

Ανασκόπηση

Μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση: θεραπευτική αντιμετώπιση

Χ.Π. Τσαμέτης
Π.Κ. Ηλιάδου
Α.Γ. Γουλής
Ι. Παπαδήμας
Ι. Μπόντης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αντιμετώπιση της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης έχει πρωταρχικό κλινικό στόχο την ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης καταγμάτων. Μία ολοκληρωμένη στρατηγική αντιμετώπισης περιλαμβάνει γενικά προληπτικά μέτρα, αλλά και φαρμακευτικές παρεμβάσεις. Κάθε μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα πρέπει να λαμβάνει μια ισορροπημένη διατροφή με επαρκή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D, να εφαρμόζει κατάλληλο πρόγραμμα φυσικής άσκησης, να αποφεύγει το κάπνισμα, την υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ και τη χρήση φαρμάκων που προκαλούν οστική απώλεια και, τέλος, να ακολουθεί οδηγίες σχετικά με τη πρόληψη των πτώσεων. Τα φάρμακα που κυρίως χρησιμοποιούνται για την πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης είναι τα διφωσφονικά, οι εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων, τα οιστρογόνα, η καλσιτονίνη, η παραθορμόνη και το ρανελαικό στρόντιο. Μελλοντικές θεραπευτικές εξελίξεις αποτελούν οι αναστολείς της καθεψίνης K, μίας πρωτεάσης που συμβάλλει στην αποδόμηση του κολλαγόνου και η χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του συνδέτη του υποδοχέα ενεργοποιητή του NF- κ B, μίας κυτοκίνης που επάγει την οστεοκλαστογένεση.

Όροι ευρετηρίου: θεραπεία, πρόληψη, εμμηνόπαυση, οστεοπόρωση, κατάγματα, ασβέστιο, βιταμίνη D, διφωσφονικά, ραλοξιφένη, θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, παραθορμόνη, καλσιτονίνη, ρανελαικό στρόντιο.

Μονάδα Ενδοκρινολογίας
Αναπαραγωγής, Α' Μαιευτική και
Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ

Αλληλογραφία:
Δημήτριος Γ. Γουλής
Α' Μαιευτική και Γυναικολογική
Κλινική ΑΠΘ
ΓΝΘ «Παπαγεωργίου», Περιφερειακή
Οδός, Νέα Ευκαρπία, 546 03
Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 2310 693131
E-mail: dimitrios.goulis@otenet.gr
Κατατέθηκε: 7/2/07
Εγκρίθηκε: 19/5/07

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οστεοπόρωση είναι μεταβολικό νόσημα των οστών που χαρακτηρίζεται από ελάττωση της οστικής μάζας και διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής του οστού, τα οποία οδηγούν σε μειωμένη οστική αντοχή και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καταγμάτων. Αποτελεί μία από τις μακροπρόθεσμες συνέπειες της εμμηνόπαυσης, με σημαντική επίπτωση στη νοσηρότητα και στη θνησιμότητα ιδιαίτερα των ηλικιωμένων γυναικών. Ο πρωταρχικός στόχος των θεραπευτικών παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης είναι η ελάττωση του κινδύνου μελλοντικού κατάγματος. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με μέτρα που ελαττώνουν ή αναστέλλουν την οστική απώλεια, αυξάνουν την οστική μάζα, βελτιώνουν τη μικροαρχιτεκτονική του οστού, διατηρούν ή αυξάνουν την οστική αντοχή και ελαττώνουν την πιθανότητα πτώσεων. Μία ολοκληρωμένη στρατηγική αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης περιλαμβάνει γενικά προληπτικά μέτρα, όπως αλλαγές

στον τρόπο ζωής και διατροφής, αλλά και φαρμακευτικές παρεμβάσεις. Η εφαρμογή των μέτρων αυτών ή/και η χορήγηση φαρμάκων σε γυναίκες με οστεοπενία (T-score >-2,5) και αυξημένο κίνδυνο -αλλά χωρίς ιστορικό- κατάγματος θεωρείται πρωτογενής πρόληψη της οστεοπόρωσης, ενώ θεραπεία της νόσου θεωρείται η εφαρμογή φαρμακευτικών και μη παρεμβάσεων σε γυναίκες με προϋπάρχον οστεοπορωτικό κάταγμα ή/και σοβαρού βαθμού ελάττωση της οστικής πυκνότητας (ΟΠ) (T-score <-2,5)¹.

ΓΕΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ

Κάθε μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση οστεοπόρωσης ή εγκατεστημένη νόσο πρέπει να λαμβάνει μία ισορροπημένη διατροφή, να έχει επαρκή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D, να εφαρμόζει πρόγραμμα φυσικής άσκησης, να αποφεύγει το κάπνισμα, την υπερβολική λήψη αλκοόλ καθώς και φάρμακα που επιταχύνουν την οστική απώλεια (π.χ. γλυκοκορτικοειδή) και να λαμβάνει τα κατάλληλα μέτρα για την αποφυγή πτώσεων.

• Δίαιτα

Μία ισορροπημένη διατροφή με επαρκή πρόσληψη θερμίδων, βιταμινών και ιχνοστοιχείων είναι απαραίτητη για τη σκελετική ανάπτυξη, αλλά και τη διατήρηση της σκελετικής υγείας. Ηλικιωμένες γυναίκες με απώλεια βάρους, σκόπιμη ή μη, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ταχείας οστικής απώλειας, αλλά και κατάγματος ισχίου². Μελέτες έδειξαν ότι δίαιτα πλούσια σε πρωτεΐνες μπορεί να ελαττώσει το ρυθμό οστικής απώλειας³, τον κίνδυνο κατάγματος ισχίου, αλλά και τη νοσηρότητα σε γυναίκες που νοσηλεύονται με κάταγμα ισχίου⁴. Επίσης, η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης K (1mg/ημέρα) φαίνεται ότι συμβάλλει στην ελάττωση της μετεμμηνοπαυσιακής οστικής απώλειας, ιδιαίτερα στη περιοχή του ισχίου⁵. Η χορήγηση μαγνησίου δεν θεωρείται απαραίτητη, παρά μόνο σε γυναίκες με αυξημένες απώλειες, συνήθως λόγω γαστρεντερικής νόσου⁶.

• Ασβέστιο

Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου (Ca) αντιμετωπίζει τον δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό που εμφανίζεται με την πάροδο της ηλικίας και μπορεί να προάγει την επιμετάλλωση του νεοσχηματισθέντος οστού. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση 15 μελετών έδειξε ότι η χορήγηση ασβεστίου προκαλεί αύξηση της ΟΠ στη σπονδυλική στήλη (ΣΣ) περίπου κατά 2%, ύστερα από δύο έτη, χωρίς όμως να εμφανίζεται στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου σπονδυλικών και μη καταγμάτων⁷. Δεδομένα όμως, από τη μελέτη Women's Health Initiative (WHI), δείχνουν ότι στις ηλικιωμένες γυναίκες που ελάμβαναν συστηματικά ασβέστιο, ελαττώθηκε η επίπτωση των καταγμάτων ισχίου⁸. Επίσης, η χορήγη-

ση Ca μπορεί να έχει ευνοϊκές επιδράσεις στα επίπεδα των λιπιδίων και την καρδιαγγειακή νόσο⁹.

Η συνιστώμενη ημερήσια ολική πρόσληψη στοιχειακού ασβεστίου για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι 1200-1500 mg^{10,11}. Η κυριότερη πηγή πρόσληψης ασβεστίου είναι οι τροφές, ιδιαίτερα τα γαλακτοκομικά προϊόντα. Επειδή, όμως, η μέση πρόσληψη Ca με τη συνήθη διατροφή είναι περίπου 600 mg, συστήνεται όλες οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες να λαμβάνουν ημερησίως 600-900 mg στοιχειακού Ca με τη μορφή συμπληρωμάτων. Τα συμπληρώματα είναι σκευάσματα αλάτων Ca, όπως κιτρικό, γλυκονικό, φωσφορικό και ανθρακικό. Θα πρέπει να χορηγούνται μετά από το γεύμα και σε διακεκομμένες δόσεις, ώστε να εξασφαλισθεί η καλύτερη απορρόφησή τους. Τα συμπληρώματα Ca αντενδείκνυνται σε γυναίκες με ιστορικό νεφρολιθίασης προτού γίνει πλήρης διερεύνηση των αιτιών και βιοχημική εκτίμηση ούρων 24ώρου. Ημερήσια πρόσληψη στοιχειακού Ca μέχρι 1500 mg δεν αυξάνει το κίνδυνο ανάπτυξης νεφρολιθίασης, ενώ υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι πιθανώς τον ελαττώνει¹². Η χορήγηση συμπληρωμάτων Ca δεν προκαλεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά μπορεί να εμφανιστούν ήπια γαστρεντερικά ενοχλήματα (μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα), τα οποία αντιμετωπίζονται με αλλαγή του σκευάσματος ή ελάττωση της δόσης.

• Βιταμίνη D

Η βιταμίνη D είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της σκελετικής υγείας και την απορρόφηση του ασβεστίου από το γαστρεντερικό σωλήνα. Πηγές της βιταμίνης D είναι η ενδογενής παραγωγή της από το δέρμα με τη δράση της ηλιακής ακτινοβολίας και η εξωγενής πρόσληψη της με τις τροφές (κυρίως γαλακτοκομικά προϊόντα και λιπαρά ψάρια) ή/και συμπληρώματα. Σύμφωνα με την Εθνική Ακαδημία Επιστημών των ΗΠΑ, η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης D είναι 400 IU για γυναίκες ηλικίας 51-70 ετών και 600 IU για γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 70. Επίσης, η Εταιρεία Εμμηνόπαυσης Βορείου Αμερικής (North American Menopause Society - NAMS) προτείνει τη πρόσληψη 700-800 IU ημερησίως από γυναίκες που εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης D, λόγω ανεπαρκούς έκθεσης στον ήλιο, όπως αυτές που ζουν σε βόρειες περιοχές, είναι κατακεκλιμμένες, ιδρυματοποιημένες ή πάσχουν από χρόνια νοσήματα^{13,14}. Οι ημερήσιες ανάγκες σε βιταμίνη D είναι μεγαλύτερες σε γυναίκες που πάσχουν από σύνδρομο δυσαπορρόφησης ή που λαμβάνουν αντιεπιληπτική θεραπεία. Δόσεις βιταμίνης D έως και 2000 IU ημερησίως θεωρούνται ασφαλείς, ενώ μεγαλύτερη πρόσληψη μπορεί να προκαλέσει υπερασβεστιουρία ή/και υπερασβεστιαϊμία¹¹.

Η ελλιπής διατροφική πρόσληψη βιταμίνης D που οδηγεί σε υποκλινική ανεπάρκειά της αποτελεί ένα συ-

νεχώς αυξανόμενο πρόβλημα, όπως προκύπτει και από μελέτη που διαπίστωσε ότι 2/3 των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με κάταγμα ισχίου εμφάνιζαν ελαττωμένα επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D (<30 ng/mL) στον ορό¹⁵. Η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε δόση 600-800 IU ημερησίως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σχετίζεται με σημαντική ελάττωση του κινδύνου για μη σπονδυλικά και κατάγματα ισχίου, όπως έδειξε και μία πρόσφατη μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών¹⁶. Επίσης, η χορήγηση βιταμίνης D μαζί με συμπληρώματα Ca ελαττώνει το ρυθμό οστικής απώλειας και μπορεί να αυξήσει στατιστικά σημαντικά την ΟΠ στο ισχίο^{8,17}. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης D βελτιώνουν τη μυϊκή ισχύ και την ισορροπία σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και ελαττώνουν τον κίνδυνο για πτώσεις¹⁶. Συμπερασματικά, η χορήγηση βιταμίνης D και συμπληρωμάτων Ca πρέπει να αποτελεί αναπόσπαστο στοιχείο οποιουδήποτε προληπτικού ή θεραπευτικού σχήματος για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης.

• Φυσική άσκηση

Η συστηματική σωματική δραστηριότητα, όπως αεροβική γυμναστική και πεζοπορία, προκαλεί αύξηση της ΟΠ κατά 2% στη ΣΣ γυναικών κατά την πρώιμη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο¹⁸. Σε ηλικιωμένες γυναίκες, η φυσική άσκηση και οι ασκήσεις ισορροπίας ελαττώνουν το κίνδυνο για πτώσεις και επακόλουθους τραυματισμούς έως και κατά 75%¹⁹. Γυναίκες με εγκατεστημένη οστεοπόρωση πρέπει να αποφεύγουν ασκήσεις με άρση μεγάλων βαρών, καθώς και αυτές που αυξάνουν το κίνδυνο πρόκλησης καταγμάτων.

• Πρόληψη των πτώσεων

Οι πτώσεις ευθύνονται για τη πρόκληση της μεγάλης πλειονότητας (90%) των καταγμάτων. Επομένως, τα μέτρα για την πρόληψη των πτώσεων πρέπει να αποτελούν βασική παράμετρο σε οποιαδήποτε στρατηγική αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης. Τα μέτρα αυτά περιλαμβάνουν ασκήσεις που βελτιώνουν τη μυϊκή ισχύ και την ισορροπία, ελάττωση ή σταδιακή διακοπή φαρμάκων όπως οι βενζοδιαζεπίνες, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και νευροληπτικά και παρεμβάσεις στο χώρο διαβίωσης, ώστε να ελαττωθεί ο κίνδυνος ατυχημάτων στο σπίτι^{20,21}. Έχει προταθεί επίσης, η τοποθέτηση ειδικών προστατευτικών επιθεμάτων («μαξιλαράκια») στη περιοχή των ισχίων, αν και μία πρόσφατη ανασκόπηση δε διαπίστωσε σαφείς ενδείξεις ελάττωσης του κινδύνου κατάγματος με αυτή την πρακτική²².

• Κάπνισμα και κατανάλωση αλκοόλ

Το κάπνισμα σχετίζεται με ελάττωση της ΟΠ κατά 5-10%, αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καταγμάτων και άμβλυνση της θεραπευτικής επίδρασης των οιστρογό-

νων στην αντιμετώπιση της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης²³. Ως εκ τούτου, η διακοπή του καπνίσματος πρέπει να συστήνεται σε όλες τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που καπνίζουν. Η κατανάλωση αλκοολούχων ποτών δεν πρέπει να υπερβαίνει τις επτά μερίδες εβδομαδιαίως. Ως μερίδα θεωρείται μία μπύρα (360 mL), 120 mL κρασιού ή 30 mL λικέρ¹³.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η χορήγηση φαρμακευτικής θεραπείας για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης ενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις σύμφωνα με τις οδηγίες της NAMS¹³:

1. Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έχουν υποστεί οστεοπορωτικό σπονδυλικό κάταγμα.

2. Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση σύμφωνα με τη μέτρηση της ΟΠ (T-score <-2,5).

3. Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με T-score μεταξύ -2,0 και -2,5 και τουλάχιστον έναν από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου για κάταγμα: χαμηλό σωματικό βάρος (<57,7 kg ή BMI <21 kg/m²), ατομικό ιστορικό αυτόματου κατάγματος και οικογενειακό ιστορικό κατάγματος ισχίου.

Οι παράγοντες που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης δρουν αναστέλλοντας την οστική απορρόφηση (αντιοστεοκλαστικά φάρμακα) ή προάγοντας την οστική σύνθεση (αναβολικοί παράγοντες) ή με συνδυασμό των δύο μηχανισμών. Τα φάρμακα που κυρίως χρησιμοποιούνται είναι τα διφωσφονικά, οι εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων (Selective Estrogen Receptor modulators - SERMs), τα οιστρογόνα με τη μορφή της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, η καλσιτονίνη, η παραθορμόνη και το ρανελαικό στρόντιο.

• Διφωσφονικά

Αποτελούν χημικές ενώσεις που η δομή τους (P-C-P) μοιάζει με εκείνη του πυροφωσφορικού οξέως (P-O-P). Η αντιοστεοπορωτική τους δράση οφείλεται στην αναστολή της δραστηριότητας των οστεοκλαστών και την προαγωγή της απόπτωσής τους, ελαττώνοντας έτσι την οστική απορρόφηση²⁴. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η αλενδρονάτη, η ριζεδρονάτη και η ιμπαδρονάτη που έχουν λάβει έγκριση για την πρόληψη και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Τα διφωσφονικά λαμβάνονται από το στόμα και χορηγούνται σε ημερήσια, εβδομαδιαία ή μηνιαία δοσολογικά σχήματα. Επειδή η απορρόφησή τους από το πεπτικό είναι μικρή (0,5% της χορηγούμενης δόσης), η λήψη τους πρέπει να γίνεται το πρωί, με άδειο στομάχι και να αποφεύγεται η λήψη τροφής, ποτών ή άλλων φαρμακευτικών σκευασμάτων για τα επόμενα 30-60 λεπτά τουλάχιστον. Επίσης, λόγω του κινδύνου πρόκλησης οισοφαγίτιδας, η ασθενής πρέπει να μείνει σε όρθια ή σε καθιστή στάση για τουλάχιστον 30-60 λεπτά μετά από τη λήψη του φαρμάκου.

Η αλενδρονάτη χορηγείται σε δόση 5mg ημερησίως ή 35 mg άπαξ εβδομαδιαίως, για την πρόληψη της οστεοπόρωσης, και σε δόση 10 mg/ημέρα ή 70 mg/εβδομάδα για τη θεραπεία της. Το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα της ρισεδρονάτης για την πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης είναι 5 mg ημερησίως ή 35 mg άπαξ εβδομαδιαίως, ενώ η μπανδρονάτη χορηγείται σε δόση 2,5 mg ημερησίως ή μία φορά το μήνα σε δόση 150 mg. Η μπανδρονάτη μπορεί να χορηγηθεί και με ενδοφλέβια έγχυση 3 mg ανά τρίμηνο, για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Η αλενδρονάτη, επίσης, είναι διαθέσιμη σε σκεύασμα για εβδομαδιαία χορήγηση που συμπεριέχει 2800 IU βιταμίνης D. Η ετιδρονάτη, ένα διφωσφονικό 1ης γενιάς που δεν έχει εγκριθεί στις ΗΠΑ για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης, χορηγείται κυκλικά σε δόση 400 mg ημερησίως για 14 ημέρες κάθε τρίμηνο.

Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι τα διφωσφονικά, συνολικά, αυξάνουν σημαντικά την ΟΠ στη ΣΣ και το ισχίο στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ανεξάρτητα της ηλικίας τους, με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Επίσης, η χορήγησή τους σε γυναίκες με οστεοπόρωση προκαλεί μείωση του κινδύνου εμφάνισης σπονδυλικών καταγμάτων κατά 40-50% και ελάττωση της επίπτωσης των μη σπονδυλικών και των καταγμάτων ισχίου κατά 20-30% περίπου²⁴.

Η χορήγηση της αλενδρονάτης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπενία ή οστεοπόρωση οδήγησε σε αύξηση της ΟΠ κατά 5-10%, τόσο στη ΣΣ όσο και στο ισχίο, σε μελέτες διάρκειας 7 και 10 ετών, αντίστοιχα²⁵. Όσον αφορά την αντικαταγματική της δράση, η μελέτη Fracture Intervention Trial (FIT) έδειξε ότι η ημερήσια χορήγηση της αλενδρονάτης για 3 έτη σε γυναίκες με χαμηλή ΟΠ και προϋπάρχον κάταγμα ελάττωσε τον κίνδυνο εμφάνισης σπονδυλικών καταγμάτων κατά 47% και καταγμάτων ισχίου κατά 51%²⁶.

Η ρισεδρονάτη σε δόση 5mg ημερησίως προκαλεί αύξηση της ΟΠ κατά 4,3-5,7% στη ΣΣ και 2,8-5,4% στο ισχίο μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, μετά από αγωγή 2-3 ετών²⁷, ενώ μετά από επτά έτη θεραπείας, η αύξηση της ΟΠ ήταν 11,5%²⁸. Μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση της ρισεδρονάτης για 1-3 έτη ελάττωσε το κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων κατά 41-49% και των μη σπονδυλικών κατά 33-39%^{27,29}.

Η χορήγηση της μπανδρονάτης σε δόση 2,5mg ημερησίως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλή ΟΠ στη ΣΣ και προϋπάρχον κάταγμα αύξησε την ΟΠ στη ΣΣ (5,2%) και στον αυχένα του μηριαίου (4,1%) μετά από 3 έτη θεραπείας. Επίσης, ελαττώθηκαν κατά 52% τα σπονδυλικά κατάγματα, αλλά δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου μη σπονδυλικών καταγμάτων στο σύνολο του υπό μελέτη πληθυσμού, παρά μόνο στην υπο-ομάδα με πολύ χαμηλή αρχική ΟΠ (T-score <-3,0) στον αυχένα του μηριαίου, όπου βρέθηκε μείωση κινδύνου κατά 69%³⁰.

Οι αντενδείξεις χορήγησης των διφωσφονικών είναι η νεφρική ανεπάρκεια, οι παθήσεις του οισοφάγου που προκαλούν καθυστερημένη κένωσή του και η αδυναμία της ασθενούς να σταθεί όρθια ή καθιστή για τουλάχιστον 30-60 λεπτά. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται γαστρεντερικές διαταραχές (δυσφαγία, οισοφαγίτιδα, πεπτικό έλκος) και, σπάνια, υπασβεστιαιμία, νεφρική δυσλειτουργία και παροδική γριπώδης συνδρομή, κυρίως μετά από χορήγηση μεγάλων δόσεων μπανδρονάτης από του στόματος ή ενδοφλέβια. Θεωρητικά, υπάρχει ο κίνδυνος υπερκαταστολής του οστικού μεταβολισμού, μετά από μακροχρόνια χορήγηση, που μπορεί να οδηγήσει σε εύθραυστο οστόν. Τέλος, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης της γνάθου, μετά από εξαγωγές οδόντων, σε ασθενείς που έλαβαν μεγάλες δόσεις διφωσφονικών ενδοφλεβίως για την αντιμετώπιση μεταστατικής οστικής νόσου³¹. Η παρενέργεια αυτή δεν παρατηρήθηκε σε καμία από τις μελέτες που χορηγήθηκε αλενδρονάτη ή ριζεδρονάτη στις συνήθεις θεραπευτικές δόσεις. Οι μελέτες αυτές, διάρκειας 5-10 ετών, κατέδειξαν τη μακροχρόνια ασφάλεια χορήγησης των διφωσφονικών χωρίς την εμφάνιση απρόσμενων παρενεργειών ή οστικών ιστομορφομετρικών αλλοιώσεων.

SERMs

Οι εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων είναι μη στεροειδείς ενώσεις με ποικίλες χημικές δομές που δρουν ως αγωνιστές ή/και ανταγωνιστές των οιστρογονικών υποδοχέων με «ιστο-εκλεκτικό» τρόπο. Ο μοναδικός εκπρόσωπος της κατηγορίας αυτής που έχει εγκριθεί η χρήση του για την πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης είναι η ραλοξιφένη, η οποία δρα ως οιστρογονικός αγωνιστής στο σκελετό και στο καρδιαγγειακό σύστημα και ως ανταγωνιστής στο κεντρικό νευρικό σύστημα, στους μαστούς και το ενδομήτριο. Η ραλοξιφένη χορηγείται από του στόματος σε εφάπαξ δόση 60 mg ημερησίως. Η χορήγησή της για 3 έτη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση αύξησε στατιστικά σημαντικά την ΟΠ στη ΣΣ (2,6%) και στον αυχένα του μηριαίου (2,1%). Επίσης, προκάλεσε μείωση κατά 30-55% του κινδύνου εμφάνισης σπονδυλικών καταγμάτων, αλλά δεν διαπιστώθηκε επίδραση στα μη σπονδυλικά και στα κατάγματα ισχίου³².

Στην πρώτη προοπτική τυχαίοποιημένη μελέτη για την πρόληψη της οστεοπόρωσης, διάρκειας πέντε ετών, με ραλοξιφένη ή εικονικό φάρμακο σε 1.145 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ηλικίας 45-60 ετών, διαπιστώθηκε μείωση των δεικτών του οστικού μεταβολισμού και αύξηση της ΟΠ στην ΟΜΣΣ κατά 2,8% και στο ισχίο κατά 2,6%. Στα πέντε χρόνια θεραπείας με ραλοξιφένη, ο κίνδυνος για εμφάνιση οστεοπόρωσης στην ΟΜΣΣ σε γυναίκες με γνωστή οστεοπενία και για εμφάνιση οστεοπενίας σε γυναίκες με φυσιολογική ΟΠ στην ΟΜΣΣ

ήταν 0,13 και 0,23, αντίστοιχα. Επίσης, ο κίνδυνος για εμφάνιση οστεοπενίας στο ισχίο σε γυναίκες με φυσιολογική ΟΠ ήταν 0,11, ενώ καμία γυναίκα από την ομάδα της ραλοξιφένης με γνωστή οστεοπενία στο ισχίο δεν εμφάνισε οστεοπόρωση στην πορεία³³.

Η χρήση της ραλοξιφένης σχετίζεται επίσης, με ελάττωση του κινδύνου διηθητικού καρκίνου του μαστού και καρκίνου του μαστού με παρουσία οιστρογονικών υποδοχέων (ER+), κατά 66% και 76%, αντίστοιχα, όπως έδειξαν οι μελέτες Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) και Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE)^{34,35}. Μία ακόμη εξωσκελετική ευνοϊκή δράση της ραλοξιφένης αφορά τη μείωση των επιπέδων ολικής και LDL χοληστερόλης³².

Η μελέτη MORE έδειξε ότι η ραλοξιφένη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων, γι' αυτό και αντενδείκνυται η χρήση της σε γυναίκες με ανάλογο ιστορικό. Επίσης, η χορήγηση ραλοξιφένης μπορεί να προκαλέσει επίταση ή εμφάνιση των αγγειοκινητικών εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, αλλά δεν αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καταρράκτη, χολολιθίασης, ενδομήτριας υπερπλασίας ή καρκίνου του ενδομητρίου, ούτε προκαλεί κολπική αιμόρροια ή μαστοδυνία^{32,36}.

• Θεραπεία Ορμονικής Υποκατάστασης (ΘΟΥ)

Η χορήγηση οιστρογόνων μαζί με προγεσταγόνο ή μόνο οιστρογόνων σε γυναίκες χωρίς μήτρα, αποτελούσε στο παρελθόν τη θεραπεία πρώτης εκλογής για τη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Σήμερα πλέον, στις ΗΠΑ και στον Καναδά, η ΘΟΥ έχει έγκριση μόνο για την πρόληψη της οστεοπόρωσης. Τα οιστρογόνα ελαττώνουν την οστική απορρόφηση, αναστέλλοντας την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών από τις κυτοκίνες και επάγοντας την απόπτωσή τους.

Η χορήγηση της ΘΟΥ, είτε διαδερμικά είτε από του στόματος, έχει δείχθει ότι αυξάνει την ΟΠ σε όλες τις σκελετικές θέσεις και ελαττώνει σημαντικά τον κίνδυνο καταγμάτων. Μία μετα-ανάλυση 57 τυχαιοποιημένων μελετών έδειξε ότι η χρήση της ΘΟΥ σχετίζεται με αύξηση της ΟΠ στην ΟΜΣΣ (6,8%) και στον αυχένα του μηριαίου (4,1%)³⁷. Στη μελέτη WHI, η χορήγηση 0,625 mg συζευγμένων οιστρογόνων (ΣΟ) και 2,5 mg μεδροξυπρογεστερόνης (ΜΠ) για 5 έτη προκάλεσε αύξηση της ΟΠ στη ΟΜΣΣ κατά 4,5% και στο ισχίο κατά 3,7%³⁸. Υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που δείχνουν ότι μικρότερες δόσεις οιστρογόνων (0,3 mg ΣΟ, 0,25 mg 17-β οιστραδιόλης per-os και 0,014 mg οιστραδιόλης διαδερμικά) προκαλούν επίσης σημαντική αύξηση της ΟΠ στην ΟΜΣΣ και στο ισχίο¹³.

Η χρήση ΘΟΥ στις συνήθεις δόσεις ελαττώνει τον κίνδυνο μελλοντικού κατάγματος κατά 27% περίπου³⁹. Η αντικαταγματική δράση της ΘΟΥ επιβεβαιώθηκε και στη μελέτη WHI, όπου διαπιστώθηκε ελάττωση

του κινδύνου για κατάγματα ισχίου (33%), για κλινικά σπονδυλικά κατάγματα (33%), αλλά και για κατάγματα σε άλλες σκελετικές θέσεις (23%), τόσο στο σκέλος της μελέτης με το συνδυασμό ΣΟ και ΜΠ όσο και στο σκέλος της μονοθεραπείας με ΣΟ^{38,40}. Η αντικαταγματική δράση μικρότερων δόσεων οιστρογόνων δεν έχει μελετηθεί.

Στη μελέτη WHI η συνδυασμένη θεραπεία με ΣΟ και ΜΠ σχετίστηκε με στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), στεφανιαία νόσο, θρομβοεμβολικά επεισόδια και πιθανή άνοια, ενώ η μονοθεραπεία με ΣΟ προκάλεσε αύξηση του κινδύνου για ΑΕΕ και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση⁴⁰⁻⁴⁵. Ο προβληματισμός που προέκυψε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες της χρήσης ΘΟΥ, σε συνδυασμό με την ύπαρξη αντιοστεοπορωτικών παραγόντων εξίσου ή πιο αποτελεσματικών, έχει περιορίσει τις ενδείξεις χορήγησής της κυρίως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μετρίου ή σοβαρού βαθμού εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα (αγγειοκινητικά, ουρογεννητικά) και με ένδειξη για αντιοστεοκλαστική αγωγή, όταν δεν μπορούν να ανεχθούν άλλα σκευάσματα.

• Καλσιτονίνη

Η καλσιτονίνη είναι πεπτιδική ορμόνη η οποία δρα αναστέλλοντας μερικώς τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών. Στη κλινική πράξη, η ελάττωση του οστικού μεταβολισμού που προκαλεί είναι αρκετά μικρότερη σε σχέση με άλλους αντιοστεοκλαστικούς παράγοντες.

Η καλσιτονίνη του σολωμού, χορηγούμενη ενδορρινικώς ή υποδοριώς με ένεση, έχει εγκριθεί μόνο για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Στη μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που έγινε για τη καλσιτονίνη [Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures (PROOF)], η ενδορρινική χορήγησή της σε δόση 200 IU ημερησίως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με εγκατεστημένη οστεοπόρωση για 5 έτη, προκάλεσε αύξηση της ΟΠ στην ΟΜΣΣ (1-1,5%), ελάττωσε τον κίνδυνο εμφάνισης νέων σπονδυλικών καταγμάτων κατά 33% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, ενώ δεν είχε καμία επίπτωση στην ΟΠ του ισχίου. Στην ίδια μελέτη δεν διαπιστώθηκε αντικαταγματική προστασία με τη χρήση 100 IU ή 400 IU γεγονός που υποδηλώνει απουσία δόσοεξαρτώμενου αποτελέσματος⁴⁶. Επίσης, τα δεδομένα που αφορούν την επίδραση της καλσιτονίνης σε άλλες σκελετικές θέσεις εκτός της ΟΜΣΣ είναι αντικρουόμενα.

Η καλσιτονίνη ασκεί επίσης και αναλγητική δράση, όταν χορηγείται αμέσως μετά την εμφάνιση οστεοπορωτικού σπονδυλικού κατάγματος⁴⁷, όχι όμως και σε άλλες επώδυνες μυοσκελετικές καταστάσεις⁴⁸. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση καλσιτονίνης περιλαμβάνουν την εμφάνιση αλλεργικής αντίδρασης, ναυτίας, τοπικής αντίδρασης και flushing προσώπου

και άκρων με την υποδόρια ένεση, καθώς και ρινίτιδας με την ενδορρινική χορήγηση. Επίσης υπάρχει ο θεωρητικός κίνδυνος εμφάνισης αντίστασης στη δράση της καλσιτονίνης λόγω της ελάττωσης του αριθμού των υποδοχέων της (down-regulation) στους οστεοκλάστες ή/και της εμφάνισης αντισωμάτων.

Η χρήση καλσιτονίνης δε θεωρείται θεραπεία πρώτης εκλογής για την οστεοπόρωση λόγω της μικρότερης αποτελεσματικότητάς της σε σχέση με άλλα αντιοστεοκλαστικά φάρμακα, των συχνών παρενεργειών της και της πιθανής εμφάνισης ταχυφυλαξίας. Μπορεί να χορηγηθεί ως πρώτη επιλογή στη μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα με έντονο οστικό πόνο λόγω σπονδυλικού κατάγματος, έως ότου υποχωρήσει το οστικό άλγος, και ως εναλλακτική επιλογή στις γυναίκες με οστεοπόρωση που δεν μπορούν ή δε δέχονται να λάβουν αγωγή με άλλους αντιοστεοπορωτικούς παράγοντες.

• Παραθορμόνη

Η εξωγενής διακοπτόμενη χορήγηση της παραθορμόνης -τόσο του ολικού μορίου (PTH 1-84), όσο και τμημάτων του (τεριπαρατίδη, PTH 1-34)- δρα αναβολικά στο οστό και προάγει άμεσα την οστική σύνθεση μέσω διέγερσης των οστεοβλαστών. Αυτό οδηγεί σε αύξηση της οστικής πυκνότητας και βελτίωση της μικροαρχιτεκτονικής, κυρίως του σπογγώδους οστού¹³.

Η τεριπαρατίδη χορηγείται με υποδόρια ένεση καθημερινά σε δόση 20 µg. Η εγκεκριμένη χρονική διάρκεια αγωγής είναι 18-24 μήνες. Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η αγωγή αυτή προκαλεί σημαντική αύξηση της ΟΠ στην ΟΜΣΣ (8,6%) και στον αυχένα του μηριαίου (3,5%) και ελαττώνει την εμφάνιση νέων σπονδυλικών και μη καταγμάτων κατά 65% και 53%, αντίστοιχα⁴⁹. Το αντικαταγματικό αποτέλεσμα της τεριπαρατίδης επιμένει μέχρι και 30 μήνες μετά από τη διακοπή της θεραπείας⁵⁰.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την PTH περιλαμβάνουν μυϊκές κράμπες, ασυμπτωματική υπερασβεστιαμία, ναυτία και ζάλη. Προβληματισμό προκαλεί η εμφάνιση οστικών όγκων (οστεοσάρκωμα) σε αρουραίους που έλαβαν αγωγή με υψηλές δόσεις τεριπαρατίδης (3-60 φορές μεγαλύτερες της συνήθους)⁵¹. Ανάλογο εύρημα δεν διαπιστώθηκε σε μελέτες, ούτε αναφέρθηκε μέχρι τώρα σε ανθρώπους που έλαβαν θεραπεία με PTH. Η αγωγή με παραθορμόνη αντενδείκνυται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που πάσχουν από υπερασβεστιαμία ή υπερπαραθυρεοειδισμό, οστικές μεταστάσεις, νοσήματα όπως η νόσος Paget που προδιαθέτουν για την εμφάνιση οστικών νεοπλασμάτων και σε γυναίκες με ατομικό ιστορικό ακτινοθεραπείας του σκελετού. Μειονεκτήματα της αγωγής με PTH είναι το υψηλό κόστος και η ανάγκη για καθημερινή υποδόρια ένεση. Ως εκ τούτου

η κύρια ένδειξη χορήγησής της αφορά σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σοβαρού βαθμού οστεοπόρωση και προϋπάρχον κατάγμα ή παρουσία πολλαπλών παραγόντων κινδύνου για κατάγματα. Επίσης, μπορεί να χορηγηθεί εναλλακτικά και σε περιπτώσεις αποτυχίας των άλλων θεραπευτικών μέσων.

• Ραβελαικό στρόντιο

Το στρόντιο εμφανίζει μέτρια αντιοστεοκλαστική και ήπια αναβολική δράση στο οστό και θεωρείται ο πρώτος αντιοστεοπορωτικός φαρμακευτικός παράγοντας που προκαλεί αποσύνθεση μεταξύ οστικής σύνθεσης και απορρόφησης. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης του δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί¹³.

Έχει λάβει έγκριση σε πολλές χώρες (εκτός ΗΠΑ) για τη θεραπεία και πρόληψη της οστεοπόρωσης. Χορηγείται από του στόματος, με τη μορφή εναιωρήματος, σε μία ημερήσια δόση των 2 gr το βράδυ προ του ύπνου. Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, διαπιστώθηκε ότι, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, η αγωγή με 2 gr στρόντιου ημερησίως για 3 έτη προκάλεσε αύξηση της ΟΠ στην ΟΜΣΣ (11,29%), στον αυχένα του μηριαίου (8,25%) και στο ισχίο συνολικά (9,83%) και μείωσε τον κίνδυνο σπονδυλικών και μη καταγμάτων κατά 37% και 14%, αντίστοιχως⁵². Η αντιοστεοπορωτική δράση του στρόντιου τεκμηριώνεται κυρίως από την αντικαταγματική ωφέλεια και λιγότερο από την αύξηση που προκαλεί στη ΟΠ, η οποία μπορεί, εν μέρει, να είναι ψευδής λόγω του μεγαλύτερου μοριακού βάρους του στρόντιου σε σχέση με το ασβέστιο, το οποίο αντικαθιστά στο σκελετό¹³.

Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με στρόντιο είναι η ναυτία και η διάρροια, που συνήθως υποχωρούν μετά από ένα τρίμηνο και σπανίως οδηγούν σε διακοπή της αγωγής. Το στρόντιο συσχετίστηκε, επίσης, με μικρή αύξηση του κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων και νευρολογικών διαταραχών (π.χ. κεφαλαλγία, διαταραχές μνήμης), ευρήματα που χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης και αξιολόγησης.

• Συνδυασμός θεραπευτικών παραγόντων

Η συγχορήγηση αντιοστεοκλαστικών παραγόντων για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη αύξηση της ΟΠ σε σχέση με τη μονοθεραπεία. Αυτό διαπιστώθηκε σε μελέτες όπου χορηγήθηκαν μαζί αλενδρονάτη ή ριζενδρονάτη και ΘΟΥ^{53,54}, οιστρογόνα με καλσιτονίνη ή αλενδρονάτη με ραλοξιφένη. Ο συνδυασμός όμως αντιοστεοκλαστικών παραγόντων δε φαίνεται να προσφέρει μεγαλύτερη αντικαταγματική προστασία από τη μονοθεραπεία και ούτε έχει μελετηθεί η μακροχρόνια ασφάλεια ενός τέτοιου θεραπευτικού σχήματος.

Όσον αφορά στο συνδυασμό αναβολικών και αντιοστεοκλαστικών παραγόντων, τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά. Η προσθήκη PTH 1-84 σε προϋπάρχουσα αγωγή με οιστρογόνα προκάλεσε σημαντική επιπλέον αύξηση της ΟΠ⁵⁵, ενώ η συγχρόνηση παραθορμόνης και αλενδρονάτης προκάλεσε μικρότερη αύξηση της ΟΠ συγκριτικά με την παραθορμόνη ως μονοθεραπεία. Η χρήση όμως της αλενδρονάτης, μετά από τη διακοπή της αγωγής με PTH 1-84, διατηρεί ή/και αυξάνει περαιτέρω την ΟΠ⁵⁶.

• *Εναλλακτικές θεραπευτικές προτάσεις και μελλοντικές προοπτικές*

Παράγοντες που έχει βρεθεί ότι ασκούν ευνοϊκή επίδραση στο σκελετό είναι οι ισοφλαβόνες, τα θειαζιδικά διουρητικά και η τιμπολόνη. Επίσης έχουν χορηγηθεί, με αντιφατικά όμως αποτελέσματα, τα ανδρογόνα, η αυξητική ορμόνη και οι στατίνες.

Οι ισοφλαβόνες είναι διατροφικές ουσίες με οιστρογονομιμητική δράση (φυτο-οιστρογόνα). Αν και μερικές μελέτες με φυτο-οιστρογόνα έδειξαν ευεργετικά αποτελέσματα στη σκελετική υγεία, πρόσφατα δεδομένα δείχνουν την απουσία θετικής επίδρασης στην ΟΠ⁵⁷. Επίσης, η χρήση της ιριφλαβόνης, ενός συνθετικού ισοφλαβονοειδούς, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, δεν βελτίωσε την ΟΠ ούτε ελάττωσε την επίπτωση των σπονδυλικών καταγμάτων⁵⁸.

Η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών προκαλεί ελάττωση του ρυθμού οστικής απώλειας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Αυτό οφείλεται στην υπασβεστιουρική δράση τους, που επάγει θετικό ισοζύγιο στο μεταβολισμό του ασβεστίου.

Η τιμπολόνη είναι συνθετική στεροειδής ένωση, της οποίας οι μεταβολίτες έχουν οιστρογονικές, ανδρογονικές και προγεσταγονικές ιδιότητες (γοναδομιμητικό). Προκαλεί αύξηση της ΟΠ στην ΟΜΣΣ σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και βελτιώνει τα αγγειοκινητικά συμπτώματα, την ερωτική διάθεση και το λιπιδαιμικό προφίλ⁵⁹. Μειονεκτήματα της αγωγής με τιμπολόνη είναι η απουσία αντικαταγματικής δράσης και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιλαμβάνουν κολπική αιμόρροια και αύξηση του κινδύνου υπερπλασίας και καρκίνου ενδομητρίου, αλλά και καρκίνου του μαστού⁶⁰⁻⁶².

Μελλοντικές εξελίξεις στο πεδίο της αντιοστεοπορωτικής αγωγής αποτελούν η ανάπτυξη νέων SERMs, όπως η λασοφοξιδίνη, η μπαζεδοξιδίνη και η αρζοξιδίνη, που αναμένεται να ασκούν αντικαταγματική δράση στο ισχίο και η ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών (ζοληδρονάτη) σε μεσοδιαστήματα μεγαλύτερα του μηνός (τρίμηνα ή ετήσια δοσολογικά σχήματα). Επίσης, στο στάδιο των κλινικών δοκιμών βρίσκονται οι αναστολείς της καθεψίνης K, μίας πρωτεάσης που συμβάλλει στην αποδόμηση του κολλαγό-

νου, και το denosumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα εναντίον του συνδέτη του υποδοχέα ενεργοποιητή του NF-kappa B (Receptor Activator of NF-kappaB Ligand, RANKL). Το σύστημα RANKL-RANK επάγει την οστεοκλαστογένεση και είναι απαραίτητο για τη λειτουργία των οστεοκλαστών⁵⁰.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Οι γυναίκες που λαμβάνουν αντιοστεοπορωτική αγωγή πρέπει να ελέγχονται τακτικά, ώστε να εκτιμάται η συμμόρφωση, η αποτελεσματικότητα της θεραπείας και η εμφάνιση πιθανών παρενεργειών. Για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της αγωγής έχουν προταθεί διάφορες στρατηγικές που βασίζονται στη μέτρηση της ΟΠ. Πρέπει όμως να τονισθεί, ότι η μέτρηση της ΟΠ υστερεί στη πρόβλεψη της αντικαταγματικής αποτελεσματικότητας μίας αγωγής, γιατί το αντικαταγματικό αποτέλεσμα εμφανίζεται αρκετά νωρίτερα από ότι οι αλλαγές στην ΟΠ.

Οι τακτικές παρακολούθησης που έχουν προταθεί είναι οι ακόλουθες:

1. Μέτρηση της ΟΠ με DEXA ένα έτος μετά από την έναρξη της αγωγής. Στην περίπτωση αυτή, η στασιμότητα της ΟΠ ή η στατιστικά μη σημαντική ελάττωση της (<4%), δεν υποδηλώνουν απαραίτητα και αποτυχία της θεραπείας αλλά μπορεί να οφείλονται στη σχετική ανακρίβεια των μετρήσεων με DEXA. Αντίθετα, στατιστικά σημαντική μείωση της ΟΠ (>4-5%) πρέπει να οδηγήσει σε διερεύνηση για την εντόπιση δευτεροπαθών μορφών οστεοπόρωσης –εάν δεν έχει γίνει ήδη- και έλεγχο της συμμόρφωσης της ασθενούς στη θεραπεία⁶³.

2. Μέτρηση της ΟΠ μετά από 2 έτη αγωγής. Η τακτική αυτή προτείνεται διότι μελέτες έδειξαν ότι σε ένα μεγάλο ποσοστό (83%) των γυναικών η ΟΠ ελαττώθηκε το πρώτο έτος της αγωγής, αλλά παρουσίασε σημαντική αύξηση το δεύτερο -και το αντίθετο⁶³. Το μειονέκτημα της τακτικής αυτής είναι ότι καθυστερεί η έγκαιρη ανίχνευση αποτυχίας της θεραπείας.

3. Συνδυασμός μέτρησης ΟΠ και βιοχημικών δεικτών οστικού μεταβολισμού. Στην περίπτωση αυτή γίνεται μέτρηση και ενός δείκτη οστικού μεταβολισμού πριν και 6 μήνες μετά από την έναρξη της αγωγής. Η σημαντική πτώση στα επίπεδα του δείκτη (π.χ. >50% για τα διασταυρούμενα αμινοτελοπεπτίδια κολλαγόνου [NT] στα ούρα) υποδηλώνει επιτυχή απάντηση στη συγκεκριμένη αγωγή -και έτσι η ΟΠ μπορεί να μετρηθεί στα 2 έτη.

Υπάρχουν πολλοί που θεωρούν ότι κανένα πρωτόκολλο παρακολούθησης της αγωγής με μετρήσεις ΟΠ δεν είναι απαραίτητο. Βασίζονται στο γεγονός ότι δεν είναι γνωστό εάν η αύξηση της δόσης του αντιοστεοπορωτικού φαρμάκου, η αλλαγή του, η προσθήκη δεύτερου ή απλώς η συνέχισή του έχει τα

καλύτερα αποτελέσματα σε γυναίκες που δεν απαντούν στη θεραπεία.

Summary

Tsametis CP, Iliadou PK, Goulis DG, Papadimas J, Bontis J

Postmenopausal osteoporosis: management
Helen Obstet Gynecol 19(2):180-190, 2007

The primary clinical goal of osteoporosis management is to reduce fracture risk. This is accomplished by general measures such as lifestyle and dietary interventions and pharmacologic therapy. All postmenopausal women should take steps to prevent bone loss and fractures such as having a balanced diet, obtaining adequate calcium and vitamin D, participating in appropriate exercise, avoiding smoking, excessive alcohol consumption, or drugs, that induce bone loss and instituting measures to prevent falls. Pharmacologic therapy of osteoporosis includes mainly bisphosphonates, selective estrogen-receptor modulators, estrogens, calcitonin, parathyroid hormone and strontium ranelate. New developments include inhibitors of cathepsin K, a protease that is involved in the cleavage of collagen and a monoclonal antibody against receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL), a cytokine that is responsible for osteoclastogenesis.

Key words: *treatment, prevention, menopause, osteoporosis, fractures, calcium, vitamin D, bisphosphonates, raloxifene, hormone replacement therapy, calcitonin, parathyroid hormone, strontium ranelate.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Office of the Surgeon General. Bone health and osteoporosis: a report of the Surgeon General. Rockville, Md: Department of Health and Human Services, 2004; 436.
- Ensrud KE, Ewing SK, Stone KL, Cauley JA, Bowman PJ, Cummings SR, for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Intentional and unintentional weight loss increase bone loss and hip fracture risk in older women. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:1740-1747.
- Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples LA, Felson DT, Kiel DP. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2000; 15:2504-2512.
- Tkatch L, Rapin CH, Rizzoli R, Slosman D, Nydegger V, Vasey H, et al. Benefits of oral protein supplementation in elderly patients with fracture of the proximal femur. *J Am Coll Nutr* 1992; 11:519-525.
- Braam LA, Knapen MH, Geusens P, Brouns F, Hamulyak K, Gerichhausen MJ, et al. Vitamin K1 supplementation retards bone loss in postmenopausal women between 50 and 60 years of age. *Calcif Tissue Int* 2003; 73:21-26.
- Durlach J, Bac P, Durlach V, Rayssiguier Y, Bara M, Guet-Bara A. Magnesium status and ageing: an update. *Magnes Res* 1998; 11:25-42.
- Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23:552-5599.
- Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354:669-683.
- Reid IR, Mason B, Horne A, Ames R, Clearwater J, Bava U, et al. Effects of calcium supplementation on serum lipids concentrations in normal, older women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2002; 112:343-347.
- NIH Consensus conference. Optimal calcium intake. NIH Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake. *JAMA* 1994; 272:1942-1948.
- Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. National Academy Press, Washington, DC, 1997.
- Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1997; 126:497-504.
- North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2006; 13:340-367.
- National Osteoporosis Foundation. Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington DC, 2003.
- LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA* 1999; 281:1505-11.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291:1999-2006.
- Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sadowski

- L, Sahyoun N, Tannenbaum SI. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990; 323:878-883.
18. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Exercise and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis of individual patient data. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57:599-604.
 19. Robertson MC, Campbell AJ, Gardner MM, Devlin N. Preventing injuries in older people by preventing falls: a meta-analysis of individual-level data. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:905-911.
 20. Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC, Lamb SE, Cumming RG, Rowe BH. Interventions for preventing falls in elderly people. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4:CD000340.
 21. Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM, Norton RN, Buchner DM. Psychotropic medication withdrawal and home-based exercise program to prevent falls: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:850-853.
 22. Parker MJ, Gillespie WJ, Gillespie LD. Hip protectors for preventing hip fractures in older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD001255.
 23. Hopper JL, Seeman E. The bone density of female twins discordant for tobacco use. *N Engl J Med* 1994; 330:387-392.
 24. McClung M. Bisphosphonates. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32:253-271.
 25. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Torino RP, et al, for the Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350:1189-1199.
 26. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. Fracture Intervention Trial Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4118-4124.
 27. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282:1344-1352.
 28. 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; 75:462-468.
 29. Reginster J-Y, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000; 11:83-91.
 30. Chesnut CH III, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1241-1249.
 31. 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; 62:527-534.
 32. Ettinger B, Black DM, Mitlack BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282:637-645.
 33. Jolly EE, Bjarnason NH, Neven P, Plouffe L Jr, Johnston CC Jr, Watts SD, et al. Prevention of osteoporosis and uterine effects in postmenopausal women taking raloxifene for 5 years. *Menopause* 2003; 10:337-344.
 34. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999; 281:2189-2197.
 35. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, et al, for CORE Investigators. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1751-1761.
 36. Grady D, Ettinger B, Moscarelli E, Plouffe L Jr, Sarkar S, Ciaccia A, et al, for the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Safety and adverse effects associated with raloxifene: multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Obstet Gynecol* 2004; 104:837-844.
 37. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, et al, for the Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23:529-539.
 38. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR,

- Jackson RD, LaCroix AZ, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290:1729-1738.
39. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285:2891-2897.
 40. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al, for the Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1701-1712.
 41. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al, for the WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289:3243-3253.
 42. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, et al, for the WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289:2673-2684.
 43. Manson JE, Hsia J, Hohnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349:523-534.
 44. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292:1573-1580.
 45. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al, for the WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289:2651-2662.
 46. Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study. PROOF study group. *Am J Med* 2000; 109:267-276.
 47. Lyritis GP, Ioannidis GV, Karachalios T, Roidis N, Kataxaki E, Papaioannou N, et al. Analgesic effect of salmon calcitonin suppositories in patients with acute pain due to recent osteoporotic vertebral crush fractures: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study. *Clin J Pain* 1999; 15:284-289.
 48. Blau LA, Hoehns JD. Analgesic efficacy of calcitonin for vertebral pain. *Ann Pharmacother* 2003; 37:564-570.
 49. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1434-1441.
 50. Close P, Neuprez A, Reginster JY. Developments in the pharmacotherapeutic management of osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7:1603-1615.
 51. Forteo package insert. Eli Lilly and Company; 2004.
 52. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4):CD005326.
 53. Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, Bell N, Davidson M, Downs RW, et al. Alendronate and estrogen effect in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:720-726.
 54. Harris ST, Eriksen EF, Davidson M, Ettinger MP, Moffett Jr AH Jr, Baylink DJ, et al. Effect of combined risedronate and hormone replacement therapies on bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1890-1897.
 55. Lindsay R, Nieves J, Formica C, Henneman E, Woelfert L, Shen V, et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet* 1997; 350:550-555.
 56. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, et al, for the PaTH Study Investigators. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353:555-565.
 57. Atkinson C, Compston JE, Day NE, Dowsett M, Bingham SA. The effects of phytoestrogen isoflavones on bone density in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:326-333.
 58. Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C, Devogelaer JP, Roux C, Fechtenbaum J, et al.

- Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:1482-1488.
59. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:16-23.
60. Berning B, van Kuijk C, Bennink HJ, Fauser BC. Absent correlation between vaginal bleeding and oestradiol levels or endometrial morphology during tibolone use in early postmenopausal women. *Maturitas* 2000; 35:81-88.
61. Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365:1543-1551.
62. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362:419-427.
63. Cummings SR, Palermo L, Browner W, Marcus R, Wallace R, Pearson J, et al. Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry: misleading changes and regression to the mean. Fracture Intervention Trial Research Group. *JAMA* 2000; 283:1318-1321.