιευμένες Μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, προοπτικές μελέτες πληθυσμιακής βάσης και case-control μελέτες. Η αξιολόγηση των μελετών έγινε με βάση τα κριτήρια που αναφέρονται στον **Πίνακα 1**.

Στις συστάσεις αναφέρεται ο βαθμός εμπιστοσύνης με τον οποίο διατυπώθηκαν, ανάλογα με το είδος των ενδείξεων που τις στηρίζουν βιβλιογραφικά (βλέπε **Πίνακα 2**).

Η συγγραφή, αξιολόγηση και έγκριση του κειμένου έγινε σύμφωνα με τις συστάσεις του εγχειριδίου AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation)<sup>13</sup>, το οποίο είναι ένα διεθνώς αναγνωρισμένο σύστημα για την εκτίμηση και έγκριση των καθοδηγητικών κλινικών κειμένων.

**Πίνακας 1.** Κριτήρια αξιολόγησης της αξιοπιστίας των μελετών.

ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ	ΣΗΜΑΣΙΟΛΟΓΙΑ
1	Μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών μελετών
1	Μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες
2	Μετα-αναλύσεις μη τυχαιοποιημένων προοπτικών ή case-control μελέτες
2	Μη τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες
2	Προοπτικές (cohort) μελέτες
2	Καλοσχεδιασμένες case-control μελέτες
3	Διασταυρούμενες μελέτες
3	Μελέτες επιτήρησης (καταγραφής, έρευνας, επιδημιολογικές μελέτες)
3	Αναδρομικές μελέτες
3	Σειρές περιστατικών
3	Αναφορές περιστατικών
4	Χωρίς αξιοπιστία (γνώμη ειδικών, consensus, ανασκοπήσεις)

1=ισχυρή αξιοπιστία, 2=ενδιάμεση αξιοπιστία, 3=ισχνή αξιοπιστία, 4=χωρίς αξιοπιστία, case-control study: μελέτη ασθενών-μαρτύρων, cohort study: μελέτη ομάδας ατόμων με κάποιο κοινό χαρακτηριστικό, RCT: τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη.

**Πίνακας 2.** Κριτήρια για τη βαθμολόγηση των συστάσεων.

ΣΥΣΤΑΣΗ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ
A	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ομοιογενής ένδειξη από πολλαπλές καλά-σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με ικανή στατιστική δύναμη</li> <li>Ομοιογενής ένδειξη από πολλαπλές καλά-σχεδιασμένες προοπτικές (cohort) ελεγχόμενες μελέτες με ικανή στατιστική δύναμη</li> </ul>
B	Ένδειξη από τουλάχιστον μία μεγάλη καλά-σχεδιασμένη κλινική μελέτη, cohort ή case-control ή μετα-ανάλυση
C	Ένδειξη που βασίζεται στην κλινική εμπειρία, περιγραφικές μελέτες ή ομοφωνία ειδικών
D	Μη κατατάξιμη Μη πειστική επιπέδου 1,2, ή 3 δημοσίευση που δείχνει όφελος ίσο ή μεγαλύτερο του κόστους

## Διάγνωση οστεοπόρωσης

### 3.1 Παράγοντες κινδύνου

Η αιτία που καθιστά αναγκαία την κλινική εκτίμηση των ανθρώπων για «οστεοπόρωση» είναι βεβαίως η προσπάθεια αποφυγής της εμφάνισης των καταγμάτων χαμηλής βίας. Είναι σαφές ότι μέσα στον γενικό όρο «οστεοπόρωση» περικλείονται πολλά νοσήματα-σύνδρομα-καταστάσεις που ως αποτέλεσμα έχουν το εύθραυστο οστόν.

Η κλινική εκτίμηση των ανθρώπων για «οστεοπόρωση», ουσιαστικά επιβάλλει την υποβολή τους σε πλήρη κλινικοεργαστηριακό διαφοροδιαγνωστικό έλεγχο, με σκοπό την ταυτοποίηση της νοσηρής τους κατάστασης, ώστε να είναι εφικτή η αιτιολογική της θεραπεία.

Κατά την εκτίμηση αυτή, αξιολογούνται συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου, που επιδημιολογικά έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται αιτιολογικά με τα κατάγματα χαμηλής βίας.

Οι παράγοντες αυτοί, που μπορεί να είναι ανθρωπομετρικοί, κληρονομικοί, παθογενετικοί, φαρμακευτικοί και τρόπου ζωής, έχουν σχετισθεί με την οστεοπόρωση. Ορισμένοι από αυτούς, που συμμετέχουν παθογενετικά στην ανάπτυξή της, σχετίζονται ευθέως και με την συχνότητα των καταγμάτων. Οι διατροφικοί παράγοντες και ο τρόπος ζωής (με εξαίρεση το κάπνισμα και την κατάχρηση οινοπνεύματος) είναι μικρότερης σημασίας, καθώς δεν έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν την συχνότητα των καταγμάτων<sup>14-18</sup>.

#### Η ηλικία

Είναι από πολλά χρόνια αναγνωρισμένη η μεγάλη αύξηση της συχνότητας των καταγμάτων του ισχίου μετά την ηλικία των 70 ετών, όπως και η σταθερά ανοδική αυτή των σπονδυλικών καταγμάτων μετά την ηλικία των 50 ετών<sup>19-29</sup>. Τα τελευταία χρόνια αναγνωρίζεται η ανάγκη πρωτογενούς αλλά και δευτερογενούς πρόληψης στην τρίτη και τέταρτη ηλικία.

#### Το φύλο

Εντυπωσιακή διαπιστώνεται από όλες τις επιδημιολογικές μελέτες η αυξανόμενη ήδη από τα πρώτα μετεμνησνοπαισιακά χρόνια αύξηση της επιπτώσεως των σπονδυλικών καταγμάτων, αντίθετα από τους άνδρες, για τους οποίους αυτό συμβαίνει μετά τα 65 έτη<sup>30,31</sup>.

### Ο δείκτης μάζας σώματος (BMI)

Με αφορμή διάφορες παθολογικές καταστάσεις - παθήσεις που οδηγούν σε χαμηλό BMI, τεκμηριώνεται αναμφίβολα αυξημένος κίνδυνος κατάγματος σε άτομα με δείκτη χαμηλότερο του 20 (πάνω από 10% πιθανότητα κατάγματος ισχίου στα επόμενα 10 χρόνια για γυναίκες 65 ετών), ανεξάρτητα από την αιτία που τον δημιούργησε και ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου για κάταγμα που το άτομο πιθανώς έχει<sup>32</sup>.

### Προηγούμενο κάταγμα χαμηλής βίας

Δεδομένα μελετών επιπέδου 2 έχουν δείξει ότι το ιστορικό ενός οποιουδήποτε κατάγματος χαμηλής ενέργειας (πτώση από ύψος ορθίου ή χαμηλότερο) αυξάνει τον κίνδυνο για επόμενο κάταγμα. Ο σχετικός κίνδυνος αυξάνεται κατά 1,5 έως 9,5 φορές, ανάλογα με τον αριθμό των προηγούμενων καταγμάτων, την ανατομική θέση εμφάνισής τους και την ηλικία του ασθενούς<sup>33,34</sup>. Τελευταίες επιδημιολογικές αναλύσεις δείχνουν ότι αυτός ο κίνδυνος είναι 4-5 φορές υψηλότερος κατά το πρώτο έτος μετά το πρώτο κάταγμα μειούμενος αργότερα, χωρίς ποτέ να μειώνεται κάτω από το «Χ 1,5»<sup>72</sup>. Επίσης αυξάνει ιδίως τον κίνδυνο κατάγματος ισχίου, έτσι ώστε άνδρες και γυναίκες ηλικίας άνω των 65 ετών με ένα κάταγμα της σπονδυλικής στήλης εμφανίζουν κίνδυνο κατάγματος ισχίου εντός των επομένων πέντε ετών, της τάξεως του 6,7% και 13,3% αντιστοίχως<sup>19,35-37</sup>. Σε υψηλότερο κίνδυνο ευρίσκονται άτομα τα οποία έχουν πολλαπλά σπονδυλικά κατάγματα με συνοδό απώλεια ύψους ή κύφωση<sup>38,39</sup>(E1).

Προκειμένου περί των σπονδυλικών καταγμάτων προκύπτουν δύο κλινικά προβλήματα για τον κλινικό ιατρό. Το πρώτο αφορά την «υποδιάγνωσή» τους (μόνο το 33% των καταγμάτων αναγνωρίζεται εγκαίρως κλινικά)<sup>40</sup>. Το δεύτερο αφορά στην ανάγκη διαφορικής διάγνωσης σπονδυλικών παραμορφώσεων, που αναγνωρίστηκαν μεν εγκαίρως, πιθανώς όμως δεν συνιστούν απλό οστεοπορωτικό κάταγμα, αλλά άλλης αιτιολογίας παραμόρφωση (πολλαπλούν μύελωμα, πρωτοπαθείς και -κυρίως- δευτεροπαθείς όγκοι των οστών, οστεομαλακία, υπερπαραθυρεοειδισμός κ.ά.).

Τίθενται (κατά Genant) κριτήρια αναγνώρισης και κατάταξης των σπονδυλικών παραμορφώσεων (τουλάχιστον 20% μείωση του ύψους του προσθίου, μέσου ή οπισθίου τμήματος του σπονδυλικού σώματος, όπως αυτό φαίνεται στην πλαγιοπλαγία απλή ακτινογραφία)<sup>41</sup>.

Συνεπώς όπως ο ISCD συνιστά<sup>73</sup>, πρέπει να γίνεται πλαγία (profil) απεικόνιση της ΣΣ με απλές ακτινογραφίες ή με VFA (Vertebral Fracture Assessment) στο οστεοποκνόμετρο από το Θ4 έως το Ο4, σε άτομα με T-score < -1 αν συνυπάρχει οτιδήποτε από τα εξής: 1) ηλικία >70 σε γυναίκα ή >80 σε άνδρα, 2) απώλεια ύψους >4 εκ. από το κορυφαίο, 3) αναφερόμενο ιστορικό σπονδυλικού κατάγματος ή 4) παλαιά ή τρέχουσα λήψη κορτικοειδών (>5 mg πρεδνιζολόνης/ημ. για >3 μήνες).

Η εικόνα της ΣΣ κατά την έναρξη παρακολούθησης ενός ατόμου για «οστεοπόρωση», εκτός της ανάγκης για απεικόνιση ήδη υπάρχοντων σπονδυλικών καταγμάτων, αποτελεί και εικόνα για σύγκριση με μελλοντικές απεικονίσεις της ΣΣ, ώστε να ελέγχεται η πορεία της νόσου και η επιτυχία ή μη της ενδεχομένης αγωγής, μέσω της ύπαρξης ή μη νέων σπονδυλικών καταγμάτων ή επιδείνωσης ήδη υπάρχοντων<sup>74</sup>.

Οι ασθενείς με κάταγμα του ισχίου έχουν περίπου διπλάσιο κίνδυνο να υποστούν ένα μελλοντικό οστεοπορωτικό κάταγμα σε οποιοδήποτε σημείο του σκελετού<sup>34</sup>. Λόγω της οστικής απώλειας που ακολουθεί την εμφάνιση κατάγματος του ισχίου<sup>42,43</sup>, το 7% περίπου των ασθενών αυτών θα υποστούν κάταγμα και στο άλλο ισχίο εντός 3,3-7 ετών<sup>44,45</sup>. Δεδομένων των σημαντικών (έως και θανατηφόρων) επιπτώσεων στην κατάσταση της υγείας αυτών των ασθενών, η δευτερογενής πρόληψη πρέπει να αρχίζει αμέσως μετά το κάταγμα και να μην υποεκτιμάται η αναγκαιότητα της επείγουσας και πλήρους κλινικής διερεύνησης και θεραπευτικής αγωγής<sup>46,47</sup>, επαυξάνοντας την σημασία όσων ήδη εκτέθηκαν στην παράγραφο για την ηλικία.

### **Ιστορικό κατάγματος ισχίου γονέως**

Ασχέτως φύλου, το ιστορικό κατάγματος ισχίου των γονέων αποδεικνύεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο για κάθε οστεοπορωτικό κάταγμα κατά 17% κατά μέσο όρο, αλλά και κατά 49% τον κίνδυνο ειδικά για κάταγμα ισχίου, ιδίως αν το κάταγμα συνέβη στην μητέρα της ελεγχόμενης σε ηλικία μικρότερη των 80 ετών (κίνδυνος μεγαλύτερος του 50%)<sup>22,48</sup>. Νεότερα και ευρύτερα επιδημιολογικά στοιχεία απέδειξαν ότι ο κίνδυνος κατάγματος ισχίου σε περίπτωση ατόμου άνω των 40 ετών, πολλαπλασιάζεται επί 2,28 (CI 95% 1,48-3,51) όταν υπάρχει ιστορικό κατάγματος ισχίου γονέως, στοιχεία που καθιστούν το κάταγμα ισχίου γονέως δεύτερο σε σειρά βαρύτητας παράγοντα κινδύνου για οστεοπορωτικό κάταγμα ισχίου μετά την πτώση του T-score του αυχένα του μηριαίου κατά μία σταθερή απόκλιση [πολλαπλασιαστής 2,6 (CI 95% 2,0-3,5)]<sup>70</sup>.

### **Αγωγή με κορτικοειδή**

Πέρα από την γνωστή αρνητική επίδραση της αγωγής με κορτικοειδή στην οστική πυκνότητα, τεκμηριώνεται απολύτως η πρόκληση αυξημένου κινδύνου σπονδυλικών καταγμάτων<sup>49</sup>. Οριοθετούνται ως δόση τα τουλάχιστον 5 mg πρεδνιζολόνης την ημέρα και ως χρόνος αγωγής οι τουλάχιστον 3 μήνες. Η επίδραση στον καταγματικό κίνδυνο παραμένει, ασχέτως του χρόνου που έχει παρέλθει από την αγωγή.

### **Ενεργό κάπνισμα**

Οι εν ενεργεία καπνιστές, έστω και λίγων τσιγάρων την ημέρα, υφίστανται διαταραχή του φυσιολογικού ρυθμού οστικού μεταβολισμού εις βάρος της



οστεοπαραγωγής, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων (κίνδυνο που όμως είναι αναστρέψιμος με προϋπόθεση την διακοπή του καπνίσματος). Το παθητικό κάπνισμα οδηγεί σε μειωμένη BMD και μέσω αυτής σε αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων<sup>16,66</sup>.

### Κατάχρηση οινοπνεύματος

Είναι επιβεβαιωμένη η αυξημένη επίπτωση καταγμάτων σε όσους καταναλώνουν τρεις μονάδες (30 gr καθαρού οινοπνεύματος) ή περισσότερες την ημέρα<sup>17</sup>, με την εξήγηση του φαινομένου να είναι πιθανότατα πολυπαραγοντική (τοξική δράση στα κύτταρα του οστού, δυσαπορρόφηση ασβεστίου-βιτ. D, αύξηση συχνότητας πτώσεων κ.ά.).

### Δευτεροπαθής οστεοπόρωση

Πολλά προϋπάρχοντα νοσήματα, από την ίδια την παθοφυσιολογία τους (π.χ. ορμονική ανεπάρκεια) ή λόγω της επιβεβλημένης γι' αυτά αγωγής (κορτικοστεροειδή, ανοσοκατασταλτικά κ.ά.), οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο για κάταγμα. Λεπτομερής παράθεσή τους γίνεται στην ανάλυση του αλγορίθμου αξιολόγησης κινδύνου κατάγματος (FRAX).

### Οστική πυκνότητα

Η οστική πυκνότητα, όπως αυτή εκφράζεται από τα αποτελέσματα της οστικής πυκνομετρίας με μέθοδο DXA, δείχνει ποσότητα οστικής ανόργανης ουσίας (gr) ανά μονάδα προβαλλόμενης επιφάνειας - σκιάς οστού (cm<sup>2</sup>). Όπως είναι αντιληπτό, η μέθοδος δείχνει «χαμηλές οστικές πυκνότητες» σε περιπτώσεις πολλών και διαφόρων παθολογικών καταστάσεων, καθισταμένη μη παθογνωμονική για καμία από αυτές (ακόμη και αν παραδεχθούμε ότι είναι πάντα υψηλής ακριβείας και επαναληψιμότητας - που δεν είναι)<sup>50</sup>. Παραδείγματα τέτοιων είναι τα περισσότερα μεταβολικά νοσήματα των οστών (πρωτοπαθής οστεοπόρωση, οστεομαλακία, υπερπαραθυρεοειδισμός, υπερκορτιζολαιμία, ομοκυστινουρία, υποφωσφατασία, ατελής οστεογένεση κ.ά.), όπως και άλλα νοσήματα (κακοήθειες του οστίτη ή του αιμοποιητικού ιστού, πρωτοπαθείς ή μεταστατικές). Παρά τις παραπάνω αδυναμίες και ελλείψει άλλης εναλλακτικής μεθόδου, η νοσηρά κατάσταση των οστών «οστεοπόρωση» εκτιμάται με κριτήριο το T-score της DXA και κατά συνέπεια αυτού με θεραπευτικό ουδό το -2,5 όπως ορίστηκε από τον WHO (1994). Η «γκρίζα» περιοχή της νόσου (T-score μεγαλύτερο του -2,5 και μικρότερο του -1) χαρακτηρίστηκε ως «οστεοπενία» και τα άτομα τα οποία είχαν «οστεοπενική» πυκνομετρία ελάμβαναν θεραπεία με βάση την ύπαρξη των εκάστοτε αναγνωρισμένων παραγόντων κινδύνου για κάταγμα. Οι οδηγίες του ISCD 2015<sup>73</sup> προτείνουν την αντικατάσταση του όρου «οστεοπενία» με τον όρο «χαμηλή οστική πυκνότητα» ή «χαμηλή οστική μάζα».

Αναπόφευκτα διενεργήθηκε μεγάλος αριθμός προοπτικών μελετών και συστηματική μετα-ανάλυση αυτών<sup>51</sup> που δείχνουν ότι σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες λευκής φυλής η χαμηλή οστική πυκνότητα που μετράται με την μέθοδο DXA σε οποιαδήποτε ανατομική θέση, σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα κατάγματος σε αυτή τη θέση. Ο σχετικός κίνδυνος κατάγματος απεδείχθη αυξημένος από 1,2 έως και 4,4 φορές για κάθε ελάττωση της οστικής πυκνότητας κατά μία σταθερή απόκλιση (standard deviation, SD) σε σύγκριση με την μέση τιμή υγιών νεαρών γυναικών (T-score) για την αντίστοιχη θέση μέτρησης<sup>23,52-54</sup>. Ειδικά για τον κίνδυνο κατάγματος ισχίου, αυτός είναι αυξημένος 2,6 φορές (CI 95% 2,0-3,5) για κάθε μία σταθερή απόκλιση πτώσεως του T-score του αυχένα του μηριαίου.

Ανάλυση με βάση τα στοιχεία της επιδημιολογικής μελέτης NORA<sup>55</sup>, αποκάλυψε ότι ο πληθυσμός των γυναικών με οστεοπενία εμφανίζει αθροιστικά περισσότερα κατάγματα από τον πληθυσμό των γυναικών με οστεοπόρωση (επειδή οι γυναίκες με οστεοπενία είναι αριθμητικά πολλαπλάσιες αυτών με οστεοπόρωση). Επειδή όμως το γεγονός των πολλών καταγμάτων στην «γκρίζα» ζώνη, κάτω από τον απόλυτο ουδό της θεραπευτικής αγωγής (T-score μεγαλύτερο του -2,5), παραμένει μια πραγματικότητα που είναι ανάγκη να ανατραπεί, προέκυψε επιτακτικός ο καθορισμός «Αλγόριθμου αξιολόγησης κινδύνου κατάγματος» (όρα σχετικό εδάφιο κατωτέρω).

### Πτώσεις

Η συχνότητα των πτώσεων είναι παράγων που προδιαθέτει σε κατάγματα. Αρκετές case-control μελέτες πληθυσμιακής βάσης<sup>56-58</sup> και προοπτικές cohort μελέτες<sup>59</sup>, δείχνουν ισχυρή συσχέτιση του αριθμού των πτώσεων, καθώς επίσης και των επί μέρους παραγόντων που σχετίζονται με τις πτώσεις με τον κίνδυνο κατάγματος του ισχίου. Οι παράγοντες κινδύνου δρουν αθροιστικά. Έτσι, η συχνότητα καταγμάτων ισχίου και καρπού μετά από πτώση είναι μεγαλύτερη μεταξύ των ασθενών με χαμηλή οστική μάζα<sup>60</sup>.

## **3.2 Αλγόριθμος αξιολόγησης κινδύνου κατάγματος (FRAX)**

Μετά την αναγνώριση ότι οι παράγοντες κινδύνου προκλήσεως κατάγματος σε άνδρες και γυναίκες είναι πολλοί, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ανέπτυξε έναν αλγόριθμο εντοπισμού ασθενών με υψηλό κίνδυνο κατάγματος. Η ανάπτυξη του αλγορίθμου δεν καταργεί τον διά της οστικής πυκνομετρίας γνωστό θεραπευτικό ουδό (T-score μικρότερο του -2,5), αλλά προσπαθεί να εντοπίσει άτομα με στατιστικώς αποδεδειγμένο υψηλό καταγματικό κίνδυνο μέσω στοιχείων του ιστορικού τους, ακόμη και άσχετα με την οστική τους πυκνότητα. Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες απέδειξαν υψηλό καταγματικό κίνδυνο σε άτομα με οστεοπενία, τα οποία θα στερούνταν αγωγής με μόνο το οστεοπυκνωμετρικό κριτήριο. Βεβαίως εδώ πρέπει

να τονισθεί ότι ενώ ο αλγόριθμος δίδει ποσοστό κινδύνου κατάγματος ισχίου ή αθροιστικά των τεσσάρων συνήθων οστεοπορωτικών καταγμάτων (άνω πέρατος βραχιονίου, κάτω πέρατος αντιβραχίου, σπονδύλου ή ισχίου) για χρονικό διάστημα 10 ετών, δεν ορίζει θεραπευτικό ουδό με βάση αυτή την επί τοις εκατό πιθανότητα, αφήνοντας τις κατά τόπους αρχές Δημόσιας Υγείας να το πράξουν. Για τις ΗΠΑ υπάρχει τεχνικοοικονομική μελέτη που, μετά από συγκεκριμένες παραδοχές, ορίζει τον θεραπευτικό ουδό στο 20% για τον αθροιστικό κίνδυνο των τεσσάρων καταγμάτων ή το 3% για τον κίνδυνο κατάγματος ισχίου, όρια που προς το παρόν χρησιμοποιούνται γενικά<sup>71</sup>. Πρόσφατη μελέτη για την Ελβετία ορίζει αυτόν τον ουδό σε αυτήν την χώρα στο 15% για τα τέσσερα κατάγματα<sup>65</sup>. Θεωρητικά κάθε άλλη χώρα οφείλει να εκπονήσει την αντίστοιχη μελέτη.

Στην χώρα μας μετά από σχετική μελέτη<sup>75</sup>, ο θεραπευτικός ουδός προσδιορίσθηκε ως εξής: Για άτομα κάτω των 75 ετών, 10% για τον κίνδυνο των τεσσάρων καταγμάτων και 2,5% για τον κίνδυνο κατάγματος ισχίου. Για άτομα άνω των 75 ετών, 15% και 5% αντίστοιχα.

Σε κάθε περίπτωση ο αλγόριθμος αποτελεί πολύ σημαντικό εργαλείο στην διάθεση του κλινικού ιατρού.

Η ανάπτυξη του αλγορίθμου βασίσθηκε σε μεγάλες επιδημιολογικές καταγραφές επιπτώσεως των τεσσάρων ειδών καταγμάτων που προαναφέρθηκαν. Διαπιστώθηκε ότι οι επιπτώσεις αυτών των καταγμάτων διαφέρουν πολύ από κράτος σε κράτος (ακόμη και μεταξύ φυλετικών ομάδων μέσα στο ίδιο κράτος, π.χ. ΗΠΑ)<sup>29-31,61-63</sup>. Μέχρι σήμερα (έκδοση 4.0) ο αλγόριθμος έχει εμπλουτισθεί με βάση νεότερες επιδημιολογικές καταγραφές, τόσο των «παλαιών» χωρών (από το 2008), όσο και με εισαγωγή νέων χωρών (όπως και η Ελλάδα, από τον Απρίλιο του 2012)<sup>6</sup> ανεβάζοντας το μέχρι σήμερα σύνολο των χωρών σε 63 και των αλγορίθμων σε περισσότερους λόγω της φυλετικής ποικιλίας του πληθυσμού σε μερικές από αυτές.

Αναγνωρισμένοι επιδημιολογικά παράγοντες κινδύνου (εκτός της εθνικότητας):

- Ηλικία
- Φύλο
- Χαμηλός (μικρότερος του 20) δείκτης μάζας σώματος (BMI)
- Προηγούμενο κάταγμα χαμηλής βίας, ιδίως ισχίου, καρπού ή ΣΣ (συμπεριλαμβανομένων και των ακτινολογικών καταγμάτων σπονδύλων)
- Ιστορικό κατάγματος ισχίου γονέως
- Αγωγή με κορτικοειδή (ισοδύναμο τουλάχιστον 5 mg πρεδνιζολόνης την ημέρα, επί 3 μήνες τουλάχιστον), οποτεδήποτε στο παρελθόν
- Ενεργό κάπνισμα
- Χρήση οινοπνεύματος (3 μονάδες οινοπνεύματος και άνω την ημέρα)
- Ρευματοειδής αρθρίτις
- Δευτεροπαθής οστεοπόρωση: Ανδρικός ή γυναικείος υπογοναδισμός χωρίς

αγωγή, (π.χ. πρώιμη εμμνόπαιυση, αμφοτερόπλευρη ωθηκεκτομή ή ορχεκτομή, ψυχογενής ανορεξία, χημειοθεραπεία μετά από καρκίνο μαστού, ανεπάρκεια υποφύσεως, αγωγή καταστολής ανδρογόνων σε άνδρες με καρκίνο προστάτη), φλεγμονώδεις παθήσεις του πεπτικού, όπως νόσος Crohn ή ελκώδης κολίτις. (Πρέπει εδώ να σημειωθεί ότι σε αυτές τις παθήσεις ο κίνδυνος εξαρτάται από την χρήση γλυκοκορτικοειδών, παρά ταύτα όμως παραμένει επιπλέον κίνδυνος σε κάποιο μέτρο και μετά την διόρθωση ως προς την χρήση τους). Παρατεταμένη ακινητοποίηση, (π.χ. κάκωση νωτιαίου μυελού, νόσος Parkinson, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, μυϊκή δυστροφία, αγκυλοποιητική σπονδυλίτις). Μεταμόσχευση οργάνων, σακχαρώδης διαβήτης I και II, παθήσεις θυρεοειδούς (π.χ. παραμελημένος υπερθυρεοειδισμός ή υπερθεραπευόμενος υποθυρεοειδισμός), χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια<sup>69</sup>.

Μετά την στατιστική επεξεργασία όλων αυτών των παραγόντων δημιουργήθηκε και υφίσταται στο διαδίκτυο ([http:// www.shef.ac.uk/ FRAX/](http://www.shef.ac.uk/FRAX/)), όπου αποκλειστικά είναι διαθέσιμος ο αλγόριθμος. Απαιτεί την επιλογή της εθνικότητας και την καταχώρηση της ηλικίας (λειτουργεί μόνον για ηλικίες από 40-90 ετών), του φύλου, του βάρους και του ύψους (υπολογίζει αυτομάτως τον BMI). Κατόπιν ζητάει απαντήσεις (ΝΑΙ ή ΟΧΙ) στα εξής ερωτήματα: Προηγούμενο κάταγμα; Ιστορικό κατάγματος ισχίου γονέως; Ενεργό κάπνισμα; Χρήση γλυκοκορτικοειδών; Ρευματοειδής αρθρίτις; Δευτεροπαθής οστεοπόρωση; Κατάχρηση οινόπνευματος;

Η απάντηση σε κάθε μία από τις ερωτήσεις αυτές πρέπει να βασίζεται στα στοιχεία του ανωτέρω πίνακα με την ανάλυση των παραγόντων κινδύνου.

Στο τέλος ο αλγόριθμος προβλέπει προαιρετικά την εισαγωγή της οστικής πυκνότητας του αυχένα του μηριαίου (σε g/cm<sup>2</sup> ή σε T-score για γυναίκα και μόνο σε g/cm<sup>2</sup> για άνδρα). Αν είναι διαθέσιμη και εισαχθεί η τιμή της BMD (ή του T-score), ο αλγόριθμος αυτομάτως θεωρεί ως «Όχι» την απάντηση στην ερώτηση για ύπαρξη ή μη δευτεροπαθούς οστεοπορώσεως, διότι η επιπλέον επιβάρυνση πιθανότητας οστεοπορωτικού κατάγματος σε αυτά τα άτομα, θεωρείται ότι εκφράζεται ακριβέστερα μέσω της οστικής πυκνομετρίας. Αμέσως μετά υπολογίζει τον BMI και δίνει δύο πιθανότητες επί τοις εκατό που έχει το άτομο αυτό να υποστεί κάταγμα τα επόμενα δέκα χρόνια: 1) μείζον οστεοπορωτικό (αθροιστική πιθανότητα για κάταγμα άνω πέρατος βραχιονίου ή κάτω πέρατος αντιβραχίου ή σπονδύλου ή ισχίου) και 2) μόνον ισχίου.

Προϋπόθεση εφαρμογής του αλγορίθμου είναι να μην έχει ήδη λάβει αγωγή το εξεταζόμενο άτομο, καθότι δεν είναι εργαλείο παρακολούθησης αγωγής, δεδομένου ότι τα επιδημιολογικά στοιχεία στα οποία βασίζεται αφορούν ουδέποτε θεραπευθέντα άτομα.

Παρόλα αυτά και επειδή υπάρχουν πλέον ασθενείς που βρίσκονται σε “drug holiday” (διακοπή αγωγής), συνήθως μετά από μία περίοδο μερικών ετών

λήψης αντιοστεοκλαστικών, μπορεί κανείς να χρησιμοποιήσει το Frax κατά την παρακολούθησή τους, παρά το ότι η βιβλιογραφία δεν το οριοθετεί με σαφήνεια. Αν υποθεθεί ότι βρίσκει κανείς σε αυτούς του ασθενείς χαμηλό Frax score, λ.χ. 2 έτη μετά την διακοπή αγωγής με διφωσφονικά, είναι λογικό να υποθέσει ότι ο πραγματικός κίνδυνος κατάγματος είναι ακόμη χαμηλότερος, λόγω της παραμονής των διφωσφονικών στα οστά του και της εξ αυτών προστασίας, κάτι που το Frax δεν λαμβάνει υπόψη. Αυτό όμως δεν ισχύει αν βρεθεί υψηλό Frax score. Σε αυτή την περίπτωση δεν είναι δυνατόν να υπολογισθεί το ποσοστό της θεωρητικής μείωσης του κινδύνου που προσφέρει το παραμένον διφωσφονικό, ώστε να υπολογισθεί ο πραγματικός κίνδυνος. Παρόμοιο σκεπτικό δεν ισχύει για προηγούμενη χρήση άλλων αντικαταβολικών, δεδομένου ότι δεν παραμένουν στον σκελετό και η προστασία που προσφέρουν διαρκεί μόνον για το χρονικό διάστημα που λαμβάνονται. Σε αυτές τις περιπτώσεις ευρισκόμενα υψηλά Frax scores πρέπει να λαμβάνονται ως πραγματικά.

Υπάρχουν περιπτώσεις ασθενών για τους οποίους είναι διαθέσιμη μέτρηση οστικής πυκνότητας ΟΜΣΣ και ισχίου. «Αυξήστε (ή μειώστε) αντίστοιχα την δεκαετή πιθανότητα μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος κατά 10% για κάθε ακεραία (στρογγυλοποιημένη) σταθερή απόκλιση διαφοράς μεταξύ T-score ΟΜΣΣ και αυχένος μηριαίου»<sup>68</sup>. Παράδειγμα: Έστω ασθενής με T-score αυχένος μηριαίου -1,7 και FRAX 18%. Αν έχει T-score ΟΜΣΣ -3,5 η διαφορά των T-scores (3,5-1,7) είναι 1,8 (στρογγυλοποιούμενο στο 2). Αυτό σημαίνει ότι ο κίνδυνος αυτού του ασθενούς πρέπει να προσαυξηθεί κατά 20% (10% X 2), δηλαδή 18%+3,6%=21,6%.

Οι δόσεις των κορτικοειδών διαφοροποιούν τον δεκαετή κίνδυνο μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος<sup>67</sup>. Αφού υπολογίσουμε τον δεκαετή κίνδυνο για μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα και εφόσον πρόκειται για άτομο που απαντά «ναι» για χρήση κορτικοστεροειδών (αδιαφορώντας προς στιγμή για τον ουδό των 5 mg πρεδνολόνης/ημ.), διαφοροποιούμε το τελικό FRAX score ως εξής:

1. Για δόση έως 2,5 mg πρεδνιζολόνης/ημ. το FRAX score μειώνεται κατά 20%.
2. Για δόση 2,5 έως 7,5 mg το FRAX score παραμένει ως έχει.
3. Για δόση μεγαλύτερη των 7,5 mg το FRAX score αυξάνεται κατά 15%.

Ο αλγόριθμος δεν περιλαμβάνει την δυνατότητα ενσωμάτωσης στοιχείων από βιοχημικούς δείκτες οστικής εναλλαγής, παρόλο που η αύξησή τους έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση οστεοπορωτικών καταγμάτων. Οι αιτίες είναι πολλές και μεταξύ αυτών η έλλειψη παγκοσμίως αποδεκτών φυσιολογικών διακυμάνσεων στις τιμές τους, η έλλειψη ακρίβειας και επαναληψιμότητας στις μετρήσεις τους, όπως και -κυρίως- η μη διαθεσιμότητα αυτών των εξετάσεων για πολλά εκατομμύρια ασθενών παγκοσμίως. Επίσης δεν περιλαμβάνει ερωτηματολόγιο σχετικό με πτώσεις, επειδή δεν υπάρχει τυποποιημένο και αξιολογημένο ως προς την βαρύτητά του για τον κίνδυνο καταγμάτων τέτοιου είδους ερωτηματολόγιο και επειδή τα χρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά σκευάσματα για την οστεοπόρωση δεν έχουν επίπτωση στην συχνότητα των πτώσεων.

Ωστόσο υπάρχει αλγόριθμος που λαμβάνει υπόψη του το ιστορικό των πτώσεων των τελευταίων 12 μηνών (GARVAN). Ο αλγόριθμος αυτός ενσωματώνει πολύ λιγότερους παράγοντες κινδύνου σε σχέση με το FRAX: ηλικία, φύλο, BMD αυχένα μηριαίου, βάρος και ιστορικό προηγούμενων καταγμάτων μετά την ηλικία των 50 ετών. Η προγνωστική ικανότητα (η οποία μάλιστα αφορά τα 5 και 10 έτη στο μέλλον) ελέγχεται από μελέτες περίπου η ίδια με το FRAX ή σε μερικές περιπτώσεις και καλύτερη<sup>64</sup>. Εν κατακλείδι όμως, όπως φαίνεται μέχρι σήμερα, η διεθνής βιβλιογραφία «εμπλουτίζει» και «ανανεώνει» το FRAX πολύ περισσότερο από κάθε άλλον αλγόριθμο, καθιστώντας τον έτσι προεξάρχοντα για την χρήση από τον κλινικό ιατρό.

### 3.3 Οδηγίες διάγνωσης και θεραπειάς της οστεοπόρωσης - 2017

Από τον Ιούλιο του 2017 διατυπώθηκαν, προτάθηκαν και εγκρίθηκαν από την ολομέλεια του ΚΕ.Σ.Υ. οι «Οδηγίες διάγνωσης και θεραπειάς της οστεοπόρωσης - 2017», που αποτελούν βιβλιογραφική επικαιροποίηση των αντίστοιχων οδηγιών του 2011 του Ε.Ο.Φ.<sup>76</sup>. Αυτές οι οδηγίες προβλέπουν σαφώς ότι πρέπει να υποβάλλονται οι ασθενείς σε μέτρηση οστικής πυκνότητας ανάλογα με την ηλικία τους, εάν υφίσταται ένας έστω από τους παράγοντες κινδύνου που φαίνονται στον **Πίνακα 3**.

Ο ελάχιστος αναγκαίος εργαστηριακός έλεγχος για διερεύνηση του οστεοπορωτικού ασθενούς παρουσιάζεται στον **Πίνακα 4**.

Σε ειδικές περιπτώσεις ασθενών με πολύπλοκη διαφοροδιαγνωστική προβλέπονται επί πλέον εξετάσεις (**Πίνακας 5**).

Οι οδηγίες διατυπώνουν με σαφήνεια τις εξής έξη περιπτώσεις που αποτελούν ένδειξη αγωγής, οποιαδήποτε από αυτές αν ισχύει:

- Σπονδυλικό κάταγμα χαμηλής βίας
- Κάταγμα ισχίου χαμηλής βίας
- Περισσότερα από ένα έτερα κατάγματα χαμηλής βίας (π.χ. κάταγμα κερκίδας)
- Μέτρηση οστικής πυκνότητας ισχίου (ολικό ισχίο ή αυχένα μηριαίου) ή/και Ο.Μ.Σ.Σ. με T score  $\leq -2,5$
- Μέτρηση οστικής πυκνότητας με T score μεταξύ  $-1,0$  και  $-2,5$  (οστεοπενία) αλλά με 10-ετή καταγματικό κίνδυνο (FRAX)  $\geq 10\%$  για μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα ή/και  $\geq 2,5\%$  για κάταγμα ισχίου, για άτομα ηλικίας 50-75 ετών.
- Μέτρηση οστικής πυκνότητας με T score μεταξύ  $-1,0$  και  $-2,5$  (οστεοπενία) αλλά με 10-ετή καταγματικό κίνδυνο (FRAX)  $\geq 15\%$  για μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα ή/και  $\geq 5\%$  για κάταγμα ισχίου, για άτομα ηλικίας άνω των 75 ετών.

### Πίνακας 3.

ΗΛΙΚΙΑ <50 ΕΤΩΝ
○ Κατάγματα χαμηλής βίας
○ Υπογοναδισμός
○ Πρώιμη εμμηνόπαυση (<45 ετών)
○ Σύνδρομο δυσαπορρόφησης
○ Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός
○ Φαρμακευτική αγωγή σχετιζόμενη με απώλεια οστικής μάζας ή/και κίνδυνο κατάγματος (π.χ. στεροειδή, αναστολείς αρωματάσης, κ.λπ.)
○ Έτερα παθολογικά νοσήματα σχετιζόμενα με απώλεια οστικής μάζας ή/και κίνδυνο κατάγματος (π.χ. Ρευματοειδής Αρθρίτιδα, Σύνδρομο Cushing, Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 ή 2, σοβαρή ΧΑΠ, HIV λοίμωξη, κ.ά.).
ΗΛΙΚΙΑ 50-64 ΕΤΩΝ
○ Κάταγμα χαμηλής βίας μετά την ηλικία των 40 ετών
○ Κάταγμα ισχίου γονέα
○ Σπονδυλικό κάταγμα ή/και οστεοπενική απεικόνιση οστών σε ακτινογραφίες
○ Χαμηλό βάρος (BMI <20 kg/m <sup>2</sup> ) ή/και απώλεια βάρους >10% από το βάρος του ασθενή στην ηλικία των 25 ετών
○ Κατανάλωση οινοπνεύματος (≥25-30 γρ. ημερησίως) ή/και κάπνισμα
○ Έτεροι παράγοντες και νόσοι (όπως στην ηλικιακή ομάδα <50 ετών)
ΗΛΙΚΙΑ ≥65 ΕΤΩΝ
○ Όλοι οι άνδρες και γυναίκες

### Πίνακας 4.

1. Ασβέστιο ορού (διορθωμένο ως προς αλβουμίνη ορού)
2. Φωσφόρος του ορού
3. Γενική αίματος
4. ΤΚΕ
5. Κρεατινίνη ορού
6. Αλκαλική φωσφατάση ορού (ALP)
7. Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH)
8. 25 (OH) βιταμίνη D ορού
9. Ασβέστιο ούρων του 24-ώρου

### Πίνακας 5.

Παραθορμόνη ορού (PTH)
Τεστοστερόνη ορού (άνδρες)
Ανοσοηλεκτροφόρηση ορού-ούρων
Κορτιζόλη ούρων 24-ώρου
Τρυπτάση ορού
Anti-tissue Transglutaminase (tTG) αντισώματα
... και οποιαδήποτε άλλη εξέταση κρίνεται επιπροσθέτως απαραίτητη κατά τη διερεύνηση.



### Συμπεράσματα

- Η παρουσία πολλαπλών σπονδυλικών καταγμάτων αυξάνει πολύ τον κίνδυνο εμφάνισης νέων σπονδυλικών καταγμάτων.
- Η παρουσία οποιουδήποτε οστεοπορωτικού κατάγματος αυξάνει τον κίνδυνο μελλοντικού κατάγματος, ανεξάρτητα από την οστική πυκνότητα.
- Ο συνδυασμός πληροφοριών οστικής πυκνομετρίας, ιστορικού καταγμάτων, ανθρωπομετρικών στοιχείων και συγκεκριμένων παραγόντων κινδύνου προβλέπει με σημαντική ακρίβεια τον κίνδυνο καταγμάτων χαμηλής βίας.

### Συστάσεις

- Άμεση αξιολόγηση και έναρξη αγωγής σε ασθενείς με πολλαπλές σπονδυλικές παραμορφώσεις, που σχετίζονται με απώλεια ύψους και κύφωση (Α).
- Άμεση αξιολόγηση και έναρξη αγωγής σε άτομα με κλινικά κατάγματα (ισχίου ή σπονδύλου ή περισσότερα του ενός άλλα) (Α).
- Άμεση κλινική διερεύνηση και έναρξη αγωγής με το οστεοπυκνωμετρικό κριτήριο της οστεοπορώσεως (T-score μικρότερο του -2,5) (Α).
- Εφαρμογή του αλγορίθμου FRAX σε όλα τα άτομα με οστεοπενία (μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες ή άνδρες 40-90 ετών) (Α).

## 3.4 Μέθοδος απορροφησιομετρίας διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων Χ/DXA

Η μέθοδος της απορροφησιομετρίας διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων Χ/DXA, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας/WHO, ανήκει μαζί με την ογκομετρική ποσοτική υπολογιστική τομογραφία/nQCT στις πρωτεύουσες μεθόδους μέτρησης της οστικής πυκνότητας. Αντίστοιχα στις δευτερεύουσες μεθόδους περιλαμβάνονται η μέθοδος της περιφερικής DXA/pDXA, η μέθοδος της περιφερικής ποσοτικής υπολογιστικής τομογραφίας/pQCT και η μέθοδος της ποσοτικής υπερηχοτομογραφίας/QUS<sup>77</sup>.

Η DXA αποτελεί την μέθοδο εκλογής, τόσο λόγω της ευρείας διαθεσιμότητάς της, της χαμηλής έκθεσης στην ακτινοβολία, της ταχύτητας σάρωσης, όσο και της ιδιαίτερα υψηλής ακρίβειας αλλά και επαναληψιμότητάς της. Η μέθοδος έχοντας να επιδείξει τις εκτενέστερες επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες, αποτελεί το πεδίο συνεχών εξελίξεων και εφαρμογής νέων ερευνητικών πρωτοκόλλων, με αποτέλεσμα την συνεχώς βελτιούμενη εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος και αυτό προς όφελος των ασθενών.

Η μέθοδος εκτιμά την περιεκτικότητα του οστού σε μεταλλικά στοιχεία και επομένως



έμμεσα τον υπολογισμό της οστικής πυκνότητας, μιας και το πάχος του οστού δεν ελέγχεται ικανοποιητικά, ενώ το αποτέλεσμα δεν αντιστοιχεί στην ποσότητα των ανόργανων αλάτων ανά μονάδα όγκου, αλλά ανά μονάδα επιφάνειας. Ωστόσο, το λαμβανόμενο αποτέλεσμα ονομάζεται μέση τιμή οστικής πυκνότητας (BMD/bone mineral density), εκφράζεται σε  $g/cm^2$  και είναι ανάλογη της πραγματικής οστικής μάζας, εφόσον η σχέση κολλαγόνου προς υδροξυαπατίτη είναι σταθερή<sup>78</sup>. Η BMD είναι ένας μόνο από τους παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο κατάγματος. Επομένως όπως είναι κατανοητό η αξιολόγηση αποκλειστικά και μόνο της BMD, χωρίς την συνεκτίμηση έτερων παραγόντων κινδύνου, δεν μπορεί να διακρίνει τα άτομα που κινδυνεύουν να υποστούν ένα οστεοπορωτικό κάταγμα.

Οι εθνικές κλινικές ενδείξεις της μεθόδου περιλαμβάνουν τον έλεγχο: 1) ατόμων ηλικίας μικρότερης των 50 ετών με ιστορικό: κατάγματος χαμηλής βίας, υπογοναδισμού, πρώιμης εμμηνοπαύσης (σε ηλικία μικρότερη των 45 ετών), συνδρόμου δυσσπορρόφησης, πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, λήψης φαρμακευτικής αγωγής που σχετίζεται με απώλεια οστικής μάζας ή/και κίνδυνο κατάγματος (στεροειδή, αναστολείς αρωματάσης κ.λπ.), καθώς και ιστορικού παθολογικών νοσημάτων που σχετίζονται με απώλεια οστικής μάζας ή/και κίνδυνο κατάγματος (ρευματοειδής αρθρίτις, σύνδρομο Cushing, βαριά ΧΑΠ, σακχαρώδης διαβήτης τύπου I κ.λπ.), 2) ατόμων ηλικίας 50 έως 64 ετών με ιστορικό: κατάγματος χαμηλής βίας μετά την ηλικία των 40 ετών, κατάγματος ισχίου γονέα, σπονδυλικού κατάγματος ή/και οστεοπενικής απεικόνισης των οστών σε απλή ακτινογραφία, χαμηλού βάρους (χαμηλότερο των 60 χγρ.) ή/και απώλεια βάρους μεγαλύτερη του 10% από το βάρος του στην ηλικία των 25 ετών, κατανάλωσης αλκοόλ (περισσότερο ή ίσο με 25-30 γρ./ημέρα) ή/και καπνίσματος, καθώς και ιστορικό έτερων παραγόντων ή νόσων (όπως στην κατηγορία ατόμων ηλικίας μικρότερης των 50 ετών), 3) ατόμων ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών όπου οφείλουν να υποβάλλονται σε μέτρηση οστικής πυκνότητας με την μέθοδο DXA: όλες οι γυναίκες και οι άνδρες<sup>79</sup>.

Επισημαίνεται ότι ασθενείς με οστεοπορωτικά κατάγματα έχουν συνήθως χαμηλότερη τιμή οστικής πυκνότητας στην περιοχή του κατάγματος (σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα της ίδιας ηλικίας). Όπως είναι φυσικό η μέθοδος DXA δεν χρησιμοποιείται για την διάγνωση του κατάγματος, αλλά για την εκτίμηση του κινδύνου μελλοντικού κατάγματος και επειδή εκτιμά την ποσότητα και όχι την ποιότητα του οστίτη ιστού, η πρόβλεψη μελλοντικού κατάγματος γίνεται με σημαντικό ποσοστό λάθους. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας/WHO, η BMD εκτιμάται με βάση το T-score, δηλαδή τις σταθερές αποκλίσεις/SD από τις οποίες διαφέρει η BMD του εξεταζομένου ασθενούς από τη BMD υγιών νεαρών ατόμων αναφοράς.

Η ακρίβεια της μεθόδου ανέρχεται σε 0,5 έως 2%, όπου ως ακρίβεια ορίζεται η απόκλιση της μετρούμενης τιμής της BMD από την αντίστοιχη πραγματική τιμή της. Η ακρίβεια στη πρόγνωση είναι μεγαλύτερη όταν μετράται η περιοχή ενδιαφέροντος. Η επαναληψιμότητα της μεθόδου ανέρχεται σε 1%, όπου ως

επαναληψιμότητα ορίζεται η διακύμανση περί τη μέση τιμή επανειλημμένων μετρήσεων BMD του ίδιου δείγματος. Η in vivo ακρίβεια και επαναληψιμότητα εξαρτώνται τόσο από την εμπειρία του εξεταστή, την σωστή τοποθέτηση και επανατοποθέτηση του ασθενούς, όσο και από την σωστή αξιολόγηση, ανάλυση και διάγνωση της εξέτασης. Από πρακτικής πλευράς τόσο η καλή ακρίβεια, όσο και η σωστή επαναληψιμότητα είναι απαραίτητες στον κλινικό ιατρό, αν και απαιτείται περισσότερο καλή επαναληψιμότητα, επειδή μόνο υπό αυτή την προϋπόθεση είναι εφικτή η διαχρονική παρακολούθηση της θεραπείας ενός οστεοπορωτικού ασθενούς. Όλες οι κλινικές μελέτες ελέγχου θεραπείας βασίζονται κύρια στα αποτελέσματα σωστών επαναληπτικών μετρήσεων οστικής πυκνότητας<sup>78</sup>.

Στην μέτρηση στην ΟΜΣΣ ( $O_1-O_4$ ) χρησιμοποιούνται και οι τέσσερις σπόνδυλοι για ανάλυση, ενώ αποκλείονται από την μέτρηση όσοι σπόνδυλοι φέρουν εντοπισμένη αλλοίωση, τεχνικό σφάλμα/artifact ή διαφορά T-score μεγαλύτερη της 1.0 SD από γειτονικό «κανονικό» σπόνδυλο. Χρησιμοποιούνται τρεις σπόνδυλοι αν δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν τέσσερις (ή αν μετρώνται από συγκεκριμένους κατασκευαστικούς οίκους μόνο τρεις), και δύο σπόνδυλοι εάν δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν τρεις, ποτέ όμως μόνο ένας σπόνδυλος. Εάν υφίσταται μόνο ένας «κανονικός» σπόνδυλος, η μέτρηση πρέπει να επαναληφθεί σε άλλη ανατομική θέση. Η χρήση της Lateral ΟΜΣΣ DXA περιορίζεται μόνο στην παρακολούθηση και όχι στην διάγνωση, μιας και λόγω της επικάλυψης σε πλάγια θέση από τα λαγόνια οστά και τις κατώτερες πλευρές, μετράται τελικά μόνο ένα σπονδυλικό σώμα, συνήθως του  $O_3$ . Η ακρίβεια και η επαναληψιμότητα της πλάγιας λήψης είναι πτωχές<sup>80</sup>. Εάν σε εξέταση DXA βρεθεί μείωση ύψους σπονδυλικού σώματος θα πρέπει να προχωρήσουμε σε έλεγχο με απλή ακτινογραφία profil (ΘΜΣΣ+ΟΜΣΣ) ή εξέταση μορφομετρίας/VFA (Vertebral Fracture Assessment), αν αυτή παρέχεται, για τον έλεγχο σπονδυλικών παραμορφώσεων (επισημαίνεται ότι απώλεια 20% ή 4,0 κιλ. σε πρόσθιο, μέσο ή οπίσθιο ύψος σπονδυλικού σώματος είναι ενδεικτικό κατάγματος).

Στην μέτρηση στην περιοχή του Αυχένα μηριαίου οστού εκτιμάται η BMD στον αυχένα μηριαίου και η ολική μέτρηση και αξιολογείται η χαμηλότερη τιμή. Δυνατή η μέτρηση σε αμφότερα τα ισχία (αν και άγνωστος παραμένει μέχρι σήμερα ο ρόλος του mean T-score σε αμφότερα τα ισχία), με τις τιμές της mean BMD να χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση, με την ολική μέτρηση να υπερέχει. Επισημαίνεται ότι το τρίγωνο του Ward δεν εκτιμάται και δεν αναγράφεται στην διάγνωση, μιας και δεν ανήκει στα αναγνωρισμένα κριτήρια από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας/WHO<sup>80</sup>. Η Δομική ανάλυση του ισχίου/Hip structural analysis/HSA και οι παράμετροί της (CSA σε  $mm^2$ /εγκάρσια επιφάνεια διατομής αυχένα, CSMI σε  $mm^2$ /ροπή αδρανείας εγκάρσιας επιφάνειας διατομής αυχένα, εξωτερική διάμετρος/OD, Buckling ratio/λόγος θραύσης, Strength index/δείκτης οστικής αντοχής, αναλογία λυγισμού/BR, αυχενοδιαφυσιαία γωνία θ, γωνία α) μπορεί να μην χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση του κινδύνου κατάγματος του ισχίου, για την απόφαση για έναρξη θεραπευτικής αγωγής και για την παρακολούθηση

των ασθενών, αλλά παρέχουν ενδείξεις που αφορούν την δυσπλασία του ισχίου και την μηροκοτυλιαία πρόσκρουση. Η παράμετρος της εκτίμησης του Μήκους Άξονα Συμμετρίας/Hip Axis Length/HAL συνδέεται με τον κίνδυνο κατάγματος του ισχίου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες<sup>81,82</sup>.

Η μέτρηση στο περιφερικό άκρο του αντιβραχίου/περιφερική DXA/pDXA ανήκει στις δευτερεύουσες μεθόδους μέτρησης οστικής πυκνότητας. Η μέτρηση πραγματοποιείται στο 33% κερκίδας, μη επικρατούντος άκρου και έχει ως απόλυτες ενδείξεις την αδυναμία μέτρησης στον αυχένα του μηριαίου οστού και στην ΟΜΣΣ, τον υπερπαραθυρεοειδισμό και την περίπτωση υπέρβαρων ασθενών. Η συγκεκριμένη περιοχική μέτρηση είναι χρήσιμη στην εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος, αλλά δεν συνίσταται για παρακολούθηση, λόγω χαμηλής επαναληψιμότητας<sup>80</sup>.

Από την εκτίμηση της BMD/bone mineral density και της BMC/bone mineral content ο ασθενής κατατάσσεται σε φυσιολογικό, οστεοπενικό ή οστεοπορωτικό. Ως σημεία αναφοράς για την κατάταξη χρησιμοποιούνται το T-score (ορίζεται ως η μέση τιμή οστικής πυκνότητας στην υπό εξέταση περιοχή, σε υγιές νεαρό άτομο 20 έως 29 ετών, του ίδιου φύλου, φυλής και λοιπών χαρακτηριστικών με αυτά του εξεταζομένου) και το Z-score (ορίζεται ως η μέση τιμή οστικής πυκνότητας στην υπό εξέταση περιοχή, σε υγιές άτομο του ίδιου φύλου, φυλής, ηλικίας και λοιπών χαρακτηριστικών με αυτά του εξεταζομένου). Ως βάσεις δεδομένων αναφοράς χρησιμοποιούνται: α) βάση δεδομένων αναφοράς ομοιογενούς Καυκάσιου πληθυσμού (χωρίς φυλετική προσαρμογή) φυσιολογικών γυναικών, για έλεγχο τον έλεγχο γυναικών ανεξαρτήτως εθνικότητας, β) βάση δεδομένων αναφοράς ομοιογενούς Καυκάσιου πληθυσμού (χωρίς φυλετική προσαρμογή) φυσιολογικών γυναικών, για έλεγχο ανδρών ανεξαρτήτως εθνικότητας, 3) βάση δεδομένων NHANES III (γυναίκες λευκής φυλής ηλικίας 20-29 ετών) για τον έλεγχο του T-score στον αυχένα του μηριαίου και στο ολικό ισχίο, 4) βάση δεδομένων αναφοράς T-score ανά κατασκευαστική μονάδα για την ΟΜΣΣ και 5) βάση δεδομένων αναφοράς, δηλαδή ειδικός πληθυσμός με στοιχεία ανάλογα της εθνικότητας του ασθενούς χρησιμοποιούνται μόνο για την εκτίμηση του Z-score<sup>80</sup>.

Οι υποβαλλόμενοι σε μέτρηση ασθενείς θα πρέπει να χωρίζονται σε δύο μεγάλες ομάδες:

- 1. Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, άνδρες ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών.** Κατατάσσονται σε: Φυσιολογικούς με τιμές T-score έως -1 σταθερή απόκλιση/SD κάτω από αυτή των νεαρών ατόμων αναφοράς, Οστεοπενικούς με τιμές T-score από -1 έως -2,5 σταθερές αποκλίσεις/SD κάτω από αυτή των νεαρών ατόμων αναφοράς, Οστεοπορωτικούς με τιμές T-score μικρότερες των -2,5 σταθερών αποκλίσεων κάτω από αυτή των νεαρών ατόμων αναφοράς, Εγκατεστημένη οστεοπόρωση με τιμές T-score μικρότερες των -2,5 σταθερών αποκλίσεων κάτω από αυτή των νεαρών ατόμων αναφοράς και συνύπαρξη ενός ή περισσότερων οστεοπορωτικών καταγμάτων<sup>83</sup>.

Αν και ο όρος «οστεοπενία» διατηρείται, εντούτοις από συγκεκριμένους οργανισμούς προτιμάται ο όρος «χαμηλή οστική μάζα» ή «χαμηλή οστική πυκνότητα». Η «οστεοπενία» δεν σχετίζεται απαραίτητα με υψηλό κίνδυνο κατάγματος. Σε κάθε ασθενή ελέγχεται τόσο η ΟΜΣΣ, όσο και το μη επικρατούν ισχίο και εκτιμάται η χαμηλότερη τιμή. Στον επανέλεγχο συγκρίνονται πάντα τιμές BMD και ποτέ T-score, ενώ δεν αξιολογούνται μεταβολές της BMD μικρότερες του 5%. Επισημαίνεται ότι όταν οι εξεταζόμενοι ασθενείς ξεπερνούν το 80 έτος της ηλικίας τους θεωρείται ορθότερο να εκτιμάται αντί του T-score το Z-score<sup>84</sup>.

**2.** Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή σε άνδρες ηλικίας μικρότερης των 50 ετών. Στους συγκεκριμένους ασθενείς δεν εκτιμάται το T-score αλλά Z-score. Το αποτέλεσμα των μετρήσεων θεωρείται «μέσα στο αναμενόμενο για την ηλικία» αν ο εξεταζόμενος έχει τιμές Z-score μεγαλύτερες του -2 και «κατώτερο του αναμενόμενου για την ηλικία» αν έχει τιμές Z-score μικρότερες του -2. Σε κάθε ασθενή ελέγχεται τόσο η ΟΜΣΣ, όσο και το μη επικρατούν ισχίο και εκτιμάται η χαμηλότερη τιμή. Στον επανέλεγχο συγκρίνονται πάντα τιμές BMD και ποτέ Z-score, ενώ και εδώ δεν αξιολογούνται μεταβολές της BMD μικρότερες του 5%<sup>80</sup>.

Στους γενικούς περιορισμούς της μεθόδου DXA περιλαμβάνονται τα ακόλουθα: 1) η εκτίμηση της BMD μεταβάλλεται σημαντικά με την μεταβολή του μεγέθους του οστού, επειδή αναλογεί σε δισδιάστατη προβολή του οστού, με τις αποκλίσεις της τρίτης διάστασης να αγνοούνται (σημαντική αιτία συστηματικών σφαλμάτων, ειδικά στις περιπτώσεις που συγκρίνονται άτομα με διαφορετικό σωματότυπο), 2) δεν παρέχει πληροφορίες που αφορούν την γεωμετρική κατανομή και σύνθεση του φλοιώδους και σπογγώδους οστού, 3) οι μετρήσεις επηρεάζονται από την σύνθεση των μαλακών ιστών που περιβάλλουν το οστό (ειδικά σε ασθενικές μεγάλης ηλικίας γυναίκες μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικό σφάλμα, το οποίο φθάνει έως το 20%)<sup>85</sup>.

Δυστυχώς σημαντικός αριθμός γυναικών δεν έχει καλή συμμόρφωση στην αγωγή εάν δεν γίνονται συχνές επαναληπτικές μετρήσεις οστικής πυκνότητας. Διαδοχικές μετρήσεις BMD χρησιμεύουν: α) στον καθορισμό έναρξης θεραπευτικής αγωγής, σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν θεραπεία, ενώ σημαντική απώλεια BMD αποτελεί ένδειξη έναρξης θεραπευτικής αγωγής, β) στον έλεγχο της ανταπόκρισης στη θεραπευτική αγωγή (αύξηση ή σταθεροποίηση BMD) και γ) στην αξιολόγηση ατόμων μη ανταποκρινόμενων στη θεραπευτική αγωγή, με την απώλεια της BMD να αποτελεί ένδειξη επαναξιολόγησης της θεραπευτικής αγωγής και διερεύνησης περιπτώσεων δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης<sup>80</sup>.

Αντίστοιχα επανέλεγχος της BMD εκτελείται όταν η αναμενόμενη αλλαγή των τιμών της BMD είναι μεγαλύτερη ή ίση της ελάχιστης σημαντικής μεταβολής (LSC). Το μεσοδιάστημα μεταξύ των επανελέγχων της BMD θα πρέπει να εξατομικεύεται (ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς), συνήθως είναι ένα έτος μετά την έναρξη ή την αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής, ενώ είναι δυνατόν να

επιμκυνθούν όταν το θεραπευτικό αποτέλεσμα έχει επιτευχθεί. Νοσολογικές περιπτώσεις που συνοδεύονται από ταχεία οστική απώλεια, π.χ. θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, απαιτούν συχνότερους επανελέγχους<sup>80</sup>.

Μέσω των μονάδων DXA έχουμε επιπρόσθετα την δυνατότητα να αξιολογήσουμε τις σπονδυλικές παραμορφώσεις και τα σπονδυλικά κατάγματα. Η μέθοδος ονομάζεται VFA/Vertebral Fracture Assessment και χρησιμοποιεί την οπτική ημιποσοτική τεχνική κατά H.Genant και τη μορφομετρία σπονδύλων<sup>86</sup>. Οι σπόνδυλοι κατατάσσονται σε φυσιολογικούς (βαθμός 0), σε ήπια παραμορφωμένους (βαθμός 1: μείωση 20-25% του ύψους του πρόσθιου, μέσου ή οπίσθιου σπονδυλικού σώματος), σε μέσης παραμόρφωσης (βαθμός 2: μείωση 25-40% του ύψους του πρόσθιου, μέσου ή οπίσθιου σπονδυλικού σώματος) και σοβαρής παραμόρφωσης (βαθμός 3: μείωση περισσότερο από 40% του ύψους του πρόσθιου, μέσου ή οπίσθιου σπονδυλικού σώματος). Ο βαθμός 0,5 αντιστοιχεί σε οριακή παραμόρφωση, που δεν μπορεί να ενταχθεί στον βαθμό 1. Οι εθνικές ενδείξεις της μεθόδου VFA περιλαμβάνουν: 1) έλεγχο μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με οστεοπενία (σύμφωνα με τα BMD κριτήρια) και έναν από τους ακόλουθους παράγοντες: ηλικία μεγαλύτερη των 70 ετών, ιστορικό απώλειας ύψους μεγαλύτερη των τεσσάρων εκατοστών, προοπτική απώλεια ύψους μεγαλύτερη των δύο εκατοστών, αναφερόμενο από τον ασθενή μη διαγνωσμένο σπονδυλικό κάταγμα ή δύο ή περισσότερους παράγοντες: ηλικία 60 έως 69 ετών, αναφερόμενο από τον ασθενή μη σπονδυλικό κάταγμα, ιστορικό απώλειας ύψους δύο έως τεσσάρων εκατοστών, χρόνιες συστηματικές νόσοι που συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο σπονδυλικού κατάγματος (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτις, νόσος Crohn, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια), 2) έλεγχος ανδρών με οστεοπενία (σύμφωνα με τα BMD κριτήρια) και έναν από τους ακόλουθους παράγοντες: ηλικία μεγαλύτερη των 80 ετών, ιστορικό απώλειας ύψους μεγαλύτερη των έξι εκατοστών, προοπτική απώλεια ύψους μεγαλύτερη των τριών εκατοστών, αναφερόμενο από τον ασθενή μη διαγνωσμένο σπονδυλικό κάταγμα ή δύο ή περισσότερους παράγοντες: ηλικία 70 έως 79 ετών, αναφερόμενο από τον ασθενή μη σπονδυλικό κάταγμα, ιστορικό απώλειας ύψους τριών έως έξι εκατοστών, θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού ή ορχεκτομή, χρόνιες συστηματικές νόσοι που συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο σπονδυλικού κατάγματος (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτις, νόσος Crohn, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια), 3) γυναίκες ή άνδρες με χρόνια λήψη γλυκοκορτικοειδών (περισσότερα από 5 mg prednisone την ημέρα, για διάστημα μεγαλύτερο ή ίσο των τριών μηνών), 4) μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή άνδρες με οστεοπόρωση (σύμφωνα με τα BMD κριτήρια) και με διαγνωσμένα ένα ή περισσότερα σπονδυλικά κατάγματα<sup>80,87,88</sup>.

Διεθνείς ενδείξεις της μεθόδου VFA περιλαμβάνουν: τιμές T-score <1,0 και ένας από τους ακόλουθους παράγοντες: α) γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης ή ίσης των 70 ετών και άνδρες ηλικίας μεγαλύτερης ή ίσης των 80 ετών, β) ιστορικό απώλειας ύψους μεγαλύτερο των 4,0 εκατ., γ) αναφερόμενο από τον ασθενή (μη

διεγνωσμένο) σπονδυλικό κάταγμα, δ) λήψη γλυκοκορτικοειδών (περισσότερα ή τουλάχιστον 5mg prednisone (ή ισοδυνάμου) την ημέρα, για διάστημα μεγαλύτερο ή ίσο των τριών μηνών)<sup>80</sup>.

Ενδείξεις της μεθόδου VFA για περαιτέρω απεικονιστικό έλεγχο, βασίζονται στην συνολική κλινική εικόνα του ασθενούς συμπεριλαμβανομένων και των αποτελεσμάτων της VFA και περιλαμβάνουν: 1) περισσότερες ή ίσες με 2 παραμορφώσεις 1<sup>ου</sup> βαθμού (χωρίς παραμορφώσεις 2<sup>ου</sup>-3<sup>ου</sup> βαθμού), 2) σπονδυλικές αλλοιώσεις που δεν αποδίδονται σε καλοήγη αίτια, 3) σπονδυλικές αλλοιώσεις σε ασθενείς με ήδη γνωστή κακοήθεια, 4) δυσχερής απεικόνιση σπονδύλων μεταξύ  $\Theta_7$ - $O_4$ , 5) διφορούμενα κατάγματα, 6) σκληρυντικές ή λυτικές περιοχές ή ευρήματα αποδιδόμενα σε μη οστεοπορωτικά αίτια<sup>89</sup>.

Η παράμετρος Trabecular Bone Score/TBS μετράται στην ίδια περιοχή ενδιαφέροντος με την areal BMD της ΟΜΣΣ, μέσω ειδικού λογισμικού και λαμβάνεται από τοπόγραμμα ΟΜΣΣ DXA τελευταίων γενεών μονάδων GE Lunar ή Hologic εκτιμώντας τα αντίστοιχα εικονοστοιχεία/ρίξελς. Τα αποτελέσματα αφορούν είτε το σύνολο της ΟΜΣΣ ή του κάθε σπονδύλου ξεχωριστά ( $O_1$ - $O_4$ ). Η παράμετρος TBS ακολουθεί τους ίδιους περιορισμούς όπως η μέτρηση της areal BMD ΟΜΣΣ και συσχετίζεται με σπονδυλικά κατάγματα, κατάγματα ισχίου και μείζονα οστεοπορωτικά κατάγματα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών. Αφ' εαυτού δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για σύσταση θεραπείας στην κλινική πράξη, ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με το εργαλείο FRAX (FRAX-probability) και areal BMD για την πιθανότητα κατάγματος σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας. Η παράμετρος TBS δεν είναι χρήσιμη για την παρακολούθηση της θεραπείας με διφωσφονικά σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, ενώ φαίνεται ότι συνδέεται με σημαντικό κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΣΔ τύπου II<sup>90</sup>.

Η Σύσταση Μάζας Σώματος/Body Composition, μέσω ολόσωμης DXA (συμπεριλαμβανομένης της κεφαλής) ενδείκνυται για ασθενείς με HIV που λαμβάνουν αντιρετροϊκούς παράγοντες, παχύσαρκους ασθενείς που υποβάλλονται σε βαριατρική χειρουργική θεραπεία και σε ασθενείς με σαρκωπενία. Οι παράμετροι της Σύσταση Μάζας Σώματος εκτιμούν τον δείκτη μάζας σώματος/BMI, την ολική μάζα/total mass, την ολική μυϊκή μάζα/total lean mass, την ολική μάζα λίπους/total fat mass και την επί τοις % αναλογία της σύστασης μάζας λίπους, χρησιμοποιώντας συγκεκριμένες βάσεις αναφοράς. Επιπρόσθετα παρέχουν παραμέτρους όπως το σπλαχνικό λίπος/visceral adipose tissue/VAT, τον δείκτη σκελετικής μυϊκής μάζας άκρων/appendicular lean mass index/ALMI, την κατανομή ανδροειδούς-γυναικοειδούς τύπου/A/G ratio, την κατανομή της λιπώδους μάζας του κορμού προς την λιπώδη μάζα των άκρων, τον δείκτη μυϊκής μάζας/total lean mass/LMI και τον δείκτη μάζας λίπους/total fat mass/FMI. Η



εγκυμοσύνη αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για μέτρηση σύστασης μάζας σώματος, ενώ στους περιορισμούς της τεχνικής περιλαμβάνονται: α) υπέρβαροι ασθενείς, πρόσφατη λήψη per os σκιαγραφικής ουσίας, τεχνικά σφάλματα και β) χρήση ραδιοφαρμάκων που μπορεί να επηρεάσουν τα αποτελέσματα της μεθόδου<sup>91,92</sup>.

Μια βασική γνώματευση της μεθόδου DXA, θα πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα ελάχιστα στοιχεία αναφοράς: 1) δημογραφικά στοιχεία (ημερομηνία εξέτασης, όνομα, αύξοντα αριθμό, ηλικία και φύλο ασθενούς), παραπέμποντα ιατρό, ενδείξεις εξέτασης, κατασκευαστής/μοντέλο μονάδας DXA, έκδοση λογισμικού, βάση αναφοράς, 2) περιορισμοί εξέτασης (περιοχής ενδιαφέροντος, αναφορά περιοχής εξαίρεσης ή μη), τιμή BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) σε κάθε ανατομική περιοχή μέτρησης (ΟΜΣΣ+μη επικρατούν ισχίο), δεξιό ή αριστερό ισχίο, 3) T-score και/ή Z-score (αναλόγως του πληθυσμού), 4) διάγνωση είτε βάση του T-score (κριτήρια WHO), ή βάση του Z-score, 5) παράγοντες κινδύνου (όπως αναφέρονται στις κλινικές ενδείξεις) συμπεριλαμβανομένων πληροφοριών σχετικά με πρόσφατο, μη τραυματικό κατάγμα, 6) αναφορά κινδύνου κατάγματος, σε καθορισμένο πληθυσμό αναφοράς (π.χ. νεαρούς ενήλικες ή προσαρμογή με την ηλικία του εξεταζομένου), 7) σε ιδιαίτερα χαμηλές τιμές BMD, απαραίτητη η αναφορά για έλεγχο δευτεροπαθών αιτιών οστεοπόρωσης και 8) σύσταση για αναγκαιότητα και χρονικό διάστημα επανελέγχου<sup>80</sup>. Επιπρόσθετα η γνώματευση επανελέγχου της μεθόδου DXA, θα πρέπει να περιλαμβάνει: α) δήλωση αναφορικά με τον προηγούμενο έλεγχο και την περιοχή ενδιαφέροντος που χρησιμοποιήθηκε για σύγκριση, β) δήλωση σχετικά με την LSC της μονάδας μέτρησης και τη στατιστική σημαντικότητα της σύγκρισης, γ) αναφορά στατιστικά σημαντικής αλλαγής, αν υπάρχει, μεταξύ τρέχουσας και προηγούμενης εξέτασης σε  $\text{g}/\text{cm}^2$  και ποσοστιαία σύγκριση και δ) σύσταση για αναγκαιότητα και χρονικό διάστημα επανελέγχου<sup>80</sup>.

Σε ότι αφορά τους παιδιατρικούς πληθυσμούς, πρέπει να χρησιμοποιείται απαραίτητως παιδιατρικό ή βρεφικό πρόγραμμα (αναλόγως της ηλικίας) και εκτιμάται το Z-score ΟΜΣΣ ή ολόσωμης μέτρησης εξαιρουμένης της κεφαλής. Η μέτρηση με την μέθοδο DXA θα πρέπει να αποτελεί μέρος μιας συνολικής αξιολόγησης της σκελετικής υγείας σε παιδιά και εφήβους με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος. Το αποτέλεσμα των μετρήσεων θεωρείται «μέσα στο αναμενόμενο για την ηλικία» αν το παιδί έχει τιμές Z-score μεγαλύτερες του -2 και «κατώτερο του αναμενόμενου για την ηλικία» αν έχει τιμές Z-score μικρότερες του -2. Οι εθνικές κλινικές ενδείξεις της μεθόδου για τον έλεγχο παιδιατρικών πληθυσμών περιλαμβάνουν: 1) συστηματική χρήση γλυκορτικοειδών για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των δύο μηνών, 2) χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις, 3) υπογοναδισμός, 4) παρατεταμένη ακινητοποίηση, 5) ατελής οστεογένεση, 6) ιδιοπαθής νεανική οστεοπόρωση, 7) επανειλημμένα κατάγματα χαμηλής ενέργειας και 8) ακτινολογική εικόνα οστεοπενίας. Επισημαίνεται ότι η DXA δεν ενδείκνυται για παιδιά σε περιπτώσεις απλού σκελετικού άλγους, χρόνιων νοσημάτων και μετατραυματικών καταγμάτων χωρίς συνύπαρξη των ανωτέρω παραγόντων<sup>88</sup>.

Τόσο σε παιδιά, όσο και σε εφήβους, η αναγνώριση ενός ή περισσότερων συμπτωστικών σπονδυλικών καταγμάτων είναι ενδεικτική οστεοπόρωσης, σε περίπτωση απουσίας τοπικής νόσου ή τραύματος υψηλής ενέργειας. Σε αυτά τα παιδιά και τους εφήβους, η μέτρηση της BMD συμβάλλει στην αξιολόγηση της σκελετικής υγείας. Σε περίπτωση απουσίας συμπτωστικών σπονδυλικών καταγμάτων, η διάγνωση της οστεοπόρωσης τίθεται από την παρουσία ιστορικού κλινικά σημαντικού κατάγματος και τιμές BMD Z-score μικρότερο ή ίσο του -2. Το ιστορικό κλινικά σημαντικού κατάγματος περιλαμβάνει 1 ή περισσότερα από τα ακόλουθα: α) 2 ή περισσότερα κατάγματα μακρών οστών από την ηλικία των 10 ετών, β) 3 ή περισσότερα κατάγματα μακρών οστών σε οποιαδήποτε ηλικία μέχρι την ηλικία των 19 ετών. Τέλος επισημαίνεται ότι BMD Z-score μεγαλύτερο του -2 δεν αποκλείει τη πιθανότητα σκελετικής ευθραυστότητας και αυξημένο κίνδυνο κατάγματος<sup>93</sup>.

Επισημαίνεται ότι σε παιδιά και εφήβους με πρωτοπαθή οστική νόσο (ΑΟ, νεανική ιδιοπαθή οστεοπόρωση), ή σε κίνδυνο για μια δευτερεύουσα οστική νόσο (ΣΔ τύπου Ι, θαλασαιμία, λευχαιμία, ινώδης δυσπλασία, φλεγμονώδης νόσος εντέρου κ.λπ.) μέτρηση areal DXA πρέπει να εκτελείται όταν ο ασθενής μπορεί να ωφεληθεί από παρεμβάσεις για την μείωση της αυξημένου κινδύνου ενός κλινικά σημαντικού κατάγματος, και οι τιμές της DXA να επηρεάσουν τα αποτελέσματα, ενώ μέτρηση areal DXA αποφεύγεται, εφόσον δεν εξασφαλίζεται ασφαλής και κατάλληλη τοποθέτηση του παιδιού. Εφόσον ενδείκνυται επανέλεγχος DXA, το ελάχιστο μεσοδιάστημα μεταξύ των μετρήσεως θα πρέπει να είναι 6 έως 12 μήνες<sup>93</sup>.

Τόσο σε παιδιά, όσο και σε εφήβους, είναι απαραίτητη η αναγραφή στη γνωμάτευση της βάση δεδομένων αναφοράς (ανάλογα αν αξιολογούν το βάρος, το ύψος, την ηλικία, την σκελετική ωρίμανση, την σταδιοποίηση Tanner, το φύλο, την εθνικότητα, ανθρωπομετρικούς παραμέτρους, παραμέτρους εξαρτώμενους από τον τρόπο ζωής)<sup>94</sup>.

Βασική γνωμάτευση της παιδιατρικής DXA θα πρέπει να περιλαμβάνει: α) τύπος/μοντέλο μονάδας DXA, έκδοση λογισμικού, βάση δεδομένων αναφοράς, υπεύθυνος ιατρός, επίσης το ονοματεπώνυμο, η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα, το βάρος και το ύψος του εξεταζόμενου, β) το ιστορικό προηγηθέντων καταγμάτων, ενδείξεις εξέτασης, σκελετική ηλικία (αν παρέχεται), έλεγχος ορθής θέσης τοποθέτησης ασθενούς και περιοχή ενδιαφέροντος εξέτασης. Επίσης αναφέρονται οι τιμές BMC, areal BMD και BMC, areal BMD Z-score. Θα πρέπει να αναγράφεται η προσαρμογή με την ανάπτυξη (κατά C. Mølgaard), εκτίμηση αποτελεσμάτων, συστάσεις για αναγκαιότητα και προαιρετικά σύσταση για επανέλεγχο<sup>95,96</sup>.

Γνωμάτευση επανελέγχου της παιδιατρικής DXA θα πρέπει να περιλαμβάνουν τις ίδιες πληροφορίες με την βασική γνωμάτευση και επιπλέον ενδείξεις επανελέγχου, σύγκριση εξετάσεων, μεταβολές στο ύψος και βάρος εξεταζόμενου. Πρέπει να αναφέρονται τιμές BMC, areal BMD Z-score προσαρμοσμένα κατ' ύψος ή άλλες προσαρμογές, ποσοστιαίες μεταβολές BMC/areal BMD, μεταβολές Z-score<sup>95,96</sup>.



### Συστάσεις

- Ο έλεγχος και η αξιολόγηση της οστικής πυκνότητας με τη μέθοδο DXA θα πρέπει να γίνεται ως ακολούθως:
  - 1)** Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών η κατάταξη γίνεται βάση του T-score όπως συνιστά ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας/WHO. Θεωρείται «φυσιολογικός» ο εξεταζόμενος με τιμές T-score έως -1 σταθερή απόκλιση/SD κάτω από αυτή των νεαρών ατόμων αναφοράς, «οστεοπενικός» ο εξεταζόμενος με τιμές T-score από -1 έως -2,5 σταθερές αποκλίσεις/SD κάτω από αυτή των νεαρών ατόμων αναφοράς, «οστεοπορωτικός» με τιμές T-score μικρότερες των -2,5 σταθερών αποκλίσεων κάτω από αυτή των νεαρών ατόμων αναφοράς και «εγκατεστημένη οστεοπόρωση» με τιμές T-score μικρότερες των -2,5 σταθερών αποκλίσεων κάτω από αυτή των νεαρών ατόμων αναφοράς και συνύπαρξη ενός ή περισσότερων οστεοπορωτικών καταγμάτων.
  - 2)** Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες ηλικίας μικρότερης των 50 ετών η κατάταξη γίνεται βάση του Z-score. Το αποτέλεσμα των μετρήσεων θεωρείται «μέσα στο αναμενόμενο για την ηλικία» αν ο εξεταζόμενος έχει τιμές Z-score μεγαλύτερες του -2 και «κατώτερο του αναμενόμενου για την ηλικία» αν έχει τιμές Z-score μικρότερες του -2.
  - 3)** Στα παιδιά και εφήβους χρησιμοποιείται αποκλειστικά παιδιατρικό ή βρεφικό πρόγραμμα (αναλόγως της ηλικίας) και η κατάταξη γίνεται βάση του Z-score. Το αποτέλεσμα των μετρήσεων θεωρείται «μέσα στο αναμενόμενο για την ηλικία» αν το παιδί έχει τιμές Z-score μεγαλύτερες του -2 και «κατώτερο του αναμενόμενου για την ηλικία» αν έχει τιμές Z-score μικρότερες του -2. Ενδείξεις για τον έλεγχο παιδιατρικών πληθυσμών περιλαμβάνουν την συστηματική χρήση γλυκοκορτικοειδών για περισσότερο από 2 μήνες, χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις, υπογοναδισμός, παρατεταμένη ακινητοποίηση, ΑΟ, ιδιοπαθής νεανική οστεοπόρωση, επανειλημμένα κατάγματα χαμηλής ενέργειας, ακτινολογική εικόνα οστεοπενίας (Βαθμός Α).
- Απαραίτητες μετρήσεις με την μέθοδο DXA σε δύο ανατομικές θέσεις (ΟΜΣΣ:  $O_1-O_4$  και στο μη επικρατούν ισχίο: αυχέννας, ολικό ισχίο, HAL) και αξιολογούνται οι χαμηλότερες τιμές (Βαθμός Α).
- Μέτρηση στο αντιβράχιο/pDXA σε ειδικές περιπτώσεις (σε περίπτωση αδυναμίας μέτρησης στον αυχένα του μριαίου οστού και στην ΟΜΣΣ, στον υπερπαραθυρεοειδισμό και στην περίπτωση υπέρβαρων ασθενών) (Βαθμός Α).
- Σε κάθε επανέλεγχο συγκρίνονται πάντα τιμές BMD και ποτέ T-score ή Z-score, ενώ δεν αξιολογούνται μεταβολές της BMD μικρότερες του 5% (Βαθμός Α).
- Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς ένδειξη έναρξης θεραπείας συνιστάται να προβαίνουν σε μέτρηση με DXA κάθε δύο έτη (Βαθμός Β).

- Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υπό αγωγή συνιστάται να προβαίνουν σε μέτρηση με DXA κάθε έτος, για λόγους συμμόρφωσης (Βαθμός Β).
- Πολύ χαμηλές τιμές οστικής πυκνότητας με την μέθοδο DXA θέτουν την υποψία δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης (Βαθμός Β).
- Ένδειξη μέτρησης οστικής πυκνότητας με την μέθοδο DXA έχουν άτομα οιασδήποτε ηλικίας, αμφότερων των φύλων, εφόσον κρίνεται ότι η μέτρηση αυτή θα συμβάλει στη λήψη θεραπευτικής απόφασης (Βαθμός Β).
- Οι ενδείξεις για VFA περιλαμβάνουν τιμές T-score <1,0 και ένας από τους ακόλουθους παράγοντες: α) γυναίκες  $\geq 70$  ετών και άνδρες  $\geq 80$  ετών, β) ιστορικό απώλειας ύψους >4,0 εκατ., γ) αναφερόμενο από τον ασθενή (μη διεγνωσμένο) σπονδυλικό κάταγμα, δ) λήψη γλυκοκορτικοειδών ( $\geq 5$  mgr predνιζόνης ή ισοδύναμου/ημέρα, για διάστημα  $\geq 3$  μηνών) (Βαθμός Β).
- TBS, σε συνδυασμό με το εργαλείο FRAX και τιμές BMD, χρησιμοποιείται για την πιθανότητα κατάγματος σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και ηλικιωμένους άνδρες (Βαθμός Β).
- Body Composition (συμπεριλαμβανομένης της κεφαλής), μέσω ολόσωμης DXA ενδείκνυται για ασθενείς με HIV που λαμβάνουν αντιρετροϊκούς παράγοντες, παχύσαρκους ασθενείς που υποβάλλονται σε βαριατρική χειρουργική θεραπεία και σε ασθενείς με σαρκοπενία (Βαθμός Β).

### 3.5 Μέθοδος Ποσοτικής Υπερηχοτομογραφίας/QUS

Στηρίζεται στην παραγωγή και ανίχνευση δέσμης υπερήχων, μέσω μετατροπών ενέργειας υψηλής διακριτικής ικανότητας (ηχβολέων/transducers) και οι μετρήσεις γίνονται κύρια στο οπίσθιο τμήμα της πτέρνας.

Η μέθοδος εκτιμά κατά προσέγγιση την μέση τιμή οστικής πυκνότητας/BMD, καθώς και έτερες συγκεκριμένες παραμέτρους, δηλαδή την εξασθένηση της δέσμης ηχητικών κυμάτων/Broad Ultrasound Attenuation/BUA και την ταχύτητα μετάδοσης του ήχου/Speed Of Sound/SOS, οι οποίες εκφράζονται σε dB/MHz και σε m/sec αντιστοίχως. Η BUA φαίνεται ότι εκτιμά κατά προσέγγιση τον κίνδυνο κατάγματος, ενώ αμφότερες (BUA και SOS) σχετίζονται άμεσα με την ποσότητα της οστικής μάζας/Bone Mineral Content/BMC και την BMD και έμμεσα με στοιχεία αρχιτεκτονικής και μηχανικών ιδιοτήτων των οστών (παράμετρος BUA), την ελαστικότητα και ακαμψία (παράμετρος SOS), παράγοντες που αντανακλούν την μηχανική αντοχή και την αστοχία υλικού<sup>97</sup>.

Πλην των προαναφερομένων καθιερωμένων παραμέτρων, αναλόγως του κατασκευαστικού οίκου, παρέχονται και έτερες επιπλέον παράμετροι: 1) δείκτης ακαμψίας/Stiffness Index/SI που σχετίζεται με τον κίνδυνο κατάγματος και έχει αποδειχτεί ότι είναι καλύτερος δείκτης της οστικής αντοχής απ' ότι η κάθε μια των

παραμέτρων BUA και SOS ανεξάρτητα και 2) ποσοτικός υπερηχοτομογραφικός δείκτης/ Quantitative Ultrasound Index/QUI<sup>98</sup> που εμφανίζει υψηλή συσχέτιση με την BMD.

Οι μετρήσεις πραγματοποιούνται στο μη επικρατούν άκρο όσον αφορά τις μονάδες που μετρούν το οπίσθιο τμήμα της πτέρνας, η BMD υπολογίζεται κατά προσέγγιση και γίνεται αναφορά στο T-score σε σύγκριση με υγιή πληθυσμό νεαρής ηλικίας<sup>97</sup>. Επισημαίνεται ότι το T-score της μεθόδου QUS και της μεθόδου DXA δεν είναι ούτε ισοδύναμα, αλλά ούτε και ευθέως συγκρίσιμα μεταξύ τους, και αυτό γιατί οι δύο μέθοδοι εμφανίζουν διαφορές στον ρυθμό οστικής απώλειας, στην πυκνότητα των οστών στις διάφορες ανατομικές περιοχές του σκελετού, διαφορές που αφορούν τις βάσεις δεδομένων νεαρών ατόμων αναφοράς και στην κορυφαία τιμή οστικής μάζας. Έτσι το Διεθνές Ινστιτούτο Οστεοπόρωσης/International Osteoporosis Foundation/IOF συστήνει ότι μόνο αν η τιμή του QUS T-score είναι μεγαλύτερη ή ίση του +1 μπορεί να θεωρηθεί ότι η οστική μάζα σε άλλες ανατομικές περιοχές του σκελετού είναι πιθανότατα φυσιολογική<sup>98</sup>.

Στην καθ' ημέρα κλινική πράξη η μέθοδος QUS εφαρμόζεται για τον έλεγχο της οστεοπόρωσης σε γυναίκες λευκής φυλής, ηλικίας άνω των 65 ετών και όχι για τη διάγνωση, ενώ δεν ενδείκνυται και για την παρακολούθηση ασθενών υπό αγωγή ή χωρίς αγωγή (σε σύγκριση πάντα με τη μέθοδο DXA<sup>99,100</sup>).

Μετρήσεις με την μέθοδο QUS στην περιοχή της πτέρνας παρουσιάζουν υψηλό βαθμό μεταβλητότητας ανάμεσα σε διαδοχικές μετρήσεις. Ακόμα και αν η μέτρηση του ίδιου ασθενούς επαναληφθεί μέσα σε χρονικό διάστημα λίγων ωρών, εντούτοις μπορεί να βρεθεί μεταβολή της τάξεως του 10 έως 20%<sup>98</sup>.

Το Διεθνές Ινστιτούτο Οστεοπόρωσης/IOF συνιστά σε μετρήσεις που γίνονται στο οπίσθιο τμήμα της πτέρνας, η μέθοδος να χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος και όχι για την διάγνωση και κατάταξη των ασθενών σε φυσιολογικούς, οστεοπενικούς ή οστεοπορωτικούς (όπως κατατάσσονται βασιζόμενοι στα αποτελέσματα του T-score της μεθόδου DXA), αλλά σε «χαμηλού» (QUS T-score μεγαλύτερο ή ίσο του 0), «μέσου» (QUS T-score μικρότερο του 0 και μεγαλύτερο του -1) και «υψηλού κινδύνου κατάγματος» (QUS T-score μικρότερο ή ίσο του -1)<sup>98</sup>.

Στα πλεονεκτήματα της μεθόδου περιλαμβάνονται το χαμηλό κόστος κτήσης των μονάδων με αποτέλεσμα η μέθοδος να εμφανίζει ικανοποιητική διαθεσιμότητα, την απουσία ιονίζουσας ακτινοβολίας, ο ιδιαίτερα μικρός χρόνος εξέτασης (η διάρκεια της δεν υπερβαίνει τα πέντε λεπτά) καθώς και ότι οι μονάδες είναι φορητές, χαμηλού βάρους, μικρού όγκου και παρέχουν άμεσα διαθέσιμη μέτρηση. Λόγω των χαρακτηριστικών των μηχανημάτων αυτά δεν απαιτούν συγκεκριμένους χώρους αποκλειστικής τοποθέτησης, σε περίπτωση δε ανάγκης μπορούν να μεταφερθούν εύκολα στον χώρο του ασθενούς ή και σε χώρους συνάθροισης ηλικιωμένων ατόμων (όπως π.χ. γηροκομεία), ενώ το χαμηλό κόστος κτήσης τα καθιστά ιδανικά για χρήση σε κέντρα πρωτοβάθμιας περίθαλψης (όπως π.χ. Κέντρα Υγείας απομακρυσμένων περιοχών). Στα μειονεκτήματα της μεθόδου περιλαμβάνονται η απουσία μεγάλης

ομάδας βάσεως δεδομένων νεαρών ατόμων αναφοράς, αλλά και οι μετρήσεις μεταξύ των υπερηχοτομογραφικών μονάδων των διαφόρων κατασκευαστικών οίκων οι οποίες δεν είναι άμεσα συγκρίσιμες μεταξύ τους. Στα μειονεκτήματα συγκαταλέγονται επίσης η ακαταλληλότητα της μεθόδου για την διάγνωση και τον έλεγχο της οστεοπόρωσης σε γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 65 ετών, ο σημαντικός αριθμός ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων, η μέχρι σήμερα αντένδειξη της μεθόδου για την παρακολούθηση της χορηγούμενης θεραπευτικής αγωγής, καθώς και η υποδεέστερη (των άλλων μεθόδων οστικής πυκνομετρίας) ακρίβεια και επαναληψιμότητα<sup>101,102</sup>.

Μια βασική γνώματευση της μεθόδου QUS, θα πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα ελάχιστα στοιχεία αναφοράς: 1) δημογραφικά στοιχεία (ημερομηνία εξέτασης, όνομα, αύξοντα αριθμό, ηλικία και φύλο ασθενούς), παραπέμποντα ιατρό, ενδείξεις εξέτασης, κατασκευαστής/μοντέλο μονάδας QUS, έκδοση λογισμικού, βάση αναφοράς, 2) τιμές QUS T-score, BMD, BMC, BUA, SOS (αποδεκτή η απλή αναφορά στους δείκτες SI και QUI), 3) διάγνωση βάσει του QUS T-score («χαμηλού», «μέσου», «υψηλού κινδύνου κατάγματος»), 4) περιοχή μέτρησης και ποιότητα εξέτασης, 5) παράγοντες κινδύνου (όπως αναφέρονται στις κλινικές ενδείξεις) συμπεριλαμβανομένων πληροφοριών σχετικά με πρόσφατο, μη τραυματικό κάταγμα, 6) γενική εκτίμηση ένδειξης δευτεροπαθών αιτιών οστεοπόρωσης, σε ιδιαίτερα χαμηλές τιμές BMD και 7) σύσταση για αναγκαιότητα και χρονικό διάστημα επανελέγχου<sup>80</sup>.

### Συστάσεις

- Η μέθοδος QUS χρησιμοποιείται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, λευκής φυλής, ηλικίας άνω των 65 ετών, στις οποίες οι παράμετροι QUS δίνουν ικανοποιητικά αποτελέσματα για την πρόβλεψη του κινδύνου κατάγματος στο ισχίο, σε σχέση με την μέθοδο DXA (Βαθμός Β).
- Διάγνωση τίθεται βάση του QUS T-score, κατάταξη των ασθενών σε «χαμηλού κινδύνου κατάγματος», «μέσου κινδύνου κατάγματος» και «υψηλού κινδύνου κατάγματος» (Βαθμός Β).
- Η μέθοδος QUS δεν συνιστάται για την διαχρονική παρακολούθηση ατόμων υπό αγωγή ή χωρίς αγωγή (Βαθμός Β).
- Για την μείωση των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων της μεθόδου QUS συστήνεται:
  - 1)** QUS T-score μεγαλύτερο ή ίσο του +1: επανέλεγχος μετά από 2 έτη.
  - 2)** QUS T-score μικρότερο ή ίσο του -1: έλεγχος με την μέθοδο DXA και αν αυτό δεν είναι εφικτό προτείνεται έναρξη θεραπευτικής αγωγής.
  - 3)** QUS T-score στην γκριζα ζώνη, δηλαδή μικρότερο του +1 και μεγαλύτερο του -1: α) με συνυπάρχοντες κλινικούς παράγοντες κινδύνου: έλεγχος με την μέθοδο DXA, β) εάν δεν συνυπάρχουν κλινικοί παράγοντες κινδύνου: έλεγχος με την μέθοδο DXA μετά από 1 έτος, γ) με ιστορικό κατάγματος σε όλα τα άτομα άνω των 40 ετών: έλεγχος με την μέθοδο DXA (Βαθμός Β).

### 3.6 Μέθοδος Ποσοτικής Υπολογιστικής Τομογραφίας/QCT

Πρόκειται για τροποποιημένη μέθοδο Υπολογιστικής Τομογραφίας, η οποία χρησιμοποιεί μονάδες Hounsfield/HU για τον υπολογισμό της ολικής οστικής μάζας. Η μέθοδος βασίζεται στην μεγαλύτερη απορρόφηση των ακτίνων-X από τα μεταλλικά στοιχεία του σκελετού. Η ανάλυση των εικόνων εκτός από την απλή ακτινολογική εκτίμηση, προχωρεί σε επιπλέον εκτίμηση ποσοτικών παραμέτρων μέσω ειδικών προγραμμάτων.

Οι μετρήσεις γίνονται στη σπονδυλική στήλη, στον αυχένα του μπριαίου οστού, στη κάτω γνάθο, στη κνήμη και στο αντιβράχιο (με παραμέτρους πολυτομικού/multidetector CT).

Η μέθοδος QCT έχει το πρόσθετο πλεονέκτημα της απομόνωσης του σπογγώδους οστού για ανάλυση (το οποίο είναι έξι έως οκτώ φορές πιο μεταβολικά ενεργό από το φλοιώδες), επιτρέπει την εκτίμηση της οστικής πυκνότητας ξεχωριστά στο σπογγώδες και στο φλοιώδες τμήμα των οστικών επιφανειών, μετρώντας την οστική πυκνότητα σε όγκο και εκφράζοντας το αποτέλεσμα σε  $\text{g}/\text{cm}^3$ .

Η μέθοδος διακρίνεται στην παλαιότερη δισδιάστατη (2D: ανάλυση περιοχής ενδιαφέροντος ανά pixel/ROI) και τα τελευταία χρόνια στην τρισδιάστατη (3D: ανάλυση περιοχής ενδιαφέροντος ανά voxel/VOI) ή ογκομετρική (vQCT).

Στην δισδιάστατη QCT λαμβάνονται εγκάρσιες τομές, πάχους 8 έως 10 mm στην μεσότητα τεσσάρων σπονδυλικών σωμάτων, από τον  $\Theta_{12}$  έως τον  $O_4$  (Pacman-shaped ROI). Η μέση τιμή οστικής πυκνότητας (σε μονάδες HU) των κυβικών εκατοστών του σπογγώδους οστού μετρώνται ξεχωριστά σε έναν έκαστο των σπονδύλων και εκφράζεται σε ισοδύναμο οστικής μάζας ( $\text{mg}/\text{cm}^3$ ) χρησιμοποιώντας πρότυπα βαθμονομημένο ομοίωμα (phantom). Η μέση τιμή οστικής πυκνότητας/BMD των σπονδύλων συγκρίνεται γραμμικά με καμπύλες υγιών ατόμων ίδιας ηλικίας, φύλου και λοιπών χαρακτηριστικών (Z-score) με αυτά του εξεταζομένου. Παρότι η χρήση του Z-score θεωρείται ως πλέον αξιόπιστος στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, για την διευκόλυνση των κλινικών ιατρών στην αξιολόγησή τους συνιστάται και η συσχέτιση των τιμών της BMD με το T-score (υγιή πληθυσμό νεαρής ηλικίας, ίδιου φύλου και λοιπών χαρακτηριστικών)<sup>103-105</sup>.

Η Ογκομετρική Ποσοτική Υπολογιστική Τομογραφία/vQCT εφαρμόζεται τόσο στην σπονδυλική στήλη όσο και στο μπριαίο οστό. Στην σπονδυλική στήλη πραγματοποιείται ελικοειδής ή πιο πρόσφατα πολυτομική σάρωση με πάχος τομής 1 mm, δύο σπονδύλων από τον  $\Theta_{12}$  έως τον  $O_3$  χρησιμοποιώντας πρότυπα βαθμονομημένο ομοίωμα (phantom). Ακολουθεί τρισδιάστατη ανασύνθεση του σπονδύλου σε εγκάρσιο, στεφανιαίο και οβελιαίο άξονα. Οριοθετείται από τον εξετάζοντα περιοχή έλλειψης, σε εγκάρσια τομή, στην μεσότητα του υπό εξέταση σπονδυλικού σώματος, η οποία στον οβελιαίο και στεφανιαίο άξονα φέρει ανώτερα και κατώτερα όρια/VOI, καλύπτοντας περίπου

το 70% του συνολικού όγκου του σπονδυλικού σώματος του περιβαλλόμενου μεταξύ των επιφυσιακών πλακών. Η μέτρηση της περιοχής όγκου (VOI) πραγματοποιείται στο μέσο του σπονδυλικού σώματος ή αλλαχού (segmentation). Η τμηματική ανάλυση ανέρχεται στα 0,5 mm (οριακά ικανοποιητική για πάχος φλοιού ~1,5 έως 2,0 mm). Απαραίτητη κρίνεται η αποφυγή αιμαγγειωμάτων ή σκληρυντικών αλλοιώσεων στην μέτρηση περιοχής όγκου (VOI).

Αξιολογείται η μέση τιμή οστικής πυκνότητας στο σπογγώδες (tBMD), στο μέσο του σπονδυλικού σώματος (mid vertebral trabecular VOI), στο φλοιώδες οστού (cBMD, vertebral body VOI), στο ολικό (integral/iBMD, osteo VOI)<sup>106-108</sup> στις επιφυσιακές πλάκες (osteο VOI, vertebral body VOI)<sup>109</sup> ενώ αξιολογούνται και επιπρόσθετες πληροφορίες που αφορούν το εμβαδόν (area), το ύψος και το πλάτος του σπονδυλικού σώματος<sup>110</sup>, τον ολικό όγκο (bone volume/iVOL)<sup>111</sup>, τον όγκο φλοιώδους οστού (cVOL), την μέση τιμή οστικής μάζας (BMC) και δείκτες οστικής αντοχής (BSI, Compstr)<sup>110</sup>.

Η μέθοδος διαθέτει μεγαλύτερη ακρίβεια μέτρησης καθώς προσδιορίζονται με σαφήνεια τα όρια των επιφυσιακών πλακών, γεγονός που έχει ιδιαίτερη σημασία για την οριοθέτηση του σπονδύλου κυρίως σε περίπτωση λόρδωσης ή σκολίωσης. Επίσης η ογκομετρική εκτίμηση συγκεκριμένων περιοχών έχει ως αποτέλεσμα την ικανοποιητική μελέτη της μηχανικής αντοχής.

Η χρήση του Z-score, όπως προαναφέρθηκε, θεωρείται πιο αξιόπιστη για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων συγκριτικά με την χρήση του T-score. Τιμή Z-score μεγαλύτερη του -2,0 θεωρείται παθολογική. Τα τελευταία χρόνια, περισσότερο από το Z-score, αξιολογούνται οι τιμές της mid trabecular BMD σε 2D ή 3D QCT τεχνική ως ακολούθως: 80-110 mg/cm<sup>3</sup> αξιολογούνται ως «χαμηλού κινδύνου κατάγματος», 50-80 mg/cm<sup>3</sup> ως «μέσου κινδύνου κατάγματος» και μικρότερες των 50 mg/cm<sup>3</sup> ως «υψηλού κινδύνου κατάγματος» (κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας/WHO)<sup>77</sup>. Σύμφωνα με τον International Society of Clinical Densitometry/ISCD σε 2D/3D QCT τεχνική τιμές mid trabecular BMD μικρότερες των 120 mg/cm<sup>3</sup> αντιστοιχούν σε «οστεοπενία» και μικρότερες των 80 mg/cm<sup>3</sup> σε «οστεοπόρωση»<sup>112</sup>. Εκ των δύο προαναφερομένων κατατάξεων φαίνεται ότι διεθνώς προτιμάται αυτή του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας/WHO.

Στο μηριαίο οστόν πραγματοποιείται ελικοειδής ή πιο πρόσφατα πολυτομική σάρωση με πάχος τομής 1-3 mm αρχόμενη 1-2 cm άνωθεν της κεφαλής του μηριαίου και περιλαμβάνει το σύνολο της κεφαλής του μηριαίου οστού, τον μείζονα τροχαντήρα, και το εγγύς τμήμα της διάφυσης του μηριαίου έως τουλάχιστον 1,5 cm κάτωθεν του ελάσσονος τροχαντήρα<sup>113</sup>. Μελετάται η μέση οστική πυκνότητα στο ολικό, φλοιώδες, και σπογγώδες αυχένος και τροχαντήρων καθώς και επιπρόσθετες πληροφορίες που αφορούν το εμβαδόν (cross sectional area) σε αυχένα και μείζονα τροχαντήρα, ο δείκτης HAL (Hip Axis Length) και η ροπή αδρανείας (cross sectional moment of inertia). Επίσης σε αρθροπλαστική μέσω

ειδικών προγραμμάτων γίνεται εκτίμηση BMD περιοχών πέριξ του εμφυτεύματος και της κοτύλης/ζώνες Gruen<sup>114</sup>.

Σπανιότερα και κύρια για ερευνητικά πρωτόκολλα πραγματοποιείται ελικοειδής ή πολυτομική σάρωση στο αντιβράχιο, σε μήκος 10 cm, αρχόμενη 0.5 cm περιφερικά της στυλοειδούς απόφυσης της κερκίδος (πάχος τομής 1 mm) και γίνεται χρήση ειδικού πρότυπα βαθμονομημένου ομοιώματος. Μετράται στην επίφυση (udQCT) η μέση οστική πυκνότητα στο ολικό (total BMD) και η επιφάνεια διατομής (total area), στην διάφυση (dQCT) και στη μετάφυση (midQCT), η μέση οστική πυκνότητα στο ολικό (total BMD) και η επιφάνεια διατομής (total area), η μέση οστική πυκνότητα στο φλοιώδες (cortical BMD), και το πάχος φλοιού (cortical thickness)<sup>115</sup>.

Τα τελευταία χρόνια η εφαρμογή της CTXA τεχνικής (QCT με «ασύγχρονη» βαθμονόμηση-Διπλοενεργειακή Δέσμη Ακτίνων Χ μέσω πολυτομικής Υπολογιστικής Τομογραφίας, με ή χωρίς ομοίωμα) χρησιμοποιεί τομές συμβατικής εξέτασης Υπολογιστικής Τομογραφίας (CT άνω-κάτω κοιλίας, CT κολονοσκόπηση κ.λπ.) και ξεχωριστές CT τομές του εξωτερικού βαθμονομημένου ομοιώματος (πρωτόκολλο εξέτασης CTXA ομοιώματος μέσω ειδικού λογισμικού)<sup>116</sup>. Το πρωτόκολλο εξέτασης Σπονδυλικής Στήλης περιλαμβάνει αρχικά πλάγιο τοπόγραμμα ΣΣ, με συνεχείς τομές, πάχος 10mm, οβελιαία ανασύνθεση 2,0 mm και χρήση ειδικού εσωτερικού λογισμικού. Οι περιοχές ενδιαφέροντος (ROI) καθορίζονται στο κέντρο των σπονδυλικών σωμάτων και λαμβάνονται τιμές aBMD (σε g/cm<sup>2</sup>, ισοδύναμα πυκνότητας υδατικού φωσφορικού καλίου)<sup>117</sup>. Το αντίστοιχο πρωτόκολλο εξέτασης Ισχίου περιλαμβάνει αρχικά τοπόγραμμα (από την λαγόνια ακρολοφία έως την μεσότητα του μηρού), 8-10 συνεχείς τομές, πάχος ανασύνθεσης 2,5-3,0 mm (από την παρυφή της κοτύλης έως 1 cm κάτωθεν του ελάσσονος τροχαντήρα) και χρήση ειδικού εσωτερικού λογισμικού. Οι περιοχές ενδιαφέροντος (ROI) είναι ανάλογες της μονάδας DXA Hologic για το ισχίο (ολικό, αυχένas, διατροχαντήρια περιοχή, τροχαντήρες) και λαμβάνονται τιμές aBMD (σε g/cm<sup>2</sup>, ισοδύναμα πυκνότητας υδατικού φωσφορικού καλίου). Χρησιμοποιείται το T-score βάσεως δεδομένων CTXA όπως στη μέθοδο DXA και η εφαρμογή περιλαμβάνεται στο εργαλείο FRAX<sup>116,118</sup>.

Επίσης πρόσφατα χρησιμοποιούνται οβελιαίες ανασυνθέσεις συμβατικών CT Σπονδυλικής Στήλης για την μελέτη οστεοπορωτικών καταγμάτων, χρησιμοποιώντας μορφομετρία με τη μέθοδο H. Genant και λαμβάνοντας τον δείκτη Σπονδυλικού Κατάγματος/Spinal Fracture Index/SFI<sup>119,120</sup>.

Η τεχνική χρήσης Μοντέλου Πεπερασμένων Στοιχείων/Finite Element Analysis/FEM QCT χρησιμοποιεί μαθηματικά μοντέλα μελέτης αντοχής των οστών και στηρίζεται σε ένα περίπλοκο σύστημα σημείων-κόμβων/nodes και σχηματίζουν ένα δίκτυο πλέγματος/mesh, όπου το πλέγμα εμπεριέχει τις δομικές ιδιότητες και τις ιδιότητες υλικού. Η τεχνική FEM QCT βασίζεται στην θεωρία Στροφικής Ενέργειας ή θεωρία von Mises-Henry-Huber και παρέχει την οστική αντοχή του μηριαίου οστού,



καθώς και άμεση συσχέτιση με τον καταγματικό κίνδυνο. Χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση του θεραπευτικού αποτελέσματος<sup>121,122</sup>. Η οστική αντοχή σπονδύλων που στηρίζεται σε δεδομένα FEM QCT μπορεί να προβλέψει τα σπονδυλικά κατάγματα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και τα αποτελέσματά της είναι συγκρίσιμα με τη DXA ΟΜΣΣ και ισχύει για πρόβλεψη σπονδυλικών καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε ηλικιωμένους άνδρες. Βέβαια η τεχνική δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για διάγνωση οστεοπόρωσης σύμφωνα με τα ισχύοντα WHO T-score κριτήρια. Η οστική αντοχή σπονδύλων-μηριαίου οστού που στηρίζεται σε δεδομένα FEM QCT συστήνεται για την έναρξη θεραπευτικής αγωγής σε συνδυασμό με κλινικούς παράγοντες κινδύνου κατάγματος, ενώ είναι και ιδιαίτερα χρήσιμη για την παρακολούθηση μεταβολών με την ηλικία και την χορήγηση θεραπείας<sup>119</sup>.

Η νQCT με τις επιμέρους τεχνικές της εκτιμά την ογκομετρική BMD, διαχωρίζοντας την οστική γεωμετρία και την οστική πυκνότητα ως ανεξάρτητους παράγοντες για τον κίνδυνο κατάγματος<sup>111</sup>, ενώ ταυτοχρόνως μας παρέχει επιπρόσθετες πληροφορίες που αφορούν τις εμβιομηχανικές ιδιότητες των οστών<sup>107,123</sup>. Η ογκομετρική μέτρηση παρέχει ακριβή στοιχεία σχετικά με το μέγεθος, τα όρια και το σχήμα των σπονδύλων σε σύγκριση με την απλή μέτρηση της BMD μεταξύ πληθυσμιακών ομάδων με διαφορετικό κίνδυνο κατάγματος ή φυλετικών ομάδων με διαφορετική οστική γεωμετρία<sup>111</sup>.

Το σπογγώδες και το φλοιώδες οστόν έχουν διαφορετικά επίπεδα συγκέντρωσης, εξαρτώμενα από την ηλικία, και ποικίλες αποκλίσεις στα διάφορα μέρη του σκελετού κατά την εμμηνόπαυση. Επειδή η ολική BMD (iBMD) και η BMD του σπογγώδους οστού (tBMD) επηρεάζονται διαφορετικά από την εκφυλιστική νόσο, η σχετική αξία της ολικής και της τμηματικής μέτρησης μπορεί να ποικίλει εξαρτωμένη από την ηλικία, το φύλο και την έκταση των εκφυλιστικών αλλοιώσεων σε κάθε ομάδα μελέτης<sup>111</sup>. Κατ' επέκταση σε οστεοπορωτικούς ασθενείς με χαμηλή επίπτωση εκφυλιστικής νόσου η ολική iBMD στην νQCT μέθοδο αντανακλά έμμεσα την οστική πυκνότητα του φλοιώδους οστού, μιας και η απώλεια του σπογγώδους οστού στην συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα είναι μειωμένη<sup>124,125</sup>. Τέλος μελέτες απέδειξαν ότι η μέτρηση της ολικής iBMD με νQCT μέθοδο ή την DXA εκτιμά καλύτερα τον κίνδυνο κατάγματος σε σχέση με την μέτρηση της tBMD του σπογγώδους οστού στην σπονδυλική στήλη ή στον αυχένα του μηριαίου με τις ίδιες μεθόδους<sup>126-130</sup>.

Κλινικές μελέτες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συμφωνούν στο ότι η μέτρηση της οστικής πυκνότητας με την μέθοδο νQCT έχει μεγαλύτερη ευαισθησία από την μέτρηση με την μέθοδο DXA στην διάκριση ατόμων με οστεοπορωτικά κατάγματα στην περιοχή της σπονδυλικής στήλης, πράγμα το οποίο έχει επιβεβαιωθεί και από μελέτες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση οφειλομένη σε λήψη γλυκορτικοειδών<sup>131</sup>.

Η μέθοδος χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση του θεραπευτικού αποτελέσματος συγκεκριμένων φαρμακευτικών ουσιών, που επιδρούν στις δομικές



ιδιότητες του οστού. Αυτό στηρίζεται στο γεγονός ότι η νQCT μέσω αλγόριθμων ανάλυσης της εικόνας υπολογίζει τον κίνδυνο κατάγματος, λαμβάνοντας υπ' όψη την οστική γεωμετρία και τις εμβιομηχανικές ιδιότητες των οστών<sup>111,131,132</sup>.

Η ακρίβεια της μεθόδου κυμαίνεται στο 5 έως 10%, ενώ η επαναληψιμότητα της δισδιάστατης μεθόδου (2D) στο 2 έως 3%, και της τρισδιάστατης (3D) στο 1%. Η έκθεση στην ιονίζουσα ακτινοβολία είναι σχετικά υψηλή και ισοδύναμη με 50 mSv.

Στα πλεονεκτήματα της μεθόδου περιλαμβάνονται η υψηλή ακρίβεια και ευαισθησία, η δυνατότητα για τρισδιάστατη απεικόνιση, η μέτρηση τόσο του σπογγώδους όσο και του φλοιώδους οστού, η ανάλυση της αρχιτεκτονικής των οστικών δοκίδων και η εφαρμογή σε εμβιομηχανικές μελέτες. Στα μειονεκτήματα της μεθόδου περιλαμβάνονται η σχετικά υψηλή δόση ακτινοβολίας, ο μακρύς χρόνος εξέτασης, η μη καλή επαναληψιμότητα της μεθόδου (η επαναληψιμότητα της μεθόδου έχει άμεση σχέση με την εμπειρία και την κατάρτιση του εξεταστή) και το σχετικά υψηλό κόστος.

Η μέθοδος δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την μελέτη παιδιών και εφήβων<sup>80</sup>.

Μια βασική γνώματευση της μεθόδου QCT, θα πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα ελάχιστα στοιχεία αναφοράς: 1) δημογραφικά στοιχεία (ημερομηνία εξέτασης, όνομα, αύξοντα αριθμό, ηλικία και φύλο ασθενούς), παραπέμποντα ιατρό, ενδείξεις εξέτασης, κατασκευαστής/μοντέλο μονάδας QCT, βάση αναφοράς, έκδοση λογισμικού, 2) παράμετροι εξέτασης (τομογραφική ακολουθία, ανασύνθεση, kV, mAs, πάχος τομής, μήτρα ανακατασκευής, ύψος τράπεζας, βήμα μετακίνησης τράπεζας), 3) τιμές QCT Z-score, BMD (iBMD, tBMD, cBMD), BMC (αποδεκτή η αναφορά στους δείκτες οστικής αντοχής BSI, Compstr), 4) διάγνωση βάση του mid trabecular BMD («χαμηλού κινδύνου κατάγματος», «μέσου κινδύνου κατάγματος», «υψηλού κινδύνου κατάγματος»), 5) περιοχή μέτρησης και ποιότητα εξέτασης, 6) παράγοντες κινδύνου (όπως αναφέρονται στις κλινικές ενδείξεις) συμπεριλαμβανομένων πληροφοριών σχετικά με πρόσφατο, μη τραυματικό κάταγμα, 7) γενική εκτίμηση ένδειξης δευτεροπαθών αιτιών οστεοπόρωσης, σε ιδιαίτερα χαμηλές τιμές BMD και 8) σύσταση για αναγκαιότητα και χρονικό διάστημα επανελέγχου<sup>80</sup>.

### Συμπεράσματα

- Η ευρεία χρήση της Ποσοτικής Υπολογιστικής Τομογραφίας για τον εντοπισμό ατόμων υψηλού κινδύνου κατάγματος περιορίζεται από την υψηλή δόση ακτινοβολίας.
- Η μέθοδος παρέχει επιπρόσθετες πληροφορίες που αφορούν τόσο την οστική γεωμετρία όσο και τις εμβιομηχανικές ιδιότητες των οστών.

## Συστάσεις

- Επιβεβαίωση της διάγνωσης της οστεοπόρωσης ή έλεγχος της σοβαρότητας της νόσου, στα πλαίσια του γενικού κλινικού ελέγχου (Βαθμός Β).
- Διάγνωση τίθεται βάση του mid trabecular BMD, κατάταξη των ασθενών σε «χαμηλού κινδύνου κατάγματος», «μέσου κινδύνου κατάγματος» και «υψηλού κινδύνου κατάγματος» (Βαθμός Β).
- Έλεγχος οστικής μάζας σε ασθενείς υπό θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή (Βαθμός Β).

## 3.7 Μέθοδος Περιφερικής Ποσοτικής Υπολογιστικής Τομογραφίας/pQCT

Πρόκειται για ένα μικρό, χαμηλού κόστους, τροχήλατο αξονικό τομογράφο (είτε μονής τομής για χρήση στο άπω τμήμα της κερκίδας-ωλένης και κνήμης, είτε πολυτομικό/hr-pQCT για αποκλειστική χρήση στο άπω τμήμα της κερκίδας-ωλένης) ο οποίος διαχωρίζει και μετρά ανεξάρτητα το σπογγώδες από το φλοιώδες οστόν, προσδιορίζοντας ταυτόχρονα και τις γεωμετρικές παραμέτρους του οστού χρησιμοποιώντας μονή τομή πάχους 2,5 mm<sup>133-135</sup>.

Οι μετρήσεις αφορούν την ογκομετρική ποσότητα της οστικής μάζας/BMC (ολικού, σπογγώδους και φλοιώδους οστού), την μέτρηση της μέσης τιμής οστικής πυκνότητας/BMD (ολικής, σπογγώδους, φλοιώδους, καθώς και υποφλοιώδους ζώνης) τα δε αποτελέσματα εκφράζονται σε mg/cm<sup>3</sup>. Επιπλέον παρέχει δείκτες σχετικού με το εμβαδόν του ολικού μετρούμενου οστού/total bone area σε mm<sup>2</sup> σπογγώδους-φλοιώδους οστού, πάχος φλοιώδους μοίρας/CTh, πάχος υποφλοιώδους μοίρας/SubTh, περίμετρο ενδοοστική/EndoC, περίμετρο περιοστική/PeriC, δείκτες που εκτιμούν την μηχανική αντοχή (BSI, SSI), την ροπή αδρανείας/minimum moment of inertia σε g/cm, τον δείκτη εκκεντρικότητας (eccentricity index Iy/Ix) και την προσαρμογή του οστού στο μυϊκό σύστημα<sup>136-140</sup>.

Οι μετρήσεις γίνονται στην περιοχή του άπω τμήματος της κερκίδας/ωλένης και στην κνήμη. Για την εξισορρόπηση/calibration της μονάδος χρησιμοποιείται βαθμονομημένο ομοίωμα υδροξυαπατίτη/HA το οποίο περιέχει και ισοδύναμο μαλακών ιστών. Η εξέταση απαιτεί χρόνο 200 sec συν επιπλέον χρόνο 10 sec για την ανασύνθεση της εικόνας. Η δόση ακτινοβολίας για την τομή των 2,5 mm είναι ισοδύναμη με 0,03 mSv. Η in vivo ακρίβεια της μεθόδου για την ολική BMD κερκίδας είναι 0,8 CV και για την BMD σπογγώδους οστού 1,6 CV<sup>141-145</sup>.

Το σύνθηες πρωτόκολλο εξέτασης στο άπω τμήμα της κερκίδας-ωλένης περιλαμβάνει αρχικά την λήψη στεφανιαίου τοπογράμματος στο επίπεδο της κερκιδοκαρπικής αρθρώσεως και λαμβάνεται τομή αναφοράς παράλληλα με την

αρθρική επιφάνεια του άπω τμήματος της κερκίδας. Στην συνέχεια λαμβάνονται εγκάρσιες τομές πάχους 2,5 mm στο 4% του συνολικού μήκους της κερκίδας (από την κερκιδοκαρπική άρθρωση έως το ωλέκρανο) για την μελέτη του σπογγώδους οστού, καθώς και στο 15 έως 65% (συνήθως στο 20%) του συνολικού μήκους της κερκίδας για την μελέτη του φλοιώδους οστού. Σε πολυτομικό/hr-pQCT η άπω τομή αφορά το 4 έως 10%, καθώς και τομή στη διάφυση στο 15 έως 65%, και έχει το πλεονέκτημα της μεγαλύτερης περιοχής όγκου ενδιαφέροντος/VOI, της καλύτερης ακρίβειας στον επανέλεγχο και την δυνατότητα επιλογής μικρότερου πάχους τομής<sup>146</sup>.

Το πρωτόκολλο εξέτασης στην κνήμη περιλαμβάνει την λήψη στεφανιαίου τοπογράμματος στο επίπεδο της ποδοκνημικής αρθρώσεως και στην συνέχεια τομή αναφοράς παράλληλα με την αρθρική επιφάνεια της κνήμης. Στην συνέχεια λαμβάνονται εγκάρσιες τομές πάχους 2,5 mm στο 4% του συνολικού μήκους της κνήμης για την μελέτη του σπογγώδους οστού, στο 14% και στο 38% του συνολικού μήκους της κνήμης για την μελέτη του φλοιώδους οστού. Τέλος λαμβάνεται τομή στο 66% του συνολικού μήκους της κνήμης για την μελέτη της αναλογίας μυϊκής επιφάνειας και επιφάνειας του οστού<sup>138</sup>.

Πλην της εκτίμησης των οστικών παραμέτρων, η μέτρηση pQCT κνήμης συσχετίζει την οστική επιφάνεια διατομής με την αντίστοιχη επιφάνεια των μυών. Υπό φυσιολογικές συνθήκες υπάρχει γραμμική συσχέτιση μεταξύ επιφάνειας οστού και μυών<sup>147</sup>.

Η τιμή της οστικής πυκνότητας του σπογγώδους οστού (trabecular bone density/tBMD) παρουσιάζει γραμμική απόκλιση σε σχέση με την ηλικία τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, σε αντίθεση με τις μεταβολές της τιμής της οστικής πυκνότητας στο φλοιώδες οστό (cortical bone density/cBMD)<sup>136</sup>.

Στους άνδρες η απόκλιση της τιμής της οστικής πυκνότητας του φλοιώδους οστού σε σχέση με την ηλικία είναι γραμμική, όχι όμως και του ολικού ποσού του φλοιώδους οστού, ενώ ταυτόχρονα με την πάροδο της ηλικίας παρατηρείται μία σημαντική αύξηση στο μέγεθος του οστού. Σαν συνέπεια των προηγούμενων, στους άνδρες, η ελάχιστη ροπή αδρανείας (minimum moment of inertia), παράγοντας που εκτιμά την μηχανική αντίσταση του οστού στην στρέψη, παραμένει σταθερή με την πάροδο της ηλικίας<sup>136</sup>.

Στις γυναίκες η απόκλιση της οστικής πυκνότητας και οστικής μάζας του φλοιώδους οστού είναι πιο απότομη σε σύγκριση με των ανδρών και ακολουθείται από μικρότερη αύξηση του μεγέθους του οστού. Αυτό έχει σαν συνέπεια μια προοδευτική ελάττωση της ελάχιστης ροπής αδρανείας<sup>136</sup>.

Οι γεωμετρικές ιδιότητες του οστού στο άπω τμήμα της κερκίδας έχουν υψηλή συσχέτιση με τον καταγματικό ουδό στην ίδια ανατομική θέση, αλλά και εξ' ίσου υψηλή συσχέτιση με τον καταγματικό ουδό στον αυχένα του μηριαίου οστού<sup>112</sup>. Εκτός από τον καταγματικό ουδό η μέθοδος εκτιμά και τις δυνάμεις στρέψης in vivo. Όπως

προαναφέρθηκε διαχωρίζει το σπογγώδες από το φλοιώδες οστόν και μπορεί να παρακολουθεί τις μεταβολικές αλλαγές των οστών με ακρίβεια και ταχύτητα. Τέλος παράμετροι οστικής ιστομορφομετρίας όπως η υποφλοιώδης περίμετρος, περισοτική περίμετρος, το ολικό εμβαδόν οστού και το εμβαδόν φλοιώδους οστού μπορούν να εκτιμηθούν εν ζωή. Οι παράμετροι για την ακριβέστερη πρόγνωση της ελάχιστης οστικής αντοχής στο κάταγμα περιλαμβάνουν την BMC στο άπω τμήμα της κερκίδας, την επιφάνεια διατομής του φλοιώδους οστού στη διάφυση και τον συνδυασμό της BMD με την ροπή αδρανείας<sup>112</sup>.

Τα δεδομένα τα σχετικά με τις φυσιολογικές τιμές αναφοράς είναι κατά το μάλλον ή ήττον περιορισμένα<sup>135,144,148</sup>.

Τα αποτελέσματα των φαρμακευτικών παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης φαίνεται ότι αντανακλώνται στις μεταβολές παραμέτρων της ρQCT<sup>145,149</sup>.

Μελέτες σε πληθυσμούς λευκής φυλής δείχνουν ότι η ευαισθησία της ρQCT κερκίδας να διακρίνει τους ασθενείς με οστεοπόρωση είναι παρόμοια ή μικρότερη της μεθόδου DXA<sup>112,138,144-146,147-150</sup>.

Στα πλεονεκτήματα της μεθόδου συμπεριλαμβάνονται η χαμηλή δόση ιονίζουσας ακτινοβολίας, η μέτρηση της οστικής πυκνότητας ανεξάρτητα στο σπογγώδες και στο φλοιώδες οστόν, καθώς και οι παρεχόμενες πληροφορίες για την οστική γεωμετρία. Στα μειονεκτήματα της μεθόδου συμπεριλαμβάνονται η μικρή διαθεσιμότητα στη χώρα μας, η αδυναμία μέτρησης στην περιοχή του αυχένα του μριαίου οστού και της σπονδυλικής στήλης, καθώς και τα περιορισμένα δεδομένα φυσιολογικών τιμών αναφοράς.

Η μέθοδος δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την μελέτη παιδιών και εφήβων<sup>80</sup>.

Μια βασική γνωμάτευση της μεθόδου ρQCT, θα πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα ελάχιστα στοιχεία αναφοράς: 1) δημογραφικά στοιχεία (ημερομηνία εξέτασης, όνομα, αύξοντα αριθμό, ηλικία και φύλο ασθενούς), παραπέμποντα ιατρό, ενδείξεις εξέτασης, κατασκευαστής/μοντέλο μονάδας ρQCT, βάση αναφοράς, έκδοση λογισμικού, 2) παράμετροι εξέτασης (μονής τομής ή πολυτομική μονάδα, τομογραφική ακολουθία, ανασύνθεση, πάχος τομής, μήτρα ανακατασκευής), 3) τιμές BMD (iBMD, tBMD, cBMD, υποφλοιώδους ζώνης), BMC (iBMC, tBMC, cBMC), SSI, ροπή αδρανείας (αποδεκτή η αναφορά στο δείκτη BSI, στο δείκτη εκκεντρικότητας, total bone area), 4) περιοχή μέτρησης και ποιότητα εξέτασης, 5) παράγοντες κινδύνου (όπως αναφέρονται στις κλινικές ενδείξεις) συμπεριλαμβανομένων πληροφοριών σχετικά με πρόσφατο, μη τραυματικό κάταγμα, 6) γενική εκτίμηση ένδειξης δευτεροπαθών αιτιών οστεοπόρωσης, σε ιδιαίτερα χαμηλές τιμές BMD και 7) σύσταση για αναγκαιότητα και χρονικό διάστημα επανελέγχου<sup>80</sup>.

### Συμπεράσματα

- Η ευαισθησία της μεθόδου pQCT να διακρίνει άτομα με οστεοπόρωση είναι παρόμοια της μεθόδου DXA.
- Η μέθοδος pQCT μπορεί να βρει εφαρμογή στην κλινική πράξη, παρέχοντας πληροφορίες σχετικές με τις γεωμετρικές ιδιότητες και την μηχανική αντοχή των οστών.

### 3.8 Μέθοδος Μαγνητικού Συντονισμού/MRI

Ο Μαγνητικός Συντονισμός/MRI δεν παρέχει άμεσες πληροφορίες για την πυκνότητα του οστού. Οι κυριότερες εφαρμογές του στην οστεοπόρωση στηρίζονται στις μεταβολές του σήματος του μυελού των οστών και στην μελέτη κύρια της αρχιτεκτονικής του σπογγώδους οστού και των οστεοδοκίδων<sup>151</sup>.

Ο Μαγνητικός Συντονισμός έχοντας το πλεονέκτημα της πολυεπίπεδης απεικόνισης αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την διαφορική διάγνωση οστεοπορωτικών και κακοήθους αιτιολογίας σπονδυλικών καταγμάτων (συχνά σε ηλικιωμένα άτομα), η οποία είναι σημαντική για την θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς. Ωστόσο η απλή ακτινογραφία παραμένει η μέθοδος «πρώτης γραμμής» για την ανάδειξη κυρίως των οστεοπορωτικών σπονδυλικών καταγμάτων, με ικανοποιητικά αποτελέσματα στις περισσότερες περιπτώσεις.

Στον Μαγνητικό Συντονισμό τα ακόλουθα χαρακτηριστικά είναι ενδεικτικά οστεοπορωτικών σπονδυλικών καταγμάτων:

- 1<sup>ο</sup>:** Το οστεοπορωτικό σπονδυλικό κάταγμα εντοπίζεται συχνότερα στην θωρακοσφυϊκή μοίρα λόγω των μεγαλύτερων φορτίσεων που αναπτύσσονται σε αυτή την περιοχή. Σπανιότερα οστεοπορωτικό κάταγμα εντοπίζεται στην αυχενική ή στην υψηλή θωρακική μοίρα (σε επίπεδο υψηλότερο του  $\Theta_4$  σπονδύλου), λόγω των χαμηλότερων μηχανικών φορτίσεων και τάσεων στις συγκεκριμένες ανατομικές θέσεις. Προσβάλλεται αποκλειστικά το σπονδυλικό σώμα και όχι τα οπίσθια στοιχεία (τόξα, αποφύσεις). Η συννηθέστερη παραμόρφωση είναι η πρόσθια σφηνοειδής (συνήθως λόγω της φυσιολογικής κύφωσης της θωρακικής μοίρας και της προστασίας από τα οπίσθια στοιχεία του σπονδυλικού σώματος/τόξα, αποφύσεις)<sup>152,153</sup>.
- 2<sup>ο</sup>:** Το οστεοπορωτικό σπονδυλικό κάταγμα απεικονίζεται σε έδαφος προηγούμενα φυσιολογικού οστού και μυελού. Βασικότερη ακολουθία η T1, η οποία είναι ακριβής στην διάκριση αλλοιώσεων, κατανοπή, εύκολα διαθέσιμη, με καλή επαναληψιμότητα, αναδεικνύει καλύτερα την περιοχή οιδήματος στον μυελό (σε αντίθεση με το ομοιογενές σήμα της T2 ακολουθίας), αναδεικνύει την γραμμή κατάγματος στο σπογγώδες ή φλοιώδες οστό, καθώς και τις

περιοχές σκλήρυνσης. Σε οστική αραιώση (οστεοπενία) στην T1 ακολουθία απεικονίζονται ταινίες χαμηλού σήματος στον μυελό των οστών (πλησίον των κατεαγότεων επιφυσιακών πλακών), με διατήρηση του φυσιολογικού σήματος στον λοιπό μυελό. Δεν παρατηρείται ενίσχυση σήματος μυελού με την χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας, ενώ η απεικόνιση του οξέος οστικού οιδήματος/αιμορραγίας γίνεται με τεχνικές καταστολής του λίπους/STIR. Χαρακτηριστική επίσης είναι η διατήρηση του φυσιολογικού περιγράμματος του οστεοπορωτικού σπονδύλου, χωρίς σημεία ασαφοποίησης της παρυφής του. Ο οστικός πύρος απεικονίζεται στην T2 ακολουθία, μετά από χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας. Δεν απεικονίζεται παθολογικό σήμα στα οπίσθια στοιχεία ή παθολογικό σήμα σε απομακρυσμένο σπόνδυλο, ούτε συνοδός μάζα μαλακών μορίων ή συμπαγής αλλοίωση σε περίπτωση καθίζησης (παρά μόνο ήπιο οίδημα στους περίξ μαλακούς ιστούς). Τέλος δεν διαταράσσεται η οπίσθια επιμήκης σπονδυλική γραμμή, ενώ αναγνωρίζεται η παρουσία οπίσθιου υπερισματικού οστεόφυτου στην άνω επιφυσιακή πλάκα, χωρίς παρουσία γωνίωσης της οπίσθιας παρυφής του σπονδυλικού σώματος<sup>152,154</sup>.

**3<sup>ο</sup>:** Σε σπονδυλικό κάταγμα η απεικόνιση απομακρυσμένης αλλοίωσης (οπίσθια τόξα, βλάβη σε απομακρυσμένο σημείο της ΣΣ, στα οστά της πυέλου κλπ.) θα πρέπει να θέσει την υποψία κακοήθειας<sup>152</sup>.

Αντίστοιχα στον Μαγνητικό Συντονισμό τα χαρακτηριστικά των κακοήθων σπονδυλικών καταγμάτων είναι τα ακόλουθα:

**1<sup>ο</sup>:** Το κακόηθες σπονδυλικό κάταγμα σχετίζεται με εστιακή και μόνο μείωση της οστικής αντοχής. Η εντόπιση της βλάβης στην ΣΣ αλλά και στον σπόνδυλο, καθώς και το είδος της παραμόρφωσης σχετίζονται με την θέση της υποκείμενης βλάβης<sup>152</sup>.

**2<sup>ο</sup>:** Το κακόηθες σπονδυλικό κάταγμα αναπτύσσεται σε περιοχή παθολογικού μυελού. Εικόνα παθολογικού χαμηλού σήματος στην T1 ακολουθία και υψηλού στην T2 και STIR, με ενίσχυση από την χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας που καταλαμβάνει μεγάλη έκταση του σπονδυλικού σώματος ή τα οπίσθια στοιχεία, με κύρτωση της οπίσθιας παρυφής του σπονδυλικού σώματος, παραμόρφωση του σπονδύλου και συνοδό μάζα μαλακών μορίων θα πρέπει να θέσει την υποψία κακοήθειας<sup>152</sup>.

**3<sup>ο</sup>:** Ένα αυτόματο κακόηθες σπονδυλικό κάταγμα συχνά αναπτύσσεται σε ασθενείς με πολλαπλές αλλοιώσεις του μυελού των οστών που μπορούν να απεικονιστούν τόσο με Μαγνητικό Συντονισμό, όσο και με άλλες απεικονιστικές μεθόδους.

Εάν η διαφορική διάγνωση παραμένει δυσχερής συνιστάται μελέτη με ειδικές τεχνικές Μαγνητικού Συντονισμού, σύγκριση με άλλες απεικονιστικές μεθόδους, επανέλεγχος σε δύο μήνες (οι καλοήθεις βλάβες έχουν υποχωρήσει) και βιοψία<sup>152</sup>.

Συγκεντρωτικά τα σημεία που συνηγορούν υπέρ καλοήθους οστεοπορωτικού κατάγματος είναι τα ακόλουθα: Η διατήρηση σήματος λίπους στον μυελό (\*\*\*) , η μεταβολή σήματος στο σπονδυλικό σώμα, χωρίς προσβολή οπισθίων στοιχείων (\*\*\*) ,

η παρουσία υγρού ή αέρα εντός του σπονδυλικού σώματος (\*\*), η χαμηλού σήματος γραμμή που είναι παράλληλη στην επιφυσιακή πλάκα σε T1 ακολουθία - πρωτοπαθής γραμμή κατάγματος (\*\*), η απουσία μάζας μαλακών μοριών (\*\*\*), η απουσία ή παρουσία ελάχιστου παρασπονδυλικού οιδήματος (\*\*), η απουσία επισκληρίδιας βλάβης (\*\*), κάταγμα που δεν προσβάλλει την ΑΜΣΣ και την ανώτερη ΘΜΣΣ, δηλαδή  $\Theta_1$  έως  $\Theta_5$  (\*\*\*), η διατήρηση της τριγωνικής περιοχής όπισθεν του κατάγματος (\*), η παρουσία μη κυρτής οπίσθιας παρυφής στο σπονδυλικό σώμα (\*), ο φυσιολογικός μυελός σε γειτονικούς σπονδύλους (\*), η ακτινολογική εικόνα οστεοπενίας (\*) και η διατήρηση οστικών δοκίδων στον καταγματικό σπόνδυλο σε CT (\*\*\*) [Όπου οι αστερίσκοι: \*\*\* Ισχυρό κριτήριο, \*\* Μέτριο κριτήριο, \* Χαμηλό κριτήριο]<sup>155</sup>.

Η απουσία των ανωτέρω σημείων, καθώς και η παρουσία μεταστάσεων στην ΣΣ (\*) συνηγορούν υπέρ κακοήθους κατάγματος<sup>155</sup>.

Στην οστεοπόρωση έχουν εφαρμοστεί επίσης σε ερευνητικό πεδίο δύο προηγμένες τεχνικές, ο Υψηλής Ευκρίνειας Μαγνητικός Συντονισμός/HR-MRI και τα χαρακτηριστικά της ακολουθίας T2\*.

Η ακολουθία T2\* βρίσκει εφαρμογές στον καρπό, στην πτέρνα, στην σπονδυλική στήλη και στο μηριαίο οστό, εκμεταλλευόμενη την διαφορετική μαγνητική επιδεκτικότητα στα σημεία επαφής οστικών δοκίδων και μυελού, με αποτέλεσμα τμηματικές ανομοιογένειες του μαγνητικού πεδίου και πληροφορίες σχετικές με την πυκνότητα και την δομή των γειτονικών οστεοδοκίδων<sup>156-158</sup>.

Μελέτες με τον Μαγνητικό Συντονισμό ανέδειξαν μεταβολές στην σύσταση των οστών, ανάλογες με την ηλικία των εξεταζομένων. Συγκεκριμένα επρόκειτο για γραμμική συσχέτιση αύξησης λίπους μυελού οστών και ηλικίας, με απλές τεχνικές χορήγησης παραμαγνητικής ουσίας και ιδιαίτερα με την ανάπτυξη της μεθόδου της φασματοσκοπίας/MR spectroscopy<sup>159,160</sup>. Η τεχνική αυτή ποσοτικοποιεί ενδοοστικά νερό και λίπος (υδατοδιαλυτά και μη στοιχεία) δίνοντας πληροφορίες για τα επίπεδα του οστικού μεταβολισμού, μη επεμβατικά. Επιδημιολογικές μελέτες με Μαγνητικό Συντονισμό με χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας, ανέδειξαν συσχέτιση της μειωμένης διάχυσης/perfusion του μυελού των οστών και μειωμένης οστικής πυκνότητας<sup>161</sup>.

Οι εφαρμογές του Υψηλής Ευκρίνειας Μαγνητικού Συντονισμού/HR-MRI περιορίζονται στον περιφερικό σκελετό, λόγω των περιορισμών θορύβου/σήματος του κεντρικού σκελετού. Χρησιμοποιείται στο εγγύς μηριαίο οστό (κεφαλή/τροχαντήρας), στο περιφερικό τμήμα κερκίδας/ωλένης και στην πτέρνα (περιοχές πλούσιες σε σπογγώδες οστό). Κύρια εφαρμογή του στην δισδιάστατη/2D ή τρισδιάστατη απεικόνιση/3D του σπογγώδους οστού με τεχνικές υψηλής ευκρίνειας<sup>162,163</sup>. Απαιτεί φυσικά υψηλής τεχνολογίας σταθμούς επεξεργασίας και μαγνητικά πεδία υψηλής έντασης (1.5 έως 3.0 και σε νεότερες εφαρμογές έως και 8.0 Tesla), χρησιμοποιεί spin-echo και gradient-echo τεχνικές και ειδικά πννία άνω και κάτω άκρου, με την spin-echo τεχνική να πλεονεκτεί στην πρόγνωση των



σπονδυλικών καταγμάτων. Ερευνητικές μελέτες αφορούν σύγκριση κυρίως με την μέθοδο DXA για την πρόγνωση του κινδύνου οστεοπορωτικού κατάγματος. Μελετώνται οι ακόλουθες μορφομετρικές παράμετροι: πάχος (Tb. Th), κλασματικό όγκος (BV/TV), απόσταση (Tb. Sp) και αριθμός οστεοδοκίδων (Tb.N.)<sup>164-167</sup>. Η σύσταση και μορφολογία του σπογγώδους οστού σχετίζονται άμεσα με τις προηγούμενες παραμέτρους στα πλαίσια της «τμηματικής διάστασης» και της πολυπλοκότητας του δικτύου των οστεοδοκίδων και μετράται με αυτοματοποιημένες τεχνικές<sup>168</sup>.

### Συστάσεις

- Η μέθοδος του Μαγνητικού Συντονισμού έχει καθιερωθεί για την διάκριση οστεοπορωτικού από παθολογικό κάταγμα (Βαθμός Β).
- Η HR-MRI και η MR spectroscopy χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της ποιότητας του οστού και του κινδύνου οστεοπορωτικού κατάγματος (Βαθμός Β).

## 3.9 Βιοχημικοί δείκτες οστικού μεταβολισμού

Η διαλογή και η αξιολόγηση της μετεμμηνοπαυσιακής ή της γεροντικής οστεοπόρωσης πρέπει να περιλαμβάνουν τόσο βιοχημικές όσο και απεικονιστικές εξετάσεις, ώστε να αποκλειστούν τα δευτεροπαθή αίτια οστεοπόρωσης και να καθοριστεί καλύτερα ο κίνδυνος κατάγματος.

Οι ακόλουθες εργαστηριακές βιοχημικές εξετάσεις πρώτης γραμμής θεωρούνται απαραίτητες και ενδείκνυνται για την καλύτερη διερεύνηση του ασθενούς με οστεοπόρωση<sup>79,169</sup>:

- Μέτρηση του **ασβεστίου** και του **φωσφόρου** στον ορό (και σε συλλογές ούρων 24ώρου) με σκοπό την ανίχνευση παθολογικών καταστάσεων που σχετίζονται με υπερασβεστιαϊμία όπως ο πρωτοπαθή υπερπαραθυροειδισμό, ή με υποασβεστιαϊμία και δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό.
- Μέτρηση της **αλβουμίνης** του ορού για τον υπολογισμό του διορθωμένου ασβεστίου (πρακτική που πρέπει να ακολουθείται διότι οι τιμές του ολικού ασβεστίου επηρεάζονται από τα επίπεδα της αλβουμίνης). Εναλλακτικά, η μέτρηση του ιονισμένου ασβεστίου αποτελεί ένα πιο αντικειμενικό προσδιορισμό των επιπέδων του ασβεστίου στο αίμα με την προϋπόθεση να είναι διαθέσιμη από το εργαστήριο.
- Εκτίμηση της **νεφρικής λειτουργίας** του ασθενούς. Για το σκοπό αυτό η μέτρηση της **κρεατινίνης** στον ορό και ο υπολογισμός της σπειραματικής διήθησης με μια επικυρωμένη μέθοδο υπολογισμού (κατά προτίμηση με την εξίσωση CKD-EPI)<sup>170,171</sup>. Η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας είναι απαραίτητη όχι μόνο για την επιλογή της θεραπείας αλλά και διότι η χρόνια νεφρική νόσος μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα αρκετών βιοχημικών δεικτών<sup>172,173</sup>.



- Μέτρηση της **ολικής αλκαλικής φωσφατάσης** (ενεργότητα) στον ορό. Η παρατήρηση αυξημένων επιπέδων μπορεί να βοηθήσει στην ανίχνευση παθολογικών καταστάσεων όπως η νόσος Paget, οστικές μεταστάσεις, οστεομαλακία κ.λπ.<sup>174</sup>. Να σημειωθεί ότι ενώ η ολική αλκαλική φωσφατάση είναι επαρκής ως εξέταση για ασθενείς με ενεργό νόσο Paget, ή για ασθενείς με οστικές μεταστάσεις, ή και οστεομαλακία εν τούτοις δεν παρουσιάζει επαρκή ευαισθησία για να ανιχνεύσει μεταβολές που επιτελούνται στην οστεοπόρωση. Η παρατήρηση αυξημένων επιπέδων θα πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι δεν οφείλεται στο ηπατικό κλάσμα και συνεπώς σε ηπατική δυσλειτουργία με τη μέτρηση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων. Η παρατήρηση χαμηλών επιπέδων (κάτω του κατώτερου φυσιολογικού) μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση της υποφωσφατασίας<sup>175</sup>. (Η επιβεβαίωση μπορεί να γίνει με την μέτρηση της βιταμίνης Β6. Η παρουσία υψηλών επιπέδων βιταμίνης Β6 στον ορό επιβεβαιώνει την χαμηλή ενεργότητα της αλκαλικής φωσφατάσης).
- **Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων ορού** ή και μέτρηση ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων ορού (ιδίως σε πιο ηλικιωμένους ασθενείς για αποκλεισμό κακοήθειας, πολλαπλού μυελώματος).
- Και τέλος η **γενική αίματος** και η **T.K.E.** ως γενικοί δείκτες υγείας και δείκτες φλεγμονωδών καταστάσεων οι οποίες επιτείνουν την οστική απώλεια.
- Η **μέτρηση της παραθορμόνης (PTH)** απαιτείται εάν οι τιμές του ασβεστίου ή του φωσφόρου είναι εκτός φυσιολογικών ορίων για την διερεύνηση αυτής της διαταραχής. Η μέτρηση με μια εργαστηριακή δοκιμασία δεύτερης γενεάς είναι επαρκής. Απαιτείται προσοχή στους χειρισμούς του δείγματος και στις τιμές αναφοράς που δίνει το εργαστήριο για τη σωστή ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Οι τιμές αναφοράς PTH που έχει το εργαστήριο θα πρέπει να έχουν υπολογισθεί από μετρήσεις σε άτομα με «επαρκή» επίπεδα βιταμίνης D και με φυσιολογική νεφρική λειτουργία<sup>176</sup>. Δυστυχώς, αυτό δεν εξασφαλίζεται σήμερα σε κανένα εργαστήριο στην Ελλάδα (και όχι μόνο)<sup>177</sup>. Επίσης δεν έχει (και θα πρέπει να) διερευνηθεί αν πρέπει να υπάρχουν τιμές αναφοράς διαφορετικές για άνδρες και γυναίκες, για ηλικιακές ομάδες, χωριστές για προ- και μετ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αναλόγως του σωματικού βάρους, της φυλής κ.λπ. Ακόμη απαιτείται συμφωνία ώστε η μέτρηση της παραθορμόνης να γίνεται σε δείγμα ορού και όχι σε πλάσμα EDTA (παρά την αυξημένη σταθερότητα της παραθορμόνης σε φιαλίδια με EDTA), διότι για την οικονομία του δείγματος η συνήθης πρακτική είναι να λαμβάνεται από τον ασθενή ένα δείγμα για τις βιοχημικές του αναλύσεις και αφού σε αυτό το δείγμα θα πρέπει να μετρηθεί οπωσδήποτε και το ασβέστιο και η παραθορμόνη τότε αυτό το δείγμα θα πρέπει να είναι όρος<sup>178</sup>. Οι εργαστηριακές μέθοδοι μέτρησης της παραθορμόνης δεύτερης γενεάς (intact-PTH) δεν είναι προτυπωμένες. Τα αποτελέσματα είναι άμεσα εξαρτώμενα από την εμπορική μέθοδο μέτρησης και αποτελέσματα από δυο διαφορετικές μεθόδους μέτρησης δεν είναι συγκρίσιμα<sup>179</sup>. Το ίδιο ισχύει και για τις μεθόδους

μέτρησης παραθορμόνης τρίτης γενεάς. Η Διεθνής Ομοσπονδία Κλινικής Χημείας (International Federation of Clinical Chemistry IFCC) έχει ξεκινήσει την προσπάθεια προτύπωσης (standardization) των μετρήσεων της παραθορμόνης δεύτερης γενεάς και ήδη βρισκόμαστε στο στάδιο ανάπτυξης της μεθόδου αναφοράς για την μέτρησή της<sup>179</sup>.

- Η μέτρηση της **βιταμίνης D** θα πρέπει να γίνεται με μια εργαστηριακή μέθοδο που μετρά τα επίπεδα της ολικής 25 υδροξυ-βιταμίνη D (total 25(OH)D). Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει ομοφωνία για το πια πρέπει να είναι τα βέλτιστα επίπεδα της 25(OH)D για την σκελετική υγεία, και οι εκτιμήσεις κυμαίνονται μεταξύ 50 και 75 nmol/L. Η προτύπωση των μετρήσεων των επιπέδων της 25(OH)D ξεκίνησε από το National Institutes of Health (NIH) Office of Dietary Supplements (ODS) το 2010 με σκοπό τη βελτίωση της εργαστηριακής μέτρησης της 25(OH)D και τη εκτίμηση της πραγματικής επίπτωσης της έλλειψης και ανεπάρκειας της βιταμίνης D. Η διαδικασία της προτύπωσης έχει ολοκληρωθεί και έχει αναπτυχθεί μέθοδος αναφοράς μέτρησης της 25(OH)D, και όλες οι διαθέσιμες εμπορικές δοκιμασίες βαθμονομούνται με βάση την μέθοδο αυτή. Έχει αναπτυχθεί επίσης ένα διεθνές πρόγραμμα εξωτερικού ελέγχου της ποιότητας (DEQAS), με το οποίο ελέγχονται οι αποκλίσεις των εμπορικών μεθόδων από την μέθοδο αναφοράς (bias). Παρόλο αυτά, οι εμπορικά διαθέσιμες μέθοδοι μέτρησης παρουσιάζουν σημαντικές αποκλίσεις γεγονός που έχει σαν συνέπεια τα αποτελέσματα να είναι άμεσα εξαρτώμενα από την εμπορική μέθοδο και αποτελέσματα από δυο διαφορετικές μεθόδους μέτρησης να μην είναι πάντα συγκρίσιμα. Συνιστάται η μέτρηση της 25(OH)D να γίνεται σε εργαστήριο που συμμετέχει στο πρόγραμμα εξωτερικής αξιολόγησης ποιότητας DEQAS ώστε να είναι γνωστό στον θεράποντα ιατρό η απόκλιση της μέτρησης από την πραγματική τιμή. Η μέτρηση της 25(OH)D με την μέθοδο της υγρής χρωματογραφίας/φασματοφωτομετρίας μάζας (LC/MS) προτιμάται λόγω της αποδεδειγμένης μεγαλύτερης συνολικής της αξιοπιστίας εν τούτοις και αυτή πρέπει να ελέγχεται με το ίδιο πρόγραμμα.

Οι ακόλουθες θεωρούνται δεύτερης γραμμής εξετάσεις για τον αποκλεισμό δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης, και είναι:

- Η μέτρηση της **θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH)** και της **ελεύθερης θυροξίνης (FT4)** για την εκτίμηση της θυρεοειδικής λειτουργίας.
- Η μέτρηση της **τεστοστερόνης** στους άνδρες (εάν υπάρχει υποψία υπογοναδισμού).
- Εάν υπάρχει υποψία συνδρόμου Cushing τότε συνιστάται μέτρηση κορτιζόλης ορού μετά από καταστολή με δεξαμεθαζόνη ή μέτρηση κορτιζόλης ούρων σε 24ώρη συλλογή.
- Εάν υπάρχει υποψία πλέον σπανίων καταστάσεων μπορούν να ελεγχθούν με ειδικές δοκιμασίες όπως για παράδειγμα τα **αντι σώματα έναντι της τρανσγλουταμινάσης** (για την κοιλιοκάκη), ή η **τρυντάση ορού** (για την μαστοκύττωση).
- Για την επιβεβαίωση της εμμηνόπαυσης ο έλεγχος γίνεται κλινικά και σε ειδικές

περιπτώσεις μπορεί να επιβεβαιωθεί με την μέτρηση των επιπέδων FSH και οιστραδιόλης.

- Η μέτρηση των επιπέδων των βιοχημικών δεικτών δεν θεωρείται απαραίτητη στη διάγνωση της οστεοπόρωσης. Όμως, σε μια διαγνωσμένη οστεοπόρωση και εφόσον πρόκειται να χορηγηθεί θεραπευτική αγωγή και η παρακολούθηση του ασθενούς θα γίνει με ΒΔΟΜ, τότε συνιστάται μια αρχική μέτρηση, πριν την έναρξη της θεραπείας, του CTX και του PINP και η παρακολούθηση να γίνεται με τους ίδιους δείκτες και στο ίδιο εργαστήριο με τις ίδιες μεθόδους. Η λήψεις των δειγμάτων αίματος συνιστάται να είναι πρωινές και μετά από ολονύκτια νηστεία<sup>169</sup>.

### **Βιοχημικοί δείκτες οστικού μεταβολισμού (ΒΔΟΜ): ορισμός και ρόλος στα μεταβολικά νοσήματα των οστών**

Η διάγνωση των μεταβολικών νοσημάτων των οστών γίνεται με την μέτρηση της οστικής πυκνότητας (BMD) συνήθως στο ισχίο και την σπονδυλική στήλη, με τη χρήση διπλής φωτονιακής απορρόφησης (dual X-ray absorptiometry (DXA))<sup>69</sup>. Οι βιοχημικοί δείκτες οστικού μεταβολισμού (ΒΔΟΜ) είναι ένζυμα και μόρια της θεμέλιας ουσίας του οστού, τα οποία μπορούν να μετρηθούν στο αίμα ή και στα ούρα και αντικατοπτρίζουν την μεταβολική δραστηριότητα στο οστό αλλά χωρίς να έχουν κάποια λειτουργία στον έλεγχο του σκελετικού μεταβολισμού<sup>180-182</sup>. Οι μετρήσεις των επιπέδων των ΒΔΟΜ αποσκοπούν στο να βοηθήσουν τον κλινικό γιατρό στη:

1. Διαχείριση της οστεοπόρωσης και των υπολοίπων μεταβολικών νοσημάτων των οστών.
2. Παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας.
3. Πρόβλεψη της ανταπόκρισης του σκελετού στην ορμονική θεραπεία στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.
4. Ανίχνευση και παρακολούθηση οστικών μεταστάσεων.
5. Πρόβλεψη καταγμάτων.
6. Ανάπτυξη και αξιολόγηση νέων φαρμακευτικών αγωγών.

### **Εκτίμηση της οστικής ανακατασκευής (bone turnover assesment)**

Η βιοψία λαγόνιου οστού και η οστική ιστομορφομετρία αποτελεί την τεχνική αναφοράς (gold standard) για την εκτίμηση της οστικής ανακατασκευής. Με την ιστομορφομετρία εξετάζονται ποιοτικά και ποσοτικά τα κύτταρα του οστίτη ιστού, ιδίως οι οστεοκλάστες και οι οστεοβλάστες, και το αποτέλεσμα της δράσης τους. Επομένως μελετώνται τα βιολογικά φαινόμενα της κατασκευής (modeling) και της ανακατασκευής (remodeling)<sup>183</sup>. Δυστυχώς βιοψία δεν ενδείκνυται παρά σε πολύ περιορισμένες περιπτώσεις σαν διαδικασία, αυξάνει τοπικά την οστική ενναλαγή (και για απρόβλεπτο διάστημα) είναι επίπονη αποτελεί δυσάρεστη εμπειρία για τον ασθενή, είναι ακριβή και η επαναληψιμότητά της εξαρτάται από την εμπειρία του

εκτελούντος την διαδικασία και τέλος είναι εκ της φύσεως της περιορισμένη σε ένα πολύ μικρό δείγμα οστού<sup>183</sup>.

Οι ΒΔΟΜ αποτελούν μια πολύ ενδιαφέρουσα εναλλακτική πρόταση για την μη-επεμβατική εκτίμηση οστικής ανακατασκευής. Δυνητικά αντικατοπτρίζουν συνολικά την οστική ανακατασκευή ολόκληρου του σκελετού αντίθετα με την βιοψία και λόγω της υψηλής αυτοματοποίησης της μέτρησης τους είναι ελάχιστα εξαρτώμενοι από τον εκάστοτε χειριστή. Αρκετές μελέτες προσπάθησαν να συσχετίσουν τα επίπεδα των ΒΔΟΜ με τα αποτελέσματα ιστομορφομετρίας. Δυστυχώς μόνο μία πρόσφατη μελέτη ήταν καλά οργανωμένη, παρουσίασε αποτελέσματα από ικανοποιητικό δείγμα ασθενών, και μελέτησε και τους δύο προτεινόμενους δείκτες (CTX και PINP). Αυτή έδειξε πολύ χαμηλές συσχετίσεις των βιοχημικών δεικτών οστικής παραγωγής και απορρόφησης με τα αντίστοιχα ιστομορφομετρικά στοιχεία των βιοψιών<sup>184</sup>. (Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η βιοψία στο λαγόνιο οστό ίσως να μην είναι και το πιο ιδανικό σημείο για την εκτίμηση του οστικού μεταβολισμού).

Οι ΒΔΟΜ παραδοσιακά διακρίνονται σε δείκτες οστικής απορρόφησης όταν συνδέονται με την οστεοκλαστική δραστηριότητα ή οστική απορρόφηση και σε δείκτες οστικής παραγωγής όταν συνδέονται με την οστεοβλαστική δραστηριότητα ή οστική παραγωγή (Πίνακας 6). Οι δείκτες οστικής απορρόφησης είναι είτε προϊόντα του καταβολισμού του κολλαγόνου είτε οστεοκλαστικά ένζυμα ενώ οι δείκτες οστικής παραγωγής είναι είτε οστεοβλαστικά ένζυμα είτε πρωτεϊνικά «θραύσματα» που προκύπτουν από την διαδικασία σύνθεσης του κολλαγόνου ή ακόμη πρωτεΐνες της θεμέλειας ουσίας (matrix proteins).

Τα επίπεδα των ΒΔΟΜ στο αίμα και στα ούρα, καθορίζονται από τον ρυθμό παραγωγής τους και διάσπασής τους και αποβολής τους από τον οργανισμό. Ο προσδιορισμός τους είτε στο αίμα είτε στα ούρα μπορεί να μας δώσει μια αδρή ποσοτική εκτίμηση της οστικής εναλλαγής και του ισοζυγίου μεταξύ οστικού σχηματισμού και οστικής αποδόμησης. Η μέτρηση τους και η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων πρέπει να γίνεται έχοντας υπόψη μας τους κάτωθι περιορισμούς<sup>182,183,185-187</sup>:

1. Έλλειψη ιστικής ειδικότητας (lack of tissue specificity) μιας και το κολλαγόνο τύπου I δεν παρουσιάζεται αποκλειστικά στα οστά αλλά είναι διάσπαρτο σε διάφορους ιστούς.
2. Τα επίπεδα τους στη συστηματική κυκλοφορία αντικατοπτρίζουν την ανακατασκευή του συνόλου του σκελετού και δεν είναι δυνατό να διαχωρίσουμε την μεταβολική δραστηριότητα ανά τμήματα του σκελετού (π.χ φλοιώδες, σπογγώδες κ.λπ.) αν και επηρεάζονται με διαφορετικό τρόπο από νόσους και θεραπείες.
3. Η παραγωγή των ΒΔΟΜ εξαρτάται όχι μόνο από το ρυθμό της οστικής ανακατασκευής αλλά και από το μέγεθος του σκελετού, και αντικατοπτρίζουν κυρίως την ανακατασκευή που συμβαίνει στο σπογγώδες οστό (trabecular bone) το οποίο και είναι πιο ενεργό μεταβολικά από το φλοιώδες οστό (cortical bone).
4. Αντικατοπτρίζουν κύρια τη μεταβολική δράση των οστεοβλαστών και

**Πίνακας 6.** Βιοχημικοί δείκτες οστικού μεταβολισμού και διαθέσιμες εργαστηριακές δοκιμασίες μέτρησης τους. (Η ονοματολογία και οι συντηρήσεις βασίζονται στη σύσταση Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation).

ΒΛΟΜ	Σύντηξη	Ιστός προέλευσης	Μέθοδος μέτρησης	Τύπος δείγματος/ επιθυμητές συνθήκες φύλαξης	Παρεμβολές στη μέτρηση τους	Σκόλια
<b>Δείκτες οστικής παραγωγής</b>						
Οστεοκαλσίνη (Osteocalcin)	OC	Οστά αιμπετάλια		ορός/ <20°C	Νεφρική λειτουργία/ αιμόλυση	Συντηρείται από οστεοβλάστες. Υπάρχει σε αρκετές μορφές στη κυκλοφορία
Ολική οστεοκαλσίνη (Total osteocalcin)	Total OC		RIA, IRMA, ELISA, CLIA ECLIA			Intact [OC(1-49)] + N-mid fragment [OC(1-43)] Μερικές μέθοδοι μέτρησης αναγνωρίζουν και το άθικτο μόριο και το N-mid fragment, ενώ άλλες μόνο το άθικτο μόριο.
Ολική αλκαλική φωσφατάση (Total alkaline phosphatase)	Total ALP	Οστά, ήπαρ, άλλοι ιστοί	Colorimetric activity	Ορός, πλάσμα/ <20°C	Ηπατική λειτουργία	
Οστικό κλάσμα της αλκαλικής φωσφατάσης (Bone alkaline phosphatase)	Bone ALP	Οστά	Electrophoresis, IRMA, CLIA, ELISA	Ορός, πλάσμα/ <20°C	Ηπατική λειτουργία	Συντηρείται από οστεοβλάστες.
Αμινοτελικό προπεπτιδίο του προκολλαγόνου τύπου I (Procollagen type I N propeptide)	PINP	Οστά, δέρμα				Αποτελεί ειδικό προϊόν των αναπαράμενων οστεοβλαστών και ινδοβλαστών. Στη βιολογία ανασφραγίζεται και ως N-terminal extension peptide of type I collagen
Άθικτο αμινοτελικό προπεπτιδίο του προκολλαγόνου τύπου I (Intact procollagen type I N propeptide)	Intact PINP		CLIA	Ορός, πλάσμα/ <20°C	Ηπατική λειτουργία	Αναφέρεται το τριμερές απαριζόμενο από 2 pro-α1 αλυσίδες και μία pro-α2 αλυσίδα. Η μέθοδος ανιχνεύει μόνο αυτό
Μονομερές αμινοτελικό προπεπτιδίο του προκολλαγόνου τύπου I (Monomer of procollagen type I N propeptide)	mon PINP					Απαριζείται από μία pro-α1 chain.
Ολικό αμινοτελικό προπεπτιδίο του προκολλαγόνου τύπου I (Total procollagen type I N propeptide)	Total PINP		ECLIA	Ορός, πλάσμα/ <20°C	Ηπατική και νεφρική λειτουργία	Η μέθοδος ανιχνεύει και το μονομερές και το τριμερές
Καρβοξυ-τελικό προπεπτιδίο του προκολλαγόνου τύπου I (Procollagen type I C propeptide)	PCIP	Οστά, δέρμα	RIA ELISA	Ορός, πλάσμα/ <20°C	Ηπατική λειτουργία	Αποτελεί ειδικό προϊόν των αναπαράμενων οστεοβλαστών και ινδοβλαστών. Έχει μικρό κίρκάδιο ρυθμό
<b>Δείκτες οστικής απορρόφησης</b>						
Δεδοξυ-υριδοκίνη (Deoxyuridine)	DPD	Οστά	ELISA	Ούρα/ <20°C	κίρκάδος ρυθμός -UV ακτινοβολία	Ολική ή ελεύθερη. Τα αποτελέσματα πρέπει να διορθώνονται ως προς την κρεατινίνη των ούρων
Αμινοτελικό διασπασμένο τελοπεπτιδίο του κολλαγόνου τύπου I (N-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen)	NTX-I	Σε όλους τους ιστούς που περιέχουν κολλαγόνο τύπου I				Στις δημοσιεύσεις και στα απαντητικά έντυπα το "I" μπορεί να παραλείπεται

## Κατευθυντήριες γραμμές για την αντιμετώπιση της Οστεοπόρωσης στην Ελλάδα

ΒΛΟΜ	Σύντηξη	Ισός προέλευσης	Μέθοδος μέτρησης	Τύπος δείγματος/επιθυμητές συνθήκες φύλαξης	Παρεμβολές στη μέτρηση τους	Σκόλια
NTX ορού (Serum-NTX)	sNTX		ELISA	Ορός, πλάσμα/ <math>\leq 20^{\circ}\text{C}</math>	Ηπατική λειτουργία, κίρκαδιος ρυθμός	
NTX ούρων (Urinary-NTX)	uNTX		ELISA	Ούρα/ <math>\leq 20^{\circ}\text{C}</math>	Ηπατική λειτουργία, κίρκαδιος ρυθμός	Τα αποτελέσματα πρέπει να διορθώνονται ως προς την κρεατινίνη των ούρων.
Καρβοξυτελικό διασπασμένο τελοτεπιδιο του κολλαγόνου τύπου I C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen	CTX-I	Σε όλους τους ιστούς που περιέχουν κολλαγόνο τύπου I				Στις δημόσιες και στα σπανιστικά έντυπα το "I" μπορεί να παραλείπεται.
CTX ορού (Serum-CTX)	sCTX		ELISA CLIA ECLIA	Ορός, πλάσμα/ <math>\leq 20^{\circ}\text{C}</math>	Ηπατική/νεφρική λειτουργία/Μήνη τροφής	Μετράει το β (beta) ισομερές
CTX ούρων (Urinary-CTX)	uCTX		ELISA	Ούρα/ <math>\leq 20^{\circ}\text{C}</math>	Κίρκαδιος ρυθμός	Μετράει το μη ισομερισμένο μόριο (μερικές μέθοδοι μετρούν και τα δύο. Τα αποτελέσματα πρέπει να διορθώνονται ως προς την κρεατινίνη των ούρων.
<b>Οστεοκλαστικά Ενζύμια</b>						
Ανθεκτική στο τριπλικό οξίνι φωσφοάση (Tartrate-resistant acid phosphatase)	TRACP5b	Οστά, αίμα	ELISA, RIA, colorimetry	Ορός, πλάσμα/ μέχρι 2 χρόνια <math>\leq 80^{\circ}\text{C}</math>	Αιμόλυση, αυξημένος κίρκαδιος ρυθμός	Εκκρίνεται από τους οστεοκλάστες
Καθεψίνη K (Cathepsin K)		Κύρια σε οστεοκλάστες	ELISA			Δεν είναι ξεκάθαρο αν οι εμπορικές μέθοδοι μετρούν το προεζυμωμένο ή την ενεργή μορφή του ενζύμου ή και τα δύο. Τα πολύ χαμηλά επίπεδα στην κυκλοφορία αποτελούν τη μεγαλύτερη δυσκολία για την αξιόπιστα μέτρηση της. Διασπάται εύκολα από άλλα ενζύμια.
<b>Δείκτες ορμονοεπίδρασης οστεοκυττάρων</b>						
Ορτομορφογενίνη (Osteoprotegerin)	OPG	Εκκρίνεται από οστεοβλάστες	ELISA	Ορός ή πλάσμα/ <math>\leq 70^{\circ}\text{C}</math> μέχρι 6 μήνες		
Ενεργοποιητής του υποδοχέα του ημυρσινικού παράγοντα kappa β (Receptor-Activator of Nuclear factor (kappa B Ligand)	RANKL	Παράγεται από οστεοβλάστες και ενεργοποιημένα T&B κύτταρα,	ELISA	Ορός ή πλάσμα/ <math>\leq 70^{\circ}\text{C}</math> μέχρι 6 μήνες		
Σκληροστατίνη (Sclerostin)	SCL	Εκκρίνεται από οστεοκύτταρα	ELISA	Ορός ή πλάσμα/ <math>\leq 70^{\circ}\text{C}</math>	Εποχιακή μεταβλητότητα	Άλλες μέθοδοι μετρούν το σκλητο μόριο της σκληροστατίνης ενώ άλλες θραύσματα. Απαιτείται πρότυπο της μέθεσης πριν εισαχθεί στην κλινική πράξη
Dickkopf-Related protein 1	DKK1	Παράγεται από οστεοκύτταρα	ELISA	Ορός ή πλάσμα/ <math>\leq 70^{\circ}\text{C}</math> μέχρι 6 μήνες		
Fibroblast Growth Factor 23	FGF23	Εκφράζεται κύρια στα οστεοκύτταρα	ELISA	Ορός ή πλάσμα/ <math>\leq 70^{\circ}\text{C}</math> μέχρι 6 μήνες	Αυξημένα επίπεδα στη χρόνια νεφρική νόσο	Υπάρχουν δύο μέθοδοι η μία μετράει το σκλητο μόριο της FGF ενώ η άλλη μετράει το C-terminal molecule

οστεοκλαστών και όχι των οστεοκυττάρων τα οποία έχουν κύριο ρόλο στη διατήρηση της σκελετικής ακεραιότητας.

5. Δεν μας παρέχουν πληροφορίες στις δομικές ανωμαλίες της θεμέλιας ουσίας (bone matrix properties) οι οποίες αποτελούν σημαντικό προσδιοριστή της ευθραυστότητας των οστών.
6. Μια εντοπισμένη οστική νόσος, μακροχρόνια ακινησία ή ακόμη και ένα κάταγμα μπορούν να δημιουργήσουν σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα των δεικτών αυτών.
7. Παρουσιάζουν σημαντική ενδο-ατομική και δι-ατομική μεταβλητότητα με αποτέλεσμα οι τιμές να επηρεάζονται σημαντικά από την ηλικία το φύλο και στις γυναίκες από παρουσία ή όχι εμμνόπαυσης.

Πρόσφατα και νέοι βιοχημικοί δείκτες έχουν ερευνηθεί στην προσπάθεια να υπερκεραστούν αυτοί οι περιορισμοί. Σε αυτούς περιλαμβάνονται κάποιες μη κολλαγονικές πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας (non-collagenous proteins of bone matrix), οστεοκλαστικά ένζυμα (osteoclastic enzymes), πρωτεϊνικά μόρια που εκκρίνονται από τα οστεοκύτταρα και ρυθμιστικά μόρια που ενέχονται στην διαφοροποίηση και στη δραστηριότητα των οστεοκλαστών και οστεοβλαστών (Πίνακας 6)<sup>187,188</sup>.

#### **Βιοχημικοί δείκτες που βρίσκονται σε χρήση σήμερα**

Αρκετοί βιοχημικοί δείκτες έχουν μελετηθεί για την χρησιμότητα τους στην διερεύνηση και στη διαχείριση των μεταβολικών παθήσεων των οστών. Οι βιοχημικοί δείκτες που χρησιμοποιούνται ευρέως σήμερα στην κλινική πράξη είναι για μεν την εκτίμηση της οστικής παραγωγής οι s-PINP, s-BALP, και η οστεοκαλσίνη ενώ για την εκτίμηση της οστικής απορρόφησης οι s-βCTX και u-NTX<sup>23</sup>.

Οι ΒΔΟΕ έχουν μελετηθεί σε μεταβολικά νοσήματα των οστών και σε μεταστατικά οστικά νοσήματα και η εκτίμηση της ικανότητας τους στο να αντικατοπτρίζουν την οστική ανακατασκευή έχει προσδιορισθεί εμπειρικά κύρια σε μελέτες παρακολούθησης (observational studies). Οι όποιες κατευθυντήριες οδηγίες έχουν μέχρι σήμερα εκδοθεί για την κλινική χρησιμότητα των δεικτών αυτών στη διάγνωση, στην παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου και της ανταπόκρισης στην θεραπεία βασίζεται στις μελέτες αυτές.

Η οστεοπόρωση είναι μια νόσος στην οποία η σημαντικότερη κλινική έκβαση είναι το οστικό κάταγμα. Ενώ η διάγνωση της οστεοπόρωσης βασίζεται κύρια στην μέτρηση της οστικής πυκνότητας, η μέτρηση αυτή είναι ουσιαστικά ένας από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για κάταγμα. Άλλοι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου είναι η ηλικία, το φύλο, το ατομικό αναμνηστικό καταγμάτων, το οικογενειακό ιστορικό καταγμάτων, ο δείκτης μάζας σώματος, το ύψος, η εθνικότητα, το κάπνισμα, η χρήση αλκοόλ, η χορήγηση γλυκορτικοειδών, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και άλλες



ασθένειες οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε οστική απώλεια και αυξάνουν την πιθανότητα του ασθενούς για πτώσεις. Η συνεισφορά καθενός από τους ανωτέρω παράγοντες έχει εκτιμηθεί και ποσοτικοποιηθεί και ο απόλυτος καταγματικός κίνδυνος μπορεί να υπολογισθεί με το FRAX score (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>) που αποσκοπεί στην επιλογή εκείνων των ασθενών που χρήζουν αγωγής<sup>69</sup>.

Μέχρι στιγμής τα υπάρχοντα δεδομένα έχουν κριθεί ως ανεπαρκή για συμπεριληφθούν οι μετρήσεις των ΒΔΟΜ στον υπολογισμό του καταγματικού κινδύνου. Η πλέον πρόσφατη μετα-ανάλυση που έκανε η μεικτή ομάδα εργασίας των IOF-IFCC έδειξε ότι υπάρχει μια μέτρια συσχέτιση των ΒΔΟΕ με τον καταγματικό κίνδυνο και χρειάζονται περισσότερα δεδομένα πριν εισαχθούν οι μετρήσεις των δεικτών στον υπολογισμό του<sup>190</sup>. Αντίθετα συνιστάται η χρήση τους στην παρακολούθηση της θεραπευτικής αγωγής για την οστεοπόρωση<sup>191</sup>.

Το Διεθνές Ίδρυμα Οστεοπόρωσης (IOF) και η Διεθνής Ομοσπονδία Κλινικής Χημείας (IFCC) συνέστησαν μια μεικτή ομάδα εργασίας (joint working group) για την προτύπωση των μετρήσεων των ΒΔΟΕ. Η επιτροπή αφού μελέτησε την υπάρχουσα βιβλιογραφία και έχοντας θέσει συγκεκριμένα κριτήρια που θα έπρεπε οι δείκτες να πληρούν, κατέληξε να προτείνει το s-βCTX ως δείκτη αναφοράς από την κατηγορία των δεικτών της οστικής απορρόφησης και το s-PINP ως δείκτη αναφοράς από την κατηγορία των δεικτών της οστικής παραγωγής. Η σύσταση αυτή αφορά την χρήση των δύο αυτών δεικτών σε όλες τις ερευνητικές εργασίες (κλινικές και μελέτες παρατήρησης) ώστε να συλλεχθούν ικανοποιητικά στοιχεία τα οποία θα οδηγήσουν στην αποδοχή τους στην κλινική πράξη. Ταυτόχρονα ξεκίνησε την προσπάθεια προτύπωσης των εμπορικά διαθέσιμων μεθόδων μέτρησης ώστε τα αποτελέσματα να είναι ανεξάρτητα από την μεθοδολογία μέτρησης<sup>180,190-192</sup>.

Αυτή, η προσπάθεια μεταξύ άλλων, ίσως δώσει και τη δυνατότητα στο μέλλον να συμπεριληφθούν σε εργαλεία υπολογισμού του κινδύνου κατάγματος όπως είναι το FRAXscore.

### **Προ-αναλυτική, αναλυτική διακύμανση και βιολογική μεταβλητότητα**

Οι δείκτες οστικής εναλλαγής παρουσιάζουν σημαντική διακύμανση, τόσο **αναλυτική** και **προ-αναλυτική** όσο και σημαντική **βιολογική μεταβλητότητα**, γεγονός που οφείλουμε να το γνωρίζουμε για την καλύτερη ερμηνεία και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων<sup>173,182,183</sup>.

Η πρώτη πηγή μεταβλητότητας εξαρτάται από την αναλυτική μέθοδο που χρησιμοποιεί το κάθε εργαστήριο. Δύο είναι τα μείζονα προβλήματα της αναλυτικής μεταβλητότητας στην μέτρηση των δεικτών: η ακρίβεια (accuracy) και η επαναληψιμότητα (precision). Όλες οι ποσοτικές μετρήσεις που διενεργούνται στα εργαστήρια δεν είναι ποτέ ένα ακριβές νούμερο. Εμπεριέχουν σφάλματα. Δύο είναι οι τύποι των σφαλμάτων που επηρεάζουν το αποτέλεσμα μιας



εργαστηριακής εξέτασης: τα τυχαία σφάλματα και τα συστηματικά. Τα τυχαία σφάλματα επηρεάζουν την επαναληψιμότητα μιας μεθόδου και εκφράζονται ως συντελεστής μεταβλητότητας (CVa%). Η χρήση δειγμάτων ελέγχου (control) μπορεί να ελαχιστοποιήσει αυτό το σφάλμα αλλά ποτέ δεν θα το εξαφανίσει. Από την άλλη το συστηματικό σφάλμα (ή bias) επηρεάζει την ακρίβεια της μεθόδου και αντιστοιχεί στην διαφορά (θετική ή αρνητική) ανάμεσα στο αποτέλεσμα που δίνει το εργαστήριο και στο αποτέλεσμα που δίνει η μέθοδος αναφοράς (η οποία θεωρείται ότι είναι χωρίς bias). Με άλλα λόγια η διαφορά μεταξύ μετρούμενης και πραγματικής τιμής. Το άθροισμα των δύο τιμών μας δίνει το συνολικό αναλυτικό σφάλμα μιας μεθόδου υπολογιζόμενο ως εξής:

$TAE = Bias\% + 1.96 \times CVa\%$  (or  $TAE = \% Bias + 1.65 \times CVa\%$  for a one-sided estimate).

Το ζήτημα της επαναληψιμότητας έχει βελτιωθεί σε μερικούς από τους δείκτες (s-PINP, s-BALP, οστεοκαλσίνη, s-βCTX), με την εφαρμογή των νέων αυτοματοποιημένων αναλυτικών μεθόδων της χημειοφωταύγειας, όπου ο συντελεστής μεταβλητότητας (CVa%) κυμαίνεται πλέον σε επίπεδα <10%. Μια εξέταση θεωρείται αξιόπιστη όταν το CVa% είναι <1/2 της ενδοατομικής βιολογικής μεταβλητότητας CVw% (για την βιολογική μεταβλητότητα θα μιλήσουμε πιο κάτω). Το ζήτημα της ακρίβειας δεν έχει λυθεί και αποτελεί αυτή τη στιγμή την πρώτη προτεραιότητα των IOF-IFCC οι οποίες σε συνεργασία με τις κατασκευάστριες εταιρείες των αντιδραστηρίων για το CTX και PINP, κάνουν προσπάθεια να προτυπώσουν τις εμπορικά διαθέσιμες αναλυτικές δοκιμασίες ώστε να εξασφαλιστεί η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων και οι διαφορές μεταξύ των διαφόρων εργαστηρίων.

Η δεύτερη πηγή μεταβλητότητας (η προαναλυτική) περιλαμβάνει μη τροποποιήσιμους και τροποποιήσιμους παράγοντες. Στην πρώτη κατηγορία είναι η ηλικία, το φύλο, την εθνικότητα, η νεφρική και ηπατική λειτουργία ή τα συνοδά νοσήματα. Παράγοντες διακύμανσης όπως η διατροφή, η άσκηση ο κirkάδιος ρυθμός και οι εποχικές μεταβολές, μπορούν να τροποποιηθούν και ανάλογα να ελαχιστοποιηθούν, επηρεάζοντας λιγότερο τις μετρήσεις μας. Τα επίπεδα των δεικτών απορρόφησης είναι υψηλότερα το πρωί και χαμηλότερα το απόγευμα και το βράδυ. Πιο συγκεκριμένα το s-βCTX παρουσιάζει μεγάλο κirkάδιο ρυθμό ο οποίος κυμαίνεται μεταξύ ±30% και ±35% με τις τιμές να κορυφώνονται τις πρώτες πρωινές ώρες και τις μικρότερες τιμές να παρατηρούνται το απόγευμα.

Αντίθετα το PINP παρουσιάζει μικρότερο ενδοατομικό κirkάδιο ρυθμό και εποχιακή μεταβλητότητα. Να σημειωθεί ότι οι τιμές του δεν επηρεάζονται από την λήψη τροφής (Πίνακας 7)<sup>173,183</sup>.

Σημαντικό είναι να γνωρίζουμε την σταθερότητα αυτών των μορίων κατά την συλλογή τους ώστε να αποφύγουμε ανεπιθύμητη καταστροφή του προς μέτρηση παράγοντα. Ο National Bone Health Alliance (USA) εξέδωσε πρόσφατα συστάσεις που αφορούν το χειρισμό των ασθενών και δειγμάτων για την ελαχιστοποίηση της προ-αναλυτικής μεταβλητότητας στην μέτρηση των CTX και PINP που συνοψίζονται στον Πίνακα 8<sup>173</sup>.

**Πίνακας 7.** Πηγές προαναλυτικής μεταβλητότητας που επηρεάζουν τις τιμές των ΒΔΟΜ.

Πηγή μεταβλητότητας	Αποτέλεσμα	Σύσταση	Σημαντικότητα
<i>Ελεγχόμενες πηγές</i>			
Κιρκάδιος ρυθμός	Υψηλές συγκεντρώσεις δεικτών απορρόφησης το πρωί και χαμηλές το απόγευμα	Τα δείγματα να συλλέγονται πρωί 7.30-10.00 π.μ.	Υψηλή
Λήψη τροφής	Μειώνει την τιμή των δεικτών απορρόφησης έως και 50 %	Τα δείγματα να συλλέγονται μετά από ολονύκτια νηστεία	Υψηλή
Έμμηνος κύκλος	Οι δείκτες απορρόφησης είναι χαμηλότεροι κατά την διάρκεια της ωχρινικής φάσης του κύκλου	Τα δείγματα σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συνιστάται να λαμβάνονται κατά την διάρκεια της θυλακιδώδους φάσης	Χαμηλή
Σωματική άσκηση	Έντονη σωματική άσκηση μπορεί να αυξήσει τους δείκτες οστικής παραγωγής και να μειώσει τους δείκτες οστικής απορρόφησης	Συνιστάται η αποφυγή έντονης άσκησης την προηγούμενη της αιμοληψίας	Χαμηλή
Εποχή έτους	Υψηλότερα επίπεδα οστικής εναλλαγής κατά την διάρκεια του χειμώνα	Σε ερευνητικές εργασίες μόνο συνιστάται οι λήψεις να γίνονται την ίδια εποχή του έτους	Χαμηλή
Συνήθειες	Το κάπνισμα αυξάνει και η κατανάλωση αλκοόλ μειώνει τα επίπεδα των δεικτών	Να αποφεύγεται η μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ πριν από τη λήψη	Χαμηλή
<i>Μη ελεγχόμενες πηγές μεταβλητότητας</i>			
Ηλικία	Οι ΒΔΟΜ παρουσιάζουν τις υψηλότερες τιμές κατά την βρεφική ηλικία, οι οποίες βάνουν μειούμενες και οι χαμηλότερες παρουσιάζονται κατά την 4 <sup>η</sup> δεκαετία της ζωής στις γυναίκες και την 5 <sup>η</sup> στους άνδρες	Να δημιουργηθούν ηλικιακές τιμές αναφοράς	Υψηλή
Φύλο	Οι άνδρες ηλικίας <35 ετών παρουσιάζουν υψηλότερες τιμές στους ΒΔΟΜ από ότι οι γυναίκες αντίστοιχης ηλικίας, και αντίθετα οι μετεμνοπαυσιακές γυναίκες μεγαλύτερες από τους άνδρες παρόμοιας ηλικίας	Να δημιουργηθούν διαφορετικές τιμές αναφοράς για κάθε φύλο	Υψηλή
Εμμηνοπαυση		Να δημιουργηθούν τιμές αναφοράς για μετεμνοπαυσιακές γυναίκες	Μέτρια
Κύηση και γαλουχία	Αυξάνονται τα επίπεδα των ΒΔΟΜ κατά την διάρκεια της κύησης 2-3 φορές σε σχέση με πριν τη κύηση και ιδιαίτερα το τρίτο τρίμηνο αυτής και κατά την διάρκεια της γαλουχίας	Να λαμβάνεται υπόψη το στάδιο της κύησης κατά την εκτίμηση του αποτελέσματος	Μέτρια
Γεωγραφική τοποθεσία και φυλή	Εντός της ίδιας φυλής οι γεωγραφικές διαφορές είναι μικρές και κυρίως οφείλονται σε διαφορές σωματομετρικές και τρόπου ζωής.	Δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία για την ανάγκη διαφορετικών τιμών αναφοράς για διαφορετικές φυλές	Χαμηλή

**Πίνακας 8.** Οδηγίες για τον χειρισμό και την συντήρηση των δειγμάτων στα οποία πρόκειται να γίνουν μετρήσεις CTX και PINP.

1.	Η συλλογή να γίνεται μετά από ολονύκτια νηστεία. (η νηστεία δεν είναι απαραίτητη αν πρόκειται να μετρηθεί μόνο PINP)
2.	Ο ασθενείς να αποφύγει τη έντονη σωματική άσκηση την προηγούμενη της αιμοληψίας
3.	Η συλλογή συνιστάται κατά τις πρωινές ώρες και μεταξύ 7.30 και 10.0 π.μ.
4.	Ορός και πλάσμα EDTA είναι αποδεκτά για ανάλυση
5.	Η φυγοκέντρηση και ο αποχωρισμός του πλάσματος ή του ορού πρέπει να γίνουν το πολύ εντός 2 ωρών από την αιμοληψία (η θερμοκρασία του δωματίου εντος του οποίου παραμένουν τα δείγματα να μην υπερβαίνει τους 25°C)
6.	Εάν τα δείγματα δεν αναλυθούν αμέσως θα πρέπει να φυλαχθούν σε κατάψυξη <-20°C
7.	Εάν πρόκειται να αναλυθούν την ίδια μέρα η παραμονή τους σε θερμοκρασία δωματίου να μην υπερβεί τις 4 ώρες
8.	Για μακροχρόνια φύλαξη (>3μήνες για το CTX και >6 μήνες για το PINP συνιστάται η φύλαξη τους στους <-70°C
9.	Καλό είναι να αποφεύγονται δείγματα με εμφανή αιμόλυση.
10.	Επιτρέπονται μέχρι δύο κύκλοι κατάψυξης - απόψυξης. Μετά την απόψυξη και πριν την ανάλυση συνιστάται καλή ανακίνηση των δειγμάτων και φυγοκέντρηση εάν υπάρχουν αιωρούμενα σωματίδια στο δείγμα
11.	Για μελέτες που περιλαμβάνουν διαδοχικές λήψεις από ασθενή καλό θα είναι οι αναλύσεις να γίνουν με την ίδια παρτίδα αντιδραστήριου και τον ίδιο τύπο δείγματος (ορό ή πλάσμα)

Η Τρίτη πηγή μεταβλητότητας αφορά την βιολογική μεταβλητότητα. Αυτή είναι δύο ειδών. Η ενδοατομική και η διατομική. Η ενδοατομική ορίζεται ως τυχαία μεταβλητότητα γύρω από ένα ομοιοστατικό μέσο όρο ο οποίος είναι μοναδικός για κάθε άτομο και υπολογίζεται από τις τυχαίες μεταβολές μιας παραμέτρου με διαδοχικές προκαθορισμένες λήψεις ώστε να ελαχιστοποιηθεί η παρεμβολή από τη προαναλυτική μεταβλητότητα και η μέτρηση των διαδοχικών λήψεων γίνεται εντός μίας αναλυτικής σειράς ώστε να μειωθεί η παρεμβολή από την αναλυτική μεταβλητότητα. Σε όλο το χρονικό διάστημα η κατάσταση υγείας του ατόμου θα πρέπει να είναι σταθερή. Με αυτό τον τρόπο οι τυχαίες μεταβολές που θα παρατηρηθούν στις μετρήσεις αποδίδονται στην ενδοατομική μεταβλητότητα και εκφράζεται ως συντελεστής μεταβλητότητας (CVw%). Οι διαφορές στους συντελεστές μεταβλητότητας ανάμεσα στα άτομα δίνουν την διατομική μεταβλητότητα (CVg%).

Η γνώση της ενδοατομικής μεταβλητότητας (CVw%) καθώς και της αναλυτικής μεταβλητότητας (CVa%) μας επιτρέπουν να υπολογίσουμε ελάχιστη σημαντική μεταβολή μιας παραμέτρου ή (Reference Change Value - RCV) που αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την εκτίμηση της κλινικής σημασίας των μεταβολών που παρατηρούνται σε δυο διαδοχικές μετρήσεις της παραμέτρου σε ένα ασθενή. Η παρατηρούμενη μεταβολή θα πρέπει να είναι μεγαλύτερη από την συνδυασμένη αναλυτική και βιολογική μεταβλητοτητα. Υπολογίζεται δε από τον τύπο:

$$RCV = Z^{1/2} * Z * (CV_A^2 + CV_w^2)^{1/2}$$

όπου  $CV_A$  είναι ο συντελεστής αναλυτικής μεταβλητότητας,  $CV_w$ = η ενδοατομική βιολογική μεταβλητότητα και όταν  $Z= 1.96$  τότε μια μεταβολή είτε αύξηση είτε μείωση (2-tailed) μεγαλύτερη από το RCV είναι σημαντική με 95% πιθανότητα. Με αυτό τον τρόπο μπορούμε να θέσουμε και αντικειμενικούς ποιοτικούς στόχους στο εργαστήριο θεωρώντας ως βέλτιστη αναλυτική μεταβλητότητα για ένα εργαστήριο όταν το  $CV_A$  του εργαστηρίου είναι το μισό της βιολογικής μεταβλητότητας  $CV_w$ <sup>193-197</sup>. Στον **Πίνακα 9** φαίνονται τα επιθυμητά όρια απόδοσης του εργαστηρίου αλλά και ο υπολογισμός της RCV για τους δύο δείκτες βCTX και PINP.

**Πίνακας 9.** Υπολογισμός της ελάχιστης σημαντικής μεταβολής αλλά και των επιθυμητών επιπέδων ποιοτικής απόδοσης των εργαστηρίων που μετρούν ΒΔΟΜ.

ΒΔΟΕ	Βιολογική μεταβλητότητα		Επιθυμητά επίπεδα απόδοσης εργαστηρίου			MU%	RCV%
	CVw(%)	CVg(%)	I%	B%	TE%		
s-PINP	7.4	57.3	3.7	14.4	20.5	7.4	23
s-βCTX	10.85	30.6	5.43	8.12	15.45	10.9	34

I%= επιθυμητό ανώτατο όριο για την μη επαναληψιμότητα, B%= επιθυμητό ανώτατο όριο για την μη ακρίβεια TE%= επιθυμητό ανώτατο όριο για το συνολικό εργαστηριακό σφάλμα, MU%= αβεβαιότητα μέτρησης, RCV%= ελάχιστη σημαντική μεταβολή, CVw(%)= ενδοατομική βιολογική μεταβλητότητα, CVg(%)= διατομική βιολογική μεταβλητότητα.

### Διαθέσιμες εργαστηριακές δοκιμασίες-Τιμές αναφοράς, μονάδες μέτρησης και θεραπευτικοί στόχοι

Έχει παρατηρηθεί ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα αποτελέσματα που δίνουν οι εμπορικά διαθέσιμες εργαστηριακές δοκιμασίες μέτρησης των βCTX και PINP. Το γεγονός αυτό δυσκολεύει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων όταν παρακολουθείται κλινικά ένας ασθενής και οι διαδοχικές του μετρήσεις γίνονται σε διαφορετικά εργαστήρια που χρησιμοποιούν διαφορετικές εμπορικές μεθόδους ή όταν σχεδιάζονται πολυκεντρικές μελέτες και οι μετρήσεις πρόκειται να γίνουν σε περισσότερα του ενός εργαστήρια. Ακόμη λόγω των διαφορών των μεθόδων είναι αδύνατο αυτή τη στιγμή να ορίσουμε γενικευμένα cut-off και όρια κλινικών αποφάσεων σε κατευθυντήριες οδηγίες<sup>180,181</sup>.

Ειδικότερα για το βCTX, αν και όλες οι εμπορικά διαθέσιμες μέθοδοι μέτρησης μετρούν το οκταπεπτιδίο EKAHD-βGGR των διασταυρούμενων διμερών του CTX, εντούτοις έχει διαπιστωθεί από τα αποτελέσματα του εξωτερικού ελέγχου της ποιότητας του College of American Pathologists, ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές στα αποτελέσματα που παράγουν οι διαφορετικές μέθοδοι μέτρησης. Σήμερα δεν υφίσταται στην Ελλάδα (αλλά και στην Ευρώπη, με εξαίρεση το UKN-EQAS το οποίο όμως δεν είναι διαθέσιμο εκτός Ηνωμένου Βασιλείου) πρόγραμμα

εξωτερικού ελέγχου για τα εργαστήρια. Τα ίδια ισχύουν και για το PINP. Ειδικότερα για το μόριο αυτό να σημειωθεί ότι στην κυκλοφορία υπάρχουν δύο διαφορετικές μέθοδοι. Η μία ανιχνεύει το «άθικτο» μόριο (intact-PINP) και αναγνωρίζει μόνο το τριμερές μόριο, ενώ η άλλη αναγνωρίζει μαζί με το τριμερές και τα μονομερή μόρια και αναφέρεται σαν «ολικό» PINP (total-PINP). Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε με ποια μέθοδο έχει μετρηθεί ο ασθενής διότι σε περιπτώσεις επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας η μέθοδος του ολικού PINP δίνει συστηματικά υψηλότερες τιμές από την μέθοδο που μετράει το «άθικτο» μόριο.

Μέχρι την ολοκλήρωση του προγράμματος προτύπωσης των μεθόδων μέτρησης από το IFCC-IOF WG συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών αλλά και μέτρηση των δειγμάτων σε κλινικές μελέτες να εκτελούνται σε ένα εργαστήριο και πάντοτε με την ίδια μέθοδο<sup>189</sup>.

**Μονάδες μέτρησης:** η σύσταση του IFCC-IOF WG είναι τα αποτελέσματα του PINP να δίνονται σε  $\mu\text{g/L}$  και του  $\beta\text{CTX}$  σε  $\text{ng/L}$  χωρίς τη χρήση δεκαδικών ψηφίων.

**Τιμές αναφοράς-όρια απόφασης:** Η μη προτύπωση των μεθόδων μέτρησης καθιστά δύσκολη την χρήση γενικευμένων τιμών αναφοράς για καμιά πληθυσμιακή μονάδα, των δεικτών αυτών και οι οποίες να είναι ανεξάρτητες από την μέθοδο μέτρησης.

Επιπρόσθετα για τους ανωτέρω λόγους, δεν μπορούν να καθορισθούν ακόμη όρια απόφασης (decision limits) και όρια στόχοι (target limits) τα οποία να βασίζονται στην συχνότητα των καταγμάτων.

Ενσωμάτωση των μετρήσεων στον υπολογισμό του καταγματικού κινδύνου απαιτεί συσχέτιση των επιπέδων των ΒΔΟΜ με την διαστρωμάτωση καταγματικού κινδύνου (gradient of fracture risk). Δηλαδή την αναμενόμενη αύξηση του καταγματικού κινδύνου για κάθε 1 μονάδα τυπικής απόκλισης αύξησης (SD) των ΒΔΟΕ<sup>180</sup>.

**Παρακολούθηση της θεραπευτικής αγωγής:** η γνώση της ελάχιστης σημαντικής μεταβολής (RCV) για κάθε ένα ΒΔΟΜ είναι χρήσιμη διότι μας επιτρέπει να επιβεβαιώσουμε την ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία. Από τον **Πίνακα 10** φαίνεται ότι μεταβολές γύρω στο 30% αποτελούν ικανοποιητική ένδειξη και επιβεβαιώνουν την ανταπόκριση στην θεραπεία<sup>189,198</sup>. Η επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής στα επίπεδα των ΒΔΟΕ έχει μελετηθεί και αναφέρεται αναλυτικά στην ανακοίνωση του NBHA (**Πίνακας 10**)<sup>173</sup>.

**Πίνακας 10.** Επίδραση φαρμακευτικών αγωγών στα επίπεδα των οστικών δεικτών CTX και PINP (από αναφορά 6).

Θεραπευτική αγωγή	Επίδραση	
	Αναμενόμενη ποσοστιαία μεταβολή	
	PINP	CTX
<b>Αναστολείς οστικής απορρόφησης</b> (Παρατηρούνται χαμηλότερα επίπεδα και στους δύο δείκτες)		
ο 17β-estradiol	-30%	-40 έως -50%
ο SERMs	-30 έως -40%	-30 έως -40%
ο Alendronate	-50 έως -60%	-70%
ο Risedronate	-50 έως -60%	-40 έως -50%
ο Ibandronate	-50 έως -60%	-50 έως -70%
ο Zoledronate	-50 έως -60%	-75%
ο Denosumab	-60 έως -70%	-70 έως -85%
ο Αναστολείς της Cathepsin K	-40%	-60 έως -70%
<b>Διεγέρτες της οστικής παραγωγής</b> (Παρατηρούνται υψηλότερα επίπεδα και στους δύο δείκτες)		
ο Teriparatide	+150%	+100%
<b>Vitamin D ασβέστιο</b>	Μέτρια, δόσο-εξαρτώμενη μείωση του CTX-I και του PINP. Η επίδραση ποικίλει και εξαρτάται από επίπεδα της vitamin D προ της ενάρξεως της αγωγής και της διατροφικής πρόσληψης του ασβεστίου	
<b>Άλλες θεραπευτικές αγωγές</b>		
ο Κορτικοστεροειδή (per os και παρεντερικά)	Μειώνει το PINP (2 ημέρες)	Δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα
Η επίδραση εξαρτάται από την δόση, τη διάρκεια θεραπείας και υποκείμενη νόσο		
ο Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (*)	Καμία αλλαγή	Καμία αλλαγή
ο Αντιουλληπτικά per os	-20 έως -25%.	-20 έως -25%.
ο Medroxyprogesterone acetate	Μικρή Αύξηση	Δεν υπάρχουν στοιχεία
ο Ανταγωνιστές της Vitamin K	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση
ο Διουρητικά θειαζίδες	-10% έως -20%	-10% έως -20%
Η επίδραση είναι ανάλογη με την υποκείμενη νόσο		
ο Thiazolidinediones (TZDs)	Μείωση του PINP σε μερικές, αλλά όχι σε όλες τις μελέτες	Δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα
ο Disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs)	Καμία αλλαγή	-15 έως -20%
ο Αντιεπιληπτικά φάρμακα (AED) (αποτελέσματα από μελέτες μικρού μεγέθους)	Μικρή Αύξηση	Μικρή Αύξηση
ο Aromatase inhibitors	+10% έως +35%	+10% έως +35%
(*) <i>ενδέχεται να μειώσουν την οστεοκαλσίνη.</i>		



## Θεραπεία οστεοπόρωσης

### 4.1 Εισαγωγή

Σκοπός της θεραπείας είναι η μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας της σχετιζόμενης με το πρώτο κάταγμα και με όλα τα επόμενα κατάγματα. Ασθενείς με ιστορικό προηγούμενου κατάγματος στον περιφερικό σκελετό έχουν 2-8 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να υποστούν άλλο κάταγμα σε οποιαδήποτε περιοχή του σκελετού<sup>33</sup>. Αυτοί οι ασθενείς μπορούν εύκολα να προσδιοριστούν και να λάβουν φαρμακευτική αγωγή. Ασθενείς με μη διαγνωσμένο σπονδυλικό κάταγμα αντιμετωπίζουν τον ίδιο ή και μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστούν άλλο κάταγμα, αλλά σε μικρό μόνο ποσοστό (33%) αναγνωρίζονται και λαμβάνουν αγωγή<sup>40</sup>.

Οι φαρμακευτικές παρεμβάσεις οι οποίες εφαρμόζονται σήμερα στην οστεοπόρωση διακρίνονται σε κατηγορίες, ανάλογα με τη βιβλιογραφική τεκμηρίωση της κλινικής τους δράσης. Όλα τα εγκεκριμένα φάρμακα της οστεοπόρωσης επιφέρουν μείωση των σπονδυλικών καταγμάτων και ορισμένα επιφέρουν μείωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων ή/και των καταγμάτων του ισχίου, σε ασθενείς με «οστεοπόρωση» ή «εγκατεστημένη οστεοπόρωση» (Πίνακας 11) (τροποποιημένος πίνακας των επικαιροποιημένων οδηγιών του Διεθνούς Ιδρύματος για την Οστεοπόρωση και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας για τις οικονομικές και κλινικές πλευρές της Οστεοπόρωσης και Οστεοαρθρίτιδας)<sup>69</sup>.

**Πίνακας 11.** Η αντικαταγματική δράση των πιο συχνά χρησιμοποιούμενων φαρμάκων για την μετεμμνοπαυσιακή οστεοπόρωση όπως προκύπτει από τις τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες όταν χορηγούνται μαζί με ασβέστιο και βιταμίνη D.

	Δράση στα σπονδυλικά κατάγματα		Δράση στα μη σπονδυλικά κατάγματα	
	Οστεοπόρωση Εγκατεστημένη <sup>α</sup>	Οστεοπόρωση	Οστεοπόρωση Εγκατεστημένη <sup>α</sup>	Οστεοπόρωση
Αλενδρονάτη	+	+	ΜΔ	+(ισχίο)
Ρισεδρονάτη	+	+	ΜΔ	+(ισχίο)
Ιβανδρονάτη	ΜΔ	+	ΜΔ	+ <sup>β</sup>
Ζολενδρονικό οξύ	+	+	ΜΔ	+(ισχίο) <sup>γ</sup>
ΟΘΥ	+	+	+	+(ισχίο)
Ραλοξιφαίνη	+	+	ΜΔ	ΜΔ
Τεριπαρατίδη	ΜΔ	+	ΜΔ	+
Δενοσουμάμπη	+	+ <sup>γ</sup>	+(ισχίο)	+ <sup>γ</sup>
Βαζεδοξιφαίνη	+	+	ΜΔ	ΜΔ

ΜΔ: Μη διαθέσιμα δεδομένα, ΟΘΥ: Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης. α) Γυναίκες με προηγούμενο κάταγμα, β) Σε υποομάδες ασθενών (post hoc analysis), γ) Μεικτές ομάδες με ή χωρίς προηγούμενο κάταγμα.



### Ποιοι χρειάζονται θεραπεία;

Τον Ιούλιο του 2017 εγκρίθηκαν από την ολομέλεια του ΚΕ.Σ.Υ.<sup>76</sup> και ισχύουν οι ΟΔΗΓΙΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ - 2017, με βάση τις οποίες αναπτύχθηκε το πρωτόκολλο συνταγογράφησης για την οστεοπόρωση.

Το πρωτόκολλο ενσωματώνει το FRAX στην διαδικασία επιλογής ατόμων για θεραπεία πρόληψης καταγμάτων χαμηλής βίας. Οι επί μέρους περιπτώσεις ατόμων, τα οποία πρέπει να λάβουν θεραπευτική αγωγή, αναλύονται ως εξής:

- Σπονδυλικό κάταγμα χαμηλής βίας.
- Κάταγμα ισχίου χαμηλής βίας.
- Περισσότερα από ένα έτερα κατάγματα χαμηλής βίας (π.χ. κάταγμα κερκίδας).
- Μέτρηση οστικής πυκνότητας ισχίου (ολικό ισχίο ή αυχένιας μηριαίου) ή/και Ο.Μ.Σ.Σ. με T score  $\leq -2,5$ .
- Μέτρηση οστικής πυκνότητας με T score μεταξύ  $-1,0$  και  $-2,5$  (οστεοπενία) αλλά με 10-ετή καταγματικό κίνδυνο (FRAX)  $\geq 10\%$  για μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα ή/και  $\geq 2,5\%$  για κάταγμα ισχίου, για άτομα ηλικίας 50-75 ετών.
- Μέτρηση οστικής πυκνότητας με T score μεταξύ  $-1,0$  και  $-2,5$  (οστεοπενία) αλλά με 10-ετή καταγματικό κίνδυνο (FRAX)  $\geq 15\%$  για μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα ή/και  $\geq 5\%$  για κάταγμα ισχίου, για άτομα ηλικίας άνω των 75 ετών.

### Πόσο διαρκεί η θεραπεία;

Στην πραγματικότητα η φαρμακευτική αγωγή της οστεοπόρωσης θα έπρεπε να συνεχίζεται εφόρου ζωής επειδή η διακοπή της θεραπείας επιφέρει αύξηση της οστικής εναλλαγής και της οστικής απώλειας, περαιτέρω διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής των οστών και αύξηση του καταγματικού κινδύνου<sup>199</sup>. Με τα Διφωσφονικά π.χ. μεγαλύτερη αύξηση στη BMD επιτυγχάνεται κατά τα πρώτα δύο έτη της θεραπείας, αν και έχουν αναφερθεί αυξήσεις και μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, για παράδειγμα με τη χορήγηση της αλενδρονάτης<sup>200</sup>. Εάν, ωστόσο, η BMD αυξηθεί τόσο ώστε να έχει φυσιολογική τιμή, τότε η θεραπεία μπορεί να διακοπεί με την προϋπόθεση ότι θα παρακολουθούνται η οστική πυκνότητα και οι δείκτες οστικής εναλλαγής του ασθενούς<sup>199</sup>. Επειδή η υπάρχουσα εμπειρία από τις μακροχρόνιες προοπτικές κλινικές μελέτες με διάφορα αντικαταβολικά και άλλα φάρμακα είναι περιορισμένη, συνιστάται η διάρκεια της αγωγής με τα φάρμακα αυτά να μην υπερβαίνει τα χρονικά όρια στα οποία αναφέρονται οι μελέτες αυτές. Η πρακτική αυτή πιθανά να προφυλάσσει από σπάνια ανεπιθύμητα συμβάματα που ήρθαν στο προσκήνιο τα τελευταία χρόνια (π.χ. άτυπα κατάγματα του μηριαίου)<sup>201</sup>. Η πενταετία πάντως θεωρείται αναγκαία αρχική περίοδος αγωγής, με την προοπτική επανεξέτασης της σκοπιμότητας της χρονικής επέκτασής της ή μη, στο τέλος της.

Ιδιαίτερη μνεία χρήζει η ντενοσομάμπη, η οποία δεν πρέπει να διακόπτεται χωρίς να ακολουθεί αμέσως μία άλλη αντιοστεοπορωτική αγωγή, ειδάλλως το άτομο

υφίσταται ταχεία πτώση οστικής πυκνότητας και εκτίθεται (υπό προϋποθέσεις) σε υψηλό κίνδυνο πολλαπλών σπονδυλικών καταγμάτων.

### **Εμπόδια στον εντοπισμό των ατόμων τα οποία χρήζουν θεραπείας**

Στην Ελλάδα δεν υπάρχουν εμπόδια στον εντοπισμό των ασθενών οι οποίοι χρήζουν θεραπείας για την οστεοπόρωση αφού όλοι οι ασφαλισμένοι δικαιούνται, επί του παρόντος, μία μέτρηση οστικής πυκνότητας ανά έτος (ή δύο μετρήσεις ανά διετία). Επίσης, όλοι οι ασφαλισμένοι έχουν τη δυνατότητα να λάβουν όποιο από τα εγκεκριμένα στη χώρα μας για την οστεοπόρωση φάρμακα του συστήσει ο γιατρός του χωρίς χρονικούς περιορισμούς.

## **4.2 Διφωσφονικά**

Σύμφωνα με το διαγνωστικό και θεραπευτικό πρωτόκολλο οστεοπόρωσης που είναι αναρτημένο στην ηλεκτρονική σελίδα του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ)<sup>202</sup>, τα διφωσφονικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται συχνότερα σήμερα για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης στην Ελλάδα είναι η αλενδρονάτη, η ιμπαδρονάτη και η ρισεδρονάτη, που χορηγούνται από του στόματος, και το ζολενδρονικό οξύ που χορηγείται ενδοφλεβίως. Και τα τέσσερα αυτά φάρμακα έχουν ένδειξη για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η αλενδρονάτη, η ρισεδρονάτη και το ζολενδρονικό οξύ έχουν λάβει επιπλέον ένδειξη για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης από γλυκοκορτικοειδή καθώς και για την ανδρική οστεοπόρωση. Για την πρόληψη της οστικής απώλειας και καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λαμβάνουν αναστολείς αρωματάσης λόγω καρκίνου του μαστού, προτείνεται βάσει άρθρου καθοδήγησης από ομάδα ειδικών η χορήγηση ζολενδρονικού οξέος ενδοφλεβίως και/ή από του στόματος διφωσφονικών, με την επισήμανση ότι περισσότερες κλινικές δοκιμές έχουν διεξαχθεί με ρισεδρονάτη και λιγότερες με αλενδρονάτη ή ιμπαδρονάτη<sup>203</sup>.

Τα διφωσφονικά ελαττώνουν το ρυθμό οστικής ανακατασκευής με αποτέλεσμα την μείωση της οστικής απορρόφησης, και κατ' επέκταση και της οστικής παραγωγής<sup>204</sup>. Η δραστηριότητά τους, και ειδικά των αμινο-διφωσφονικών όπως τα ανωτέρω, εξαρτάται από την χημική συγγένεια του καθενός από αυτά με τον υδροξυαπατίτη, και επομένως από την ικανότητα προσρόφησης στην επιφάνεια του οστού, καθώς και από την ισχύ του καθενός να αναστέλει το βασικό ένζυμο της οδού του μεβαλονικού οξέος (Farnesil Diphosphate Synthase) ελαττώνοντας τη λειτουργία και την επιβίωση των οστεοκλαστών<sup>205</sup>. Τα διφωσφονικά έχουν ιδιαίτερες ιδιότητες ως φάρμακα, καθώς δεν μεταβολίζονται σε αδρανή προϊόντα και μεταβολίτες τους δεν ανιχνεύονται στα ούρα<sup>206</sup>. Η βιοδιαθεσιμότητά τους από του στόματος είναι εξαιρετικά χαμηλή, κατώτερη του 1% για τα περισσότερα από αυτά και σπάνια άνω του 5% για άλλα<sup>206</sup>. Τα διφωσφονικά είναι δυνητικά τοξικά για τους νεφρούς από

τους οποίους κυρίως απεκκρίνονται μέσω σπειραματικής διήθησης και πιθανόν συμπληρωματικά μέσω σωληναριακής έκκρισης<sup>206</sup>. Όλα τα διφωσφονικά φάρμακα έχουν αντένδειξη χορήγησης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ή εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης [eGFR], κάτω των 30 ή 35 mL/min)<sup>205</sup>. Ο κίνδυνος σωληναριακής βλάβης είναι υψηλότερος με τα ενδοφλέβια διφωσφονικά φάρμακα και περιστατικά οξείας νεφρικής ανεπάρκειας ή νεφρικής βλάβης με συνέπεια αιμοκάθαρση έχουν αναφερθεί μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ζολενδρονικού οξέος, ειδικά όταν πραγματοποιήθηκε ταχεία έγχυση του φαρμάκου- επομένως ο συνιστώμενος χρόνος ενδοφλέβιας έγχυσης ζολενδρονικού είναι όχι μικρότερος από 15 λεπτά<sup>205</sup>.

Η αλενδρονάτη χρησιμοποιήθηκε αρχικά για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης σε δόση 10 mg/ημέρα από του στόματος (per os), αλλά την τελευταία δεκαετία περίπου χρησιμοποιείται συχνότερα στην κλινική πράξη το δοσολογικό σχήμα της εφάπαξ χορήγησης 70 mg μια φορά την εβδομάδα, το οποίο σε κλινική δοκιμή αποδείχθηκε θεραπευτικά ισοδύναμο ως προς τη δράση στην οστική πυκνότητα (BMD) με την ημερήσια χορήγηση<sup>207</sup>. Διαθέσιμα επίσης και στη χώρα μας είναι σκευάσματα από του στόματος λήψης μια φορά την εβδομάδα με συνδυασμό αλενδρονάτης 70 mg και κολπακισιφερόλης 2800 ή/και 5600 IU που δύνανται να χορηγηθούν σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση και κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης D<sup>208,209</sup>. Η δράση της αλενδρονάτης στην οστική πυκνότητα και την επίπτωση των καταγμάτων σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση εξετάστηκε στην κλινική δοκιμή αποτελεσματικότητας φάσης 3 (N=994)<sup>38</sup> καθώς και στις μελέτες FIT (Fracture Intervention Trial: N=6,459)<sup>39,210</sup>. Στην φάση 3 κλινική δοκιμή, η λήψη αλενδρονάτης 10 mg ημερησίως συγκριτικά με εικονικό φάρμακο για 3 έτη προκάλεσε αύξηση της μέσης οστικής πυκνότητας (DXA) στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ) κατά 8,8% και στον αυχένα του μηριαίου οστού κατά 5,9%<sup>38</sup>. Στη μελέτη FIT1 εξετάστηκαν για 3 έτη 2027 γυναίκες που είχαν τουλάχιστον 1 σπονδυλικό (συμπιεστικό) κατάγμα κατά την έναρξη της μελέτης και η αλενδρονάτη (N=1022) αποδείχθηκε ότι ελάττωσε τη συχνότητα εμφάνισης 1 ή περισσότερων νέων σπονδυλικών καταγμάτων κατά 47% έναντι εικονικού φαρμάκου (7,9% ασθενών με νέα σπονδυλικά κατάγματα στην ομάδα της αλενδρονάτης έναντι 15% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου)<sup>210</sup>. Επίσης στατιστικά σημαντική μείωση 51% διαπιστώθηκε στη συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων ισχίου σε ασθενείς που έλαβαν αλενδρονάτη σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (1,1% έναντι 2,2% αντίστοιχα)<sup>210</sup>. Στη μελέτη FIT2 εξετάστηκαν 4.432 γυναίκες με χαμηλή οστική μάζα (37% αυτών με T-score<-2,5 στον αυχένα του μηριαίου) χωρίς προϋπάρχων σπονδυλικό κατάγμα, και η αλενδρονάτη αύξησε την μέση οστική πυκνότητα σε όλες τις μετρούμενες θέσεις, ενώ ελάττωσε στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο κλινικών καταγμάτων έναντι εικονικού φαρμάκου κατά 36% μόνο στις γυναίκες που είχαν οστεοπόρωση βάση το T-score κατά την έναρξη της κλινικής δοκιμής<sup>39</sup>. Η αποτελεσματικότητα της

μακροχρόνιας αγωγής με αλενδρονάτη στη μείωση του καταγματικού κινδύνου εξετάστηκε στη μελέτη FLEX<sup>211</sup> κατά την οποία 1.099 γυναίκες που είχαν λάβει αλενδρονάτη για 5 έτη συνέχισαν είτε με αλενδρονάτη για 5 ακόμα έτη (10 έτη συνολικής λήψης) ή με εικονικό φάρμακο για άλλα 5 έτη. Οι ασθενείς που έλαβαν αλενδρονάτη για 10 έτη διατήρησαν ή αύξησαν την οστική πυκνότητα, ενώ στους ασθενείς που διέκοψαν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη και τον αυχένα του μπριαίου<sup>211</sup>. Οι ασθενείς που έλαβαν αλενδρονάτη για 10 έτη συνολικά εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερη επίπτωση των κλινικών σπονδυλικών καταγμάτων (2,4% έναντι 5,3% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου), χωρίς όμως να διαπιστωθεί στατιστικά σημαντική μείωση στα μορφομετρικά σπονδυλικά (11,3% έναντι 9,8%) και τα μη σπονδυλικά κατάγματα (18,9% έναντι 19%)<sup>211</sup>.

Η Ιμπανδρονάτη χρησιμοποιείται κυρίως σήμερα στη δοσολογία 150 mg από του στόματος μια φορά το μήνα, ενώ στις αρχικές φάσεις κλινικών ερευνών δοκιμάστηκαν ακόμα τα θεραπευτικά σχήματα 2,5 mg ημερησίως από του στόματος, καθώς και 3mg ενδοφλεβίως κάθε 3 μήνες. Η αποτελεσματικότητα της ιμπανδρονάτης σε καθημερινή από του στόματος χορήγηση 2.5 mg ή διακοπτόμενη χορήγηση από του στόματος 20 mg par' ημέρα για 12 δόσεις κάθε 3 μήνες έναντι εικονικού φαρμάκου εξετάστηκε σε μια τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη διάρκειας 3 ετών<sup>212</sup>. Στη μελέτη συμμετείχαν 2946 γυναίκες με 1-4 προϋπάρχοντα σπονδυλικά κατάγματα ( $\Theta_4$ - $O_4$ ) και οστική πυκνότητα χαμηλότερη από 2 στατιστικές αποκλίσεις σε 1 τουλάχιστον σπόνδυλο της ΟΜΣΣ ( $O_1$ - $O_4$ ). Στη μελέτη αυτή, η καθημερινή και η διακοπτόμενη λήψη ιμπανδρονάτης συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου νέων μορφομετρικών σπονδυλικών καταγμάτων έναντι εικονικού φαρμάκου κατά 62% και 50% αντίστοιχα, και των κλινικών σπονδυλικών καταγμάτων κατά 49% και 48% αντίστοιχα<sup>212</sup>. Εντούτοις, η επίπτωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ιμπανδρονάτη και εικονικό φάρμακο (9,1%, 8,9% και 8,2% αντίστοιχα), και στατιστικά σημαντική ελάττωση διαπιστώθηκε μόνο σε post-hoc μελέτη σε γυναίκες με αρχικό T-score μικρότερο του -3. Δεν διαπιστώθηκε ελάττωση του σχετικού κινδύνου καταγμάτων ισχίου. Τόσο η καθημερινή όσο και η διακοπτόμενη χορήγηση ιμπανδρονάτης συσχετίστηκαν με αύξηση της μέσης οστικής πυκνότητας στην ΟΜΣΣ (6,5% και 5,7% αντίστοιχα μετά από 3 έτη αγωγής), και στο ολικό ισχίο (3,4% και 2,9% αντίστοιχα)<sup>212</sup>. Ακολούθησε η μελέτη MOBILE (N=1609 γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση), με την οποία εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της ιμπανδρονάτης σε δοσολογία 150 mg από του στόματος μια φορά το μήνα έναντι της καθημερινής λήψης 2,5 mg (noninferiority trial) στην οστική πυκνότητα στην ΟΜΣΣ και το ισχίο για 1 ή 2 έτη<sup>213,214</sup>. Οι ασθενείς που έλαβαν ιμπανδρονάτη 150 mg μια φορά το μήνα για 1 έτος εμφάνισαν συνολική αύξηση της μέσης οστικής πυκνότητας στην ΟΜΣΣ κατά 4,9% ενώ οι ασθενείς που έλαβαν ημερήσια δόση 2,5 mg κατά 3,9% αποδεικνύοντας υπεροχή του μηνιαίου έναντι του καθημερινού

σχήματος. Αντίστοιχα, συνολική αύξηση άνω του 3% στην μέση οστική πυκνότητα του ολικού ισχίου αποδείχθηκε με την μηνιαία χορήγηση ιμπαδρονάτης σε περισσότερους ασθενείς σε σύγκριση με εκείνους που ακολούθησαν το σχήμα της ημερίσιας χορήγησης<sup>213</sup>. Η μακροχρόνια (5 έτη) αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του μηνιαίου σχήματος εξετάστηκε σε μια επέκταση της μελέτης MOBILE (N=344) στην οποία βρέθηκε ότι η μηνιαία χορήγηση 150 mg ιμπαδρονάτης από του στόματος συσχετίστηκε με συνολική αύξηση της μέσης οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη κατά 8,4% μετά από 5 έτη αγωγής, με ευνοϊκό προφίλ ανοχής στη λήψη του φαρμάκου<sup>215</sup>. Στη μελέτη αυτή η επίδραση της ιμπαδρονάτης στην επίπτωση καταγμάτων δεν αποτέλεσε καταληκτήριο στόχο της μελέτης, και τα κατάγματα αναφέρθηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες. Η ενδοφλέβια χορήγηση ιμπαδρονάτης (2 mg κάθε 2 μήνες ή 3 mg κάθε 3 μήνες) εξετάστηκε συγκριτικά με την καθημερινή χορήγηση σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (DIVA) ως προς την επίδραση στην οστική πυκνότητα της ΟΜΣΣ και του ισχίου<sup>216</sup>. Και τα 2 ενδοφλέβια δοσολογικά σχήματα που χρησιμοποιήθηκαν βρέθηκε ότι προκαλούν μεγαλύτερη αύξηση της μέσης οστικής πυκνότητας σε σύγκριση με το ημερίσιο σχήμα<sup>216</sup>. Η μακροχρόνια (5 έτη) ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας χορήγησης 3 mg ιμπαδρονάτης κάθε 3 μήνες εξετάστηκε σε μια επέκταση της μελέτης DIVA στην οποία η μέση οστική πυκνότητα στην ΟΜΣΣ αυξήθηκε συνολικά κατά 8,1% και κατά 2,8% στο ολικό ισχίο<sup>217</sup>. 3 μετα-αναλύσεις των κλινικών μελετών ιμπαδρονάτης<sup>218-220</sup> έχουν δημοσιευτεί με σκοπό να εξετάσουν την αποτελεσματικότητα διάφορων δοσολογικών σχημάτων ως προς τον κίνδυνο μη σπονδυλικών καταγμάτων. Από τις μετα-αναλύσεις αυτές αναδεικνύεται ότι ασθενείς που είχαν υψηλή ετήσια συνολική έκθεση (Annual Cumulative Exposure, ACE) σε υψηλές δόσεις ιμπαδρονάτης εμφάνισαν συνολικά χαμηλότερο κίνδυνο μη σπονδυλικών καταγμάτων. Εντούτοις, δεν υπάρχουν ως σήμερα δημοσιευμένα στοιχεία που να καταδεικνύουν ελάττωση του κινδύνου των καταγμάτων ισχίου σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση που λαμβάνουν ιμπαδρονάτη<sup>69,204</sup>.

Η ρισεδρονάτη αρχικά χρησιμοποιήθηκε σε δόση 5 mg την ημέρα από του στόματος, αλλά τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται συχνότερα στην κλινική πράξη το δοσολογικό σχήμα των 35 mg μια φορά την εβδομάδα ή και των 150 mg τον μήνα διαιρεμένο σε δυο δόσεις των 75 mg σε 2 συνεχόμενες μέρες το μήνα. Και τα 2 αυτά δοσολογικά σχήματα έχουν αποδειχθεί από κλινικές μελέτες εφάμιλλα της ημερήσιας χορήγησης ως προς τη δράση στην οστική πυκνότητα<sup>221,222</sup>. Σε μια πολυκεντρική μελέτη μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών (N=939) με χαμηλή οστική μάζα (T-score<-2) και ιστορικό προϋπάρχοντος σπονδυλικού κατάγματος (VERT), η ημερήσια χορήγηση ρισεδρονάτης συσχετίστηκε με μείωση κατά 65% του σχετικού κινδύνου νέων σπονδυλικών καταγμάτων μετά από 12 μήνες αγωγής, καθώς και μείωση του σχετικού κινδύνου νέων σπονδυλικών καταγμάτων κατά 41% και μη σπονδυλικών καταγμάτων κατά 39% μετά από 3 έτη αγωγής<sup>223</sup>. Σε αντίστοιχη

πολυκεντρική μελέτη (N=1226) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση και 2 ή περισσότερα προϋπάρχοντα σπονδυλικά κατάγματα, η καθημερινή χορήγηση ρισεδρονάτης αποδείχθηκε ότι προκαλεί ελάττωση του κινδύνου νέων σπονδυλικών καταγμάτων κατά 61% μετά από 12 μήνες αγωγής και κατά 49% μετά από 3 έτη αγωγής καθώς και ελάττωση του κινδύνου μη σπονδυλικών καταγμάτων κατά 33% μετά από 3 έτη αγωγής<sup>224</sup>. Η επίδραση της καθημερινής χορήγησης ρισεδρονάτης για 3 έτη έναντι εικονικού φαρμάκου στον κίνδυνο καταγμάτων ισχίου σε ηλικιωμένες γυναίκες άνω των 70 ετών με οστεοπόρωση βάση του T-score ή/και εξωσκελετικούς παράγοντες κινδύνου για κάταγμα ισχίου εξετάστηκε επίσης σε μια πολυκεντρική μελέτη φάσης 3 (N=5445)<sup>35</sup>. Στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι η ρισεδρονάτη ελάττωσε σημαντικά τον κίνδυνο των καταγμάτων ισχίου σε ηλικιωμένες γυναίκες με επιβεβαιωμένη οστεοπόρωση με βάση τη μέτρηση οστικής πυκνότητας, αλλά όχι σε ηλικιωμένες γυναίκες που είχαν επιλεγεί μόνο με βάση παράγοντες κινδύνου για κάταγμα ισχίου<sup>35</sup>. Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της μακροχρόνιας αγωγής με ρισεδρονάτη για 5 και 7 συνεχόμενα έτη έχει επίσης εξεταστεί σε 2 μελέτες επέκτασης της πολυκεντρικής μελέτης VERT<sup>225,226</sup>. Στα 5 χρόνια, η καθημερινή λήψη ρισεδρονάτης συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική μείωση 59% του σχετικού κινδύνου μορφομετρικών σπονδυλικών καταγμάτων το τέταρτο και πέμπτο έτος αγωγής έναντι εικονικού φαρμάκου, ποσοστό παρόμοιο με αυτό που είχε παρατηρηθεί κατά τα 3 πρώτα έτη αγωγής, αποδεικνύοντας συνεχιζόμενη αντικαταγματική δράση<sup>225</sup>. Η επίπτωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων βρέθηκε επίσης χαμηλότερη στην ομάδα ασθενών που έλαβαν ρισεδρονάτη σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αλλά ο απόλυτος αριθμός μη σπονδυλικών καταγμάτων που παρατηρήθηκε συνολικά τον τέταρτο και πέμπτο χρόνο ήταν υπερβολικά χαμηλός για να αναδειχθεί στατιστική σημαντικότητα<sup>225</sup>. Νέα επέκταση της μελέτης για 2 ακόμα χρόνια (N=164) έδειξε ότι ασθενείς που έλαβαν ρισεδρονάτη για 7 έτη (N=83) εμφάνισαν παρόμοια ετήσια επίπτωση νέων σπονδυλικών καταγμάτων κατά το έκτο και έβδομο έτος αγωγής με ασθενείς που έλαβαν 2 έτη ρισεδρονάτης μετά από λήψη 5 ετών εικονικού φαρμάκου<sup>226</sup>. Η επίπτωση σπονδυλικών καταγμάτων δεν άλλαξε κατά το έκτο και έβδομο έτος στους ασθενείς που έλαβαν 7 έτη αγωγής σε σύγκριση με την επίπτωση στο τέταρτο και πέμπτο έτος, ενώ σημαντική μείωση παρατηρήθηκε στην επίπτωση σπονδυλικών καταγμάτων σε ασθενείς που έλαβαν 2 έτη ρισεδρονάτη μετά από 5 έτη λήψης εικονικού φαρμάκου. Η μέση οστική πυκνότητα στην ΟΜΣΣ αυξήθηκε κατά 8,8% και 11,5% μετά από 5 και 7 έτη συνεχούς αγωγής με ρισεδρονάτη αντίστοιχα σε σύγκριση με την αρχική μέση τιμή<sup>225,226</sup>.

Το ζολενδρονικό οξύ έχει λάβει ένδειξη για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άντρες με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος και χορηγείται ενδοφλεβίως σε μια δόση 5 mg ετησίως. Η διάρκεια της έγχυσης δεν πρέπει να είναι μικρότερη από 15 λεπτά και οι ασθενείς πρέπει να είναι επαρκώς ενυδατωμένοι προ της χορήγησης του φαρμάκου<sup>202</sup>. Η ενύδατωση



είναι ιδιαίτερα σημαντική για ασθενείς >65 ετών και όσους λαμβάνουν αγωγή με διουρητικά φάρμακα. Επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D συστήνεται σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε θεραπεία με ζολενδρονικό οξύ. Η αποτελεσματικότητα του ζολενδρονικού οξέος ως προς την ελάττωση του κινδύνου σπονδυλικών, μη σπονδυλικών και καταγμάτων ισχίου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση έχει αποδειχθεί σε πολυκεντρική τυχαίοποιημένη διπλή-τυφλή κλινική δοκιμή έναντι εικονικού φαρμάκου<sup>227</sup>. Στη μελέτη αυτή (N=7765) μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είτε με προϋπάρχων σπονδυλικό κάταγμα και T-score<-1,5 SD στον αυχένα του μηριαίου ή οστεοπόρωση με βάση το T-score (<-2,5 SD) χωρίς προϋπάρχων σπονδυλικό κάταγμα έλαβαν 5 mg ζολενδρονικού οξέος ενδοφλεβίως μια φορά ετησίως για 3 έτη ή εικονικό φάρμακο. Μετά από 3 έτη οι ασθενείς που έλαβαν ζολενδρονικό οξύ εμφάνισαν σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου νέων σπονδυλικών καταγμάτων κατά 70% σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, 33% μείωση του σχετικού κινδύνου όλων των κλινικών καταγμάτων, 25% μείωση του σχετικού κινδύνου των μη σπονδυλικών καταγμάτων και 41% μείωση του σχετικού κινδύνου κατάγματος του ισχίου<sup>227</sup>. Η μέση οστική πυκνότητα στην ΟΜΣΣ, τον αυχένα του μηριαίου και το ολικό ισχίο στους ασθενείς που έλαβαν ζολενδρονικό οξύ αυξήθηκε κατά 6,7%, 5,1% και 6% αντίστοιχα σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου μετά από 3 έτη αγωγής. Σε μια πρόσθετη κλινική δοκιμή (μελέτη HORIZON), ασθενείς με πρόσφατο κάταγμα ισχίου τυχαίοποιήθηκαν για να λάβουν ζολενδρονικό οξύ (N=1065) ή εικονικό φάρμακο (N=1062) εντός 90 ημερών από τη χειρουργική θεραπεία του κατάγματος και ανά έτος για όλη τη διάρκεια της μελέτης<sup>228</sup>. Η μέση οστική πυκνότητα στο ολικό ισχίο αυξήθηκε στην ομάδα ασθενών που έλαβαν ζολενδρονικό οξύ κατά 2,6% μετά από 1 έτος αγωγής, 4,7% μετά από 2 έτη και 5,5% μετά από 3 έτη αγωγής (1 έγκυση ανά έτος). Παρατηρήθηκε 35% μείωση του κινδύνου νέων κλινικών καταγμάτων στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν ζολενδρονικό οξύ, μείωση του κινδύνου των νέων κλινικών σπονδυλικών καταγμάτων κατά 46% και μείωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων κατά 27%, και όλες οι ανωτέρω μειώσεις ήταν στατιστικά σημαντικές. Επίσης, η θνητότητα των ασθενών από κάθε αιτία ελαττώθηκε στατιστικά σημαντικά στην ομάδα ασθενών που έλαβαν ζολενδρονικό οξύ κατά 28%<sup>228</sup>. Η μακροχρόνια για 6 έτη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της χορήγησης ζολενδρονικού οξέος εξετάστηκε σε μια τριετή επέκταση της μελέτης HORIZON<sup>229</sup>. Ασθενείς που έλαβαν ζολενδρονικό οξύ για 3 έτη συνέχισαν είτε για 3 ακόμα έτη αγωγής (N=616) ή έλαβαν εικονικό φάρμακο για 3 έτη (N=617), και η θεραπεία για 6 έτη συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο μορφομετρικών σπονδυλικών καταγμάτων κατά 49% με συνοδό αύξηση της μέσης οστικής μάζας κατά 3,2% στην ΟΜΣΣ χωρίς όμως να αναδεικνύεται στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου των μη σπονδυλικών, κλινικών σπονδυλικών ή καταγμάτων ισχίου<sup>229</sup>. Σε μια δεύτερη επέκταση της μελέτης HORIZON, ασθενείς (N=190) που είχαν ήδη λάβει ζολενδρονικό οξύ για 6 έτη τυχαίοποιήθηκαν για να λάβουν 3 ακόμα ετήσιες

δόσεις (συνολική διάρκεια αγωγής 9 έτη) ή εικονικό φάρμακο για 3 έτη<sup>230</sup>. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο ρυθμό οστικής απώλειας μεταξύ των δύο ομάδων. Μικρός αριθμός καταγμάτων παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της δεύτερης αυτής επέκτασης, και δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν 9 εγχύσεις ζολενδρονικού οξέος σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν 6 εγχύσεις<sup>230</sup>.

Η ετιδρονάτη είναι το παλαιότερο διφωσφονικό φάρμακο που είχε χρησιμοποιηθεί στην Ελλάδα για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης και η χρήση του σήμερα στην Ευρώπη είναι περιορισμένη. Το δοσολογικό σχήμα που είχε εγκριθεί είναι 400 mg από του στόματος ημερησίως για 14 συνεχόμενες μέρες, ακολουθούμενο από διακοπή της χορήγησης για 3 μήνες [διαλείπουσα κυκλική χορήγηση λόγω διαταραχών επιμετάλλωσης<sup>206</sup>]. Στοιχεία από 2 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση και προϋπάρχοντα σπονδυλικά κατάγματα με την κυκλική διαλείπουσα χορήγηση ετιδρονάτης είχαν δείξει αποτελεσματικότητα στην επίπτωση νέων σπονδυλικών καταγμάτων<sup>231,232</sup>.

Τα διφωσφονικά φάρμακα που έχουν λάβει ένδειξη για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης σε άνδρες με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος είναι η αλενδρονάτη (70 mg την εβδομάδα), η ρισεδρονάτη (5 mg ημερησίως) και το ζολενδρονικό οξύ (5 mg ενδοφλεβίως μια φορά κατ' έτος). Αν ένας φαρμακευτικός παράγοντας έχει ήδη αποδείξει αποτελεσματικότητα στην ελάττωση του καταγματικού κινδύνου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, για να λάβει ένδειξη χρήσης σε άνδρες απαιτείται ξεχωριστή μελέτη σε ανδρικό πληθυσμό έναντι εικονικού φαρμάκου, διάρκειας τουλάχιστον 1 έτους με πρωτεύοντα καταληκτήριο στόχο την οστική πυκνότητα στην ΟΜΣΣ, και όχι την επίπτωση νέων καταγμάτων. Ο αρχικός καταγματικός κίνδυνος των ανδρών κατά την ένταξη τους στη μελέτη πρέπει να είναι παρόμοιος με εκείνον των γυναικών που είχαν ενταχθεί στην αντίστοιχη μελέτη, και το εύρος των μεταβολών της οστικής πυκνότητας έναντι εικονικού φαρμάκου σε άνδρες πρέπει να είναι παραπλήσιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες<sup>233</sup>.

### **Αντενδείξεις - Ανεπιθύμητες ενέργειες - Προφυλάξεις στη χρήση**

Όλα τα διφωσφονικά φάρμακα αντενδείκνυνται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα, καθώς και σε ασθενείς με χαμηλή κάθαρση κρεατινίνης (<35 mL/min) και σε ασθενείς με υπασβεστιαϊμία<sup>202,204,205,234</sup>. Ειδικά για τα ενδοφλέβια χορηγούμενα διφωσφονικά όπου ο κίνδυνος υπασβεστιαϊμίας και αύξησης της κρεατινίνης είναι μεγαλύτερος, απαιτείται προσδιορισμός του ασβεστίου ορού και της κρεατινίνης προ της εγχύσεως και διόρθωση τυχόν προϋπάρχουσας υπασβεστιαϊμίας καθώς και άλλων διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου (έλλειψη βιταμίνης D, χαμηλή παραθορμόνη ορού, χαμηλή εντερική απορρόφηση ασβεστίου κ.ά.). Συστήνεται επίσης επαρκής λήψη ασβεστίου (500 mg δύο φορές την ημέρα) τουλάχιστον για 10 μέρες μετά την έγχυση<sup>202</sup>.



- Για να εξασφαλιζεται βέλτιστη απορρόφηση και αποφυγή ερεθισμού του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος, όλα τα διφωσφονικά φάρμακα από του στόματος πρέπει να λαμβάνονται σε όρθια θέση το πρωί 30 λεπτά πριν το πρόγευμα ή τη λήψη άλλου φαρμακευτικού παράγοντα ή τροφίμου ή συμπληρώματος διατροφής, με ένα γεμάτο ποτήρι νερό βρύσης και όχι άλλο υγρό, οι ασθενείς να μη μασούν το δισκίο και να μη το διαλύουν μέσα στο στόμα τους (κίνδυνος στοματοφαρυγγικής εξέλκωσης) και να μην ξαπλώνουν για 30 τουλάχιστον λεπτά μετά από τη λήψη του δισκίου<sup>202,204,205,234</sup>. Λήψη τροφής συστήνεται τουλάχιστον 30 λεπτά μετά από την κατάποση του δισκίου.
- Όλα τα από του στόματος χορηγούμενα διφωσφονικά φάρμακα έχουν συσχετιστεί με ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό όπως ερεθισμός του βλενογόνου του ανώτερου γαστρεντερικού, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα και εξελκώσεις του οισοφάγου και του στομάχου<sup>202,204,205,235</sup>. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό διαταραχών του οισοφάγου και του στομάχου και σε ασθενείς που δε μπορούν να παραμείνουν σε όρθια θέση κατά τη λήψη του φαρμάκου και 30 λεπτά μετά, ή που αδυνατούν να συμμορφωθούν στις οδηγίες ορθής λήψης των φαρμάκων αυτών. Ναυτία έχει επίσης συχνά παρατηρηθεί μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ζολενδρονικού οξέος<sup>202,235</sup>.
- Η ενδοφλέβια χορήγηση ζολενδρονικού οξέος (και λιγότερο ιμπαδρονάτης) έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση αντίδρασης οξείας φάσης σε ποσοστό ως 15% των ασθενών μετά την πρώτη έγχυση<sup>227,235</sup>. Χαρακτηρίζεται με συμπτώματα τύπου “γριπώδους συνδρομής” όπως πυρετός, αρθραλγίες, μυαλγίες και συνήθως υποχωρεί εντός 3 ημερών με λήψη αντιπυρετικών και αναλγητικών φαρμάκων όπως παρακεταμόλη. Αρθραλγίες και μυαλγίες έχουν ορισμένες φορές αναφερθεί και μετά από τη λήψη διφωσφονικών από του στόματος και είναι συνήθως παροδικές.
- Η μακροχρόνια χορήγηση διφωσφονικών έχει κατά καιρούς συσχετιστεί με ανεπιθύμητες ενέργειες όπως συμβάντα από το καρδιαγγειακό (κυρίως κολπική μαρμαρυγή), καρκίνο του οισοφάγου και ανεπιθύμητες ενέργειες από τους οφθαλμούς (επιπεφυκίτιδα, πρόσθια ραγοειδίτιδα, σκληρίτιδα). Πρώτοι οι Cumttings και συνεργάτες σε γράμμα στους εκδότες του περιοδικού New England Journal of Medicine ανέφεραν μια αριθμητική αύξηση της επίπτωσης κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς από τη μελέτη FIT που λάμβαναν αλενδρονάτη σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (N=47, επίπτωση 1,5% έναντι N=31, επίπτωση 1%)<sup>236</sup>. Εντούτοις, μια μετα-ανάλυση 32 κλινικών μελετών αλενδρονάτης που δημοσιεύτηκε αργότερα δεν επιβεβαίωσε αυξημένο κίνδυνο κολπικής μαρμαρυγής<sup>237</sup>. Στη μελέτη φάσης 3 του ζολενδρονικού οξέος διαπιστώθηκε μια σημαντική αύξηση της επίπτωσης κολπικής μαρμαρυγής στην ομάδα ασθενών που έλαβαν ζολενδρονικό οξύ σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (1,5% vs 0,3%,  $p<0,001$ )<sup>227</sup>. Τα αποτελέσματα αυτά όμως δεν επιβεβαιώθηκαν στη συνέχεια καθώς οι Lyles και συνεργάτες<sup>228</sup> διαπίστωσαν παρόμοια επίπτωση

σοβαρής κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς που έλαβαν ζολενδρονικό οξύ σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (1,1% έναντι 1,3%,  $p=0,84$ ) στη μελέτη των καταγμάτων ισχίου παρά το γεγονός ότι ο πληθυσμός της μελέτης αυτής είχε χειρότερο καρδιαγγειακό προφίλ σε σύγκριση με την αρχική μελέτη HORIZON. Στη μελέτη επέκτασης της HORIZON, αριθμητικά περισσότερες περιπτώσεις κολπικής μαρμαρυγής ως ανεπιθύμητης ενέργειας (3.4% vs. 2.1%,  $p=0.17$ ) και σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας (2.0% vs. 1.1%,  $p=0.26$ ) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν ζολενδρονικό οξύ για 6 έτη σε σύγκριση με αυτούς που διέκοψαν στα 3 έτη, αλλά οι διαφορές δεν είχαν στατιστική σημαντικότητα<sup>229</sup>. Εγκεφαλικά επεισόδια και θάνατοι από εγκεφαλικό επεισόδιο παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς που έλαβαν ζολενδρονικό για 6 έτη (επίπτωση 0.7% και 3.1% αντίστοιχα) σε σύγκριση με όσους διέκοψαν στα 3 έτη (0% και 1.5%) αλλά οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές ( $p=0.06$  και για τις 2 συγκρίσεις). Κανένα από τα εγκεφαλικά επεισόδια δεν παρατηρήθηκαν πάντως εντός 30 ημερών από έγχυση ζολενδρονικού, και ούτε προηγήθηκε αυτών επεισόδιο κολπικής μαρμαρυγής. Σε άλλες μελέτες της HORIZON συμπεριλαμβανόμενης και της μελέτης επέκτασης, εγκεφαλικά επεισόδια ως σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν με ίδια ποσοστά τόσο στην ομάδα του ζολενδρονικού όσο και στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (2.3% έναντι 2.3%;  $p=0.94$ )<sup>228,229,238</sup>. Η συσχέτιση της λήψης διφωσφονικών με καρκίνο του οισοφάγου ή του στομάχου είναι πολύ ασθενής<sup>239-241</sup> και δεν έχει τεκμηριωθεί όπως φαίνεται και από μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, την τέταρτη σχετική που καταλήγει στο ίδιο συμπέρασμα<sup>240</sup>.

- Η οστεονέκρωση της γνάθου είναι μια εξαιρετικά σπάνια επιπλοκή που έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιοστεοκλαστικά φάρμακα όπως τα διφωσφονικά και το denosumab, καθώς και με αναστολείς αγγειογένεσης<sup>241</sup>. Αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 2003 σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο που λάμβαναν υψηλές δόσεις διφωσφονικών φαρμάκων ενδοφλεβίως<sup>242</sup>. Η οστεονέκρωση της γνάθου χαρακτηρίζεται από: α) παρουσία νεκρωτικού ιστού στη στοματοφαρυγγική κοιλότητα που παραμένει για 8 εβδομάδες παρά την εφαρμοζόμενη ενδεδειγμένη αγωγή, β) πρόσφατη ή παλαιότερη έκθεση σε αντιοστεοκλαστικούς παράγοντες (διφωσφονικά, denosumab) ή αναστολείς αγγειογένεσης, γ) αρνητικό ιστορικό ακτινοβολίας στη γνάθο<sup>241,243</sup>. Η πρώτη αναλυτική περιγραφή ομάδας ασθενών που λάμβαναν διφωσφονικά έγινε από τους Ruggiero και συνεργάτες το 2004<sup>244</sup>. Η αρχική εντύπωση ότι η νόσος αφορούσε ασθενείς που λάμβαναν αποκλειστικά διφωσφονικά φάρμακα (και ειδικά τους ογκολογικούς ασθενείς με ενδοφλέβια λήψη πολύ υψηλών δόσεων) προοδευτικά ανατράπηκε καθώς δημοσιεύονταν όλο και περισσότερες περιπτώσεις ασθενών με οστεονέκρωση της γνάθου υπό αγωγή με denosumab ή αναστολείς αγγειογένεσης<sup>242-248</sup>. Η επίπτωση της νόσου σε ογκολογικούς ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά φάρμακα κυμαίνεται από 0-0,186% (0-12.222 ανά 100.000 ανθρωπο-έτη), ενώ σε ασθενείς

που λαμβάνουν διφωσφονικά για οστεοπόρωση κυμαίνεται από 0-0,04% για ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά από του στόματος και από 0-0,348% σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά ενδοφλεβίως<sup>243,249-253</sup>. Η παθοφυσιολογία της νόσου παραμένει αδιευκρίνιστη αλλά δυνητικοί μηχανισμοί πρόκλησης περιλαμβάνουν υπερβολική καταστολή της οστικής ανακατασκευής, λοίμωξη, αναστολή αγγειογένεσης, τοξικότητα μαλακών μορίων και ανοσοκαταστολή<sup>241,243</sup>. Παράγοντες που πιθανόν αυξάνουν τον κίνδυνο είναι: κακή στοματική υγιεινή, κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης, συγχορήγηση γλυκοκορτικοειδών, χημειοθεραπεία και επεμβατικές διαδικασίες στη στοματοφαρυγγική κοιλότητα όπως εξαγωγή δοντιών ή τοποθέτηση εμφυτευμάτων<sup>241,243</sup>. Παρά την τάση για αυξημένο κίνδυνο σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά μακροχρόνως, στοιχεία συσχέτισης εμφάνισης της νόσου με τη διάρκεια λήψης διφωσφονικών είναι μέχρι σήμερα πενιχρά<sup>241</sup>. Στις περισσότερες περιπτώσεις ασθενών με οστεοπόρωση που λαμβάνουν διφωσφονικά και εμφανίζουν οστεονέκρωση της γνάθου η κλινική πορεία της νόσου είναι ήπια και αυτοπεριοριζόμενη, και η αντιμετώπιση δύναται να είναι συντηρητική<sup>241,243</sup>. Αναλυτικές οδηγίες για την αντιμετώπιση της οστεονέκρωσης έχουν μέχρι σήμερα δημοσιεύσει η Αμερικάνικη Οδοντιατρική Εταιρία και η Αμερικάνικη Εταιρία Χειρουργών Στοματοφαρυγγικής Κοιλότητας<sup>254,255</sup>.

- Η σχέση ανάμεσα στην εμφάνιση άτυπων καταγμάτων μηριαίου και διφωσφονικών φαρμάκων αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 2005 σε ασθενείς που λάμβαναν διφωσφονικά από του στόματος για οστεοπόρωση<sup>256</sup>. Η Αμερικάνικη Εταιρία Μελέτης Μεταβολισμού Οστών (American Society for Bone and Mineral Research, ASBMR) έχει ήδη δημοσιεύσει δύο μεγάλες αναφορές με πλειάδα πληροφοριών σχετικά με τα κατάγματα αυτά το 2010 και το 2014<sup>257,258</sup>. Πρόκειται για κατάγματα που συμβαίνουν αυτόματα ή με μικρό τραύμα, συχνά προηγείται πόνος στο μηρό, μπορεί να είναι αμφοτερόπλευρα, εντοπίζονται στην υποτροχαντήριο περιοχή ή τη διάφυση του μηριαίου, και ειδικά στον έξω φλοιό με επέκταση και στον έσω φλοιό, με συχνή εικόνα τοπικής περιοστικής ή ενδοστικής πάχυνσης του φλοιού και ελάχιστο βαθμό συντριβής. Τα κατάγματα αυτά θεωρούνται σήμερα κατάγματα ανεπάρκειας (stress/insufficiency fractures) και η παθοφυσιολογία τους δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί. Επισημαίνεται πάντως η συσώρευση διφωσφονικών σε περιοχές όπου συμβαίνουν κατάγματα ανεπάρκειας και αναφέρεται πως η καταστολή οστικής ανακατασκευής στο ενδοφλοιώδες διαμέρισμα του οστού στο σημείο ενός άτυπου κατάγματος θα μπορούσε να παρεμποδίσει τη φυσιολογική λειτουργία πόρωσης ενός κατάγματος ανεπάρκειας<sup>258</sup>. Ο απόλυτος κίνδυνος άτυπων καταγμάτων σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά υπολογίζεται σε 3,2-50 ανά 100.000 ανθρωπο-έτη, και σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια διφωσφονικά περίπου 100 ανά 100.000 ανθρωπο-έτη<sup>258</sup>. Στην αρχική αναφορά του ASBMR<sup>257</sup> ανασκοπήθηκαν 310 δημοσιευμένες περιπτώσεις ατύπων καταγμάτων εκ των οποίων 286 σε ασθενείς που λάμβαναν διφωσφονικά για οστεοπόρωση (συχνότερα αλενδρονάτη), 5 σε ασθενείς με καρκίνο, και 19

σε ασθενείς που δεν λάμβαναν διφωσφονικά φάρμακα. Η μέση διάρκεια λήψης διφωσφονικών φαρμάκων ήταν 7 έτη, 34% των ασθενών λάμβαναν επίσης γλυκοκορτικοειδή, 39% αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPI), ενώ ορισμένοι ασθενείς λάμβαναν και δεύτερο αντιοστεοκλαστικό φάρμακο ταυτόχρονα με τα διφωσφονικά (ραλοξιφαίνη, καλσιτονίνη, οιστρογόνα)<sup>257</sup>. Στη δεύτερη αναφορά του ASBMR εκτός από τα διφωσφονικά φάρμακα συμπεριλήφθηκε και το denosumab λόγω των δημοσιευμένων περιστατικών άτυπων καταγμάτων του μηρού σε ορισμένους ασθενείς<sup>258</sup>. Σύμφωνα με την πρόσφατη αναφορά του ASBMR για τη μακροχρόνια χορήγηση διφωσφονικών φαρμάκων<sup>241</sup> για ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά ως 5 έτη υπολογίστηκε ότι οι ασθενείς αυτοί θα είχαν δυνητικά απούγει συνολικά 162 κατάγματα σπονδυλικής στήλης, ισχίου ή καρπού για κάθε 1 άτυπο κάταγμα μηριαίου που θα μπορούσε δυνητικά να συμβεί. Αντίστοιχη πρόβλεψη για ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά για 5-10 έτη δεν είναι δυνατό να πραγματοποιηθεί λόγω έλλειψης σχετικών στοιχείων<sup>241</sup>.

Ως προς τη μακροχρόνια λήψη διφωσφονικών φαρμάκων για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης, δημοσιευμένα στοιχεία δείχνουν ότι η μακροχρόνια συμμόρφωση και επιμονή στην αγωγή είναι απαραίτητη προκειμένου να επιτευχθεί θεραπευτικό όφελος<sup>69,241</sup>, και τονίζεται η υποχρέωση των ιατρών να επισημαίνουν στους ασθενείς την ανάγκη τακτικής και ορθής λήψης των φαρμάκων αυτών. Ως προς το χρονικό διάστημα λήψης, φαίνεται να υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των ερευνητών ότι μετά από 5 έτη αγωγής με διφωσφονικά φάρμακα από του στόματος ή 3 έτη ενδοφλέβιας λήψης απαιτείται επανεκτίμηση του καταγματικού κινδύνου και εφόσον αυτός παραμένει υψηλός θα πρέπει να εξετάζεται η συνέχιση της αγωγής για άλλα 5 έτη από του στόματος ή άλλα 3 έτη ενδοφλεβίως αντίστοιχα, με περιοδική επανεκτίμηση των ασθενών<sup>241</sup>. Εντούτοις θα πρέπει να τονιστεί ότι το ανωτέρω σχήμα βασίζεται σε περιορισμένα στοιχεία, αναφέρεται σε ελάττωση του κινδύνου σπονδυλικών καταγμάτων σε λευκές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και δεν υποκαθιστά την ανάγκη για εξατομικευμένη θεραπεία και κλινική σκέψη και κρίση σε κάθε περίπτωση<sup>241</sup>.

### Συστάσεις

- Τα διφωσφονικά φάρμακα αποτελούν θεραπεία πρώτης γραμμής για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση ή/και αυξημένο κίνδυνο σπονδυλικού κατάγματος: αλενδρονάτη (Βαθμός Α), ρισεδρονάτη (Βαθμός Α), ιμπανδρονάτη (Βαθμός Α), ζολενδρονικό οξύ (Βαθμός Α).
- Τα διφωσφονικά φάρμακα αποτελούν θεραπεία πρώτης γραμμής για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση ή/και αυξημένο κίνδυνο μη σπονδυλικού κατάγματος ή κατάγματος ισχίου: αλενδρονάτη (Βαθμός Α), ρισεδρονάτη (Βαθμός Α), ζολενδρονικό οξύ (Βαθμός Α).

### 4.3 Εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων (Selective Estrogen Receptor Modulators: SERMs)

Οι εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων είναι ουσίες με συναγωνιστική των οιστρογόνων δράση σε ορισμένους ιστούς και ανταγωνιστική σε άλλους<sup>259</sup>.

#### 4.3.1 Ραλοξιφαίνη

Η ραλοξιφαίνη έχει εγκριθεί από το 1999 για πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης. Λαμβάνεται από το στόμα (tabl.) σε δόση 60 mg/ημέρα ανεξάρτητα από τα γεύματα, τα συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D και την ώρα της ημέρας. Η ραλοξιφαίνη έχει συναγωνιστική των οιστρογόνων δράση στα οστά και στο μεταβολισμό των λιπιδίων και ανταγωνιστική στο μαστό και στη μήτρα.

Μια μεγάλη RCT μελέτη, η μελέτη MORE<sup>260</sup>, διερεύνησε την αντικαταγματική επίδραση της ραλοξιφαίνης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση. Σε σύγκριση με την ομάδα placebo, η ραλοξιφαίνη αύξησε σημαντικά την οστική πυκνότητα στην σπονδυλική στήλη και στο ισχίο και μείωσε σημαντικά τους δείκτες οστικής εναλλαγής.

Η ραλοξιφαίνη μείωσε σημαντικά τη συχνότητα των νέων σπονδυλικών καταγμάτων στις ασθενείς με προϋπάρχον σπονδυλικό κάταγμα (34%) και σε εκείνες χωρίς προϋπάρχον σπονδυλικό κάταγμα (49%). Η μελέτη MORE δεν έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων. Δεδομένα από τα τέσσερα έτη της μελέτης MORE υποδηλώνουν τη σταθερή αντικαταγματική δράση της ραλοξιφαίνης<sup>261</sup>.

Μετα-ανάλυση έδειξε ότι η ραλοξιφαίνη, κατά το τελευταίο έτος εκάστης μελέτης, σε δόση 60 mg/ημέρα μείωσε τον σχετικό κίνδυνο των σπονδυλικών καταγμάτων σε σημαντικό βαθμό (40%,  $p < 0,01$ ), όχι όμως και των μη σπονδυλικών. Επιπλέον, αύξησε την οστική πυκνότητα σε ποσοστό 2% σε όλες τις περιοχές μέτρησης<sup>262</sup>.

Σε σύγκριση με την ομάδα placebo, η ραλοξιφαίνη επέφερε σημαντική μείωση της ολικής λιποπρωτεΐνης και της LDL χοληστερόλης, ενώ τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές<sup>263</sup>. Η τετραετής θεραπεία με ραλοξιφαίνη δεν επηρέασε σημαντικά τον συνολικό κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων στο σύνολο του πληθυσμού, αλλά μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων μεταξύ γυναικών υψηλού κινδύνου και εκείνων με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο.

Μείωσε σημαντικά (84%) την συχνότητα του διηθητικού καρκίνου του μαστού (θετικού σε υποδοχείς οιστρογόνων), μετά από τετραετή θεραπεία

μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με οστεοπόρωση, οι οποίες δεν αντιμετώπιζαν υψηλό κίνδυνο καρκίνου του μαστού<sup>264</sup>. Ακολούθησε η συγκριτική μελέτη ταμοξιφαίνης-ραλοξιφαίνης (STAR) ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης διηθητικού καρκίνου του μαστού (ER+) σε γυναίκες άνω των 35 ετών, αυξημένου κινδύνου για εκδήλωση της νόσου (19.747 γυναίκες, 5 έτη), η οποία έδειξε ίση επίπτωση και στους δύο πληθυσμούς (163/9726 για την ταμοξιφαίνη και 168/9745 για την ραλοξιφαίνη), αποδεικνύοντας ότι η ραλοξιφαίνη προστατεύει όσο και η ταμοξιφαίνη από την νόσο αυτή, χορηγούμενη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση και αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση της νόσου (μελέτη STAR)<sup>265</sup>.

Η ραλοξιφαίνη είναι γενικά ασφαλές και καλά ανεκτό φάρμακο. Προκαλεί περισσότερες εξάψεις και μυϊκές κράμπες, σε σύγκριση με την ομάδα placebo<sup>266</sup>. Δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση των κρampfών με φλεβική θρόμβωση. Η ραλοξιφαίνη δεν αυξάνει τον κίνδυνο υπερπλασίας ή καρκίνου του ενδομητρίου<sup>267,268</sup>. Η θεραπεία με ραλοξιφαίνη συσχετίζεται με αυξημένη συχνότητα φλεβικής θρόμβωσης<sup>264</sup>, παρόμοιας με εκείνης των οιστρογόνων<sup>269,270</sup> και της ταμοξιφαίνης<sup>271</sup>. Η ραλοξιφαίνη πρέπει να διακόπτεται τρεις ημέρες πριν την έναρξη μακροχρόνιας ακινητοποίησης.

#### 4.3.2 Βαζεδοξιφαίνη

Από τον Απρίλιο του 2009 έλαβε έγκριση κυκλοφορίας από τον EMA η βαζεδοξιφαίνη (καθημερινή λήψη ενός δισκίου 20 mg) με ένδειξη: «Θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αυξημένου κινδύνου για κάταγμα, με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα έναντι καταγμάτων των σπονδύλων, όχι όμως των μη σπονδυλικών καταγμάτων και των καταγμάτων του ισχίου»<sup>272</sup>.

Η βασική μελέτη πρόληψης οστεοπορωτικών καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έδειξε μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 42% (όσο και με την ραλοξιφαίνη στην ίδια μελέτη) για νέα σπονδυλικά κατάγματα. Post hoc ανάλυση της ίδιας μελέτης απέδειξε μείωση του σχετικού κινδύνου μη σπονδυλικών καταγμάτων σε υποομάδα υψηλού κινδύνου (T-score  $\leq$ -3.0 και/ή  $\geq$ 1 μέτρια ή σοβαρά ή πολλαπλά μέτρια προϋπάρχοντα σπονδυλικά κατάγματα) κατά 50% σε σύγκριση με το placebo<sup>273</sup>.

Επέκταση της ως άνω μελέτης μέχρι τα 5 χρόνια απέδειξε μείωση του σχετικού κινδύνου σπονδυλικών καταγμάτων στην 5-ετία κατά 35% και των μη σπονδυλικών (στην αντίστοιχη ομάδα υψηλού κινδύνου) κατά 34%<sup>274</sup>. Σε αμφότερες τις μελέτες, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της οστικής πυκνότητας και μείωση του επιπέδου των οστικών βιοχημικών δεικτών σε σχέση με την ομάδα placebo. Μια μελέτη συσχετισμού αντικαταγματικής αποτελεσματικότητας και FRAX, απέδειξε ότι όλες οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλό μελλοντικό κίνδυνο κατάγματος υπολογισμένο με το FRAX ( $>20$ ), είχαν σημαντική μείωση αυτού του κινδύνου λαμβάνοντας βαζεδοξιφαίνη<sup>275</sup>.



Η ασφάλεια της χορήγησης βαζεδοξιφαίνης ερευνήθηκε σε πολλές μελέτες. Η πυκνότητα του μαστού ελεγμένη με μαστογραφίες σε χρονική περίοδο αγωγής 2 ετών, βρέθηκε η ίδια μεταξύ των ελεγχόμενων ομάδων (βαζεδοξιφαίνη 20 mg ή 40 mg, ραλοξιφαίνη 60 mg και placebo)<sup>276</sup>. Με την ίδια συχνότητα με αυτήν της ραλοξιφαίνης στις μελέτες, η βαζεδοξιφαίνη παρουσίασε στατιστικά σημαντικά αυξημένο σε σχέση με το placebo αριθμό θρομβοεμβολικών επεισοδίων, εν τω βάθει φλεβοθρομβώσεων, εξάψεων και μυϊκών κραμπών κάτω άκρων, ενώ ταυτόχρονα απεδείχθη ασφαλής για τον μαστό και το ενδομήτριο<sup>277,274</sup>.

### Συστάσεις

- Η ραλοξιφαίνη ενδείκνυται για πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αυξημένου κινδύνου για κάταγμα (με ή χωρίς σπονδυλικά κατάγματα) με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα έναντι καταγμάτων των σπονδύλων, ιδίως αν έχουν αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση διηθητικού καρκίνου του μαστού (ER+) (A).
- Η βαζεδοξιφαίνη ενδείκνυται για θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αυξημένου κινδύνου για κάταγμα, με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα έναντι καταγμάτων των σπονδύλων (A).

### 4.3.3 Άλλοι SERMs

Από τον Φεβρουάριο του 2009 έλαβε έγκριση κυκλοφορίας από τον EMA η λασοφοξιφαίνη (καθημερινή λήψη ενός δισκίου 500 mg) με ένδειξη: «Θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αυξημένου κινδύνου για κάταγμα, με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα έναντι καταγμάτων των σπονδύλων και των μη σπονδυλικών καταγμάτων, όχι όμως και των καταγμάτων του ισχίου»<sup>278</sup>. Η λασοφοξιφαίνη δεν έχει κυκλοφορήσει.

## 4.4 Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (ΟΘΥ)

Η κύρια ένδειξη της ΟΘΥ είναι η θεραπεία των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων και του ουρογεννητικού συνδρόμου της εμμηνόπαυσης. Δευτερεύουσα ένδειξη είναι πρόληψη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης σε γυναίκες με εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα και αυξημένο κίνδυνο κατάγματος<sup>279,280</sup>.

Η μελέτη WHI<sup>269</sup> αφορούσε 16.608 υγιείς γυναίκες, ηλικίας 50-79 ετών οι οποίες έλαβαν συνδυασμό συνεζευγμένων οιστρογόνων 0.625 mg και προγεστερόνης 2.5 mg. Ένα δευτερογενές τελικό σημείο της μελέτης ήταν η συχνότητα των καταγμάτων. Το στοιχείο αυτό επιβεβαίωσε την παλιά υπόθεση ότι η ΟΘΥ προλαμβάνει τα οστεοπορωτικά κατάγματα. Πράγματι, τα κατάγματα μειώθηκαν σημαντικά (0.66, CI:0.45-0.98) σε όλες τις περιοχές, ακόμη και στο ισχίο<sup>269</sup>. Ένα

άλλο θετικό σημείο της WHI ήταν η μείωση της συχνότητας του ορθοκολικού καρκίνου. Ωστόσο, η μελέτη διεκόπη πρόωρα γιατί διαπιστώθηκε αυξημένος σχετικός κίνδυνος στεφανιαίας νόσου, διηθητικού καρκίνου του μαστού, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και φλεβικής θρόμβωσης.

Στην κλινική πράξη του σήμερα χρησιμοποιούνται χαμηλότερες δόσεις ορμονών σε εξατομικευμένα σχήματα. Συγκεκριμένα, η ΟΘΥ στην εμμηνόπαυση περιλαμβάνει δόσεις 17β-οιστραδιόλης 0.25-1 mg από του στόματος ή 3-37 μg διαδερμικά, σε αντίθεση με τα 2 mg και 50-100 μg αντίστοιχα που εχρησιμοποιούντο προ της WHI<sup>280</sup>. Η δοσολογία αυτή είναι αποτελεσματική στην θεραπεία των εμμηνόπαυσιων συμπτωμάτων και παράλληλα μειώνει την μετεμμηνόπαυσιική απώλεια οστικής μάζας. Σύμφωνα με μικρές κλινικές μελέτες, οι ανωτέρω αναφερόμενες δόσεις 17β-οιστραδιόλης συνδέονται με αύξηση της οστικής πυκνότητας στην σπονδυλική στήλη κατά 2-5% και στο ισχίο κατά 1.5-3% αντίστοιχα<sup>281,282</sup>. Σύμφωνα με μεγάλες πολυκεντρικές επιδημιολογικές μελέτες η χρήση διαδερμικών οιστρογόνων χαμηλής δόσης δεν αυξάνει τον κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου<sup>283,284</sup>.

Γυναίκες με ακέραια μήτρα πρέπει να λαμβάνουν προγεσταγόνο μαζί με τα οιστρογόνα για την προστασία έναντι του καρκίνου του ενδομητρίου. Το προγεσταγόνο χορηγείται κυκλικά για 12-14 ημέρες κάθε μήνα στις γυναίκες που επιθυμούμε να έχουν καταμήνιο κύκλο ή συνεχώς στις γυναίκες που επιθυμούμε να έχουν αμηνόρροια. Το τελευταίο σχήμα είναι κατάλληλο για γυναίκες που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση 1 ή περισσότερα χρόνια, δεδομένου ότι μας επιτρέπει να χρησιμοποιούμε χαμηλές δόσεις οιστρογόνων, εξασφαλίζοντας παράλληλα ατροφικό ενδομήτριο<sup>285</sup>.

### Συμπεράσματα

- Η ΟΘΥ σε όλες τις χρησιμοποιούμενες σήμερα δοσολογίες αυξάνει την οστική πυκνότητα ή αναστέλλει την μετεμμηνόπαυσιική μείωση της οστικής πυκνότητας στην σπονδυλική στήλη και στο ισχίο.
- Η ΟΘΥ στην «τυπική» δόση (standard dose) έχει αντικαταγματική δράση στην σπονδυλική στήλη και στο ισχίο. Για τη χαμηλή δοσολογία δεν υπάρχουν δεδομένα που να τεκμηριώνουν αντικαταγματική δράση.

### Τιβολόνη

Η τιβολόνη είναι συνθετικό στεροειδές το οποίο δρα μέσω οιστρογονικών, προγεσταγονικών και ανδρογονικών υποδοχέων και επιφέρει αύξηση της οστικής πυκνότητας<sup>286</sup>. Ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση



των εμμνοπαυσιακών συμπτωμάτων και του ουρογεννητικού συνδρόμου της εμμνόπαυσης σε εμμνοπαυσιακές γυναίκες. Μπορεί να χορηγηθεί είτε στην τυποποιημένη δοσολογία (1 δισκίο των 2.5 mg ημερησίως), είτε στην χαμηλή δοσολογία (μισό δισκίο των 2.5 mg ημερησίως). Η δραστηριότητα της χαμηλής δόσης της τιβολόνης όσον αφορά την οστεοπόρωση είναι επαρκώς τεκμηριωμένη από τη μελέτη LIFT. Η μελέτη αυτή σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει τη δράση της τιβολόνης στα σπονδυλικά κατάγματα ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο. Συμμετείχαν 4935 γυναίκες 60 έως 85 ετών με χαμηλή οστική πυκνότητα και μέχρι ένα σπονδυλικό κάταγμα, οι οποίες παρακολούθηθηκαν για 3 χρόνια. Στο διάστημα αυτό διαπιστώθηκε μείωση του κινδύνου σπονδυλικού κατάγματος κατά 45% και του μη σπονδυλικού κατάγματος κατά 26%. Παράλληλα διαπιστώθηκε μείωση του διηθητικού καρκίνου του μαστού κατά 68% και του καρκίνου του παχέος εντέρου κατά 69%. Στην ίδια μελέτη όμως η τιβολόνη οδήγησε σε διπλασιασμό του κινδύνου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, λόγω του οποίου η μελέτη διεκόπη πρώιμα<sup>287</sup>.

### Συστάσεις

- Η ΟΘΥ και η τιβολόνη αποτελούν θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση των εμμνοπαυσιακών συμπτωμάτων και του ουρογεννητικού συνδρόμου της εμμνόπαυσης σε γυναίκες που βρίσκονται μέσα στην πρώτη δεκαετία από την τελευταία έμμνο ρύση. Η παρουσία αυξημένου καταγματικού κινδύνου αποτελεί ένα επιπρόσθετο παράγοντα που θα οδηγήσει τον κλινικό γιατρό να συνταγογραφήσει ΟΘΥ (Βαθμός Α).
- Η ΟΘΥ και η τιβολόνη, όταν συνταγογραφούνται σε γυναίκες εντός της 1<sup>ης</sup> δεκαετίας από την τελευταία έμμνο ρύση, είναι ασφαλείς θεραπείες, με τα οφέλη να υπερτερούν έναντι των ανεπιθύμητων ενεργειών (Βαθμός Α).
- Σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για αρτηριακή ή φλεβική θρόμβωση συνιστάται η χορήγηση διαδερμικών οιστρογόνων (Βαθμός Β).

## 4.5 Ασβέστιο, βιταμίνη D και μεταβολίτες της D

Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου είναι σημαντική παράμετρος οποιαδήποτε προγράμματος βελτίωσης της σκελετικής υγείας σε όλες τις ηλικιακές ομάδες.

Αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου είτε μέσω της διατροφής είτε μέσω των συμπληρωμάτων οδηγεί με μικρή αύξηση της οστικής πυκνότητας<sup>288</sup> (E1), αλλά δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι το ασβέστιο μόνο του μειώνει τα κατάγματα<sup>289,290</sup>.

Η βέλτιστη πρόσληψη ασβεστίου είναι αμφιλεγόμενη και διάφοροι επιστημονικοί

οργανισμοί συνιστούν οι γυναίκες άνω των 51 ετών να προσλαμβάνουν συνολικά (τροφή-συμπληρώματα) 1000-1200 mg ασβεστίου ημερησίως και να μην ξεπερνούν τα 1500 mg και γι αυτό το λόγο προτείνεται να λαμβάνεται ένα διαιτολογικό ιστορικό πριν από κάθε σύσταση. (American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, National Osteoporosis Foundation, Institute of Medicine, Endocrine Society, The International Osteoporosis Foundation and European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis).

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει σημαντική διεθνής αντιπαράθεση γύρω από τον κίνδυνο τα συμπληρώματα ασβεστίου να αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο<sup>291</sup> E1 αλλά τα τελευταία δεδομένα δεν υποστηρίζουν την άποψη αυτή<sup>292-294</sup> (E1).

Η χρήση των συμπληρωμάτων ασβεστίου μπορεί να προκαλέσει γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, δυσκοιλιότητα, επιγαστραλγία) και σε δόσεις πάνω από 2000 mg ημερησίως σχετίζεται με μικρή αύξηση του απόλυτου κινδύνου νεφρολιθίασης (2.5%-placebo 2.1%)<sup>295</sup> αλλά για τις συνιστώμενες ημερήσιες δόσεις του ασβεστίου και της βιταμίνης D δεν συνιστώνται ειδικές προφυλάξεις.

**Η βιταμίνη D** παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην απορρόφηση του ασβεστίου και μπορεί να είναι σημαντική για μυϊκό σύστημα και τον κίνδυνο των πτώσεων. Τα επίπεδα της 25OHD3 του ορού είναι συχνά χαμηλά σε ασθενείς με οστεοπόρωση και κατάγματα του ισχίου<sup>296,297</sup> (E3, E2) και γι αυτό συνιστάται η μέτρηση των επιπέδων της 25OHD3 σε ασθενείς με οστεοπόρωση. Τα βέλτιστα επίπεδα της 25OHD3 είναι αντικρουόμενα με την American Endocrine Society να προτείνει >30 ng/ml και το Institute of Medicine της Αμερικής >20 ng/ml. Αντιπαράθεση υπάρχει και για τα ασφαλή ανώτερα όρια και μέχρι να υπάρξουν νεότερα δεδομένα τα 50 ng/ml φαίνεται να αποτελούν ένα λογικό ανώτερο όριο<sup>298</sup> (E4). Η βιταμίνη D από μόνη της δεν είναι αποτελεσματική για την μείωση του κινδύνου κατάγματος αλλά όταν συνδυάζεται με συμπληρώματα ασβεστίου μειώνει τα μη σπονδυλικά και τα κατάγματα του ισχίου<sup>299-301</sup> (E1). Δεδομένα από μετα-αναλύσεις υποστηρίζουν ότι η βιταμίνη D είναι αποτελεσματική για τα οστά σε δόσεις  $\geq 800$  μονάδων ημερησίως<sup>302,303</sup> (E1) δόση που μπορεί να μειώνει και τις πτώσεις<sup>304</sup> (E1). Σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D μπορεί να χορηγηθούν 25.000-50.000 μονάδες μια φορά την εβδομάδα για 8-12 εβδομάδες μέχρι να αποκατασταθούν τα επαρκή επίπεδα και μετά συνιστάται να διατηρηθούν με δόσεις 800-1000 μονάδων ημερησίως. Υψηλότερες δόσεις μπορεί να χρειαστούν για ασθενείς με σύνδρομο δυσαπορρόφησης, παχυσαρκία, μετά βαριατρική χειρουργική, φάρμακα που επηρεάζουν τον μεταβολισμό της D, άτομα που ζουν σε οίκους ευγηρίας κ.λπ.). Διαλείπουσα χορήγηση μεγάλων δόσεων βιταμίνης D >60.000-100.000 δεν συνιστάται στηριζόμενοι σε αναφορές ότι σχετίζονται με αύξηση των καταγμάτων και των πτώσεων<sup>305,306</sup> (E1).

Τέλος επειδή σε όλες τις μεγάλες μελέτες με διάφορα αντιοστεοπορωτικά φάρμακα οι ασθενείς ελάμβαναν δισκία ασβεστίου και βιταμίνης D σε αυτούς που λαμβάνουν

εγκεκριμένα σκευάσματα για την μείωση του κινδύνου κατάγματος συνίσταται η πρόσληψη επαρκών ποσοτήτων ασβεστίου και βιταμίνης D.

Όσον αφορά τους μεταβολίτες της βιταμίνης D (αλφακαλσιδιόλη και καλσιτριόλη) κάποιες αλλά όχι όλες οι μελέτες έχουν δείξει παλαιότερα ότι η χορήγηση τους βελτιώνει την οστική πυκνότητα και μειώνει τα σπονδυλικά κατάγματα<sup>307</sup> (E2). Δεν υπάρχουν όμως νεότερα δεδομένα για την αποτελεσματικότητά τους και το στενό θεραπευτικό παράθυρο εξ αιτίας του κινδύνου υπερασβεστιαϊμίας και υπερασβεστιουρίας καθιστά τη χρήση τους προβληματική για την αντιμετώπιση της μετεμνοπαυσιακής οστεοπόρωσης<sup>69</sup> (E2).

### Συμπεράσματα

- Η χορήγηση ασβεστίου (1000-1200 mg/ημέρα) και βιταμίνης D (800 μον/ημέρα) σε ηλικιωμένους ασθενείς επιφέρει μείωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων, των καταγμάτων του ισχίου και των πτώσεων.

### Συστάσεις

- Σε γυναίκες άνω των 50 ετών συνιστάται ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου (1000-1200 mg) και βιταμίνης D 800 μονάδων (Βαθμός Α).
- Σε όσους λαμβάνουν φάρμακα για την μείωση του κινδύνου κατάγματος συνιστάται η πρόσληψη επαρκών ποσοτήτων ασβεστίου και βιταμίνης D (Βαθμός Β).
- Δεν συνιστάται η χορήγηση μόνο ασβεστίου ή μόνο βιταμίνης D (Βαθμός Α).

## 4.6 Αναβολική Θεραπεία ή Αναβολικοί παράγοντες

### 4.6.1 Τεριπαρατίδη

Η τεριπαρατίδη είναι ένα συνθετικό ανάλογο της παραθορμόνης (PTH) που αποτελείται από τα πρώτα 34 αμινοξέα της ενδογενούς ορμόνης (PTH 1-34). Αν και η φυσιολογική δράση της PTH (και των αναλόγων της) είναι καταβολική στα οστά και προάγει την κινητοποίηση του ασβεστίου από αυτά προς την αιματική κυκλοφορία, βρέθηκε ότι η διακοπτόμενη χορήγησης της έχει αθροιστικά το αντίθετο αποτέλεσμα, ιδιαίτερα στο σπογγώδες οστό<sup>308,309</sup>. Αυτή η ομάδα παραγόντων δρουν μέσω σύνδεσης με τους υποδοχείς της PTH και ευοδώνουν πρωταρχικά τον πολλαπλασιασμό, την ωρίμανση και την ενεργότητα των οστεοβλαστών και η μέγιστη επίδραση στην οστική παραγωγή εμφανίζεται μετά τους 6-12 μήνες χορήγησης<sup>310</sup>.

Η πρώτη μεγάλη μελέτη για την αντικαταγματική δράση της τεριπαρατίδης ήταν η Fracture Prevention Trial (FPT), μία διεθνής, πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη. Ο πρωτογενής στόχος ήταν η επίπτωση νέων σπονδυλικών καταγμάτων και οι δευτερογενείς στόχοι ήταν η επίπτωση νέων μη σπονδυλικών καταγμάτων και οι μεταβολές στην οστική πυκνότητα στην ΟΜΣΣ και το ολικό ισχίο. Η μελέτη διήρκησε 18 μήνες. Συμμετείχαν 1637 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, μέσης ηλικίας 69 ετών, μέσης οστικής πυκνότητας T-score -2,6 και με τουλάχιστον 1 προϋπάρχον οστεοπορωτικό σπονδυλικό κάταγμα. Οι γυναίκες τυχαίοποιήθηκαν για την καθημερινή υποδόρια λήψη 20 μg τεριπαρατίδης (541 γυναίκες) ή 40 μg τεριπαρατίδης (552 γυναίκες) ή εικονικού φαρμάκου (544 γυναίκες). Επιπλέον, τους χορηγήθηκαν 1.000 mg ασβεστίου και 400-1000 IU βιταμίνης D. Τα αποτελέσματα της δόσης των 20 μg τεριπαρατίδης ήταν: μείωση κατά 65% του σχετικού κινδύνου για νέο σπονδυλικό κάταγμα [95% CI (0.22-0.55)], μείωση κατά 53% του σχετικού κινδύνου για νέο μη σπονδυλικό κάταγμα [95% CI (0.25-0.87)] (E1). Επίσης παρουσιάστηκε αύξηση στην οστική πυκνότητα (συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο) κατά 9.7% στην σπονδυλική στήλη, κατά 2.8% στον αυχένα του μηριαίου, κατά 2.6% στο ισχίο και τέλος μείωση κατά 0.1% στην κερκίδα. Παρόμοια καλά ήταν τα αποτελέσματα και για τη δόση των 40 μg τεριπαρατίδης<sup>311</sup> (E1).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν πιο συχνά στη μελέτη FPT, στις ασθενείς που έλαβαν τεριπαρατίδη ήταν ναυτία, πόνος στα άκρα, κεφαλαλγία και ζάλη. Εμφάνιση τουλάχιστον ενός συμβάματος ήπιας υπερασβεστιαμίας (>2,6 mmol/l ή >10,4 mg/dl) βρέθηκε στο 11% των γυναικών που έλαβαν 20 μg τεριπαρατίδης, συγκριτικά με ποσοστό 2% στο εικονικό φάρμακο, όταν το ασβέστιο ορού μετρήθηκε 4-6 ώρες μετά την ένεση και 0.2% όταν μετρήθηκε πριν την επόμενη ένεση της τεριπαρατίδης. Τροποποίηση της δόσης της τεριπαρατίδης χρειάστηκε στο 3% των ασθενών, ενώ διακοπή του φαρμάκου χρειάστηκε μόνο σε 1 ασθενή που έλαβε τεριπαρατίδη. Ναυτία εμφανίστηκε σε ποσοστό 8% και στις δύο ομάδες, ζάλη 9% έναντι 6% και κράμπες στα πόδια 3% έναντι 1% (τεριπαρατίδη 20 μg συγκριτικά με εικονικό φάρμακο)<sup>311</sup>. Δεν απαιτείται έλεγχος της τιμής του ασβεστίου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τεριπαρατίδη (E1).

Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα στους 18 μήνες λόγω του ευρήματος ότι σε νεαρούς επίμυς η χορήγηση τεριπαρατίδης σε δόσεις πολύ μεγαλύτερες από αυτές που χρησιμοποιήθηκαν στην FTP μπορεί να προκαλέσει με δόσοεξαρτώμενο τρόπο την εμφάνιση οστεοσκλήρυνσης, εξωμυελική αιμοποίηση και οστεοσάρκωμα<sup>312,313</sup>. Για το λόγο αυτό η εμπορική χρήση της τεριπαρατίδης συνοδεύεται από οργανωμένη επαγρύπνηση. Το 2003, με βάση τα παραπάνω δεδομένα από τα πειραματόζωα, ξεκίνησε η “The Osteosarcoma Surveillance Study” για τη διερεύνηση πιθανής σχέσης της εμπορικής χρήσης του φαρμάκου με την εμφάνιση οστεοσαρκώματος σε ανθρώπους. Μετά από επτά έτη (από τα συνολικά 15 που αρχικά θεωρήθηκε ότι αποτελούν ένα ικανό χρονικό διάστημα για την εξαγωγή

ασφαλών συμπερασμάτων) δε βρέθηκε ακόμα κάποια τέτοια συσχέτιση<sup>314,315</sup> (E3). Η αντικαταγματική δράση της τεριπαρατίδης φάνηκε και σε νεότερες μελέτες και μετα-αναλύσεις. Πλέον, είναι καλά τεκμηριωμένη η μείωση που προκαλεί στον κίνδυνο για εμφάνιση σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων<sup>316-320</sup> (E2-E3). Μάλιστα, σε κάποιες μελέτες έχει φανεί και η υπεροχή της έναντι άλλων αντιοστεοπορωτικών φαρμάκων στην πρόληψη των σπονδυλικών καταγμάτων<sup>321</sup> (E2), αλλά και των μη σπονδυλικών καταγμάτων<sup>322</sup> (E2).

Με τη βοήθεια νέων τεχνικών (ποσοτική αξονική τομογραφία, υψηλής ευκρίνειας, περιφερική αξονική τομογραφία και ανάλυση πεπερασμένων στοιχείων) έχει διαπιστωθεί ότι η τεριπαρατίδη έχει ευεργετική επίδραση στη δομή/μικροαρχιτεκτονική άλλα και τις παραμέτρους της αντοχής του οστού τόσο στη σπονδυλική στήλη όσο και στο ισχίο εξηγώντας κατά ένα μέρος την αντικαταγματική δράση της<sup>323-326</sup> (E2).

Οι καθημερινές υποδόριες ενέσεις είναι ένας παράγοντας που δυσχεραίνει τη συμμόρφωση των ασθενών. Για το λόγο αυτό γίνονται προσπάθειες για νέα δοσολογικά σχήματα όπως από του στόματος<sup>323</sup> ή της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης. Στην ιαπωνική μελέτη TOWER (Teriparatide Once-Weekly Efficacy Research Trial) μια πολυκεντρική διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη, 578 ασθενείς 65-95 ετών με χαμηλή οστική πυκνότητα και 1 ως 5 προηγούμενα σπονδυλικά κατάγματα τυχαιοποιήθηκαν για την εβδομαδιαία υποδόρια λήψη 56,5 μg τεριπαρατίδης (290 ασθενείς) ή εικονικού φαρμάκου (288 ασθενείς) για 72 εβδομάδες. Ο πρωτογενής στόχος της μελέτης ήταν η επίπτωση των νέων σπονδυλικών καταγμάτων. Τα αποτελέσματα των 549 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών (συμμετείχε και ένα πολύ μικρό ποσοστό ανδρών) έδειξαν στατιστικά σημαντικά μικρότερη επίπτωση νέων μορφομετρικών σπονδυλικών, νέων κλινικών σπονδυλικών και νέων κλινικών καταγμάτων ευθραυστότητας στην ομάδα της τεριπαρατίδης σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου [2,8% έναντι 14,1%, 1,3% έναντι 6,5% και 3,4% έναντι 9,8%, αντίστοιχα] που παρέπεμπε σε μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 82%, 78% και 64%, αντίστοιχα ( $P < 0,01$ ). Η αντικαταγματική δράση του συγκεκριμένου σχήματος συνοδευόταν από ανάλογες στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στην οστική πυκνότητα της ΟΜΣΣ [6,7% (95% CI, 5,7 ως 7,7)], του ολικού ισχίου [2,9% (95% CI, 2,0 ως 3,9)] και του αυχένα του μηριαίου [1,8% (95% CI, 0,8 ως 2,9)] (οι αντίστοιχες τιμές για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν 0.3% (95% CI, -0,5 ως 1,1), 0.1% (95% CI, -0,7 ως 0,9) και -0,6% (95% CI, -1,6 ως 0,4) ( $P < 0,01$ ). Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών δε διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων, εκτός από τις περιπτώσεις ναυτίας (πιο συχνές στην ομάδα της τεριπαρατίδης ( $P < 0,01$ ))<sup>327</sup> (E1).

Στα πλαίσια της αναζήτησης πιο αποτελεσματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων για τη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση έχουν ερευνηθεί και οι συνδυασμοί των υπάρχοντων φαρμακευτικών παραγόντων. Οι συνδυασμοί τεριπαρατίδης-

διφωσφονικών και τεριπαρατίδης-δενοσομαμπίης έχουν δείξει ετερογενή από κανένα οφελος (με αλενδρονατη) μέχρι ελπιδοφόρα αποτελέσματα (με δανοσομαμπη) όσον αφορά την επίδραση στην επιφανειακή οστική πυκνότητα στις μέχρι τώρα μελέτες<sup>328-332</sup> (E2-E3).

Επίσης πρόσφατα δημοσιεύτηκε μια τυχαίοποιημένη διπλή-τυφλή συγκριτική μελέτη διάρκειας 24 μηνών μεταξύ τεριπαρατίδης (20 μg ημερησίως) και Ρισεδρονάτης (35 mg εβδομαδιαία) σε μετεμνοπαυσιακές γυναίκες με σοβαρού βαθμού οστεοπόρωση (ένα σοβαρό η δυο ήπια σπονδυλικά κατάγματα) και στην οποία η τεριπαρατίδη μείωσε τον σχετικό κίνδυνο νέων σπονδυλικών καταγμάτων κατά 56% και των νέων κλινικών καταγμάτων κατά 52% σε σύγκριση με την ρισεδρονάτη<sup>333</sup> (E1).

Τέλος, η τεριπαρατίδη έχει δείξει ευεργετική δράση στην πώρωση των καταγμάτων σε πειραματόζωα. Στις υπάρχουσες κλινικές μελέτες τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα και μάλιστα δυο πρόσφατες μετα-αναλύσεις έβγαλαν εντελώς διαφορετικά συμπεράσματα<sup>334-336</sup> (E2-E3).

### Συμπεράσματα

- Η τεριπαρατίδη μειώνει τα σπονδυλικά και τα μη σπονδυλικά κατάγματα σε μετεμνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση.

### Συστάσεις

- Η τεριπαρατίδη αποτελεί φάρμακο πρώτης επιλογής για μετεμνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, και αυξημένο κίνδυνο για κάταγμα (Βαθμός Α).
- Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι 24 μήνες.

## 4.6.2 Αμπαλοπαρατίδη (abaloparatide)

Η αμπαλοπαρατίδη είναι ένα συνθετικό ανάλογο του σχετιζόμενου με την παραθορμόνη πεπτιδίου [PTHrP(1-34)]. Δρα ως εκλεκτικός ενεργοποιητής του μονοπατιού της PTH, αφού συνδέεται με συγκεκριμένη περιοχή του τύπου 1 υποδοχέα της PTH (PTHr1). Ο σχεδιασμός του μορίου έχει μικρή συγγένεια για τη διαμόρφωση του PTHR1 που ευοδώνει την οστική απορρόφηση, και μεγαλύτερη για τη διαμόρφωση του PTHR1 που ευοδώνει την οστική παραγωγή.

Σε μια αρχική φάση 2 διεθνή πολυκεντρική διπλή-τυφλή τυχαίοποιημένη μελέτη 222 μετεμνοπαυσιακές γυναίκες τυχαίοποιήθηκαν για την καθημερινή υποδόρια λήψη αμπαλοπαρατίδης (20 μg, 40 μg ή 80 μg) ή εικονικού φαρμάκου ή τεριπαρατίδης 20 μg (open-label, αφού μόνο η συγκεκριμένη δόση με τη συγκεκριμένη συσκευή

χορήγησης έχει εγκριθεί για την τεριπαρατίδη) για 24 εβδομάδες. Όλες οι γυναίκες έλαβαν συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D. Ο πρωτογενής στόχος της μελέτης ήταν η μεταβολή στην οστική πυκνότητα της ΟΜΣΣ, του ολικού ισχίου και του αυχένα του μηριαίου. Στο τέλος των 24 εβδομάδων η οστική πυκνότητα της ΟΜΣΣ είχε αυξηθεί κατά 2,9, 5,2 και 6,7% με την αμπαλοπαρατίδη 20, 40 και 80 μg, αντίστοιχα, και 5,5% με την τεριπαρατίδη. Σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου οι ομάδες της αμπαλοπαρατίδης 40 μg και 80 μg και η ομάδα της τεριπαρατίδης είχαν στατιστικά σημαντικές αυξήσεις ( $P<0,001$ ), ενώ μεταξύ των ομάδων της αμπαλοπαρατίδης και της τεριπαρατίδης δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Στο ολικό ισχίο και τον αυχένα του μηριαίου μόνο η ομάδα της αμπαλοπαρατίδης 80 μg εμφάνισε στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, υποδηλώνοντας μια πιθανή υπεροχή της δράσης της αμπαλοπαρατίδης στο φλοιώδες οστό σε σχέση με αυτήν της τεριπαρατίδης. Σε αυτήν την αρχική μελέτη οι ανεπιθύμητες ενέργειες δε διέφεραν σημαντικά στις υπό εξέταση ομάδες<sup>338</sup> (E2).

Η βασική μελέτη για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της αμπαλοπαρατίδης ήταν η ACTIVE (Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints) μια διεθνής φάσης 3 πολυκεντρική διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη. Ο πληθυσμός αποτελούταν από 2463 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες 49-86 ετών με οστεοπορωτικό T-score (-2,5 ως -5,0) στη DXA ΟΜΣΣ ή ισχίου και την ακτινολογική διάγνωση τουλάχιστον δύο ήπιων ή ενός μέτριου σπονδυλικού κατάγματος ή ιστορικό ενός κατάγματος χαμηλής βίας (αντιβραχίου, βραχιονίου, ιερού, πυέλου, ισχίου, μηριαίου ή κνήμης) τα προηγούμενα πέντε έτη. Γυναίκες άνω των 65 ετών με τα παραπάνω καταγματικά κριτήρια μπορούσαν να συμμετέχουν να είχαν T-score μεταξύ -2,0 και -5,0, ενώ αν δεν πληρούσαν τα καταγματικά κριτήρια ήταν δεκτές αν είχαν T-score μεταξύ -3,0 και -5,0. Οι συμμετέχουσες τυχαιοποιήθηκαν για την καθημερινή υποδόρια λήψη αμπαλοπαρατίδης 80 μg (821 γυναίκες) ή εικονικού φαρμάκου (824 γυναίκες) ή τεριπαρατίδης 20 μg (open-label) (818 γυναίκες) και παρακολουθήθηκαν για 18 μήνες. Όλες οι συμμετέχουσες έλαβαν συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D. Ο πρωτογενής στόχος της μελέτης ήταν η επίπτωση νέων σπονδυλικών (κλινικών ή μορφομετρικών) καταγμάτων και δευτερογενείς στόχοι ήταν η επίπτωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων και η μεταβολή στην οστική πυκνότητα<sup>339</sup> (E1).

Τη μελέτη ολοκλήρωσαν 1901 γυναίκες (606 στην ομάδα της αμπαλοπαρατίδης, 637 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 658 στην ομάδα της τεριπαρατίδης). Η αμπαλοπαρατίδη μείωσε στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο για νέο σπονδυλικό κάταγμα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (0,58% έναντι 4,22%) [διαφορά απόλυτου κινδύνου έναντι του εικονικού φαρμάκου -3,64 (95%CI, -5,42 ως -2,10) και σχετικός κίνδυνος 0,14 (95% CI, 0,05 ως 0,39) με  $P<0,001$  και για τα δύο]. Επίσης, η αμπαλοπαρατίδη μείωσε τον κίνδυνο για μη σπονδυλικά κατάγματα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (2,7% έναντι 4,7%) [διαφορά κινδύνου -2,01 (95% CI, -4,02



ως  $-0,00$  με σχετικό κίνδυνο  $0,57$  (95% CI,  $0,32$  ως  $1,00$ ) με  $P=0,049$ ]. Μεταξύ των δύο αναβολικών παραγόντων δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση των καταγμάτων<sup>339</sup> (E1).

Όσον αφορά στις μεταβολές της οστικής πυκνότητας, η αμπαλοπαράτιδη παρουσίασε στατιστικά σημαντικές αυξήσεις σε σχέση με το εικονικό φάρμακο σε όλα τα σημεία μέτρησης στους 18 μήνες [ολικό ισχίο:  $4,18\%$  έναντι  $-0,10\%$  (διαφορά θεραπείας  $4,25\%$  με 95% CI  $3,90\%$  ως  $4,59\%$ ), αυχένιας μηριαίου:  $3,60\%$  έναντι  $-0,43\%$  (διαφορά θεραπείας  $4,01\%$  με 95% CI  $3,58\%$  ως  $4,45\%$ ), ΟΜΣΣ:  $11,20\%$  έναντι  $0,63\%$  (διαφορά θεραπείας  $10,37\%$  με 95% CI  $9,75\%$  ως  $10,98\%$ ), με  $P<0,001$  για όλα], κάτι που ήταν εμφανές ήδη από τους πρώτους έξι μήνες της μελέτης. Τέλος, οι αυξήσεις που παρατηρήθηκαν με την αμπαλοπαράτιδη ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες από αυτές της τεριπαράτιδης στο ολικό ισχίο και τον αυχένα του μηριαίου σε όλα τα χρονικά σημεία της μελέτης ( $P < 0,001$ ) και στην ΟΜΣΣ στους 6 και 12 μήνες ( $P<0,001$ ), αλλά όχι στους 18 μήνες ( $P=0,17$ )<sup>339</sup> (E1).

Στην παραπάνω μελέτη οι ανεπιθύμητες ενέργειες της αμπαλοπαράτιδης ήταν παρόμοιες με τις τεριπαράτιδης. Οι πιο συχνές ήταν ορθοστατική υπόταση, υπερασβεστιουρία, ζάλη, αρθραλγίες, οσφυαλγία, ναυτία, κεφαλαλγία και αίσθημα παλμών. Υπερασβεστιαίμια εμφανίστηκε σε  $3,4\%$  των ασθενών που έλαβαν αμπαλοπαράτιδη έναντι  $6,4\%$  αυτών που έλαβαν τεριπαράτιδη [σχετική διαφορά  $-2,96$  με 95% CI,  $-5,12$  ως  $-0,87$  ( $P=0,006$ )]<sup>339</sup> (E1).

Στην επέκταση της μελέτης ACTIVE (ACTIVEExtend Trial) 1139 γυναίκες που ήταν στην ομάδα της αμπαλοπαράτιδης (558) ή στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (581) συνέχισαν να παρακολουθούνται λαμβάνοντας open-label 70mg αλενδρονάτης μια φορά την εβδομάδα από το στόμα. Ο πρωτογενής και οι δευτερογενείς στόχοι της μελέτης ήταν οι ίδιοι με την αρχική μελέτη. Μετά από έξι μήνες επέκτασης φάνηκε ότι οι ασθενείς που είχαν λάβει αμπαλοπαράτιδη είχαν μειωμένο καταγματικό κίνδυνο σε σχέση με αυτούς που είχαν λάβει εικονικό φάρμακο. Συγκεκριμένα, στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου εμφανίστηκαν επτά νέα σπονδυλικά κατάγματα έναντι κανενός στην ομάδα της αμπαλοπαράτιδης. Συνολικά από την αρχή της ACTIVE  $4,4\%$  των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έναντι  $0,55\%$  στην ομάδα της αμπαλοπαράτιδης εμφάνισαν νέο σπονδυλικό κάταγμα [μείωση σχετικού κινδύνου  $87\%$ , σχετικός κίνδυνος  $0,13$  με 95% CI  $0,04$  ως  $0,41$  ( $P<0,001$ )]. Επίσης, η ομάδα της αμπαλοπαράτιδης/αλενδρονάτης εμφάνισε μικρότερο κίνδυνο για μη σπονδυλικά κατάγματα κατά  $52\%$  ( $P=0,02$ ) και μείζονα οστεοπορωτικά κατάγματα κατά  $58\%$  ( $P=0,01$ ) μεγαλύτερες αυξήσεις στην οστική πυκνότητα σε όλα τα μετρούμενα σημεία ( $P<0,001$ ). Το προφίλ ασφάλειας της αμπαλοπαράτιδης δε διαφοροποιήθηκε σε σχέση με την αρχική μελέτη<sup>340</sup> (E2).

Η αμπαλοπαράτιδη μπορεί να προκαλέσει με δοσοεξαρτώμενο τρόπο οστεοσάρκωμα και οστεοβλάστωμα όταν χορηγείται υποδορίως σε πειραματόζωα



(επίμους) και όπως στην περίπτωση της τεριπαρατίδης χρειάζεται αυξημένη επαγρύπνηση κατά την εμπορική χρήση της σε ανθρώπους. Πρέπει να σημειωθεί ότι στη διετή μελέτη για την πιθανή καρκινογενετική δράση της αμπαλοπαριτίδης στους επίμους οι δόσεις του φαρμάκου ήταν πολλαπλάσιες (4 ως 28 φορές) αυτών που χορηγούνται για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης σε ανθρώπους<sup>341</sup>.

Τέλος, γίνονται προσπάθειες για τη διαδερμική χορήγηση της αμπαλοπαριτίδης. Σε μια πιλοτική μελέτη περίπου 200 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έλαβαν με δερματικό επίθεμα αμπαλοπαριτίδη σε διάφορες δόσεις (50 μg, 100 μg, 150 μg) ή εικονικό φάρμακο για 24 εβδομάδες. Στο τέλος των 24 εβδομάδων παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη στατιστικά σημαντική αύξηση της οστικής πυκνότητας στην ΟΜΣΣ και το ολικό ισχίο ( $P < 0,001$ )<sup>342</sup> (E2).

### Συμπεράσματα

- Η αμπαλοπαριτίδη μειώνει τον κίνδυνο για εμφάνιση σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση και υψηλό καταγματικό κίνδυνο.

### Συστάσεις

- Η αμπαλοπαριτίδη συστήνεται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση και υψηλό καταγματικό κίνδυνο (Βαθμός Α).
- Η διάρκεια της θεραπείας με αμπαλοπαριτίδη δεν πρέπει να ξεπερνά τα 2 έτη.

## 4.7 Δενοσουμάμπη (Denosumab)

Η δενοσουμάμπη (Denosumab), είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα, που στοχεύει και αναστέλλει τον παράγοντα RANKL (Receptor Activator Nuclear factor κβ Ligand). Η σύνδεση του παράγοντα RANKL, ο οποίος εκφράζεται από τους οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα, με τον υποδοχέα RANK, ο οποίος βρίσκεται στην επιφάνεια των προ-οστεοκλαστών και των οστεοκλαστών, προάγει τη διαφοροποίηση των πρόδρομων οστεοκλαστών, αυξάνει τη δραστηριότητα των ώριμων οστεοκλαστών και αναστέλλει την απόπτωσή τους. Ως αποτέλεσμα της δράσης της δενοσουμάμπης μειώνετε η λειτουργικότητα, η παραγωγή και η επιβίωση των οστεοκλαστών. Κατά συνέπεια η δενοσουμάμπη αναστέλλει την οστεοκλαστική δραστηριότητα σε όλα τα στάδια<sup>343</sup>. Σε αντίθεση με τα διφωσφονικά, δεν αποθηκεύεται στο οστό. Μεταβολίζεται στο ΔΕΣ και δεν αποβάλλεται από τους νεφρούς.

Η κλινική αποτελεσματικότητα της δενοσουμάμπης στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση αξιολογήθηκε με τη μελέτη FREEDOM<sup>344</sup> (FREEDOM-Frac-

ture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months). Πρόκειται για μια διπλή-τυπλή προοπτική τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη σε 7868 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ηλικίας 60-91 ετών, που έπασχαν από μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, (T-score ΟΜΣΣ/ ή και ολικό ισχίο: -2.5 -4.0), διάρκειας 36 μηνών. Στη μελέτη αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της χορήγησης δενοσουμάμπης σε δόση 60 mg υποδόρια ανά εξάμηνο συγκριτικά με εικονικό φάρμακο, με πρωτογενές καταληκτικό σημείο τη μείωση των σπονδυλικών καταγμάτων, και δευτερογενή καταληκτικά σημεία τη μείωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων και των καταγμάτων ισχίου. Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν συμπλήρωμα με ασβέστιο 1000 mg/d και βιταμίνη D 800 IU/d. Στη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση δενοσουμάμπης μειώνει το σχετικό κίνδυνο νέων σπονδυλικών καταγμάτων κατά 68%, των καταγμάτων ισχίου κατά 40% και των μη σπονδυλικών καταγμάτων κατά 20% (E1). Μετά από 36 μήνες, η αύξηση της οστικής πυκνότητας στην σπονδυλική στήλη ήταν 9.2% και στο ολικό ισχίο 6%. Αναφορικά με τους βιοχημικούς δείκτες οστικής ανακατασκευής διαπιστώθηκε μείωση του CTX κατά 86% στον πρώτο μήνα και 72% στους 36 μήνες συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές έναντι του εικονικού φαρμάκου ως προς τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Έκζεμα παρουσιάστηκε στο 3% συγκριτικά με 1.7% στο εικονικό φάρμακο και σοβαρή κυτταρίτιδα σε ποσοστό 0.3% στη δενοσουμάμπη συγκριτικά με 0.1% στο εικονικό φάρμακο, που όμως δεν επιβεβαιώθηκαν στη συνολική επίπτωση<sup>344</sup>.

Μετά τη δημοσίευση της αρχικής μελέτης ακολούθησε σειρά δημοσιεύσεων σχετικά με την αποτελεσματικότητα της δενοσουμάμπης σε προκαθορισμένα καταληκτικά σημεία (π.χ. κατάγματα αντιβραχίου) ή σε προκαθορισμένους πληθυσμούς ενδιαφέροντος ή παραμέτρους (ηλικία, BMD, BMI, φυλή, GFR, κ.λπ.) όπως επίσης και post-hoc αναλύσεις. Λαμβάνοντας υπόψη τους στατιστικούς περιορισμούς αυτής της προσέγγισης φαίνεται ότι αποτελεσματικότητα της δενοσουμάμπης αναφορικά με τη μείωση των νέων σπονδυλικών καταγμάτων ήταν ανεξάρτητη από την ηλικία, το BMI, την οστική πυκνότητα του αυχένα του μηριαίου και την παρουσία προηγούμενου σπονδυλικού κατάγματος<sup>345</sup> (E2). Επιπρόσθετα η δενοσουμάμπη μειώνει το σχετικό κίνδυνο καταγμάτων αντιβραχίου κατά 40% σε γυναίκες με οστική πυκνότητα στον αυχένα του μηριαίου <-2,5<sup>346</sup>, έχει ουδέτερη επίδραση στην πόρωση των καταγμάτων<sup>347</sup>, ενώ βελτιώνει την οστική πυκνότητα και μειώνει των καταγματικό κίνδυνο ανεξάρτητα από τη νεφρική λειτουργία<sup>348</sup> (E2). Παρότι η δενοσουμάμπη μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με οστεοπόρωση και eGFR <30 ml/min, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στην αποκατάσταση του ισοζυγίου ασβεστίου, καθώς η χορήγηση δενοσουμάμπης αυξάνει τον κίνδυνο υποασβεστιαϊμίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Αναφορικά με τη σημασία της μεταβολής της οστικής πυκνότητας ως δείκτη αντικαταγματικής προστασίας υπό αγωγή με δενοσουμάμπη διαπιστώθηκε ότι η αύξηση της οστικής πυκνότητας στο συνολικό ισχίο μετά από 3ετή χορήγηση της αγωγής ερμηνεύει το

35% και 87% της αντικαταγματικής δράσης στα σπονδυλικά και μη σπονδυλικά κατάγματα αντίστοιχα<sup>349</sup> (E2).

Σε επέκταση της μελέτης στα 5 χρόνια<sup>350</sup> χορήγησης της δενοσουμάμπης σε σύνολο 4.550 ασθενών (n=2343 5ετής θεραπεία και n=2207 ομάδα cross-over-3 έτη placebo και 2 έτη δενοσουμάμπη) διαπιστώθηκε αύξηση της οστικής πυκνότητας στην ΟΜΣΣ κατά 13.7% στα άτομα μακράς θεραπείας και κατά 7.7% στα άτομα μετά από το εικονικό φάρμακο (crossover). Αντίστοιχα η αύξηση της οστικής πυκνότητας στο ισχίο ήταν 7.0% στα άτομα μακράς θεραπείας και 4.0% στα άτομα μετά από εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση των καταγμάτων παρέμεινε χαμηλή και συγκεκριμένα το 1.4% των γυναικών σε μακρά θεραπεία παρουσίασαν νέο σπονδυλικό κάταγμα στα δυο χρόνια της επέκτασης και 1,4% και 1.1% των γυναικών σε μακρά θεραπεία παρουσίασαν νέο μη σπονδυλικό κάταγμα στο 4<sup>ο</sup> και 5<sup>ο</sup> χρόνο θεραπείας αντίστοιχα. Η συχνότητα εμφάνισης νέων σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων στα άτομα μετά από εικονικό φάρμακο, στη μελέτη επέκτασης ήταν παρόμοια με της αρχικής μελέτης (E2). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στα άτομα μακράς θεραπείας (5 ετών χορήγησης φαρμάκου) ήταν παρόμοιες με αυτές του εικονικού φαρμάκου στην αρχική μελέτη και δεν παρουσίασαν τάσεις αύξησης. Δεν παρατηρήθηκαν άτυπα κατάγματα μηριαίου σε καμία ομάδα. Εμφανίστηκαν δύο περιστατικά οστεονέκρωσης της γνάθου που θεραπεύθηκαν εντελώς. Ωστόσο η συχνότητα είναι πολύ χαμηλή.

Πρόσφατα δημοσιεύθηκε η μελέτη επέκτασης της χορήγησης δενοσουμάμπης για 10 έτη<sup>351</sup>. Ειδικότερα 2626 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι οποίες συμμετείχαν στη μελέτη FREEDOM συνέχισαν την αγωγή για 10 έτη (n=1343 10ετής θεραπεία και n=1283 - ομάδα crossover - 3 έτη placebo και 7 έτη δενοσουμάμπη). Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η ασφάλεια και η εμφάνιση αντισωμάτων έναντι της δενοσουμάμπης, ενώ στα δευτερογενή συμπεριλήφθηκαν η επίπτωση των σπονδυλικών, μη σπονδυλικών και των καταγμάτων ισχίου και η μεταβολή της οστικής πυκνότητας. Αναφορικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες συνολικά η ετήσια επίπτωση -διορθωμένη για το χρόνο έκθεσης στη δενοσουμάμπη- παρέμεινε χαμηλή και σταθερή σε όλη τη διάρκεια της μελέτης τόσο συνολικά όσο και για κάθε μια επιμέρους ανεπιθύμητη ενέργεια (υποασβεστιαϊμία, σοβαρή κυτταρίτιδα, ερυσίπελας, παγκρεατίτις, άτυπο κάταγμα μηριαίου, οστεονέκρωση γνάθου). Ειδικότερα παρουσιάστηκαν δυο επιβεβαιωμένα περιστατικά άτυπου κατάγματος μηριαίου (0,8 ανά 10000 έτη-ατόμων) και 13 περιστατικά οστεονέκρωσης γνάθου (5,2 ανά 10000 έτη-ατόμων), εκ των οποίων τα 11 αποκαταστάθηκαν πλήρως παρά τη συνέχιση της αγωγής (στα υπόλοιπα δυο δεν είναι γνωστή η έκβαση, καθώς οι ασθενείς αποσύρθηκαν με δική τους βούληση από τη μελέτη). Τέλος δεν παρατηρήθηκε ανάπτυξη αδρανοποιητικών αντισωμάτων έναντι της δενοσουμάμπης σε κανένα από τους ασθενείς. Αναφορικά με την επίπτωση των καταγμάτων αυτή παρέμεινε χαμηλή. Η εκτιμώμενη μείωση του σχετικού κινδύνου συγκριτικά με την υποθετική ομάδα εικονικού φαρμάκου (virtual-twin

placebo) ήταν 38% για τα σπονδυλικά και 46% για τα μη σπονδυλικά κατάγματα (E2). Δεδομένα οστικών βιοψιών από 22 ασθενείς μετά από 10ετή συνεχόμενη αγωγή με δενοσουμάμπη ανέδειξαν φυσιολογική επιμετάλλωση, αυξημένη έναντι στοιχείων 3ετούς χορήγησης, χωρίς όμως ιδιαίτερη διαφορά έναντι στοιχείων 5ετούς χορήγησης, αντίστοιχα στοιχεία αναφορικά με την ετερογένεια της επιμετάλλωσης και διατήρηση της αντιαπορροφητικής δράσης της δενοσουμάμπης. Τέλος αναφορικά με την οστική πυκνότητα παρατηρήθηκε αύξηση της οστικής πυκνότητας στην ΟΜΣΣ κατά 21,7% και 16,5%, στο συνολικό ισχίο 9,2% και 7,4%, στον αυχένα του μηριαίου 9% και 7,1% και στο αντιβράχιο 2,7% και 2,3% στις ομάδες 10ετούς και 7ετούς χορήγησης, αντίστοιχα. Τα στοιχεία αυτά υποδηλώνουν ικανή ασφάλεια και αποτελεσματικότητα κατά τη 10ετή συνεχόμενη χορήγηση δενοσουμάμπης σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση<sup>351,352</sup> (E2).

Όπως αναφέρθηκε η δενοσουμάμπη σε αντίθεση με τα διφωσφονικά δεν αποθηκεύεται στα οστά και κατά συνέπεια μετά τη διακοπή της θεραπείας παρατηρείται ταχεία απώλεια του θεραπευτικού αποτελέσματος, η οποία χαρακτηρίζεται από μείωση της οστικής πυκνότητας και αύξηση των δεικτών οστικής ανακατασκευής, ιδιαίτερα σε άτομα με αρνητικό ιστορικό προηγούμενης αγωγής με διφωσφονικά (drug-naïve)<sup>353</sup>. Επίσης είναι πιθανόν η οστική απώλεια να είναι μεγαλύτερη όσο μεγαλύτερο είναι το χρονικό διάστημα προηγούμενης αγωγής με δενοσουμάμπη<sup>354</sup>. Σχετικά πρόσφατα περιγράφηκαν περιστατικά ασθενών με πολλαπλά σπονδυλικά κατάγματα (rebound-associated vertebral fractures) μετά από διακοπή της θεραπείας με δενοσουμάμπη<sup>355-361a</sup>. Παρότι η επιπλέον αύξηση του κινδύνου σπονδυλικών καταγμάτων μετά τη διακοπή της δενοσουμάμπης δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί έναντι ασθενών με οστεοπόρωση χωρίς αγωγή, είναι πιθανόν άτομα υψηλού κινδύνου κατάγματος, όπως ασθενείς με προηγούμενο σπονδυλικό κάταγμα να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο πολλαπλών νέων σπονδυλικών καταγμάτων. Κατά συνέπεια καθώς η διακοπή της δενοσουμάμπης συνοδεύεται από μείωση της οστικής πυκνότητας και αύξηση του ρυθμού οστικής ανακατασκευής κρίνεται σκόπιμο είτε να μην διακόπτεται η αγωγή και να συνεχίζεται για 10 έτη είτε να ακολουθείται από άλλη αντιοστεοπορωτική αγωγή, όπως διφωσφονικά. Παρόλα αυτά επί του παρόντος δεν είναι γνωστό το ιδανικό θεραπευτικό σχήμα με διφωσφονικά μετά τη διακοπή της δενοσουμάμπης, με πρώιμα δεδομένα να υποδηλώνουν ότι η χορήγηση μιας δόσης ζολενδρονικού οξέος πιθανόν να μην αρκεί για την αναστολή της οστικής απώλειας<sup>362,363</sup>. Κρίνεται σκόπιμο η επανεκτίμηση της ασθενούς μετά τη διακοπή της δενοσουμάμπης με ή χωρίς ακόλουθη θεραπεία με διφωσφονικά, να πραγματοποιείται ένα έτος αργότερα με κλινική εξέταση και μέτρηση οστικής πυκνότητας. Τέλος σε περιπτώσεις μείζονων οδοντιατρικών παρεμβάσεων (εξαγωγή δοντιού, εμφυτεύματα) η διακοπή της αγωγής με δενοσουμάμπη θα πρέπει να συναποφασίζεται από τον οδοντίατρο και τον θεράποντα ιατρό μετά από αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου για οστεονέκρωση γνάθου (κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης, αναιμία, ακτινοβολία, αντιαιμοιογενετικοί παράγοντες, περιοδοντίτιδα, κορτικοειδή, φτωχή στοματική υγιεινή)<sup>364</sup>.

### Συμπεράσματα

- Γενικώς η δενοσουμάμπη είναι καλά ανεκτή.
- Μειώνει τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων, καταγμάτων ισχίου και μη σπονδυλικών καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλό κίνδυνο κατάγματος.
- Η χορήγηση της δενοσουμάμπης συνεχόμενα για 10 έτη είναι ασφαλής και αποτελεσματική.
- Απαιτείται παράλληλη χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D.
- Αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπασβεστιαϊμία .
- Σπάνια, μπορεί να αναπτυχθούν σοβαρές αντιδράσεις από το δέρμα (κυτταρίτιδα).
- Συνιστάται καλή στοματική υγιεινή και σχεδιασμός/προγραμματισμός μειζόνων οδοντικών επεμβάσεων μεταξύ οδοντιάτρου και θεράποντος ιατρού(ιδιαίτερα αν συνυπάρχουν και άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες (κακοήθειες, χημειοθεραπεία, κορτικοειδή, ακτινοβολία περιοχής, κ.λπ.).
- Συνιστάται η προσεκτική έρευνα τυχόν πόνου στην περιοχή του μηριαίου ή του ισχίου για αποφυγή πιθανού άτυπου κατάγματος μηριαίου.
- Η διακοπή της δενοσουμάμπης συνοδεύεται από μείωση της οστικής πυκνότητας και αύξηση του ρυθμού οστικής ανακατασκευής. Κρίνεται σκόπιμο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου κατάγματος, είτε να μην διακόπτεται η αγωγή και να συνεχίζεται για 10 έτη είτε να ακολουθείται από άλλη αντιοστεοπορωτική αγωγή.
- Δεν συνιστάται σε κύηση και γαλουχία.
- Παρά το ότι δεν υπάρχει αύξηση των λοιμώξεων και των κακοθειών κατά τη διάρκεια θεραπείας με δενοσουμάμπη, ωστόσο συνιστάται αποφυγή παράλληλης χορήγησης με βιολογικούς παράγοντες ανοσοκαταστολής στα ρευματικά νοσήματα καθ' ότι δεν υπάρχουν δεδομένα ασφαλείας.
- Χορηγείται με υποδόρια ένεση 60 mg κάθε έξι μήνες.

### Συστάσεις

- Η δενοσουμάμπη συνιστάται για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης σε γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος όπου μειώνει τον κίνδυνο σπονδυλικών, μη σπονδυλικών και καταγμάτων ισχίου (Βαθμός Α).

## 4.8 Αντιμετώπιση του πόνου και αποκατάσταση του ασθενούς μετά από οστεοπορωτικό κάταγμα

Υπάρχουν λίγα στοιχεία σχετικά με την αντιμετώπιση του πόνου μετά από ένα σπονδυλικό οστεοπορωτικό κάταγμα. Ο οξύς πόνος αντιμετωπίζεται με συστηματική χορήγηση συμβατικών αναλγητικών, καθώς επίσης και οπιούχων, εφόσον χρειαστεί. Υπάρχουν τέσσερις RCT μελέτες<sup>365-368</sup> (E1) σύμφωνα με τις οποίες η υποδόρια και ενδορρινική χορήγηση καλσιτονίνης μειώνει τον οξύ πόνο τον οφειλόμενο σε σπονδυλικά κατάγματα. Η αποτελεσματική αναλγησία κατά την οξεία φάση επιτρέπει τη γρήγορη κινητοποίηση του ασθενούς. Μετανάλυση των κλινικών εργασιών για την αναλγητική δράση της καλσιτονίνης επιβεβαίωσε την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων<sup>369,370</sup>. Δεν υπάρχουν ουσιαστικά δεδομένα αναφορικά με τη δράση της καλσιτονίνης στην ανακούφιση του πόνου λόγω μη σπονδυλικών καταγμάτων ή χρόνιων σπονδυλικών καταγμάτων. Η τεριπαρατίδη χορηγούμενη καθημερινά υποδόρια φαίνεται ότι ασκεί επίσης αναλγητική δράση στον οξύ πόνο που οφείλεται σε πρόσφατα σπονδυλικά κατάγματα<sup>371-373</sup>.

Ο χρόνιος πόνος αντιμετωπίζεται με αναλγητικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και φυσιοθεραπεία<sup>374</sup>. Η παραθορόνη έχει χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά σε μία RCT, διάρκειας 18 μηνών, με ευεργετικά αποτελέσματα έναντι της ραχιαλγίας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες<sup>371,372,375</sup>. Ο μηχανισμός της αναλγητικής δράσης της τεριπαρατίδης σε οστεοπορωτικούς ασθενείς δεν είναι γνωστός.

Φυσιοθεραπευτικά μέσα, όπως βελονισμός ή TENS έχουν δειχθεί αποτελεσματικά. Οι ασκήσεις ενίσχυσης των ραχιαίων είναι επίσης αποτελεσματικές. Η ψυχολογική θεραπεία του οστεοπορωτικού ασθενούς με πόνο έχει μεγάλη σημασία, καθώς η κατάθλιψη και η αϋπνία χαρακτηρίζουν τους ασθενείς αυτούς. Κλινική ψυχολογική παρέμβαση σε συνδυασμό με αντικαταθλιπτικά είναι ευεργετική για τον ασθενή. Επεμβάσεις όπως η σπονδυλοπλαστική και η κυφοπλαστική φαίνεται ότι επιφέρουν σημαντική μείωση του πόνου του οφειλόμενου σε οξύ σπονδυλικό κάταγμα<sup>376-379</sup>. Ωστόσο, ο ρόλος τους χρειάζεται να καθοριστεί μέσω RCT μελετών.

Η επαναφορά του ασθενούς στην ανεξάρτητη ζωή αποτελεί τον πρωταρχικό στόχο μετά από ένα κάταγμα. Η αποκατάσταση μετά από κάταγμα του ισχίου έχει μελετηθεί περισσότερο. Η συστηματική ανασκόπηση τυχαίοποιημένων και μη τυχαίοποιημένων μελετών<sup>380,381</sup> οδηγεί στο συμπέρασμα ότι ο συνδυασμός γηριατρικών προγραμμάτων κατάγματος ισχίου και μη καθυστέρησης εξόδου από το νοσοκομείο επιλεγμένων ασθενών αυξάνει σημαντικά το ποσοστό επιστροφής στο σπίτι και μειώνει τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και το κόστος<sup>382</sup> (E1). Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες αναφορικά με συστάσεις για τα σπονδυλικά κατάγματα. Στρατηγικές οι οποίες ενθαρρύνουν την ανεξαρτησία και τον περιορισμό της ανικανότητας, μαζί με παρεμβάσεις προς την κατεύθυνση της δευτερογενούς πρόληψης των καταγμάτων, οφείλουν να εφαρμοστούν στην κλινική πράξη.



## Μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις

### 5.1 Άσκηση στην οστεοπόρωση

#### 5.1.1 Άσκηση και οστική πυκνότητα

Σε μελέτη ανασκόπησης η αεροβική άσκηση ήταν αποτελεσματική στη μείωση της οστικής απώλειας στη σπονδυλική στήλη και στον καρπό αλλά όχι στο ισχίο<sup>383</sup> (E1). Σε μεταανάλυση αναφορικά με τη βάδιση το συμπέρασμα ήταν πως η απλή βάδιση δεν έχει σημαντική επίδραση στη διατήρηση της οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά υπάρχει σημαντική θετική επίδραση στον αυχένα του ισχίου και καταλήγει πως άλλοι τύποι άσκησης που παρέχουν μεγαλύτερες στοχευμένες φορτίσεις απαιτούνται για την διατήρηση της οστικής πυκνότητας σε αυτό τον πληθυσμό<sup>384</sup> (E1). Σε ανασκόπηση που συμπεριέλαβε 35 τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες οι συγγραφείς κατέληξαν πως σε προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι εντατικές ασκήσεις πιθανόν είχαν θετική επίδραση στον αυχένα του ισχίου και στην οσφυϊκή οστική πυκνότητα, και οι λιγότερο εντατικές μόνο στην οσφυϊκή οστική πυκνότητα<sup>385</sup> (E1). Σε άλλη μεταανάλυση ευρέθη πως απαιτείται συστηματική άσκηση αντίστασης υψηλής έντασης για διατήρηση της οσφυϊκής οστικής πυκνότητας στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ενώ δραστηριότητες φόρτισης στο ασκισιολόγιο είναι απαραίτητες, ώστε να βοηθηθεί η οστική πυκνότητα του ισχίου πέρα από άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις<sup>386</sup> (E1). Σε περίοδο 3 ετών στη μελέτη EFOPS (Erlangen Fitness Osteoporosis Study), που περιλάμβανε πρωτόκολλο άσκησης με συνδυασμένη προπόνηση ενδυνάμωσης, άλματα και ασκήσεις αντίστασης υψηλής έντασης σε αραιά σχετικά διαστήματα σε πρώιμες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες διατηρήθηκε η οστική πυκνότητα στη σπονδυλική στήλη, στο ισχίο και στη πτέρνα αλλά όχι στο αντιβράχιο<sup>387</sup> (E3).

Αναφορικά με την επίδραση στην οστική πυκνότητα από τις πλατφόρμες δόνησης οι μεταanalύσεις παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Πιθανόν αυτό οφείλεται στο γεγονός πως πρόσφατα δημοσιεύτηκαν πολλές μελέτες με ποικίλα συμπεράσματα. Μια μεταανάλυση έδειξε ότι οι ολόσωμες δονήσεις δεν έχουν σημαντική επίδραση στην οστική πυκνότητα της οσφυϊκής μοίρας στις ηλικιωμένες γυναίκες. Επίσης κατέληξε πως χρήζει περαιτέρω έρευνας, εάν οι ολόσωμες δονήσεις μπορεί να αυξήσουν την οστική πυκνότητα σε ηλικιωμένους άνδρες. Άλλη όμως πρόσφατη μεταανάλυση 6 τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών καταλήγει πως οι ολόσωμες δονήσεις μπορούν να περιλαμβάνονται στην πρόληψη ή στη θεραπεία της οστεοπόρωσης, ειδικά της οστικής πυκνότητας της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, η ιδανική όμως παρέμβαση δεν είναι ακόμη σαφής<sup>388,389</sup> (E1).

Σε μεταανάλυση 11 τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων μελετών, που συμπεριέλαβαν 1061 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες διαπιστώθηκε πως η άσκηση που



ενσωματώνει διαφορετικές φυσικές δραστηριότητες αύξησε σημαντικά την οστική πυκνότητα οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, του μηριαίου αυχένα, του ολικού ισχίου και της συνολικής οστικής πυκνότητας του σώματος. Ειδικότερα οι συνδυασμένες παρεμβάσεις άσκησης προκάλεσαν ευεργετική επίδραση στην οστική πυκνότητα του μηριαίου αυχένα σε γυναίκες ηλικίας κάτω των 60 ετών και βελτίωσαν σημαντικά την οστική πυκνότητα οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης σε γυναίκες ηλικίας 60 ετών και άνω<sup>390</sup> (E1).

Η επίδραση των ασκήσεων σε νερό στην πρόληψη της ηλικιοεξαρτώμενης απώλειας οστικής μάζας σε σύγκριση με καθιστική ζωή ή άλλες μορφές άσκησης εκτιμήθηκε σε συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η κύρια διαπίστωση υποστηρίζει την υπόθεση ότι οι ασκήσεις στο νερό μπορούν να μειώσουν την ηλικιοεξαρτώμενη απώλεια οστών, καθώς ευρέθησαν στατιστικά σημαντικές διαφορές με την ομάδα ελέγχου (καθιστική ζωή), αλλά δεν υπερτερούσαν της ομάδας που πραγματοποιούσε ασκήσεις εκτός νερού στην ξηρά. Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν επαρκή αποδεικτικά στοιχεία για να αποτελέσουν τη βάση για τη σύσταση οποιασδήποτε συγκεκριμένης παρέμβασης των ασκήσεων στο νερό με στόχο τη βελτίωση της υγείας των οστών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Ωστόσο, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι ασκήσεις στο νερό υψηλότερης έντασης, συχνότητας και η διάρκειας, που πραγματοποιούνται επί σειρά μηνών έχουν ευεργετικά αποτελέσματα στα οστά<sup>391</sup> (E1).

Άλλη πρόσφατη μεταανάλυση ανάδειξε αυξήσεις της ογκομετρικής οστικής πυκνότητας στις γυναίκες σε προγράμματα άσκησης μεγαλύτερης διάρκειας (12 μήνες) και σε γυναίκες με δέκα ή λιγότερα έτη μετά την εμμηνόπαυση. Οι αυξήσεις ήταν μικρές αλλά σημαντικές (περίπου 0.9%) στη σπογγώδη οστική πυκνότητα της άπω κνήμης και στη φλοιώδη ογκομετρική οστική πυκνότητα της διάφυσης της κνήμης. Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές αλλαγές στη γεωμετρία των οστών. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι το συνολικό μέγεθος δείγματος των 287 συμμετεχόντων ήταν πολύ μικρό. Οι αλλαγές στη γεωμετρία των οστών μπορεί να μην είναι τόσο έντονες όσο οι αλλαγές στην οστική μάζα και μπορεί να απαιτούν μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος και μεγαλύτερη διάρκεια άσκησης για να παρατηρηθούν σημαντικά αποτελέσματα<sup>392</sup> (E1).

Μετά από πολλές δεκαετίες έρευνας που διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ της βιολογίας των οστών, της γήρανσης και των αποτελεσμάτων των παρεμβάσεων άσκησης, μια πρόσφατη μεταανάλυση 19 μελετών υποστηρίζει την άποψη ότι μεικτά προγράμματα άσκησης μεταφοράς βάρους (φόρτισης) που συνδυάζουν π.χ. τζόκινγκ με άλλες δραστηριότητες φόρτισης χαμηλής έντασης και προγράμματα που αναμιγνύουν δραστηριότητες χορογραφημένης αεροβικής άσκησης με άσκηση υψηλής έντασης, συνδέονται με σημαντικές αυξήσεις στις μέσες τιμές οστικής πυκνότητας της τάξης των 0.011 g/cm<sup>2</sup> (95% CI 0.003 έως 0.020 g/cm<sup>2</sup>, p=0.007) για την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και 0.016 g/cm<sup>2</sup> (95% CI 0.005 έως 0.027 g/cm<sup>2</sup>, p=0.004) για τον αυχένα του ισχίου σε ηλικιωμένους<sup>393</sup> (E1).

### 5.1.2 Άσκηση και κατάγματα

Μια σειρά από επιδημιολογικές μελέτες θεωρούν ότι παρατηρείται συσχέτιση ακόμη και σε επίπεδο κατάγματος σε σχέση με τη σωματική δραστηριότητα. Στην προοπτική μελέτη SOF (Study of Osteoporotic Fractures), όπου συμμετείχαν γυναίκες άνω των 65 ετών, όσες δεν ήταν σε θέση να εγερθούν από καρέκλα χωρίς να χρησιμοποιήσουν τα χέρια τους, είχαν υψηλότερο κίνδυνο για κατάγματα του εγγύς μηριαίου από ό,τι οι γυναίκες που πραγματοποιούσαν έγερση χωρίς τη βοήθεια των χεριών. Ο πρόσθετος κίνδυνος κατάγματος ήταν ανεξάρτητος από άλλους παράγοντες κινδύνου κατάγματος. Στην ίδια μελέτη γυναίκες με λιγότερο από 4 ώρες την ημέρα σωματικής δραστηριότητας παρουσίαζαν αυξημένο κίνδυνο για κατάγματα του εγγύς μηριαίου<sup>22</sup> (E2). Η βάρδιση ως άσκηση σχετίστηκε με κατά 30% στατιστικά σημαντική μείωση των καταγμάτων ισχίου μετά από 4.1 και 40% μετά από 7.6 έτη παρακολούθησης λευκών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών<sup>22,394</sup> (E2). Επιπλέον δεν ευρέθη σχέση μεταξύ των δραστηριοτήτων αναψυχής του ελεύθερου χρόνου και των εντατικών δραστηριοτήτων με τον κίνδυνο σπονδυλικού κατάγματος, αλλά η μέτρια προς εντατική δραστηριότητα αναψυχής (>2 ώρες/ημέρα) ήταν προστατευτικός παράγοντας για κατάγματα της σπονδυλικής, με σχετικό κίνδυνο 0.67 δηλαδή μείωση του κινδύνου σπονδυλικού κατάγματος κατά 33% σε σχέση με τα άτομα χωρίς δραστηριότητα<sup>395,396</sup> (E1). Επίσης στην μελέτη SOF η έλλειψη ικανότητας των συμμετεχόντων για κάλυψη συγκεκριμένης (κοντινής) απόστασης και για την εκτέλεση καθημερινών δραστηριοτήτων ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για κατάγματα της σπονδυλικής στήλης με σχετικό κίνδυνο 1.6<sup>394</sup>. Κατά τη μελέτη SOF ευρέθη ακόμη μια σχεδόν στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου του κατάγματος καρπού σε σχέση με τη μέτρια έως έντονη φυσική δραστηριότητα<sup>394,396</sup> (E2).

Η μελέτη NHS (Nurses' Health Study) έδειξε πως γυναίκες με τουλάχιστον 24 METs ώρες εβδομαδιαία δραστηριότητα είχαν 55% μικρότερο κίνδυνο κατάγματος του εγγύς μηριαίου σε σχέση με γυναίκες με λιγότερη από 3 METs - ώρες/εβδομάδα δραστηριότητα<sup>397</sup> (E2). *[MET είναι ακρώνυμο από το Metabolic Equivalent, μονάδα που χρησιμοποιείται για να μετρήσει το μεταβολικό κόστος της φυσικής δραστηριότητας, ένα MET ισοδυναμεί με την πρόσληψη 3.5 ml οξυγόνου ανά kg βάρους σώματος ανά λεπτό, 3 ώρες μεταβολικού ισοδύναμου αντιστοιχούν σε περίπου μία ώρα ανά εβδομάδα φυσιολογικό περπάτημα<sup>398</sup>].*

Στη μελέτη EPIDOS (Epidemiology Osteoporosis) η δύναμη της λαβής και η ικανότητα συντονισμού αποδείχθηκαν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για κατάγματα του εγγύς μηριαίου στις γυναίκες που συμμετείχαν. Ο σχετικός κίνδυνος για κατάγματα του εγγύς μηριαίου σε υψηλές μετρήσεις πυκνότητας οστών ήταν υψηλότερος σε σχέση με χαμηλές τιμές πυκνότητας των οστών, υπενθυμίζοντας τη διαφορετική παθογένεια μεταξύ αυτών των παραγόντων κινδύνου και της οστικής πυκνότητας όσον αφορά τον κίνδυνο κατάγματος<sup>399</sup> (E1).

Σε πολυπαραγοντικές παρεμβάσεις, που συμπεριλάμβαναν τη φυσική δραστηριότητα βρέθηκε στη μεταανάλυση δύο μελετών σε ηλικιωμένες γυναίκες και άνδρες μια οριακή στατιστικά μείωση του κινδύνου κατάγματος του εγγύς μηριαίου<sup>400</sup> (E1).

Στη μελέτη NHANES I (National Health and Nutrition Examination Survey I) οι γυναίκες που ανέφεραν μέτρια έως εντατική φυσική δραστηριότητα είχαν 47% μικρότερο κίνδυνο κατάγματος ισχίου σε σύγκριση με αυτές που δεν ανέφεραν φυσική δραστηριότητα<sup>401</sup> (E2).

Η μέτρια άσκηση συνδέεται με μια 30% μείωση του κινδύνου κατάγματος του ισχίου σε σύγκριση με τις μη δραστήριες γυναίκες στη μελέτη Leisure World Study, που περιλάμβανε γυναίκες μέσης ηλικίας και ηλικιωμένες, ενώ στους 5049 ηλικιωμένους άνδρες της μελέτης τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια των γυναικών<sup>402</sup> (E2).

Στη μελέτη Tromso βρέθηκε παρόμοια προστατευτική επίδραση των δραστηριοτήτων αναψυχής του ελεύθερου χρόνου και της δραστηριότητας κατά την εργασία σε καταγματικά σημεία φόρτισης (ισχίο και αστράγαλος) μεταξύ των ανδρών, αλλά όχι μεταξύ των γυναικών. Μεταξύ των γυναικών τα υψηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας ήταν συνδεδεμένα με μια στατιστικά σημαντική αύξηση κατά 50% του κινδύνου καταγμάτων σε σημεία μη - φόρτισης που συμπεριλάμβαναν τον καρπό, το εγγύς βραχιόνιο, το χέρι και τα δάκτυλα<sup>403</sup> (E2).

Μια ανασκόπηση μελετών που, λόγω έλλειψης τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, βασίστηκε σε προοπτικές μελέτες, έδειξε πως η μέτρια προς εντατική φυσική δραστηριότητα σχετίζεται με μείωση του κινδύνου κατάγματος κατά 45% και 38% αντίστοιχα, μεταξύ ανδρών και γυναικών<sup>404</sup> (E2).

Σε μια κινεζική μελέτη ασθενών-μαρτύρων, μετεμνηνοπαισιακές γυναίκες με λιγότερο από μία ώρα σωματικής άσκησης, είχαν 1.8 φορές υψηλότερο κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων από τις γυναίκες που ήταν πιο δραστήριες<sup>405</sup> (E4).

Στη μελέτη EPOS (European Prospective Osteoporosis Study), δεν υπήρχε σχέση μεταξύ της σωματικής δραστηριότητας και περιστατικών σπονδυλικών καταγμάτων<sup>15</sup> (E1) αλλά στις γυναίκες της μελέτης (σε αντίθεση με τους άνδρες) υπήρχε συσχέτιση μεταξύ της δύναμης της λαβής χειρός και των καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης<sup>406</sup> (E1).

Η μελέτη EVOS (European Vertebral Osteoporosis Study) που συμπεριέλαβε γυναίκες ηλικίας 50-79 ετών, έδειξε πως η βάδιση ή το ποδήλατο με διάρκεια άνω των 30 λεπτών ημερησίως είχε ως αποτέλεσμα 20% μείωση του κινδύνου για σπονδυλική παραμόρφωση, σε σύγκριση με τις μη δραστήριες γυναίκες αλλά δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικά ευρήματα μεταξύ των ανδρών<sup>407</sup> (E2).

Μεταξύ ανδρών που συμμετείχαν στην μελέτη Dubbo ευρέθη πως για κάθε σταθερή απόκλιση που αφορούσε σε αυξημένη φυσική δραστηριότητα ελεύθερου χρόνου,

υπήρχε μια μη στατιστικά σημαντική μείωση όλων των ειδών οστεοπορωτικών καταγμάτων κατά 14%, το οποίο υποδηλώνει πως η φυσική δραστηριότητα έχει διαφορετικό αντίκτυπο σε διαφορετικούς τύπους καταγμάτων<sup>408</sup> (E2).

Σε μελέτη της Sinaki και συν. σε 50 γυναίκες βρέθηκε πως 8 έτη μετά από διετεές πρόγραμμα εξάσκησης των ραχιαίων μυών, ο κίνδυνος σπονδυλικού κατάγματος ήταν 2.7 φορές μεγαλύτερος στην ομάδα μαρτύρων σε σχέση με την ομάδα παρέμβασης<sup>409</sup> (E2).

Η συσχέτιση μεταξύ της δύναμης των μυών και του κινδύνου κατάγματος υπάρχει όχι μόνο σε ηλικιωμένους, αλλά και σε ακόμη νεότερες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Στη γαλλική μελέτη OFELY μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (59 ± 10 ετών) είχαν διπλάσιο κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων, όταν η μετρημένη στα χέρια δύναμη της λαβής τους ήταν μειωμένη. Επίσης, ο κίνδυνος ήταν ανεξάρτητος από άλλους παράγοντες καταγματικού κινδύνου<sup>410</sup> (E1).

Σχετικά με τα οφέλη της άσκησης για άτομα με σπονδυλικό κάταγμα δεν υπάρχουν οριστικά συμπεράσματα. Αν και μεμονωμένες δοκιμές αναφέρουν οφέλη για πόνο, σωματική λειτουργία και ποιότητα ζωής, τα συμπεράσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, δεδομένου ότι τα ευρήματα ήταν ασυμβίβαστα και η ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων ήταν πολύ χαμηλή. Τα στοιχεία σχετικά με τις επιδράσεις της άσκησης μετά από σπονδυλικό κάταγμα, ιδιαίτερα για τους άνδρες, είναι σπάνια. Σε άτομα με κάταγμα της σπονδυλικής στήλης λόγω οστεοπόρωσης είναι αβέβαιο αν η άσκηση έχει οποιαδήποτε επίδραση στον πόνο, στην ταχύτητα στη βάδιση και στην ποιότητα ζωής. Δεν βρέθηκαν μελέτες που να εξετάζουν κατά πόσο υπήρχαν κατάγματα ή πτώσεις μετά την έναρξη ενός προγράμματος άσκησης. Επίσης δεν υπάρχει απόδειξη για το αν η άσκηση θα προκαλέσει οποιαδήποτε βλάβη<sup>411</sup> (E1).

## 5.2 Πρόληψη των πτώσεων

### 5.2.1 Παράγοντες κινδύνου

Στους παράγοντες κινδύνου για πτώση συγκαταλέγονται η διαταραχή της όρασης, η μειωμένη μυϊκή ισχύς και ισορροπία, η συνέργεια διαφόρων φαρμάκων κ.λπ. Τα περισσότερα κατάγματα συμβαίνουν μετά από πτώση, ωστόσο, δεν οδηγούν όλες οι πτώσεις σε κάταγμα. Παρ' όλα αυτά, παρεμβάσεις οι οποίες μειώνουν τον κίνδυνο πτώσης μπορεί να συμβάλλουν στην πρόληψη των καταγμάτων<sup>412</sup> (E1).

Εργοθεραπευτικές παρεμβάσεις στο περιβάλλον διαβίωσης ηλικιωμένων ατόμων, όπως απομάκρυνση επίπλων και ταπήτων που εμποδίζουν την κυκλοφορία στον χώρο, τοποθέτηση αντιολισθητικών ταινιών στις σκάλες, φωτισμός κατά τη διάρκεια της νύκτας κ.ά. περιορίζουν τον κίνδυνο των πτώσεων<sup>382</sup> (E3).

Η συμπληρωματική χορήγηση χοληκαλσιφερόλης και ασβεστίου μειώνει τις πτώσεις κατά 46-65% σε γυναίκες της κοινότητας, ενώ το αποτέλεσμα της στους

άνδρες είναι ουδέτερο<sup>413</sup>. Η χορήγηση βιταμίνης D πιθανόν μειώνει τον κίνδυνο πτώσεων περισσότερο από 20% σε περιπατητικά ή νοσηλεύόμενα ηλικιωμένα άτομα με σταθερή κατάσταση υγείας<sup>414</sup> (E1).

Πολλές μελέτες έχουν εξετάσει τους παράγοντες κινδύνου ανά έναν ή σε συνδυασμό. Η πρόληψη των πτώσεων μπορεί να είναι ακόμη πιο αποτελεσματική όταν ληφθούν υπόψη οι πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου πτώσης. Τα περισσότερα προγράμματα πολυπαραγοντικής πρόληψης πτώσεων έχουν επιτύχει τη μείωση της επίπτωσης των πτώσεων και τους παράγοντες κινδύνου πτώσης, ιδίως όταν η πρόληψη εξατομικεύεται προσαρμοσμένα στις ανάγκες τους και απευθύνονται σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου για πτώση<sup>408,415</sup> (E2). Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι ένα εξατομικευμένο πρόγραμμα πρόληψης που θα στοχεύει στη μείωση πολλαπλών παραγόντων κινδύνου ταυτόχρονα σε πληθυσμό υψηλού κινδύνου, μπορεί να είναι μια αποτελεσματική στρατηγική για την πρόληψη των πτώσεων, αλλά το ακριβές περιεχόμενο των πιο αποτελεσματικών προσεγγίσεων παραμένει ασαφές<sup>416</sup> (E1).

Πρόσφατη ανασκόπηση και μεταανάλυση κατέληξε πως η άσκηση μπορεί να είναι ένα σημαντικό στοιχείο πολλών συνιστωσών παρεμβάσεων, αλλά όχι ουσιαστικής σημασίας, καθώς δεν συμπεριλαμβάνεται σε ορισμένες αποτελεσματικές μελέτες. Ωστόσο, πολυπαραγοντικές παρεμβάσεις μη εξατομικευμένες φαίνονται να είναι αποτελεσματικές στη μείωση τόσο του αριθμού των ηλικιωμένων που πέφτουν όσο και του αριθμού των πτώσεων στο γενικό πληθυσμό ηλικιωμένων και υψηλού κινδύνου πληθυσμό<sup>417</sup> (E1).

Πιθανόν εξίσου σημαντικό με την ταυτοποίηση παραγόντων κινδύνου είναι να αναγνωρίσουμε την αλληλεπίδραση και πιθανή συνέργεια μεταξύ πολλαπλών παραγόντων κινδύνου. Το ποσοστό των ατόμων που πέφτουν αυξάνεται από 27% για αυτούς που δεν έχουν ή έχουν ένα παράγοντα κινδύνου σε 78% για αυτούς που έχουν 4 ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου<sup>418</sup> (επίπεδο αξιοπιστίας παραγόντων μελέτης βλ. αναλυτικά παρακάτω).

### **Σημαντικοί δυνητικά τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου είναι<sup>418</sup>:**

#### (1) Για ηλικιωμένους της κοινότητας:

- η γνωσιακή κατάσταση και τα ψυχοτρόπα φάρμακα (E1),
- η πολυφαρμακία, περιβαλλοντικοί κίνδυνοι, η μειωμένη όραση, διαταραχές στα κάτω άκρα, στην ισορροπία, βάδιση και δραστηριότητες καθημερινής ζωής (E2),
- η ιατρική βασισμένη σε αποδείξεις δεν αναγνωρίζει τη διαταραχή ακοής ή τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) ως παράγοντες κινδύνου (E4).

#### (2) Για ηλικιωμένους που ζουν σε ιδρύματα:

- η γνωσιακή κατάσταση, η κατάθλιψη, η ακράτεια ούρων, η υπόταση, οι διαταραχές ακοής, ισορροπίας, βάδισης, όρασης, διαταραχές στα κάτω άκρα, δραστηριότητες καθημερινής ζωής, λήψη ψυχοτρόπων φαρμάκων, καρδιολογικών φαρμάκων, αναλγητικών, μειωμένη φυσική δραστηριότητα (E2),

- ο το επίπεδο κοινωνικής υποστήριξης δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για πτώσεις (E4).

**Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου είναι<sup>418</sup>:**

- ο Η ημιπληγία, η τύφλωση κ.λπ.

### 5.2.2 Άσκηση-κίνδυνος πτώσης-φόβος πτώσης

Προοπτικές μελέτες παρατήρησης που εκτίμησαν τη σχέση της συνήθους φυσικής δραστηριότητας με τον κίνδυνο πτώσης υποδηλώνουν μια γενικότερη μείωση του κινδύνου, αλλά ταυτόχρονα τα πιο αδρανή και τα πιο δραστήρια άτομα μπορεί να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο (σχέση σχήματος U)<sup>419</sup> (E2).

Η μελέτη MrOS (Osteoporotic Fractures in Men Study), ήταν μια μεγάλη προοπτική μελέτη ανδρών, άνω των 65 ετών, που παρακολουθήθηκαν για 4.5 έτη. Παρότι, οι πιο δραστήριοι είχαν το μεγαλύτερο κίνδυνο πτώσης, άνδρες με μεγαλύτερη μυϊκή ισχύ ποδιών και συλληπτική δύναμη είχαν το μικρότερο κίνδυνο πτώσης<sup>420</sup> (E1).

Διάφορες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες προγραμμάτων άσκησης σχετικά με τη μείωση των πτώσεων έχουν δημοσιευθεί χωρίς όμως πειστικά αποτελέσματα και προτάθηκαν ασκήσεις ισορροπίας χαμηλής έντασης σε συνδυασμό με ασκήσεις συντονισμού<sup>413-415,421-423</sup> (E2).

Μια μεταανάλυση των μελετών που αφορούσαν τη FICSIT (Frailty and Injuries: Cooperative Studies of Intervention Techniques), που συνίσταται από 8 ανεξάρτητες μελέτες, έδειξε μια οριακά σημαντική μείωση 10% (RR: 0.90) του κινδύνου πτώσης σε σχέση με την άσκηση γενικά και 17% μείωση (RR: 0.83) σε σχέση με την προπόνηση ισορροπίας, αλλά καμία στατιστικά σημαντική επίδραση της προπόνησης ενδυνάμωσης, αντίστασης ή ευλυγισίας<sup>424</sup> (E2).

Πρόσφατη ανασκόπηση καταλήγει πως οι παρεμβάσεις άσκησης μειώνουν τον κίνδυνο και τη συχνότητα των πτώσεων. Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν 111 μελέτες. Τα ομαδικά προγράμματα άσκησης που περιλάμβαναν συνδυασμό δύο ή περισσότερων κατηγοριών άσκησης μείωσαν τον κίνδυνο πτώσεων (RR: 0.83), όπως και το Tai Chi (RR: 0.65), και επίσης συνδυαστικά προγράμματα που συνταγογραφήθηκαν σε εξατομικευμένη βάση για ασκήσεις στο σπίτι (RR :0.77), εξαιρουμένων ατόμων με σοβαρά προβλήματα όρασης ή κινητικότητας μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νόσο Parkinson ή μετά από κάταγμα ισχίου<sup>412</sup> (E1). Αναφορικά με το Tai Chi υπάρχουν αποδείξεις πως είναι αποτελεσματικό στην πρόληψη των πτώσεων<sup>425</sup>. Σε μεταανάλυση, διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση της ικανότητας ελέγχου της ισορροπίας ηλικιωμένων που γυμνάζονταν με Tai Chi που αποδείχθηκε από την παράταση του χρόνου παραμονής σε μονοποδική στήριξη και την εκτίμηση του τεστ ισορροπίας Berg<sup>426</sup> (E1).

Μεταανάλυση που πραγματοποιήθηκε σε περιθαλπούμενους γηροκομείων,

εξειδικευμένων νοσηλευτικών δομών και εγκαταστάσεις υποβοηθούμενης διαβίωσης, έδειξε ότι η άσκηση είχε προληπτική επίδραση στο ποσοστό πτώσεων (RR: 0,81), αποτέλεσμα που γινόταν ισχυρότερο όταν η άσκηση συνδυαζόταν με άλλες παρεμβάσεις πρόληψης, αναφορικά με το ποσοστό πτώσεων και τον αριθμό ατόμων με πτώσεις. Παρεμβάσεις άσκησης που περιλαμβάνουν ασκήσεις ισορροπίας (π.χ. βηματισμός, ισορροπία, λειτουργική άσκηση ή ισορροπία και δύναμη) μείωσαν το ποσοστό πτώσεων. Αυτή η ανασκόπηση αποτέλεσε μια σημαντική βάση για τους ηλικιωμένους που ζουν σε δομές φροντίδας. Προγράμματα άσκησης που συνδυάζονται με ειδικές παρεμβάσεις πτώσης και προωθούν την εκπαίδευση ισορροπίας μπορούν να βελτιώσουν τις δεξιότητες ισορροπίας, και πρέπει να εφαρμόζονται στα ευπαθή ηλικιωμένα άτομα με λειτουργικούς περιορισμούς<sup>427</sup> (E1).

Σε πρόσφατη ανασκόπηση που αναφέρεται στο φόβο πτώσης διαπιστώθηκε πως οι παρεμβάσεις άσκησης σε ηλικιωμένους της κοινότητας πιθανόν μειώνουν το φόβο πτώσης σε κάποιο βαθμό, αμέσως μετά την παρέμβαση, ενώ δεν αυξάνεται ο κίνδυνος ή η συχνότητα των πτώσεων. Δεν υπάρχουν όμως επαρκή στοιχεία για να καθοριστεί εάν οι παρεμβάσεις άσκησης μειώνουν το φόβο πτώσης και μετά το τέλος της παρέμβασης. Παρόλο που απαιτούνται περαιτέρω στοιχεία από καλά σχεδιασμένες τυχαίοποιημένες μελέτες προτείνεται να δοθεί προτεραιότητα στην καθιέρωση του φόβου πτώσης για όλους τις κλινικές δοκιμές που εξετάζουν τις επιπτώσεις των παρεμβάσεων άσκησης σε ηλικιωμένους ανθρώπους που ζουν στην κοινότητα<sup>428</sup> (E1).

### 5.3 Προστατευτικά του ισχίου

Τα προστατευτικά ισχίου σε μια πτώση απορροφούν ένα μεγάλο μέρος της ενέργειας κρούσης. Οι μελέτες τους έχουν διεξαχθεί κυρίως σε κατοίκους γηροκομείων ή πολύ ευπαθή άτομα. Σε μια σειρά από τυχαίοποιημένες μελέτες σε γηροκομεία υπήρχε θετική επίδραση των προστατευτικών του ισχίου για την πρόληψη καταγμάτων του ισχίου (μείωση ποσοστού κατάγματος σε αυτές τις μελέτες έως 60%). Στην πλειοψηφία των μελετών η χρήση των προστατευτικών του ισχίου είναι μόνο ένα από τα στοιχεία ενός ολοκληρωμένου προγράμματος εκπαίδευσης (πρόληψης καταγμάτων). Η αποτελεσματικότητα, ωστόσο, μειώνεται λόγω της χαμηλής συμμόρφωσης. Πρόσφατες μελέτες δεν ανέδειξαν σημαντική μείωση των καταγμάτων του αυχένα του μπριαίου με τη χρήση των προστατευτικών ισχίου<sup>429-431</sup> (E1). Μια πρόσφατη ανασκόπηση ανέδειξε μικρή μείωση αριθμού των καταγμάτων του ισχίου σε ασθενείς που διαβιούν σε ιδρύματα χρονίων παθήσεων, ενώ μικρή ή καθόλου επίδραση στη συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων του ισχίου σε ηλικιωμένους της κοινότητας. Επιπλέον ανέδειξε ως βασικούς φραγμούς στην εφαρμογή τους την κακή αποδοχή και συμμόρφωση από τους ηλικιωμένους<sup>430</sup> (E1). Σε άτομα που δεν ζουν σε οίκους ευγηρίας ή γηροκομεία η αποτελεσματικότητα τους σε σχέση με κάταγμα ισχίου δεν έχει μέχρι τώρα αποδειχθεί<sup>431</sup> (E1).



## Συστάσεις

### A) Άσκηση

- Η επίδραση της άσκησης στην οστική πυκνότητα είναι περιοχικά εξειδικευμένη. Για το λόγο αυτό οι ασκήσεις πρέπει να επιλέγονται, ώστε να δρουν ικανοποιητικά στα σημεία κλινικού ενδιαφέροντος (Α).
- Η αεροβική άσκηση είναι αποτελεσματική στη μείωση της απώλειας οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη και τον καρπό (Α).
- Η άσκηση οφείλει να έχει υψηλή ένταση (π.χ. να είναι ικανή να παράγει σημαντικές δυνάμεις αντίδρασης εδάφους, επαναλαμβανόμενα και με βραχεία διάρκεια (Γ).
- Οι ασκήσεις μυϊκής ενδυνάμωσης είναι αποτελεσματικές στη μείωση της οστικής απώλειας, η δε αύξηση της μυϊκής δύναμης σχετίζεται με την περιοχική αύξηση της οστικής πυκνότητας και διατηρείται για μικρό έως μέτριας χρονικής διάρκειας διάστημα (Α).
- Παρόλο που η άσκηση έχει αποδεδειγμένα οφέλη, ο ιδανικός τύπος άσκησης, η διάρκεια και η ένταση της στην πρόληψη των πτώσεων είναι πεδίο που δεν έχει ακόμα ξεκαθαρίσει πλήρως (Β).
- Οι ασκήσεις που βελτιώνουν την ισορροπία, συμπεριλαμβανομένου του Tai Chi, είναι αποτελεσματικές σε πληθυσμιακές ομάδες με μεγαλύτερο κίνδυνο πτώσης (Α).

### B) Πτώσεις

#### B.1. Τρόποι απλών παρεμβάσεων - μείωση ενός παράγοντα κινδύνου

Η φυσική άσκηση και μείωση των ψυχοτρόπων φαρμάκων είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά στην μείωση του συνολικού αριθμού πτώσεων, τραυματισμών και νοσοκομειακών εισαγωγών λόγω των πτώσεων.

- Αν και η άσκηση έχει πολλά αποδεδειγμένα πλεονεκτήματα ο ιδανικός τύπος, η διάρκεια και η ένταση της άσκησης για την πρόληψη των πτώσεων παραμένει ασαφής (Β). Ηλικιωμένοι άνθρωποι οι οποίοι έχουν επαναλαμβανόμενες πτώσεις θα πρέπει να πραγματοποιούν άσκηση επί μακρό χρονικό διάστημα και εξάσκηση της ισορροπίας (Β). Το Tai-Chi είναι ένας τύπος άσκησης για ισορροπία αν και απαιτεί περισσότερη αξιολόγηση πριν προταθεί σαν την προτιμώμενη άσκηση ισορροπίας (Γ).
- Σε ασθενείς που έχουν πέσει θα πρέπει η φαρμακευτική τους αγωγή να επανεξετάζεται και τροποποιείται ή να διακόπτεται κατά περίπτωση υπό το πρίσμα του κινδύνου για μελλοντική πτώση. Ιδιαίτερη προσοχή στην μείωση-τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής θα πρέπει να δοθεί σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας που λαμβάνουν τέσσερα ή περισσότερα φάρμακα και εκείνων που έπαιρναν ψυχοτρόπα φάρμακα (Γ).
- Η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D μειώνει τις πτώσεις (Β).



- Αναγκαία είναι η αξιολόγηση του σπιτιού σε ηλικιωμένους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο πτώσης που λαμβάνουν εξιτήριο από νοσοκομείο με στόχο τη διευκόλυνσή τους υπό τις νέες συνθήκες (B).
- Δεν υπάρχουν άμεσες αποδείξεις ότι η χρήση βοηθητικών συσκευών ή εκπαιδευτικών προγραμμάτων από μόνη της βοηθά στην πρόληψη των πτώσεων. Επομένως, αν και μπορεί να αποτελούν αποτελεσματικά στοιχεία ενός πολυπαραγοντικού προγράμματος παρέμβασης, η απομονωμένη χρήση τους χωρίς προσοχή σε άλλους παράγοντες κινδύνου δεν μπορεί να συσταθεί (Γ).

### B.2. Πολυπαραγοντικές παρεμβάσεις

*Μεταξύ των ηλικιωμένων ατόμων της κοινότητας που ζουν στο σπίτι τους:*

- εκπαίδευση βάδισης και συμβουλές για την κατάλληλη χρήση των βοηθημάτων (B),
- επανεξέταση - τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής, ιδιαίτερα ψυχοτρόπων φαρμάκων (B),
- προγράμματα άσκησης, συμπεριλαμβανομένων ασκήσεων ισορροπίας (B)
- θεραπεία της ορθοστατικής υπότασης (B),
- την τροποποίηση των περιβαλλοντικών κινδύνων (Γ),
- θεραπεία των καρδιαγγειακών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένων των καρδιακών αρρυθμιών (Δ).

*Σε θεραπευτήρια χρόνιων πασχόντων και γηροκομεία:*

- τα προγράμματα εκπαίδευσης του προσωπικού (B),
- η επανεκπαίδευση βάδισης και συμβουλές σχετικά με την κατάλληλη χρήση των βοηθημάτων (B) και
- η αναθεώρηση και τροποποίηση των φαρμάκων, ιδίως των ψυχοτρόπων (B).

### **Γ) Προστατευτικά ισχίου**

- Τα προστατευτικά ισχίου μειώνουν στις γυναίκες και στους άνδρες σε οίκους ευγηρίας, τη συχνότητα κατάγματος του εγγύς μηριαίου, όταν συνδέονται με ολοκληρωμένο πρόγραμμα εκπαίδευσης πρόληψης των πτώσεων (A).
- Για άτομα που διαβιούν εκτός γηροκομείων δεν υπάρχουν στοιχεία μείωσης των καταγμάτων ισχίου (A).
- Λόγω της διαφοράς των δεδομένων των μελετών, το επίπεδο της σύστασης είναι Δ.

## 5.4 Διατροφή

Η σωστή διατροφή αποτελεί ουσιαστική παράμετρο της σκελετικής υγείας, συμμετέχοντας κυρίως στην πρόληψη, αλλά εν μέρει και στη θεραπευτική αντιμετώπιση των νοσημάτων των οστών. Οι συστάσεις που παρατίθενται σχετικά με την πρόσληψη των θρεπτικών συστατικών αναφέρονται αποκλειστικά στην επίδραση αυτών στη σκελετική υγεία και αποτελούν στόχους πρόληψης για μεμονωμένα άτομα. Εάν η αύξηση (πέραν των επίσημων συνιστώμενων

ημερήσιων διαιτητικών προσλήψεων) της πρόσληψης ενός θρεπτικού συστατικού δεν έχει κάποια «σαφή» επίδραση στη σκελετική υγεία, θεωρείται ότι δεν είναι απαραίτητη και ακολουθούνται οι συστάσεις για τους υγιείς ενήλικες. Οι συστάσεις που αναφέρονται στο τέλος είναι οι συχνότερα αναφερόμενες ως αποτελεσματικές, με βάση τα δεδομένα σχετικών ερευνών, λαμβάνοντας όμως υπόψη και τις συνιστώμενες διαιτητικές προσλήψεις από επίσημους διεθνείς φορείς.

### **Ασβέστιο και βιταμίνη D**

Η πρόσληψη ασβεστίου επηρεάζει την κατακράτησή του από τον σκελετό κατά την οστική ανάπτυξη και συνεπώς την επίτευξη της προγραμματισμένης, γονιδιακά, κορυφαίας οστικής μάζας κατά τη νεαρή ηλικία. Μελέτες ισοζυγίου του ασβεστίου έχουν αναδείξει μία πρόσληψη πάνω από την οποία η κατακράτηση ασβεστίου παρουσιάζει ένα πλάτω (1140 mg/ ημέρα για τα αγόρια και στα 1300 mg/ ημέρα για τα κορίτσια)<sup>432</sup>. Επιδημιολογικές μελέτες συσχετίζουν την πρόσληψη ασβεστίου και γάλακτος κατά την παιδική ηλικία με την οστική ανάπτυξη, τον καταγματικό κίνδυνο κατά την παιδική ηλικία, και με την οστική πυκνότητα κατά την ενήλικη ζωή<sup>433-436</sup> (E). Μετα-αναλύσεις μελετών συμπληρωματικής χορήγησης ασβεστίου<sup>437</sup> και ασβεστίου ή γαλακτοκομικών<sup>438</sup> δείχνουν κάποια οφέλη στη συσσώρευση οστικών μετάλλων μόνο σε παιδιά με συνθήκη χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου, αλλά δεν υπάρχουν δεδομένα που να συνδέουν αυτές τις επιδράσεις με μειωμένο καταγματικό κίνδυνο κατά την παιδική ηλικία ή υψηλότερη οστική πυκνότητα κατά την ενήλικη ζωή (E1). Η παγίωση διαιτητικών πρακτικών κατά την παιδική ηλικία, που προάγουν την επαρκή πρόσληψη ασβεστίου κατά τη διάρκεια της ζωής, παραμένει ιδιαίτερα σημαντική<sup>439</sup> (E4). Αύξηση της πρόσληψης ασβεστίου μέσω της δίαιτας ή/και συμπληρωμάτων έχει συσχετιστεί με μικρές αυξήσεις της οστικής πυκνότητας<sup>440</sup> (E1), ωστόσο πειστικές ενδείξεις που να υποστηρίζουν ότι η πρόσληψη ασβεστίου από μόνη της μειώνει τον κίνδυνο κατάγματος δεν υπάρχουν<sup>289,290</sup> (E1). Ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου 700-1200 mg πρέπει να επιδιώκεται. Η διόρθωση της ανεπαρκούς πρόσληψης ασβεστίου πρέπει κατά προτίμηση να γίνεται μέσω της διατροφής και η χορήγηση συμπληρωμάτων να είναι υποστηρικτική. Η λήψη συμπληρωμάτων ασβεστίου έχει συσχετιστεί με τον κίνδυνο νεφρολιθίασης<sup>441</sup> και παρενέργειες από το γαστρεντερικό, ενώ όσον αφορά την επίδραση στην αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και τη συνολική θνησιμότητα δεν επιβεβαιώθηκε από πρόσφατη μετα-ανάλυση<sup>442</sup> (E1).

Η βιταμίνη D προσλαμβάνεται με την τροφή (D2-εργοκαλσιφερόλη) ή παράγεται στο δέρμα με την επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας (D3-χοληκαλσιφερόλη). Μέχρι πρόσφατα η διαιτητική πρόσληψη της βιταμίνης D θεωρείτο σημαντική για ομάδες που δεν είχαν επαρκή έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία (π.χ. βρέφη, ηλικιωμένοι). Οι έννοιες της έλλειψης και ανεπάρκειας βιταμίνης D αναθεωρούνται συνεχώς χωρίς να υπάρχει ακόμη μία ευρέως αποδεκτή συμφωνία σχετικά με τα φυσιολογικά επίπεδα

25(OH)D, εντούτοις, υπάρχουν ενδείξεις χαμηλών συγκεντρώσεων βιταμίνης D σε πληθυσμούς χωρών με αυξημένη ηλιοφάνεια, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας<sup>443-446</sup> (E2). Το Institute of Medicine στην Αμερική και η Ευρωπαϊκή Αρχή Ασφάλειας Τροφίμων (EFSA) υποστηρίζουν ότι επίπεδα 25(OH)D>50 nmol/L είναι ευεργετικά για τη μείωση του καταγματικού κινδύνου και τα θεωρούν επαρκή για ολόκληρο τον πληθυσμό, ενώ τιμές 30-50 nmol/l μπορεί να είναι ανεπαρκείς για ορισμένα άτομα και τιμές <30 nmol/l ορίζουν την ανεπάρκεια<sup>447,448</sup>. Οι πιο αξιόπιστες μελέτες σχετικά με τη συνιστώμενη δόση βιταμίνης D αναφέρονται σε ηλικιακές ομάδες άνω των 50 ετών<sup>449-453</sup> (E1), ενώ για τις υπόλοιπες τα στοιχεία είναι περιορισμένα<sup>454,455</sup> (E2). Η χορήγηση βιταμίνης D από μόνη της είναι μη αποτελεσματική στη μείωση του καταγματικού κινδύνου, αλλά όταν συνδυάζεται με συμπληρώματα ασβεστίου έχει ως αποτέλεσμα μικρή μείωση στα κατάγματα ισχίου και στα μη σπονδυλικά σε μεταμηνόπαυσιακές γυναίκες και ηλικιωμένους άνδρες<sup>299,300</sup> (E1). Ημερήσια πρόσληψη 800 IU (20 μg) έχει στο παρελθόν συσχετιστεί με μείωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων<sup>303</sup> (E1), ενώ προσλήψεις 700-1000 IU έχουν συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο πτώσεων σε ηλικιωμένους<sup>304</sup> (E1).

Σε επίπεδο συμπληρωμάτων η χορήγηση χοληκαλσιφερόλης (βιταμίνη D3) είναι πιο αποδοτική από την εργοκαλσιφερόλη (βιταμίνη D2)<sup>456</sup> (E1).

### Μακροθρεπτικά συστατικά

Η συνεργιστική ή η ανταγωνιστική δράση των πρωτεϊνών και του ασβεστίου της διατροφής έχουν αποτελέσει αντικείμενο πολλών ερευνών. Οι πρωτεΐνες φαίνεται να ασκούν ασβεστιουρητική δράση και να επηρεάζουν αρνητικά τη σκελετική υγεία όταν η πρόσληψη ασβεστίου είναι χαμηλή<sup>457</sup>. Δίαιτες μέτριας περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες (1-1.5 γρ./κιλό σωματικού βάρους ή >15% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης) έχουν συσχετιστεί με φυσιολογικό μεταβολισμό ασβεστίου<sup>458,459</sup> (E1), εντούτοις σε άτομα τρίτης ηλικίας πρέπει πάντα να συνυπολογίζεται και η νεφρική λειτουργία. Η υψηλή πρόσληψη διαιτητικών πρωτεϊνών συγκριτικά με τη χαμηλή τείνει να συσχετίζεται θετικά με την οστική πυκνότητα σε όλα τα σημεία του σκελετού και ιδιαίτερα στη σπονδυλική στήλη όπου η συσχέτιση είναι σημαντική<sup>460</sup> (E1, E2). Συσχέτιση της πρόσληψης πρωτεϊνών με τον καταγματικό κίνδυνο δεν υποστηρίζεται<sup>460,461</sup> (E1).

Σύμφωνα με μετα-ανάλυση τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών, συμπληρωματική χορήγηση πρωτεϊνών συσχετίζεται θετικά με την οστική πυκνότητα στη σπονδυλική στήλη<sup>462</sup> (E2), ενώ φαίνεται ότι μειώνει τις μακροχρόνιες μετα-καταγματικές επιπλοκές<sup>462,463</sup> (E1), και έχει συσχετιστεί με αύξηση της οστικής πυκνότητας και μείωση της οστικής απώλειας σε ασθενείς με κάταγμα<sup>464,465</sup> (E1). Εντούτοις, δεν υπάρχουν αρκετές ενδείξεις που να υποστηρίζουν ότι οι ζωϊκής προέλευσης πρωτεΐνες είναι ανώτερες ή κατώτερες των φυτικής προέλευσης ή αντίστοιχα η πρωτεΐνη γάλακτος ή σόγιας ανώτερη από άλλες.

Όσον αφορά τα λιπαρά οξέα, τα τελευταία χρόνια υπάρχει ερευνητικό ενδιαφέρον σχετικά με τις επιδράσεις τους στην υγεία των οστών, ιδιαίτερα εκείνης των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων ( $\omega$ -3 και  $\omega$ -6). Ωστόσο τα μέχρι σήμερα βιβλιογραφικά δεδομένα δεν οδηγούν σε ξεκάθαρα συμπεράσματα για την επίδραση της κατανάλωσης πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στη σκελετική υγεία των ανθρώπων. Συνεπώς, υψηλής ποιότητας ενδείξεις που να δικαιώνουν τη συμπληρωματική χορήγηση απαραίτητων λιπαρών οξέων για την πρόληψη ή τη θεραπευτική αντιμετώπιση της οστεοπενίας και της οστεοπόρωσης, δεν διατίθενται<sup>466-471</sup> (E2).

## Μικροθρεπτικά συστατικά

### Βιταμίνη Κ

Τόσο η βιταμίνη K1 (φυλλοκινόνη, φυτοναδιόνη) όσο και η K2 (μενακινόνη, μενατετρανόνη) έχουν διερευνηθεί ως προς την επίδρασή τους στη σκελετική υγεία και πιο συγκεκριμένα στον κίνδυνο για κατάγματα, στην οστική πυκνότητα και στην οστική ανακατασκευή. Σύμφωνα με μετα-ανάλυση επιδημιολογικών μελετών<sup>472</sup> υπάρχει αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην πρόσληψη βιταμίνης Κ και τον καταγματικό κίνδυνο, και αύξηση κατά 50  $\mu$ g στην ημερήσια πρόσληψη συσχετίζεται με 3% μείωση στα συνολικά κατάγματα (E2). Συμπληρωματική χορήγηση και των δύο μορφών βιταμίνης έχει συσχετιστεί με μείωση της οστικής απώλειας<sup>473-476</sup> (E1), καθώς και με μέτρια αύξηση στην οστική πυκνότητα στη σπονδυλική στήλη, αλλά όχι στο ισχίο<sup>477</sup> (E1). Μετα-ανάλυση 7 κλινικών μελετών συμπληρωματικής χορήγησης μενακινόνης έδειξε ότι μειώνει τον καταγματικό κίνδυνο, ωστόσο όλες οι μελέτες είχαν διεξαχθεί στην Ιαπωνία<sup>473</sup> (E1). Περαιτέρω διερεύνηση απαιτείται ιδιαίτερα σε δείγματα καυκάσιων<sup>478</sup>.

### Βιταμίνη Α

Μελέτες χορήγησης αυξημένων δόσεων βιταμίνης Α σε πειραματόζωα έχουν αναδείξει αυξημένο κίνδυνο αυτόματων καταγμάτων, καθώς επίσης και άλλων ανωμαλιών του οστίτη ιστού όπως μείωση του μήκους των μακρών οστών, λέπτυνση του σπογγώδους οστού, πάχυνση του περιόστεου, πρόωρη σύγκλιση των επιφύσεων, αναστολή της ενδοχονδριακής οστικής αύξησης, αύξηση της οστικής απορρόφησης και μείωση του οστικού σχηματισμού<sup>479</sup>.

Εάν και αρκετές εργασίες έχουν πραγματοποιηθεί για την τοξική δράση της βιταμίνης Α, τα μέχρι τώρα δεδομένα είναι ανεπαρκή για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σε ότι αφορά την τοξικότητά της. Βασικό μειονέκτημα των πραγματοποιηθέντων μελετών είναι οι τρόποι εκτίμησης της προσλαμβανόμενης βιταμίνης Α (ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, 7ήμερα ημερολόγια διατροφής κ.ά.) ή του προσδιορισμού της συγκέντρωσης ρετινόλης ορού, δεδομένου ότι και οι δύο αυτοί τρόποι προσδιορισμού της προσλαμβανόμενης βιταμίνης Α εμπεριέχουν μεθοδολογικά σφάλματα<sup>480</sup>.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης προοπτικών μελετών<sup>481</sup>, υψηλή πρόσληψη βιταμίνης Α (ρετινόλη και δεϋδρο-ρετινόλη) αυξάνει το κίνδυνο κατάγματος ισχίου, ενώ η πρόσληψη β-καροτενίου (προβιταμίνη Α) δε συσχετίζεται με αύξηση του κινδύνου (E2). Όσον αφορά τα επίπεδα ρετινόλης του ορού αυτά παρουσιάζουν μία σχέση τύπου U με τον κίνδυνο κατάγματος ισχίου, με τον κίνδυνο να είναι ο μικρότερος σε επίπεδα ίσα με 2.14  $\mu\text{mol/L}$  (E2), αν και αποτελέσματα μετέπειτα προοπτικής μελέτης δεν επιβεβαιώνουν τη σχέση αυτή<sup>482</sup>.

Τα έως σήμερα δεδομένα δεν επιτρέπουν τον ορισμό ενός επιπέδου πρόσληψης βιταμίνης Α πάνω από το οποίο μπορεί να υπονομεύεται η σκελετική υγεία. Έως ότου προκύψουν νέα δεδομένα οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους που ελλοχεύει η πρόσληψη βιταμίνης Α πάνω από τη συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη.

### Φώσφορος

Ο φώσφορος είναι το δεύτερο σε ποσότητα μέταλλο του σκελετού και βρίσκεται σε αφθονία σε πολλά τρόφιμα, με αποτέλεσμα σπάνια να παρατηρείται ανεπάρκεια του μετάλλου αυτού, η οποία όμως έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων σε ηλικιωμένους άνδρες<sup>483</sup> (E2). Αντίθετα, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι αυξημένη πρόσληψη φωσφόρου επιταχύνει την οστική απώλεια. Σε μία μεγάλη επιδημιολογική μελέτη στη Βραζιλία (άνδρες και γυναίκες άνω των 40 ετών) η πρόσληψη φωσφόρου συσχετίστηκε με τον καταγματικό κίνδυνο και πιο συγκεκριμένα, για κάθε 100 mg προσλαμβανομένου φωσφόρου παρατηρήθηκε μία 9% αύξηση στον κίνδυνο κατάγματος<sup>484</sup> (E2). Μελέτες σε ανθρώπους δεν έδειξαν κάποια επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης φωσφόρου μέσω της διατροφής στην οστική ανακατασκευή νεαρών ανδρών<sup>485</sup> (E1) ή και γυναικών<sup>486,487</sup> (E2). Ο λόγος της διαιτητικής πρόσληψης ασβεστίου/φωσφόρου αποτελεί ισχυρή προβλεπτική μεταβλητή της οστικής πυκνότητας<sup>488,489</sup> (E2) και σύμφωνα με τις συστάσεις πρέπει να προσεγγίζει το 1:1. Σύμφωνα με τη μελέτη NHANES υψηλή πρόσληψη φωσφόρου σε συνδυασμό με επαρκή πρόσληψη ασβεστίου συσχετίζεται με βελτιωμένη οστική υγεία (υψηλότερη BMC, BMD και/ή μειωμένη πιθανότητα οστεοπόρωσης)<sup>490</sup> (E3).

### Ψευδάργυρος - Χαλκός - Μαγνήσιο

Ο ψευδάργυρος είναι ένα ιχνοστοιχείο απαραίτητο για την ανάπτυξη του σκελετού, ο χαλκός συμμετέχει στον σχηματισμό του κολλαγόνου και το μαγνήσιο βελτιώνει την ποιότητα των οστών.

Δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην πρόσληψη ψευδαργύρου και τον καταγματικό κίνδυνο στους άνδρες<sup>483</sup> (E2). Επίσης, η επιπρόσθετη πρόσληψη ψευδαργύρου δεν ασκεί σημαντική επίδραση στην οστική πυκνότητα γυναικών<sup>491</sup>

(E2). Η αύξηση της διαιτητικής πρόσληψης χαλκού, σε άνδρες ή μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, δεν ασκεί κάποια σημαντική επίδραση στον κίνδυνο για κατάγματα ισχίου<sup>492,493</sup> (E2). Οριακά σημαντική θετική συσχέτιση έχει βρεθεί ανάμεσα στην πρόσληψη μαγνησίου και την οστική πυκνότητα στο ισχίο, αλλά όχι με την οστική πυκνότητα στη σπονδυλική στήλη ή τον καταγματικό κίνδυνο<sup>494</sup> (E2). Επίσης, συμπληρωματική χορήγηση μαγνησίου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν συσχετίζεται με μείωση του κινδύνου καταγμάτων<sup>491,493</sup> (E2).

## **Άλλα συστατικά που προσλαμβάνονται με τη διατροφή και σχετίζονται με τον τρόπο ζωής**

### **Νάτριο-αλάτι**

Σχετικά με τον ρόλο του νατρίου στη σκελετική υγεία, είναι γνωστό ότι κάθε 2.300 mg νατρίου που αποβάλλονται παρασύρουν περίπου 40 mg ασβεστίου.

Υπάρχει έλλειψη δεδομένων όσον αφορά τη συσχέτιση πρόσληψης νατρίου και του καταγματικού κινδύνου. Εντούτοις, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχει βρεθεί αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην υψηλή πρόσληψη νατρίου (5.000-7.000 mg) και την οστική πυκνότητα<sup>495</sup> (E1) ή κάποιους δείκτες οστικής απορρόφησης<sup>496</sup> (E1). Το εύρημα αυτό δεν έχει παρατηρηθεί σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες<sup>496</sup> (E1) ή άνδρες<sup>497</sup> (E2). Επιπλέον, σύμφωνα με δεδομένα επιδημιολογικής μελέτης οι δείκτες μεταβολισμού των οστών στον ορό ήταν σημαντικά υψηλότεροι σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλή απέκκριση νατρίου στα ούρα ( $\geq 2$  γρ./ ημέρα) συγκριτικά με εκείνες με χαμηλή απέκκριση ( $< 2$  γρ./ ημέρα)<sup>498</sup>.

Πρόσληψη της τάξης των 2.000-2.300 mg, όπως αυτή συστήνεται για την πρόληψη και αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων, δεν επηρεάζουν τη σκελετική υγεία.

### **Καφές- καφεΐνη**

Υπάρχουν αρκετές μελέτες που έχουν συσχετίσει την πρόσληψη καφεΐνης με αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου, λόγω αυξημένης απέκκρισής του στα ούρα και στα κόπρανα, ενώ άλλες την έχουν συσχετίσει με ενισχυμένη οστεοκλαστογένεση.

Σύμφωνα με μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών και μελετών ασθενών-μαρτύρων η κατανάλωση καφέ συσχετίζεται δοσοεξαρτώμενα με τον καταγματικό κίνδυνο στις γυναίκες<sup>499</sup>. Πιο συγκεκριμένα, γυναίκες που καταναλώνουν 2 φλιτζάνια καφέ ημερησίως να έχουν 2% υψηλότερο κίνδυνο κατάγματος, 4 φλιτζάνια 12% υψηλότερο κίνδυνο, 6 φλιτζάνια 31% υψηλότερο κίνδυνο και εκείνες που καταναλώνουν 8 φλιτζάνια 54% υψηλότερο κίνδυνο, συγκριτικά πάντα με εκείνες που δεν καταναλώνουν καφέ (E2). Αντιθέτως, ο κίνδυνος κατάγματος στους άνδρες που καταναλώναν την υψηλότερη ποσότητα καφέ ήταν 24% χαμηλότερος

συγκριτικά με εκείνους που δεν κατανάωναν καφέ<sup>499</sup>. Η επιβαρυντική επίδραση της πρόσληψης καφεΐνης στην οστική πυκνότητα έχει προταθεί ότι ευνοείται από παράλληλη, μειωμένη πρόσληψη ασβεστίου (<800 mg)<sup>499-502</sup> (E2), ωστόσο η διερεύνηση αυτής της υπόθεσης στο πλαίσιο μετα-αναλύσεων δεν είναι εφικτή σύμφωνα με τα σύγχρονα διαθέσιμα δεδομένα.

### Αλκοόλ

Η κατανάλωση αλκοόλ κατά την εφηβική ηλικία μειώνει την κορυφαία οστική μάζα και μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αδύναμα οστά κατά την ενήλικη ζωή, που είναι πιο επιρρεπή σε κατάγματα. Στους ενήλικες, η κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να διακόπτει τη συνεχή ισορροπία ανάμεσα στην οστική απορρόφηση και ανακατασκευή του οστίτη ιστού, έχοντας ως αποτέλεσμα την αλκοολική οστεοπάθεια. Αυτή η ανισορροπία είναι εν μέρει αποτέλεσμα της αναστολής της οστεοβλαστικής λειτουργίας και της εναπόθεσης νέου οστού<sup>503</sup>. Η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ έχει επίσης συνδεθεί με προβληματική επιμετάλλωση του οστού, μειωμένη σύνθεση οστεοειδούς, μειωμένο αριθμό και πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών<sup>504</sup>.

Γενικά οι επιστημονικές ενδείξεις υποστηρίζουν μία βλαβερή δράση της χρόνιας κατάχρησης αλκοόλ στο σκελετό και μία ευεργετική δράση της μέτριας κατανάλωσης. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση 18 προοπτικών μελετών βρέθηκε μία μη γραμμική σχέση ανάμεσα στην κατανάλωση αλκοόλ και τον καταγματικό κίνδυνο<sup>505</sup>. Πιο συγκεκριμένα συγκριτικά με τα άτομα που δεν κατανάωναν αλκοόλ τα άτομα που κατανάωναν ως 12,5 γρ. ημερησίως (ως 1 ποτό) είχαν 12% χαμηλότερο κίνδυνο για κάταγμα ισχίου, ενώ τα άτομα που κατανάωναν  $\geq 50$  γρ. (πάνω από 4 ποτά) είχαν 70% μεγαλύτερο κίνδυνο για κάταγμα ισχύου<sup>505</sup> (E2). Η ενδιάμεση κατανάλωση δεν επηρέασε τον καταγματικό κίνδυνο. Παρόμοια αποτελέσματα είχε δημοσιεύσει και παλαιότερη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση<sup>506</sup> υποστηρίζοντας την ύπαρξη μίας συσχέτισης τύπου J ανάμεσα στην κατανάλωση αλκοόλ και τον καταγματικό κίνδυνο, σύμφωνα με την οποία, συγκριτικά με άτομα που απέχουν από το αλκοόλ, όσοι καταναλώνουν 1 ποτό ή λιγότερο ανά ημέρα, παρουσιάζουν χαμηλότερο κίνδυνο καταγμάτων, ενώ κατανάλωση περισσότερων από 2 ποτά ημερησίως συσχετίζεται με αύξηση του καταγματικού κινδύνου. Σε σχέση με την οστική πυκνότητα, μεγαλύτερη κατανάλωση αλκοόλ (έως 2 ποτά/ημέρα) συσχετίζεται θετικά και γραμμικά με την οστική πυκνότητα (E2).

### Ισοφλαβονοειδή σόγιας

Από το σύνολο των φυτοοιστρογόνων οι ισοφλαβόνες είναι οι ενώσεις που έχουν διερευνηθεί εκτενέστερα για την πιθανή ευεργετική, για τα οστά, δράση τους. Η σόγια και τα παράγωγά της περιέχουν μεγάλες ποσότητες ισοφλαβονοειδών<sup>507</sup> και μελέτες παρατήρησης σε γυναίκες από τη νοτιοανατολική Ασία που καταναλώνουν συστηματικά σόγια ή φυτοοιστρογόνα σόγιας αναφέρουν χαμηλότερη επίπτωση



της οστεοπόρωσης. Μετα-αναλύσεις μελετών συμπληρωματικής χορήγησης συστατικών (π.χ. γενιστεΐνη, διαζδεΐνη) ή εκχυλισμάτων σόγιας έχουν αναδείξει μία ασθενή ευεργετική επίδραση αυτών στην οστική πυκνότητα στη σπονδυλική στήλη σε προσλήψεις >80 mg/ημέρα, αλλά καμία δράση σε ισχίο και τροχαντήρα<sup>508,509</sup> (E1). Αντίστοιχα είναι και τα ευρήματα για τους δείκτες οστικής ανακατασκευής δεδομένου ότι συμπληρώματα ισοφλαβονών σόγιας μετριώς μειώνουν το δείκτη οστικής απορρόφησης, δεοξυπρολίνη ούρων, ενώ δεν επηρεάζουν δείκτες οστικού σχηματισμού όπως η οστική αλκαλική φωσφατάση και η οστεοκαλσίνη<sup>510</sup> (E1). Τέλος, δεν υπάρχουν δεδομένα που να συνδέουν την κατανάλωση σόγιας ή των φυτοοιστρογόνων αυτής με τον κίνδυνο για κατάγματα.

### Συστάσεις

- Οι ημερήσιες συνιστώμενες διαιτητικές προσλήψεις για το ασβέστιο είναι:
  - παιδιά στην προεφηβική ηλικία (4-8 ετών): 1000 mg/ημέρα (Βαθμός Β),
  - έφηβοι (9-18 ετών): 1300 mg/ημέρα (Βαθμός Β),
  - προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες έως 50 ετών: 1000 mg/ημέρα (Βαθμός Α),
  - μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες ή γυναίκες άνω των 50 ετών: 1200 mg/ημέρα (Βαθμός Α),
  - άνδρες ενήλικοι έως και 70 ετών: 1.000 mg/ημέρα (Βαθμός Β),
  - άνδρες μεγαλύτεροι από την ηλικία των 70 ετών: 1200 mg/ημέρα (Βαθμός Α),
  - έγκυες/θηλάζουσες άνω των 18 ετών: 1.000 mg/ημέρα (Βαθμός Γ).
- Οι ημερήσιες συνιστώμενες προσλήψεις για τη βιταμίνη D είναι:
  - για άνδρες και γυναίκες έως και 70 ετών: 600 IU (15 µg)/ημέρα (Βαθμός Β),
  - για άνδρες και γυναίκες >70 ετών: ≥800 IU (20 µg)/ημέρα (Βαθμός Α).
- Ο λόγος του προσλαμβανόμενου ασβεστίου/φωσφόρου πρέπει ιδανικά να είναι 1:1 (Βαθμός Γ).
- Η πρόσληψη πρωτεϊνών πρέπει να κυμαίνεται στο 1-1,2 γρ./κιλό σωματικού βάρους (ΣΒ) και να μην πέφτει κάτω από τα 0,8 γρ./κιλό ΣΒ (Βαθμός Β).
- Δεν υπάρχουν υψηλής ποιότητας ενδείξεις που να δικαιώνουν τη συμπληρωματική χορήγηση απαραίτητων λιπαρών οξέων για την πρόληψη ή τη θεραπευτική αντιμετώπιση της οστεοπενίας και της οστεοπόρωσης (Βαθμός Β).
- Η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης Κ, παράλληλα με ασβέστιο και βιταμίνη D συμβάλλει στη μείωση της οστικής απώλειας και την αύξηση της οστικής πυκνότητας, ενώ σε κλινικές μελέτες στην Ιαπωνία έχει συσχετιστεί και με μείωση του καταγματικού κινδύνου (Βαθμός Β).
- Υπάρχουν ενδείξεις ότι αυξημένη πρόσληψη βιταμίνης Α κυρίως μέσω πρόσληψης συμπληρωμάτων διατροφής αυξάνει τον καταγματικό κίνδυνο. Εντούτοις τα έως τώρα δεδομένα δεν επιτρέπουν τη διατύπωση κάποιας σύστασης σχετικά με την ενδεδειγμένη πρόσληψη βιταμίνης Α για την προστασία της σκελετικής υγείας.

- Πρόσληψη νατρίου  $>2.100$  mg/ημέρα καλό είναι να αποφεύγεται ιδιαίτερα από μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Βαθμός Γ).
- Αυξημένη ( $>2$  φλιτζάνια/ ημέρα) πρόσληψη καφέ αυξάνει τον κίνδυνο καταγμάτων στις γυναίκες (Βαθμός Β).
- Συγκριτικά με τη μη κατανάλωση, κατανάλωση έως 1 ποτού ανά ημέρα, σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο καταγμάτων, ενώ κατανάλωση περισσότερων από 2 ποτά ημερησίως συσχετίζεται με αύξηση του καταγματικού κινδύνου. Καθημερινή κατανάλωση αλκοόλ έως 2 ποτά/ημέρα συσχετίζεται θετικά και γραμμικά με την οστική πυκνότητα (Βαθμός Β).
- Δεν υπάρχουν αρκετές ενδείξεις που να υποστηρίζουν μία ευεργετική επίδραση των ισοφλαβονών στην υγεία των οστών (Βαθμός Α).
- Δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για συμπληρωματική χορήγηση μαγνησίου, χαλκού, ψευδαργύρου, απαραίτητων λιπαρών οξέων, στο πλαίσιο της πρόληψης ή της θεραπείας της οστεοπόρωσης.

## Πρόληψη και θεραπεία οστεοπόρωσης απο κορτικοστεροειδή (ΟΑΚ)

Τα κορτικοστεροειδή (ΚΣ) χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μεγάλης ποικιλίας νοσημάτων, όπως αυτοάνοσων, πνευμονικών, γαστρεντερικών καθώς και σε ασθενείς με κακοήθειες ή μετά από μεταμόσχευση οργάνων, η δε μακροχρόνια χορήγησή τους κρίνεται πολλές φορές αναγκαία. Η συστηματική χορήγησή τους για περισσότερο από 3 μήνες αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου για οστεοπόρωση και κατάγματα<sup>511,512</sup>.

Τα κορτικοστεροειδή προκαλούν μείωση του αριθμού, της επιβίωσης και του πολλαπλασιασμού των **οστεοβλαστών**. Προκαλούν ελάττωση της διαφοροποίησης και της ωρίμανσης των προγονικών κυττάρων των οστεοβλαστών προς ώριμους οστεοβλάστες, με αποτέλεσμα μείωση της οστικής παραγωγής που είναι η βασική αιτία της οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή, η οποία διατηρείται σε όλη την περίοδο χορήγησης κορτικοστεροειδών<sup>511</sup>. Η ελάττωση της οστεοβλαστογένεσης οφείλεται στην αναστολή του μονοπατιού σήμανσης Wnt και στην προς τα άνω ρύθμιση του PPAR $\gamma$ 2 (peroxisome proliferators-activated receptor  $\gamma$ 2)<sup>513</sup>. Παράλληλα, τα κορτικοστεροειδή ωθούν τη διαφοροποίηση των προγονικών στρωματικών κυττάρων προς λιποκύτταρα, αντί για οστεοβλάστες<sup>514,515</sup> και μειώνουν τη παραγωγή κολλαγόνου τύπου I από τους οστεοβλάστες, με αποτέλεσμα μείωση της θεμέλιας ουσίας που απομένει προς επιμετάλλωση<sup>516</sup>. Τα κορτικοστεροειδή, επίσης, προάγουν την απόπτωση των οστεοβλαστών αλλά και των οστεοκυττάρων λόγω της ενεργοποίησης της κασπάσης-3 (caspase 3)<sup>517,518</sup>.

Τα κορτικοστεροειδή έχουν σημαντική δράση και στους **οστεοκλάστες** μειώνοντας την απόπτωσή τους και αυξάνοντας το χρόνο επιβίωσής τους<sup>519</sup>. Μειώνουν την παραγωγή OPG (οστεοπροτεγερίνης) και προάγουν την έκφραση ιντερλευκίνης 6, του RANK-L και του M-CSF (macrophage colony stimulating factor) με αποτέλεσμα αύξηση της οστεοκλαστογένεσης και της ζωής των οστεοκλαστών<sup>520,521</sup>.

Δρουν επίσης και μέσω των **αυξητικών παραγόντων** καταστέλλοντας την έκφραση του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα (IGF-1) ο οποίος αυξάνει την οστική παραγωγή και ελαττώνει την οστεοβλαστική απόπτωση<sup>511</sup>. Επιπρόσθετα, προάγουν την ευαισθησία των σκελετικών κυττάρων στην παραθορμόνη αυξάνοντας τον αριθμό και τη χημική συγγένεια των υποδοχέων προς την παραθορμόνη<sup>522</sup>.

Τα κορτικοστεροειδή αναστέλλουν την έκκριση **γοναδοτροπινών** με αποτέλεσμα την ελάττωση παραγωγής οιστρογόνων και τεστοστερόνης<sup>523</sup>. Τέλος, αναστέλλουν την απορρόφηση του ασβεστίου από το έντερο και μειώνουν την επαναρρόφηση του ασβεστίου από τα νεφρικά σωληνάρια<sup>524</sup>.

Άλλη σημαντική δράση των κορτικοστεροειδών στο σκελετό είναι ότι έχουν

καταβολική δράση στους **μύες** με αποτέλεσμα αύξηση της συχνότητας των πτώσεων. Η μυοπάθεια αυτή μπορεί να προκληθεί ενωρίς στην χορήγηση κορτικοστεροειδών. Η χρόνια μυοπάθεια από κορτικοστεροειδή εκδηλώνεται ως μυϊκή αδυναμία και μπορεί να προσβάλλει ως το 60% των ασθενών που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή<sup>525</sup>.

Η μακροχρόνια, επομένως, χορήγηση κορτικοστεροειδών προκαλεί μειωμένη οστεοβλαστογένεση η οποία, σε συνδυασμό με την αυξημένη απόπτωση οστεοβλαστών, εξηγεί το χαμηλό ρυθμό οστικής ανακατασκευής και οστικής παραγωγής που είναι χαρακτηριστικό της οστεοπόρωσης εκ κορτικοστεροειδών<sup>511</sup>.

Η οστεοπόρωση από κορτικοστεροειδή είναι η συχνότερη μορφή δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης<sup>511</sup>. Το 10% των ασθενών που λαμβάνουν μακροχρόνια γλυκοκορτικοειδή έχουν διαγνωσθεί με ένα κάταγμα ενώ το 30-40% έχουν ακτινογραφική ένδειξη σπονδυλικού κατάγματος. Τα ΚΣ προκαλούν ταχεία οστική απώλεια μέσα στους πρώτους τρεις ως έξι μήνες από την έναρξη της αγωγής<sup>526</sup>. Ο ρυθμός απώλειας στο διάστημα αυτό κυμαίνεται από 5-15%<sup>527</sup>.

Η υψηλή ημερήσια δόση αλλά και η υψηλή συνολική δόση κορτικοειδών αυξάνει τον κίνδυνο καταγμάτων (κυρίως σπονδυλικών). Ακόμη και τα εισπνεόμενα ΚΣ επιταχύνουν την οστική απώλεια κατά την εμμνόπαυση αν και τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα, διότι φαίνεται ότι εκτός από τα κορτικοστεροειδή σημαντικό ρόλο παίζει η βαρύτητα της υποκειμένης νόσου<sup>523</sup>.

Ωστόσο, η θεραπεία με κορτικοειδή είναι ένας παράγων κινδύνου δυνητικά αναστρέψιμος εφόσον η θεραπεία διακοπεί. Είναι δύσκολο να εκτιμηθεί ο απόλυτος κίνδυνος κατάγματος λόγω των συνυπαρχόντων παραγόντων σε αυτούς τους ασθενείς. Βάσει των επιδημιολογικών και κλινικών μελετών κατηγοριοποιούνται κυρίως σε:

- Χαμηλής δόσης ( $\leq 7,5$  mg/day)
- Υψηλής δόσης ( $\geq 7,5$  mg/day)

Ωστόσο, υποεκτιμάται ο κίνδυνος της παρατεταμένης χορήγησης ή της πολύ υψηλής δόσης.

Το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας (ACR)<sup>528</sup> διενήργησε μια συστηματική ανασκόπηση για τη διαπίστωση των ωφελειών ή των βλαβών από την πρόληψη της οστεοπόρωσης από κορτικοειδή καθώς και τις θεραπευτικές επιλογές. Οι οδηγίες αφορούν εκτίμηση και επανεκτίμηση ασθενών που αρχίζουν ή συνεχίζουν μακρά χορήγηση ( $\geq 3$  μήνες) γλυκοκορτικοειδών, καθώς και την εκτίμηση των παραγόντων διατροφής και διαβίωσης και τα οφέλη της θεραπείας στο γενικό πληθυσμό που λαμβάνει κορτικοειδή αλλά και σε ειδικούς πληθυσμούς. Οι οδηγίες διαμορφώθηκαν χρησιμοποιώντας το σύστημα βαθμονόμησης GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Οι οδηγίες περιλαμβάνουν:

- Ασβέστιο και βιταμίνη D σε ενήλικους ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο κατάγματος.
- Ασβέστιο, βιταμίνη D και αντιοστεοπορωτική θεραπεία (κυρίως διφωσφονικά) σε ασθενείς με μέτριο ή υψηλό κίνδυνο κατάγματος.
- Συνέχιση ασβεστίου και βιταμίνης D αλλά αλλαγή της κύριας θεραπείας όταν τα διφωσφονικά δεν είναι κατάλληλα. Αλλιώς, η συνέχιση της θεραπείας με διφωσφονικά - ή αλλαγή θεραπείας - σε όσους συνεχίζουν τη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή.
- Οδηγίες για ειδικές ομάδες, όπως παιδιά, μεταμοσχευθέντες ασθενείς, γυναίκες εν δυνάμει να τεκνοποιήσουν και για ασθενείς που λαμβάνουν ιδιαίτερα υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών.
- Οι οδηγίες αναφέρονται σε ασθενείς που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή >2,5mg/day για διάστημα  $\geq 3$  μηνών, περιλαμβάνοντας ασθενείς με μεταμόσχευση οργάνων, γυναίκες εν δυνάμει να τεκνοποιήσουν και ασθενείς που λαμβάνουν πολύ υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών.
- Δεν συμπεριλαμβάνονται οδηγίες για ασθενείς που λαμβάνουν εισπνεόμενα γλυκοκορτικοειδή και για ασθενείς με νεφρική κάθαρση <30 ml/min.

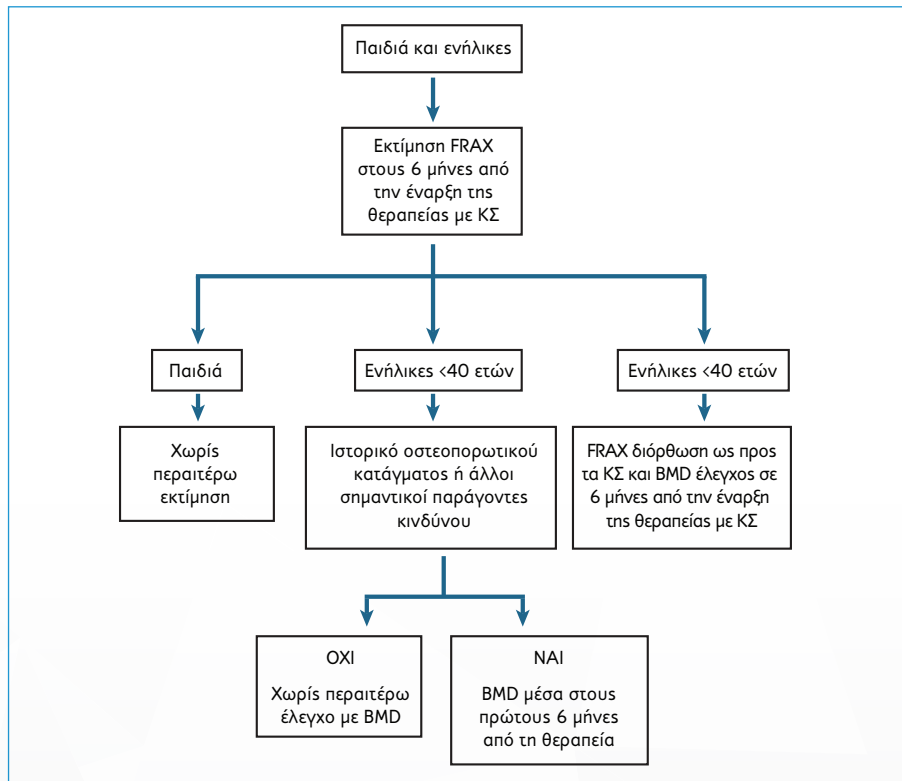
Οι ενήλικοι μοιράστηκαν σε δύο ομάδες ( $\geq 40$  ετών και <40 ετών) (Πίνακας 12).

**Πίνακας 12.** Κατηγορίες ασθενών που θεραπεύονται με ΚΣ, ανά κίνδυνο κατάγματος.

	Ενήλικες $\geq 40$ ετών	Ενήλικες <40 ετών
Υψηλός καταγματικός κίνδυνος	Προηγούμενο οστεοπορωτικό κάταγμα/ατα FRAX* 10ετής κίνδυνος μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος $\geq 20\%$	Προηγούμενο οστεοπορωτικό κάταγμα/ατα
	FRAX* 10ετής κίνδυνος οστεοπορωτικού κατάγματος ισχίου $\geq 3\%$	
Μέτριος καταγματικός κίνδυνος	FRAX* 10ετής κίνδυνος μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος 10-19%	Z-score στην BMD ισχίου <-3 ή ταχεία οστική απώλεια ( $\geq 10\%$ στο ισχίο ή την ΣΣ σε ένα χρόνο) και συνεχιζόμενη θεραπεία με ΚΣ σε δόση $\geq 7,5$ mg/day για $\geq 6$ μήνες
	FRAX* 10ετής κίνδυνος οστεοπορωτικού κατάγματος ισχίου 1%-3%	
Χαμηλός καταγματικός κίνδυνος	FRAX* 10ετής κίνδυνος μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος < 10%	Κανείς από τους ανωτέρω παράγοντες κινδύνου εκτός της θεραπείας με ΚΣ
	FRAX* 10ετής κίνδυνος οστεοπορωτικού κατάγματος ισχίου $\leq 1\%$	

(Frax\*: αυξάνεται ο σχετικός κίνδυνος που δείχνει το FRAX κατά 15% για τα μείζονα οστεοπορωτικά κάταγματα και κατά 20% για τα κάταγματα ισχίου εφόσον η θεραπεία με ΚΣ είναι  $\geq 7,5$  mg/day (π.χ. αν ο κίνδυνος κατάγματος ισχίου είναι 2% αυξάνεται στο 2,4%).

Εικόνα 1. Αρχική εκτίμηση κινδύνου μέσω FRAX.



### Συστάσεις

- Η αρχική εκτίμηση παραγόντων κινδύνου σε παιδιά και ενήλικες πρέπει να γίνεται στην αρχή ή όσο γρηγορότερα γίνεται εκτιμώντας: 1) τη θεραπεία με ΚΣ (διάρκεια, δόση), 2) πτώσεις, κατάγματα, ευπάθεια, 3) άλλους παράγοντες (καχεξία, σημαντική απώλεια βάρους, χαμηλό BMI, υπογοναδισμός, δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, θυρεοειδοπάθεια, οικογενειακό ιστορικό καταγμάτων, κατάχρηση αλκοόλ ( $\geq 3$  μονάδες/ημέρα), κάπνισμα).
- Για τους ενήλικες  $\geq 40$  ετών, η αρχική εκτίμηση γίνεται χρησιμοποιώντας τον FRAX τροποποιώντας ως προς τα ΚΣ. Ο κίνδυνος μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος πρέπει να αυξηθεί κατά 1,15 και του κατάγματος ισχίου κατά 1,2 εφόσον η δόση των ΚΣ είναι  $>7,5$  mg/day (π.χ. αν ο κίνδυνος ισχίου είναι 2% πρέπει να αυξηθεί σε 2,4%).
- Για ενήλικες  $<40$  ετών η BMD πρέπει να γίνεται στους 6 μήνες (εφόσον ο ασθενής είναι υψηλού κινδύνου για κάταγμα ή έχει ιστορικό κατάγματος ή άλλους παράγοντες κινδύνου) ή το συντομότερο δυνατό.
- Υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών θεωρούνται  $>30$  mg/day.

**Πίνακας 13.** Συστάσεις για αρχική θεραπεία πρόληψης της οστεοπόρωσης από κορτικοειδή (άνδρες και γυναίκες όχι εν δυνάμει να τεκνοποιήσουν) που ξεκινούν μακρά θεραπεία με ΚΣ.

**1. Όλοι οι ασθενείς που θα πάρουν ΚΣ σε δόση  $\geq 7,5\text{mg/day}$  για  $\geq 3$  μήνες**

Βελτίωση της πρόσληψης ασβεστίου (1000-1200 mg/day) και βιταμίνης D (600 IU), βελτίωση του τρόπου ζωής (δίαιτα, σωστό βάρος, διακοπή καπνίσματος, ασκήσεις αντίστασης ή βάρους, μείωση αλκοόλ σε 1-2/ ημέρα) έναντι της μη λήψης καμιάς θεραπείας (2b).

**2. Ασθενείς  $\geq 40$  ετών με χαμηλό κίνδυνο κατάγματος**

Πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D. Βελτίωση τρόπου ζωής. Θεραπεία με διφωσφονικά, περιπαράτιδη, denosumab, raloxifene. (2b) (2a του Ca\_vit.D έναντι των iv διφωσφονικών και raloxifene λόγω μειωμένης αντικαταγματικής δράσης και αυξημένων παρενεργειών).

**3. Ασθενείς  $\geq 40$  ετών με μέτριο κίνδυνο μείζονος κατάγματος**

Διφωσφονικά p.os. (έναντι ασβεστίου και βιταμίνης D μόνον)

Διφωσφονικά p.os. έναντι iv, περιπαράτιδης, raloxifene

Προτιμώνται λόγω ασφάλειας, κόστους και μη ένδειξη αντικαταγματικής υπεροχής άλλων θεραπειών

Άλλες θεραπείες σε αντένδειξη των p.os. διφωσφονικών με τη σειρά:

- Iv διφωσφονικά (υψηλότερος κίνδυνος έναντι p.os).
- Teriparatide (κόστος, καθημερινή θεραπεία).
- Denosumab (χωρίς δεδομένα ασφάλειας για ανοσοκατεσταλμένους).
- Raloxifene (χωρίς δεδομένα στα # των ΚΣ χρηστών, πιθανοί κίνδυνοι, θρόμβοι, θνητότητα) (2b).

**4. Ασθενείς  $\geq 40$  ετών με υψηλό κίνδυνο κατάγματος**

Θεραπεία με διφωσφονικά (Ca+vit.D) (2a)

p.os. διφωσφονικό έναντι iv, teriparatide, denosumab, raloxifene

Άλλες θεραπείες (2b):

- Iv διφωσφονικά
- Teriparatide
- Denosumab
- Raloxifene

**5. Ασθενείς  $\leq 40$  ετών με χαμηλό κίνδυνο κατάγματος**

Βελτίωση λήψης ασβεστίου και βιταμίνης D (2b)

**6. Ασθενείς  $\leq 40$  ετών με μέτριο ή υψηλό κίνδυνο κατάγματος**

Διφωσφονικά p.os. (έναντι ασβεστίου και βιταμίνης D μόνον) (2b).

Διφωσφονικά p.os. έναντι iv, περιπαράτιδης, raloxifene.

Προτιμώνται λόγω ασφάλειας, κόστους και μη ένδειξης αντικαταγματικής υπεροχής άλλων θεραπειών.

Άλλες θεραπείες σε αντένδειξη των p.os. διφωσφονικών με τη σειρά (2b):

- Iv διφωσφονικά (υψηλότερος κίνδυνος έναντι p.os).
- Teriparatide (κόστος, καθημερινή θεραπεία).
- Denosumab (χωρίς δεδομένα ασφάλειας για ανοσοκατεσταλμένους)

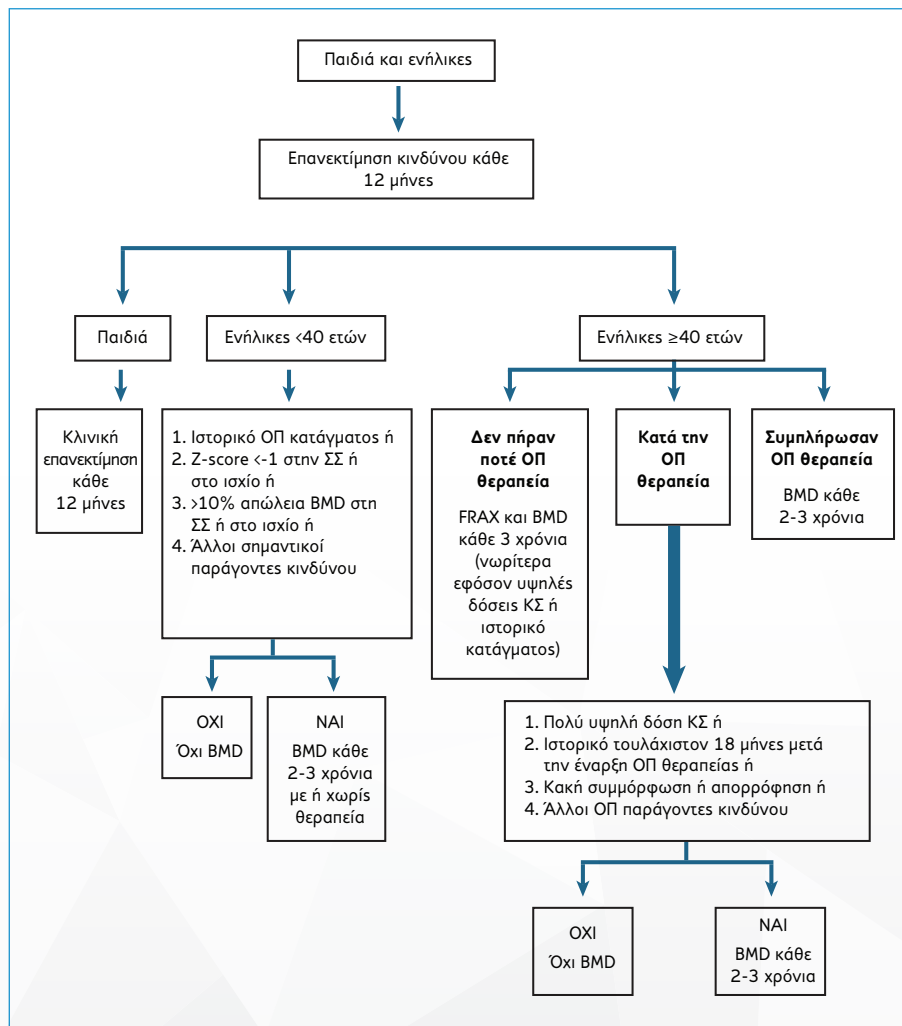
(2a σύσταση: Ισχυρή (το panel ήταν σίγουρο για την ωφέλεια του αποτελέσματος).

(2b σύσταση: Κατά συνθήκη (Το panel πίστευε ότι το αποτέλεσμα θα ήταν πιθανώς καλύτερο).

(2c σύσταση: Σύσταση καλής πρακτικής (οι ενδείξεις είναι έμμεσες και δεν υπάρχει επίσημη σύσταση παρά τις ενδείξεις ωφέλειας).



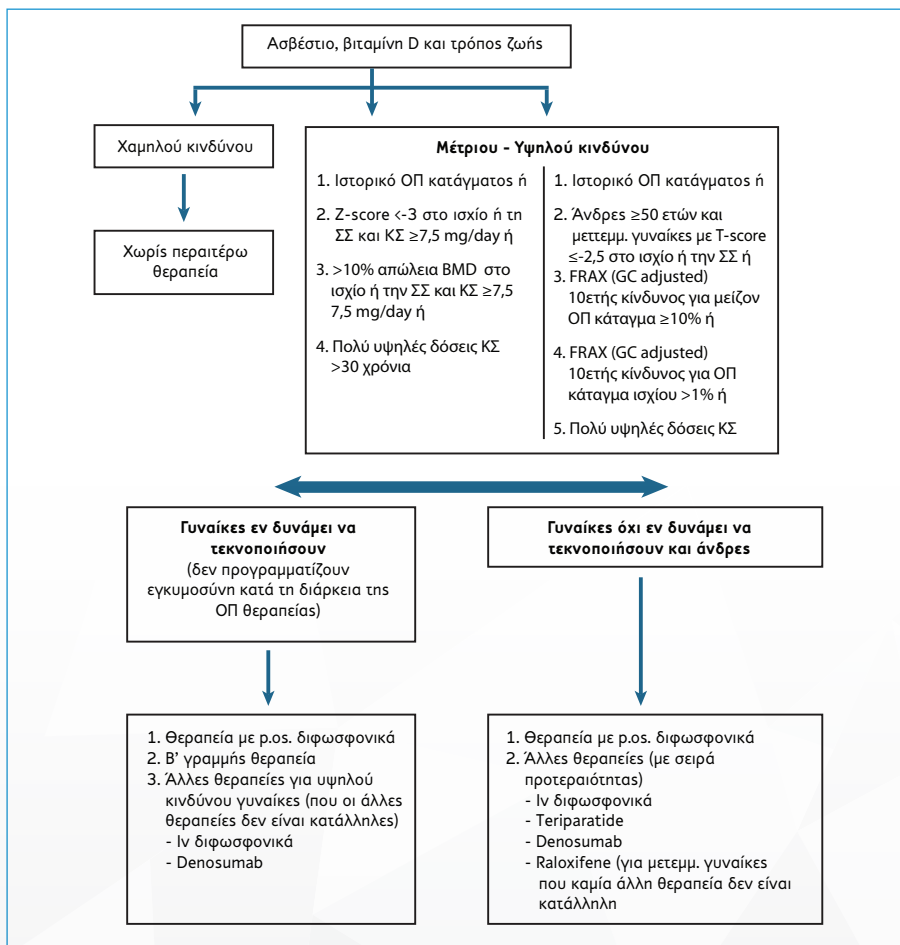
Εικόνα 2. Επανεκτίμηση παράγοντα κινδύνου.



Η ομάδα ειδικών συμφώνησε να ορίσει τις οδηγίες βάσει της ελάττωσης του απόλυτου κινδύνου κατάγματος (συγκεκριμένα σπονδυλικού λόγω της μεγαλύτερης επίδρασης των ΚΣ στο σπογγώδες) ορίζοντας ως σημεία διαστρωμάτωσης του κινδύνου κατάγματος κατά: <5% κίνδυνο σπονδυλικού κατάγματος στα 5 χρόνια, μεταξύ 5% και <10% και  $\geq 10\%$  μέχρι 20%<sup>528</sup>.

Η συμφωνία (consensus) επετεύχθη με κατώτατο όριο το 80% συμφωνίας βάσει εμπειρίας των μελών και συμφωνίας ενός ασθενή που συμμετείχε στο panel.

**Εικόνα 3.** Αρχική φαρμακευτική θεραπεία για ενήλικους.



= Δεν υπάρχουν εργαλεία να εκτιμήσουν τον απόλυτο κίνδυνο σε παιδιά ή άτομα <40 ετών.

- Το Panel εκτίμησε ότι **άνδρες και γυναίκες <40 ετών** βρίσκονται σε **μέτριο** κίνδυνο εφόσον παίρνουν κορτικοειδή >7,5 mg/day για >6 μήνες και είχαν: είτε 1) Z-score στη ΣΣ ή στο ισχίο <-3, είτε 2) ταχεία ελάττωση στην BMD της ΣΣ ή του ισχίου (≥10% σε 1 χρόνο) κατά τη διάρκεια της ΚΣ θεραπείας.

**Πίνακας 14.** Συστάσεις για αρχική θεραπεία πρόληψης της οστεοπόρωσης από κορτικοειδή σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών που ξεκινούν μακρά θεραπεία με ΚΣ.

**1. Γυναίκες εν δυνάμει να τεκνοποιήσουν σε μέτριο ή υψηλό κίνδυνο κατάγματος (Εικόνα 3) που δεν προγραμματίζουν εγκυμοσύνη τη χρονική περίοδο θεραπείας για οστεοπόρωση και χρησιμοποιούν επαρκή αντισύλληψη ή δεν είναι σεξουαλικά ενεργές.**

α. Διφωσφονικά p.os. (έναντι ασβέστιου και βιταμίνης D μόνον), teriparatide, iv διφωσφονικά, denosumab.-  
Τα p.os. διφωσφονικά προτιμώνται λόγω ασφάλειας, κόστους και μη ένδειξη αντικαταγματικής υπεροχής άλλων θεραπειών.

Άλλες θεραπείες σε αντένδειξη των p.os. διφωσφονικών με τη σειρά:

- Teriparatide (ασφάλεια, κόστος, καθημερινή θεραπεία).

Οι επόμενες θεραπείες μόνο για υψηλό κινδύνου ασθενείς εξαιτίας έλλειψης δεδομένων ασφαλείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (2b):

- Iv διφωσφονικά (πιθανότητα εμβρυικών διαταραχών κατά την χορήγηση κατά την εγκυμοσύνη).

- Denosumab (πιθανότητα εμβρυικών διαταραχών κατά την χορήγηση κατά την εγκυμοσύνη).

**2. Ασθενείς  $\geq 30$  ετών που λαμβάνουν πολύ υψηλές δόσεις κορτικοειδών (αρχικές δόσεις  $\geq 30$  mg/kg/day και συνολική δόση πρεδνιζόνης  $> 5$  gr σε ένα χρόνο.**

Θεραπεία με διφωσφονικά (Ca+vitD) (2a).

P.os. διφωσφονικά έναντι iv, teriparatide, denosumab.

Τα p.os. διφωσφονικά προτιμώνται λόγω ασφάλειας, κόστους και μη ένδειξης αντικαταγματικής υπεροχής άλλων θεραπειών.

Αν αντενδείκνυται τα διφωσφονικά, εναλλακτικές θεραπείες ορίζονται ανά ηλικία ( $\geq 40$  ετών και  $< 40$  ετών) στον Πίνακα 13 (2b).

**3. Ασθενείς μεταμοσχευμένοι, με νεφρική κάθαρση  $\geq 30$  ml/min και χωρίς ένδειξη μεταβολικής οστικής νόσου που συνεχίζουν τη θεραπεία με ΚΣ.**

Θεραπεία σύμφωνα με οδηγίες ανά ηλικία για ασθενείς χωρίς μεταμόσχευση (Πίνακας 13) με τις επιπρόσθετες συστάσεις (2b).

- Εκτίμηση από έναν ειδικό στα μεταβολικά νοσήματα των οστών συνιστάται για όλους τους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού.

- Σύσταση εναντίον του denosumab εξαιτίας έλλειψης επαρκών δεδομένων ασφαλείας στις λοιμώξεις σε ενήλικες που θεραπεύονται με πολλαπλούς ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.

**4. Παιδιά ηλικίας 4-17 ετών που θεραπεύονται με ΚΣ για  $\geq 3$  μήνες.**

Βελτίωση πρόσληψης ασβέστιου (1000 mg/day) και βιταμίνης D (600 IU/day) και βελτίωση του τρόπου ζωής (2b).

**5. Παιδιά ηλικίας 4-17 ετών με οστεοπορωτικό κάταγμα που συνεχίζουν τη θεραπεία με ΚΣ σε δόση  $\geq 0,1$  mg/kg/day για  $\geq 3$  μήνες.** (2b πολύ λίγα δεδομένα αντικαταγματικής δράσης στα παιδιά, αλλά λίγες ενδείξεις μειωμένης βλάβης των p.os διφωσφονικών στα παιδιά).

### Φαρμακευτική θεραπεία για ενήλικους

- Συνιστώμενες δόσεις ασβέστιου (1000-1200 mg/day) και βιταμίνης D (600-800 IU/day για επίπεδα ορού  $\geq 20$  ng/ml).
- Βελτίωση τρόπου ζωής (ισορροπημένη διαίτα, διατήρηση σωστού σωματικού βάρους, διακοπή καπνίσματος, ασκήσεις ισορροπίας και φόρτισης, μείωση αλκοόλ σε 1-2 ποτά ημερησίως).

- Πολύ υψηλές δόσεις κορτιζόνης ορίζονται ως πρεδνιζόνη  $\geq 30$  mg/day και συνολική δόση  $>5$  gr τον περασμένο χρόνο.
- Ο κίνδυνος μείζονος ΟΠ κατάγματος που μετράται με τον FRAX, πρέπει να αυξάνεται κατά 1,15 και ο κίνδυνος κατάγματος ισχίου κατά 1,2 εφόσον η δόση της κορτιζόνης είναι  $>7,5$  mg/day.

**Πίνακας 15.** Συστάσεις για θεραπεία παρακολούθησης (follow up) της οστεοπόρωσης από κορτικοειδή (άνδρες και γυναίκες όχι εν δυνάμει να τεκνοποιήσουν) που ξεκινούν μακρά θεραπεία με ΚΣ.

**1. Ασθενείς  $\geq 40$  ετών που συνεχίζουν τα ΚΣ και που είχαν ένα κάταγμα που συνέβη  $\geq 18$  μήνες θεραπείας με p.os. διφωσφονικά ή που είχαν σημαντική απώλεια MD ( $\geq 10\%$ /year).**

Θεραπεύουμε με άλλης κατηγορίας αντιοστεοπορωτικό φάρμακο (teriparatide, denosumab, iv διφωσφονικά εφόσον η αποτυχία της θεραπείας αποδίδεται σε πτωχή συμμόρφωση ή πτωχή απορρόφηση) μαζί με ασβέστιο και βιταμίνη D (2b).

**2. Ασθενείς  $\geq 40$  ετών που έχουν συμπληρώσει 5 χρόνια θεραπείας με p.os. διφωσφονικά και που συνεχίζουν θεραπεία με ΚΣ και είναι μετρίου-υψηλού κινδύνου για κάταγμα.**

Συνεχίζουμε την ενεργό θεραπεία (με p.os. διφωσφονικό πέρα από τα 5 χρόνια (7 ως 10 χρόνια) ή αλλάζουμε σε iv διφωσφονικό (αν υπάρχει θέμα συμμόρφωσης ή απορρόφησης) ή αλλάζουμε σε άλλη αντιοστεοπορωτική θεραπεία (2b).

**3. Ασθενείς  $\geq 40$  ετών που λαμβάνουν αντιοστεοπορωτική θεραπεία μαζί με ασβέστιο και βιταμίνη D, που σταματούν τη θεραπεία με ΚΣ και αξιολογούνται ως έχοντες χαμηλό κίνδυνο κατάγματος.**

Σταματούν την αντιοστεοπορωτική θεραπεία αλλά συνεχίζουν τη λήψη ασβεστίου και βιταμίνης D (2b).

**4. Ασθενείς  $\geq 40$  ετών που λαμβάνουν αντιοστεοπορωτική θεραπεία μαζί με ασβέστιο και βιταμίνη D, που σταματούν τη θεραπεία με ΚΣ και αξιολογούνται ως έχοντες μέτριο προς υψηλό κίνδυνο κατάγματος.**

Ολοκληρώνουν την αντιοστεοπορωτική θεραπεία (2a).

(2a σύσταση: Ισχυρή (το panel ήταν σίγουρο για την ωφέλεια του αποτελέσματος).

(2b σύσταση: Κατά συνθήκη (το panel πίστευε ότι το αποτέλεσμα θα ήταν πιθανώς καλύτερο).

(2c σύσταση: Σύσταση καλής πρακτικής (οι ενδείξεις είναι έμμεσες και δεν υπάρχει επίσημη σύσταση παρά τις ενδείξεις ωφέλειας)<sup>528</sup>.

(Αυτές οι συστάσεις απευθύνονται σε μέσους ασθενείς, χρήστες κορτικοστεροειδών. Ενδεχομένως να μην ισχύουν για ασθενείς που λαμβάνουν ΚΣ και έχουν πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου, ή έχουν οικονομικά και κοινωνικά προβλήματα ως προς τη διάγνωση και θεραπεία.)

Η διαγνωστική εκτίμηση πρέπει να συνεχιστεί με τη μέτρηση των ορμονών του φύλου. Στις περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η μέτρηση των επιπέδων της οιστραδιόλης και της FSH θεωρείται σημαντική. Οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με φλεγμονώδη νοσήματα πολλές φορές έχουν ανεπάρκεια οιστρογόνων που εκδηλώνεται με oligo- ή αμηνόρροια. Στους άνδρες σημαντική είναι επίσης η μέτρηση της ελεύθερης τεστοστερόνης<sup>529</sup>.

Σημαντικό είναι να αποκλεισθούν άλλες αιτίες που μπορεί να συνοδεύονται από οστική απώλεια. Ο υπερπαραθυρεοειδισμός, ο υπερθυρεοειδισμός, η οστεομαλακία

και το πολλαπλούν μύελωμα μπορεί να προκαλέσουν ή να συμμετέχουν στην οστεοπόρωση των ασθενών που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή για μεγάλο χρονικό διάστημα.

### *Περιορισμοί των οδηγιών*

Ο διαχωρισμός σε χαμηλό, μέτριο, υψηλό κίνδυνο κατάγματος (<10%, 10-19%, ≥20% 10ετής κίνδυνος μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος) είναι γενικά αποδεκτός. Η εκτίμηση του κινδύνου λαμβάνει υπόψη το FRAX το οποίο όμως έχει περιορισμούς. Ο κίνδυνος από τα ΚΣ λαμβάνεται υπόψη εφόσον χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της λήψης τους και σε δόση 2,5-7,5 mg/day. Ο κίνδυνος σε λήψη >7,5 mg/day εκτιμάται εφόσον πολλαπλασιάσει τον κίνδυνο μείζονος κατάγματος επί 1,15 και του ισχίου επί 1,2. Αυτή η διόρθωση ίσως δεν αντιστοιχεί σε πολύ υψηλές δόσεις κορτικοειδών.

### Ο FRAX χρησιμοποιεί την BMD του ισχίου ενώ τα ΚΣ έχουν μεγαλύτερη επίδραση στη ΣΣ

Υπάρχει διαφωνία κατά πόσον ο FRAX μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την επανεκτίμηση των ασθενών που πήραν θεραπεία.

Δεν υπάρχουν κατάλληλα εργαλεία να εκτιμηθεί ο απόλυτος κίνδυνος σε άτομα <40 ετών. Νεότερα άτομα, συχνά θεραπεύονται με μεγαλύτερες δόσεις ΚΣ, όμως έχουν μεγαλύτερη οστική μάζα και ικανότητα επιδιόρθωσης μετά τη διακοπή της θεραπείας με ΚΣ.

Σε άτομα <40 ετών συμπεριελήφθησαν παράγοντες όπως ιστορικό προηγούμενου κατάγματος, σημαντική μείωση της BMD, χαμηλό Z-score, για δόση ΚΣ ≥7,5 mg/d για τουλάχιστον 6 μήνες, όπως και σε ασθενείς ≥30 ετών με πολύ υψηλή δόση ΚΣ (≥30 mg/day η συνολική δόση >5 gr). Η έλλειψη δεδομένων για αυτήν την ηλικιακή ομάδα σε μακροχρόνια χρήση αντιοστεοπορωτικής θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε υπο- ή υπερθεραπεία. Τα πιθανά όμως οφέλη και οι μικρές παρενέργειες στην οστική υγεία οδήγησαν στη σύσταση διφωσφονικών p.os. μαζί με ασβέστιο και βιταμίνη D.

Η εκτίμηση του panel θεώρησε δεδομένο ότι οι ασθενείς θα θέλουν να πάρουν ασβέστιο και βιταμίνη D, ότι σχεδόν όλοι θα θελήσουν να πάρουν διφωσφονικά για να επιτύχουν μια 5ετή μείωση απόλυτου κινδύνου σπονδυλικού κατάγματος κατά 5% και ότι οι περισσότεροι θα δεχτούν να τα συνεχίσουν αν η μείωση του κινδύνου είναι μεταξύ ≥3% και <5%.

Υπάρχουν επίσης θέματα όσον αφορά τη λήψη ασβεστίου και καρδιαγγειακού κινδύνου. Ωστόσο η βελτίωση λήψης ασβεστίου ίσως είναι πιο σημαντική δεδομένου ότι τα ΚΣ αυξάνουν την αποβολή ασβεστίου από τα ούρα.

Γ' αυτούς και άλλους περιορισμούς οι συστάσεις είναι conditional or good clinical practice (2b, 2c).

## Ανδρική οστεοπόρωση

Παραδοσιακά, η οστεοπόρωση θεωρούνταν γυναικεία νόσος, αλλά είναι πλέον σαφές ότι τα οστεοπορωτικά κατάγματα στους άνδρες έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένη νοσηρότητα, θνητότητα και τεράστιο οικονομικό κόστος. Η οστεοπόρωση παραμένει σε μεγάλο βαθμό υποδιαγνωσμένη και υποθεραπευόμενη στους άνδρες<sup>530</sup>. Ο αριθμός των ανδρών με οστεοπόρωση δεν είναι επί του παρόντος γνωστός, γεγονός που οφείλεται κυρίως στο ότι οι άνδρες δεν υποβάλλονται σε έλεγχο για διάγνωση πιθανής οστεοπόρωσης. Δημογραφικά δεδομένα του Εθνικού Ιδρύματος Οστεοπόρωσης των ΗΠΑ, χρησιμοποιώντας τα διαγνωστικά κριτήρια της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO), έδειξαν ότι 1-2 εκατομμύρια άνδρες στις ΗΠΑ έχουν οστεοπόρωση και άλλα 8-13 εκατομμύρια έχουν οστεοπενία<sup>531-533</sup>. Η συχνότητα της οστεοπόρωσης σε άνδρες ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών είναι 3% έως 6% σε σύγκριση με τις γυναίκες στις οποίες το αντίστοιχο ποσοστό είναι 13% έως 18%, ενώ οστεοπενία εμφανίζεται σε ποσοστό 28% έως 47% στους άνδρες έναντι του 30% έως 50% στις γυναίκες. Περίπου το 30% των καταγμάτων του ισχίου συμβαίνει σε άνδρες, και το 1/8 των ανδρών ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών θα υποστεί οστεοπορωτικό κάταγμα. Δηλαδή περίπου το 4-6% των ανδρών ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών έχουν οστεοπόρωση, και το 33 έως 47% έχουν οστεοπενία<sup>534-536</sup>. Η συχνότητα της οστεοπόρωσης είναι 7% στους λευκούς άνδρες, 5% στους άνδρες της μαύρης φυλής, και περίπου 3% στους Ισπανό-Αμερικανούς<sup>534,537</sup>. Στην Ευρώπη η συχνότητα της οστεοπόρωσης σε άνδρες ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών είναι 6,6%, αλλά η συχνότητα αυξάνεται με την ηλικία και φθάνει το 16,6% στην ηλικία των 80 ετών<sup>531,532</sup>. Κύριο μέλημα της οστεοπόρωσης δεν είναι μόνο η χαμηλή οστική μάζα (OM) (BMD), αλλά η εμφάνιση καταγμάτων<sup>532,538</sup>. Η εξέταση της OM με τη μέθοδο DXA, είναι φτωχός έως μέτριος προγνωστικός παράγοντας για κάταγμα. Σε μελέτη από τη Δανία διαπιστώθηκε ότι μόνο το 24% των ασθενών με σπονδυλικό κάταγμα είχε οστεοπόρωση, ενώ περίπου το 1,5% των ασθενών με οστεοπόρωση είχε σπονδυλικό κάταγμα<sup>27</sup>. Ο κίνδυνος οστεοπορωτικού κατάγματος στους άνδρες σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους εκτιμάται ότι κυμαίνεται μεταξύ 10% και 25%, ανάλογα με τον πληθυσμό που μελετήθηκε.

Ο κίνδυνος κατάγματος αυξάνει με την ηλικία, αλλά τα κατάγματα στους άνδρες φθάνουν τη μέγιστη τιμή τους περίπου 10 χρόνια αργότερα σε σχέση με τις γυναίκες. Δεν είναι πλήρως διευκρινισμένο, εάν μπορούν και εάν επιτρέπεται να εφαρμοσθούν στους άνδρες τα ίδια κριτήρια που χρησιμοποιούνται και για τις γυναίκες, επειδή στους άνδρες επιτυγχάνεται μεγαλύτερη κορυφαία οστική μάζα (KOM) και επίσης επειδή οι άνδρες έχουν μεγαλύτερα οστά<sup>531,532</sup>. Στην αρχή της ενήλικης ζωής υπάρχουν περισσότερα κατάγματα στους άνδρες από τις γυναίκες, αλλά η μεγάλη πλειοψηφία αυτών των καταγμάτων είναι τραυματική και δε σχετίζεται με την οστεοπόρωση, αν και υπάρχουν κάποια στοιχεία ότι ακόμη και

το ιστορικό τραυματικού κατάγματος μπορεί να αποτελέσει κίνδυνο για μεταγενέστερο οστεοπορωτικό κάταγμα. Ο κίνδυνος εμφάνισης κατάγματος στο ισχίο στην ηλικία των 50 ετών είναι 17% έως 22,7% στις γυναίκες και 6% έως 11% στους άνδρες, ενώ ο δια βίου κίνδυνος εμφάνισης οποιουδήποτε οστεοπορωτικού κατάγματος είναι 50% στις γυναίκες και 29% στους άνδρες<sup>4,539,540</sup>. Η μελέτη της οστεοπόρωσης στον άνδρα απέκτησε ιδιαίτερο επιστημονικό ενδιαφέρον, λόγω της μεγαλύτερης θνητότητας μετά από κάταγμα στο ισχίο που παρουσιάζουν οι άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες: 20,7% στους άνδρες έναντι 7,5% στις γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 75 ετών<sup>532</sup>. Η θνητότητα που παρατηρείται τον πρώτο χρόνο μετά το κάταγμα στο ισχίο είναι 1,5 έως 2 φορές μεγαλύτερη στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες<sup>532</sup>. Η θνητότητα, μέσα στον πρώτο χρόνο στους βετεράνους, μετά από διόρθωση, για άλλους παράγοντες, έφθανε το 29,9%<sup>532,541</sup> και η σχετική επιβίωση για άνδρες και γυναίκες μετά το πρώτο κάταγμα στο ισχίο φαίνεται ότι μειώνεται με τη πάροδο των ετών<sup>540,541</sup>. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, όπως και σε μεγάλο μέρος του υπόλοιπου κόσμου, το προσδόκιμο ζωής αυξάνεται για τους άνδρες περισσότερο από ότι για τις γυναίκες και επομένως θα επιδεινώνεται και το πρόβλημα της οστεοπόρωσης στους άνδρες. Είναι περιορισμένα τα στοιχεία που αφορούν την επίπτωση της οστεοπόρωσης καθώς επίσης και τα κατάγματα του ισχίου στους Έλληνες<sup>534-536</sup>.

### Οστική μάζα και δομή σκελετού στους άνδρες

#### Κορυφαία οστική μάζα (KOM)

Κατά τη διάρκεια της εφηβείας παρατηρείται μια εντυπωσιακή αύξηση της οστικής μάζας τόσο στα κορίτσια όσο και στα αγόρια. Η εφηβεία εμφανίζεται αργότερα στα αγόρια και επομένως και η επίτευξη της KOM, επίσης, επιτυγχάνεται αργότερα. Υπάρχουν σαφείς διαφορές στη μορφολογία του σκελετού μεταξύ των δύο φύλων<sup>542</sup>. Οι φυλετικές διαφορές αφορούν τόσο τη μάζα όσο και κυρίως το μέγεθος. Οι διαστάσεις του ανδρικού σκελετού είναι μεγαλύτερες σε σύγκριση με τις διαστάσεις του γυναικείου σκελετού. Ως αποτέλεσμα έχουμε την ποσότητα του ολικού ασβεστίου του σκελετού να είναι μεγαλύτερη στους άνδρες, 3100-3500 gr αλάτων ασβεστίου, έναντι του ολικού ασβεστίου του σκελετού των γυναικών που υπολογίζεται σε 2300-2700 gr. Οι φυλετικές διαφορές, οι οποίες αφορούν, το κορυφαίο οστικό μέγεθος έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τον καθορισμό του κινδύνου κατάγματος, διότι το μεγαλύτερο μέγεθος του ανδρικού σκελετού συμβάλλει στη μεγαλύτερη αντοχή του οστού, όσον αφορά την εκδήλωση οστεοπορωτικού κατάγματος<sup>542</sup>. Στον αξονικό σκελετό, όπου υπάρχει κυρίως δοκιδώδες οστό, η ογκομετρική οστική πυκνότητα κατά την εφηβεία είναι παρόμοια σε άνδρες και γυναίκες. Όσον αφορά τον περιφερικό σκελετό, όπου υπάρχει κυρίως φλοιώδες οστό, έχει βρεθεί ότι οι άνδρες έχουν μεγαλύτερη οστική μάζα<sup>4,542</sup>. Μετρήσεις του πάχους του φλοιώδους οστού στο μετακάρπιο

έδειξαν μεγαλύτερη οστική μάζα στους άνδρες σε όλες τις ηλικίες. Όλες όμως αυτές οι μετρήσεις υπόκεινται στον περιορισμό ότι εξαρτώνται από την οστική επιφάνεια. Επομένως, όταν η οστική μάζα εξετάζεται σαν αληθής όγκος φλοιώδους οστού οι διαφορές που αφορούν την οστική «πυκνότητα», εξαφανίζονται<sup>4,542</sup>. Υπάρχει βέβαια διαφορά στην κορυφαία μάζα του περιφερικού σκελετού, αλλά αυτή αφορά κυρίως διαφορές στη διάμετρο και το πάχος του. Η διαμόρφωση της ΚΟΜ στους άνδρες όπως και στις γυναίκες επηρεάζεται από γενετικούς παράγοντες<sup>530</sup>.

### **Ηλικιοεξαρτώμενη οστική απώλεια**

Σε αντίθεση με τις γυναίκες, οι άνδρες δεν έχουν εμμηνόπαυση. Ως εκ τούτου, δεν παρουσιάζουν αιφνίδια απώλεια της παραγωγής στεροειδών του φύλου και δεν εμφανίζουν επιταχυνόμενη οστική απώλεια και αύξηση του κινδύνου κατάγματος, εκτός εάν εμφανίσουν υπογοναδισμό ή λαμβάνουν θεραπεία καταστολής των ανδρογόνων για καρκίνο του προστάτη (ADT)<sup>543</sup>. Στους άνδρες, η οστική απώλεια εξελίσσεται με σχετικά βραδύτερο ρυθμό, ξεκινώντας από τη μέση ηλικία. Εκτός από τις διαφορές στη ΚΟΜ, διαφορές και στον ρυθμό της οστικής απώλειας συμβάλλουν στη διαμόρφωση του κινδύνου κατάγματος. Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης (cross-sectional) δείχνουν μία σχεδόν γραμμική ηλικιοεξαρτώμενη μείωση της οστικής μάζας, ενώ υπάρχουν και άλλες μελέτες στις οποίες φαίνεται ότι η οστική απώλεια γίνεται με ταχύτερο ρυθμό και στους άνδρες μετά την ηλικία των 50 ετών<sup>544</sup>. Ο ρυθμός της οστικής απώλειας του φλοιώδους οστού στους άνδρες φθάνει το 5-10% ανά δεκαετία<sup>544,545</sup>.

### **Αξονικός σκελετός**

Με βάση τα δεδομένα που προέκυψαν από τις μετρήσεις που έγιναν στη σπονδυλική στήλη με τη μέθοδο της διπλής φωτονιακής απορροφησιομέτρησης (DPA), αρχικά επικρατούσε η άποψη ότι η μείωση της οστικής μάζας στις σκελετικές αυτές θέσεις συνέβαινε με βραδύ ρυθμό. Όταν χρησιμοποιήθηκε η ποσοτική αξονική τομογραφία (pQCT), για τη μέτρηση της ΟΜ, διαπιστώθηκε ταχύτερος ρυθμός οστικής απώλειας και στους άνδρες. Επίσης, η ελάττωση της οστικής μάζας στην ιλιακή ακρολοφία γίνεται με παρόμοιο ρυθμό με αυτόν που παρουσιάζουν και οι γυναίκες<sup>542-545</sup>. Φαίνεται λοιπόν ότι, όπως και στους νέους έτσι και στους ενήλικες υπάρχει ελάχιστος σεξουαλικός διμορφισμός στην οστική απώλεια<sup>545</sup>.

### **Περιφερικός σκελετός**

Η μείωση της οστικής μάζας αντισταθμίζεται, μέχρι κάποιου βαθμού, από τις μεταβολές στις διαστάσεις του φλοιού<sup>546,547</sup>, η οποία θεωρείται πολύ σημαντική αφού είναι γνωστό ότι η αντίσταση των οστών στα κατάγματα εξαρτάται κατά κύριο λόγο από τη γεωμετρία τους. Με την γήρανση, οι άνδρες παρουσιάζουν χαμηλότερη ενδοφλοιώδη απορρόφηση και μεγαλύτερη περιοστική εναπόθεση



συγκριτικά με τις γυναίκες<sup>546,547</sup>. Η περιστική εναπόθεση μπορεί ακόμη και να εξουδετερώνει την αραίωση του φλοιού που προκαλείται από την ενδοφλοιώδη απορρόφηση, προκαλώντας τελικά μικρότερη απώλεια οστού σε σύγκριση με τις γυναίκες και το σημαντικότερο, τελική αύξηση του μεγέθους του οστού. Το αυξημένο μέγεθος των οστών, σε συνδυασμό με τη μικρότερη ενδοφλοιώδη πορωτικότητα αυξάνει την αντοχή των οστών στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες.

Ο αυξημένος ρυθμός περιστικής εναπόθεσης οστού και οι μικρότερες μεταβολές της οστικής μάζας με την ηλικία καθορίζουν και τον κίνδυνο κατάγματος που παρατηρείται στους άνδρες, δηλαδή ο ρυθμός των καταγμάτων στον περιφερικό σκελετό είναι μικρότερος στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες<sup>548-553</sup>.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν οι μεταβολές της μικροαρχιτεκτονικής του δοκιδώδους οστού. Υπάρχουν σαφείς διαφορές στις δομικές μεταβολές, που παρατηρούνται με την ηλικία, μεταξύ ανδρών και γυναικών<sup>548,549</sup>. Έτσι σε ιστομορφομετρικές μελέτες σπονδύλων έχει βρεθεί ότι στις γυναίκες παρατηρείται όχι μόνο λέπτυνση των οστικών δοκίδων αλλά και απώλεια δοκίδων, κυρίως των οριζόντιων λόγω ρήξης, ενώ στους άνδρες διαπιστώνεται μόνο λέπτυνση των δοκίδων. Παρόμοια ευρήματα διαπιστώνονται και σε βιοψίες από δείγματα ιλιακής ακρολοφίας. Οι φυλετικές διαφορές, στις ηλικιοεξαρτώμενες δομικές μεταβολές του σκελετού, μπορεί να έχουν σημαντική επίδραση στις έμβιο-μηχανικές ιδιότητες του σκελετού, καθώς φαίνεται ότι οι σπόνδυλοι, που υποβαστάζουν το βάρος, διατηρούνται σε καλύτερη κατάσταση στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες<sup>554</sup>. Σε σύγκριση με τις γυναίκες, επομένως οι άνδρες έχουν υψηλότερη ΚΟΜ, αλλά, παρόμοια πραγματική οστική μάζα. Φαίνεται δηλαδή ότι κατά την ενήλικη ζωή και γήρανση η απώλεια του σπογγώδους οστού είναι παρόμοια σε άνδρες και γυναίκες, αλλά οι άνδρες χάνουν λιγότερο φλοιώδες οστό αφού η ενδοφλοιική απορρόφηση είναι μικρότερη, ενώ η περιστική εναπόθεση είναι μεγαλύτερη.

### Παθοφυσιολογία

Βιοχημικές και ιστολογικές μελέτες αποδεικνύουν ότι η οστική παραγωγή μειώνεται με τη γήρανση στους άνδρες ενώ υπάρχουν και ενδείξεις αυξημένης οστικής απορρόφησης<sup>554,555</sup>. Ο ρόλος των οιστρογόνων σε σχέση με την τεστοστερόνη έχει αναγνωρισθεί από πολλές επιδημιολογικές μελέτες και πρόσφατα δεδομένα ενισχύουν την άποψη ότι τα οιστρογόνα παίζουν σημαντικό ρόλο στην επίτευξη της κορυφαίας οστικής μάζας και τη διατήρησή της στην ενήλικη ζωή στους άνδρες<sup>554</sup>. Συγκεκριμένα τα επίπεδα της βιοδραστικής οιστραδιόλης και όχι της τεστοστερόνης συσχετίζονται θετικά με την ΟΜ και τον κίνδυνο κατάγματος. Η δράση της τεστοστερόνης στους ηλικιωμένους άνδρες είναι λιγότερο σαφής και μπορεί να εμπλέκεται στη διατήρηση της μυϊκής δύναμης και της ισορροπίας<sup>554-556</sup>. Η πρωταρχική αιτία της πτώσης των στεροειδών του φύλου στους άνδρες είναι η ηλικία και η αύξηση των επιπέδων της σφαιρίνης που συνδέεται με τα στεροειδή (SHBG), η οποία με τη σειρά της περιορίζει τα βιολογικά διαθέσιμα στεροειδή του φύλου και προκαλεί μείωση των βιοδιαθέσιμων επιπέδων τεστοστερόνης

και οιστρογόνων (αντίστοιχα κατά 64% και 47% κατά τη διάρκεια της ανδρικής ζωής). Πολλές διαφορετικές καταστάσεις μπορεί να προκαλέσουν οστεοπόρωση και καταγμάτων ευθραυστότητας στους άνδρες. Στις περισσότερες περιπτώσεις, ένα οστεοπορωτικό κάταγμα είναι η συνέπεια της συνύπαρξης αρκετών καταστάσεων (φάρμακα ή/και συγκεκριμένες ασθένειες) και παράγοντες κινδύνου που συνδέονται με τον τρόπο ζωής π.χ. κάπνισμα, κατάχρηση αλκοόλ, καθιστική ζωή). Ένα σημαντικό ποσοστό των οστεοπορωτικών ανδρών, ωστόσο, έχει ιδιοπαθή νόσο. Ιδιαίτερα στους νεαρούς άνδρες, η ιδιοπαθής οστεοπόρωση μπορεί να παρουσιαστεί αρκετά δραματικά. Αν και η παθογένειά της παραμένει αβέβαιη, οι γενετικοί παράγοντες φαίνεται να διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην εμφάνιση της ιδιοπαθούς οστεοπόρωσης<sup>557</sup>.

Τέλος φαίνεται ότι και άλλοι παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην ηλικιοεξαρτώμενη μείωση της οστικής μάζας στους άνδρες<sup>558-561</sup>.

### Παράγοντες κινδύνου

Οι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση οστεοπόρωσης ή καταγμάτων του ισχίου στους άνδρες είναι παρόμοιοι με αυτούς των γυναικών<sup>562,564</sup>. Στους παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνονται:

- Ηλικία >70 ετών
- BMI (body mass index, Δείκτης μάζας σώματος) <20-25 Kg/m<sup>2</sup>
- Απώλεια, μεγαλύτερη από το 10% του μέγιστου σωματικού βάρους
- Έλλειψη φυσικής δραστηριότητας
- Λήψη κορτικοστεροειδών ή άλλων φαρμάκων όπως αντιεπιληπτικών
- Προηγούμενο κάταγμα ελάχιστης βίας
- Μειωμένη οστική μάζα
- Υπερβολική λήψη αλκοόλ (περισσότερα από 27 ποτά την εβδομάδα)
- Κάπνισμα
- Έλλειψη τεστοστερόνης

Τα δευτεροπαθή αίτια της οστεοπόρωσης ευθύνονται για την εμφάνιση καταγμάτων στους άνδρες. Σε ποσοστό 50% στους άνδρες έναντι του 35% στις γυναίκες διαπιστώνεται άλλο αίτιο (δευτεροπαθές) οστεοπόρωσης. Στα αίτια δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης περιλαμβάνονται:

### Συνήθη αίτια

- Σύνδρομο Cushing ή χρόνια χρήση κορτικοστεροειδών (>5 mg/H >από 3 μήνες)
- Απαθής ή Β'παθής υπογοναδισμός (τεστοστερόνη ορού <300 ng/dL)
- Ανεπαρκής λήψη ασβεστίου (<600 mg/H)
- Ανεπάρκεια/έλλειψη βιταμίνης D
- Κάπνισμα
- Οικογενές ιστορικό (γενετικοί παράγοντες)

### Λιγότερο συνήθη αίτια

- Χαμηλός Δείκτης Μάζας σώματος <20
- Έλλειψη φυσικής δραστηριότητας ή υπερβολική άσκηση που οδηγεί σε χαμηλό ΔΜΣ
- Αντιεπιληπτικά φάρμακα phenytoin, phenobarbitone, primidone, carbamazepine)
- Θυρεοτοξίκωση
- Α΄ παθής υπερπαραθυρεοειδισμός
- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 και τύπου 2
- Χρόνια ηπατοπάθεια ή νεφροπάθεια
- Σύνδρομο δυσαπορρόφησης, κοιλιοκάκη
- Ιδιοπαθής ασβεστιουρία
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα ή αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα
- Φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου
- Κακοήθειες, π.χ. Ca προστάτου
- Χημειοθεραπεία
- Θεραπεία καταστολής των ανδρογόνων

### Σπάνια αίτια

- Πολλαπλούν μυέλωμα
- Human immunodeficiency virus infection or its treatment with protease inhibitors (tenofovir)
- Μαστοκύτωση
- Ανοσοκατασταλτική θεραπεία (cyclosporin, tacrolimus)
- Ατελής οστεογένεση

Μεταξύ των συχνότερων αιτίων δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης περιλαμβάνονται: ο υπογοναδισμός, η λήψη κορτικοστεροειδών και ο αλκοολισμός. Ο υπογοναδισμός συμβαίνει στο 12,3% των ανδρών, και συμβάλλει σημαντικά στην οστεοπόρωση.

### Διάγνωση

Η οστεοπόρωση στους άνδρες συνήθως διαγιγνώσκεται μετά από ένα οστεοπορωτικό κατάγμα ή λιγότερο συχνά μετά από μέτρηση της οστικής μάζας. Αν και είναι σαφές ότι υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ της οστικής μάζας και του κινδύνου κατάγματος, αυτή η σχέση δεν έχει επιβεβαιωθεί στους άνδρες. Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι το απόλυτο επίπεδο της οστικής μάζας και ο μελλοντικός κίνδυνος κατάγματος πρέπει να είναι ο ίδιος για άνδρες και γυναίκες, ενώ άλλοι υποστηρίζουν ότι υπάρχουν διαφορές μεταξύ των δύο φύλων.

Επί του παρόντος συστήνεται να χρησιμοποιούνται τα διαγνωστικά κριτήρια που προτείνονται από την International Society of Clinical Densitometry (ISCD)<sup>562,563</sup>:

- Η κατάταξη της WHO δεν μπορεί να εφαρμοσθεί απόλυτα στους άνδρες.
- Σε άνδρες, ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών, ο δείκτης T-score, που προκύπτει

από τη μέτρηση της οστικής μάζας με τη μέθοδο DXA, πρέπει να χρησιμοποιείται και η διάγνωση της οστεοπόρωσης γίνεται όταν η τιμή του T-score είναι  $-2,5$  ή λιγότερο (ανδρικές τιμές αναφοράς).

- Σε άνδρες ηλικίας 50 έως 65 ετών, χρησιμοποιείται ο δείκτης T-score και η διάγνωση της οστεοπόρωσης τίθεται όταν η τιμή του T-score είναι  $-2,5$  ή μικρότερη (ανδρικές τιμές αναφοράς) και συνυπάρχει και παράγων κινδύνου για κάταγμα.
- Στους άνδρες, οποιασδήποτε ηλικίας, που έχουν δευτεροπαθή αίτια μειωμένης οστικής μάζας (λήψη κορτικοστεροειδών, υπογοναδισμός, υπερπαραθυρεοειδισμός) η διάγνωση της οστεοπόρωσης γίνεται κλινικά και λαμβάνεται υπόψη, ενισχυτικά, η μειωμένη τιμή της οστικής μάζας. Στους ασθενείς αυτούς ο κίνδυνος κατάγματος είναι διαφορετικός για μια δεδομένη τιμή οστικής μάζας.
- Η διάγνωση της οστεοπόρωσης σε άνδρες ηλικίας μικρότερης των 50 ετών δε μπορεί να γίνει με τα δεδομένα μόνο της μέτρησης της οστικής μάζας.

Ο απόλυτος κίνδυνος κατάγματος στους άνδρες μπορεί να εκτιμηθεί με την εφαρμογή του μοντέλου FRAX™ που προτείνεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO)<sup>564</sup>. Με τη μέθοδο αυτή είναι εφικτός ο προσδιορισμός του 10ετούς κινδύνου κατάγματος στο ισχίο ή για μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα (σπονδυλική στήλη, αντιβράχιο, ισχίο, ώμος).

Το Εθνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης των ΗΠΑ (National Osteoporosis Foundation)<sup>562,563</sup> συστήνει μέτρηση της οστικής μάζας σε άνδρες ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών και σε άνδρες ηλικίας 50 έως 69 ετών που έχουν παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση ή κάταγμα. Η ηλικία των 70 ετών είναι σημαντικός παράγων κινδύνου.

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας (Endocrine Society Clinical Practice Guideline) στους νεότερους άνδρες, ηλικίας 50-69 ετών, θα πρέπει να μετράται η ΟΜ όταν συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου. Το ιστορικό κατάγματος μετά την ηλικία των 50 ετών είναι ιδιαίτερα σημαντική ένδειξη για μέτρηση ΟΜ. Σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας συστήνεται:

1. Μέτρηση της ΟΜ με DXA στη σπονδυλική στήλη ή στο ισχίο σε άνδρες που εμφανίζουν παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση
2. Μέτρηση της ΟΜ στην κερκίδα όταν δε μπορεί να ερμηνευθεί η μέτρηση στη σπονδυλική στήλη ή στο ισχίο όπως συμβαίνει στους άνδρες που έχουν Αίπαθ ή υπερπαραθυρεοειδισμό ή λαμβάνουν θεραπεία ορμονικού αποκλεισμού για καρκίνο του προστάτη.
3. Να λαμβάνεται πλήρες ιστορικό και να διενεργείται κλινική εξέταση. Σημαντική θεωρείται η λήψη στοιχείων από το ιστορικό και συγκεκριμένα η λήψη φαρμάκων, η ύπαρξη χρόνιων νοσημάτων, η λήψη αλκοόλ και το κάπνισμα, πτώσεις και/ή κατάγματα στην ενήλικη ζωή και οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης. Κατά

την κλινική εξέταση θα πρέπει να καταγραφεί το ύψος του ασθενή σε σχέση με προηγούμενο ύψος, η κύφωση, η ισορροπία, η κινητικότητα, η γενική κατάσταση της υγείας και η τυχόν παρουσία δευτεροπαθών αιτιών οστεοπόρωσης, ατροφία των όρχεων, υπερθυρεοειδισμός, και χρόνια αναπνευστική αποφρακτική νόσος<sup>25,562-568</sup>.

4. Συστήνεται μέτρηση των παρακάτω βιοχημικών και αιματολογικών παραμέτρων:
  - Γενική αίματος
  - Ασβέστιο, φωσφόρος και αλκαλική φωσφατάση αίματος
  - Κάθαρση κρεατινίνης
  - Ηπατικά ένζυμα (SGOT, SGPT)
  - Ασβέστιο ούρων 24ώρου
  - 25-υδροξυ-βιταμίνη D (25OHD)
  - Τεστοστερόνη αίματος
5. Εάν υπάρχει ιστορικό ή προκύπτουν ενδείξεις από την κλινική εξέταση για κάποια συγκεκριμένη αιτία μειωμένης ΟΜ συστήνεται περαιτέρω εργαστηριακός έλεγχος. Ανάλογα με τα ευρήματα του ιστορικού ή από την κλινική εξέταση, μπορεί να χρειαστεί μέτρηση της ελεύθερης ή βιοδραστικής τεστοστερόνης (με μέτρηση της SHBG), ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών με μέτρηση των ελεύθερων κ και λ ελαφρών αλύσεων και/ή ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών στα ούρα, αντισώματα έναντι της γλουταμινάσης (για κοιλιοκάκη), εκτίμηση της θυρεοειδικής λειτουργίας και της παραθορμόνης (PTH).
6. Στους άνδρες με οστεοπενία ή οστεοπόρωση που είχαν προηγουμένως αδιάγνωστα σπονδυλικά κατάγματα, συστήνεται εκτίμηση του σπονδυλικού κατάγματος (VFA) με συσκευή DXA (DXA equipment). Εάν δεν είναι δυνατή η VFA, συστήνεται η διενέργεια ακτινογραφίας της σπονδυλικής στήλης.

### Τρόπος ζωής

Η μη φαρμακολογική αντιμετώπιση των ανδρών με οστεοπόρωση, προϋποθέτει επαρκή ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου, βιταμίνης D και άσκηση.

Συγκεκριμένα συστήνεται:

- λήψη 1000-1200 mg ασβεστίου ημερησίως, κατά προτίμηση με τη διατροφή. Το ασβέστιο χορηγείται σαν συμπλήρωμα όταν δεν επαρκή η ημερήσια πρόσληψη<sup>570,571</sup>.
- χορήγηση βιταμίνης D, έτσι ώστε τα επίπεδα της 25OHD στο αίμα να είναι τουλάχιστον 30 ng/ml.
- μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ σε λιγότερο από 3 μονάδες ημερησίως.
- συμμετοχή των ανδρών με οστεοπόρωση σε προγράμματα άσκησης.
- διακοπή του καπνίσματος.

## Θεραπεία

### Επιλογή των ανδρών για θεραπεία

Προτείνεται φαρμακολογική θεραπεία σε όλους τους άνδρες που εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο για κάταγμα:

- άνδρες που εμφάνισαν κάταγμα στο ισχίο ή σπονδυλικό κάταγμα, χωρίς σοβαρό τραυματισμό.
- άνδρες που δεν εμφάνισαν σπονδυλικό κάταγμα ή κάταγμα ισχίου αλλά έχουν T-score  $\geq -2,5$  στη σπονδυλική στήλη, ή στον αυχένα του μηριαίου ή/και στο συνολικό ισχίο.
- άνδρες που έχουν T-score μεταξύ  $-1,0$  και  $-2,5$  στην σπονδυλική στήλη, στον αυχένα του μηριαίου, ή ολικού ισχίου συν ένα 10-ετή κίνδυνο να υποστούν οποιοδήποτε οστεοπορωτικό κάταγμα  $\geq 20\%$  ή 10-ετή κίνδυνο κατάγματος του ισχίου  $\geq 3\%$  σύμφωνα με τη χρήση του μοντέλου FRAX.
- άνδρες που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή σε φαρμακολογικές δόσεις (π.χ. πρεδνιζόνη ή ισοδύναμο  $>7,5$  mg/H), σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ρευματολογικής Εταιρείας του 2017<sup>569</sup>.

### Επιλογή του θεραπευτικού παράγοντα

Η οστεοπόρωση στον άνδρα παραμένει παραμελημένη και υπο-θεραπευόμενη αφού λιγότερο από το 10% των ανδρών με οστεοπορωτικά κατάγματα υποβάλλονται σε θεραπεία. Τα φάρμακα που ενδείκνυνται για την αντιμετώπιση της ιδιοπαθούς οστεοπόρωσης στον άνδρα είναι αντικαταβολικά ή αναβολικά<sup>570</sup>. Στην ομάδα των αντικαταβολικών ανήκουν τα διφωσφονικά και το denosumab ενώ, στα αναβολικά ανήκει η τεριπαρατίδη.

Οι άνδρες που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο κατάγματος πρέπει να αντιμετωπίζονται με φαρμακευτική αγωγή που εγκρίνεται από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA), ή τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA). Επί του παρόντος, εγκεκριμένα φάρμακα για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης στον άνδρα είναι η αλενδρονάτη, η ρισεδρονάτη, το ζολεδρονικό οξύ, και η τεριπαρατίδη. Ενώ το denosumab χορηγείται σε άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού για καρκίνο του προστάτη. Η επιλογή του θεραπευτικού παράγοντα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τα δεδομένα που αφορούν τον κάθε άνδρα π.χ. το ιστορικό κατάγματος, σοβαρότητα της οστεοπόρωσης (T-score), τον κίνδυνο για κάταγμα στο ισχίο, τα δεδομένα από τη μέτρηση της οστικής μάζας, δηλ. εάν η οστική μάζα είναι χαμηλότερη σε περιοχές όπου επικρατεί το φλοιώδες οστό ή το σπογγώδες οστό, η συννοσηρότητα (π.χ. πεπτικό έλκος, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, σύνδρομο δυσαπορρόφησης, κακοήθεια, κ.λπ.), το κόστος, και άλλοι παράγοντες. Στους άνδρες με πρόσφατο κάταγμα του ισχίου, προτείνεται η χορήγηση ζολεδρονικού οξέος. Όταν χορηγείται τεριπαρατίδη, δε συστήνεται η ταυτόχρονη χορήγηση αντιαιμορροφαιτικών φαρμάκων.

Τα ευρήματα από RCTs μελέτες με αλενδρονάτη, ρισεδρονάτη και ζολεδρονικό οξύ κατέδειξαν την αποτελεσματικότητά τους στη μείωση του κινδύνου νέων σπονδυλικών καταγμάτων σε άνδρες με πρωτοπαθή οστεοπόρωση και οστεοπόρωση από υπογοναδισμό. Η απόδειξη για σημαντική επίδραση στα μη σπονδυλικά κατάγματα εξακολουθεί να είναι ανεπαρκής, κυρίως λόγω του μικρού αριθμού ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές δοκιμές.

Τα διφωσφονικά που χορηγήθηκαν είτε από το στόμα είτε ενδοφλέβια ημερησίως ή διαλειπόντως (αλενδρονάτη, ρισεδρονάτη, παμιδρονάτη, ιβανδρονάτη και ζολεδρονικό οξύ), αποδείχθηκε ότι μειώνουν σημαντικά τους δείκτες της οστικής ανακατασκευής και αυξάνουν την BMD σε σύγκριση με την αρχική τιμή και το εικονικό φάρμακο. Αυτά τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στις RCTs μελέτες που διεξήχθησαν σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση<sup>572-574</sup>.

Η θεραπεία με τεριπαρατίδη για την οστεοπόρωση στους άνδρες έχει αξιολογηθεί σε δύο καλοσχεδιασμένες μελέτες RCTs ως μονοθεραπεία ή συνδυασμένη θεραπεία.

Οι μελέτες της τεριπαρατίδης σε άνδρες με πρωτοπαθή ή υπογοναδική οστεοπόρωση αποδεικνύουν ότι η τεριπαρατίδη είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Επίσης η τεριπαρατίδη είναι αποτελεσματική στη μείωση του κινδύνου νέων σπονδυλικών καταγμάτων σε άνδρες που παρουσιάζουν πρωτοπαθή οστεοπόρωση<sup>575,576</sup>.

Η αποτελεσματικότητα του αντι-απορροφητικού denosumab, ενός μονοκλωνικού αντισώματος που δεσμεύει και εξουδετερώνει τη δραστηριότητα του RANKL, έχει σαφώς αποδειχθεί σε μελέτες RCTs που έγιναν σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία καταστολής των ανδρογόνων για μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη<sup>577-579</sup>.

Η αντιμετώπιση της δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης συνίσταται στην αιτιολογική προσέγγιση του προβλήματος.

### **Αντιμετώπιση του υπογοναδικού άνδρα με αυξημένο κίνδυνο να υποστεί κάταγμα**

Για τους άνδρες που εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο κατάγματος και οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με τεστοστερόνη, προτείνεται η προσθήκη ενός παράγοντα με αποδεδειγμένη αντικαταγματική δράση (π.χ. διφωσφονικό ή τεριπαρατίδη).

- Συστήνεται η χορήγηση τεστοστερόνης για τους άνδρες που εμφανίζουν οριακά υψηλό κίνδυνο για κάταγμα και επίπεδα τεστοστερόνης ορού <200 ng/dl (6,9 nmol/λίτρο) σε περισσότερους από έναν προσδιορισμό, αν συνοδεύονται από σημεία ή συμπτώματα της ανεπάρκειας των ανδρογόνων (π.χ. χαμηλή libido, ανεξήγητη χρόνια κόπωση, απώλεια των τριχών του σώματος, εξάψεις, κ.λπ.)



ή υπογοναδισμό (π.χ. λόγω διαταραχής του υποθαλάμου, της υπόφυσης, ή των όρχεων). Αν η θεραπεία με τεστοστερόνη δεν ανακουφίσει τα συμπτώματα που προέρχονται από την ανεπάρκεια των ανδρογόνων, μετά από 3-6 μήνες, θα πρέπει να διακοπεί και να χορηγηθεί άλλη θεραπεία.

- Συστήνεται η χορήγηση τεστοστερόνης για τους άνδρες που εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο για κάταγμα και επίπεδα τεστοστερόνης  $<200$  ng/dl (6,9 nmol/l) και δεν έχουν συγκεκριμένες ενδείξεις για θεραπεία με τεστοστερόνη, αλλά έχουν αντενδείξεις στα εγκεκριμένα για την οστεοπόρωση φάρμακα.

### **Άνδρες με καρκίνο του προστάτη που λαμβάνουν θεραπεία αποκλεισμού των ανδρογόνων (ADT)**

Συστήνεται φαρμακευτική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης στους άνδρες με μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη που λαμβάνουν αγωγή καταστολής των ανδρογόνων και οι οποίοι έχουν υψηλό κίνδυνο κατάγματος.

Κατά την έναρξη της χορήγησης ADT θα πρέπει να γίνεται: αξιολόγηση για ιστορικό ελάχιστων καταγμάτων και παραγόντων κινδύνου για οστεοπόρωση, μέτρηση BMD με DXA και σε άνδρες με οστεοπενία, ακτινογραφίες σπονδυλικής στήλης.

- Ετήσια μέτρηση BMD κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 μηνών ADT.
- Συμβουλές σχετικά με την τακτική σωματική άσκηση, τη διακοπή του καπνίσματος και την κατανάλωση αλκοόλ  $\geq$  από 2 ποτά την ημέρα.
- Συνολική ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου 1200-1500 mg μέσω διατροφής, συμπληρωμάτων ή και των δύο, εκτός εάν υπάρχει ιστορικό νεφρικών λίθων.
- Συμπλήρωση βιταμίνης D όπως είναι απαραίτητο για την επίτευξη ενός επιπέδου στόχου ορού 25-υδροξυβιταμίνης D  $\geq 75$  nmol l-1.
- Έναρξη θεραπείας με διφωσφονικό σε άνδρες με κάταγμα ελάχιστης βίας, βαθμολογία T-score BMD  $\geq -2.5$  ή εάν ο απόλυτος κίνδυνος 10 χρόνων για μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα είναι  $>20\%$

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του denosumab σε άνδρες με χαμηλή BMD (πρωταρχική ή σχετιζόμενη με υπογοναδισμό) έχουν ελεγχθεί στη μελέτη ADAMO. Η θεραπεία με denosumab αύξησε σημαντικά την BMD στο ολικό ισχίο και τον αυχένα του μηριαίου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η αύξηση της BMD στο denosumab ήταν ανεξάρτητη από το αρχικό επίπεδο της τεστοστερόνης, τη BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, τον 10έτη κίνδυνο για μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα, την ηλικία, τη φυλή και προηγούμενα οστεοπορωτικά κατάγματα. Συμπερασματικά, παρόλο που η μελέτη ADAMO δε σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει την αντικαταγματική αποτελεσματικότητα του denosumab, η ομοιότητα της δράσης του φαρμάκου στη BMD και στους δείκτες οστικής ανακατασκευής σε άνδρες και γυναίκες με οστεοπόρωση δείχνει ότι το denosumab μπορεί να είναι αποτελεσματικό στη μείωση του κινδύνου κατάγματος σε άνδρες με πρωτοπαθή



ή δευτεροπαθή οστεοπόρωση, καθώς και σε άνδρες με καρκίνο του προστάτη σε ADT και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες<sup>579,581,582</sup>.

### *Παρακολούθηση της θεραπείας*

Προτείνεται η μέτρηση της ΟΜ στο ισχίο και στη σπονδυλική στήλη να γίνεται κάθε 1-2 χρόνια, με DXA, προκειμένου να εκτιμηθεί η απάντηση στη θεραπεία. Όταν η οστική μάζα φαίνεται να φτάνει σε μια σταθερή τιμή, τότε η συχνότητα της μετρήσεων μπορεί να μειωθεί.

Επίσης προτείνεται η μέτρηση των δεικτών οστικής εναλλαγής στους 3-6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με τη χρήση ενός δείκτη οστικής απορρόφησης [όπως π.χ. C-τελοπεπίδιο κολλαγόνου τύπου I (CTX) στο αίμα ή στα ούρα ή του N-τελοπεπίδιο του κολλαγόνου τύπου I (NTX)] όταν χορηγείται αντιαπορροφητική θεραπεία ή ενός δείκτη οστικής παραγωγής [(όπως το προκολλαγόνο τύπου I N-propeptide (PINP)] όταν χορηγείται οστεοαναβολική θεραπεία.

## Οστεοπόρωση σε νέους ενήλικες: διάγνωση και αντιμετώπιση

### Ορισμός - Διαγνωστικά κριτήρια

Αντίθετα με τη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση στην οποία η διάγνωση γίνεται με τη μέτρηση οστικής πυκνότητας/BMD χρησιμοποιώντας τη μέθοδο απορροφησιμετρίας διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων Χ/DXA, στην προεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με τα διαγνωστικά κριτήρια και ο ορισμός παραμένει ακαθόριστος. Η πραγματική δυσκολία υπάρχει στη διάκριση μεταξύ των υγιών ατόμων με χαμηλή επιφανειακή οστική πυκνότητα/aBMD λόγω χαμηλής κορυφαίας οστικής μάζας που μπορεί να συνοδεύεται με χαμηλό σωματικό βάρος, ιστορικό καθυστερημένης ήβης, γενετικό υπόβαθρο και περιβαλλοντικούς παράγοντες κατά την ανάπτυξη<sup>583-585</sup> (E3, E4), που δεν αντιπροσωπεύει απαραίτητα κάποια παθολογική κατάσταση, και των ατόμων που έχουν οστεοπόρωση με συνοδό οστική ευθραυστότητα. Επίσης, συχνά συμβαίνουν κατάγματα υψηλής ενέργειας σε νέους ενήλικες χωρίς απαραίτητα να χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης. Συνεπώς, δεν συστήνεται η εξέταση με DXA και η διερεύνηση υποκείμενων αιτιών οστεοπόρωσης, εκτός και αν είναι ασυνήθιστες οι περιστάσεις (π.χ. χαμηλής ενέργειας τραύμα), ο αριθμός των καταγμάτων (π.χ. πάνω από 2 κατάγματα) και η εντόπιση του κατάγματος (π.χ. σπονδυλική στήλη ή ισχίο)<sup>586</sup> (E4).

Υπάρχει σχετική ομοφωνία στο γεγονός ότι η διάγνωση της οστεοπόρωσης των νέων ενηλίκων δεν μπορεί να βασιστεί μόνο στη BMD, αλλά θα πρέπει να συνυπάρχουν κατάγματα ευθραυστότητας.

Η Διεθνής Εταιρία Κλινικής Πυκνομετρίας/ISCD προτείνει τη χρήση του Z-score (σύγκριση με υγιή άτομα των ίδιων χαρακτηριστικών και ηλικίας με αυτή του εξεταζόμενου) και η τιμή BMD άνω των -2 σταθερών αποκλίσεων να ταξινομείται ως «φυσιολογική», ενώ η τιμή κάτω των -2 σταθερών αποκλίσεων να ταξινομείται ως «χαμηλότερη από την αναμενόμενη για την ηλικία». Επίσης, προτείνει να μην χρησιμοποιείται το T-score στους νέους ενήλικες για τη διάγνωση της οστεοπενίας ή της οστεοπόρωσης χωρίς κατάγματα ευθραυστότητας ή δευτεροπαθή αιτία οστεοπόρωσης<sup>587</sup> (E4).

Ο Διεθνής Οργανισμός Οστεοπόρωσης/IOF προτείνει τη χρήση του Z-score σε παιδιά, εφήβους και ενήλικες κάτω των 20 ετών, δηλαδή σε σκελετό που δεν έχει φτάσει στην κορυφαία οστική μάζα, και τη χρήση του T-score κάτω των -2.5 σταθερών αποκλίσεων ως διαγνωστικού κριτηρίου οστεοπόρωσης στους νέους ενήλικες για λόγους συνοχής με τον ορισμό της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης του WHO. Ο IOF συνιστά τη χρήση της DXA κυρίως σε νέους ενήλικες με κατάγματα ευθραυστότητας ή δευτεροπαθείς αιτίες οστεοπόρωσης, αλλά δεν αποκλείει να τίθεται η διάγνωση της οστεοπόρωσης μόνο με τη BMD. Τονίζει βέβαια ότι η σχέση

μεταξύ της aBMD και του καταγματικού κινδύνου δεν έχει αποδειχθεί στους νέους ενήλικες και ότι τα εργαλεία υπολογισμού του καταγματικού κινδύνου, όπως το FRAX, δεν είναι έγκυρα σε αυτή την ομάδα ατόμων<sup>586</sup> (E4).

Στις νέες γυναίκες 30-40 ετών βρέθηκε ότι μόνο το 0.5% έχει τιμές T-score  $\leq -2.5$  και το 15%  $-1 \leq T\text{-score} < -2.56$  (E4). Αυτό επιβεβαιώνεται από πολλές μελέτες<sup>589,590</sup> (E3). Αντίθετα, με το μικρό ποσοστό των υγιών ατόμων με χαμηλή BMD, τιμή T-score  $\leq -2.5$  μπορεί να φτάσει και το 15-50% των ατόμων με υποκείμενη πάθηση, όπως κοιλιοκάκη, κυστική ίνωση, σακχαρώδη διαβήτη τύπου I, ρευματοειδή αρθρίτιδα και νευρική ανορεξία<sup>591-594</sup> (E3, E4).

Στην κλινική πράξη γίνεται μέτρηση της BMD μόνο όταν παρουσιαστούν κλινικά σημαντικά κατάγματα ή δευτεροπαθείς αιτίες χαμηλής οστικής πυκνότητας ή καταγμάτων.

### Παθοφυσιολογία

Η κορυφαία οστική μάζα είναι καθοριστικός παράγοντας της οστικής αντοχής καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής και επιτυγχάνεται στο τέλος της δεύτερης έως της αρχές της τρίτης δεκαετίας της ζωής με κάποιες διαφορές ανάλογα με τη θέση<sup>595,596</sup> (E2, E3). Αμέσως μετά την επίτευξη της κορυφαίας οστικής μάζας, η συνεχής οστική ανακατασκευή οδηγεί στην οστική απώλεια φλοιώδους και σπογγώδους οστού ανάλογα με την εντόπιση (φορτίζουσα ή μη φορτίζουσα περιοχή)<sup>597,598</sup> (E2), ενώ επιταχύνεται ακόμα περισσότερο μετά την εμμηνόπαυση στις γυναίκες και στους ηλικιωμένους άνδρες<sup>599</sup> (E4).

Η κληρονομικότητα, δηλαδή οι επιπρόσθετη επίδραση των γονιδίων και των πολυμορφισμών τους, συμμετέχει στο 50-80% της διαφοροποίησης της οστικής μάζας και δομής μεταξύ των ατόμων και συμβάλλει μερικώς στη φαινοτυπική διαφορά του σκελετού που παρατηρείται μεταξύ των φύλων<sup>600,601</sup> (E4). Επίσης, η γονιδιακή έκφραση εξαρτάται από ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες, όπως τα ορμονικά επίπεδα και ειδικά τα γοναδικά στεροειδή (ήβη) και τον άξονα της αυξητικής ορμόνης (GH-IGF-1), τη διατροφή όπως την επαρκή πρόσληψη ασβεστίου, βιταμίνης D και πρωτεϊνών, τη σωματική δραστηριότητα και ειδικά τις ασκήσεις φόρτισης, τον τρόπο ζωής κ.λπ.<sup>599</sup> (E4). Συνεπώς, οποιαδήποτε διαταραχή παρουσιαστεί κατά την ανάπτυξη που επηρεάζει έναν ή περισσότερους από αυτούς τους παράγοντες, θα επιδράσει αρνητικά στον οστικό σχηματισμό και ανακατασκευή και τελικά στην απόκτηση της κορυφαίας οστικής μάζας. Αντίστοιχα, ενδοκρινικές, διατροφικές και άλλες διαταραχές που παρουσιάζονται νωρίς στην ενηλικίωση πιθανόν να οδηγήσουν σε οστική απώλεια από μικρότερη ηλικία.

Ο τρόπος ζωής και η διατροφή παίζουν μεγάλο ρόλο στην οστική μάζα προεμμηνόπαυσιακών γυναικών. Η έλλειψη της βιταμίνης D, το κάπνισμα, η περιορισμένη σωματική δραστηριότητα και τα χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης

έχουν βρεθεί να συσχετίζονται με χαμηλή οστική μάζα<sup>602</sup> (E3). Έχει βρεθεί επίσης συσχέτιση μεταξύ της BMD και της αυτοαναφερόμενης σωματικής δραστηριότητας των τελευταίων 30 ετών<sup>603</sup> (E3).

### **Καταγματικός κίνδυνος - Δευτεροπαθή αίτια**

Όπως είναι λογικό, νέες γυναίκες με χαμηλή BMD έχουν αυξημένο κίνδυνο χαμηλής ενέργειας κατάγματος σε σύγκριση με γυναίκες με φυσιολογική BMD. Μελέτες δείχνουν ότι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με κάταγμα έχουν χαμηλότερη BMD από προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς κάταγμα<sup>604-606</sup> (E2, E3). Ωστόσο, η σχέση μεταξύ της BMD και του καταγματικού κινδύνου σε αυτή την ηλικιακή ομάδα είναι ασαφής. Επίσης φαίνεται ότι τα κατάγματα που συμβαίνουν προεμμηνοπαυσιακά προβλέπουν αυξημένο καταγματικό κίνδυνο μετεμμηνοπαυσιακά<sup>607</sup> (E3). Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με κάταγμα άπω πέρατος κερκίδας βρέθηκε σημαντικά μειωμένη η BMD της αντίπλευρης κερκίδας και της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης σε σύγκριση με άτομα χωρίς κάταγμα. Ωστόσο, η BMD δεν είναι πάντα μειωμένη σε γυναίκες με κατάγματα χαμηλής ενέργειας και ειδικά σε αυτές που υπάρχουν υποκείμενες αιτίες αυξημένης οστικής ευθραυστότητας, όπως η λήψη αυξημένων δόσεων κορτικοστεροειδών<sup>608</sup> (E3).

Πιθανά δευτεροπαθή αίτια χαμηλής οστικής μάζας και αυξημένου καταγματικού κινδύνου θα πρέπει πάντα να εξετάζονται και να διερευνώνται σωστά. Αυτό ισχύει και για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά ακόμη περισσότερο για τις προεμμηνοπαυσιακές, καθώς η χαμηλή οστική μάζα και τα κατάγματα παρατηρούνται σπάνια. Τα πιο συχνά δευτεροπαθή αίτια οστεοπόρωσης αναγράφονται στον **Πίνακα 16**<sup>609</sup> (E4).

Σε κάποιες σειρές αναφέρεται ότι δευτεροπαθείς αιτίες έχουν απομονωθεί στο 44-90% των νέων γυναικών και ανδρών με οστεοπόρωση ή κατάγματα ανάλογα με το πόσο λεπτομερής έλεγχος έχει γίνει στην κάθε μελέτη<sup>610-612</sup> (E3). Είναι σημαντικό να αναγνωριστούν οι δευτεροπαθείς αιτίες χαμηλής οστικής μάζας και αυξημένου καταγματικού κινδύνου όταν υπάρχουν, καθώς κάποιες από αυτές μπορούν να διορθωθούν ή να θεραπευτούν, ενώ κάποια φάρμακα μπορούν να αλλαχθούν σε κάποια άλλα που δεν επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό.

Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δεν παρουσιάζουν δευτεροπαθή αίτια μειωμένης οστικής μάζας ή καταγμάτων, η διάγνωση κατευθύνεται προς τη γενετική ή την ιδιοπαθή οστεοπόρωση<sup>613,614</sup> (E3).

**Πίνακας 16.** Οι συχνότερες αιτίες δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης ενηλίκων.

Ενδοκρινικές διαταραχές	Αμηνόρροια και διατροφικές διαταραχές
	Σύνδρομο Cushing's
	Υπερθυρεοειδισμός
	Υπερπαραθυρεοειδισμός
	Υπογοναδισμός
	Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I
	Έλλειψη βιταμίνης D, ασβεστίου ή πτωχή διατροφή
	Υπερασβεστιουρία
Γαστρεντερικές διαταραχές	Κοιλιοκάκη
	Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
	Σύνδρομο δυσαπορρόφησης
	Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια
Παθήσεις μυελού των οστών	Αμυλοείδωση
	Λευχαιμία
	Λέμφωμα
	Πολλαπλούν μυέλωμα
	Αιμοχρωμάτωση
	Μεσογειακή αναιμία
	Δρεπανοκυτταρική αναιμία
Διαταραχές συνδετικού ιστού	Ατελής οστεογένεση
	Σύνδρομο Marfan's
	Σύνδρομο Ehlers-Danlos
	Υποφωσφατασία
Μεταμόσχευση οργάνου	Καρδιάς, Ήπατος, Νεφρού, Πνεύμονα
Φλεγμονώδης παθήσεις	Ρευματοειδής αρθρίτιδα
	Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα
	Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
Φάρμακα	Κορτικοστεροειδή
	Ανοσοκατασταλτικά
	Αντιεπιληπτικά
	Ηπαρίνη
	Αγωνιστές του GnRH
	Χημειοθεραπεία
	Θειαζολιδινεδιόνες
	Λίθιο
	Τριάδα της αθλήτριας
Τρόπος ζωής	Κάπνισμα
	Κατάχρηση αλκοόλ

## Διάγνωση

Όπως αναφέρεται και παραπάνω, διερεύνησης με DXA χρήζουν οι νέοι ενήλικες που πάσχουν από χρόνια πάθηση (Πίνακας 16) ή/και παρουσιάζουν χαμηλής ενέργειας κάταγμα ειδικά αν εντοπίζεται στη σπονδυλική στήλη ή/και αν παρουσιαστούν πολλαπλά κατάγματα (περισσότερα από 2). Όταν το T-score  $\leq -2.5$  ή/και παρουσιάζονται κατάγματα ευθραυστότητας χωρίς να υπάρχει γνωστή δευτεροπαθής αιτία, τότε θα πρέπει να γίνει διερεύνηση για υποκείμενες παθήσεις (Πίνακας 17)<sup>586</sup> ή/και λήψης φαρμάκων που μπορεί να σχετίζονται με οστεοπόρωση (Πίνακας 16).

**Πίνακας 17.** Αρχικός έλεγχος οστεοπόρωσης νέων ενηλίκων για τον αποκλεισμό δευτεροπαθούς αιτίας.

Διαταραχές οστικού μεταβολισμού	Ασβέστιο ορού (διορθωμένο ως προς την αλβουμίνη)
	Φωσφόρος ορού
	Κρεατινίνη ορού
	25 (OH) βιταμίνη D ορού
	Παραθορμόνη ορού
	Αλκαλική φωσφατάση ορού
	Δείκτες οστικού μεταβολισμού (όπως η CTX και P1NP ορού)
Φλεγμονώδης και αιματολογικές διαταραχές	Γενική αίματος
	TKE ή CRP
Ηπατικές διαταραχές	SGOT, SGPT, γGT
Σακχαρώδης διαβήτης	Γλυκόζη νηστείας
	Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη
Διαταραχές θυρεοειδούς	TSH
Υπογοναδισμός (άνδρες)	Ολική τεστοστερόνη ορού
Σύνδρομο δυσαπορρόφησης	Ασβέστιο ούρων 24ώρου
	Αντισώματα έναντι του ενδομυϊου (EMA)
	Αντισώματα έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης (tTG)

Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι η χαμηλή aBMD, με φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης D, χωρίς συνοδά κατάγματα ευθραυστότητας, δεν αντιπροσωπεύει απαραίτητα παθολογική κατάσταση, ειδικά σε άτομα με **μικρό σωματικό μέγεθος**. Σε μελέτη με εξ ιδιοσυγκρασίας λιγνές γυναίκες, χωρίς διαταραχές έμμηνου ρύσεως, καρδιακής ή θυρεοειδικής λειτουργίας, βρέθηκε ότι η aBMD του άπω πέρατος της κερκίδας, τόσο στο σπογγώδες όσο και στο φλοιώδες οστό, ήταν εξίσου χαμηλή με αυτή των ασθενών που έπασχαν από νευρική ανορεξία και η οστική αντοχή που υπολογίστηκε ήταν χαμηλότερη από των φυσιολογικών ατόμων<sup>615</sup> (E3). Συνεπώς, η χαμηλή aBMD σε ιδιαίτερα λιγνό (BMI <18.5 kg/cm<sup>2</sup>) αλλά φυσιολογικό άτομο μπορεί να υποδηλώνει αυξημένο καταγματικό κίνδυνο, ωστόσο δεν

υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν τη θεραπευτική παρέμβαση σε αυτές της περιπτώσεις. Αντίστοιχα, και οι περιπτώσεις με **καθυστερημένη ήβη** έχουν συσχετιστεί με μειωμένη κορυφαία οστική μάζα, ογκομετρική οστική πυκνότητα/ vBMD και πάχος κερκίδας, για τις οποίες και πάλι δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη θεραπευτική παρέμβαση<sup>616</sup> (E3).

Η διερεύνηση θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα λεπτομερές ιστορικό, τόσο ατομικό όσο και οικογενειακό, και ιδιαίτερα καταγμάτων, μεταβολικών νοσημάτων των οστών, διαταραχών ασβεστίου, ενδοκρινικών, μεταβολικών και φλεγμονωδών διαταραχών, νεφρολιθίας, ηλικίας εμμηναρχής, ιστορικού ολιγομηνόρροιας ή αμηνόρροια και άλλων ενδείξεων πιθανής ανεπάρκειας οιστρογόνων, δυσανεξίας σε τροφές, κοιλιακού άλγους και εντερικής κινητικότητας, κνίδωσης, τοκετών και διάρκειας θηλασμού, διαίτας, άσκησης, σωματικού βάρους, λήψης φαρμάκων και συμπληρωμάτων. Η κλινική εξέταση πρέπει να περιλαμβάνει υπολογισμό του BMI, έλεγχο κοιλιακής ευαισθησίας, σημείων κνίδωσης, υπερτρίκωσης ή υποτρίκωσης (υπογοναδισμός) και παρουσίας κύφωσης, διαταραχών των άκρων, φλεγμονής αρθρώσεων, υπερελαστικότητας αρθρώσεων, μπλε σκληρών και πτωχής οδοντοφυΐας.

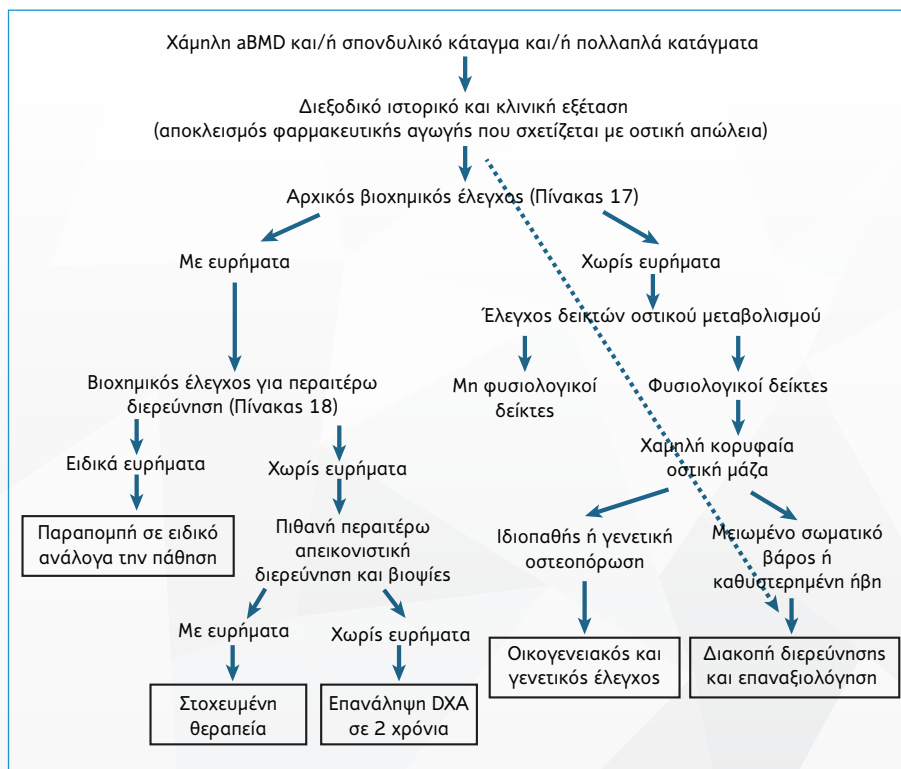
Οι βιοχημικές εξετάσεις θα πρέπει να στοχεύουν στη διάγνωση των συχνότερων υποκείμενων παθήσεων, διαταραχών του οστίτη ιστού και της επιμετάλλωσης, περιλαμβάνοντας έλλειψη βιταμίνης D και πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, θυρεοειδικής δυσλειτουργίας, σακχαρώδους διαβήτη, νεφρικής ανεπάρκειας και ηπατικής δυσλειτουργίας, συστηματικής φλεγμονώδους νόσου και υπογοναδισμού. Είναι σημαντικό να αποκλειστεί η έλλειψη βιταμίνης D (25(OH) vit.D < 10 ng/ mg ή 25 nmol/L), καθώς μπορεί να επηρεάσει την οστική επιμετάλλωση και να παρουσιαστεί ως χαμηλή aBMD, χωρίς όμως να υπάρχει οστεοπόρωση. Δηλαδή οι βιοχημικές εξετάσεις θα πρέπει να στοχεύουν τις δευτεροπαθείς αιτίες που αναγράφονται στον **Πίνακα 16**. Αν παρουσιαστούν θετικά ευρήματα από τις αρχικές εξετάσεις (**Πίνακας 17**), θα πρέπει να γίνει μια δεύτερη σειρά ειδικών εξετάσεων (**Πίνακας 18**)<sup>586</sup> (E4). Αν πιθανολογείται σπονδυλικό κάταγμα η απεικόνιση πρέπει να περιλαμβάνει μια απλή πλάγια ακτινογραφία (ΘΜΣΣ+ΟΜΣΣ) ή εξέταση μορφομετρίας/VFA (Vertebral Fracture Assessment)<sup>617</sup> (E3). Σε νέους ενήλικες, με υποτροπιάζοντα κατάγματα χωρίς να έχει ταυτοποιηθεί η δευτεροπαθής αιτία, έχει θέση η οστική βιοψία που μπορεί να αποκαλύψει ατελή οστεογένεση ή άλλες σπανιότερες αιτίες<sup>618,619</sup> (E3, E4).

Ο αλγόριθμος διερεύνησης που προτείνεται από τον IOF παρουσιάζεται στον **Πίνακα 19**<sup>586</sup> (E4).

**Πίνακας 18.** Βιοχημικός έλεγχος για περαιτέρω διερεύνηση δευτεροπαθούς αιτίας οστεοπόρωσης.

<b>Διαταραχές TSH</b>	Ελεύθερη T4 ορού
<b>Διαταραχές γλυκόζης, Σύνδρομο Cushing's</b>	Ελεύθερη κορτιζόλη ούρων 24ώρου
<b>Διαταραχές τεστοστερόνης (άνδρες)</b>	LH/SHBG
<b>Αμηνόρροια, υπογοναδισμός (γυναίκες)</b>	FSH/Οιστραδιόλη
<b>Διαταραχή νεφρικής λειτουργίας</b>	1,25(OH)2 βιταμίνη D3
<b>Αιμοχρωμάτωση</b>	Φερριτίνη
<b>Υποφωσφατασία</b>	ALP (ολική και οστικό κλάσμα)
<b>Μαστοκύττωση</b>	Φωσφοαιθανολαμίνη ούρων
<b>Νόσος Gaucher's</b>	Τρυπτάση, IgE
	Γλυκοκερεβροσιδάση

**Πίνακας 19.** Προτεινόμενος αλγόριθμος διερεύνησης οστεοπόρωσης νέων ενηλίκων σύμφωνα με τον IOF.





Η **κοιλιοκάκη** έχει επίπτωση 1% και μπορεί να παραμένει αδιάγνωστη, καθώς οι περισσότεροι ενήλικες μεταβάλλουν τη διατροφή τους ώστε να αποφύγουν συμπτώματα δυσανεξίας σε τροφές και θα πρέπει να την υποψιαζόμαστε ιδιαίτερα σε περιπτώσεις χαμηλής βιταμίνης D. Αυξημένος τίτλος αντισωμάτων έναντι του ενδομυϊού/EMA και της ιστικής τρανσγλουταμινάσης/tTG έχουν άριστη θετική προγνωστική αξία για την κοιλιοκάκη<sup>620</sup>. Η διάγνωση των **φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου** (νόσος του Crohn και ελκώδης κολίτιδα) συχνά καθυστερεί έως και 2 χρόνια από την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων. Συνεπώς, οι ασθενείς με χαμηλή οστική μάζα ή ευθραυστότητα και κοιλιακά συμπτώματα με αρνητικό έλεγχο κοιλιοκάκης, θα πρέπει να παραπέμπονται σε γαστρεντερολόγο<sup>586</sup> (E4).

Παρά το γεγονός ότι η **συστηματική μαστοκύττωση** είναι σπάνια πάθηση (0.3/10.000), σε ποσοστό τουλάχιστον 0.4-1% διαγιγνώσκεται από οστικές βιοψίες για τη διάγνωση της προεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης<sup>618</sup> (E3) και σε περίπου 30% των περιπτώσεων η σκελετική εκδήλωση είναι μεμονωμένη<sup>621,622</sup> (E3, E4). Η αυξημένη τιμή τρυπτάσης του ορού (>20 ng/mL) έχει υψηλή θετική προγνωστική αξία<sup>622</sup> (E4).

Η αυξημένη οστική αλκαλική φωσφατάση/bALP μπορεί να υποδηλώνει οστεομαλακία (ταυτόχρονα με χαμηλή τιμή 25(OH) vitD), νόσο του Paget ή οστική νεοπλασία, ενώ χαμηλή τιμή bALP μπορεί να υποδηλώνει υποφωσφατασία. Η μέτρηση δεικτών του οστικού μεταβολισμού στη διάγνωση της οστεοπόρωσης στους νέους ενήλικες παραμένει υπό αμφισβήτηση, ενώ χρησιμοποιείται στην πράξη (**Πίνακας 19**)<sup>180</sup> (E4).

Ένα διεξοδικό οικογενειακό ιστορικό οστικής ευθραυστότητας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη διερεύνηση της οστεοπόρωσης σε νέους ενήλικες, ειδικά σε αυτούς με ιδιαίτερα χαμηλή οστική μάζα και/ή πολλαπλά κατάγματα. Ελλείψει δευτερευόντων αιτιών, κάποια **γονιδιακή μετάλλαξη** θα μπορούσε να είναι υπεύθυνη για οστική ευθραυστότητα. Πάνω από 300 μεταλλάξεις ενός και μόνο γονιδίου με σκελετική εκδήλωση έχουν απομονωθεί<sup>623</sup> (E4), περιλαμβάνοντας αρκετές που σχετίζονται με οστική ευθραυστότητα, όπως διαταραχές του συνδετικού ιστού (ατελής οστεογένεση, σύνδρομο Marfan κ.ά.), της αποθήκευσης λυσοσωμάτων (νόσος Gaucher's κ.ά.) και των ενδοκρινών αδένων (υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός κ.ά.)<sup>624,625</sup> (E3). Ωστόσο, οι σκελετικές εκδηλώσεις δεν είναι ούτε οι πρώτες που εμφανίζονται ούτε οι πιο σημαντικές σε πολλές από αυτές τις παθήσεις, με εξαίρεση την ατελή οστεογένεση (μετάλλαξη Col 1a1, Col 1a2, LEPRE1, CRTAP, PPIB γονιδίου), την υποφωσφατασία (μετάλλαξη ALPL γονιδίου) και το σύνδρομο οστεοπόρωσης-ψευδογλοίωμα (μετάλλαξη LRP5 γονιδίου) που όμως συνοδεύεται με τύφλωση. Τονίζεται ότι σε νέο άτομο με πολλαπλά κατάγματα χαμηλής ενέργειας χωρίς την ανεύρεση δευτεροπαθούς αιτίας, οι ήπιες μορφές της ατελούς οστεογένεσης θα πρέπει να αποκλειστούν<sup>626</sup> (E4).

Η **ιδιοπαθής οστεοπόρωση** είναι μία ιδιαίτερη κατάσταση που παρουσιάζεται κυρίως στους νέους άνδρες, οι οποίοι χαρακτηρίζονται από χαμηλό σωματικό βάρος και aBMD ιδίως στη σπονδυλική στήλη. Τα μακρά οστά τους χαρακτηρίζονται από λεπτούς φλοιούς και έχουν μεγαλύτερες ενδοοστικές κοιλότητες. Στην ιδιοπαθή οστεοπόρωση, συχνά είναι τα σπονδυλικά κατάγματα και έχουν συσχετιστεί με αυξημένη πορωτικότητα σπογγώδους οστού σε οστικές βιοψίες λαγονίου<sup>627</sup> (E3). Σε αυτούς τους άνδρες, δεν υπάρχουν δεδομένα για αυξημένη οστική απώλεια ή αυξημένο οστικό μεταβολισμό, υπάρχουν όμως στοιχεία για ελαττωματικό οστικό σχηματισμό<sup>628</sup> (E3).

Η ιδιοπαθής οστεοπόρωση μπορεί να παρουσιαστεί και σε γυναίκες, αλλά η παθοφυσιολογία της είναι λιγότερο κατανοητή. Σε μία μελέτη με συμμετοχή 45 προεμμηνόπαυσιακών γυναικών με κατάγματα ευθραστότητας, 19 με χαμηλή aBMD και 40 ελέγχου, παρατηρήθηκε ότι η γυναίκες με ιδιοπαθή οστεοπόρωση είχαν σημαντικά λεπτότερο φλοιώδες οστού και λεπτότερες οστεοδοκίδες με ελαττωματικό οστικό σχηματισμό. Ωστόσο, οι δείκτες της οστικής ανακατασκευής βρέθηκαν να είναι ετερογενείς σε αυτές τις γυναίκες<sup>629-631</sup> (E2, E3). Σε άλλη μελέτη βρέθηκε ότι αυτές οι γυναίκες είχαν χαμηλότερα επίπεδα ελεύθερης οιστραδιόλης και υψηλότερα επίπεδα οστικής ανακατασκευής σε σύγκριση με τις φυσιολογικές γυναίκες<sup>632</sup> (E3). Πρέπει να τονιστεί ότι υπερασβεστιουρία μπορεί να παρατηρείται όχι μόνο σε κάποιους άνδρες αλλά και σε προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες με ιδιοπαθή οστεοπόρωση<sup>633</sup> (E3).

Ιδιαίτερη κατάσταση του μεταβολισμού του ασβεστίου και γενικότερα του οστικού μεταβολισμού αποτελεί η κύηση και η γαλουχία. Στην κύηση έχει παρατηρηθεί αύξηση της οστικής εναλλαγής<sup>634</sup> (E4) και μικρή μείωση της aBMD κυρίως στη σπονδυλική στήλη, ενώ στα μακρά οστά η μείωση της aBMD φαίνεται ότι αντிரροπίζεται από την αυξημένη ενδοοστική και περιοστική εναπόθεση<sup>635</sup> (E4). Η εντερική απορρόφηση ασβεστίου της μητέρας αυξάνεται κατά τη διάρκεια της κύησης, ενώ επιστρέφει σε φυσιολογικές τιμές κατά τη γαλουχία, πιέζοντας ακόμα περισσότερο το μητρικό σκελετό για να αντισταθμίσει την ανάγκη σε ασβέστιο του θηλασμού<sup>636</sup> (E3). Για τις ανάγκες του θηλασμού, αυξάνεται η οστική απορρόφηση και μειώνεται η νεφρική απέκκριση ασβεστίου, ως απάντηση στην αύξηση της PTHrP και των μειωμένων επιπέδων οιστρογόνων από την αυξημένη προλακτίνη<sup>634</sup>. Φυσιολογικά, η μείωση της οστικής μάζας που επέρχεται κυρίως στο σπογγώδες οστού κατά την κύηση και γαλουχία, ανακτάται μετά από 6 με 12 μήνες από τον απογαλακτισμό<sup>637</sup> (E2).

Η **οστεοπόρωση κύησης και γαλουχίας** είναι μία σπάνια πάθηση που συνήθως παρουσιάζεται κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης ή νωρίς κατά τη γαλουχία, συχνότερα στον πρώτο τοκετό με πολλαπλά σπονδυλικά κατάγματα που έχουν ως συνέπεια έντονη και παρατεταμένη ραχιαλγία ή οσφυαλγία, απώλεια ύψους και κύφωση. Η πάθηση αυτή συχνά διαφεύγει της διάγνωσης. Η προϋπάρχουσα χαμηλή aBMD και ο αυξημένος οστικός μεταβολισμός κατά την κύηση και γαλουχία μπορεί να παίζουν κάποιο ρόλο<sup>638</sup> (E3).

### Αντιμετώπιση

Τα γενικά μέτρα που πρέπει να ενθαρρύνονται οι ασθενείς να υιοθετήσουν είναι η αυξημένη σωματική δραστηριότητα, κατά προτίμηση άσκηση με μεταφορά σωματικού βάρους<sup>385,639</sup> (E1, E2), σωστή διατροφή με επαρκή πρόσληψη πρωτεϊνών, ασβεστίου και βιταμίνης D, και αποφυγή καπνίσματος και υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ. Σε 16 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με κατάγματα ευθραστότητας και Z-score μικρότερο του -2 χωρίς δευτεροπαθείς αιτίες οστεοπόρωσης χορηγήθηκε ασβέστιο και βιταμίνη D, με στόχο την καθημερινή πρόσληψη 1500mg ασβεστίου και 400-800IU βιταμίνης D. Παράλληλα οι ασθενείς ενθαρρύνθηκαν να αυξήσουν τη σωματική τους δραστηριότητα. Η BMD αυξήθηκε από 1.9% έως 5.6% στη σπονδυλική στήλη μετά από 2 χρόνια και στο ισχίο αντίστοιχα μετά από 3 χρόνια<sup>640</sup> (E2). Μετα-ανάλυση για την επίδραση της σωματικής δραστηριότητας στην οστική μάζα σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έδειξε ότι τα προγράμματα άσκησης που συνδυάζουν ασκήσεις υψηλής ενέργειας και υψηλής αντοχής φαίνεται ότι είναι τα πιο αποτελεσματικά στην βελτίωση της BMD σπονδυλικής στήλης και του ισχίου, παρά το ότι υπάρχει κάποια ανομοιογένεια στα αποτελέσματα των μελετών<sup>641</sup> (E1).

Όταν έχει αποκλειστεί η ανεπάρκεια βιταμίνης D ή έχει διορθωθεί, η θεραπεία της οστεοπόρωσης τους νέους ενήλικες πρέπει να στοχεύει στην αντιμετώπιση της υποκείμενης πάθησης. Σπάνια τα υποκείμενα αίτια οστεοπόρωσης παρουσιάζονται μεμονωμένα και οι παρεμβάσεις θα πρέπει να είναι πολυπαραγοντικές με κύρια τη βελτιστοποίηση των γενικών μέτρων που αναφέρθηκαν παραπάνω.

Σε γυναίκες με **ανεπάρκεια οιστρογόνων** και oligομηνόρροια, η ορμονική υποκατάσταση θα πρέπει να ληφθεί υπόψη. Αν η οιστρογονική ανεπάρκεια προκαλείται από τη **νευρική ανορεξία**, η επαναπρόσληψη βάρους είναι η πιο αποτελεσματική θεραπεία. Η χορήγηση ορμονικής υποκατάστασης σε ασθενείς με νευρική ανορεξία έχει δείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα<sup>642</sup> (E1).

Η φαρμακευτική υποστήριξη σε νέους ενήλικες υπό **μακροχρόνια αγωγή με κορτικοστεροειδή** περιγράφεται στο κεφάλαιο 6. Μία άλλη αιτία οστικής απώλειας και καταγμάτων είναι οι **διάφοροι τύποι κακοήθειας και η αγωγή τους**, όπως είναι οι αγωνιστές εκλυτικής ορμόνης γοναδοτροπινών/GnRH, οι αναστολείς αρωματάσης και η αγωγή με επιλεκτικούς τροποποιητές οιστρογονικών υποδοχέων/SERMs<sup>643</sup> (E4). Αν χρειαστεί θεραπεία λόγω κατάγματος, ιδιαίτερα χαμηλής οστικής πυκνότητας ή οστικής απώλειας κατά τη διάρκεια θεραπείας, τα διφωσφονικά είναι η θεραπεία εκλογής<sup>644</sup> (E4). Το ζολεδρονικό οξύ έχει μελετηθεί περισσότερο σε αυτές τις περιπτώσεις και δεν έχει δείξει μόνο προφυλακτική δράση στην οστική απώλεια αλλά και σημαντική αύξηση της BMD<sup>645,646</sup> (E1). Η από του στόματος κλοδρονάτη έδειξε να προλαμβάνει την οστική απώλεια<sup>647</sup> (E2), ενώ η ριζεδρονάτη δεν κατάφερε να δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα<sup>648</sup> (E1). Ανεπαρκή είναι τα δεδομένα με τη χορήγηση δενοσουμάμπης σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μη-μεταστατικό καρκίνο μαστού υπό αγωγή με αναστολείς αρωματάσης, όπου έχουν δείξει αύξηση της BMD τόσο στο ισχίο όσο και στη σπονδυλική στήλη<sup>649, 650</sup> (E2, E4).

Η αντιοστεοπορωτική θεραπεία ενδείκνυται σε σπάνιες περιπτώσεις οστεοπόρωσης σε νέους ενήλικες αφού παρά το γεγονός ότι με αυτή τη θεραπεία είναι πιθανή η βελτίωση της BMD, δεν υπάρχουν δεδομένα για τη συνοδή βραχυπρόθεσμη ή μακροπρόθεσμη μείωση του καταγματικού κινδύνου σε αυτή την ομάδα ασθενών<sup>651</sup> (E1). Σε νέους ενήλικες: α) με χαμηλή aBMD και δευτεροπαθή αιτία, β) πολύ χαμηλή aBMD με ή χωρίς δευτεροπαθή αιτία και γ) με κατάγματα χαμηλής ενέργειας ανεξάρτητα της τιμής της BMD, πρέπει να γίνει διερεύνηση της υποκείμενης αιτίας και διόρθωσή της. Αν αυτό δεν είναι εφικτό, τότε μπορεί να χορηγηθεί αντιοστεοκλαστική θεραπεία όπως οιστρογόνα, καλσιτονίνη, διφωσφονικά και καλσιτριόλη ή αναβολική θεραπεία όπως η τεριπαρατίδη. Η χορήγηση των SERMs δεν ενδείκνυται σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, καθώς εμποδίζουν τη δράση των οιστρογόνων στα οστά και οδηγούν σε αύξηση της οστικής απώλειας.

Πριν την έναρξη θεραπείας με διφωσφονικά σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μελλοντικής εγκυμοσύνης. Μελέτες σε ζώα εργαστηρίου έδειξαν ότι:

- τα διφωσφονικά περνούν τον πλακούντα και δεσμεύονται στα οστά του εμβρύου,
- προκαλούν παράταση του τοκετού και αυξημένη μητρική θνητότητα κατά τη διάρκειά του,
- αύξηση των αυτόματων αποβολών και της θνησιμότητας του νεογνού,
- διαταραχές της σκελετικής ανάπτυξη και οδοντοφυΐας του εμβρύου,
- μικρό σωματικό βάρος γέννησης,
- υπασβεστιαμία στη μητέρα<sup>652</sup> (E4).

Ωστόσο, σε αυτές τις μελέτες τα διφωσφονικά δεν φάνηκε να προκαλούν τερατογένεση. Επίσης, δεν υπάρχουν δεδομένα για σοβαρή βλαπτική δράση των διφωσφονικών στην κύηση και το έμβρυο (3.8% παροδική υπασβεστιαμία νεογνού). Στον άνθρωπο, δεν παρουσιάστηκαν διαταραχές σκελετικής ανάπτυξης ή οδοντοφυΐας σε έμβρυα γυναικών που έλαβαν διφωσφονικά κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης<sup>653</sup> (E2). Σε περίπτωση χορήγησης πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα του νεογνού, τουλάχιστον κατά τις πρώτες 2 εβδομάδες της ζωής του<sup>652</sup> (E4).

Σε περίπτωση σχεδιασμού εγκυμοσύνης μέσα στον επόμενο χρόνο, θα πρέπει να αποφεύγεται έναρξη θεραπείας με διφωσφονικά. Αν δεν έχει προγραμματιστεί εγκυμοσύνη μέσα στον επόμενο χρόνο, τότε μπορεί να ξεκινήσει θεραπεία με διφωσφονικά, ενώ η ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί για διακοπή θεραπείας 6 μήνες πριν την προσπάθεια εγκυμοσύνης ή διακοπή θεραπείας άμεσα σε περίπτωση μη προγραμματισμένης εγκυμοσύνης. Ελλείψει δεδομένων εγκυμοσύνης υπό τεριπαρατίδη και πιθανής τερατογένεσης, συστήνεται η διακοπή της τεριπαρατίδης πριν την εγκυμοσύνη<sup>586,609</sup> (E4).

Η τεριπαρατίδη μελετήθηκε σε 21 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με κατάγματα ευθραυστότητας και διάγνωση **ιδιοπαθούς οστεοπόρωσης**. Η BMD αυξήθηκε

σημαντικά, τόσο στη σπονδυλική στήλη κατά 10.8%, όσο και στο ισχίο κατά 6.2%. Ωστόσο, το αποτέλεσμα φαίνεται ότι εξαρτάται από τον αρχικό οστικό σχηματισμό, καθώς 4 γυναίκες δεν παρουσίασαν αύξηση της BMD και βρέθηκε ότι είχαν αρχικά χαμηλό οστικό σχηματισμό, αυξημένα επίπεδα IGF-1 ενώ ο δείκτης οστικού σχηματισμού, P1NP, έδειξε καθυστερημένη αύξηση<sup>654</sup> (E2). Μετά τη διακοπή της θεραπείας, 15 ασθενείς παρακολουθήθηκαν για 2 χρόνια και βρέθηκε να έχουν σημαντική μείωση της BMD της σπονδυλικής στήλης κατά 4.8% και όχι στατιστικά σημαντική μείωση της BMD του ισχίου 1.1%. Ωστόσο, φάνηκε ότι η ασθενείς με μείωση της BMD πάνω από 3% ήταν σημαντικά μεγαλύτερες (46 αντί 38 ετών). Γ' αυτό οι συγγραφείς καταλήγουν ότι στις προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς άνω των 40 ετών θα ήταν σκόπιμη η χορήγηση αντιοστεοκλαστικής θεραπείας για την πρόληψη της οστικής απώλειας μετά την τεριπαράτιδη<sup>655</sup> (E2).

Η παρακολούθηση των νέων ενηλίκων με οστεοπόρωση θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι να σταθεροποιηθεί η τιμή της BMD με DXA κάθε 18-36 μήνες. Όταν η BMD σταθεροποιηθεί, καμία άλλη παρέμβαση δεν απαιτείται και δεν υπάρχει ανάγκη για περαιτέρω αξιολόγηση εκτός και αν παρουσιαστεί κάποιος νέος παράγοντας κινδύνου.

### Συστάσεις

- Διερεύνησης με DXA χρήζουν οι νέοι ενήλικες που πάσχουν από χρόνια πάθηση που επηρεάζει αρνητικά τον οστικό μεταβολισμό, ή όταν παρουσιάζουν χαμηλής ενέργειας κατάγμα ειδικά αν εντοπίζεται στη σπονδυλική στήλη ή το ισχίο, ή/και αν παρουσιαστούν πολλαπλά κατάγματα (περισσότερα από 2) (Βαθμός Γ).
- Είναι σημαντικό να αναγνωριστούν οι δευτεροπαθείς αιτίες χαμηλής οστικής μάζας και αυξημένου καταγματικού κινδύνου όταν υπάρχουν, καθώς κάποιες από αυτές μπορούν να διορθωθούν ή να θεραπευτούν και να οδηγήσουν σε αντίστοιχη βελτίωση της BMD και μείωση του καταγματικού κινδύνου (Βαθμός Β).
- Τα γενικά μέτρα που πρέπει να ενθαρρύνονται να υιοθετήσουν οι νέοι ενήλικες με οστεοπόρωση είναι η αυξημένη σωματική δραστηριότητα, η σωστή διατροφή με επαρκή πρόσληψη πρωτεϊνών, ασβεστίου και βιταμίνης D, και η αποφυγή καπνίσματος και υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ (Βαθμός Α).
- Σπάνια τα υποκείμενα αίτια οστεοπόρωσης παρουσιάζονται μεμονωμένα και οι παρεμβάσεις θα πρέπει να είναι πολυπαραγοντικές με κύρια τη βελτιστοποίηση των γενικών μέτρων που αναφέρθηκαν παραπάνω (Βαθμός Α).

- Η αντιοστεοπορωτική θεραπεία δεν είναι δικαιολογημένη σε νέους ενήλικες με μεμονωμένα χαμηλή τιμή aBMD (Βαθμός Α).
- Ο χορήγηση των SERMs δεν ενδείκνυται σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, καθώς εμποδίζουν τη δράση των οιστρογόνων στα οστά και οδηγούν σε αύξηση της οστικής απώλειας (Βαθμός Α).
- Η παρακολούθηση των νέων ενηλίκων με οστεοπόρωση θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι να σταθεροποιηθεί η τιμή της BMD με DXA κάθε 18-36 μήνες. Όταν η BMD σταθεροποιηθεί, καμία άλλη παρέμβαση δεν απαιτείται και δεν υπάρχει ανάγκη για περαιτέρω αξιολόγηση εκτός και αν παρουσιαστεί κάποιος νέος παράγοντας κινδύνου (Βαθμός Γ).



## Βιβλιογραφία

1. Melton LJ III, Atkinson EJ, O' Fallon WM, et al. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 1993; 8:1227-1234.
2. Lauritzen JB, Schwarz P, Lund B, et al. Changing incidence and residual life-time risk of common osteoporosis related-fractures. *Osteopor Int* 1993; 3:127-132.
3. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2002; 17:716-724.
4. Ismail AA, Pye SR, Cockerill WC, et al. Incidence of limb fracture across Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteopor Int* 2002; 13:565-571.
5. Kanis JA, Compston J, Cooper C, et al. The burden of fractures in the European Union in 2012. *Osteoporos Int* 2012; 23(Suppl 2) 557.
6. Lyritis GP, Rizou S, Galanos A, et al. Incidence of hip fractures in Greece during a 30-year period: 1977-2007. *Osteoporos Int* 2013; 24:1579-1585.
7. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, et al. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1993; 137:1001-1005.
8. Kado DM, Browner WS, Palermo L, et al. Vertebral fractures and mortality in older women: The Study of Osteoporotic Fractures. *Arch Intern Med* 1999; 159:1215-1220.
9. Ismail AA, O'Neil TW, Cooper C, et al. Mortality associated with vertebral deformity in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteopor Int* 1998; 8:291-297.
10. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 353:878-882.
11. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, et al. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000; 11:556-561.
12. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH Consensus Statements 2000; 17:1-45. <http://Consensus.nih.gov/cons/111/111-intro.htm>
13. Appraisal of guidelines for research and evaluation. The AGREE collaboration, September 2001. <http://www.agreecollaboration.org>
14. Melton LJ. Epidemiology of spinal osteoporosis. *Spine* 1997; 22:S2-11.
15. Roy DK, O'Neill TW, Finn JD, et al. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 2003; 14:19-26.
16. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis International* 2005; 16:155-162.
17. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporosis International* 2005; 16:737-742.
18. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of milk intake and fracture risk: low utility for case finding. *Osteoporosis International* 2005; 16:799-804.



19. Van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HGM, et al. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone* 2001; 29:517-521.
20. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al; for the SOF Research Group. Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. *JAMA* 1990; 263:665-668.
21. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1988; 81:1804-1809.
22. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research group. *N Engl J Med* 1995; 332:767-773.
23. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12:989-995.
24. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19:385-397.
25. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al; on behalf of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19:399-428.
26. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Risk of hip fracture derived from relative risks: an analysis applied to the population of Sweden. *Osteoporosis International* 2000; 11:120-127.
27. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Long-term risk of osteoporotic fractures in Malmo. *Osteoporosis International* 2000; 11:669-674.
28. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *Journal of Bone & Mineral Research* 2002; 17:1237-1244.
29. De Laet C, Oden A, Johnell O, et al. The impact of the use of multiple risk factors on case finding strategies: a mathematical framework. *Osteoporosis International* 2005; 16:313-318.
30. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359:1929-1936.
31. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporosis International* 2005; 16:581-589.
32. De Laet C, Kanis JA, Oden A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis International* 2005; 16:1330-1338.
33. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman P, et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15:721-739.
34. Black DM, Arden NK, Palermo L, et al. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. *J Bone Miner Res* 1999; 14:821-828.
35. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effects of risendronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344:333-340.
36. Kanis JA, Johnell O, Johansson H, et al. Prior clinical vertebral fractures are a particularly

- strong predictor of hip fracture: a meta-analysis. *Osteoporosis International* 2006; 17(Suppl.3):365.
37. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35:375-382.
  38. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1437-1443.
  39. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the FIT. *JAMA* 1998; 280:2077-2080.
  40. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, et al. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res* 1992; 7:221-227.
  41. Genant HK, Wu CY, Van Kuijk C, et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8:1137-1148.
  42. Dirckx DR. Accelerated bone mineral loss following a hip fracture: a prospective longitudinal study. *Bone* 1997; 20:7.
  43. Åkesson K, Vergnaud P, Gineyts E, et al. Impairment of bone turnover in elderly women with hip fracture. *Calcif Tissue Int* 1993; 53:162-169.
  44. Schroder HM, Petersen KK, Erlandsen M. Occurrence and incidence of the second hip fracture. *Clin Orthop Rel Res* 1993; 289:166-169.
  45. Dretakis EK, Dretakis KE, Papakitsou E, et al. Possible predisposing factors for the second hip fracture. *Calcif Tissue Int* 1998; 62:366-369.
  46. Kamel HK, Duthie EH. The underuse of therapy in the secondary prevention of hip fractures. *Drugs Aging* 2002; 19:1-10.
  47. Siris E, Bilezikian JP, Rubin MR, et al. Pins and plaster aren't enough: A call for the evaluation and treatment of patients with osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3482-3486.
  48. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone* 2004; 35:1029-1037.
  49. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19:893-899.
  50. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Prediction of fracture from low bone mineral density measurements overestimates risk. *Bone* 2000; 26:387-391.
  51. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312:1254-1259.
  52. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Risk of hip fracture according to World Health Organization criteria for osteoporosis and osteopenia. *Bone* 2000; 27:585-590.
  53. Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. A comparison of total hip BMD as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *J Bone Miner Res* 2005; 20(Suppl.1):S4.
  54. Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *Journal of Bone and Mineral Research* 2005; 20:1185-1194.

55. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* 2004; 164:1108-1112.
56. Cumming RG, Klineberg RJ. Fall frequency and characteristics and the risk of hip fractures. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42:774-778.
57. Suh TT, Lyles KW. Osteoporosis considerations in the frail elderly. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15:481-486.
58. Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC, et al. Interventions for preventing falls in elderly people (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2001; Issue 4. Oxford: Update Software.
59. Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, et al. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996; 348:145-149.
60. Nevitt MC, Cummings SR. Type of fall and risk of hip and wrist fractures: the study of osteoporotic fractures. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41:1226-1234.
61. Siris E, Delmas PD. Assessment of 10-year absolute fracture risk: a new paradigm with worldwide application. *Osteoporos Int* 2008; 19:383-384.
62. WHO publication - Kanis JA, on behalf of the World Health Organisation Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield 2007 (available on request from the WHO Collaborating Centre or the IOF).
63. Kanis JA, Black D, Cooper C, et al. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporosis International* 2002; 13:527-536.
64. Ettinger B, Ensrud KE, Blackwell T, et al. Performance of FRAX in a cohort of community-dwelling, ambulatory older men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study. *Osteoporos Int* Published on line 21 November 2012.
65. Lippuner K, Johansson H, Borgström F, et al. Cost-effective intervention thresholds against osteoporotic fractures based on FRAX® in Switzerland. *Osteoporos Int* (2012) 23:2579-2589.
66. Yoon V, Maalouf NM, Sakhaee K. The effects of smoking on bone metabolism. *Osteoporos Int* 2012; 23:2081-2092.
67. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011; 22:809-816.
68. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, et al. Spine-hip discordance and fracture risk assessment: a physician-friendly FRAX enhancement. *Osteoporos Int* 2011; 22:839-847.
69. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24:23-57.
70. Lewiecki EM. Fracture risk assessment in clinical practice: T-scores, FRAX, and beyond. *Clinic Rev Bone Miner Metab* 2010; 8:101-112.
71. Tosteson AN, Melton LJ 3rd, Dawson-Hughes, Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos Int* 2008; 19:437-447.
72. Johansson H, et al. Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int* 2017; 28:775-780.

73. 2015 ISCD Official Positions - Adult.
74. Diez-Perez A. et al., Treatment failure in osteoporosis, *Osteoporosis Int* (2012) 23:2769-2774.
75. P. Makras et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds in Greece. *Osteoporosis Int* 2015; 26:1949-1957.
76. «Οδηγίες διάγνωσης και θεραπείας της οστεοπόρωσης - 2017». Κεντρικό Συμβούλιο Υγείας, Ιούλιος 2017.
77. Guglielmi G. Bone densitometry-the Essentials (including the new fracture risk WHO criteria). ESSR, Ismir, Turkey, 2007.
78. Baltas CS, Balanika AP, Raptou PD, et al. Clinical practice guidelines proposed by the Hellenic Foundation of Osteoporosis for the management of osteoporosis based on DXA results. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005; 5:388-392.
79. Makras P, Vaiopoulos G, Lyritis GP; Greek National Medicine Agency. 2011 guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis in Greece. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2012; 12(1):38-42.
80. International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference 2015.
81. Iwamoto J et al. Assessment of proximal femur bone density and geometry by DXA in Japanese patients treated with risedronate. *IJSIT* 2013; 2(1):68-77.
82. Beck T. Extending DXA Beyond Bone mineral Density Understanding Hip Structural Analysis. *Current Osteoporosis Reports* 2007; 5:49-55.
83. Kanis J, Gluer C. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry (for the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation). *Osteoporosis Int* 2000; 11:192-202.
84. Albanese C. Osteoporosis news. SIRM and 16th ESSR Congress, June 11-13, 2009, Genova, Italy.
85. Baltas C, Balanika A, Papakonstantinou O. "Diagnosis of osteoporosis using DXA technique". In: Mattigly BE, Pillare AC eds. *Osteoporosis: Etiology, diagnosis and treatment*. Nova Biomedical 2010, New York.
86. Lenchik L, Rogers LF, Delmas PD, Genant HK. Diagnosis of osteoporotic vertebral fracture: importance of recognition and description by radiologists. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183:949-958.
87. Diacinti D, Guglielmi G. Vertebral Morphometry. *Radiol Clin N Am* 2010; 48:561-575.
88. Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης. Κατευθυντήριες γραμμές για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης στην Ελλάδα. Αθήνα 2013.
89. van der Velde R, Ozanian T, Dumitresku B et al. Performance of statistical models of shape and appearance for semi-automatic segmentations of spinal vertebrae T4 to L4 on digitised VFA images. *Spine J* 2015; 15(6):1248-54.
90. Silva BC, Broy SB, Boutroy S et al. Fracture Risk Prediction by Non-BMD DXA Measures: the 2015 ISCD Official Positions Part 2: Trabecular Bone Score. *J Clin Densitom* 2015; 18(3):309-330.
91. Kendler DL, Borges JL, Fielding RA et al. The Official Positions of the ISCD: Indications of use and reporting of DXA for Body Composition. *J Clin Densitom* 2013; 16(4):496-507.

92. Abe T, Patterson KM, Stover KM et al. Influence of adipose tissue mass on DXA-derived lean soft tissue mass in middle-aged and older women. *Age (Dordr)* 2015; 37(1):9741.
93. Bianchi ML, Leonard MB, Bechtold S et al; International Society of Clinical Densitometry. Bone Health in Children and Adolescents With Chronic Diseases That May Affect the Skeleton: The 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* 2014; 17(2):281-294.
94. Mølgaard C, Thomsen BL, Michaelsen KF. Influence of weight, age and puberty on bone size and bone mineral content in healthy children and adolescents. *Acta Paediatr* 1998; 87:494-499.
95. Binkovitz LA, Henwood MJ. Pediatric DXA: technique and interpretation. *Pediatr Radiol* 2007; 37:21-31.
96. Ellis KJ, Shypailo RJ, Hardin DS, et al. Z-score prediction model for assessment of bone mineral content in pediatric diseases. *J Bone Miner Res* 2001; 16:1658-1664.
97. Alenfeld FE, Engelke K, Schmidt D, et al. Diagnostic agreement of two calcaneal ultrasound devices; the Sahara bonesonometry and the Achilles+. *BJR* 2002; 75:895-902.
98. National Osteoporosis Foundation, Osteoporosis Clinical updates, Volume III, Issue 1, Winter 2002.
99. Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Changes in QUS and BMD measurements with antiresorptive therapy: a two-year longitudinal study. *Calf Tissue Int* 2001; 69:138-146.
100. Gonnelli S, Cepollano C, Montagnani A et al. Heel ultrasonography in monitoring alendronate therapy: a four-year longitudinal study. *Osteoporos Int* 2002; 13:415-421.
101. Cheng S, Njeh CF, Fan B, et al. Influence of region of interest and bone size on calcaneal BMD: implications for the accuracy of quantitative ultrasound assessments at the calcaneus. *Br J Radiol* 2002; 75(889):59-68.
102. Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Can the WHO criteria for diagnosing osteoporosis be applied to calcaneal quantitative ultrasound? *Osteoporos Int* 2000; 11:321-330.
103. Bergot C, Laval-Jeantet AM, Hutchinson K, et al. A comparison of spinal quantitative computed tomography with dual energy X-ray absorptiometry in European women with vertebral and non vertebral fractures. *Calcif Tissue Int* 2001; 68(2):74-82.
104. Guglielmi G, Floriani I, Torri V, et al. Effect of spinal degenerative changes on volumetric bone mineral density of the central skeleton as measured by quantitative computed tomography. *Acta Radiol* 2005; 46(3):269-75.
105. Adams JE. Quantitative computed tomography. *Eur J Radiol* 2009; 71(3):415-24.
106. Tanno M, Horiuchi T, Nakajima I, et al. Age-related changes in cortical and trabecular bone mineral status. A quantitative CT study in lumbar vertebrae. *Acta Radiol* 2001; 42(1):15-9.
107. Berthold LD, Haras G, Mann M, et al. Trabecular bone mineral density measured by quantitative CT of the lumbar spine in children and adolescents: reference values and peak bone mass. *Rofo* 2006; 178(12):1235-42.
108. Vertebrae in peri- and postmenopausal patient with and without osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11:304-309.

109. Engelke K, Mastmeyer A, Bousson V, et al. Reanalysis precision of 3D quantitative computed tomography (QCT) of the spine. *Bone* 2009; 44:566-572.
110. Crawford RP, Cann CE, Keaveny TM. Finite element models predict in vitro vertebral body compressive strength better than quantitative computed tomography. *Bone* 2003; 33:744-750.
111. Lang TF, Guglielmi G, van Kuijk C, et al. Measurement of bone mineral density at the spine and proximal femur by volumetric quantitative computed tomography and dual-energy X-ray absorptiometry in elderly women with and without vertebral fractures. *Bone* 2002; 30:247-250.
112. Engelke K, Adams JE, Armbrrecht G, et al. Clinical use of QCT and pQCT in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD official positions. *J Clin Densitom* 2008; 11:123-162.
113. Genant HK, Engelke K, Prevrhal S. Advanced CT bone imaging in osteoporosis. *Rheumatology* 2008; 47(Suppl.4):iv9-16.
114. Pitto RP, Mueller LA, Reilly K, et al. Quantitative computer-assisted osteodensitometry in total hip arthroplasty. *Int Orthop* 2007; 31:431-438.
115. Genant HK. QCT of the forearm using clinical CT scanners. 18th International Bone Densitometry Workshop, 2008, Pugnochiuso, Italy.
116. Pickhardt PJ, Bodeen G, Brett A, et al. Comparison of femoral neck BMD evaluation obtained using Lunar DXA and QCT with asynchronous calibration from CT colonography. *J Clin Densitom* 2015; 18(1):5-12.
117. Baum T, Müller D, Dobritz M, et al. BMD measurements of the spine derived from sagittal reformations of contrast-enhanced MDCT without dedicated software. *Eur J Radiol* 2011; 80(2):140-5.
118. Kanis JA, Oden A, Johansson H, et al. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone* 2009; 44(5):734-743.
119. Shepherd JA, Schousboe JT, Broy SB, et al. Executive Summary of the 2015 ISCD Position Development Conference on Advanced Measures From DXA and QCT: Fracture Prediction Beyond BMD. *J Clin Densitom* 2015; 18(3):274-286.
120. Müller D, Bauer JS, Zeile M, et al. Significance of sagittal reformations in routine thoracic and abdominal multislice CT studies for detecting osteoporotic fractures and other spine abnormalities. *Eur Radiol* 2008; 18:1696-1702.
121. Keyak JH, Sigurdsson S, Karlsdottir G, et al. Male-female differences in the association between incident hip fracture and proximal femoral strength: a finite element analysis study. *Bone* 2011; 48(6):1239-45.
122. Orwoll ES, Marshall LM, Nielson CM, et al. Finite element analysis of the proximal femur and hip fracture risk in older men. *J Bone Miner Res* 2009; 24(3):475-83.
123. Provatidis C, Vossou C, Koukoulis I, Balanika A, et al. A pilot finite element study of an osteoporotic L1-vertebra compared to one with normal T-score. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 2010; 13(2):185-95.
124. Paiva LC, Filardi S, Pinto-Neto AM, et al. Impact of degenerative radiographic abnormalities

- and vertebral fractures on spinal bone density of women with osteoporosis. *Sao Paulo Med J* 2002; 120(1):9-12.
125. Oleksik A, Ott SM, Vedi S, et al. Bone structure in patients with low bone mineral density with or without vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1368-1375.
  126. Genant HK, Cann CE, Ettinger B, et al. The Classic: Quantitative computed tomography of vertebral spongiosa: A sensitive method for detecting early bone loss after oophorectomy. 1982. *Clin Orthop Relat Res* 2006; 443:14-18.
  127. Grampp S, Genant H, Mathur A, et al. Comparisons of noninvasive bone mineral measurements in assessing age-related loss, fracture discrimination and diagnostic classification. *J Bone Miner Res* 1997; 12:697-711.
  128. Kaptoge S, da Silva JA, Brixen K, et al. Geographical variation in DXA bone mineral density in young European men and women. Results from the Network in Europe on Male Osteoporosis (NEMO) study. *Bone* 2008; 43(2):332-9.
  129. Prevrhal S, Meta M, Genant HK. Two new regions of interest to evaluate separately cortical and trabecular BMD in the proximal femur using DXA. *Osteoporos Int* 2004; 15(1):12-9.
  130. Wu XP, Liao EY, Huang G, et al. A comparison study of the reference curves of bone mineral density at different skeletal sites in native Chinese, Japanese, and American Caucasian women. *Calcif Tissue Int* 2003; 73(2):122-32.
  131. Rehman Q, Lang T, Modin G, et al. Quantitative computed tomography of the lumbar spine, not dual X-ray absorptiometry, is an independent predictor of prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteopenia receiving long-term glucocorticoid and hormone-replacement therapy. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1292-1297.
  132. Wu SY, Jia HH, Hans D, et al. Assessment of volumetric bone mineral density of the femoral neck in postmenopausal women with and without vertebral fractures using quantitative multi-slice CT. *J Zhejiang Univ Sci B* 2009; 10(7):499-504.
  133. MacNeil JA, Boyd SK. Accuracy of high-resolution peripheral quantitative computed tomography for measurement of bone quality. *Med Eng Phys* 2007; 29(10):1096-105.
  134. Guglielmi G, De Serio A, Fusilli S, et al. Age-related changes assessed by peripheral QCT in healthy Italian women. *Eur Radiol* 2000; (4):609-14.
  135. Parkinson IH, Fazzalari NL. Whole bone geometry and bone quality in distal forearm fracture. *J Orthop Trauma* 2008; 22(8 Suppl):S59-65.
  136. Russo CR, Lauretani F, Bandinelli S et al. Aging bone in men and women: beyond changes in bone mineral density. *Osteoporos Int* 2003; 14:531-538.
  137. Ding M. Age variations in the properties of human tibial trabecular bone and cartilage. *Acta Orthop Scand Suppl* 2000; 292:1-45.
  138. Rittweger J, Beller G, Ehrig J, et al. Bone-muscle strength indices for the human lower leg. *Bone* 2000; 27:319-326.
  139. Cheng S, Toivanen JA, Suominen H, et al. Estimation of structural and geometrical properties of cortical bone by computerized tomography in 78-year-old women. *J Bone Res* 1995; 10:139-148.



140. Kaji H, Kosaka R, Yamauchi M, et al. Effects of age, grip strength and smoking on forearm volumetric bone mineral density and bone geometry by peripheral quantitative computed tomography: comparisons between female and male. *Endocr J* 2005; 52(6):659-66.
141. Grampp S, Nather A, Rintelen B et al. Peripheral quantitative CT of the forearm: scanner cross-calibration using patient data. *Br J Radiol* 2000; 73(867):275-7.
142. Ito M, Nishida A, Kono J, et al. Which bone densitometry and which skeletal site are clinically useful for monitoring bone mass? *Osteoporos Int* 2003; 14(12):959-64.
143. Takada M, Engelke K, Hagiwara S, et al. Accuracy and precision study in vitro for peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int* 1996; 6:207-212.
144. Schneider P, Butz S, Allolio B, et al. Multicenter German reference data base for peripheral quantitative computer tomography. *Technol Health Care* 1995; 3:69-73.
145. Gorai I, Nonaka K, et al. Cut-off values determined for vertebral fracture by peripheral quantitative computed tomography in Japanese women. *Osteoporos Int* 2001; 12(9):741-748.
146. Tsurusaki K, Ito M, Hayashi K. Differential effects of menopause and metabolic disease on trabecular and cortical bone assessment by peripheral quantitative computed tomography. *Br J Radiol* 2000; 73:14-22.
147. Schiessl H, Willnecker J. Muscle cross sectional area and bone cross sectional area in the human lower leg measured with peripheral computed tomography. In *Musculoskeletal Interactions*, Ed Lyritis G. 1998; vol 2, p. 47-52.
148. Nijs J, Westhovens R, Joly X, et al. Diagnostic sensitivity of peripheral quantitative computed tomography measurements at ultradistal and proximal radius in postmenopausal women. *Bone* 1998; 22:659-664.
149. Schneider PF, Fischer M, Allolio B, et al. Alendronate increases bone density and bone strength at the distal radius in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1387-1393.
150. Zanchetta JR, Bogado CE, Ferretti JL, et al. Effects of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18:539-543.
151. Genant HK, Jiang Y. Advanced imaging assessment of bone quality. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1068:410-428.
152. Lecouvet F, Vande Berg B, Malghem J, et al. MR imaging in differentiating osteoporosis from other causes of vertebral fracture. *ESSR Congress, Bruges* 2006.
153. Vande Berg BC, Malghem J, Lecouvet FE, et al. Classification and detection of bone marrow lesions with magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol* 1998; 27:529-545.
154. Baur A, Stäbler A, Brüning R, et al. Diffusion-weighted MR imaging of bone marrow: differentiation of benign versus pathologic compression fractures. *Radiology* 1998; 207:349-356.
155. Griffith JF, Guglielmi G. Vertebral fracture. *Radiol Clin N Am* 2010; 48:519-529.
156. Link TM. Magnetic Resonance Imaging in: Grampp S (Ed.) *Radiology of Osteoporosis*, 2<sup>nd</sup> Edition, Springer 2008.



157. Krug R, Stehling C, et al. Imaging of the musculoskeletal system in vivo using ultra-high field magnetic resonance at 7 T. *Invest Radiol* 2009; 44(9):613-618.
158. Wehrli FW, Saha PK, Gomberg BR, et al. Role of magnetic resonance for assessing structure and function of trabecular bone. *Top Magn Reson Imaging* 2002; 13:335-355.
159. Schellinger D, Lin CS, Hatipoglu HG, et al. Potential value of vertebral proton MR spectroscopy in determining bone weakness. *Am J Neuroradiol* 2001; 22:1620-1627.
160. Kugel H, Jung C, Schulte O, et al. Age- and sex-specific differences in the <sup>1</sup>H-spectrum of vertebral bone marrow. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13:263-268.
161. Griffith JF, Yeung DK, Antonio GE, et al. Vertebral bone mineral density, marrow perfusion, and fat content in healthy men and men with osteoporosis: dynamic contrast-enhanced MR imaging and MR spectroscopy. *Radiology* 2005; 236:945-951.
162. Wald MJ, Vasilic B, et al. Spatial autocorrelation and mean intercept length analysis of trabecular bone anisotropy applied to in vivo magnetic resonance imaging. *Med Phys* 2007; 34(3):1110-1120.
163. Issever AS, Link TM, et al. Interrelationships between 3-T-MRI-derived cortical and trabecular bone structure parameters and quantitative-computed-tomography-derived bone mineral density. *Magn Reson Imaging* 2010; 28(9):1299-1305.
164. Whitehouse WJ. The quantitative morphology of anisotropic trabecular bone. *J Microsc* 1974; 101(Pt.2):153-168.
165. Majumdar S, Link TM, Augat P, et al. Trabecular bone architecture in the distal radius using magnetic resonance imaging in subjects with fractures of the proximal femur. *Osteoporos Int* 1999; 10:231-239.
166. Badieli A, Bottema MJ, Fazzalari NL. Influence of orthogonal overload on human vertebral trabecular bone mechanical properties. *J Bone Miner Res* 2007; 22(11):1690-1699.
167. Quyang X, Selby L, Lang P, et al. High resolution MR imaging of the calcaneus: age-related changes in trabecular structure and comparison with DXA measurements. *Calcif Tissue Int* 1997; 60:139-147.
168. Alberich-Bayarri A, Marti-Bonmati L et al. Assessment of 2D and 3D fractal dimension measurements of trabecular bone from high-spatial resolution magnetic resonance images at 3 T. *Med Phys* 2010; 37(9):4930-4937.
169. Lee J, Vasikaran S. Current recommendations for laboratory testing and use of bone turnover markers in management of osteoporosis. *Annals of laboratory medicine*. 2012;32(2):105-12.
170. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014; 63(5):820-34.
171. Kilbride HS, Stevens PE, Eaglestone G, Knight S, Carter JL, Delaney MP, et al. Accuracy of the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) study and CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) equations for estimation of GFR in the elderly. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 2013; 61(1):57-66.
172. Miller PD. Chronic kidney disease and the skeleton. *Bone Research* 2014;2:14044.

173. Szulc P, Naylor K, Hoyle NR, Eastell R, Leary ET, National Bone Health Alliance Bone Turnover Marker P. Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2017.
174. Singer FR, Bone HG 3<sup>rd</sup>, Hosking DJ, Lyles KW, Murad MH, Reid IR, et al. Paget's disease of bone: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2014; 99(12):4408-22.
175. Oda K, Kinjoh NN, Sohda M, Komaru K, Amizuka N. [Tissue-nonspecific alkaline phosphatase and hypophosphatasia]. *Clinical Calcium* 2014; 24(2):233-9.
176. Souberbielle JC, Brazier F, Piketty ML, Cormier C, Minisola S, Cavalier E. How the reference values for serum parathyroid hormone concentration are (or should be) established? *Journal of endocrinological investigation* 2017; 40(3):241-56.
177. Souberbielle JC, Massart C, Brailly-Tabard S, Cormier C, Cavalier E, Delanaye P, et al. Serum PTH reference values established by an automated third-generation assay in vitamin D-replete subjects with normal renal function: consequences of diagnosing primary hyperparathyroidism and the classification of dialysis patients. *European journal of endocrinology* 2016; 174(3):315-23.
178. Cavalier E, Plebani M, Delanaye P, Souberbielle JC. Considerations in parathyroid hormone testing. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53(12):1913-9.
179. Sturgeon CM, Sprague S, Almond A, Cavalier E, Fraser WD, Algeciras-Schimmich A, et al. Perspective and priorities for improvement of parathyroid hormone (PTH) measurement - A view from the IFCC Working Group for PTH. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2017; 467:42-7.
180. Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2011; 22(2):391-420.
181. Bauer D, Krege J, Lane N, Leary E, Libanati C, Miller P, et al. National Bone Health Alliance Bone Turnover Marker Project: current practices and the need for US harmonization, standardization, and common reference ranges. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2012; 23(10):2425-33.
182. Szulc P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2008; 19(12):1683-704.
183. Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2017.

184. Chavassieux P, Portero-Muzy N, Roux JP, Garnero P, Chapurlat R. Are Biochemical Markers of Bone Turnover Representative of Bone Histomorphometry in 370 Postmenopausal Women? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2015; 100(12):4662-8.
185. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *The Clinical biochemist Reviews* 2005; 26(4):97-122.
186. Seibel MJ. Clinical use of markers of bone turnover in metastatic bone disease. *Nature clinical practice Oncology* 2005; 2(10):504-17; quiz 1 p following 33.
187. Garnero P. New developments in biological markers of bone metabolism in osteoporosis. *Bone* 2014; 66:46-55.
188. Garnero P. The Utility of Biomarkers in Osteoporosis Management. *Molecular diagnosis & therapy* 2017; 21(4):401-18.
189. Vasikaran SD, Chubb SA, Schneider HG. Towards optimising the provision of laboratory services for bone turnover markers. *Pathology* 2014; 46(4):267-73.
190. Johansson H, Oden A, Kanis JA, McCloskey EV, Morris HA, Cooper C, et al. A meta-analysis of reference markers of bone turnover for prediction of fracture. *Calcified tissue international* 2014; 94(5):560-7.
191. Morris HA, Eastell R, Jorgensen NR, Cavalier E, Vasikaran S, Chubb SA, et al. Clinical usefulness of bone turnover marker concentrations in osteoporosis. *Clin Chim Acta* 2016.
192. Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, Griesmacher A, Morris HA, Trenti T, et al. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine position on bone marker standards in osteoporosis. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49(8):1271-4.
193. Fraser, Callum. *Biological Variation: From principles to practice*: AACC press, Washington, DC, USA; 2001.
194. Fraser CG, Fogarty Y. Interpreting laboratory results. *BMJ* 1989; 298(6689):1659-60.
195. Lund F, Petersen PH, Fraser CG, Sölétormos G. Calculation of limits for significant unidirectional changes in two or more serial results of a biomarker based on a computer simulation model. *Ann Clin Biochem* 2015; 52(Pt 2):237-44.
196. Lund F, Petersen PH, Fraser CG, Sölétormos G. Calculation of limits for significant bidirectional changes in two or more serial results of a biomarker based on a computer simulation model. *Ann Clin Biochem* 2015; 52(Pt 4):434-40.
197. Fraser CG. Making better use of differences in serial laboratory results. *Ann Clin Biochem* 2012; 49(Pt 1):1-3.
198. Cavalier E, Bergmann P, Bruyere O, Delanaye P, Durnez A, Devogelaer JP, et al. The role of biochemical of bone turnover markers in osteoporosis and metabolic bone disease: a consensus paper of the Belgian Bone Club. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2016; 27(7):2181-95.
199. Preventing osteoporosis: outcomes of the Australian fracture prevention summit. *MJA* 2002; 176:S1-S16.
200. Torino RP, Meunier PJ, Emkey R, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3109-3115.

201. Rizzoli R, Åkesson K, Bouxsein M, et al. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. *Osteoporos Int* 2011; 22:373-390.
202. Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ), [www.eof.gr](http://www.eof.gr)
203. Rizzoli R, Body JJ, De Censi A et al. 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* 2012; 23:2567-2576
204. Eastell R, Walsh J, Watts N, Siris E. Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2011; 49:82-88.
205. Eriksen EF, Diez-Perez A, Boonen S. Update on long-term treatment with bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: a systematic review. *Bone* 2014; 58:126-135.
206. Russel G. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone* 2011; 49:2-19.
207. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G III, et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002; 17:1988-1996.
208. Ralston SH, Binkley N, Boonen S, et al. Randomized trial of alendronate plus vitamin D3 versus standard care in osteoporotic postmenopausal women with vitamin D insufficiency. *Calcif Tissue Int* 2011; 88(6):485-94.
209. Binkley N, Ringe JD, Reed JL, et al. Alendronate/vitamin D3 70 mg/2800IU with and without additional 2800IU vitamin D3 for osteoporosis: results from the 24-week extension of a 15-week randomised, controlled trial. *Bone* 2009; 44(4):639-47.
210. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research group. *Lancet* 1996; 348:1535-1541.
211. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al, for the FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX). A randomized trial. *JAMA* 2006; 296:2927-2938.
212. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1241-1249.
213. Miller PD, McClung MR, Macovei L, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1315-1322.
214. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:654-661.
215. Miller PD, Recker RR, Reginster JY, et al. Efficacy of monthly oral ibandronate is sustained over 5 years: the MOBILE long-term extension study. *Osteoporos Int* 2012; 23(6):1747-56.
216. Delmas PD, Adami S, Strugala C, et al. Intravenous ibandronate injections in

- postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1838-1846.
217. Bianchi G, Czerwinski E, Kenwright A, et al. Long-term administration of quarterly IV ibandronate is effective and well tolerated in postmenopausal osteoporosis: 5-year data from the DIVA study long-term extension. *Osteoporos Int* 2012; 23(6):1769-78.
  218. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Cur Med Res Opin* 2008; 24(1):237-245.
  219. Cranney A, Wells GA, Yetisir E, et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporos Int* 2009; 20(2):291-297.
  220. Sebba AI, Emkey RD, Kohles JD, Sambrook PN. Ibandronate dose response is associated with increases in bone mineral density and reductions in clinical fractures: results of a meta-analysis. *Bone* 2009; 44(3):423-427.
  221. Watts NB, Lindsay R, Li Z, et al. Use of matched historical controls to evaluate the antifracture efficacy of once-a-week risedronate. *Osteoporos Int* 2003; 14:437-441.
  222. Delmas PD, McClung MR, Zanchetta JR, et al. Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2008; 42:36-42.
  223. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risendronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282:1344-1352.
  224. Reginster J, Minnie H, Sorensen O, et al. Randomized trial of the effects of risendronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risendronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000; 11:83-91.
  225. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, Hosking DJ, Gennari C, Mellstrom D, et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* 2003; 32:120-6.
  226. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004; 75:462-8.
  227. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1809-1822.
  228. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid in reducing clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357:1799-1809.
  229. Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012; 27(2):243-54.
  230. Black DM, Reid IR, Cauley JA, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2015; 30(5):934-44.

231. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, et al. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322:1265-1271.
232. Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 323:73-79.
233. Kaufman JM, Register JY, Boonen S, et al. Treatment of osteoporosis in men. *Bone* 2013; 53:134-144
234. Favus MJ. Bisphosphonates for Osteoporosis. *N Engl J Med* 2010; 363:2027-35.
235. Kennel KA, Drake MT. Adverse effects of bisphosphonates: implications for osteoporosis management. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(7):632-638.
236. Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2007; 356:1895-6.
237. Barrett-Connor E, Swern AS, Hustad CM, Bone HG, Liberman UA, Papapoulos S, et al. Alendronate and atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized placebo- controlled clinical trials. *Osteoporos Int* 2012; 23:233-45.
238. Sorensen HT, Christensen S, Mehnert F, et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ* 2008; 336:813-816.
239. Suresh E, Pazianas M, Abrahamsen B. Safety issues with bisphosphonate therapy for osteoporosis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(1):19-31.
240. Wright E, Schofield PT, Molokhia M. Bisphosphonates and evidence for association with oesophageal and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015; 5(12):e007133.
241. Adler RA, El-Hajj Fuleihnan G, Bauer DC, et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the American society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2016; 31(1):16-35.
242. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61:1115-7.
243. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015; 30(1):3-23.
244. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62:527-34.
245. Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68:959-63.
246. Taylor KH, Middlefell LS, Mizen KD. Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2010; 48:221-3.
247. Diz P, Lopez-Cedrun JL, Arenaz J, Scully C. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *J Am Dent Assoc* 2012; 143:981-4.
248. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the

- treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28:5132.
249. Felsenberg D. Osteonecrosis of the jaw - a potential adverse effect of bisphosphonate treatment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2:662-3.
250. Carstos VM, Zhu S, Zavras AI. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people. *J Am Dent Assoc* 2008; 139:23-30.
251. Lo JC, O’Ryan FS, Gordon NP, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68:243-53.
252. Taylor T, Bryant C, Popat S. A study of 225 patients on bisphosphonates presenting to the bisphosphonate clinic at King’s College Hospital. *Br Dent J*. 2013; 214-18.
253. Vestergaard P, Schwartz K, Rejnmark L, Mosekilde L, Pinholt EM. Oral bisphosphonate use increases the risk for inflammatory jaw disease: a cohort study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012;70:821-9.
254. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 2011; 142(11):1243-51.
255. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-2014 Update- AAOMS Position Paper [Accessed June 24, 2014]. Available from: [http://www.aaoms.org/docs/position\\_papers/mronj\\_position\\_paper.pdf?pdf1/4MRONJ-Position-Paper](http://www.aaoms.org/docs/position_papers/mronj_position_paper.pdf?pdf1/4MRONJ-Position-Paper).
256. Husada G, Libberecht K, Peeters T, Populaire J. Bilateral mid-diaphyseal femoral stress fractures in the elderly. *Eur J Trauma* 2005; 31(1):68-71.
257. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010; 25:2267-94.
258. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, 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.
259. Grese TA, Sluka JP, Bryant HU, et al. Molecular determinants of tissue selectivity in estrogen receptor modulators. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94:14105-14110.
260. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA* 1999; 282:637-645.
261. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al. 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* 2002; 87:3609-3617.
262. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, et al. Meta-analysis of raloxifene for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Rev* 2002; 23:524-528.
263. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. The MORE investigators. *JAMA* 2002; 287:847-857.



264. Cauley J, Norton L, Lippman M, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65:125-134.
265. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al; for the 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* 2006; 295:2727-2741.
266. Davies GC, Huster WJ, Lu Y, et al. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. *Obstet Gynecol* 1999; 93:558-565.
267. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337:1641-1647.
268. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998; 279:1445-1451.
269. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative Randonized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288:321-333.
270. Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease: the heart and estrogen/progestin replacement study. *Ann Intern Med* 2000; 132:689-696.
271. Fisher B, Costantino JP, Wickherham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Int* 1998; 90:1371-1388.
272. Ευρωπαϊκή έκθεση αξιολόγησης (EPAR) Conbriza.
273. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, et al. Efficacy of Bazedoxifene in Reducing New Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results From a 3-Year, Randomized, Placebo-, and Active-Controlled Clinical Trial. *J Bone Miner Res* 2008; 23:1923-1934.
274. Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, et al. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporos Int* 2012; 23:351-363.
275. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX®. *Bone* 2009; 44:1049-1054.
276. Harvey JA, Holm MK, Ranganath R, et al. The effects of bazedoxifene on mammographic breast density in postmenopausal women with osteoporosis. *Menopause* 2009; 6:1193-1196.
277. de Villiers TJ, Chines AA, Palacios S, et al. Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Osteoporos Int* 2011; 22:567-576.
278. Ευρωπαϊκή έκθεση αξιολόγησης (EPAR) Fablyn.



279. Armeni E, Lambrinouadaki I, Ceausu I, Depypere H, Mueck A, Pérez-López FR, Schouw YT, Senturk LM, Simoncini T, Stevenson JC, Stute P, Rees M. Maintaining postreproductive health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society (EMAS). *Maturitas* 2016; 89:63-72.
280. Αλγόριθμος κλινικού χειρισμού της γυναίκας στην εμμνόπαυση. Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμνόπαυσης, Αθήνα 2016 [www.emmino.gr](http://www.emmino.gr)
281. Gambacciani M, Cappagli B, Ciaponi M, et al. Ultra low-dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. *Maturitas* 2008; 59:2-6.
282. Schaefer M, Muysers C, Alexandersen P, et al. Effect of microdose transdermal 17beta-estradiol compared with raloxifene in the prevention of bone loss in healthy postmenopausal women: a 2-year, randomized, double-blind trial. *Menopause* 2009; 16:559-565.
283. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010; 340:c2519.
284. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30:340-45.
285. Οδηγός εμμνόπαυσης για τους επαγγελματίες υγείας. Ελληνική Εταιρεία Κλιμακτηρίου και Εμμνόπαυσης, Αθήνα 2015 [www.emmino.gr](http://www.emmino.gr)
286. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, Marata AM, Magrini N, D'Amico R, Bassi C, Maestri E. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10:CD008536.
287. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effect of Tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008; 359:697-708.
288. Tai V, Leung W, Grey A, Reid IR, Bolland MJ. Calcium intake and bone mineral density: Systematic review and meta analysis. *BMJ* 2015; 351:h4183.
289. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, Ortiz Z, Peterson J, Adachi J, Tugwell P, Guyatt G, Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis.VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2000;23:552-559.
290. Bolland MJ, Leung W, Tai V, Bastin S, Gamble GD, Grey A, Reid IR. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ* 2015; 351:h4580. doi:10.1136/bmj.h4580
291. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010; 341:c3691.
292. Lewis JR, Radavelli-Bagatini S, Rejnmark L, Chen JS, Simpson JM, Lappe JM, Mosekilde L, Prentice RL, Prince RL. The effects of calcium supplementation on verified coronary heart disease hospitalization and death in postmenopausal women: A collaborative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Res* 2015; 30:165-175.
293. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, Wactawski-Wende J, Lacroix AZ, Anderson GL, et al. (2013) Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int*; 24:567-580.

294. Chung M, Tang AM, Fu Z, Wang DD, Newberry SJ. Calcium intake and cardiovascular disease risk: an updated systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016 [Epub ahead of print]. doi:10.7326/M16-1165.
295. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354:669-683.
296. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3215-3224.
297. LeBoff MS, Hawkes WG, Glowacki J, Yu-Yahiro J, Hurwitz S, Magaziner J. Vitamin D-deficiency and postfracture changes in lower extremity function and falls in women with hip fractures. *Osteoporos Int* 2008; 19:1283-1290.
298. AACE/ACE Postmenopausal Osteoporosis CPG. *Endocr Pract* 2016; 22(Suppl 4).
299. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370(9588):657-666.
300. Avenell A, Mak JCS, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014; (4):CD000227.
301. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2016; 27:367-376.
302. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293:2257-2264.
303. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, Thoma A, Kiel DP, Henschkowski J. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009; 169:551-561.
304. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowski J. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339:b3692.
305. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, Nicholson GC. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303:1815-1822.
306. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Staehelin HB, Meyer OW, Theiler R, Dick W, Willett WC, Egli A. Monthly high-dose vitamin treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016; 176:175-183.
307. Richey F, Schacht E, Bruyere O, et al. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2005; 76:176-186.
308. Silva BC, Bilezikian JP. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Curr Opin Pharmacol* 2015; 22:41-50.

309. Kousteni S, Bilezikian JP. The cell biology of parathyroid hormone in osteoblasts. *Curr Osteoporos Rep* 2008; 6(2):72-6.
310. Frolik CA, Black EC, Cain RL, Satterwhite JH, Brown-Augsburger PL, Sato M, et al. Anabolic and catabolic bone effects of human parathyroid hormone (1-34) are predicted by duration of hormone exposure. *Bone* 2003; 33(3):372-9.
311. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1434-1441.
312. Vahle JL, Sato M, Long GG, Young JK, Francis PC, Engelhardt JA, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* 2002; 30(3):312-21.
313. Vahle JL, Long GG, Sandusky G, Westmore M, Ma YL, Sato M. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH (1-34)] are dependent on duration of treatment and dose. *Toxicol Pathol* 2004; 32(4):426-38.
314. Andrews EB, Gilsenan AW, Midkiff K, Sherrill B, Wu Y, Mann BH, et al. The US postmarketing surveillance study of adult osteosarcoma and teriparatide: study design and findings from the first 7 years. *J Bone Miner Res* 2012; 27(12):2429-37.
315. Capriani C, Irani D, Bilezikian J. Safety of Osteoanabolic Therapy: A Decade of Experience. *J Bone Miner Res* 2012; 27:2419-2428.
316. Zhang L, Pang Y, Shi Y, Xu M, Xu X, Zhang J, Ji L, Zhao D. Indirect comparison of teriparatide, denosumab, and oral bisphosphonates for the prevention of vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Menopause* 2015; 22(9):1021-5.
317. Silverman S, Miller P, Sebba A, Weitz M, Wan X, Alam J, Masica D, Taylor KA, Ruff VA, Krohn K. The Direct Assessment of Nonvertebral Fractures in Community Experience (DANCE) study: 2-year nonvertebral fragility fracture results. *Osteoporos Int* 2013; 24(8):2309-17.
318. Freemantle N, Cooper C, Diez-Perez A, Gitlin M, Radcliffe H, Shepherd S, Roux C. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2013; 24(1):209-17.
319. Han SL, Wan SL. Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenopausal osteoporosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pract* 2012; 66:199-209.
320. Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, et al. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1871-80.
321. Hadji P, Zanchetta RJ, Russo L. The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2012; 23:2141-2150.
322. Yang XC, Deng ZH, Wen T, Luo W, Xiao WF, Zhao RB, Li YS. Network Meta-Analysis of Pharmacological Agents for Osteoporosis Treatment and Fracture Prevention. *Cell Physiol Biochem* 2016; 40(3-4):781-795.
323. Henriksen K, Andersen JR, Riis BJ, Mehta N, Tavakkol R, Alexandersen P, Byrjalsen I, Valter

- I, Nedergaard BS, Teglbjaerg CS, Stern W, Sturmer A, Mitta S, Nino AJ, Fitzpatrick LA, Christiansen C, Karsdal MA. Evaluation of the efficacy, safety and pharmacokinetic profile of oral recombinant human parathyroid hormone [rhPTH(1-31)NH(2)] in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 2013; 53(1):160-6.
324. Borggrefe J, Graeff C, Nickelsen TN, et al. Quantitative Computed Tomographic Assessment of the Effects of 24 Months of Teriparatide Treatment on 3D Femoral Neck Bone Distribution, Geometry, and Bone Strength: Results From the EUROFORS Study. *J Bone Miner Res* 2010; 25:472-481.
325. Keaveny T, McClung M, Wan X, et al. Femoral strength in osteoporotic women treated with teriparatide or alendronate. *Bone* 2012; 50:165-170.
326. Chevalier Y, Quek E, Borah B, et al. Biomechanical effects of teriparatide in women with osteoporosis treated previously with alendronate and risedronate: Results from quantitative computed tomography-based finite element analysis of the vertebral body. *Bone* 2010; 46:41-48.
327. Nakamura T, Sugimoto T, Nakano T, Kishimoto H, Ito M, Fukunaga M, et al. Randomized Teriparatide [human parathyroid hormone (PTH) 1-34] Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) trial for examining the reduction in new vertebral fractures in subjects with primary osteoporosis and high fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(9):3097-106.
328. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349(13):1207-15.
329. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, Miller PD, Guanabens N, Kasperk C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH (1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011; 26(3):503-11.
330. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay EA, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet* 2013; 382(9886):50-6.
331. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SA, Zhu Y, Foley K, et al. Two years of denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (the DATA extension study): a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(5):1694-700.
332. Muschitz C, Kocijan R, Fahrleitner-Pammer A, Pavo I, Haschka J, Schima W, Kapiotis S, Resch H. Overlapping and continued alendronate or raloxifene administration in patients on teriparatide: effects on areal and volumetric bone mineral density--the CONFORS Study. *J Bone Miner Res* 2014; 29(8):1777-85.
333. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomized controlled trial. *Lancet* 2017 Nov 9. pii: S0140-6736(17)32137-2. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32137-2. [Epub ahead of print]
334. Lou S, Lv H, Wang G, Zhang L, Li M, Li Z, Zhang L, Tang P. The Effect of Teriparatide on Fracture Healing of Osteoporotic Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int* 2016; 2016:6040379.

335. Shi Z, Zhou H, Pan B, Lu L, Liu J, Kang Y, Yao X, Feng S. Effectiveness of Teriparatide on Fracture Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11(12):e0168691.
336. Aspenberg P, Malouf J, Tarantino U, García-Hernández PA, Corradini C, Overgaard S, Stepan JJ, Borris L, Lespessailles E, Frihagen F, Papavasiliou K, Petto H, Caeiro JR, Marin F. Effects of Teriparatide Compared with Risedronate on Recovery After Pertrochanteric Hip Fracture: Results of a Randomized, Active-Controlled, Double-Blind Clinical Trial at 26 Weeks. *J Bone Joint Surg Am* 2016; 98(22):1868-1878.
337. Aspenberg P, Genant HK, Johansson T, et al. Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures. *J Bone Miner Res* 2010; 25:404-14.
338. Leder BZ, O'Dea LS, Zanchetta JR, Kumar P, Banks K, McKay K, et al. Effects of abaloparatide, a human parathyroid hormone related peptide analog, on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015b; 100(2):697-706.
339. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, Alexandersen P, Zerbini CA, Hu MY, Harris AG, Fitzpatrick LA, Cosman F, Christiansen C; ACTIVE Study Investigators. Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316(7):722-733.
340. Cosman F, et al. Eighteen Months of Treatment With Subcutaneous Abaloparatide Followed by 6 Months of Treatment With Alendronate in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results of the ACTIV Extend Trial *Mayo Clin Proc* 2017; 92(2):200-210.
341. Jacquelin J, Bassem A, Aurore V, Gerald GL, et al. Comparing the incidence of bone tumors in rats chronically exposed to the selective PTH type 1 receptor agonist abaloparatide or PTH(1-34). *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2017; 86:356-365
342. Yates J, Miller PD, Bolognese MA, et al. A transdermal patch delivering the PTHrP1-34 analog, abaloparatide (BA058), dose-dependently increases spine and hip BMD compared to placebo. *Endocrine Society's 96th Annual Meeting and Expo 2014, OR22-4.*
343. Delmas PD. Clinical potential of RANKL inhibition for the management of postmenopausal osteoporosis and other metabolic bone diseases. *J Clin Densitom* 2008; 11:325-38.
344. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Eng J Med* 2009; 361:756-65.
345. McClung MR, Boonen S, Torring O, et al. Effect of Denosumab Treatment on the Risk of Fractures in Subgroups of Women With Postmenopausal Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2012; 27:211-218.
346. Simon JA, Recknor C, Moffett AH Jr, et al. Impact of denosumab on the peripheral skeleton of postmenopausal women with osteoporosis: bone density, mass, and strength of the radius, and wrist fracture. *Menopause* 2013; 20:130-7.
347. Adami S, Libanati C, Boonen S, et al. Denosumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis Does Not Interfere with Fracture-Healing. Results from the FREEDOM Trial. *J Bone Joint Surg Am* 2012; 94:2113-9.
348. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, et al. Effects of Denosumab on Fracture and Bone Mineral Density by Level of Kidney Function. *J Bone Miner Res* 2011; 26:1829-1835.

349. Austin M, Yang YC, Vittinghoff E, et al. Relationship Between Bone Mineral Density Changes With Denosumab Treatment and Risk Reduction for Vertebral and Nonvertebral Fractures. *J Bone Miner Res* 2012; 27:687-693.
350. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 2012; 27:694-701.
351. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:513-523.
352. Compston J. Safety of long-term denosumab therapy for osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:485-487.
353. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone* 2017; 105:11-17.
354. Popp AW, Buffat H, Senn C, Lippuner K. Rebound-associated bone loss after non-renewal of long-term denosumab treatment offsets 10-year gains at the total hip within 12 months. *J Bone Miner Res* 2016; 31(Suppl 1).
355. Anastasilakis AD, Makras P. Multiple clinical vertebral fractures following denosumab discontinuation. *Osteoporos Int* 2016; 27:1929-1930.
356. Aubry-Rozier B, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Lamy O. Severe spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: three case reports. *Osteoporos Int* 2016; 27: 1923-1925.
357. Popp AW, Zysset PK, Lippuner K. Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab—from clinic and biomechanics. *Osteoporos Int* 2016; 27:1917-1921.
358. Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Hans D, Aubry-Rozier B. Severe rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: nine clinical case report. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:354-358.
359. Polyzos SA, Terpos E. Clinical vertebral fractures following denosumab discontinuation. *Endocrine* 2016; 54(2016)271-272.
360. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-Rozier B, Kaouri S, Lamy O. Clinical features of 24 patients with rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: systematic review and additional cases. *J Bone Miner Res* 2017; 32:1291-1296.
361. Brown JP, Roux C, Torring O, et al. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: analysis from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) trial. *J Bone Miner Res* 2013; 28(4):746-52.
- 361a. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al. Vertebral Fractures After discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *JBMR* 2017; in press DOI: 10.1002/jbmr.3337
362. Reid IR, Horne AM, Mihov B, Gamble GD. Bone Loss After Denosumab: Only Partial Protection with Zoledronate. *Calcif Tissue Int* 2017, in press.

363. Lehmann T, Aeberli D. Possible protective effect of switching from denosumab to zoledronic acid on vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2017, In press.
364. Khan AA, Morrison A, Kendler DL. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom* 2017; 20:8-24.
365. Lyritis GP, Paspati I, Karachalios T, et al. Pain relief from nasal salmon calcitonin in osteoporotic vertebral crush fractures. A double blind, placebo-controlled clinical study. *Acta Orthop Scand Suppl* 1997; 68:112-114.
366. Lyritis GP, Tsakalagos N, Magiasis B, et al. Analgesic effect of salmon calcitonin in osteoporotic vertebral fractures: a double-blind placebo-controlled clinical study. *Calcif Tissue Int* 1991; 49:369-372.
367. Pun KK, Chan LW. Analgesic effect of intranasal salmon calcitonin in the treatment of osteoporotic vertebral fractures. *Clin Ther* 1989; 11:205-209.
368. Lauro R, Palmier G. Effects of calcitonin on pain related to recent osteoporotic vertebral fractures: a single-blind controlled clinical study against ipriflavone. *Acta Toxicol Ther* 1993; 14:73-83.
369. Knopp JA, Diner BM, Blitz M, et al. Calcitonin for treating acute pain of osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review of randomized, controlled trials *Osteoporos Int* 2005; 16:1281-1290.
370. Tanaka S, Yoshida A, Kono S, Ito M. Effectiveness of monotherapy and combined therapy with calcitonin and minodronic acid hydrate, a bisphosphonate, for early treatment in patients with new vertebral fractures: An open-label, randomized, parallel-group study. *J Orthop Sci* 2017; 22(3):536-541.
371. Nevitt MC, Chen P, Kiel DP, et al. Reduction in the risk of developing back pain persists at least 30 months after discontinuation of teriparatide treatment: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006; 17:1630-1637.
372. Rajzbaum G, Jakob F, Karras D, et al. Characterization of patients in the European Forsteo Observational Study (EFOS): postmenopausal women entering teriparatide treatment in a community setting. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:377-384.
373. Tsuchie H, Miyakoshi N, Kasukawa Y, et al. The effect of teriparatide to alleviate pain and to prevent vertebral collapse after fresh osteoporotic vertebral fracture. *J Bone Miner Metab* 2016; 34(1):86-91.
374. Malmros B, Mortensen L, Jensen M, et al. Positive effects of physiotherapy on chronic pain and performance in osteoporosis. *Osteoporos Int* 1998; 8:215-221.
375. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, et al. Prevention of non-vertebral fractures with alendronate. *JAMA* 1997; 277:1159-1164.
376. Lieberman I, Dudeney S, Reinhardt M, et al. Initial outcome and efficacy of 'kyphoplasty' in the treatment of painful osteoporotic vertebral compression fractures. *Spine* 2002; 27:548.
377. Rousing R, Andersen MO, Jespersen SM, et al. Percutaneous vertebroplasty compared to conservative treatment in patients with painful acute or subacute osteoporotic vertebral fractures: three-months follow-up in a clinical randomized study. *Spine* 2009; 34(13):1349-1354.



378. Lee JK, Jeong HW, Joo IH, et al. Percutaneous balloon kyphoplasty for the treatment of very severe osteoporotic vertebral compression fractures: a case-control study. *Spine J* 2017; pii: S1529-9430(17)31057-4.
379. Chen C, Shen X, Wang J, et al. Comparing pain reduction following kyphoplasty and vertebroplasty: A meta-analysis of randomized and non-randomized controlled trials. *Orthopaed* 2017;46(10):855-863.
380. Cameron ID, Crotty M, Currie C, et al. Geriatric rehabilitation following fractures in older people: a systematic review. *Health Technol Assess* 2000; 4:i-iv, 1-111.
381. Ruchlin HS, Elkin EB, Allengrante JP. The economic impact of a multifactorial intervention to improve postoperative rehabilitation of hip fracture patients. *Arthritis Rheum* 2001; 4:446-452.
382. Colón-Emeric CS, Lyles KW, House P, et al. Randomized trial to improve fracture prevention in nursing home residents. *Am J Med* 2007; 120:886-892.
383. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper HC et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3):CD000333.
384. Martyn-St James M, Carroll S. Meta-analysis of walking for preservation of bone mineral density in postmenopausal women. *Bone* 2008; 43:521-531.
385. Wallace BA, Cumming RG. Systematic review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre- and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2000; 67:10-18.
386. Martyn-St James M, Carroll S. High-intensity resistance training and postmenopausal bone loss: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006; 17:1225-1240.
387. Engelke K, Kemmler W, Lauber D, Beeskow C, Pintag R, Kalender WA. Exercise maintains bone density at spine and hip EFOPS: a 3-year longitudinal study in early postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006; 17:133-142.
388. Lau RW, Liao LR, Yu F, Teo T, Chung RC, Pang MY. The effects of whole body vibration therapy on bone mineral density and leg muscle strength in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 2011; 25:975-88.
389. Oliveira LC, Oliveira RG, Pires-Oliveira DA. Effects of whole body vibration on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2016; 27:2913-33.
390. Zhao R, Zhang M, Zhang Q. The Effectiveness of Combined Exercise Interventions for Preventing Postmenopausal Bone Loss: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther* 2017; 47(4):241-251.
391. Simas V, Hing W, Pope R, Climstein M. Effects of water-based exercise on bone health of middle-aged and older adults: a systematic review and meta-analysis. *Open Access J Sports Med* 2017; 8:39-60.
392. Polidoulis I, Beyene J, Cheung AM. The effect of exercise on pQCT parameters of bone structure and strength in postmenopausal women - a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 2012; 23:39-51.



393. Marques EA, Mota J, Carvalho J. Exercise effects on bone mineral density in older adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Age (Dordr)* 2012; 34:1493-515.
394. Gregg EW, Cauley JA, Seeley DG, Ensrud KE, Bauer DC. Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 129:81-88.
395. Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, Palermo L, Black DM, Bauer DC, et al. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women  $\geq$  65 years of age: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20:131-140.
396. Kelsey JL, Browner WS, Seeley DG, Nevitt MC, Cummings SR. Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Epidemiol* 1992; 135:477-489.
397. Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288:2300-2306.
398. Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, et al. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25:71-80.
399. Robbins JA, Schott AM, Garnero P, Delmas PD, Hans D, Meunier PJ. Risk factors for hip fracture in women with high BMD: EPIDOS study. *Osteoporos Int* 2005; 16:149-154.
400. Lock CA, Lecouturier J, Mason JM, Dickinson HO. Lifestyle interventions to prevent osteoporotic fractures: a systematic review. *Osteoporos Int* 2006; 17: 20-28.
401. Farmer ME, Harris T, Madans JH, Wallace RB, Cornoni-Huntley J, White LR. Anthropometric indicators and hip fracture. The NHANES I epidemiologic follow-up study. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37:9-16.
402. Paganini-Hill A, Chao A, Ross RK, Henderson BE. Exercise and other factors in the prevention of hip fracture: the Leisure World study. *Epidemiology* 1991; 2:16\_25.
403. Joakimsen RM, Fonnebo V, Magnus JH, Størmer J, Tollan A, Sjøgaard AJ. The Tromsø Study: physical activity and the incidence of fractures in a middle-aged population. *J Bone Miner Res* 1998; 13:1149-1157.
404. Moayyeri A. The association between physical activity and osteoporotic fractures: a review of the evidence and implications for future research. *Ann Epidemiol* 2008; 18(11):827-35.
405. Chan HH, Lau EM, Woo J, Lin F, Sham A, Leung PC. Dietary calcium intake, physical activity, and the risk of vertebral fracture in Chinese. *Osteoporos Int* 1996; 6:228-32.
406. Dixon WG, Lunt M, Pye SR, Reeve J, Felsenberg D, Silman AJ, O'Neill TW; European Prospective Osteoporosis Study Group. Low grip strength is associated with bone mineral density and vertebral fracture in women. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:642-646.
407. Silman AJ, O'Neill TW, Cooper C, Kanis J, Felsenberg D. Influence of physical activity on vertebral deformity in men and women: results from the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 813-819.
408. Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. *Am J Epidemiol* 1996; 144:255-263.

409. Sinaki M, Itoi E, Wahner HW, Wollan P, Gelzcer R, Mullan BP, et al. Stronger back muscles reduce the incidence of vertebral fractures: a prospective 10 year follow-up of postmenopausal women. *Bone* 2002; 30:836-41.
410. Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, DuBoeuf F, Delmas PD. Independent predictors of all osteoporosis related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. *Bone* 2003; 32:78-85.
411. Giangregorio LM, Macintyre NJ, Thabane L, Skidmore CJ, Papaioannou A. Exercise for improving outcomes after osteoporotic vertebral fracture. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (1):CD008618.
412. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, Rowe BH. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2):CD007146.
413. Ory MG, Schechtman KB, Miller JP, Hadley EC, Fiatarone MA, Province MA, Arfken CL, Morgan D, Weiss S, Kaplan M. Frailty and injuries in later life: the FICSIT trials. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41:283-296.
414. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291:1999-2006.
415. Wolf SL, Barnhart HX, Kutner NG, McNeely E, Coogler C, Xu T. Atlanta FICSIT Group. Selected as the best paper in the 1990s: Reducing frailty and falls in older persons: an investigation of tai chi and computerized balance training. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:1794-1803.
416. Guideline for the prevention of falls in older persons. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, and American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:664-672.
417. Goodwin VA, Abbott RA, Whear R, Bethel A, Ukoumunne OC, Thompson-Coon J, Stein K. Multiple component interventions for preventing falls and fall-related injuries among older people: systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr* 2014; 14:15.
418. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988; 319:1701-1707.
419. Graafmans WC, Ooms ME, Hofstee HM, Bezemer PD, Bouter LM, Lips P. Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. *Am J Epidemiol* 1996; 143:1129-1136.
420. Chan BK, Marshall LM, Winters KM, Faulkner KA, Schwartz AV, Orwoll ES. Incident fall risk and physical activity and physical performance among older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *Am J Epidemiol* 2007; 165:696-703.
421. Lord SR, Sherrington C, Menz HB, Close J. Falls in Older People: Risk Factors and Strategies for Prevention. Second Edition. New York: Cambridge University Press; 2007.
422. Dionyssiotis Y, Dontas IA, Economopoulos D, Lyritis GP. Rehabilitation after falls and fractures. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008; 8:244-250.
423. Dionyssiotis Y, Skarantavos G, Papagelopoulos P. Modern rehabilitation in osteoporosis, falls, and fractures. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2014; 7:33-40.

424. Province MA, Hadley EC, Hornbrook MC, Lipsitz LA, Miller JP, Mulrow CD, Ory MG, Sattin RW, Tinetti ME, Wolf SL. The effects of exercise on falls in elderly patients. A preplanned meta-analysis of the FICSIT Trials. *Frailty and Injuries: Cooperative Studies of Intervention Techniques*. JAMA 1995; 273:1341-1347.
425. Hackney ME, Wolf SL. Impact of Tai Chi Chu'an practice on balance and mobility in older adults: an integrative review of 20 years of research. *J Geriatr Phys Ther* 2014;37:127-35.
426. Huang Y, Liu X. Improvement of balance control ability and flexibility in the elderly Tai Chi Chuan (TCC) practitioners: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2015; 60:233-8.
427. Lee SH, Kim HS. Exercise Interventions for Preventing Falls Among Older People in Care Facilities: A Meta-Analysis. *Worldviews Evid Based Nurs* 2017; 14:74-80.
428. Kendrick D, Kumar A, Carpenter H, Zijlstra GA, Skelton DA, Cook JR, Stevens Z, Belcher CM, Haworth D, Gawler SJ, Gage H, Masud T, Bowling A, Pearl M, Morris RW, Iliffe S, Delbaere K. Exercise for reducing fear of falling in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 11:CD009848.
429. Sawka AM, Boulos P, Beattie K, Papaioannou A, Gafni A, Cranney A, Hanley DA, Adachi JD, Papadimitropoulos EA, Thabane L. Hip protectors decrease hip fracture risk in elderly nursing home residents: a Bayesian meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2007; 60(4):336-44. Erratum in: *J Clin Epidemiol* 2008; 61:854.
430. Parker M, Gillespie L, Gillespie W. Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3:CD001255.
431. Santesso N, Carrasco-Labra A, Brignardello-Petersen R. Hip protectors for preventing hip fractures in older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3:CD001255.
432. FAO/WHO expert consultation on human vitamin and mineral requirements, 2004. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42716/1/9241546123.pdf>, pp. 59-85, accessed October 2017.
433. Vatanparast H, Baxter-Jones A, Faulkner RA, et al. Positive effects of vegetable and fruit consumption and calcium intake on bone mineral accrual in boys during growth from childhood to adolescence: the University of Saskatchewan Pediatric Bone Mineral Accrual Study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:700-706.
434. Zhu K, Greenfield H, Zhang Q, et al. Growth and bone mineral accretion during puberty in Chinese girls: a five-year longitudinal study. *J Bone Miner Res* 2008; 23:167-172.
435. Kalkwarf HJ, Khoury JC, Lanphear BP. Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density, and osteoporotic fractures in US women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:257-265.
436. Goulding A, Rockell JE, Black RE, et al. Children who avoid drinking cow's milk are at increased risk for prepubertal bone fractures *J Am Diet Assoc* 2004; 104:250-253.
437. Winzenberg T, Shaw K, Fryer J, et al. Effects of calcium supplementation on bone density in healthy children: meta-analysis of randomised controlled trials *BMJ* 2006; 333:775-780.
438. Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Impact of dairy products and dietary calcium on bone-mineral content in children: results of a meta-analysis. *Bone* 2008; 43:312-321.

439. Greer FR, Krebs NF. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2006; 117:578-585.
440. Tai V, Leung W, Grey A, Reid IR, Bolland MJ. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 351:h4183.
441. Candelas G, Martinez-Lopez JA, Rosario MP, et al. Calcium supplementation and kidney stone risk in osteoporosis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30:954-61.
442. Lewis JR, Radavelli-Bagatini S, Rejnmark L et al. The effects of calcium supplementation on verified coronary heart disease hospitalization and death in postmenopausal women: a collaborative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Res* 2015; 30:165-75.
443. Lapatsanis D, Moulas A, Cholevas V, et al. Vitamin D: a necessity for children and adolescents in Greece. *Calcif Tissue Int* 2005; 77:348-355.
444. Van der Wielen RP, Lowik MR, van den Berg H, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346:207-210.
445. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull* 2014; 394:322-350.
446. Bettica P, Bevilacqua M, Vago T, et al. High prevalence of hypovitaminosis D among free-living postmenopausal women referred to an osteoporosis outpatient clinic in northern Italy for initial screening. *Osteoporos Int* 1999; 9:226-229.
447. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. National Academies Press, Washington, DC (2011).
448. Dietary reference values for vitamin D. *EFSA Journal* 2016; 14(10):4547.
449. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. *Osteoporos Int* 2002; 13:257-264.
450. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327:1637-1642.
451. Dawson-Hughes B, Harris S, Krall EA, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337:670-676.
452. Baeksgaard L, Andersen KP, Hyldstrup L. Calcium and vitamin D supplementation increases spinal BMD in healthy, postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1998; 8:255-260.
453. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, et al. Rates of bone loss in postmenopausal women randomly assigned to one of two dosages of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1995; 61:140-145.
454. Ala-Houhala M, Koskinen T, Koskinen M, et al. Double blind study on the need for vitamin D supplementation in prepubertal children. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77:89-93.
455. Komulainen M, Tuppurainen MT, Kroger H, et al. Vitamin D and HRT: no benefit additional to that of HRT alone in prevention of bone loss in early postmenopausal women. A 2.5-year randomized placebo-controlled study. *Osteoporos Int* 1997; 7:126-132.

456. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, et al. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:854-858.
457. Dargent-Molina P, Sabia S, Touvier M, et al. Proteins, dietary acid load, and calcium and risk of postmenopausal fractures in the E3N French women prospective study. *J Bone Miner Res* 2008; 23:1915-1922.
458. Kerstetter JE, Svastisalee CM, Caseria DM, et al. A threshold for low-protein-diet-induced elevations in parathyroid hormone. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:168-173.
459. Kerstetter JE, O'Brien KO, Insogna KL. Dietary protein affects intestinal calcium absorption. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:859-865.
460. Shams-White MM, Chung M, Du M, et al. Dietary protein and bone health: a systematic review and meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Am J Clin Nutr* 2017; 105:1528-1543.
461. Fung TT, Meyer HE, Willett WC, et al. Protein intake and risk of hip fractures in postmenopausal women and men age 50 and older. *Osteoporos Int* 2017; 28:1401-1411.
462. Avenell A, Handoll HH. Nutritional supplementation for hip fracture aftercare in older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 18:CD001880.
463. Botella-Carretero JI, Iglesias B, Balsa JA, et al. Effects of oral nutritional supplements in normally nourished or mildly undernourished geriatric patients after surgery for hip fracture: a randomized clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32:120-128.
464. Schurch MA, Rizzoli R, Slosman D, et al. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128:801-809.
465. Tengstrand B, Cederholm T, Söderqvist A, et al. Effects of protein-rich supplementation and nandrolone on bone tissue after a hip fracture. *Clin Nutr* 2007; 26:460-465.
466. Salari P, Rezaie A, Larijani B, et al. A systematic review of the impact of n-3 fatty acids in bone health and osteoporosis. *Med Sci Monit* 2008; 14:RA37-44.
467. Orchard TS, Cauley JA, Frank GC, et al. Fatty acid consumption and risk of fracture in the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 2010; 92:1452-1460.
468. Virtanen JK, Mozaffarian D, Willett WC, et al. Dietary intake of polyunsaturated fatty acids and risk of hip fracture in men and women. *Osteoporos Int* 2012; 23:2615-2624.
469. Farina EK, Kiel DP, Roubenoff R, et al. Dietary intakes of arachidonic acid and alpha-linolenic acid are associated with reduced risk of hip fracture in older adults. *J Nutr* 2011; 141:1146-1153.
470. Virtanen JK, Mozaffarian D, Cauley JA, et al. Fish consumption, bone mineral density, and risk of hip fracture among older adults: the cardiovascular health study. *J Bone Miner Res* 2010; 25:1972-1979.
471. Zeng FF, Xie HL, Fan F, et al. Association of dietary fat intake with the risk of hip fractures in an elderly Chinese population: A matched case-control study. *Geriatr Gerontol Int* 2015; 15:1171-8.

472. Hao G, Zhang B, Gu M, et al. Vitamin K intake and the risk of fractures: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96:e6725.
473. Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, et al. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166:1256-1261.
474. Knapen MH, Drummen NE, Smit E, et al. Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24:2499-507.
475. Kanellakis S, Moschonis G, Tenta R, et al. Changes in parameters of bone metabolism in postmenopausal women following a 12-month intervention period using dairy products enriched with calcium, vitamin D, and phylloquinone (vitamin K(1)) or menaquinone-7 (vitamin K (2)): the Postmenopausal Health Study II. *Calcif Tissue Int* 2012; 90:251-262.
476. Koitaya N, Sekiguchi M, Touden Y, et al. Low-dose vitamin K2 (MK-4) supplementation for 12 months improves bone metabolism and prevents forearm bone loss in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Metab* 2014; 32:142-50.
477. Fang Y, Hu C, Tao X, et al. Effect of vitamin K on bone mineral density: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Metab* 2012; 30: 60-68.
478. Palermo A, Tuccinardi D, D'Onofrio L, et al. Vitamin K and osteoporosis: Myth or reality? *Metabolism* 2017; 70:57-71.
479. Ribaya-Mercado JD, Blumberg B. Vitamin A: Is it a risk factor for osteoporosis and bone fracture? *Nutrition Reviews* 2007; 65:425-438.
480. Barker M, Blumsohn A. Is vitamin A a risk factor for osteoporotic fracture? *Proceedings of the Nutrition Society* 2003; 62:845-850.
481. Wu AM, Huang CQ, Lin ZK, et al. The relationship between vitamin A and risk of fracture: metaanalysis of prospective studies. *J Bone Miner Res* 2014; 29:2032-9.
482. Holvik K, Ahmed LA, Forsmo S, et al. No increase in risk of hip fracture at high serum retinol concentrations in community-dwelling older Norwegians: the Norwegian Epidemiologic Osteoporosis Studies. *Am J Clin Nutr* 2015; 102:1289-96.
483. Elmstahl S, Gullberg B, Janzon L, et al. Increased incidence of fractures in middle-aged and elderly men with low intakes of phosphorus and zinc. *Osteoporos Int* 1998; 8:333-340.
484. Pinheiro MM, Schuch NJ, Genaro PS, et al. Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women - the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Nutr J* 2009; 8:6.
485. Whybro A, Jagger H, Barker M, et al. Phosphate supplementation in young men: lack of effect on calcium homeostasis and bone turnover. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52:29-33.
486. Heaney RP, Recker RR. Calcium supplements: anion effects. *Bone Miner* 1987; 2:433-439.
487. Silverberg SJ, Shane E, Clemens TL, et al. The effect of oral phosphate administration on major indices of skeletal metabolism in normal subjects. *J Bone Miner Res* 1986; 1:383-388.
488. Metz JA, Anderson JJ, Gallagher PN Jr. Intakes of calcium, phosphorus, and protein, and physical-activity level are related to radial bone mass in young adult women. *Am J Clin Nutr* 1993; 58:537-542.

489. Brot C, Jorgensen N, Madsen OR, et al. Relationships between bone mineral density, serum vitamin D metabolites and calcium phosphorus intake in healthy perimenopausal women. *J Intern Med* 1999; 245:509-516.
490. Lee AW, Cho SS. Association between phosphorus intake and bone health in the NHANES population. *Nutr J* 2015; 14:28.
491. Earnshaw SA, Worley A, Hosking DJ. Current diet does not relate to bone mineral density after the menopause. The Nottingham Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) Study Group. *Br J Nutr* 1997; 78:65-72.
492. Conlan D, Korula R, Tallentire D. Serum copper levels in elderly patients with femoral-neck fractures. *Age Ageing* 1990; 19:212-214.
493. Holbrook TL, Barrett-Connor E, Wingard DL. Dietary calcium and risk of hip fracture: 14-year prospective population study. *Lancet* 1988; 2:1046-1049.
494. Farsinejad-Marj M, Saneei P, Esmailzadeh A. Dietary magnesium intake, bone mineral density and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2016; 27:1389-99.
495. Devine A, Criddle RA, Dick IM, et al. A longitudinal study of the effect of sodium and calcium intakes on regional bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1995; 62:740-745.
496. Evans CE, Chughtai AY, Blumsohn A, et al. The effect of dietary sodium on calcium metabolism in premenopausal and postmenopausal women. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51:394-399.
497. Itoh R, Suyama Y, Oguma Y, et al. Dietary sodium, an independent determinant for urinary deoxypyridinoline in elderly women. A cross-sectional study on the effect of dietary factors on deoxypyridinoline excretion in 24-h urine specimens from 763 free-living healthy Japanese. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53:886-890.
498. Park SM, Joung JY, Cho YY, et al. Effect of high dietary sodium on bone turnover markers and urinary calcium excretion in Korean postmenopausal women with low bone mass. *Eur J Clin Nutr* 2015; 69:361-6.
499. Lee DR, Lee J, Rota M, et al. Coffee consumption and risk of fractures: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Bone* 2014; 63:20-8.
500. Harris SS, Dawson-Hughes B. Caffeine and bone loss in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:573-578.
501. Ilich JZ, Brownbill RA, Tamborini L, et al. To drink or not to drink: how are alcohol, caffeine and past smoking related to bone mineral density in elderly women? *J Am Coll Nutr* 2002; 21:536-544.
502. Barrett-Connor E, Chang JC, Edelstein SL. Coffee-associated osteoporosis offset by daily milk consumption. The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1994; 271:280-283.
503. Sampson HW. Alcohol's harmful effects on bone. *Alcohol Health Res World* 1998; 22:190-194.
504. Turner RT. Skeletal response to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24:1693-1701.
505. Zhang X, Yu Z, Yu M, Qu X. Alcohol consumption and hip fracture risk. *Osteoporos Int* 2015; 26:531-42.



506. Berg KM, Kunins HV, Jackson JL, et al. Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. *Am J Med* 2008; 121:406-418.
507. Coxam V. Phyto-oestrogens and bone health. *Proc Nutr Soc* 2008; 67:184-195.
508. Taku K, Melby MK, Takebayashi J, et al. Effect of soy isoflavone extract supplements on bone mineral density in menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010; 19:33-42.
509. Liu J, Ho SC, Su YX, et al. Effect of long-term intervention of soy isoflavones on bone mineral density in women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* 2009; 44: 948-953.
510. Taku K, Melby MK, Kurzer MS, et al. Effects of soy isoflavone supplements on bone turnover markers in menopausal women: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* 2010; 47:413-423.
511. Compston J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6:82.
512. Frenkel B. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Adv Exp Med Biol* 2015; 872:179-215.
513. Ohnaka K, Tanabe M, Kawate H, et al. Glucocorticoid suppresses the canonical wnt signal in cultured human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 329:177-181.
514. Ito S, Suzuki N, Kato S, et al. Glucocorticoids induce the differentiation of a mesenchymal progenitor cell line, ROB-C26 into adipocytes and osteoblasts, but fail to induce terminal osteoblast differentiation. *Bone* 2007; 40:84-92.
515. Pereira RC, Delany AM, Canalis E. CCAAT/enhancer binding protein homologous protein (DDIT3) induces osteoblastic cell differentiation. *Endocrinology* 2004; 145:1952-1960.
516. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Curr Osteoporos Rep* 2005; 3:98-102.
517. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology* 2004; 145:1835-1841.
518. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, et al. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998; 102:274-282.
519. Jia D, O'Brien CA, Stewart SA, et al. Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density. *Endocrinology* 2006; 147:5592-5599.
520. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999; 140:4382-4389.
521. Dovic A, Perazzolo L, Saba L, et al. High-dose glucocorticoids increase serum levels of soluble IL-6 receptor alpha and its ratio to soluble gp130: an additional mechanism for early increased bone resorption. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:745-751.
522. Urena P, Iida-Klein A, Kong XF, et al. Regulation of parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor messenger ribonucleic acid by glucocorticoids and PTH in ROS 17/ 2.8 and OK cells. *Endocrinology* 1994; 134:451-456.



523. van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2006; 79:129-137.
524. van Staa TP, Geusens P, Pols HA, et al. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. *QJM* 2005; 98:191-198.
525. Natsui K, Tanaka K, Suda M, et al. High-dose glucocorticoid treatment induces rapid loss of trabecular bone mineral density and lean body mass. *Osteoporos Int* 2006; 17:105-108.
526. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, Capelli G, de Feo D, Giannini S, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006; 39:253-9.
527. Lafage-Proust MH, Boudignon B, Thomas T. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiological data and recent treatments. *Joint Bone Spine* 2003; 70:109-118.
528. Buckley L, Guyatt G, Fink AH. American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis and Rheumatology* 2017; 69:1521-1537.
529. Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32:135-157.
530. Khosla S, Amin Sh, Orwoll E. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 2008; 29:441-464.
531. Liu H, Paige NM, Goldzweig CL, et al. Screening for osteoporosis in men: A systematic review for an American College of Physicians guideline. *Ann Intern Med* 2008; 148:685-700.
532. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2013; 8(1-2):136.
533. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res* 2007; 22:466-475.
534. Πασπάτη Ι και συν. Διαχρονικές μεταβολές στη συχνότητα των καταγμάτων του ισχίου στην Ελλάδα το διάστημα 1977-1997. *Οστούν* 2002; 13:149-161.
535. Krassas GE, Papadopoulou FG, Doukidis D, et al. Age related changes in bone density among healthy Greek males. *J Endocrinol Invest* 2001; 24:326-333.
536. Hadjidakis D, Kokkinakis E, Giannopoulos G, et al. Bone mineral density of vertebrae, proximal femur and os calcis in normal Greek subjects as assessed by dual-energy X-ray absorptiometry: comparison with other populations. *Eur J Clin Invest* 1997; 27:219-227.
537. Willson T, Nelson SD, Newbold J et al. The clinical epidemiology of male osteoporosis: a review of the recent literature *Clinical Epidemiology* 2015;7 65-76.
538. Seeman E, Biandi G, Adami S, et al. Osteoporosis in men- consensus is premature. *Calcif Tissue Int* 2004; 75:120-122.
539. Krassas GE, Papadopoulou P. Oestrogen action on bone cells. *J Musculoskel Neuron Interact* 2001; 136 Κατευθυντήριες γραμμές για την αντιμετώπιση της Οστεοπόρωσης στην Ελλάδα 2:143-151.

540. Mackey DC, Lui LY, Cawthon PM et al. High-trauma fractures and low bone mineral density in older women and men. *JAMA* 2007; 298: 2381-2388.
541. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al. Screening for Osteoporosis in Men: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008; 148:680-684.
542. Wells JCK. Sexual dimorphism of body composition. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21:415-430.
543. Owen PJ, Daly RM, Livingston PM, and Fraser SF. Lifestyle guidelines for managing adverse effects on bone health and body composition in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer: an update. *prostate cancer prostatic dis.* 2017; 20(2):137-145.
544. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004; 34:195-202.
545. Eckstein F, Matura M, Kuhn V, et al. Sex differences of human trabecular bone microstructure in aging are site-dependent. *J Bone Miner Res* 2007; 22:817-824.
546. Seeman E, Bianchi G, Khosla S, et al. Bone fragility in men - where are we? *Osteoporos Int* 2006; 17:1577-1583.
547. Freitas SS, Barrett-Connor E, Ensrud KE, et al. Rate and circumstances of clinical vertebral fractures in older men. *Osteopor Int* 2008; 19:615-623.
548. Cheng S, Suominen H, Sakari-Rantala R, et al. Calcaneal bone mineral density predicts fracture occurrence: A five-year follow-up study in elderly people. *J Bone Miner Res* 1999; 12:1075-1082.
549. Selby PL, Davies M, Adams JE. Do men and women fracture bones at similar bone densities? *Osteoporos Int* 2000; 11:153-157.
550. Silva MJ, Gibson LJ. Modeling the mechanical behavior of vertebral trabecular bone: effects of age-related changes in microstructure. *Bone* 1997; 21:191-199.
551. Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, et al. A population based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. *J Bone Miner Res* 2008; 23:205-214.
552. Khosla S, Riggs BL, Atkinson EL, et al. Effects of sex and age, on bone micro-structure at the ultra distal radius: a population-based noninvasive in vivo assessment. *J Bone Miner Res* 2006; 21:124-131.
553. Mosekilde L, Vestergaard P, Rejnmark L. The pathogenesis, treatment and prevention of osteoporosis in men. *Drugs* 2013;73(1):15-29.
554. Ericksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Trabecular bone resorption depth decreases with age: differences between normal males and females. *Bone* 1985; 6:141-146.
555. Khosla S, Melton III LJ, Achenbach SJ, et al. Hormonal and biochemical determinants of trabecular microstructure at the ultradistal radius in women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:885-891.
556. Meier C, Liu PY, Handelsman DJ, Seibel MJ. Endocrine regulation of bone turnover in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63:603-616.

557. Compston JE. Sex steroids and bone. *Physiol Rev* 2001; 81:419-447.
558. De Oliveira DH, Figuera TM, Bianchet LC, Kulak CA, Kulak J. Androgens and bone. *Minerva Endocrinol* 2012; 37(4):305-314.
559. Krassas GE, Papadopoulou Ph, Koliakos G, et al. Growth hormone, insulin growth factor-I, and IGF binding protein axis, relationship with bone mineral density among healthy men. *Arch Androlol* 2003; 49:191-199.
560. Van Pottelbergh I, Goemaere S, Zmierzczak H, et al. Perturbed sex steroid status in men with idiopathic osteoporosis and their sons. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4949-4953.
561. Papadopoulou Ph, Krassas GE, Kalothetou C, et al. Serum leptin values in relation to bone density and growth hormone -insulin like growth factors axis in healthy men. *Arch Androlol* 2004; 50:97-103.
562. Osteoporosis in the European Community: A call to action. An audit of policy developments since 1998. Prepared by the International Osteoporosis Foundation, November 2001. Download PDF from [www.osteofound.org/advocacy\\_policy/eu\\_calltoactionreport.html](http://www.osteofound.org/advocacy_policy/eu_calltoactionreport.html)
563. International Society of Clinical Densitometry (ISCD).
564. [www.shef.ac.uk/FRAX/](http://www.shef.ac.uk/FRAX/)
565. E. S. Siris, R. Adler, J. Bilezikian, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int* 2014; 25(5):1439-1443.
566. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. <http://nof.org/hcp/resources/913>. Accessed 18 Oct 2013.
567. Trovas GP, Lyritis GP. Aetiology in male osteoporosis. *J Bone Min Res* 1997; 12(Suppl.):S370.
568. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis in Men: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(6):1802-182.
569. Buckley L, Guyatt G, et al. American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69(8):1095-1110.
570. Giusti A and Bianchi G. Treatment of primary osteoporosis in men. *Clinical Interventions in Aging* 2015;10 105-115.
571. Daly RM, Petrass N, Bass S, et al. The skeletal effect benefits of calcium- and vitamin D3 fortified milk are sustained in older men after withdrawal of supplementation: An 18-mo follow-up study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:771-777.
572. Delmas PD, Munoz F, BlackDM, et al. Effects of yearly zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and relation of PINP with fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1544-1551.
573. Eastell R, Vrijens B, Cahall DL, et al. Bone turnover markers and bone mineral density response with risedronate therapy relationship with fracture risk and patient adherence. *J Bone Miner Res* 2011; 26:1662-1669.
574. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaemer JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures in mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357:1799-1809.

575. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int* 2005; 16:510-516.
576. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18:9.
577. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. FREEDOM Trial Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361(8):756-765.
578. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(8):745-755.
579. Smith MR, Saad F, Coleman R. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 379:39-46.
580. Eastell R, Kregge JH, Chen P. Development of an algorithm for using P1NP to monitor treatment of patients with teriparatide. *Curr Med Res Opin* 2006; 22:61-66.
581. Boonen S, Dejaeger E, Vanderschueren D, et al. Osteoporosis and osteoporotic fracture occurrence and prevention in the elderly: a geriatric perspective. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22:765-785.
582. Compston J, Bowring C, Cooper A, et al; National Osteoporosis Guideline Group. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) updates 2013. *Maturitas* 2013; 75(4):392-396.
583. Bonjour JP, Chevalley T, Rizzoli R, Ferrari S. Gene-environment interactions in the skeletal response to nutrition and exercise during growth. *Med Sport Sci* 2007; 51:64-80.
584. Chevalley T, Rizzoli R, Hans D, Ferrari S, Bonjour JP. Interaction between calcium intake and menarcheal age on bone mass gain: an eight-year follow-up study from prepuberty to postmenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1):44-51.
585. Ferrari S, Rizzoli R, Slosman D, Bonjour JP. Familial resemblance for bone mineral mass is expressed before puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(2):358-61.
586. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, Foldes AJ, Adami S, Wahl DA, et al. Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int* 2012; 23(12):2735-48.
587. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi ML, et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. *Bone* 2008; 43(6):1115-21.
588. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos Int* 1997; 7(4):390-406.
589. Liu JM, Zhao HY, Ning G, Chen Y, Zhang LZ, Sun LH, et al. IGF-1 as an early marker for low bone mass or osteoporosis in premenopausal and postmenopausal women. *J Bone*

- Miner Metab 2008; 26(2):159-64.
590. Diaz Curiel M, Garcia JJ, Carrasco JL, Honorato J, Perez Cano R, Rapado A, et al. [Prevalence of osteoporosis assessed by densitometry in the Spanish female population]. *Med Clin (Barc)* 2001; 116(3):86-8.
591. Heijckmann AC, Huijberts MS, Schoon EJ, Geusens P, de Vries J, Menheere PP, et al. High prevalence of morphometric vertebral deformities in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20(8):740-7.
592. Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am J Med* 2009; 122(7):599-604.
593. Rossini M, Viapiana O, Del Marco A, de Terlizzi F, Gatti D, Adami S. Quantitative ultrasound in adults with cystic fibrosis: correlation with bone mineral density and risk of vertebral fractures. *Calcif Tissue Int* 2007; 80(1):44-9.
594. Legroux-Gerot I, Vignau J, Collier F, Cortet B. Bone loss associated with anorexia nervosa. *Joint Bone Spine* 2005; 72(6):489-95.
595. Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73(3):555-63.
596. Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, Ilich JZ, Goel PK, Wright JK, et al. Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. Inference from a cross-sectional model. *J Clin Invest* 1994; 93(2):799-808.
597. Nordstrom P, Neovius M, Nordstrom A. Early and rapid bone mineral density loss of the proximal femur in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(5):1902-8.
598. Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, McDaniel L, et al. A population-based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. *J Bone Miner Res* 2008; 23(2):205-14.
599. Rizzoli R, Bianchi ML, Garabedian M, McKay HA, Moreno LA. Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly. *Bone* 2010; 46(2):294-305.
600. Ferrari S. Human genetics of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22(5):723-35.
601. Karasik D, Ferrari SL. Contribution of gender-specific genetic factors to osteoporosis risk. *Ann Hum Genet* 2008; 72(Pt 5):696-714.
602. Huitron-Bravo G, Denova-Gutierrez E, Talavera JO, Moran-Villota C, Tamayo J, Omana-Covarrubias A, et al. Levels of serum estradiol and lifestyle factors related with bone mineral density in premenopausal Mexican women: a cross-sectional analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2016; 17(1):437.
603. Greenway KG, Walkley JW, Rich PA. Relationships between self-reported lifetime physical activity, estimates of current physical fitness, and aBMD in adult premenopausal women. *Arch Osteoporos* 2015; 10:34.
604. Lauder TD, Dixit S, Pezzin LE, Williams MV, Campbell CS, Davis GD. The relation between

- stress fractures and bone mineral density: evidence from active-duty Army women. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81(1):73-9.
605. Hung LK, Wu HT, Leung PC, Qin L. Low BMD is a risk factor for low-energy Colles' fractures in women before and after menopause. *Clin Orthop Relat Res* 2005(435):219-25.
606. Wigderowitz CA, Cunningham T, Rowley DI, Mole PA, Paterson CR. Peripheral bone mineral density in patients with distal radial fractures. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85(3):423-5.
607. Wu F, Mason B, Horne A, Ames R, Clearwater J, Liu M, et al. Fractures between the ages of 20 and 50 years increase women's risk of subsequent fractures. *Arch Intern Med* 2002;162(1):33-6.
608. Kumagai S, Kawano S, Atsumi T, Inokuma S, Okada Y, Kanai Y, et al. Vertebral fracture and bone mineral density in women receiving high dose glucocorticoids for treatment of autoimmune diseases. *J Rheumatol* 2005; 32(5):863-9.
609. Langdahl BL. Osteoporosis in premenopausal women. *Curr Opin Rheumatol* 2017; 29(4):410-5.
610. Moreira Kulak CA, Schussheim DH, McMahon DJ, Kurland E, Silverberg SJ, Siris ES, et al. Osteoporosis and low bone mass in premenopausal and perimenopausal women. *Endocr Pract* 2000; 6(4):296-304.
611. Peris P, Guanabens N, Martinez de Osaba MJ, Monegal A, Alvarez L, Pons F, et al. Clinical characteristics and etiologic factors of premenopausal osteoporosis in a group of Spanish women. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32(1):64-70.
612. Khosla S, Lufkin EG, Hodgson SF, Fitzpatrick LA, Melton LJ 3<sup>rd</sup>. Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. *Bone* 1994; 15(5):551-5.
613. Hendrickx G, Boudin E, Van Hul W. A look behind the scenes: the risk and pathogenesis of primary osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11(8):462-74.
614. Prior JC, Hitchcock CL, Vigna YM, Seifert-Klauss V. Premenopausal Trabecular Bone Loss is Associated with a Family History of Fragility Fracture. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2016; 76(8):895-901.
615. Galusca B, Zouch M, Germain N, Bossu C, Frere D, Lang F, et al. Constitutional thinness: unusual human phenotype of low bone quality. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(1):110-7.
616. Chevalley T, Bonjour JP, Ferrari S, Rizzoli R. Influence of age at menarche on forearm bone microstructure in healthy young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(7):2594-601.
617. Jager PL, Jonkman S, Koolhaas W, Stiekema A, Wolffenbuttel BH, Slart RH. Combined vertebral fracture assessment and bone mineral density measurement: a new standard in the diagnosis of osteoporosis in academic populations. *Osteoporos Int* 2011; 22(4):1059-68.
618. Kann PH, Pfutzner A, Delling G, Schulz G, Meyer S. Transiliac bone biopsy in osteoporosis: frequency, indications, consequences and complications. An evaluation of 99 consecutive cases over a period of 14 years. *Clin Rheumatol* 2006; 25(1):30-4.
619. Masi L, Brandi ML. Gaucher disease: the role of the specialist on metabolic bone diseases. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2015; 12(2):165-9.
620. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol*

- 2010; 105(12):2520-4.
621. Barete S, Assous N, de Gennes C, Grandpeix C, Feger F, Palmerini F, et al. Systemic mastocytosis and bone involvement in a cohort of 75 patients. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(10):1838-41.
622. Bains SN, Hsieh FH. Current approaches to the diagnosis and treatment of systemic mastocytosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104(1):1-10; quiz-2, 41.
623. Superti-Furga A, Unger S. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision. *Am J Med Genet A* 2007; 143A(1):1-18.
624. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(12):3689-98.
625. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994; 331(16):1056-61.
626. Bishop N. Primary osteoporosis. *Endocr Dev* 2009; 16:157-69.
627. Ostertag A, Cohen-Solal M, Audran M, Legrand E, Marty C, Chappard D, et al. Vertebral fractures are associated with increased cortical porosity in iliac crest bone biopsy of men with idiopathic osteoporosis. *Bone* 2009; 44(3):413-7.
628. Van Pottelbergh I, Goemaere S, Zmierzczak H, De Bacquer D, Kaufman JM. Deficient acquisition of bone during maturation underlies idiopathic osteoporosis in men: evidence from a three-generation family study. *J Bone Miner Res* 2003; 18(2):303-11.
629. Cohen A, Liu XS, Stein EM, McMahon DJ, Rogers HF, Lemaster J, et al. Bone microarchitecture and stiffness in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(11):4351-60.
630. Cohen A, Dempster DW, Recker RR, Stein EM, Lappe JM, Zhou H, et al. Abnormal bone microarchitecture and evidence of osteoblast dysfunction in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(10):3095-105.
631. Peris P, Ruiz-Esquide V, Monegal A, Alvarez L, Martinez de Osaba MJ, Martinez-Ferrer A, et al. Idiopathic osteoporosis in premenopausal women. Clinical characteristics and bone remodelling abnormalities. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26(6):986-91.
632. Rubin MR, Schussheim DH, Kulak CA, Kurland ES, Rosen CJ, Bilezikian JP, et al. Idiopathic osteoporosis in premenopausal women. *Osteoporos Int* 2005; 16(5):526-33.
633. Peris P, Martinez-Ferrer A, Monegal A, Martinez de Osaba MJ, Alvarez L, Ros I, et al. Aetiology and clinical characteristics of male osteoporosis. Have they changed in the last few years? *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26(4):582-8.
634. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40(4):795-826.
635. Oliveri B, Parisi MS, Zeni S, Mautalen C. Mineral and bone mass changes during pregnancy and lactation. *Nutrition* 2004; 20(2):235-40.
636. Kent GN, Price RI, Gutteridge DH, Rosman KJ, Smith M, Allen JR, et al. The efficiency of intestinal calcium absorption is increased in late pregnancy but not in established



- lactation. *Calcif Tissue Int* 1991; 48(4):293-5.
637. Sowers M, Corton G, Shapiro B, Jannausch ML, Crutchfield M, Smith ML, et al. Changes in bone density with lactation. *JAMA* 1993; 269(24):3130-5.
638. Lampropoulou-Adamidou K, Trovas G, Stathopoulos IP, Papaioannou NA. Case report: Teriparatide treatment in a case of severe pregnancy -and lactation- associated osteoporosis. *Hormones (Athens)* 2012; 11(4):495-500.
639. Mein AL, Briffa NK, Dhaliwal SS, Price RI. Lifestyle influences on 9-year changes in BMD in young women. *J Bone Miner Res* 2004; 19(7):1092-8.
640. Peris P, Monegal A, Martinez MA, Moll C, Pons F, Guanabens N. Bone mineral density evolution in young premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *Clin Rheumatol* 2007; 26(6):958-61.
641. Martyn-St James M, Carroll S. Effects of different impact exercise modalities on bone mineral density in premenopausal women: a meta-analysis. *J Bone Miner Metab* 2010; 28(3):251-67.
642. Sim LA, McGovern L, Elamin MB, Swiglo BA, Erwin PJ, Montori VM. Effect on bone health of estrogen preparations in premenopausal women with anorexia nervosa: a systematic review and meta-analyses. *Int J Eat Disord* 2010; 43(3):218-25.
643. Doo L, Shapiro CL. Skeletal manifestations of treatment of breast cancer on premenopausal women. *Curr Osteoporos Rep* 2013; 11(4):311-8.
644. Hadji P, Gnani M, Body JJ, Bundred NJ, Brufsky A, Coleman RE, et al. Cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women: a need for therapeutic intervention? *Cancer Treat Rev* 2012; 38(6):798-806.
645. Hershman DL, McMahon DJ, Crew KD, Cremers S, Irani D, Cucchiara G, et al. Zoledronic acid prevents bone loss in premenopausal women undergoing adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(29):4739-45.
646. Gnani MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Grampp S, Kaessmann H, Schmid M, et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25(7):820-8.
647. Powles TJ, McCloskey E, Paterson AH, Ashley S, Tidy VA, Nevantaus A, et al. Oral clodronate and reduction in loss of bone mineral density in women with operable primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(9):704-8.
648. Hines SL, Mincey BA, Sloan JA, Thomas SP, Chottiner E, Loprinzi CL, et al. 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* 2009; 27(7):1047-53.
649. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, Fan M, et al. Effect of denosumab on bone mineral density in women receiving adjuvant aromatase inhibitors for non-metastatic breast cancer: subgroup analyses of a phase 3 study. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 118(1):81-7.
650. Tremollieres FA, Ceausu I, Depypere H, Lambrinouadaki I, Mueck A, Perez-Lopez FR, et al.



- Osteoporosis management in patients with breast cancer: EMAS position statement. *Maturitas* 2017; 95:65-71.
651. Golden NH, Iglesias EA, Jacobson MS, Carey D, Meyer W, Schebendach J, et al. Alendronate for the treatment of osteopenia in anorexia nervosa: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6):3179-85.
652. Stathopoulos IP, Liakou CG, Katsalira A, Trovas G, Lyritis GG, Papaioannou NA, et al. The use of bisphosphonates in women prior to or during pregnancy and lactation. *Hormones (Athens)* 2011; 10(4):280-91.
653. Levy S, Fayez I, Taguchi N, Han JY, Aiello J, Matsui D, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to bisphosphonates. *Bone* 2009; 44(3):428-30.
654. Cohen A, Stein EM, Recker RR, Lappe JM, Dempster DW, Zhou H, et al. Teriparatide for idiopathic osteoporosis in premenopausal women: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(5):1971-81.
655. Cohen A, Kamanda-Kosseh M, Recker RR, Lappe JM, Dempster DW, Zhou H, et al. Bone Density After Teriparatide Discontinuation in Premenopausal Idiopathic Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(11):4208-14.



## **Δήλωση Σύγκρουσης Συμφερόντων Ομάδας Σύνταξης**

**Ιωάννης Διονυσιώτης** Καμία δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

**Αικατερίνη Κατσαλήρα** Καμία δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

**Μερόπη Κοντογιάννη** Καμία δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

**Χρήστος Κοσμίδης** Καμία δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

**Καλλιόπη Λαμπροπούλου Αδαμίδου** Καμία δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

**Ειρήνη Λαμπρινουδάκη** Καμία δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

**Γεώργιος Λυρίτης** Καμία δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

**Κωνσταντίνος Μακρής** Καμία δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

**Αλεξία Μπαλανίκα** Καμία δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

**Χρήστος Μπαλτάς** Καμία δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

**Φωτεινή Παπαδοπούλου** Καμία δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

**Ιωάννης Σταθόπουλος** Καμία δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

**Κωνσταντίνος Σταθόπουλος** AMGEN ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ, SPECIFAR-A TEVA COMPANY

**Συμεών Τουρνής** AMGEN ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ, ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ ΛΙΛΛΥ ΑΕΒΕ, ΒΙΑΝΕΪ ΑΕ, ITF HELLAS ΑΕ,  
MERCK BIORPHARMA GREECE, GALENICA ΑΕ

**Γεώργιος Τροβάς** AMGEN ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ, ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ ΛΙΛΛΥ ΑΕΒΕ, ΒΙΑΝΕΪ ΑΕ, ITF HELLAS ΑΕ,  
MERCK BIORPHARMA GREECE, ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ