

Ανασκόπηση

Κατευθυντήριες γραμμές για τη διάγνωση, πρόληψη και θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής βλάβης των οστών

Αν. Παπαδόπουλος¹
Τρ. Τσαλίκη²
Αθ. Παπαδόπουλος²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρά τη μεγάλη πρόοδο που έχει συντελεσθεί σχετικά με την κατανόηση των αιτιοπαθογενετικών μηχανισμών της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, τις μεθόδους εκτίμησης της οστικής πυκνότητας και τις θεραπευτικές στρατηγικές, η νόσος αποτελεί σοβαρό πρόβλημα της δημόσιας υγείας, αφού οι επιπλοκές της οστεοπόρωσης συνοδεύονται από υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα, καθώς και κοινωνικοοικονομικό κόστος. Στην παρούσα ανασκόπηση, παρουσιάζονται οι κατευθυντήριες γραμμές για τη διάγνωση, πρόληψη και θεραπευτική αντιμετώπιση της μετεμμηνοπαυσιακής βλάβης των οστών.

Όροι ευρητήριοι: εμμηνόπαυση, οστεοπόρωση, οστική πυκνότητα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οστεοπόρωση είναι η ελάττωση της πυκνότητας του οστίτη ιστού σε τέτοιο βαθμό, ώστε να προκύπτει ελάττωση της μηχανικής αντοχής του οστού και να προκαλούνται παθολογικά κατάγματα.

Η πρωτοπαθής οστεοπόρωση διακρίνεται σε δύο κλινικούς τύπους. Ο τύπος I αφορά στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, που αφορά σε γυναίκες στα πρώτα 15 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση, προσβάλλει κυρίως το σπογγώδες οστόν και οδηγεί σε κατάγματα των σπονδυλικών σωμάτων και του περιφερικού άκρου της κερκίδας. Ο τύπος II συνίσταται στη γεροντική οστεοπόρωση και αφορά στον πληθυσμό ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών ανεξάρτητα του φύλου. Η ελάττωση της μηχανικής αντοχής παρατηρείται κυρίως στο φλοιώδες οστό και χαρακτηρίζεται από κατάγματα του περιφερικού σκελετού, όπως εκείνα του άνω άκρου του μηριαίου οστού.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗΣ ΤΥΠΟΥ I

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι το 30% των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών έχει κλινικά ευρήματα οστεοπόρωσης τύπου I^{1,2}. Πολυκεντρική επιδημιολογική μελέτη που έγινε σε πολυάριθμο δείγμα Ευρωπαϊκού πληθυσμού έδειξε ότι το 20% των γυναικών ηλικίας άνω των 50 ετών είχε υποστεί οστεοπορωτικό κάταγμα σπονδύλου³. Επίσης, έχει καταγραφεί ότι το σύνολο των ημερών νοσηλείας γυναικών με οστεοπορωτικά κατάγματα είναι σχεδόν διπλάσιο εκείνου που αφορά σε αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και χρόνια πνευμονικά νοσήματα και τριπλάσιο εκείνου των εμφραγμάτων

¹Ορθοπαιδικό Τμήμα, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»
²Α΄ Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ «Παπαγεωργίου»

Αλληλογραφία:
Ανέστης Παπαδόπουλος
Ορθοπαιδικό Τμήμα, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»
Κωνσταντινουπόλεως 49
54642 Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 2310 420314
Fax: 2310 420314
email: altairpap@yahoo.com
Κατατέθηκε: 30/03/07
Εγκρίθηκε: 29/09/07

μυοκαρδίου και του καρκίνου του μαστού⁴. Υπολογίζεται ότι στην Ευρωπαϊκή Ένωση δαπανώνται για τη νοσηλεία ασθενών με οστεοπορωτικά κατάγματα περίπου 4,8 δισεκατομμύρια ευρώ ετησίως και καταλαμβάνονται περίπου 500.000 κλίνες ανά διανυκτέρευση ετησίως⁵. Στην Ελλάδα, η επίπτωση των καταγμάτων του άνω άκρου του μηριαίου οστού κατά το έτος 1997 υπολογίσθηκε σε 448,87/100.000 σε γυναίκες ηλικίας άνω των 50 ετών⁶.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΗΣ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗΣ

Η βασική αιτία πρόκλησης οστεοπόρωσης είναι η ύπαρξη μακροχρόνιου αρνητικού ισοζυγίου κατά την οστική ανακατασκευή. Στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, παρατηρείται αυξημένη οστική απώλεια, λόγω της δραματικής ελάττωσης των οιστρογόνων, που διαταράσσει τη δράση των ασβεστιοτρόπων ορμονών, καθώς και της παρακρινικής δράσης κυτοκινών, όπως των ιντερλευκινών 1 και 6, των παραγόντων TNF, TGF-β, IGF-I, IGF-II και της προσταγλανδίνης E2. Επίσης, σε ανεπάρκεια των οιστρογόνων έχει παρατηρηθεί ενεργοποίηση μεγάλου αριθμού μεταβολικών μονάδων του οστού. Το φαινόμενο αυτό οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα των οστεοβλαστών, που σε συνθήκες έλλειψης ενεργοποίησης των υποδοχέων οιστρογόνων που υπάρχουν σε αυτούς, υπερεκκρίνουν ιντερλευκίνες IL-1 και IL-6^{7,8}. Αυτές οι κυτοκίνες κινητοποιούν την αιμοποιητική σειρά των μεσεγχυματικών κυττάρων και διεγείρουν τελικά την παραγωγή οστεοκλαστών με αποτέλεσμα την αυξημένη απώλεια οστού. Η αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οφείλεται επιπρόσθετα σε δευτεροπαθή μείωση της ενδογενούς έκκρισης της καλσιτονίνης⁹. Άλλοι έμμεσοι μηχανισμοί επίδρασης της οιστρογονικής ανεπάρκειας στην οστική ανακατασκευή είναι η ελάττωση της παραγωγής του ενζύμου της 1α-υδροξυλάσης και άρα της 1,25 διυδροξυβιταμίνης D3, καθώς και η μείωση της ευαισθησίας των υποδοχέων στην παραθορμόνη¹⁰.

Αξίζει να τονιστεί η έννοια της κορυφαίας οστικής πυκνότητας στην παθογένεια της νόσου, αφού η βελτιστοποίησή της αποτελεί τον κύριο στόχο της πρόληψης της οστεοπόρωσης. Η κορυφαία οστική πυκνότητα είναι η μέγιστη τιμή οστικής πυκνότητας που επιτυγχάνεται κατά τη διάρκεια της ζωής. Στην Ελλάδα, η κορυφαία οστική πυκνότητα στις γυναίκες επιτυγχάνεται περίπου κατά το 25^ο έτος της ηλικίας. Στη συνέχεια και μέχρι το 40-45^ο έτος της ηλικίας οι γυναίκες διατηρούν σχεδόν σταθερή οστική πυκνότητα. Με την πάροδο της ηλικίας, αρχίζει βαθμιαία απώλεια οστικής μάζας με ετήσιο

ρυθμό 0,5-1,5%. Μετά την εμμηνόπαυση, ο ρυθμός της οστικής απώλειας αυξάνεται δραματικά και κυμαίνεται μεταξύ 2% και 4% κατά τη διάρκεια των πρώτων 5 ετών, ενώ στη συνέχεια ελαττώνεται σε επίπεδα 1-2%. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε σημαντικό ποσοστό γυναικών, που προσεγγίζει το 35%, έχει παρατηρηθεί εμμένουσα ή περιστασιακή αύξηση του ετήσιου ρυθμού της οστικής απώλειας, πλέον του 3%, κατά τα πρώτα 10 έτη μετά την εμμηνόπαυση (fast bone losers)¹¹.

Η επίτευξη υψηλής τιμής κορυφαίας οστικής πυκνότητας ελαχιστοποιεί την πιθανότητα εμφάνισης οστεοπόρωσης στη μετεμμηνοπαυσιακή χρονική περίοδο, ενώ αντίθετα, η χαμηλή κορυφαία οστική πυκνότητα συνοδεύεται από υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης οστεοπόρωσης κατά την πέμπτη δεκαετία της ζωής. Η τιμή της κορυφαίας οστικής πυκνότητας κατά 80% περίπου εξαρτάται από διάφορα γονιδιακά χαρακτηριστικά, όπως ο πολυμορφισμός του γονιδίου του υποδοχέα της βιταμίνης D¹² ή του υποδοχέα των οιστρογόνων¹³. Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι οι μικρόσωμες γυναίκες ανοικτού δέρματος επιτυγχάνουν μικρότερες τιμές κορυφαίας οστικής πυκνότητας¹⁴.

Σπανιότερα κληρονομικά αίτια επίτευξης χαμηλής τιμής κορυφαίας οστικής πυκνότητας στις γυναίκες αποτελούν διάφορες παθήσεις, όπως η ατελής οστεογένεση, η οικογενής νεφρική υπερασβεστιουρία και το σύνδρομο Turner. Ορμονικές διαταραχές κατά την παιδική και εφηβική ηλικία όπως υπογοναδισμός, υποθυρεοειδισμός, ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης και νεανικός διαβήτης, οδηγούν επίσης σε χαμηλή κορυφαία οστική πυκνότητα. Έχει βρεθεί ότι η τιμή της κορυφαίας οστικής πυκνότητας παρουσιάζει αντιστρόφως ανάλογη σχέση με την ηλικία εμμηναρχής¹⁵.

Σχετικά με την επίδραση της κήσης ή γαλουχίας, έχει αποδειχθεί ότι η κήση και σε λιγότερο βαθμό η γαλουχία, σε ηλικία μικρότερη των 18 ετών, αποτελεί δυσμενή παράγοντα στη βελτιστοποίηση της κορυφαίας οστικής πυκνότητας¹⁶. Άλλος σημαντικός παράγοντας της ανάπτυξης της οστικής μάζας είναι η πρόσληψη ασβεστίου. Κατά την περίοδο της σκελετικής ανάπτυξης τυχόν χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου ή αυξημένη αποβολή ασβεστίου στα ούρα οδηγεί σε ελάττωση της επιτυγχανόμενης κορυφαίας οστικής πυκνότητας¹⁷. Σχετικά με την επίδραση της άσκησης, πολλές μελέτες έχουν παρατηρήσει αυξημένες τιμές κορυφαίας οστικής μάζας σε νεαρές γυναίκες που ασκούνται καθημερινά, ιδίως σε προγράμματα άρσης βαρών και αεροβικής γυμναστικής¹⁸⁻²⁰. Τέλος, διάφορες παθήσεις κατά την περίοδο της σκελετικής ανάπτυξης, όπως βρογχικό

άσθμα ή ρευματικές νόσοι, που επιβάλλουν χρόνια λήψη κορτικοστεροειδών, καθώς και η ψυχογενής ανορεξία²¹ οδηγούν σε σημαντική ελάττωση της τιμής της κορυφαίας οστικής πυκνότητας.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

• Κλινική διάγνωση

Τα υποκειμενικά ενοχλήματα μιας μετεμμηνοπαυσιακής γυναίκας με οστεοπόρωση συνίστανται κυρίως σε άτυπα μυϊκά και οστικά άλγη. Το οστικό άλγος εντοπίζεται στη θωρακική και οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και τίθεται συχνά θέμα διαφορικής διάγνωσης με τη σπονδυλοαρθροπάθεια. Επίσης, οι μυαλγίες μπορεί να συγχέονται με το σύνδρομο της ινομυαλγίας. Δυστυχώς, συχνά η κλινική υποψία της οστεοπόρωσης τίθεται όταν επισυμβούν παθολογικά κατάγματα σπονδυλικών σωμάτων ή οστών του περιφερικού σκελετού. Η απώλεια ύψους της ασθενούς πλέον των 4 εκατοστών, όπως αυτή διαπιστώνεται με τη χρήση αναστημόμετρου και τη σύγκριση του αναπτύγματος των άνω άκρων με το ανάστημα, καθώς και η παρουσία κύφωσης, αποτελούν κλινικά σημεία ήδη εγκατεστημένης οστεοπόρωσης.

• Απεικονιστικές μέθοδοι

α) Μέθοδος απορροφησιομετρίας διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων X (DEXA)

Αποτελεί τη συχνότερα εφαρμοζόμενη μέθοδο για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης. Συνίσταται στον υπολογισμό της περιεκτικότητας του οστού σε μεταλλικά στοιχεία και επομένως έμμεσα στον υπολογισμό της οστικής πυκνότητας (g/cm^2), χρησιμοποιώντας δύο δέσμες, χαμηλής και υψηλής ενέργειας, από το συνεχές φάσμα των ακτίνων X. Η μέτρηση αφορά κυρίως στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (O2-O4), στον αυχένα του μηριαίου οστού και στην περιφερική μετάφυση των οστών του πήχη. Σχετικές ή απόλυτες ενδείξεις για τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας στην περιοχή της οσφυϊκής μοίρας αποτελούν η εκσεσημασμένη σπονδυλοαρθροπάθεια, κυφοσκολιωτικές διαταραχές, κατάγματα, καθώς και η παρουσία υλικών σπονδυλοδεσίας. Στην περιοχή του αυχένα του μηριαίου οστού, οι αντενδείξεις αφορούν σε ιστορικό κατάγματος, οστεοσύνθεσης ή αρθροπλαστικής και σε παρουσία βλαβών ετερότοπης περιαρθρικής οστεοποίησης.

Παρά την ικανοποιητική ακρίβεια (0,5-2%) και επαναληψιμότητα (1%) της μεθόδου, θα πρέπει να σημειωθούν οι ακόλουθοι περιορισμοί της μεθόδου^{22,23}: α) δεν παρέχονται πληροφορίες για την ποιοτική σύνθεση και στερεοταξική γεωμετρία του

φλοιώδους και σπογγώδους οστού, β) η ακρίβεια της μεθόδου επηρεάζεται σημαντικά από το πάχος και τη σύνθεση των μαλακών μοριών που περιβάλλουν την εξεταζόμενη περιοχή του σκελετού και γ) η μέθοδος αναλογεί σε προβολή μόνο των δύο διαστάσεων του οστού. Στην εκτίμηση των αποτελεσμάτων καταγραφής της μέσης οστικής συχνότητας (BMD, Bone Mineral Density) χρησιμοποιούνται το T-score και Z-score, όπου ως T-score ορίζεται η σταθερά απόκλιση της διαφοράς μεταξύ της μέσης τιμής οστικής πυκνότητας στην εξετασθείσα περιοχή του σκελετού σε σχέση με την αντίστοιχη τιμή της κορυφαίας οστικής μάζας υγιούς νεαρού ατόμου του ίδιου φύλου και ηλικίας 30-35 ετών, ενώ το Z-score εκφράζει πόσες σταθερές αποκλίσεις απέχει η μετρηθείσα τιμή από την αντίστοιχη τιμή φυσιολογικού ατόμου ίδιου φύλου και ηλικίας. Η διαγνωστική και προγνωστική αξία του Z-score είναι χαμηλή, αφού ο παράγοντας της ηλικίας, ιδιαίτερα στο θήλυ πληθυσμό, δεν μπορεί να αποτελεί αξιόπιστη μεταβλητή της οστικής μάζας, π.χ. είναι πιθανό να υπάρχει σημαντική διαφορά της οστικής πυκνότητας μεταξύ μιας γυναίκας 50 ετών που είναι σε εμμηνόπαυση για διάστημα 5 ετών και μιας γυναίκας ίδιας ηλικίας που δεν έχει εισέλθει ακόμα στην εμμηνόπαυση. Επίσης, η χρήση του Z-score οδηγεί συχνά σε υποεκτίμηση του κινδύνου κατάγματος.

Γι' αυτούς τους λόγους, η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) συστήνει την αξιολόγηση του T-score για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης. Σε τιμές T-score μεγαλύτερες του -1, η οστική πυκνότητα κρίνεται ως φυσιολογική. Σε τιμές μεταξύ -1 και -2,5 τίθεται η διάγνωση οστεοπενίας, ενώ τιμές μικρότερες του -2,5 θέτουν τη διάγνωση οστεοπόρωσης. Σε συνύπαρξη οστεοπορωτικού κατάγματος χρησιμοποιείται ο όρος της εγκατεστημένης οστεοπόρωσης. Σχετικά με την πρόγνωση του κινδύνου κατάγματος κατά την αξιολόγηση του T-score, αξίζει να σημειωθεί ότι σε τιμή -1,0 υπάρχει 50% μεγαλύτερος κίνδυνος πρόκλησης οστεοπορωτικού κατάγματος συγκριτικά με την τιμή 0, ενώ για κάθε μείωση του T-score κατά μία μονάδα ο κίνδυνος κατάγματος διπλασιάζεται. Κάθε σταθερά απόκλιση (SD, standard deviation) αναλογεί σε μεταβολή της οστικής μάζας κατά 10-12% περίπου.

β) Μέθοδος ποσοτικής υπερηχοτομογραφίας (QUS)

Οι παράμετροι που χρησιμοποιεί η μέθοδος είναι η εξασθένηση της δέσμης ηχητικών κυμάτων, BUA (Broad Ultrasound Attenuation) και η ταχύτητα μετάδοσης του ήχου, SOS (Speed Of Sound) σε περιφερικές περιοχές του σκελετού, όπως η

πτέρνη και το περιφερικό άκρο της κερκίδας²⁴⁻²⁶. Τα αποτελέσματα των μεθόδων QUS και DEXA δεν είναι ισοδύναμα. Στη μέθοδο της ποσοτικής υπερηχοτομογραφίας οι τιμές του παθολογικού T-score είναι υψηλότερες σε σχέση με τις αντίστοιχες της μεθόδου DEXA. Γι' αυτό το λόγο, ένα αποτέλεσμα φυσιολογικής τιμής T-score μετά από εφαρμογή της μεθόδου QUS δεν αποκλείει την πιθανότητα χαμηλής οστικής μάζας. Αρκετές μελέτες²⁷⁻³⁰ έχουν καταδείξει ότι σε γυναίκες λευκής φυλής και ηλικίας άνω των 65 ετών η μέθοδος QUS μπορεί να παρέχει αξιόπιστη πρόβλεψη του κινδύνου κατάγματος στην περιοχή του ισχίου, ενώ σε γυναίκες νεότερης ηλικίας η προγνωστική αξία της μεθόδου είναι αμφίβολη, συγκριτικά με τη μέθοδο DEXA, που αποτελεί τη μέθοδο εκλογής.

Έχει αποδειχθεί ότι διάφοροι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν στατιστικώς σημαντικά την ακρίβεια της μεθόδου³¹ όπως η θέση του άκρου στο χώρο, η θερμοκρασία του χώρου εξέτασης, το επίπεδο της σωματικής δραστηριότητας του εξεταζόμενου σε δεδομένο χρονικό διάστημα που προηγήθηκε της εξέτασης, καθώς και διάφορες ανατομικές παραλλαγές των οστών. Η χαμηλότερη ακρίβεια και επαναληψιμότητα της μεθόδου, συγκριτικά με τη DEXA, αποτελούν τις κυριότερες αιτίες για την απουσία ένδειξης της μεθόδου στη διαχρονική παρακολούθηση των μεταβολών της οστικής πυκνότητας, καθώς και του θεραπευτικού αποτελέσματος³². Στις περιπτώσεις μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που έτυχαν εκτίμησης της οστικής πυκνότητάς τους μέσω ποσοτικής υπερηχοτομογραφίας, συνιστάται ότι σε τιμές T-score μεγαλύτερες του 1 ενδείκνυται επανέλεγχος μετά από 2 έτη, σε τιμές χαμηλότερες του -1 επιβάλλεται έλεγχος της ασθενούς με DEXA και σε τιμές T-score που εμπίπτουν στη γκριζα ζώνη (μεταξύ -1 και 1) η συνύπαρξη κλινικών παραγόντων κινδύνου απαιτεί εφαρμογή της μεθόδου DEXA, ενώ σε απουσία παραγόντων κινδύνου συνιστάται η διενέργεια ελέγχου με τη χρήση DEXA μετά από πάροδο ενός έτους.

γ) Μέθοδος ποσοτικής υπολογιστικής τομογραφίας (QCT)

Η μέθοδος διακρίνεται στη διδιάστατη (2D) και τριδιάστατη (3D) ή ογκομετρική (vQCT) ποσοτική υπολογιστική τομογραφία. Η ογκομετρική μέθοδος συνίσταται σε πολυτομική σάρωση και τριδιάστατη ανασύνθεση της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής και του άνω πέρατος του μηριαίου οστού και στη μέτρηση της μέσης τιμής της οστικής πυκνότητας στο σπογγώδες (tBMD), στο φλοιώδες (cBMD), καθώς και στο ολικό οστό (iBMD). Η μέθοδος, εκτιμώντας

την οστική πυκνότητα ογκομετρικά, διακρίνει την οστική γεωμετρία και την οστική πυκνότητα ως ανεξάρτητους παράγοντες στην εμβιομηχανική συμπεριφορά των οστών και άρα, στη διαμόρφωση του κινδύνου κατάγματος³³⁻³⁵. Διάφορες μελέτες έχουν αποδείξει ότι η μέτρηση της πυκνότητας του ολικού οστού (iBMD) με τη μέθοδο vQCT ή DEXA εκτιμά με μεγαλύτερη ακρίβεια τον κίνδυνο κατάγματος, συγκριτικά με τη μέτρηση της πυκνότητας του σπογγώδους οστού (tBMD) στη σπονδυλική στήλη ή στο εγγύς άκρο του μηριαίου οστού³⁶⁻³⁸.

Τα αποτελέσματα κλινικών μελετών σε μεγάλες σειρές μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών συμφωνούν ότι η μέτρηση της οστικής πυκνότητας με τη μέθοδο vQCT έχει μεγαλύτερη ευαισθησία στην ανίχνευση γυναικών με οστεοπορωτικά κατάγματα σπονδυλικής στήλης, συγκριτικά με τη μέθοδο DEXA³⁹⁻⁴¹. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν καταγραφεί σε μελέτη πληθυσμού μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με δευτεροπαθή οστεοπόρωση, λόγω χρόνιας λήψης κορτικοστεροειδών⁴². Συγκριτικά με τη μέθοδο DEXA, η μέθοδος παρουσιάζει σημαντικά μειονεκτήματα, όπως η σαφώς μεγαλύτερη έκθεση στην ιονίζουσα ακτινοβολία (50 mSv έναντι 1-6 mSv), ο μεγαλύτερος χρόνος εξέτασης, το υψηλότερο οικονομικό κόστος, καθώς και η μικρότερη ακρίβεια και επαναληψιμότητα, που δεν έχουν επιτρέψει την ευρεία εφαρμογή της μεθόδου στην κλινική πράξη.

δ) Νεότερες απεικονιστικές μέθοδοι μελέτης της μικροαρχιτεκτονικής του οστού

Κατά την τελευταία δεκαετία δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στην επινόηση και εφαρμογή μεθόδων που αφορούν επιπρόσθετα στην ποιοτική ανάλυση της μικροαρχιτεκτονικής του φλοιώδους και σπογγώδους οστού, με σκοπό την ακριβέστερη εκτίμηση της μηχανικής αντοχής του σκελετού και κατά συνέπεια την ορθότερη αξιολόγηση του κινδύνου οστεοπορωτικού κατάγματος, όπως η πολυτομική υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT), η απεικόνιση υψηλής ευκρίνειας μέσω μαγνητικού συντονισμού (HRMR), καθώς και οι αντίστοιχες μικροσκοπικές μέθοδοι, που τυγχάνουν in vitro εφαρμογών⁴³⁻⁴⁶. Η απλοποίηση της εφαρμογής αυτών των νεότερων μεθόδων σε συνδυασμό με τη βελτίωση των παραμέτρων της ακρίβειας και της επαναληψιμότητάς τους υπόσχεται στο μέλλον πληρέστερη ανάλυση της μικροαρχιτεκτονικής του οστού και ακριβέστερη πρόγνωση του κινδύνου κατάγματος.

• Βιοχημικοί δείκτες οστικής εναλλαγής

Έχουν παρατηρηθεί υψηλότερες τιμές των βιο-

χημικών δεικτών οστικής εναλλαγής στους ασθενείς με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση⁴⁷⁻⁵⁰. Ωστόσο, δεν θεωρούνται χρήσιμοι στη διάγνωση της οστεοπόρωσης, λόγω της συχνής επικάλυψης που διαπιστώνεται ανάμεσα σε τιμές φυσιολογικού πληθυσμού και ασθενών με οστεοπόρωση και της υψηλής μεταβλητότητάς τους σε διαδοχικές μετρήσεις. Αντίθετα, οι βιοχημικοί δείκτες παρουσιάζουν σημαντικά πλεονεκτήματα στην παρακολούθηση του αποτελέσματος της θεραπευτικής αγωγής.

Ενώ οι πρώτες ενδείξεις για ανταπόκριση ή μη στην αντιοστεοπορωτική αγωγή με απεικονιστικές μεθόδους μέτρησης της οστικής πυκνότητας γίνονται αντιληπτές περίπου ένα χρόνο μετά την έναρξη αγωγής, οι μεταβολές των βιοχημικών δεικτών επισυμβαίνουν σε προωμότερο χρόνο. Ελάττωση των δεικτών οστικής απορρόφησης (τελοπεπτιδία NTX και CTX ορού και ούρων, TRAP 5b) παρατηρείται μόλις 3-4 μήνες μετά την έναρξη επιτυχούς αντιοστεοκλαστικής αγωγής, ενώ περίπου 6-9 μήνες αγωγής αρκούν για την ανίχνευση μεταβολών στις τιμές των δεικτών οστικής παραγωγής, όπως της οστεοκαλσίνης και του οστικού κλάσματος της αλκαλικής φωσφατάσης. Οι δείκτες οστικής απορρόφησης παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα στην εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος, αφού η ελάττωσή τους προσεγγίζει μέχρι και το 80% των τιμών αναφοράς σε περιπτώσεις επιτυχούς αγωγής. Έχει βρεθεί ότι η πτώση του NTX στα ούρα μετά από 3 μήνες αγωγής καλιοτονίνης είναι 20-30%⁵¹, 35-50% σε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνα⁵²⁻⁵⁵, πλέον του 50% μετά από χορήγηση αλενδρονάτης⁵⁶ και περίπου 80% με το συνδυασμό αλενδρονάτης και οιστρογόνων⁵⁷.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η μέτρηση των βιοχημικών δεικτών του οστικού μεταβολισμού μπορεί να συμβάλλει στην πρόβλεψη του ρυθμού οστικής απώλειας στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Μελέτες μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που δεν έτυχαν αντιοστεοκλαστικής αγωγής, έχουν καταδείξει ότι η ομάδα των γυναικών με αυξημένες συγκεντρώσεις NTX εμφάνισε μεγαλύτερη οστική απώλεια σε διάστημα ενός έτους, ενώ οι γυναίκες με χαμηλές τιμές NTX παρουσίασαν μικρότερο ρυθμό απώλειας οστικής μάζας^{58,59}. Γι' αυτό το λόγο, συνιστώνται στις περιπτώσεις μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών υψηλού κινδύνου για ταχεία απώλεια οστικής μάζας περιοδικές μετρήσεις των βιοχημικών δεικτών της οστεοκλαστικής δραστηριότητας ανά 3 μήνες⁶⁰⁻⁶².

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

Ο σκοπός της θεραπευτικής αγωγής έγκειται στη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας που

οφείλεται στις επιπλοκές της νόσου, κυρίως στα οστεοπορωτικά κατάγματα. Σχετικά με τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, εφαρμογή αντιοστεοπορωτικής αγωγής ενδείκνυται κυρίως σε τρεις ομάδες⁶³:

- 1) T-score < -2,5 στα αποτελέσματα μέτρησης της οστικής πυκνότητας με τη χρήση της μεθόδου DEXA,
- 2) ασθενείς με τουλάχιστον δύο σπονδυλικά κατάγματα, εφόσον έχουν αποκλειστεί άλλα νοσήματα, ανεξάρτητα των τιμών μέτρησης της BMD και
- 3) μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λαμβάνουν χρόνια αγωγή με κορτικοστεροειδή, ανεξάρτητα του ιστορικού κατάγματος και των αποτελεσμάτων μέτρησης BMD.

Η διάρκεια της αγωγής θα πρέπει να συνεχίζεται εφόρου ζωής, επειδή η διακοπή του θεραπευτικού σχήματος θα επιφέρει αύξηση της οστικής εναλλαγής και ελάττωση της οστικής πυκνότητας, επιδείνωση των διαταραχών της μικροαρχιτεκτονικής των οστών και αύξηση του κινδύνου κατάγματος. Η μεγαλύτερη αύξηση της οστικής πυκνότητας επιτυγχάνεται συνήθως κατά τα πρώτα δύο έτη της θεραπείας. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι σε περιπτώσεις σημαντικής αύξησης της οστικής πυκνότητας, με αποτέλεσμα αυτή να προσεγγίζει τη φυσιολογική, η αγωγή μπορεί να διακοπεί προσωρινά, με την προϋπόθεση ότι θα παρακολουθούνται οι δείκτες οστικής εναλλαγής ανά 3 μήνες⁶⁴. Στη συνέχεια, περιγράφονται τα φαρμακευτικά σχήματα που έχουν τύχει τη συχνότερη εφαρμογή στην πρόληψη και αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης.

• Διφωσφονικά

Τα διφωσφονικά είναι συνθετικά ανάλογα του πυροφωσφορικού οξέος. Λόγω της χημικής ομοιότητας με το πυροφωσφορικό οξύ, τα διφωσφονικά δεσμεύονται στους κρυστάλλους του υδροξυαπατίτη και οδηγούν σε σχετικά ταχύ κορεσμό των οστεοκλαστών με μόρια διφωσφονικού αντί των μορίων ασβεστίου, με αποτέλεσμα την απόπτωση των οστεοκλαστών από το μέτωπο της οστικής απορρόφησης, αφού έχει απορροφηθεί μικρότερη ποσότητα επιμεταλλωμένης θεμέλιας ουσίας του οστίτη ιστού. Αποτελεί την ομάδα φαρμακευτικών ουσιών με τη μεγαλύτερη εφαρμογή στη θεραπεία της οστεοπόρωσης, με κυριότερους εκπροσώπους δύο αμινοδιφωσφονικά, την αλενδρονάτη και ριζενδρονάτη.

Η κυκλοφορία νέων φαρμακοτεχνικών μορφών που επιτρέπουν την άπαξ χορήγηση εβδομαδιαίως, στοχεύει κυρίως στη βελτίωση της συμμόρφωσης των ασθενών στο θεραπευτικό σχήμα, που αποτελεί το κυριότερο πρόβλημα στην εφαρμογή οιασδήποτε

αντιοστεοπορωτικής αγωγής. Έχει αποδειχθεί ότι η εβδομαδιαία χορήγηση 70mg έχει περίπου την ίδια επίδραση στην οστική πυκνότητα με την ημερήσια χορήγηση 10mg αλενδρονάτης⁶⁵. Μελέτες του θεραπευτικού οφέλους της αλενδρονάτης σχετικά με τον κίνδυνο κατάγματος σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες^{66,67} έχουν αποδείξει ότι η χορήγηση αλενδρονάτης σε ασθενείς με ιστορικό σπονδυλικών καταγμάτων ελάττωσε τη συχνότητα οστεοπορωτικών καταγμάτων σπονδυλικής στήλης, κεντρικού πέρατος μηριαίου οστού και περιφερικού πέρατος κερκίδας κατά 50% εντός τριών ετών, ενώ ο κίνδυνος πολλαπλών σπονδυλικών καταγμάτων μειώθηκε σε ποσοστό 90%. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση (T-score < -2,5) χωρίς ιστορικό κατάγματος, η αλενδρονάτη επέφερε αύξηση των τιμών οστικής πυκνότητας σε όλες τις περιοχές μέτρησης και ελάττωσε κατά 36% τη συχνότητα των συμπτωματικών σπονδυλικών καταγμάτων.

Παρόμοια με την αλενδρονάτη, η εβδομαδιαία χορήγηση 35mg ριζενδρονάτης επιτυγχάνει αντίστοιχη αύξηση της BMD με την καθημερινή χορήγηση 5mg⁶⁸. Σχετικές μελέτες^{69,70} έχουν συμπεράνει ότι σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η χορήγηση ριζενδρονάτης ελάττωσε τον κίνδυνο νέου σπονδυλικού κατάγματος κατά 61-65% κατά το πρώτο έτος της θεραπείας. Στα τρία χρόνια θεραπείας, η ελάττωση της συχνότητας νέων σπονδυλικών καταγμάτων ήταν 41-49%, ενώ ο κίνδυνος μη σπονδυλικών καταγμάτων μειώθηκε σε ποσοστό 33-39%.

• Καλσιτονίνη

Πρόκειται για πολυπεπτίδιο που αποτελείται από 32 αμινοξέα και αναστέλλει τη δράση των οστεοκλαστών μέσω διέγερσης της αδενυλικυκλάσης και ενεργοποίησης του κύκλου φωσφολιπάσης C και cAMP. Αυτές οι βιοχημικές μεταβολές οδηγούν σε αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου, σύσπαση των οστεοκλαστών και αδυναμία προσκόλλησής τους στο μέτωπο της οστεόλυσης.

Κατά τα τελευταία χρόνια, η χρήση της καλσιτονίνης στη θεραπεία της οστεοπόρωσης έχει περιορισθεί σημαντικά, διότι τα αποτελέσματα αρκετών τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών μεγάλων σειρών ασθενών έχουν συμπεράνει ότι η χορήγηση, ενέσιμη ή συχνότερα ενδορινική, ανασυνδυασμένης καλσιτονίνης σολομού ελαττώνει τον κίνδυνο σπονδυλικού κατάγματος σε ποσοστά μικρότερα του 20%, ενώ η δράση της στην πρόληψη μη σπονδυλικών καταγμάτων είναι αμφίβολη⁷¹⁻⁷⁶. Πάντως, η αναλγητική δράση της καλσιτονίνης, πιθανώς μέσω αύξησης του επιπέδου των β-ενδορφινών, βοηθά σημαντικά στην αντιμετώπιση των οστεοπορωτικών σπονδυλικών

καταγμάτων και συνιστάται η συγχορήγηση καλσιτονίνης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οξύ σπονδυλικό κάταγμα για διάστημα 2-3 μηνών.

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

Αποτελούν ουσίες με συναγωνιστική των οιστρογόνων δράση στα οστά και στα λιπίδια και ανταγωνιστική δράση στο μαστό και στη μήτρα. Η ραλοξιφένη, ένα συνθετικό βενζοθειοφενικό παράγωγο, αποτελεί τον κύριο τροποποιητή που χρησιμοποιείται στην πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης. Είναι γνωστό ότι υπάρχουν δύο τύποι πυρηνικών υποδοχέων των οιστρογόνων, ο υποδοχέας τύπου α (ERα) και ο υποδοχέας τύπου β (ERβ). Ο μαστός, το ήπαρ και η μήτρα διαθέτουν υποδοχείς τύπου α, ενώ τα οστά, τα αγγεία, οι πνεύμονες και το ουροποιητικό σύστημα διαθέτουν υποδοχείς τύπου β. Στις ωθήρες και το κεντρικό νευρικό σύστημα έχουν ανευρεθεί υποδοχείς αμφοτέρων των τύπων. Στα οστά, η ραλοξιφένη συνδέεται με τους υποδοχείς τύπου β που υπάρχουν στον πυρήνα των οστεοβλαστών, δρώντας συνεργικά με τα οιστρογόνα.

Η σύνδεση του συμπλόκου ραλοξιφένης-υποδοχέα στο DNA του πυρήνα των κυττάρων οδηγεί σε ελάττωση της ιντερλευκίνης-6, που αποτελεί ισχυρό οστεολυτικό διαμεσολαβητή και αύξηση του TGF-β3, του παράγοντα ανάπτυξης που αναστέλλει την οστεόλυση και ευοδώνει την οστεοπαραγωγή, στη διαδικασία της οστικής ανακατασκευής. Στο μαστό και τη μήτρα, η ραλοξιφένη ανταγωνίζεται τη δράση των οιστρογόνων, ενώ στο ηπατικό κύτταρο, παρόλο που διαθέτει όμοιο τύπο υποδοχέων, δρα συνεργικά επάγοντας το μεταβολισμό της LDL λιποπρωτεΐνης και αυξάνοντας την κάθαρση της ολικής χοληστερόλης. Πρόσφατη μετα-ανάλυση⁷⁷ έδειξε ότι η χορήγηση 60mg ραλοξιφένης/ημέρα ελάττωσε το σχετικό κίνδυνο των σπονδυλικών καταγμάτων σε ποσοστό 40% περίπου, όχι όμως και τον κίνδυνο κατάγματος σε άλλες περιοχές του σκελετού. Επίσης, παρατηρήθηκε αύξηση της οστικής πυκνότητας σε ποσοστό 2% σε όλες τις περιοχές μέτρησης.

Η θεραπεία με ραλοξιφένη συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης⁷⁸, παρόμοιου εκείνου της χορήγησης οιστρογόνων⁷⁹. Γ' αυτό το λόγο, η χορήγησή της αντενδείκνυται σε γυναίκες με ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου, καθώς και κατά τη διάρκεια μακράς περιόδου ακινητοποίησης. Αντίθετα, η ραλοξιφένη δεν αυξάνει τον κίνδυνο υπερπλασίας ή καρκίνου του ενδομητρίου⁸⁰. Η αγωγή με SERMs μπορεί να αποτελεί θεραπεία πρώτης επιλογής σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με

οστεοπενία για την αποφυγή περαιτέρω απώλειας οστικής μάζας. Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση δεν έχει αποδειχθεί επαρκής αντικαταγματική δράση της ραλοξιφένης σχετικά με το κεντρικό πέρας του μηριαίου και άλλες περιοχές του περιφερικού σκελετού^{81,82}.

- **Παραθορμόνη**

Η παραθορμόνη έχει τύχει κλινικής εφαρμογής στη θεραπεία της οστεοπόρωσης, κυρίως με τη μορφή του συνθετικού Ν-τελικού τμήματός της (rhPTH¹⁻³⁴, τεριπαρατίδη). Έχει παρατηρηθεί ότι η χορήγηση τεριπαρατίδης αυξάνει σημαντικά την οστική πυκνότητα σε όλες τις περιοχές μέτρησης εκτός της περιφερικής μετάφυσης της κερκίδας και μειώνει σημαντικά τη συχνότητα των σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με εγκατεστημένη οστεοπόρωση⁸³. Η συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας είναι 18 μήνες, ενώ στη συνέχεια επιβάλλεται η διατήρηση του θεραπευτικού αποτελέσματος με τη χορήγηση διφωσφονικού σκευάσματος.

- **Στρώντιο**

Το ρανελικό στρόντιο αποτελεί τον πρώτο εκπρόσωπο μιας νέας γενιάς φαρμακευτικών σκευασμάτων στη θεραπεία της οστεοπόρωσης, των παραγόντων αμφίπλευρης οστικής δράσης (Dual Action Bone Agents, DABAs), επάγοντας την οστεοβλαστική δραστηριότητα και αναστέλλοντας τη δράση των οστεοκλαστών. Έχει πιθανολογηθεί ότι αυτή η διπλή δράση ευοδώνει τη διατήρηση της φυσιολογικής μικροαρχιτεκτονικής του οστού. Η χορήγηση του σκευάσματος αντενδείκνυται σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, φαινυλκετονουρία ή ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου. Αν και τα πρώιμα αποτελέσματα της αγωγής είναι ενθαρρυντικά⁸⁴, δεν υπάρχουν προς το παρόν πολυκεντρικές μακροχρόνιες προοπτικές μελέτες αναφορικά με την αποτελεσματικότητα του σκευάσματος στην αύξηση της οστικής μάζας και την ελάττωση του κινδύνου κατάγματος σπονδυλικού σώματος ή άνω πέρατος του μηριαίου οστού.

ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

- **Ασβέστιο και βιταμίνη D**

Επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D δια βίου, μέσω της διατροφής και συμπληρωμάτων, θεωρείται απαραίτητη για την πρόληψη της οστεοπόρωσης⁸⁵. Η ημερήσια συνιστώμενη πρόσληψη ασβεστίου στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή γυναίκες ηλικίας άνω των 50 ετών είναι 1.500mg/ημέρα.

Η βιταμίνη D προσλαμβάνεται με την τροφή (D₂-εργοκαλσιφερόλη) ή παράγεται στο δέρμα με την επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας (D₃-χοληκαλσιφερόλη). Στο παρελθόν υπήρχε η άποψη ότι η διαιτητική πρόσληψη της βιταμίνης D ήταν αναγκαία μόνο για ομάδες ατόμων που δεν υποβάλλονται σε επαρκή έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, όπως βρέφη ή ηλικιωμένοι, ή για πληθυσμούς χωρών που δεν έχουν αρκετή ηλιοφάνεια. Μελέτες έχουν αναφέρει αποτελέσματα χαμηλών συγκεντρώσεων βιταμίνης D σε Μεσογειακές χώρες, σε αντίθεση με πληθυσμούς Σκανδιναβικών χωρών, όπου έχει θεσμοθετηθεί εμπλουτισμός διαφόρων βασικών ειδών διατροφής με τη βιταμίνη⁸⁶⁻⁸⁸. Σχετικά με την πρόσληψη συμπληρωμάτων διατροφής, έχει αναφερθεί ότι η λήψη χοληκαλσιφερόλης (D₃) είναι περισσότερο ωφέλιμη στην πρόληψη της οστεοπόρωσης συγκριτικά με την εργοκαλσιφερόλη (D₂)⁸⁹. Η συνιστώμενη πρόσληψη της βιταμίνης D για τις γυναίκες ηλικίας άνω των 50 ετών είναι 800IU (20μg)/ημέρα.

- **Φωσφόρος**

Αποτελεί το δεύτερο σε ποσότητα μεταλλικό συστατικό των οστών, αλλά δεν έχει αποδειχθεί συσχέτιση μεταξύ του ποσού πρόσληψης φωσφόρου και της οστικής πυκνότητας ή του κινδύνου κατάγματος⁹⁰. Μεγαλύτερης σημασίας αποτελεί ο λόγος της διαιτητικής πρόσληψης ασβεστίου/φωσφόρου που πρέπει να διατηρείται περίπου 1:1⁹¹.

- **Πρωτεΐνες**

Έχει βρεθεί ότι η διατροφή με χαμηλή πρωτεϊνική πρόσληψη σχετίζεται με αυξημένο ρυθμό απώλειας οστικής μάζας⁹²⁻⁹⁴ και κίνδυνο για πρόκληση οστεοπορωτικού κατάγματος⁹⁵. Γενικά, συστήνεται ότι η πρόσληψη πρωτεϊνών πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 1 και 1,5g ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους, ιδιαίτερα στις γυναίκες τρίτης ηλικίας⁹⁶⁻⁹⁸.

- **Νάτριο**

Για την κατανόηση του ρόλου της αυξημένης πρόσληψης νατρίου στον οστικό μεταβολισμό αξίζει να σημειωθεί ότι κάθε 2.300mg νατρίου, που αποβάλλονται στα ούρα, συμπαράσφουρον περίπου 40mg ασβεστίου. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχει βρεθεί σαφής αρνητική συσχέτιση μεταξύ της υψηλής πρόσληψης νατρίου (5.000-7.000mg) και της οστικής πυκνότητας⁹⁹, ενώ αυτό το εύρημα δεν έχει παρατηρηθεί σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες¹⁰⁰.

- **Καφεΐνη**

Η αυξημένη πρόσληψη καφεΐνης (>4 φλυτζάνια καφέ/ημέρα) έχει συσχετισθεί με αύξηση του κινδύνου

νου κατάγματος σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, λόγω της αυξημένης απέκκρισης ασβεστίου στα ούρα και στα κόπρανα¹⁰¹⁻¹⁰³. Επιπρόσθετα, η αρνητική επίδραση της πρόσληψης σχετικά μεγάλων ποσοτήτων καφεΐνης στην οστική πυκνότητα αυξάνεται σε περιπτώσεις μειωμένης πρόσληψης ασβεστίου (< 800mg)¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

• Αλκοόλ

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η κατανάλωση πλέον των 25ml αιθυλικής αλκοόλης ημερησίως (>14 μονάδες αλκοόλ/εβδομάδα) αυξάνει τον κίνδυνο κατάγματος σε γυναίκες μέσης ηλικίας^{103,107}. Πάντως, η προοπτική μελέτη Framingham παρατήρησε αυξημένη οστική πυκνότητα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που ελάμβαναν παρόμοιες ποσότητες αλκοόλης, πιθανώς λόγω της μετατροπής ανδροστενδιόνης σε οιστρονή¹⁰⁸.

ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗ

Είναι γενικά παραδεκτό ότι η τακτική σωματική άσκηση ευοδώνει την ανάπτυξη της οστικής μάζας. Μία μετα-ανάλυση που αφορούσε στην ανάλυση των αποτελεσμάτων 18 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ασκήσεις υπό αντίσταση, καθώς και εκείνες με άρση βαρών, αυξάνουν την οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης, ενώ η βάρδια είναι αποτελεσματική στη διατήρηση της οστικής πυκνότητας του αυχένα του μηριαίου οστού¹⁰⁹. Η προοπτική μελέτη EVOS, που αφορούσε σε μεγάλη σειρά γυναικών, ηλικίας 50-79 ετών, κατέδειξε ότι η βάρδια ή η άσκηση με ποδήλατο πλέον των 30 λεπτών ημερησίως είχε σαν αποτέλεσμα την ελάττωση του κινδύνου για οστεοπορωτικό κάταγμα σπονδυλικού σώματος κατά 20%, συγκριτικά με τις λιγότερο δραστήριες γυναίκες¹¹⁰.

Επιπρόσθετα, αξίζει να σημειωθεί η ευεργετική δράση της τακτικής άσκησης στην ισορροπία, το νευρομυϊκό συντονισμό, τη μυϊκή ισχύ, τον χρόνο αντίδρασης στα ερεθίσματα, καθώς και τις αντανεκλαστικές κινήσεις προστατευτικής αντίδρασης κατά την πτώση, αφού οι πτώσεις αποτελούν συχνό αίτιο πρόκλησης οστεοπορωτικών καταγμάτων^{111,112}.

ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗΣ

Οι κύριοι στόχοι της πρόληψης της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης συνίστανται στη βελτιστοποίηση της κορυφαίας οστικής πυκνότητας, έγκαιρη διάγνωση τυχόν αυξημένης οστικής απώλειας, ελαχιστοποίηση της μετεμμηνοπαυσιακής οστικής απώλειας και αποφυγή παραγόντων που προδιαθέτουν σε κατάγματα, όπως η μυϊκή ατροφία και οι πτώσεις.

Η πρωτογενής πρόληψη στοχεύει στην επίτευξη υψηλότερης κορυφαίας οστικής μάζας, που αφορά στην οστική μάζα των γυναικών ηλικίας 20-25 ετών. Αυτό επιτυγχάνεται με την επαρκή πρόσληψη ασβεστίου, τη ρύθμιση τυχόν ορμονικών δυσλειτουργιών και την τακτική μυϊκή άσκηση κατά την παιδική και εφηβική ηλικία. Αξίζει να σημειωθεί ότι έχει παρατηρηθεί ότι μόνο το 25% των θήλεων εφήβων λαμβάνει επαρκή ποσότητα ασβεστίου ημερησίως^{17,113}. Σχετικά με την έγκαιρη διάγνωση, έχει συστηθεί ότι όλες οι γυναίκες πρέπει να τυγχάνουν μέτρησης της οστικής πυκνότητας κατά την άμεση μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο, δηλαδή εντός των πρώτων 6 μηνών. Κατά τον Nordin¹¹⁴ από αυτή τη συλλογή των δεδομένων βάσης προκύπτουν τρεις ομάδες μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών:

- 1) Η οστική πυκνότητα είναι σε υψηλότερα επίπεδα του μέσου όρου. Σε αυτή την ομάδα, η προληπτική αγωγή θεωρείται άσκοπη.
- 2) Η οστική πυκνότητα βρίσκεται σε φυσιολογικά επίπεδα. Σε αυτή την ομάδα, οι περιπτώσεις ταχείας οστικής απώλειας ενέχουν δυνητικά τον κίνδυνο να μεταπέσουν μετά από λίγα χρόνια σε οστεοπόρωση. Γι' αυτό το λόγο, συνιστάται η επαναμέτρηση της οστικής πυκνότητας μετά από ένα έτος, για να καθορισθεί ο ετήσιος ρυθμός οστικής απώλειας. Κατά τη σύγκριση των αποτελεσμάτων θα πρέπει να συνεκτιμάται το σφάλμα ακρίβειας και επαναληψιμότητας που είναι 2% περίπου.
- 3) Η οστική πυκνότητα είναι ήδη χαμηλότερη του μέσου όρου. Σε αυτή την ομάδα, η άμεση έναρξη αντιοστεοκλαστικής αγωγής είναι επιβεβλημένη. Επίσης, απαιτείται εκτίμηση του ρυθμού οστικής απώλειας μέσω τακτικών μετρήσεων των βιοχημικών δεικτών της οστικής εναλλαγής.

Η δευτερογενής πρόληψη της οστεοπόρωσης συνίσταται στα ακόλουθα:

- 1) Σε γυναίκες με πρόωγη εμμηνόπαυση, συνιστάται θεραπεία υποκατάστασης για χρονικό διάστημα 5 ετών, με σκοπό την αναστολή ή την επιβράδυνση της οστικής απώλειας¹¹⁵. Στις περιπτώσεις χειρουργικής εμμηνόπαυσης, οι γυναίκες πρέπει να θεωρούνται ως ασθενείς με ταχεία οστική απώλεια και να τυγχάνουν εκτός της θεραπείας υποκατάστασης και αντιοστεοκλαστικής αγωγής.
- 2) Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με βαριά οστεοπενία ή οστεοπόρωση, η αντιοστεοκλαστική αγωγή, κυρίως με χορήγηση αμινοδιφωσφονικών, είναι επιβεβλημένη.
- 3) Υγιεινοδιαιτητική αγωγή που συνίσταται κυρίως σε αύξηση της κατανάλωσης γαλακτοκο-

μικών προϊόντων και συμπληρωματική χορήγηση σκευασμάτων ασβεστίου, διακοπή του καπνίσματος και τακτική σωματική άσκηση. Μετά το 65^ο έτος της ηλικίας, οι επιπλοκές της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης έχουν συχνά εμφανιστεί (εγκατεστημένη οστεοπόρωση), αφού υπεισέρχεται πλέον η γεροντική οστεοπόρωση, λόγω της ελάττωσης της εντερικής απορρόφησης ασβεστίου και της οστεοβλαστικής δραστηριότητας.

Η τριτογενής πρόληψη σε αυτή την ομάδα γυναικών στοχεύει στα ακόλουθα:

- 1) Αποφυγή των πτώσεων. Γενικά αίτια συχνών πτώσεων αποτελούν συνέπειες της γήρανσης, όπως η διαταραχή της ισορροπίας, η κακή όραση και η επιβράδυνση των αντανακλαστικών προστατευτικών κινήσεων κατά την πώση. Ειδικά αίτια αποτελούν νοσήματα με ψυχοδιανοητική έκπτωση, νόσος του Parkinson, καθώς και ανεπιθύμητες δράσεις φαρμάκων όπως ηρεμιστικά και αντιυπερτασικά σκευάσματα. Τέλος, περιβαλλοντικά αίτια όπως κακός φωτισμός, ολισθηρά δάπεδα, δυσμενείς καιρικές συνθήκες μπορεί να οδηγήσουν σε πτώσεις.
- 2) Βελτίωση της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου. Η χορήγηση σκευασμάτων βιταμίνης D₃, σε συνδυασμό με τη χορήγηση ασβεστίου θεωρείται αναγκαία στις οστεοπορωτικές γυναίκες τρίτης ηλικίας¹¹⁶.
- 3) Αναλγητική αγωγή και βελτίωση των κινητικών λειτουργιών. Έχει συστηθεί η κυκλική χορήγηση καλοιστονίνης σε υπερήλικες γυναίκες με οστεοπορωτικά σπονδυλικά κατάγματα, με σκοπό την ανακούφιση του οστικού άλγους¹¹⁷. Η αναλγητική αγωγή βελτιώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών και αποτρέπει τη μακροχρόνια ακινητοποίηση που θα οδηγούσε σε επιπρόσθετη οστική απώλεια και μυϊκή ατροφία.

Summary

Papadopoulos An¹, Tsalikis Tr²,

Papadopoulos Ath²

Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of the postmenopausal bone lesions

Helen Obstet Gynecol 19(3):264-277, 2007

Despite of the great advances related with the pathogeny mechanisms of the postmenopausal osteoporosis, the methods of evaluation of the bone mineral density and the treatment strategies, the disease remains a major public health problem while the osteoporotic fractures constitute a major cause of disability, mortality and socioeconomic burden.

In the present review article, guidelines focusing on the diagnosis, prevention and treatment of the postmenopausal bone lesions are presented.

Key words: *menopause, osteoporosis, bone mineral density.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Obrant KJ, Begner U, Johnell O, Nilsson BE, Serbno I. Increasing age-adjusted risk of fragility fractures: a sign of increasing osteoporosis in successive generations? *Calcif Tissue Int* 1989; 44:157-167.
2. Melton LJ III, Eddy DM, Johnston CC. Screening for osteoporosis. *Ann Intern Med* 1990; 112:516-528.
3. O'Neil TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Min Res* 1996; 11(7):1010-1018.
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(7):565-571.
5. Osteoporosis in the European Community: A call to action. An audit of policy developments since 1998. Prepared by the International Osteoporosis Foundation, November 2001 (www.osteofound.org/advocacy).
6. Πασπάτη Ι, Γαλανός Α, Λυρίτης ΓΠ. Διαχρονικές μεταβολές στη συχνότητα των καταγμάτων του ισχίου στην Ελλάδα το διάστημα 1977-1997. *Οστούν* 2002; 13(3):149-161.
7. Komm BS, Tepening C, Benz DJ, Graeme KA, et al. Estrogen binding, receptor mRNA, and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells. *Science* 1988; 241(4861):81-84.
8. Eriksen EF, Colvard DS, Berg NS, Graham ML, et al. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science* 1988; 241(4861):84-86.
9. Deftos LJ, Weinsman MH, Williams GW, Karpf DB, et al. Influence of age and sex on plasma calcitonin in human beings. *N Engl J Med* 1980; 302(24):1351-1353.
10. Fukayama S, Tashjian AH Jr. Direct modulation by estradiol of the response of human bone cells (SaOS-2) to human parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein. *Endocrinology* 1989; 124(1):397-401.
11. Riggs BL, Melton LJ III. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986; 314(26):1676-1686.
12. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Prediction

- of bone density from vitamin D receptors alleles. *Nature* 1994; 367(6460):284-287. Erratum in: *Nature* 1997; 387(6628):106.
13. Sano M, Inoue S, Hosoi T, Ouchi Y, Emi M, Shiraki M, Orimo H. Association of estrogen receptor dinucleotide repeat polymorphism with osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 217(1):378-383.
 14. Anderson JJ, Tylavsky FA, Halioua L, Metz JA. Determinants of peak bone mass in young adult women: a review. *Osteoporosis Int* 1993; 3(Suppl 1):32-36.
 15. Sowers MF, Clark MK, Hollis B, Wallace RB, Jannausch M. Radial bone mineral density in pre- and perimenopausal women: a prospective study of rates and risk factors for loss. *J Bone Miner Res* 1992; 7(6):647-657.
 16. Chan GM, McMurry M, Westover K, Engelbert-Fenton K, Thomas MR. Effects of increased dietary calcium intake upon the calcium and mineral status of lactating adolescent and adult women. *Am J Clin Nutr* 1987; 46(2):319-323.
 17. Matkovic V, Jasminka Z, Ilich JZ, Skugor M, Saracoglu M. Primary prevention of osteoporosis. *Phys Med Rehab Clin North Am* 1995; 6:595-627.
 18. Drinkwater BL. Exercise in the prevention of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1993; 3(Suppl 1):169-171.
 19. Risser WL, Lee EJ, LeBanc A, Pointexter A, Risser MH. Bone density in eumenorrhic female college athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1990; 22:570-574.
 20. Welten DC, Kemper HCG, Post GB, Van Mechelen W, Twisk J, Lips P, Teule GJ. Weight-bearing activity during youth is a more important factor for peak bone mass than calcium intake. *J Bone Miner Res* 1994; 9(7):1089-1096.
 21. Neer RM, Skates SJ, Herzog DB, Nussbaum SR. The clinical course of osteoporosis in anorexia nervosa. A longitudinal study of cortical bone mass. *JAMA* 1991; 265(9):1133-1138.
 22. Russo CR, Lauretani F, Bandinelli S, Bartali B, Di Iorio A, Volpato S, Guralnik JM, Harris T, Ferrucci L. Aging bone in men and women: beyond changes in bone mineral density. *Osteopor Int* 2003; 14:531-538.
 23. Bolotin HH. A new perspective on the causal influence of soft tissue composition on DXA-measured in vivo bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1998; 13:1739-1746.
 24. Wu C, Gluer CC, Lu Y, Fuerst T, Hans D, Genant HK. Ultrasound characterization of bone demineralization. *Calcif Tiss Int* 1998; 62:133-139.
 25. Hodgkinson R, Njeh CF, Currey JD, Langton CM. The ability of ultrasound velocity to predict the stiffness of cancellous bone in vitro. *Bone* 1997; 21:183-190.
 26. Hans D, Wu C, Njeh CF. Ultrasound velocity of trabecular cubes reflects mainly bone density and elasticity. *Calc Tissue Int* 1999; 64:18-23.
 27. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996; 348:511-514.
 28. Pluijm SMF, Graafmans WC, Bouter LM, Lips P. Ultrasound measurements for the prediction of osteoporotic fractures in elderly people. *Osteoporosis Int* 1999; 9:550-556.
 29. Thompson P, Taylor J, Fisher A, Oliver R. Quantitative heel ultrasound in 3,180 women between 45 and 75 years of age: compliance, normal ranges and relationship to fracture history. *Osteoporosis Int* 1998; 8:211-214.
 30. Stewart A, Torgerson DJ, Reid DM. Prediction of fractures in perimenopausal women: a comparison of dual energy X-ray absorptiometry (DXA) and broadband ultrasound attenuation (BUA). *Ann Rheum Dis* 1996; 55:140-142.
 31. Evans WD, Jones EA, Owen GM. Factors affecting the in vivo precision of broad ultrasonic attenuation. *Phys Med Biol* 1995; 40:137-151.
 32. Rosenthal L, Caminis J, Tenenhouse A. Response to treatment in comparison with DEXA measurements of the lumbar spine and femur. *Calcif Tissue Int* 1999; 64:200-204.
 33. Lang TF, Li J, Harris ST, Genant HK. Assessment of vertebral bone mineral density using volumetric quantitative CT. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23(1):130-137.
 34. Lang TF, Guglielmi G, Van Kuijk C, De Serio A, Cammisa M, Genant HK. 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(1):247-250.
 35. Keyak JH, Rossi SA, Jones KA, Skinner HB. Prediction of femoral fracture load using automated finite element modeling. *J Biomech* 1998; 31:125-133.
 36. Genant HK, Cann CE, Ettinger B, Gordan GS. Quantitative computed tomography of vertebral spongiosa: A sensitive method for detecting early bone loss after oophorectomy. *Ann Intern Med* 1982; 97:699-705.
 37. Mautalen C, Vega E, Ghiringhelli G, Fromm G. Bone diminution of osteoporotic females at different skeletal sites. *Calcif Tissue Intern* 1990; 46:217-221.
 38. Ryan PJ, Blake GM, Herd R, Parker J, Fogelman

- I. Spine and femur BMD by DXA in patients with varying severity spinal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1993; 52:263-268.
39. Pacifici R, Rupich R, Griffin M, Chines A, Susman N, Avioli LV. Dual energy radiography versus quantitative computer tomography for the diagnosis of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70(3):705-710.
 40. Yu W, Gluer CC, Grampp S, Jergas M, Fuerst T, et al. Spinal bone mineral assessment in postmenopausal women: a comparison between dual X-ray absorptiometry and quantitative computed tomography. *Osteoporos Int* 1995; 5(6):433-439.
 41. 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; 68:74-82.
 42. 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(5):1292-1297.
 43. Genant HK, Gordon C, Jiang Y, Link TM, Hans D, Majumdar S, Lang TF. Advanced imaging of the macrostructure and microstructure of bone. *Horm Res* 2000; 54 Suppl 1:24-30.
 44. Ling TM, Bauer JS. Imaging of trabecular bone structure *Semin Musculoskeletal Radiol* 2002; 6(3):253-261.
 45. Lang T, Augat P, Majumbar S, Ouyang X, Genant HK. Noninvasive assessment of bone density and structure using computed tomography and magnetic resonance. *Bone* 1998; 22(Suppl 5):149-153.
 46. Ling TM, Vieth V, Stehling C, Lotter A, Beer A, Newitt D, Majumbar S. High-resolution MRI vs multislice spiral CT: which technique depicts the trabecular bone structure best? *Eur Radiol* 2003; 13(4):663-671.
 47. Bettica P, Taylor AK, Talbot J, Moro L, Talamini R, Baylink DJ. Clinical performances of galactosyl hydroxylysine, pyridinoline and deoxypyridinoline in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(2):542-546.
 48. Seibel MJ, Woitge H, Scheidt-Nave C, Leidig-Bruckner G, et al. Urinary hydroxypyridinium crosslinks of collagen in population-based screening for overt vertebral osteoporosis: results of a pilot study. *J Bone Miner Res* 1994; 9(9):1443-1450.
 49. McLaren AM, Hordon LD, Bird HA, Robins SP. Urinary excretion of pyridinium crosslinks of collagen in patients with osteoporosis and the effects of bone fracture. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:648-651.
 50. Seibel MJ, Cosman F, Shen V, Gordon S, Dempster DW, Ratcliffe A, Lindsay R. Urinary hydroxypyridinium crosslinks of collagen as markers of bone resorption and estrogen efficacy in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1993; 8(7):881-889.
 51. Kraenzlin ME, Seibel MJ, Treschel U, Boerlin V, Azria M, Kraenzlin CA, Haas HG. The effect of intranasal calcitonin on postmenopausal bone turnover as assessed by biochemical markers: evidence of maximal effect after 8 weeks of continuous treatment. *Calcif Tissue Int* 1996; 58(4):216-220.
 52. Johansen JS, Riis BJ, Delmas PD, Christiansen C, Plasma BGP: an indicator of spontaneous bone loss and of the effect of estrogen treatment in postmenopausal women. *Eur J Clin Invest* 1998; 18:191-195.
 53. Garnero P, Cineyts E, Arbault P, Christiansen C, Delmas PD. Different effects of biphosphonate and estrogen therapy on free and peptide-bound bone cross-links excretion. *J Bone Miner Res* 1995; 10(4):641-649.
 54. Prestwood KM, Pilbeam CC, Burleson JA, Woodiel FN, Delmas PD, Deftos LJ, Raisz LG. The short term effects of conjugated estrogen on bone turnover in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(2):366-371.
 55. Rosen CJ, Chesnut CH, Malinak NJ. The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in early post-menopausal women treated with hormone replacement or calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(6):1904-1910.
 56. Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(6):1693-1700.
 57. Bone HC, Greenspan SL, McKeever C, Bell N, et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(2):720-726.
 58. Chesnut CH, Bell NH, Clark GS, Drinkwater BL, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: urinary N-telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density. *Am J Med* 1997; 102(1):29-37.
 59. Fuleihan GE, Brown EM, Curtis K, et al. Effect

- of sequential and daily continuous hormone replacement therapy on indexes of mineral metabolism. *Arch Intern Med* 1992; 152:1904-1909.
60. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, Rosen CJ, Lindsay R, Bilezikian JP. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(9):3069-3076.
61. Ross PD, Knowlton W. Rapid bone loss is associated with increased levels of biochemical markers. *J Bone Miner Res* 1998; 13(2):297-302.
62. Bone HG, Downs RW, Tucci JR, Harris ST, et al. Dose-response relationships for alendronate treatment in osteoporotic elderly women. *Alendronate Elderly Osteoporosis Study Centers. J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(1):265-274.
63. Delaney MF. Strategies for the prevention and treatment of osteoporosis during early postmenopause. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(2 Suppl):12-23.
64. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(9):3109-3115.
65. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G, Schnitzer TJ, et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002; 17(11):1988-1996.
66. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, 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(9041):1535-1541.
67. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, et al. Effects of risendronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344(5):333-340.
68. Watts NB, Lindsay R, Li Z, Kasibhatla C, Brown J. Use of matched historical controls to evaluate the anti-fracture efficacy of once-a-week risendronate. *Osteoporos Int* 2003; 14(5):437-441.
69. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, et al. Effects of risendronate 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(14):1344-1352.
70. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, 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(1):83-91.
71. Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K, Genant H, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent occurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000; 109(4):267-276.
72. Reginster JY, Meurmans L, Deroisy R, Jupsin I, et al. A 5-year controlled randomized study of prevention of postmenopausal trabecular bone loss with nasal salmon calcitonin and calcium. *Eur J Clin Invest* 1994; 24(8):565-569.
73. Reginster JY, Deroisy R, Lecart MP, Sarlet N, et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial of intermittent nasal salmon calcitonin for prevention of postmenopausal lumbar spine bone loss. *Am J Med* 1995; 98(5):452-458.
74. Lyritis GP, Magiasis B, Tsakalagos N. Prevention of bone loss in early non-surgical and nonosteoporotic high turnover patients with salmon calcitonin: the role of biochemical bone markers in monitoring high turnover patients under calcitonin treatment. *Calcif Tissue Int* 1995; 56(1):38-41.
75. Ellerington MC, Hillard TC, Whitcroft SI, Marsh MS, et al. Intranasal salmon calcitonin for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1996; 59(1):6-11.
76. Kapetanios G, Symeonides PP, Dimitriou C, Karakatsanis K, Potoupnis M. A double blind study of intranasal calcitonin for established postmenopausal osteoporosis. *Acta Orthop Scand Suppl* 1997; 275:108-111.
77. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IV. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Rev* 2002; 23(4):524-528.
78. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, Paul S, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998; 279(218):1445-1451.
79. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000; 132(9):689-696.
80. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J*

- Med 1997; 337(23):1641-1647.
81. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, et al. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. 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(8):3609-3617.
 82. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, 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(7):637-645.
 83. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Eng J Med* 2001; 344(19):1434-1441.
 84. Bruyere O, Roux C, Detilleux J, Slosman DO, et al. Relationship between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8):3076-3081.
 85. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, 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(4):552-559.
 86. van der Wielen RP, Lowik MR, van der Berg H, de Groot LC, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346(8969):207-210.
 87. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997; 7(5):439-443.
 88. Bettica P, Bevilacqua M, Vago T, Norbiato G. 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(3):226-229.
 89. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D₃ increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D₂. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(4):854-858.
 90. Silverberg SJ, Shane E, Clemens TL, Dempster DW, et al. The effect of oral administration on major indices of skeletal metabolism in normal subjects. *J Bone Miner Res* 1986; 1(4):383-388.
 91. Brot C, Jorgensen N, Madsen OR, Jensen LB, Sorensen OH. Relationships between bone mineral density, serum vitamin D metabolites and calcium phosphorus intake in healthy perimenopausal women. *J Intern Med* 1999; 245(5):509-516.
 92. 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(12):2504-2512.
 93. Freudenheim JL, Johnson NE, Smith EL. Relationships between usual nutrient intake and bone mineral content of women 35-65 years of age: longitudinal and cross-sectional analysis. *Am J Clin Nutr* 1986; 44(6):863-876.
 94. Kerstetter JE, Mitnick ME, Gundberg CM, Caseria DM, et al. Changes in bone turnover in young women consuming different levels of dietary protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(3):1052-1055.
 95. Munger RG, Cerhan JR, Chiu BC. Prospective study of dietary protein intake and risk of hip fracture in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(1):147-152.
 96. Dawson-Hudges B, Harris SS. Calcium intake influences the association of protein intake with rates of bone loss in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2002; 75(4):773-779.
 97. Schurch MA, Rizzoli R, Slosman D, Vadas L, Vergnaud P, Bonjour JP. 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(10):801-809.
 98. Tkatch L, Rapin CH, Rizzoli R, Slosman D, Nydegger V, Vasey H, Bonjour JP. Benefits of oral protein supplementation in elderly patients with fracture of the proximal femur. *J Am Coll Nutr* 1992; 11(5):519-525.
 99. Devine A, Criddle RA, Dick IM, Kerr DA, Prince RL. A longitudinal study of the effect of sodium and calcium intakes on regional bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1995; 62(4):740-745.
 100. Evans CE, Chughtai AY, Blumsohn A, Giles M, Eastell R. The effect of dietary sodium on calcium metabolism in premenopausal and postmenopausal women. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51(6):394-399.
 101. Kiel DP, Felson DT, Hannan MT, Anderson JJ, Wilson PW. Caffeine and the risk of hip fracture: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1990; 132(4):675-684.
 102. Meyer HE, Pedersen JI, Loken EB, Tverdal A. Dietary factors and the incidence of hip fracture in

- middle-aged Noerwegians. A prospective study. *Am J Epidemiol* 1997; 145(2):117-123.
103. Hernandez-Avila M, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Willett WC. Caffeine, moderate alcohol intake and risk of fractures of the hip and forearm in middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 1991; 54(1):157-163.
104. Harris SS, Dawson-Hughes B. Caffeine and bone loss in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1994; 60(4):573-578.
105. Ilich JZ, Brownbill RA, Tamborini L, Crncevic-Orlic Z. 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(6):536-544.
106. Barrett-Connor E, Chang JC, Edelstein SL. Coffee- associated osteoporosis offset by daily milk consumption. The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1994; 271(4):280-283.
107. Hoidrup S, Gronbaek M, Gottschau A, Lauritzen JB, Schroll M. Alcohol intake, beverage preference and risk of hip fracture in men and women. Copenhagen Centre for Prospective Population Studies. *Am J Epidemiol* 1999; 149(11):993-1001.
108. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kannel WB, Kiel DP. Alcohol intake and bone mineral density in elderly men and women. The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1995; 142(5):485-492.
109. Kerr D, Morron A, Dick I. Exercise effect on bone mass in postmenopausal women are site-specific and load-dependent. *J Bone Miner Res* 1996; 11(2):218-225.
110. Silman AJ, O'Neil 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(5):813-819.
111. Nevitt MC, Cummings SR, Hudes ES. Risk factors for injurious falls: a prospective study. *J Gerontol* 1991; 46(5):164-170.
112. Tinetti ME, Inouye SK, Gill TM, Doucette JT. Shared risk factors for falls, incontinence and functional dependence. Unifying the approach to geriatric syndromes. *JAMA* 1995; 273(17):1348-1353.
113. Fleming KH, Heimbach JT. Consumption of calcium in the US: Food sources and intake levels. *J Nutr* 1994; 124:1426-1430.
114. Nordin BEC, Need AG, Chatlerton BE. Relative contributions of age and years since menopause to postmenopausal bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:83-88.
115. Lindsay R, Hart DM, Forrest C, Baird C. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomized women. *Lancet* 1980; 2:1151-1154.
116. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuif F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327:1637-1642.
117. Lyritis GP, Tsakalagos N, Magiasis B, Karachalios T, Yiatzides A, Tsekoura M. Analgesic effect of salmon calcitonin in osteoporotic vertebral: A double blind placebo controlled clinical study. *Calcif Tissue Int* 1991; 49:369-372.