

Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης

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

Αθήνα 2013

ISBN
978-960-87595-1-0

Κατευθυντήριες γραμμές για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της Οστεοπόρωσης στην Ελλάδα

Ομάδα σύνταξης:

Ιωάννης Διονυσιώτης Φυσιάτρος, Επιστημονικός Συνεργάτης 1^{ης} Πανεπιστημιακής Ορθοπαιδικής Κλινικής, Π.Γ.Ν. "ΑΤΤΙΚΟΝ", **Πλάτων Δήμου** Ιατρός Βιοπαθολόγος, Συντονιστής Διευθυντής Βιοχημικού Εργαστηρίου Γ.Ν. Ασκληπείου Βούλας, **Αικατερίνη Σπυροπούλου** Ιατρός Βιοπαθολόγος, M.Sc Μεταβολικά Νοσήματα Οστών, **Αλέξιος Ηλιόπουλος** Ρευματολόγος, Διευθυντής Ρευματολογικού Τμήματος Νοσοκομείου ΝΙΜΤΣ, **Αικατερίνη Κατσαλήρα** Ρευματολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Εργαστηρίου Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος (ΕΕΠΜΣ), **Μερόπη Κοντογιάννη** Λέκτορας Κλινικής Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, **Χρήστος Κοσμίδης** Ορθοπαιδικός, ΕΟΠΥΥ Λεωφ. Αλεξάνδρας, **Ειρήνη Λαμπρινουδάκη** Ενδοκρινολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Β' Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική ΕΚΠΑ, **Γεώργιος Λυρίτης** Ομότιμος Καθηγητής Ορθοπαιδικής ΕΚΠΑ, Πρόεδρος Ελληνικού Ιδρύματος Οστεοπόρωσης (ΕΛΙΟΣ), **Αλεξία Μπαλανίκα** Ακτινολόγος, Επιμελήτρια Α' Τμήμα Αξονικής Τομογραφίας Γ.Ν.Α. «ΑΚΑΔΗΠΕΙΟ ΒΟΥΛΑΣ», **Χρήστος Μπαλάς** Ακτινολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Κέντρο Ακτινοδιαγνωστικών Απεικονίσεων, Γ.Ν.Α. «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ», **Φωτεινή Παπαδοπούλου** Ενδοκρινολόγος, Επιμελήτρια Ενδοκρινολογικής Κλινικής Γ.Ν.Θ. «ΑΓΙΟΣ ΠΑΥΛΟΣ-ΠΑΝΑΓΙΑ», **Συμεών Τουρνης** Ενδοκρινολόγος – Διαβητολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Εργαστηρίου Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος (ΕΕΠΜΣ), **Γεώργιος Τροβάς** Ενδοκρινολόγος – Διαβητολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Εργαστηρίου Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος (ΕΕΠΜΣ)

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	1
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	3
2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	6
3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗΣ	
3.1 Παράγοντες κινδύνου	9
3.2 Αλγόριθμος αξιολόγησης κινδύνου κατάγματος (FRAX)	13
3.3 Διαγνωστικό πρωτόκολλο ΕΟΦ	17
3.4 Μέθοδος Απορροφησιμετρίας Διπλοενεργειακής Δέσμης Ακτίνων Χ/DXA	19
3.5 Μέθοδος Ποσοτικής Υπερηχοτομογραφίας/QUS	27
3.6 Ποσοτική Υπολογιστική Τομογραφία/QCT	30
3.7 Μέθοδος Περιφερικής Ποσοτικής Υπολογιστικής Τομογραφίας/Pqct	35
3.8 Μέθοδος Μαγνητικού Συντονισμού/MRI	38
3.9 Βιοχημικοί δείκτες οστικής εναλλαγής	41
4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗΣ	
4.1 Εισαγωγή	47
4.2 Διφωσφονικά	49
4.3 Καλοϊτονίνη	56
4.4 Εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων (Selective Estrogen Receptor Modulators: SERMs)	57
4.4.1 Ραλοξιφαίνη	57
4.4.2 Βαζεδοξιφαίνη	58
4.4.3 Άλλοι SERMs	60
4.5 Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (ΟΘΥ)	60
4.6 Αοβέσπιο, βιταμίνη D και μεταβολίτες της D	62
4.7 Αναβολικοί παράγοντες	65
4.8 Ρανελικό στρόντιο	67
4.9 Δενοσουμάμπη (Denosumab)	70
4.10 Αντιμετώπιση του πόνου και αποκατάσταση του ασθενούς μετά από οστεοπορωτικό κάταγμα	73
5. ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ	
5.1 Άσκηση στην οστεοπόρωση	75
5.1.1 Άσκηση και οστική πυκνότητα	75
5.1.2 Άσκηση και κατάγματα	76
5.2 Πρόληψη των πτώσεων	79
5.2.1 Παράγοντες κινδύνου	79
5.2.2 Άσκηση και κίνδυνος πτώσης	80

5.3 Προστατευτικά του ισχίου	81
5.4 Διατροφή	84
6. ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ ΑΠΟ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ	93
7. ΑΝΔΡΙΚΗ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ	108
8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	116

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης παρουσιάζει τις νέες κατευθυντήριες γραμμές για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της Οστεοπόρωσης στην Ελλάδα για το έτος 2013. Τα κείμενα που ακολουθούν αναφέρονται κύρια στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση αλλά υπάρχουν σαν ξεχωριστά κεφάλαια η ανδρική οστεοπόρωση και η οστεοπόρωση από κορτικοστεροειδή.

Από την προηγούμενη έκδοση του 2009 υπήρξαν σημαντικές εξελίξεις προς μια πιο εξατομικευμένη προσέγγιση τόσο στη διάγνωση όσο και στη θεραπευτική παρέμβαση των ατόμων με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος. Στη παρούσα έκδοση γίνεται μια προσπάθεια να συνδυαστούν τα νεότερα δεδομένα με τις ιδιαιτερότητες του Ελληνικού χώρου ώστε οι οδηγίες αυτές να αποτελέσουν ένα πλαίσιο για την καθημερινή κλινική πρακτική.

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

Με συναδελφικούς χαιρετισμούς,

Γιώργος Τροβάς
Συντονιστής της
Ομάδας Εργασίας

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

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

Η οστεοπόρωση και τα οστεοπορωτικά κατάγματα αντιπροσωπεύουν ένα τεράστιο επιδημιολογικό πρόβλημα και για τα δύο φύλα, καθώς σχετίζονται με την αύξηση του μέσου όρου ηλικίας. Οι γυναίκες της λευκής φυλής διατρέχουν αθροιστικό δια βίου κίνδυνο (cumulative life-time risk) 16% να υποστούν ένα τουλάχιστον επώδυνο σπονδυλικό κάταγμα, 15% κάταγμα του καρπού (Colles') και 16% κάταγμα του ισχίου^{1,2}. Στην Ευρώπη, η επίπτωση των μορφομετρικά διαγιγνωσκομένων σπονδυλικών καταγμάτων είναι 10,7/1.000 άτομα ανά έτος στις γυναίκες και 5,7/1.000 άτομα ανά έτος στους άνδρες³. Αντίστοιχα, η επίπτωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων χαμηλής ενέργειας είναι 19/1.000 άτομα και 7,3/1.000 άτομα ανά έτος⁴. Το άμεσο κόστος για την αντιμετώπιση των οστεοπορωτικών καταγμάτων σε 5 Ευρωπαϊκές χώρες (Γαλλία, Γερμανία, Ηνωμένο Βασίλειο, Ιταλία και Ισπανία) το έτος 2010 ήταν €29 δισεκατομμύρια, ενώ για το σύνολο των 27 κρατών-μελών της Ευρωπαϊκής Ένωσης ήταν €38,7 δισεκατομμύρια⁵.

Η επίπτωση των οστεοπορωτικών καταγμάτων ποικίλλει μεταξύ των Ευρωπαϊκών χωρών. Στην Ελλάδα, η επίπτωση των καταγμάτων του ισχίου αυξήθηκε περίπου κατά 100% από το έτος 1977 μέχρι το έτος 2007. Συγκεκριμένα διαπιστώθηκε αύξηση από το έτος 1977 μέχρι το έτος 2002, αλλά παρατηρήθηκε ήπια αλλά σημαντική μείωση της συχνότητας από το έτος 2002 μέχρι το έτος 2007. Ο σχετικός κίνδυνος για κάταγμα του ισχίου σε άτομα ηλικίας 60-69 ετών για το έτος 2007 ελαττώθηκε σε σχέση με το έτος 1977 από 0,92 σε 0,85, ενώ στα άτομα 70-79 ετών ο σχετικός κίνδυνος αυξήθηκε από 1,53 το 1977 σε 1,61. Σε άτομα μεγαλύτερα των 80 ετών ο σχετικός κίνδυνος αυξήθηκε 2,81 φορές σε σχέση με το έτος 1977. Σημειώνεται ότι το 50% των καταγμάτων ισχίου συνέβησαν σε άτομα μεγαλύτερα των 80 ετών⁶.

Τα κατάγματα του ισχίου αυξάνουν τη θνησιμότητα κατά 6-37%, ανάλογα με την προηγούμενη κατάσταση υγείας των ασθενών, ενώ

το 20% των θανάτων συμβαίνουν τον 1^ο μήνα μετά το κάταγμα⁷. Τα σπονδυλικά κατάγματα συνοδεύονται από σημαντική αύξηση της θνησιμότητας, σύμφωνα με μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες, όπως η SOF (Study of Fractures) και η EPOS (European Prospective Osteoporosis Study)^{8,9}. Παρότι δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως κατά πόσον συμβάλλει στην αύξηση της θνησιμότητας το ίδιο το κάταγμα και οι συνέπειες του τραύματος ή τα ανεξάρτητα συνοδά προβλήματα υγείας, ο σχετικός κίνδυνος θανάτου σε γυναίκες με ένα τουλάχιστον σπονδυλικό κάταγμα είναι κατά 23-60% μεγαλύτερος, σε σύγκριση με μάρτυρες ίδιας ηλικίας^{9,10}. Ο κίνδυνος αυτός σε γυναίκες με κλινικά κατάγματα αυξάνεται κατά 60% έως 86,4%¹¹.

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

Ισχυρά δεδομένα από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (Randomized Controlled Trial: RCT) και τις μεταanalύσεις τους τεκμηριώνουν την αντικαταγματική δράση των εγκεκριμένων φαρμάκων για την οστεοπόρωση²¹. Η αλενδρονάτη¹³⁻¹⁵, η ριζεδρονάτη¹⁶⁻¹⁸, η ιβανδρονάτη²⁴⁵⁻²⁴⁷, το ζολενδρονικό οξύ^{252,253}, η ραλοξιφαίνη^{19,20}, η βαζεδοξιφαίνη²⁸⁴, το ρανελικό στρόντιο³²⁴⁻³²⁷, η δενοσουμάμπη³³⁶, η τεριπαρατίδη²² μειώνουν τον κίνδυνο των σπονδυλικών καταγμάτων, ενώ τα αμινοδιφωσφονικά, το ρανελικό στρόντιο³²⁴⁻³²⁷, η δενοσουμάμπη³³⁶ και η τεριπαρατίδη²², μειώνουν τη συχνότητα και των μη σπονδυλικών καταγμάτων^{22,23} σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Τα περισσότερα αμινοδιφωσφονικά και η τεριπαρατίδη αυξάνουν επίσης την οστική πυκνότητα και μειώνουν τον κίνδυνο κατάγματος σε άτομα με οστεοπόρωση λόγω κορτικοστεροειδών²⁴⁻²⁷ και σε άνδρες με οστεοπόρωση^{28,29}. Ο πρωτεύων στόχος στα πλαίσια αντιμετώπισης της οστεοπόρωσης είναι η πρόληψη των οστεοπορω-

τικών καταγμάτων. Για τη διατροφή και την άσκηση δεν υπάρχουν μελέτες υψηλής αξιοπιστίας οι οποίες να ελέγχουν άμεσα την επίδρασή τους στη συχνότητα των καταγμάτων. Οι παρεμβάσεις σε επίπεδο διατροφής και άσκησης στοχεύουν κυρίως στην πρόληψη της οστικής απώλειας.

Στο κείμενο αυτό παρουσιάζονται κριτήρια εντοπισμού ατόμων υψηλού κινδύνου, διαγνωστικά κριτήρια και μέθοδοι διάγνωσης, καθώς επίσης τρόποι αντιμετώπισης και πρόληψης της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, της οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή και της ανδρικής οστεοπόρωσης. Συζητούνται, επίσης, πληθυσμιακές προσεγγίσεις για την πρόληψη και τη διάγνωση της οστεοπόρωσης. Η θέσπιση κοινού κατευθυντήριου προγράμματος για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης συμβάλλει στη βελτίωση της λειτουργίας του Συστήματος Υγείας και προσβλέπει στην εξασφάλιση της βέλτιστης φροντίδας για τα άτομα υψηλού κινδύνου για οστεοπορωτικά κατάγματα. Ο σκοπός του κειμένου αυτού είναι η διαμόρφωση ενός τεκμηριωμένου γνωστικού πλαισίου για τη λήψη αποφάσεων που αφορούν στην πρόληψη και αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης και των οστεοπορωτικών καταγμάτων. Οι ιατροί διαφόρων ειδικοτήτων, οι φυσιοθεραπευτές και οι διαιτολόγοι που ασχολούνται με την οστεοπόρωση και αποφασίζουν καθημερινά εάν θα συστήσουν μία αγωγή ή όχι, οφείλουν να υπολογίζουν τον απόλυτο κίνδυνο κατάγματος που διατρέχει ο συγκεκριμένος ασθενής, το ποσοστό μείωσης του κινδύνου που αναμένεται να προκύψει από κάθε αγωγή, τον βαθμό σχετικής βεβαιότητας, όπως και τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών³⁰. Επίσης, το πλαίσιο αυτό μπορεί να χρησιμεύσει στον σχεδιασμό πρωτοκόλλων διάγνωσης και πρόληψης ανάλογα με τις εκάστοτε τοπικές ιδιαιτερότητες.

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Το κείμενο αυτό αποτελεί μία συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας μέχρι τον Μάρτιο του έτους 2013, με σκοπό την απάντηση συγκεκριμένων κλινικών ερωτημάτων. Τη διαμόρφωση και επιμέλεια του κειμένου είχε μία συγγραφική ομάδα που συστήθηκε από το ΕΛΙΟΣ. Αρχικά τα μέλη της συγγραφικής ομάδας έθεσαν συγκεκριμένα ερωτήματα στα οποία θα έπρεπε να απαντά το κείμενο, όπως:

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

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

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

Η συγγραφή, αξιολόγηση και έγκριση του κειμένου έγινε σύμφωνα με τις συστάσεις του εγχειριδίου AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation)³¹, το οποίο είναι ένα διεθνώς αναγνωρισμένο σύστημα για την εκτίμηση και έγκριση των καθοδηγητικών κλινικών κειμένων.

Πίνακας 1. Κριτήρια αξιολόγησης της αξιοπιστίας των μελετών.

ΕΠΙΠΕΔΟ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ	ΣΗΜΑΣΙΟΛΟΓΙΑ
1	Μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών μελετών
1	Μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες
2	Μετα-αναλύσεις μη τυχαιοποιημένων προοπτικών ή case-control μελέτες
2	Μη τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες
2	Προοπτικές (cohort) μελέτες
2	Καλοσχεδιασμένες case-control μελέτες
3	Διασταυρούμενες μελέτες
3	Μελέτες επιτήρησης (καταγραφής, έρευνας, επιδημιολογικές μελέτες)
3	Αναδρομικές μελέτες
3	Σειρές περιστατικών
3	Αναφορές περιστατικών
4	Χωρίς αξιοπιστία (γνώμη ειδικών, consensus, ανασκοπήσεις)
<p><i>1=ισχυρή αξιοπιστία, 2=ενδιάμεση αξιοπιστία, 3=ισχνή αξιοπιστία, 4=χωρίς αξιοπιστία, case-control study: μελέτη ασθενών-μαρτύρων, cohort study: μελέτη ομάδας ατόμων με κάποιο κοινό χαρακτηριστικό, RCT: τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη.</i></p>	

Πίνακας 2. Κριτήρια για τη βαθμολόγηση των συστάσεων.

ΣΥΣΤΑΣΗ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ
A	Ομοιογενής ένδειξη από πολλαπλές καλά-σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με ικανή στατιστική δύναμη Ομοιογενής ένδειξη από πολλαπλές καλά-σχεδιασμένες προοπτικές (cohort) ελεγχόμενες μελέτες με ικανή στατιστική δύναμη
B	Ένδειξη από τουλάχιστον μία μεγάλη καλά-σχεδιασμένη κλινική μελέτη, cohort ή case-control ή μετα-ανάλυση
C	Ένδειξη που βασίζεται στην κλινική εμπειρία, περιγραφικές μελέτες ή ομοφωνία ειδικών
D	Μη κατατάξιμη Μη πειστική επιπέδου 1,2, ή 3 δημοσίευση που δείχνει όφελος ίσο ή μεγαλύτερο του κόστους

3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

3.1 Παράγοντες κινδύνου

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

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

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

Οι παράγοντες αυτοί, που μπορεί να είναι ανθρωπομετρικοί, κληρονομικοί, παθογενετικοί, φαρμακευτικοί και τρόπου ζωής, έχουν σχετισθεί με την οστεοπόρωση. Ορισμένοι από αυτούς, που συμμετέχουν παθογενετικά στην ανάπτυξη της, σχετίζονται ευθέως και με την συχνότητα των καταγμάτων. Οι διατροφικοί παράγοντες και ο τρόπος ζωής (με εξαίρεση το κάπνισμα και την κατάχρηση οινόπνευματος) είναι μικρότερης σημασίας, καθώς δεν έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν την συχνότητα των καταγμάτων³²⁻³⁶.

Η ηλικία

Είναι από πολλά χρόνια αναγνωρισμένη η μεγάλη αύξηση της συχνότητας των καταγμάτων του ισχίου μετά την ηλικία των 70 ετών, όπως και η σταθερά ανοδική αυτή των σπονδυλικών καταγμάτων μετά την ηλικία των 50 ετών³⁷⁻⁴⁷. Τα τελευταία χρόνια αναγνωρίζεται η ανάγκη πρωτογενούς αλλά και δευτερογενούς πρόληψης στην τρίτη και τέταρτη ηλικία.

Το φύλο

Εντυπωσιακή διαπιστώνεται από όλες τις επιδημιολογικές μελέτες η αυξανόμενη ήδη από τα πρώτα μετεμμηνοπαυσιακά χρόνια αύξηση της επιπτώσεως των σπονδυλικών καταγμάτων, αντίθετα από τους άνδρες, για τους οποίους αυτό συμβαίνει μετά τα 65 έτη^{48,49}.

Ο δείκτης μάζας σώματος (ΒΜΙ)

Με αφορμή διάφορες παθολογικές καταστάσεις – παθήσεις που οδηγούν σε χαμηλό ΒΜΙ, τεκμηριώνεται αναμφίβολα αυξημένος κίν-

δυνος κατάγματος σε άτομα με δείκτη χαμηλότερο του 20 (πάνω από 10% πιθανότητα κατάγματος ισχίου στα επόμενα 10 χρόνια για γυναίκες 65 ετών), ανεξάρτητα από την αιτία που τον δημιουργήσει και ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου για κάταγμα που το άτομο πιθανώς έχει⁵⁰.

Προηγούμενο κάταγμα χαμηλής βίας

Δεδομένα μελετών επιπέδου 2 έχουν δείξει ότι το ιστορικό ενός οποιουδήποτε κατάγματος χαμηλής ενέργειας (πώση από ύψος ορθίου ή χαμηλότερο) αυξάνει τον κίνδυνο για επόμενο κάταγμα. Ο σχετικός κίνδυνος αυξάνεται κατά 1,5 έως 9,5 φορές, ανάλογα με τον αριθμό των προηγούμενων καταγμάτων, την ανατομική θέση εμφάνισής τους και την ηλικία του ασθενούς^{51,52}. Επίσης αυξάνει τον κίνδυνο κατάγματος ισχίου, έτσι ώστε άνδρες και γυναίκες ηλικίας άνω των 65 ετών με ένα κάταγμα της σπονδυλικής στήλης εμφανίζουν κίνδυνο κατάγματος ισχίου εντός των επομένων πέντε ετών, της τάξεως του 6,7% και 13,3% αντιστοίχως⁵³⁻⁵⁶. Σε υψηλότερο κίνδυνο ευρίσκονται άτομα τα οποία έχουν πολλαπλά σπονδυλικά κατάγματα με συνοδό απώλεια ύψους ή κύφωση^{14,57} (E1).

Προκειμένου περί των σπονδυλικών καταγμάτων προκύπτουν δύο κλινικά προβλήματα για τον κλινικό ιατρό. Το πρώτο αφορά την «υποδιάγνωση» τους (μόνο το 33% των καταγμάτων αναγνωρίζεται εγκαίρως κλινικά)⁵⁸. Το δεύτερο αφορά στην ανάγκη διαφορικής διάγνωσης σπονδυλικών παραμορφώσεων, που αναγνωρίστηκαν μεν εγκαίρως, πιθανώς όμως δεν συνιστούν απλό οστεοπορωτικό κάταγμα, αλλά άλλης αιτιολογίας παραμόρφωση (πολλαπλούν μνέλωμα, πρωτοπαθείς και -κυρίως- δευτεροπαθείς όγκοι των οστών, οστεομαλακία, υπερπαραθυρεοειδισμός κ.ά.).

Τίθενται (κατά Genant) κριτήρια αναγνώρισης και κατάταξης των σπονδυλικών παραμορφώσεων (τουλάχιστον 20% μείωση του ύψους του προσθίου, μέσου ή οπισθίου τμήματος του σπονδυλικού σώματος, όπως αυτό φαίνεται στην πλαγιοπίλαγία απλή ακτινογραφία)⁵⁹.

Οι ασθενείς με κάταγμα του ισχίου έχουν περίπου διπλάσιο κίνδυνο να υποστούν ένα μελλοντικό οστεοπορωτικό κάταγμα σε οποιοδήποτε σημείο του σκελετού⁶⁰. Λόγω της οστικής απώλειας που ακολουθεί την εμφάνιση κατάγματος του ισχίου^{61,62}, το 7% περίπου των ασθενών αυτών θα υποστούν κάταγμα και στο άλλο ισχίο εντός 3,3-7 ετών^{63,64}. Δεδομένων των σημαντικών (έως και θανατηφόρων) επιπτώσεων στην κατάσταση της υγείας αυτών των ασθενών, η δευτερογενής πρόληψη

πρέπει να αρχίζει αμέσως μετά το κάταγμα και να μην υποεκτιμάται η αναγκαιότητα της επείγουσας και πλήρους κλινικής διερεύνησης και θεραπευτικής αγωγής^{65,66}, επαυξάνοντας την σημασία όσων ήδη εκτέθηκαν στην παράγραφο για την ηλικία.

Ιστορικό κατάγματος ισχίου γονέως

Ασχέτως φύλου, το ιστορικό κατάγματος ισχίου των γονέων αποδεικνύεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο για κάθε οστεοπορωτικό κάταγμα κατά 17% κατά μέσο όρο, αλλά και κατά 49% τον κίνδυνο ειδικά για κάταγμα ισχίου, ιδίως αν το κάταγμα συνέβη στην μητέρα της ελεγχόμενης σε ηλικία μικρότερη των 80 ετών (κίνδυνος μεγαλύτερος του 50%)^{40,67}. Νεότερα και ευρύτερα επιδημιολογικά στοιχεία απέδειξαν ότι ο κίνδυνος κατάγματος ισχίου σε περίπτωση ατόμου άνω των 40 ετών, πολλαπλασιάζεται επί 2,28 (CI 95% 1,48-3,51) όταν υπάρχει ιστορικό κατάγματος ισχίου γονέως, στοιχεία που καθιστούν το κάταγμα ισχίου γονέως δεύτερο σε σειρά βαρύτητας παράγοντα κινδύνου για οστεοπορωτικό κάταγμα ισχίου μετά την πτώση του T-score του αυχένα του μηριαίου κατά μία σταθερή απόκλιση [πολλαπλασιαστής 2,6 (CI 95% 2,0-3,5)]⁹³.

Αγωγή με κορτικοειδή

Πέρα από την γνωστή αρνητική επίδραση της αγωγής με κορτικοειδή στην οστική πυκνότητα, τεκμηριώνεται απολύτως η πρόκληση αυξημένου κινδύνου οπονδυλικών καταγμάτων⁶⁸. Οριοθετούνται ως δόση τα τουλάχιστον 5 mg πρεδνιζολόνης την ημέρα και ως χρόνος αγωγής οι τουλάχιστον 3 μήνες. Η επίδραση στον καταγματικό κίνδυνο παραμένει, ασχέτως του χρόνου που έχει παρέλθει από την αγωγή.

Ενεργό κάπνισμα

Οι εν ενεργεία καπνιστές, έστω και λίγων τσιγάρων την ημέρα, υφίστανται διαταραχή του φυσιολογικού ρυθμού οστικού μεταβολισμού εις βάρος της οστεοπαραγωγής, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων (κίνδυνο που όμως είναι αναστρέψιμος με προϋπόθεση την διακοπή του καπνίσματος). Το παθητικό κάπνισμα οδηγεί σε μειωμένη BMD και μέσω αυτής σε αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων^{34,86}.

Κατάχρηση οινοπνεύματος

Είναι επιβεβαιωμένη η αυξημένη επίπτωση καταγμάτων σε όσους καταναλώνουν τρεις μονάδες (30 gr καθαρού οινοπνεύματος) ή περισσότερες την ημέρα³⁵, με την εξήγηση του φαινομένου να είναι πι-

θανότατα πολυπαραγοντική (τοξική δράση στα κύτταρα του οστού, δυσαπορρόφηση ασβεστίου-βιτ. D, αύξηση συχνότητας πτώσεων κ.ά.).

Δευτεροπαθής οστεοπόρωση

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

Οστική πυκνότητα

Η οστική πυκνότητα, όπως αυτή εκφράζεται από τα αποτελέσματα της οστικής πυκνομετρίας με μέθοδο DXA, δείχνει ποσότητα οστικής ανόργανης ουσίας (gr) ανά μονάδα προβαλλόμενης επιφανείας – σκιάς οστού (cm²). Όπως είναι αντιληπτό, η μέθοδος δείχνει «χαμηλές οστικές πυκνότητες» σε περιπτώσεις πολλών και διαφόρων παθολογικών καταστάσεων, καθισταμένη μη παθογνωμονική για καμία από αυτές (ακόμη και αν παραδεχθούμε ότι είναι πάντα υψηλής ακριβείας και επαναληψιμότητας - που δεν είναι)⁶⁹. Παραδείγματα τέτοιων είναι τα περισσότερα μεταβολικά νοσήματα των οστών (πρωτοπαθής οστεοπόρωση, οστεομαλακία, υπερπαραθυρεοειδισμός, υπερκορτιζολαιμία, ομοκυστινουρία, υποφωσφατασία, ατελής οστεογένεση κ.ά.), όπως και άλλα νοσήματα (κακοήθειες του οστίτη ή του αιμοποιητικού ιστού, πρωτοπαθείς ή μεταστατικές). Παρά τις παραπάνω αδυναμίες και ελλείψει άλλης εναλλακτικής μεθόδου, η νοσηρά κατάσταση των οστών «οστεοπόρωση» εκτιμάται με κριτήριο το T-score της DXA και κατά συνέπεια αυτού με θεραπευτικό ουδό το -2,5 όπως ορίσθηκε από τον WHO (1994). Η «γκρίζα» περιοχή της νόσου (T-score μεγαλύτερο του -2,5 και μικρότερο του -1) χαρακτηρίσθηκε ως «οστεοπενία» και τα άτομα τα οποία είχαν «οστεοπενική» πυκνομετρία ελάμβαναν θεραπεία με βάση την ύπαρξη των εκάστοτε αναγνωρισμένων παραγόντων κινδύνου για κάταγμα.

Αναπόφευκτα διενεργήθηκε μεγάλος αριθμός προοπτικών μελετών και συστηματική μετα-ανάλυση αυτών⁷⁰ που δείχνουν ότι σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες λευκής φυλής η χαμηλή οστική πυκνότητα που μετράται με την μέθοδο DXA σε οποιαδήποτε ανατομική θέση, σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα κατάγματος σε αυτή τη θέση. Ο σχετικός κίνδυνος κατάγματος απεδείχθη αυξημένος από 1,2 έως

και 4,4 φορές για κάθε ελάττωση της οστικής πυκνότητας κατά μία σταθερή απόκλιση (standard deviation, SD) σε σύγκριση με την μέση τιμή υγιών νεαρών γυναικών (T-score) για την αντίστοιχη δέση μέτρησης⁷¹⁻⁷⁴. Ειδικά για τον κίνδυνο κατάγματος ισχίου, αυτός είναι αυξημένος 2,6 φορές (CI 95% 2,0-3,5) για κάθε μία σταθερή απόκλιση πτώσεως του T-score του αυχένα του μηριαίου.

Ανάλυση με βάση τα στοιχεία της επιδημιολογικής μελέτης NORA⁷⁵, αποκάλυψε ότι ο πληθυσμός των γυναικών με οστεοπενία εμφανίζει αδραιοτικά περισσότερα κατάγματα από τον πληθυσμό των γυναικών με οστεοπόρωση (επειδή οι γυναίκες με οστεοπενία είναι αριθμητικά πολλαπλάσιες αυτών με οστεοπόρωση). Επειδή όμως το γεγονός των πολλών καταγμάτων στην «γκρίζα» ζώνη, κάτω από τον απόλυτο ουδό της θεραπευτικής αγωγής (T-score μεγαλύτερο του -2,5), παραμένει μια πραγματικότητα που είναι ανάγκη να ανατραπεί, προέκυψε επιτακτικός ο καθορισμός «Αλγορίθμου αξιολόγησης κινδύνου κατάγματος» (όρα σχετικό εδάφιο κατωτέρω).

Πτώσεις

Η συχνότητα των πτώσεων είναι παράγων που προδιαθέτει σε κατάγματα. Αρκετές case-control μελέτες πληθυσμιακής βάσης⁷⁶⁻⁷⁸ και προοπτικές cohort μελέτες⁷⁹, δείχνουν ισχυρή συσχέτιση του αριθμού των πτώσεων, καθώς επίσης και των επί μέρους παραγόντων που σχετίζονται με τις πτώσεις με τον κίνδυνο κατάγματος του ισχίου. Οι παράγοντες κινδύνου δρουν αδραιοτικά. Έτσι, η συχνότητα καταγμάτων ισχίου και καρπού μετά από πώση είναι μεγαλύτερη μεταξύ των ασθενών με χαμηλή οστική μάζα⁸⁰.

3.2 Αλγόριθμος αξιολόγησης κινδύνου κατάγματος (FRAX)

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

μόνο το οστεοπυκνωμετρικό κριτήριο. Βεβαίως εδώ πρέπει να τονισθεί ότι ενώ ο αλγόριθμος δίδει ποσοστό κινδύνου κατάγματος ισχίου ή αθροιστικά των τεσσάρων συνήθων οστεοπορωτικών καταγμάτων (άνω πέρατος βραχιονίου, κάτω πέρατος αντιβραχίου, σπονδύλου ή ισχίου) για χρονικό διάστημα 10 ετών, δεν ορίζει θεραπευτικό ουδό με βάση αυτή την επί τοις εκατό πιθανότητα, αφήνοντας τις κατά τόπους αρχές Δημόσιας Υγείας να το πράξουν. Για τις ΗΠΑ υπάρχει τεχνικοοικονομική μελέτη που, μετά από συγκεκριμένες παραδοχές, ορίζει τον θεραπευτικό ουδό στο 20% για τον αθροιστικό κίνδυνο των τεσσάρων καταγμάτων ή το 3% για τον κίνδυνο κατάγματος ισχίου, όρια που προς το παρόν χρησιμοποιούνται γενικά⁹⁴. Πρόσφατη μελέτη για την Ελβετία ορίζει αυτόν τον ουδό σε αυτήν την χώρα στο 15% για τα τέσσερα κατάγματα⁹⁵. Θεωρητικά κάθε άλλη χώρα οφείλει να εκπονήσει την αντίστοιχη μελέτη. Σε κάθε περίπτωση ο αλγόριθμος αποτελεί πολύ σημαντικό εργαλείο στην διάθεση του κλινικού ιατρού.

Η ανάπτυξη του αλγορίθμου βασίσθηκε σε μεγάλες επιδημιολογικές καταγραφές επιπτώσεως των τεσσάρων ειδών καταγμάτων που προαναφέρθηκαν. Διαπιστώθηκε ότι οι επιπτώσεις αυτών των καταγμάτων διαφέρουν πολύ από κράτος σε κράτος (ακόμη και μεταξύ φυλετικών ομάδων μέσα στο ίδιο κράτος, π.χ. ΗΠΑ)^{47-49,81-83}. Μέχρι σήμερα (έκδοση 3.7) ο αλγόριθμος έχει εμπλουτισθεί με βάση νεότερες επιδημιολογικές καταγραφές, τόσο των «παλαιών» χωρών (από το 2008), όσο και με εισαγωγή νέων χωρών (όπως και η Ελλάδα, από τον Απρίλιο του 2012)⁶ ανεβάζοντας το μέχρι σήμερα σύνολο των χωρών σε 47 και των αλγορίθμων σε 53, λόγω της φυλετικής ποικιλίας μερικών από αυτές.

Αναγνωρισμένοι επιδημιολογικά παράγοντες κινδύνου (εκτός της εθνικότητας):

- Ηλικία
- Φύλο
- Χαμηλός (μικρότερος του 20) δείκτης μάζας σώματος (BMI)
- Προηγούμενο κάταγμα χαμηλής βίας, ιδίως ισχίου, καρπού ή ΣΣ (συμπεριλαμβανομένων και των ακτινολογικών καταγμάτων σπονδύλων)
- Ιστορικό κατάγματος ισχίου γονέως
- Αγωγή με κορτικοειδή (ισοδύναμο τουλάχιστον 5 mg πρεδνιζολόνης την ημέρα, επί 3 μήνες τουλάχιστον), οποτεδήποτε στο παρελθόν
- Ενεργό κάπνισμα

- Χρήση οιοπνεύματος (3 μονάδες οιοπνεύματος και άνω την ημέρα)
- Ρευματοειδής αρθρίτις
- Δευτεροπαθής οστεοπόρωση: Ανδρικός ή γυναικείος υπογοναδισμός χωρίς αγωγή, (π.χ. πρώιμη εμμηνόπαυση, αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή ή ορχεκτομή, ψυχογενής ανορεξία, χημειοθεραπεία μετά από καρκίνο μαστού, ανεπάρκεια υποφύσεως, αγωγή καταστολής ανδρογόνων σε άνδρες με καρκίνο προστάτη), φλεγμονώδεις παθήσεις του πεπτικού, όπως νόσος Crohn ή ελκώδης κολίτις. (Πρέπει εδώ να σημειωθεί ότι σε αυτές τις παθήσεις ο κίνδυνος εξαρτάται από την χρήση γλυκοκορτικοειδών, παρά ταύτα όμως παραμένει επιπλέον κίνδυνος σε κάποιο μέτρο και μετά την διόρθωση ως προς την χρήση τους). Παρατεταμένη ακινητοποίηση, (π.χ. κάκωση νωπαιού μυελού, νόσος Parkinson, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, μυϊκή δυστροφία, αγκυλοποιητική σπονδυλίτις). Μεταμόσχευση οργάνων, σακχαρώδης διαβήτης I και II, παθήσεις θυρεοειδούς (π.χ. παραμελημένος υπερθυρεοειδισμός ή υπερθεραπευόμενος υποθυρεοειδισμός), χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια⁹¹.

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

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

Στο τέλος ο αλγόριθμος προβλέπει προαιρετικά την εισαγωγή της οστικής πυκνότητας του αυχένα του μηριαίου (σε g/cm^2 ή σε T-score για γυναίκα και μόνο σε g/cm^2 για άνδρα). Αν είναι διαθέσιμη και εισαχθεί η τιμή της BMD (ή του T-score), ο αλγόριθμος αυτομάτως θεωρεί ως 'Όχι' την απάντηση στην ερώτηση για ύπαρξη ή μη δευτεροπαθούς οστεοπορώσεως, διότι η επιπλέον επιβάρυνση πιθανότητας οστεοπορωτικού κατάγματος σε αυτά τα άτομα, θεωρείται ότι εκφράζεται ακριβέστερα μέσω της οστικής πυκνομετρίας. Αμέσως μετά

υπολογίζει τον BMI και δίνει δύο πιθανότητες επί τοις εκατό που έχει το άτομο αυτό να υποστεί κάταγμα τα επόμενα δέκα χρόνια: 1) μείζον οστεοπορωτικό (αθροιστική πιθανότητα για κάταγμα άνω πέρατος βραχιονίου ή κάτω πέρατος αντιβραχίου ή σπονδύλου ή ισχίου) και 2) μόνον ισχίου.

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

Υπάρχουν περιπτώσεις ασθενών για τους οποίους είναι διαθέσιμη μέτρηση οστικής πυκνότητας ΟΜΣΣ και ισχίου. «Αυξήστε (ή μειώστε) αντίστοιχα την δεκαετή πιθανότητα μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος κατά 10% για κάθε ακεραία (στρογγυλοποιημένη) σταθερή απόκλιση διαφοράς μεταξύ T-score ΟΜΣΣ και αυχένος μηριαίου»⁸⁹. Παράδειγμα: Έστω ασθενής με T-score αυχένος μηριαίου -1,7 και FRAX 18%. Αν έχει T-score ΟΜΣΣ -3,5 η διαφορά των T-scores (3,5-1,7) είναι 1,8 (στρογγυλοποιούμενο στο 2). Αυτό σημαίνει ότι ο κίνδυνος αυτού του ασθενούς πρέπει να προσαυξηθεί κατά 20% (10% X 2), δηλαδή $18\% + 3,6\% = 21,6\%$.

Οι δόσεις των κορτικοειδών διαφοροποιούν τον δεκαετή κίνδυνο μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος⁸⁸. Αφού υπολογίσουμε τον δεκαετή κίνδυνο για μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα και εφόσον πρόκειται για άτομο που απαντά «ναι» για χρήση κορτικοστεροειδών (αδιαφορώντας προς στιγμή για τον ουδό των 5 mg πρεδνιζολόνης/ημ.), διαφοροποιούμε το τελικό FRAX score ως εξής:

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

Ο αλγόριθμος δεν περιλαμβάνει την δυνατότητα ενσωμάτωσης στοιχείων από βιοχημικούς δείκτες οστικής εναλλαγής, παρόλο που η αύξησή τους έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση οστεοπορωτικών καταγμάτων. Οι αιτίες είναι πολλές και μεταξύ αυτών η έλλειψη παγκοσμίως αποδεκτών φυσιολογικών διακυμάνσεων στις τιμές τους, η έλλειψη ακρίβειας και επαναληψιμότητας στις μετρήσεις τους, όπως και -κυρίως- η μη διαθεσιμότητα αυτών των εξετάσεων για πολλά εκατομμύρια ασθενών παγκοσμίως. Επίσης δεν περιλαμβάνει ερωτηματολόγιο σχετικό με πτώσεις, επειδή

δεν υπάρχει τυποποιημένο και αξιολογημένο ως προς την βαρύτητά του για τον κίνδυνο καταγμάτων τέτοιου είδους ερωτηματολόγιο και επειδή τα χρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά σκευάσματα για την οστεοπόρωση δεν έχουν επίπτωση στην συχνότητα των πτώσεων.

Όσοσο υπάρχει αλγόριθμος που λαμβάνει υπόψη του το ιστορικό των πτώσεων των τελευταίων 12 μηνών (GARVAN). Ο αλγόριθμος αυτός ενσωματώνει πολύ λιγότερους παράγοντες κινδύνου σε σχέση με το FRAX: ηλικία, φύλο, BMD αυχένα μηριαίου, βάρος και ιστορικό προηγούμενων καταγμάτων μετά την ηλικία των 50 ετών. Η προγνωστική ικανότητα (η οποία μάλιστα αφορά τα 5 και 10 έτη στο μέλλον) ελέγχεται από μελέτες περίπου η ίδια με το FRAX ή σε μερικές περιπτώσεις και καλύτερη⁸⁴. Εν κατακλείδι όμως, όπως φαίνεται μέχρι σήμερα, η διεθνής βιβλιογραφία «εμπλουτίζει» και «ανανεώνει» το FRAX πολύ περισσότερο από κάθε άλλον αλγόριθμο, καθιστώντας τον έτσι προεξάρχοντα για την χρήση από τον κλινικό ιατρό.

3.3 Διαγνωστικό πρωτόκολλο ΕΟΦ

Από τον Οκτώβριο του 2011 διατυπώθηκαν⁹² και ισχύουν οι «Οδηγίες διαγνωστικής και θεραπευτικής προσέγγισης της οστεοπόρωσης» του ΕΟΦ. Αυτές οι οδηγίες προβλέπουν σαφώς ότι πρέπει να υποβάλλονται οι ασθενείς σε μέτρηση οστικής πυκνότητας ανάλογα με την ηλικία τους, εάν υφίσταται ένας έστω από τους παράγοντες κινδύνου που φαίνονται στον Πίνακα 3.

Ο ελάχιστος αναγκαίος εργαστηριακός έλεγχος για διερεύνηση του οστεοπορωτικού ασθενούς παρουσιάζεται στον Πίνακα 4 (τροποποιημένο πρωτόκολλο του ΕΟΦ).

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

Συμπεράσματα

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

Πίνακας 3.

ΗΛΙΚΙΑ <50 ΕΤΩΝ
Ιστορικό καταγμάτων χαμηλής βίας Υπογοναδισμός Πρώιμη εμμηνόπαυση (<45 ετών) Σύνδρομο δυσαπορρόφησης Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός Φαρμακευτική αγωγή σχετιζόμενη με απώλεια οστικής μάζας ή/και κίνδυνο κατάγματος (π.χ. στεροειδή, αναστολείς αρωματάσης, κ.λπ.) Έτερα παθολογικά νοσήματα σχετιζόμενα με απώλεια οστικής μάζας ή/και κίνδυνο κατάγματος (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα, σύνδρομο Cushing, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, σοβαρή ΧΑΠ, κ.ά.
ΗΛΙΚΙΑ 50-64 ΕΤΩΝ
Κάταγμα χαμηλής βίας μετά την ηλικία των 40 ετών Κάταγμα ισχίου γονέα Σπονδυλικό κάταγμα ή/και οστεοπενική απεικόνιση οστών σε ακτινογραφίες Χαμηλό βάρος (<60 κ.) ή/και απώλεια βάρους >10% από το βάρος σε ηλικία 25 ετών Κατανάλωση αλκοόλ (≥25-30 γρ. ημερησίως) ή/και κάπνισμα Έτεροι παράγοντες και νόσοι (όπως στην ηλικιακή ομάδα <50 ετών)
ΗΛΙΚΙΑ ≥65 ΕΤΩΝ
Όλοι οι άνδρες και γυναίκες

Πίνακας 4.

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

Πίνακας 5.

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

Συστάσεις

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

3.4 Μέθοδος απορροφησιμετρίας διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων X/DXA

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

Η μέθοδος DXA θεωρείται η μέθοδος εκλογής για την μέτρηση της οστικής πυκνότητας, έχοντας την μεγαλύτερη διαθεσιμότητα παγκοσμίως, αλλά και τις εκτενέστερες επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες.

Η μέθοδος εκτιμά την περιεκτικότητα του οστού σε μεταλλικά στοιχεία και επομένως έμμεσα τον υπολογισμό της οστικής πυκνότητας. Παρότι το πάχος του οστού δεν ελέγχεται ικανοποιητικά, και το αποτέλεσμα δεν αντιστοιχεί στην ποσότητα των ανόργανων αλάτων ανά μονάδα όγκου, αλλά ανά μονάδα επιφανείας, εντούτοις αυτό το αποτέλεσμα ονομάζεται μέση τιμή οστικής πυκνότητας (BMD/bone mineral density) και εκφράζεται σε g/cm^2 . Η BMD της μεθόδου θεωρείται ανάλογη της πραγματικής οστικής μάζας, εφόσον η σχέση κολαγόνου προς υδροξυαπατίτη είναι σταθερή⁹⁵.

Η BMD είναι ένας μόνο από τους παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο κατάγματος. Επομένως όπως είναι κατανοητό η μέτρηση αποκλειστικά και μόνο της BMD, χωρίς την συνεκτίμηση άλλων πα-

ραγόντων κινδύνου, δεν μπορεί να διακρίνει τα άτομα που κινδυνεύουν να υποστούν ένα οστεοπορωτικό κάταγμα.

Οι κλινικές ενδείξεις της μεθόδου περιλαμβάνουν τον έλεγχο:

1) ατόμων ηλικίας <50 ετών με ιστορικό: κατάγματος χαμηλής βίας, υπογοναδισμού, πρώιμης εμμηνόπαυσης (σε ηλικία μικρότερη των 45 ετών), συνδρόμου δυσσαπορρόφησης, πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, λήψης φαρμακευτικής αγωγής που σχετίζεται με απώλεια οστικής μάζας ή/και κίνδυνο κατάγματος (στεροειδή, αναστολείς αρωματάσης κ.λπ.), καθώς και ιστορικού παθολογικών νοσημάτων που σχετίζονται με απώλεια οστικής μάζας ή/και κίνδυνο κατάγματος (ρευματοειδής αρθρίτις, σύνδρομο Cushing, βαριά ΧΑΠ, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 κ.λπ.), 2) ατόμων ηλικίας 50 έως 64 ετών με ιστορικό: κατάγματος χαμηλής βίας μετά την ηλικία των 40 ετών, κατάγματος ισχίου γονέα, σπονδυλικού κατάγματος ή/και οστεοπενικής απεικόνισης των οστών σε απλή ακτινογραφία, χαμηλού βάρους (χαμηλότερο των 60 χγρ.) ή/και απώλεια βάρους μεγαλύτερη του 10% από το βάρος του στην ηλικία των 25 ετών, κατανάλωσης αλκοόλ (≥ 25 -30 γρ./ημέρα) ή/και καπνίσματος, καθώς και ιστορικό έτερων παραγόντων ή νόσων (όπως στην κατηγορία ατόμων ηλικίας <50 ετών), 3) ατόμων ηλικίας >65 ετών όπου οφείλουν να υποβάλλονται σε μέτρηση οστικής πυκνότητας με την μέθοδο DXA όλες οι γυναίκες και οι άνδρες⁹⁶.

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

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

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

Σε ότι αφορά την μέτρηση στην Οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης (O1-O4 ή O2-O4) θα πρέπει να ληφθούν απαραίτητως υπ' όψιν τα ακόλουθα. Χρησιμοποιούνται και οι τέσσερις σπόνδυλοι για ανάλυση. Αποκλείονται από την μέτρηση όσοι σπόνδυλοι φέρουν εντοπισμένη αλλοίωση, artifact ή διαφορά T-score μεγαλύτερη του 1,0 από γειτονικό «κανονικό» σπόνδυλο. Χρησιμοποιούνται τρεις σπόνδυλοι αν δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν τέσσερις (ή αν μετρώνται από συγκεκριμένους κατασκευαστικούς οίκους μόνο τρεις), και δύο σπόνδυλοι εάν δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν τρεις, ποτέ όμως μόνο ένας σπόνδυλος. Εάν υφίσταται μόνο ένας «κανονικός» σπόνδυλος, η μέτρηση πρέπει να επαναληφθεί σε άλλη ανατομική θέση⁹⁷.

Η Lateral DXA χρησιμοποιείται μόνο για παρακολούθηση και όχι για διάγνωση. Παλαιότερα υπερεκτιμήθηκε το προσόν μέτρησης μόνο του σπονδυλικού σώματος (αποφεύγοντας τα σπονδυλικά τόξα και τις αποφύσεις). Δυστυχώς λόγω της επικάλυψης σε πλάγια θέση από τα λαγόνια οστά και τις κατώτερες πλευρές, μετράται τελικά μόνο ένα σπονδυλικό σώμα, συνήθως του O3. Η ακρίβεια και η επαναληψιμότητα της πλάγιας λήψης είναι πτωχές⁹⁷. Lateral DXA μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με εκφυλιστικές αλλοιώσεις και αποτιτανωμένα ανευρύσματα κοιλιακής αορτής. Εάν σε εξέταση DXA βρεθεί μείωση ύψους σπονδυλικού σώματος θα πρέπει να προχωρήσουμε σε απλή ακτινογραφία profil (ΘΜΣΣ+ΟΜΣΣ) ή εξέταση μορφομετρίας/VFA (Vertebral Fracture Assessment), αν αυτή παρέχεται, για τον έλεγχο σπονδυλικών παραμορφώσεων (απώλεια 20% ή 4 κιλ. σε πρόσθιο, μέσο ή οπίσθιο ύψος σπονδυλικού σώματος είναι ενδεικτικό κατάγματος).

Η μέτρηση στην περιοχή του Αυχένα μηριαίου οστού μας παρέχει

πρόσδετες πληροφορίες όπως την εκτίμηση του Μήκους Άξονα Συμμετρίας/HAL (Hip Axis Length), την FSI (Femur Strength Index), την κατανομή της BMD (BMD distribution), την CBM/χρωματική κατανομή (Color Bone Mapping), τις ζώνες Gruen (πέραξ της περιπροθετικής οστικής ζώνης), την αυχενοδιαφυσιαία γωνία θ και την γωνία α (αξιολόγηση μηροκοτυλιαίας πρόσκρουσης)^{98,99}.

Πάντα μετράται η οστική πυκνότητα/BMD στον αυχένα μηριαίου και η ολική μέτρηση και εκτιμάται η χαμηλότερη μέτρηση. Δυνατή η μέτρηση σε αμφότερα τα μηριαία οστά (αν και άγνωστος παραμένει μέχρι σήμερα ο ρόλος του mean T-score για μέτρηση BMD σε αμφότερα τα ισχία). Οι τιμές mean BMD χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση, με την ολική μέτρηση να υπερέχει⁹⁷. Το τρίγωνο του Ward δεν εκτιμάται διότι υπερεκτιμά την επίπτωση της οστεοπόρωσης μιας και πρόκειται για μια μικρή περιοχή στην μεσότητα του αυχένα του μηριαίου οστού όπου η BMD παρουσιάζει την χαμηλότερη τιμή της. Το τρίγωνο του Ward δεν πρόκειται για κάποια σαφώς αφοριζόμενη ανατομική θέση, έχει χαμηλή ακρίβεια και επαναληψιμότητα και δεν ανήκει στα αναγνωρισμένα κριτήρια από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας/WHO⁹⁷.

Η μέτρηση στο Περιφερικό άκρο κερκίδος-ωλένης/pDXA ανήκει στις δευτερεύουσες μεθόδους μέτρησης οστικής πυκνότητας. Η μέτρηση πραγματοποιείται στο 33% κερκίδας, μη επικρατούντος άκρου και έχει ως απόλυτες ενδείξεις την αδυναμία μέτρησης στον αυχένα του μηριαίου οστού και στην Ο.Μ.Σ.Σ., τον υπερπαραθυρεοειδισμό και την περίπτωση υπέρβαρων ασθενών. Η συγκεκριμένη περιοχή μέτρησης είναι χρήσιμη στην εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος, αλλά δεν συνίσταται για παρακολούθηση⁹⁷.

Από την εκτίμηση της BMD/bone mineral density και της BMC/bone mineral content ο ασθενής κατατάσσεται σε φυσιολογικό, οστεοπενικό ή οστεοπορωτικό. Ως σημεία αναφοράς για την κατάταξη χρησιμοποιούνται το T-score (ορίζεται ως η μέση τιμή οστικής πυκνότητας στην υπό εξέταση περιοχή, σε υγιές νεαρό άτομο 20 έως 29 ετών, του ίδιου φύλου, φυλής και λοιπών χαρακτηριστικών με αυτά του εξεταζομένου) και το Z-score (ορίζεται ως η μέση τιμή οστικής πυκνότητας στην υπό εξέταση περιοχή, σε υγιές άτομο του ίδιου φύλου, φυλής, ηλικίας και λοιπών χαρακτηριστικών με αυτά του εξεταζομένου)¹⁰⁰.

Οι υποβαλλόμενοι σε DXA ασθενείς θα πρέπει να χωρίζονται σε τρεις μεγάλες ομάδες:

1. Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, άνδρες ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών. Κατατάσσονται σε: Φυσιολογικούς με τιμές T-score έως -1 σταθερή απόκλιση/SD κάτω από αυτή των νεαρών ατόμων αναφοράς, Οστεοπενικούς με τιμές T-score από -1 έως -2,5 σταθερές αποκλίσεις/SD κάτω από αυτή των νεαρών ατόμων αναφοράς, Οστεοπορωτικούς με τιμές T-score μικρότερες των -2,5 σταθερών αποκλίσεων κάτω από αυτή των νεαρών ατόμων αναφοράς, Εγκυατεστημένη οστεοπόρωση με τιμές T-score μικρότερες των -2,5 σταθερών αποκλίσεων κάτω από αυτή των νεαρών ατόμων αναφοράς και συνύπαρξη ενός ή περισσότερων οστεοπορωτικών καταγμάτων^{101,102}. Αν και ο όρος «οστεοπενία» διατηρείται, εντούτοις από συγκεκριμένους οργανισμούς προτιμάται ο όρος «χαμηλή οστική μάζα» ή «χαμηλή οστική πυκνότητα». Η «οστεοπενία» δεν σχετίζεται απαραίτητα με υψηλό κίνδυνο κατάγματος.

Σε κάθε ασθενή ελέγχεται τόσο η Ο.Μ.Σ.Σ., όσο και το μη επικρατούν ισχίο και εκτιμάται η χαμηλότερη ένδειξη. Στον επανέλεγχο συγκρίνονται πάντα τιμές BMD και όχι T-score. Επισημαίνεται ότι όταν οι εξεταζόμενοι ασθενείς ξεπερνούν το 80 έτος της ηλικίας τους θεωρείται ορθότερο να εκτιμάται αντί του T-score το Z-score¹⁰³.

2. Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή σε άνδρες ηλικίας μικρότερης των 50 ετών. Στους συγκεκριμένους ασθενείς δεν εκτιμάται το T-score αλλά Z-score. Το αποτέλεσμα των μετρήσεων θεωρείται «μέσα στο αναμενόμενο για την ηλικία» αν ο εξεταζόμενος έχει τιμές Z-score μεγαλύτερες του -2 και «κατώτερο του αναμενόμενου για την ηλικία» αν έχει τιμές Z-score μικρότερες του -2⁹⁸. Σε κάθε ασθενή ελέγχεται τόσο η Ο.Μ.Σ.Σ., όσο και το μη επικρατούν ισχίο και εκτιμάται η χαμηλότερη ένδειξη. Στον επανέλεγχο συγκρίνονται πάντα τιμές BMD και όχι Z-score.

3. Παιδιά. Χρησιμοποιείται απαραίτητως παιδιατρικό ή βρεφικό πρόγραμμα (αναλόγως της ηλικίας) και εκτιμάται το Z-score Ο.Μ.Σ.Σ./ισχίου ή ολόσωμης μέτρησης (το T-score θα πρέπει να αποφεύγεται στην γνωμάτευση). Το αποτέλεσμα των μετρήσεων θεωρείται «μέσα στο αναμενόμενο για την ηλικία» αν το παιδί έχει τιμές Z-score μεγαλύτερες του -2 και «κατώτερο του αναμενόμενου για την ηλικία» αν έχει τιμές Z-score μικρότερες του -2. Στους παιδικούς πληθυσμούς η εκτίμηση παρουσίας οστεοπόρωσης δεν πρέπει να στηρίζεται μόνο σε αποτελέσματα οστεοπυκνομετρίας⁹⁷,

καθώς και είναι απαραίτητη η αναγραφή στη γνωμάτευση της βάση δεδομένων αναφοράς (ανάλογα αν αξιολογούν το βάρος, το ύψος, την ηλικία, την σκελετική ωρίμανση, την σταδιοποίηση Tanner, το φύλο, την εθνικότητα, ανθρωπομετρικούς παραμέτρους, παραμέτρους εξαρτώμενους από τον τρόπο ζωής)¹⁰⁴. Οι κλινικές ενδείξεις της μεθόδου για τον έλεγχο παιδιατρικών πληθυσμών περιλαμβάνει: 1) συστηματική χρήση κορτικοστεροειδών για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των δύο μηνών, 2) χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις, 3) υπογοναδισμός, 4) παρατεταμένη ακινητοποίηση, 5) ατελής οστεογένεση, 6) ιδιοπαθής νεανική οστεοπόρωση, 7) επανειλημμένα κατάγματα χαμηλής ενέργειας, 8) ακτινολογική οστεοπενία. Επισημαίνεται ότι η DXA δεν ενδείκνυται για παιδιά σε περιπτώσεις απλού σκελετικού άλγους, χρόνιων νοσημάτων και καταγμάτων μετατραυματικών χωρίς συνύπαρξη των ανωτέρω παραγόντων^{105,106}.

Στους γενικούς περιορισμούς της μεθόδου DXA περιλαμβάνονται τα ακόλουθα: 1) Η εκτίμηση της BMD μεταβάλλεται σημαντικά με την μεταβολή του μεγέθους του οστού, επειδή αναλογεί σε διοδιαστατη προβολή του οστού, με τις αποκλίσεις της τρίτης διάστασης να αγνοούνται (σημαντική αιτία συστηματικών σφαλμάτων, ειδικά στις περιπτώσεις που συγκρίνονται άτομα με διαφορετικό σωματότυπο), 2) Δεν παρέχει πληροφορίες που αφορούν την γεωμετρική κατανομή και σύνθεση του φλοιώδους και οπιογγώδους οστού, 3) Οι μετρήσεις επηρεάζονται από την σύνθεση των μαλακών ιστών που περιβάλλουν το οστό (ειδικά σε ασθενικές μεγάλης ηλικίας γυναίκες μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικό σφάλμα, το οποίο φθάνει έως το 20%)¹⁰⁷.

Δυστυχώς μεγάλος αριθμός γυναικών δεν έχει καλή συμμόρφωση στην αγωγή εάν δεν γίνονται συχνές επαναληπτικές μετρήσεις οστικής πυκνότητας. Οι επαναληπτικές μετρήσεις χρησιμεύουν τόσο για την παρακολούθηση του θεραπευτικού αποτελέσματος, αλλά έχουν και πρόσθετο στόχο να εντοπίσουν τα άτομα τα οποία δεν ανταποκρίνονται στην αγωγή. Πολύ χαμηλές τιμές οστικής πυκνότητας θα πρέπει να δέτουν την υποψία για δευτεροπαθή αίτια οστεοπόρωσης και απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση.

Μέσω των μονάδων DXA έχουμε επιπρόσθετα την δυνατότητα να αξιολογήσουμε τις σπονδυλικές παραμορφώσεις και τα σπονδυλικά κατάγματα. Η μέθοδος ονομάζεται VFA/Vertebral Fracture Assessment και χρησιμοποιεί την οπτική ημιοσοτική τεχνική κατά Genant

και τη μορφομετρία σπονδύλων¹⁰⁸. Οι σπόνδυλοι κατατάσσονται σε φυσιολογικούς (βαθμός 0), σε ήπια παραμορφωμένους (βαθμός 1: μείωση 20-25% του ύψους του πρόσθιου, μέσου ή οπίσθιου σπονδυλικού σώματος), σε μέσης παραμόρφωσης (βαθμός 2: μείωση 25-40% του ύψους του πρόσθιου, μέσου ή οπίσθιου σπονδυλικού σώματος) και σοβαρής παραμόρφωσης (βαθμός 3: μείωση περισσότερο από 40% του ύψους του πρόσθιου, μέσου ή οπίσθιου σπονδυλικού σώματος). Ο βαθμός 0,5 αντιστοιχεί σε οριακή παραμόρφωση, που δεν μπορεί να ενταχθεί στον βαθμό 1. Οι ενδείξεις της περιλαμβάνουν: 1) Έλεγχο μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με οστεοπενία (σύμφωνα με τα BMD κριτήρια) και έναν από τους ακόλουθους παράγοντες: ηλικία μεγαλύτερη των 70 ετών, ιστορικό απώλειας ύψους μεγαλύτερη των τεσσάρων εκατοστών, προοπτική απώλεια ύψους μεγαλύτερη των δύο εκατοστών, αναφερόμενο από τον ασθενή μη διαγνωσμένο σπονδυλικό κάταγμα ή δύο ή περισσότερους παράγοντες: ηλικία 60 έως 69 ετών, αναφερόμενο από τον ασθενή μη σπονδυλικό κάταγμα, ιστορικό απώλειας ύψους δύο έως τεσσάρων εκατοστών, χρόνιες συστηματικές νόσοι που συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο σπονδυλικού κατάγματος (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτις, νόσος Crohn, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια), 2) Έλεγχος ανδρών με οστεοπενία (σύμφωνα με τα BMD κριτήρια) και έναν από τους ακόλουθους παράγοντες: ηλικία μεγαλύτερη των 80 ετών, ιστορικό απώλειας ύψους μεγαλύτερη των έξι εκατοστών, προοπτική απώλεια ύψους μεγαλύτερη των τριών εκατοστών, αναφερόμενο από τον ασθενή μη διαγνωσμένο σπονδυλικό κάταγμα ή δύο ή περισσότερους παράγοντες: ηλικία 70 έως 79 ετών, αναφερόμενο από τον ασθενή μη σπονδυλικό κάταγμα, ιστορικό απώλειας ύψους τριών έως έξι εκατοστών, θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού ή ορχεκτομή, χρόνιες συστηματικές νόσοι που συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο σπονδυλικού κατάγματος (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτις, νόσος Crohn, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια), 3) γυναίκες ή άνδρες με χρόνια λήψη γλυκοκορτικοειδών (περισσότερα από 5mg prednisone την ημέρα, για διάστημα μεγαλύτερο ή ίσο των τριών μηνών), 4) Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή άνδρες με οστεοπόρωση (BMD κριτήρια) και με διαγνωσμένα ένα ή περισσότερα σπονδυλικά κατάγματα^{97,109}.

Καταλήγοντας θα πρέπει να επισημάνουμε ότι η μέθοδος DXA είναι η μόνη απεικονιστική μέθοδος όπου βρίσκει εφαρμογή ο αλγόριθμος FRAX, μέσω της ενσωμάτωσής του στις μονάδες DXA¹¹⁰.

Συστάσεις

- Ο έλεγχος και η αξιολόγηση της οστικής πυκνότητας με τη μέθοδο DXA θα πρέπει να γίνεται ως ακολούθως.
 - 1) Σε μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών η κατάταξη γίνεται βάση του T-score όπως συνιστά ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας. Θεωρείται «φυσιολογικός» ο εξεταζόμενος με τιμές T-score έως -1 σταθερή απόκλιση/SD κάτω από αυτή των νεαρών ατόμων αναφοράς, «οστεοπενικός» ο εξεταζόμενος με τιμές T-score από -1 έως -2,5 σταθερές αποκλίσεις/SD κάτω από αυτή των νεαρών ατόμων αναφοράς, «οστεοπορωτικός» ο έχων τιμές T-score μικρότερες των -2,5 σταθερών αποκλίσεων κάτω από αυτή των νεαρών ατόμων αναφοράς και «εγκατεστημένη οστεοπόρωση» με τιμές T-score μικρότερες των -2,5 σταθερών αποκλίσεων κάτω από αυτή των νεαρών ατόμων αναφοράς και συνύπαρξη ενός ή περισσότερων οστεοπορωτικών καταγμάτων.
 - 2) Σε προεμνηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες ηλικίας μικρότερης των 50 ετών η κατάταξη γίνεται βάση του Z-score. Το αποτέλεσμα των μετρήσεων θεωρείται «μέσα στο αναμενόμενο για την ηλικία» αν ο εξεταζόμενος έχει τιμές Z-score μεγαλύτερες του -2 και «κατώτερο του αναμενόμενου για την ηλικία» αν έχει τιμές Z-score μικρότερες του -2.
 - 3) Στα παιδιά χρησιμοποιείται αποκλειστικά παιδιατρικό ή βρεφικό πρόγραμμα (αναλόγως της ηλικίας) και η κατάταξη γίνεται βάση του Z-score. Το αποτέλεσμα των μετρήσεων θεωρείται «μέσα στο αναμενόμενο για την ηλικία» αν το παιδί έχει τιμές Z-score μεγαλύτερες του -2 και «κατώτερο του αναμενόμενου για την ηλικία» αν έχει τιμές Z-score μικρότερες του -2 (Βαθμός Α).
- Απαραίτητες μετρήσεις με την μέθοδο DXA σε δύο ανατομικές θέσεις (ΟΜΣΣ: Ο1-Ο4 και στο μη επικρατούν ισχίο: αυχένιας και ολικό ισχίο) και αξιολογούνται οι χαμηλότερες τιμές (Βαθμός Α).
- Μέτρηση στο αντιβράχιο/pDXA σε ειδικές περιπτώσεις (σε περίπτωση αδυναμίας μέτρησης στον αυχένα του μηριαίου οστού και στην Ο.Μ.Σ.Σ., στον υπερπαραθυρεοειδισμό και στην περίπτωση υπέρβαρων ασθενών) (Βαθμός Α).
- Μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς ένδειξη έναρξης θεραπείας συνιστάται να προβαίνουν σε μέτρηση με DXA κάθε δύο έτη (Βαθμός Β).

- Μετεμηνιοπαυσιακές γυναίκες υπό αγωγή συνιστάται να προβαίνουν σε μέτρηση με DXA κάθε έτος, για λόγους συμμόρφωσης (Βαθμός Β).
- Πολύ χαμηλές τιμές οστικής πυκνότητας με την μέθοδο DXA δέχονται την υποψία δευτεροπαδούς οστεοπόρωσης (Βαθμός Β).
- Ένδειξη μέτρησης οστικής πυκνότητας με την μέθοδο DXA έχουν άτομα οιασδήποτε ηλικίας, αμφοτέρων των φύλων, εφόσον κρίνεται ότι η μέτρηση αυτή θα συμβάλλει στη λήψη θεραπευτικής απόφασης (Βαθμός Β).

3.5 Μέθοδος ποσοτικής υπερηχοτομογραφίας/QUS

Στηρίζεται στην παραγωγή και ανίχνευση δέσμης υπερήχων, μέσω μετατροπείων ενέργειας υψηλής διακριτικής ικανότητας (ηχοβολέων/transducers) και οι μετρήσεις γίνονται κύρια στο οπίσθιο τμήμα της πτέρνας και στην άπω μετάφυση των εγγύς φαλάγγων.

Η μέθοδος εκτιμά κατά προσέγγιση την μέση τιμή οστικής πυκνότητας/BMD, καθώς και έτερες συγκεκριμένες παραμέτρους: την εξασθένιση της δέσμης ηχητικών κυμάτων/BUA (Broad Ultrasound Attenuation) και την ταχύτητα μετάδοσης του ήχου/SOS (Speed Of Sound), οι οποίες εκφράζονται σε dB/MHz και σε m/sec αντίστοιχως. Η BUA φαίνεται ότι εκτιμά κατά προσέγγιση τον κίνδυνο κατάγματος, ενώ αμφότερες (BUA και SOS) σχετίζονται άμεσα με την ποσότητα της οστικής μάζας/BMC (Bone Mineral Content) και την BMD και έμμεσα με στοιχεία αρχιτεκτονικής και μηχανικών ιδιοτήτων των οστών (παράμετρος BUA), την ελαστικότητα και ακαμψία (παράμετρος SOS), παράγοντες που αντανακλούν την μηχανική αντοχή και την αστοχία υλικού¹¹¹.

Πλην των προαναφερομένων καθιερωμένων παραμέτρων, αναλόγως του κατασκευαστικού οίκου, παρέχονται και οι ακόλουθες παράμετροι: 1) δείκτης ακαμψίας/SI (Stiffness Index) ο οποίος σχετίζεται με τον κίνδυνο κατάγματος και έχει αποδειχτεί ότι είναι καλύτερος δείκτης της οστικής αντοχής απ' ό τι η κάθε μια των παραμέτρων BUA και SOS ανεξάρτητα, 2) ποσοτικός υπερηχοτομογραφικός δείκτης/QUI (Quantitative Ultrasound Index)¹¹² που εμφανίζει υψηλή συσχέτιση με την BMD¹¹², 3) παράμετρος της εξαρτώμενης από την έκταση ταχύτητας μετάδοσης του ήχου/AD-SOS (Amplitude-Depen-

dent Speed Of Sound) σε m/sec, 4) υπερηχοτομογραφικός δείκτης οστικής κατανομής/UBPI (Ultrasound Bone Profile Index) που αντανακλά την ποιότητα του οπιογγώδους οστού, 5) χρόνος οστικής μετάδοσης/BTT (Bone Transmission Time)¹¹³. Οι τελευταίες τρεις παράμετροι αφορούν αποκλειστικά μονάδες που πραγματοποιούν μέτρηση στην περιοχή της άπω μετάφυσης των εγγύς φαλάγγων.

Οι μετρήσεις πραγματοποιούνται στο μη επικρατούν άκρο όσον αφορά τις μονάδες που μετρούν το οπίσθιο τμήμα της πτέρνας ή σε αμφότερα τα άνω άκρα (στη περιοχή της άπω μετάφυσης των εγγύς φαλάγγων), η BMD υπολογίζεται κατά προσέγγιση και γίνεται αναφορά στο T-score σε σύγκριση με υγιή πληθυσμό νεαρής ηλικίας¹¹¹. Επισημαίνεται ότι το T-score της μεθόδου QUS και της μεθόδου DXA δεν είναι ούτε ισοδύναμα, αλλά ούτε και ευθέως συγκρίσιμα μεταξύ τους, και αυτό γιατί οι δύο μέθοδοι εμφανίζουν διαφορές στον ρυθμό οστικής απώλειας, στην πυκνότητα των οστών στις διάφορες ανατομικές περιοχές του σκελετού, διαφορές που αφορούν τις βάσεις δεδομένων νεαρών ατόμων αναφοράς και στην κορυφαία τιμή οστικής μάζας. Έτσι το Διεθνές Ινστιτούτο Οστεοπόρωσης/IOF (International Osteoporosis Foundation) συστήνει ότι μόνο αν η τιμή του QUS T-score είναι μεγαλύτερη ή ίση του +1 μπορεί να θεωρηθεί ότι η οστική μάζα σε άλλες ανατομικές περιοχές του σκελετού είναι πιθανότατα φυσιολογική¹¹².

Στην καθ' ημέρα κλινική πράξη η μέθοδος QUS εφαρμόζεται για τον έλεγχο της οστεοπόρωσης σε γυναίκες ηλικίας άνω των 65 ετών και όχι για την διάγνωση, ενώ δεν ενδείκνυται και για την παρακολούθηση ασθενών υπό αγωγή ή χωρίς αγωγή (σε σύγκριση πάντα με τη μέθοδο DXA^{114,115}). Μετρήσεις με την μέθοδο QUS στην περιοχή της πτέρνας παρουσιάζουν υψηλό βαθμό μεταβλητότητας ανάμεσα σε διαδοχικές μετρήσεις. Ακόμα και αν η μέτρηση του ίδιου ασθενούς επαναληφθεί μέσα σε χρονικό διάστημα λίγων ωρών, εντούτοις μπορεί να βρεθεί μεταβολή της τάξεως του 10 έως 20%¹¹².

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

του 0 και μεγαλύτερο του -1) και «υψηλού κινδύνου κατάγματος» (QUS T-score μικρότερο ή ίσο του -1). Οι μονάδες που πραγματοποιούν μέτρηση στην περιοχή της άπω μετάφυσης των εγγύς φαλάγγων κατατάσσουν επίσης τους ασθενείς σε «χαμηλού» (QUS T-score φαλάγγων μεγαλύτερο του -1), «μέσου» (QUS T-score φαλάγγων μικρότερο του -1 και μεγαλύτερο του -3.2) και «υψηλού κινδύνου κατάγματος» (QUS T-score φαλάγγων μικρότερο του -3.2)¹¹².

Στα πλεονεκτήματα της μεθόδου περιλαμβάνονται το χαμηλό κόστος των μηχανημάτων με αποτέλεσμα η μέθοδος να εμφανίζει ικανοποιητική διαθεσιμότητα, η απουσία ιονίζουσας ακτινοβολίας, ο ιδιαίτερα μικρός χρόνος εξέτασης (η διάρκειά της δεν υπερβαίνει τα πέντε λεπτά) καθώς και ότι οι μονάδες είναι φορητές, χαμηλού βάρους, μικρού όγκου και παρέχουν άμεσα διαθέσιμη μέτρηση. Λόγω των χαρακτηριστικών των μηχανημάτων αυτά δεν απαιτούν συγκεκριμένους χώρους αποκλειστικής τοποθέτησης, σε περίπτωση δε ανάγκης μπορούν να μεταφερθούν εύκολα στον χώρο του ασθενούς ή και σε χώρους συνάθροισης ηλικιωμένων ατόμων (όπως π.χ. γηροκομεία), ενώ το χαμηλό κόστος κτήσης τα καθιστά ιδανικά για χρήση σε κέντρα πρωτοβάθμιας περίθαλψης (όπως π.χ. Κέντρα Υγείας απομακρυσμένων περιοχών). Στα μειονεκτήματα της μεθόδου περιλαμβάνονται η απουσία μεγάλης ομάδας βάσεως δεδομένων νεαρών ατόμων αναφοράς, αλλά και οι μετρήσεις μεταξύ των υπερηχοτομογραφικών μονάδων των διαφόρων κατασκευαστικών οίκων οι οποίες δεν είναι άμεσα συγκρίσιμες μεταξύ τους. Στα μειονεκτήματα συγκαταλέγονται επίσης η ακαταλληλότητα της μεθόδου για την διάγνωση και τον έλεγχο της οστεοπόρωσης σε γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 65 ετών, ο σημαντικός αριθμός ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων, η μέχρι σήμερα αντένδειξη της μεθόδου για την παρακολούθηση της χορηγούμενης θεραπευτικής αγωγής, καθώς και η υποδεέστερη (των άλλων μεθόδων οστικής πυκνομετρίας) ακρίβεια και επαναληψιμότητα^{116,117}.

Συστάσεις

Η μέθοδος QUS χρησιμοποιείται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, λευκής φυλής, ηλικίας άνω των 65 ετών, στις οποίες οι παράμετροι QUS δίνουν ικανοποιητικά αποτελέσματα για την πρόβλεψη του κινδύνου κατάγματος στο ισχίο, σε σχέση με την μέθοδο DXA (Βαθμός Β).

Η μέθοδος QUS δεν συνιστάται για την διαχρονική παρακολούθηση ατόμων υπό αγωγή ή χωρίς αγωγή (Βαθμός Β).

• Για την μείωση των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων της μεθόδου QUS συστήνεται:

- QUS T-score μεγαλύτερο ή ίσο του +1: επανέλεγχος μετά από 2 έτη.
- QUS T-score μικρότερο ή ίσο του -1: συνιστάται έλεγχος με την μέθοδο DXA και αν αυτό δεν είναι εφικτό προτείνεται έναρξη θεραπευτικής αγωγής.
- QUS T-score στην γκρίζα ζώνη, δηλαδή μικρότερο του +1 και μεγαλύτερο του -1: α) με συνυπάρχοντες κλινικούς παράγοντες κινδύνου συνιστάται έλεγχος με την μέθοδο DXA, β) εάν δεν συνυπάρχουν κλινικοί παράγοντες κινδύνου συνιστάται έλεγχος με την μέθοδο DXA μετά από 1 έτος, γ) με ιστορικό κατάγματος σε όλα τα άτομα άνω των 40 ετών συνιστάται έλεγχος με την μέθοδο DXA (Βαθμός Β).

3.6 Ποσοτική Υπολογιστική Τομογραφία/QCT

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

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

Η μέθοδος QCT έχει το πρόσθετο πλεονέκτημα της απομόνωσης του οπογγώδους οστού για ανάλυση (το οποίο είναι έξι έως οκτώ φορές πιο μεταβολικά ενεργό από το φλοιώδες), επιτρέπει την εκτίμηση

της οστικής πυκνότητας ξεχωριστά στο σπογγώδες και στο φλοιώδες τμήμα των οστικών επιφανειών, μετρώντας την οστική πυκνότητα σε όγκο και εκφράζοντας το αποτέλεσμα σε g/cm^3 .

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

Στην διοδιαστατη QCT λαμβάνονται εγκάρσιες τομές, πάχους 8 έως 10 mm στην μεσοστήια τεσοάρων σπονδυλικών σωμάτων, από τον Θ12 έως τον Ο4 (Pacman-shaped ROI). Η μέση τιμή οστικής πυκνότητας (σε μονάδες HU) των κυβικών εκατοστών του σπογγώδους οστού μετρώνται ξεχωριστά σε έναν έκαστο των σπονδύλων και εκφράζεται σε ισοδύναμο οστικής μάζας (mg/cm^3) χρησιμοποιώντας πρότυπα βαθμονομημένο ομοίωμα (phantom). Η μέση τιμή οστικής πυκνότητας/BMD των σπονδύλων συγκρίνεται γραμμικά με καμπύλες υγιών ατόμων ίδιας ηλικίας, φύλου και λοιπών χαρακτηριστικών (Z-score) με αυτά του εξεταζομένου. Παρότι η χρήση του Z-score θεωρείται ως πλέον αξιόπιστος στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, για την διευκόλυνση των κλινικών ιατρών στην αξιολόγησή τους συνιστάται και η συσχέτιση των τιμών της BMD με το T-score (υγιή πληθυσμό νεαρής ηλικίας, ίδιου φύλου και λοιπών χαρακτηριστικών)¹¹⁸⁻¹²⁰.

Η Ογκομετρική Ποσοτική Υπολογιστική Τομογραφία/vQCT εφαρμόζεται στην σπονδυλική στήλη και στο μηριαίο οστό. Στην σπονδυλική στήλη πραγματοποιείται ελικοειδής ή πιο πρόσφατα πολυτομική σάρωση με πάχος τομής 1 mm, δύο σπονδύλων από τον Θ12 έως τον Ο3 χρησιμοποιώντας πρότυπα βαθμονομημένο ομοίωμα (phantom). Ακολουθεί τριοδιαστατη ανασύνθεση του σπονδύλου σε εγκάρσιο, στεφανιαίο και οβελιαίο άξονα. Οριοθετείται από τον εξετάζοντα περιοχή έλλειψης, σε εγκάρσια τομή, στην μεσοστήια του υπό εξέταση σπονδυλικού σώματος, η οποία στον οβελιαίο και στεφανιαίο άξονα φέρει ανώτερα και κατώτερα όρια/VOI, καλύπτοντας περίπου το 70% του συνολικού όγκου του σπονδυλικού σώματος του περιβαλλόμενου μεταξύ των επιφυσιακών πλακών. Η μέτρηση της περιοχής όγκου (VOI) πραγματοποιείται στο μέσο του σπονδυλικού σώματος ή αλλαχού (segmentation). Η τμηματική ανάλυση ανέρχεται στα 0.5 mm (οριακά ικανοποιητική για πάχος φλοιού ~1.5 έως 2.0 mm). Απαραίτητη κρίνεται η αποφυγή αιμαγγειωμάτων ή σκληρυντικών αλλοιώσεων στην μέτρηση περιοχής όγκου (VOI).

Αξιολογείται η μέση τιμή οστικής πυκνότητας στο σπογγώδες (tBMD), στο μέσο του σπονδυλικού σώματος (mid vertebral trabecular VOI), στο φλοιώδες οστόν (cBMD, vertebral body VOI) στο ολικό (integral/iBMD, osteo VOI)¹²¹⁻¹²³ στις επιφυσιακές πλάκες (osteo VOI, vertebral body VOI)¹²⁴ ενώ αξιολογούνται και επιπρόσθετες πληροφορίες που αφορούν το εμβαδόν (area), το ύψος και το πλάτος του σπονδυλικού σώματος¹²⁵, τον ολικό όγκο (bone volume/iVOL)¹²⁶, τον όγκο φλοιώδους οστού (cVOL), την μέση τιμή οστικής μάζας (BMC) και δείκτες οστικής αντοχής (BSI, Compstr)¹²⁵.

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

Η χρήση του Z-score, όπως προαναφέρθηκε, θεωρείται πιο αξιόπιστη για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων συγκριτικά με την χρήση του T-score. Τιμή Z-score μεγαλύτερη του -2,0 θεωρείται παθολογική. Πλην του Z-score αξιολογούνται οι τιμές της mid trabecular BMD σε 2D ή 3D QCT τεχνική ως ακολούθως: 80-110 mg/cm³ αξιολογούνται ως «χαμηλού κινδύνου κατάγματος», 50-80 mg/cm³ ως «μέσου κινδύνου κατάγματος» και μικρότερες των 50 mg/cm³ ως «υψηλού κινδύνου κατάγματος» (κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας/WHO)¹²⁷. Σύμφωνα με τον International Society of Clinical Densitometry/ISCD σε 2D/3D QCT τεχνική τιμές mid trabecular BMD μικρότερες των 120 mg/cm³ αντιστοιχούν σε «οστεοπενία» και μικρότερες των 80 mg/cm³ σε «οστεοπόρωση»¹²⁸.

Στο μηριαίο οστόν πραγματοποιείται ελικοειδής ή πιο πρόσφατα πολυτομική σάρωση με πάχος τομής 1-3 mm αρχόμενη 1-2 cm άνωθεν της κεφαλής του μηριαίου και περιλαμβάνει το σύνολο της κεφαλής του μηριαίου οστού, τον μείζονα τροχαντήρα, και το εγγύς τμήμα της διάφυσης του μηριαίου έως τουλάχιστον 1,5 cm κάτωθεν του ελάσσονος τροχαντήρα¹²⁹.

Μελετάται η μέση οστική πυκνότητα στο ολικό, φλοιώδες, και σπογγώδες αυχένος και τροχαντήρων καθώς και επιπρόσθετες πληροφορίες που αφορούν το εμβαδόν (cross sectional area) σε αυχένα και μείζονα τροχαντήρα, ο δείκτης HAL (Hip Axis Length) και η ροπή αδρανείας (cross sectional moment of inertia). Επίσης σε αρθρο-

π्लाστική μέσω ειδικών προγραμμάτων γίνεται εκτίμηση BMD περιχών περίξ του εμφυτεύματος και της κοτύλης¹³⁰.

Στο αντιβράχιο πραγματοποιείται ελικοειδής ή πολυτομική σάρωση, σε μήκος 10 cm, αρχόμενη 0.5 cm περιφερικά της στυλοειδούς απόφυσης της κερκίδος (πάχος τομής 1 mm) και γίνεται χρήση ειδικού πρότυπα βαθμονομημένου ομοιώματος. Μετράται στην επίφωση (udQCT) η μέση οστική πυκνότητα στο ολικό (total BMD) και η επιφάνεια διατομής (total area), στην διάφωση (dQCT) και στη μετάφωση (midQCT), η μέση οστική πυκνότητα στο ολικό (total BMD) και η επιφάνεια διατομής (total area), η μέση οστική πυκνότητα στο φλοιώδες (cortical BMD), και το πάχος φλοιού (cortical thickness)¹³¹.

Η νQCT εκτιμά την ογκομετρική BMD, διαχωρίζοντας την οστική γεωμετρία και την οστική πυκνότητα ως ανεξάρτητους παράγοντες για τον κίνδυνο κατάγματος¹²⁶, ενώ ταυτοχρόνως μας παρέχει επιπρόσθετες πληροφορίες που αφορούν τις εμβιομηχανικές ιδιότητες των οστών^{122,132}. Η ογκομετρική μέτρηση παρέχει ακριβή στοιχεία σχετικά με το μέγεθος, τα όρια και το σχήμα των σπονδύλων σε σύγκριση με την απλή μέτρηση της BMD μεταξύ πληθυσμιακών ομάδων με διαφορετικό κίνδυνο κατάγματος ή φυλετικών ομάδων με διαφορετική οστική γεωμετρία¹²⁶.

Το σπογγώδες και το φλοιώδες οστού έχουν διαφορετικά επίπεδα συγκέντρωσης, εξαρτώμενα από την ηλικία, και ποικίλες αποκλίσεις στα διάφορα μέρη του σκελετού κατά την εμμηνόπαυση. Επειδή η ολική BMD (iBMD) και η BMD του σπογγώδους οστού (tBMD) επηρεάζονται διαφορετικά από την εκφυλιστική νόσο, η σχετική αξία της ολικής και της τμηματικής μέτρησης μπορεί να ποικίλει εξαρτημένη από την ηλικία, το φύλο και την έκταση των εκφυλιστικών αλλοιώσεων σε κάθε ομάδα μελέτης¹²⁶. Κατ' επέκταση σε οστεοπορωτικούς ασθενείς με χαμηλή επίπτωση εκφυλιστικής νόσου η ολική iBMD στην νQCT μέθοδο αντανακλά έμμεσα την οστική πυκνότητα του φλοιώδους οστού, μιας και η απώλεια του σπογγώδους οστού στην συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα είναι μειωμένη^{133,134}. Τέλος μελέτες απέδειξαν ότι η μέτρηση της ολικής iBMD με νQCT μέθοδο ή την DXA εκτιμά καλύτερα τον κίνδυνο κατάγματος σε σχέση με την μέτρηση της tBMD του σπογγώδους οστού στην σπονδυλική στήλη ή στον αυχένα του μηριαίου με τις ίδιες μεθόδους¹³⁵⁻¹³⁹.

Κλινικές μελέτες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συμφωνούν στο ότι η μέτρηση της οστικής πυκνότητας με την μέθοδο QCT έχει μεγαλύτερη ευαισθησία από την μέτρηση με την μέθοδο DXA στην

διάκριση ατόμων με οστεοπορωτικά κατάγματα στην περιοχή της σπονδυλικής στήλης, πράγμα το οποίο έχει επιβεβαιωθεί και από μελέτες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση οφειλομένη σε λήψη κορτικοστεροειδών¹⁴⁰.

Η μέθοδος χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση του θεραπευτικού αποτελέσματος συγκεκριμένων φαρμακευτικών ουσιών, που επιδρούν στις δομικές ιδιότητες του οστού. Αυτό στηρίζεται στο γεγονός ότι η QCT μέσω αλγόριθμων ανάλυσης της εικόνας υπολογίζει τον κίνδυνο κατάγματος, λαμβάνοντας υπ' όψη την οστική γεωμετρία και τις εμβιομηχανικές ιδιότητες των οστών^{126,140,141}.

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

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

Συμπεράσματα

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

Συστάσεις

- Επιβεβαίωση της διάγνωσης της οστεοπόρωσης ή έλεγχος της σοβαρότητας της νόσου, στα πλαίσια του γενικού κλινικού ελέγχου (Βαθμός Β).
- Έλεγχος οστικής μάζας σε ασθενείς υπό θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή (Βαθμός Β).

3.7 Μέθοδος Περιφερικής Ποσοτικής Υπολογιστικής Τομογραφίας/pQCT

Πρόκειται για ένα μικρό, χαμηλού κόστους, φορητό αξονικό τομογράφο (είτε μονής τομής για χρήση στο άπω τμήμα της κερκίδας-ωλένης και κνήμης, είτε πολυτομικό/hg-pQCT για αποκλειστική χρήση στο άπω τμήμα της κερκίδας-ωλένης) ο οποίος διαχωρίζει και μετρά ανεξάρτητα το σπογγώδες από το φλοιώδες οστόν, προσδιορίζοντας ταυτόχρονα και τις γεωμετρικές παραμέτρους του οστού χρησιμοποιώντας μονή τομή πάχους 2,5 mm¹⁴²⁻¹⁴⁴.

Οι μετρήσεις αφορούν την ογκομετρική ποσότητα της οστικής μάζας/BMC (ολικού, σπογγώδους και φλοιώδους οστού), την μέτρηση της μέσης τιμής οστικής πυκνότητας/BMD (ολικής, σπογγώδους, φλοιώδους, καθώς και υποφλοιώδους ζώνης) τα δε αποτελέσματα εκφράζονται σε mg/cm³. Επιπλέον παρέχει δείκτες σχετικούς με το εμβαδόν του ολικού μετρούμενου οστού/total bone area σε mm², σπογγώδους-φλοιώδους οστού, πάχος φλοιώδους μοίρας/CTh, πάχος υποφλοιώδους μοίρας/SubTh, περίμετρο ενδοοστική/EndoC, περίμετρο περιοστική/PeriC, δείκτες που εκτιμούν την μηχανική αντοχή (BSI, SSI), την ροπή αδρανείας/minimum moment of inertia σε g/cm, τον δείκτη εκκεντρικότητας (eccentricity index Iy/Ix) και την προσαρμογή του οστού στο μυϊκό σύστημα¹⁴⁵⁻¹⁴⁹.

Οι μετρήσεις γίνονται στην περιοχή του άπω τμήματος της κερκίδας/ωλένης και στην κνήμη. Για την εξισορρόπηση/calibration της μονάδας χρησιμοποιείται βαθμονομημένο ομοίωμα υδροξυαπατίτη/HA το οποίο περιέχει και ισοδύναμο μαλακών ιστών¹⁴⁵. Η εξέταση απαιτεί χρόνο 200 sec συν επιπλέον χρόνο 10 sec για την ανασύνθεση της εικόνας. Η δόση ακτινοβολίας για την τομή των 2,5 mm είναι ισοδύναμη με 0,03 mSv. Η in vivo ακρίβεια της μεθόδου για την ολική BMD κερκίδας είναι 0,8 CV και για την BMD σπογγώδους οστού 1,6 CV¹⁵⁰⁻¹⁵⁴.

Το σύνηδες πρωτόκολλο εξέτασης στο άπω τμήμα της κερκίδας-ωλένης περιλαμβάνει αρχικά την λήψη στεφανιαίου τοπογράμματος στο επίπεδο της κερκιδοκαρπικής αρθρώσεως και λαμβάνεται τομή αναφοράς παράλληλα με την αρθρική επιφάνεια του άπω τμήματος της κερκίδας. Στην συνέχεια λαμβάνονται εγκάρσιες τομές πάχους 2,5 mm στο 4% του συνολικού μήκους της κερκίδας (από την κερκιδοκαρπική άρθρωση έως το ωλέκραιο) για την μελέτη του σπογγώδους οστού, καθώς και στο 15 έως 65% (συνήθως στο 20%) του

συνολικού μήκους της κερκίδας για την μελέτη του φλοιώδους οστού. Σε πολυτομικό/hr-pQCT η άπω τομή αφορά το 4 έως 10%, καθώς και τομή στη διάφυση στο 15 έως 65%, και έχει το πλεονέκτημα της μεγαλύτερης περιοχής όγκου ενδιαφέροντος/VOI, της καλύτερης ακρίβειας στον επανέλεγχο και την δυνατότητα επιλογής μικρότερου πάχους τομής¹⁵⁵.

Το πρωτόκολλο εξέτασης στην κνήμη περιλαμβάνει την λήψη στεφανιαίου τοπογράμματος στο επίπεδο της ποδοκνημικής αρθρώσεως και στην συνέχεια τομή αναφοράς παράλληλα με την αρθρική επιφάνεια της κνήμης. Στην συνέχεια λαμβάνονται εγκάρσιες τομές πάχους 2,5 mm στο 4% του συνολικού μήκους της κνήμης για την μελέτη του σπογγώδους οστού, στο 14% και στο 38% του συνολικού μήκους της κνήμης για την μελέτη του φλοιώδους οστού. Τέλος λαμβάνεται τομή στο 66% του συνολικού μήκους της κνήμης για την μελέτη της αναλογίας μυϊκής επιφάνειας και επιφάνειας του οστού¹⁵⁶.

Πλην της εκτίμησης των οστικών παραμέτρων, η μέτρηση pQCT κνήμης συσχετίζει την οστική επιφάνεια διατομής με την αντίστοιχη επιφάνεια των μυών. Υπό φυσιολογικές συνθήκες υπάρχει γραμμική συσχέτιση μεταξύ επιφάνειας οστού και μυών¹⁵⁷.

Η τιμή της οστικής πυκνότητας του σπογγώδους οστού (trabecular bone density/tBMD) παρουσιάζει γραμμική απόκλιση σε σχέση με την ηλικία τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, σε αντίθεση με τις μεταβολές της τιμής της οστικής πυκνότητας στο φλοιώδες οστού (cortical bone density/cBMD)¹⁴⁵.

Στους άνδρες η απόκλιση της τιμής της οστικής πυκνότητας του φλοιώδους οστού σε σχέση με την ηλικία είναι γραμμική, όχι όμως και του ολικού ποσού του φλοιώδους οστού, ενώ ταυτόχρονα με την πάροδο της ηλικίας παρατηρείται μία σημαντική αύξηση στο μέγεθος του οστού. Σαν συνέπεια των προηγούμενων, στους άνδρες, η ελάχιστη ροπή αδρανείας (minimum moment of inertia), παράγοντας που εκτιμά την μηχανική αντίσταση του οστού στην στρέψη, παραμένει σταθερή με την πάροδο της ηλικίας¹⁴⁵.

Στις γυναίκες η απόκλιση της οστικής πυκνότητας και οστικής μάζας του φλοιώδους οστού είναι πιο απότομη σε σύγκριση με των ανδρών και ακολουθείται από μικρότερη αύξηση του μεγέθους του οστού. Αυτό έχει σαν συνέπεια μια προοδευτική ελάττωση της ελάχιστης ροπής αδρανείας¹⁴⁵.

Οι γεωμετρικές ιδιότητες του οστού στο άπω τμήμα της κερκίδας

έχουν υψηλή συσχέτιση με τον καταγματικό ουδό στην ίδια ανατομική θέση, αλλά και εξ' ίσου υψηλή συσχέτιση με τον καταγματικό ουδό στον αυχένα του μηριαίου οστού¹⁵⁸. Εκτός από τον καταγματικό ουδό η μέθοδος εκτιμά και τις δυνάμεις στρέψης *in vivo*. Όπως προαναφέρθηκε διαχωρίζει το σπογγώδες από το φλοιώδες οστού και μπορεί να παρακολουθεί τις μεταβολικές αλλαγές των οστών με ακρίβεια και ταχύτητα. Τέλος παράμετροι οστικής ιστομορφομετρίας όπως η υποφλοιώδης περίμετρος, περιοστική περίμετρος, το ολικό εμβαδόν οστού και το εμβαδόν φλοιώδους οστού μπορούν να εκτιμηθούν *en vivo*. Οι παράμετροι για την ακριβέστερη πρόγνωση της ελάχιστης οστικής αντοχής στο κάταγμα περιλαμβάνουν την BMC στο άπω τμήμα της κερκίδας, την επιφάνεια διατομής του φλοιώδους οστού στη διάφυση και τον συνδυασμό της BMD με την ροπή αδρανείας¹⁵⁸.

Τα δεδομένα τα σχετικά με τις φυσιολογικές τιμές αναφοράς είναι κατά το μάλλον ή ήττον περιορισμένα^{144,153,159}.

Τα αποτελέσματα των φαρμακευτικών παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης φαίνεται ότι αντανακλώνται στις μεταβολές παραμέτρων της pQCT^{160,161}.

Μελέτες σε πληθυσμούς λευκής φυλής δείχνουν ότι η ευαισθησία της pQCT κερκίδας να διακρίνει τους ασθενείς με οστεοπόρωση είναι παρόμοια ή μικρότερη της μεθόδου DXA¹⁵³⁻¹⁶².

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

Συμπεράσματα

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

3.8 Μέθοδος Μαγνητικού Συντονισμού/MRI

Ο Μαγνητικός Συντονισμός/MRI δεν παρέχει άμεσες πληροφορίες για την πυκνότητα του οστού. Οι κυριότερες εφαρμογές του στην οστεοπόρωση στηρίζονται στις μεταβολές του σήματος του μυελού των οστών και στην μελέτη κύρια της αρχιτεκτονικής του οπογγώδους οστού και των οστεοδοκίδων¹⁶³.

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

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

1^ο: Το οστεοπορωτικό σπονδυλικό κάταγμα εντοπίζεται συχνότερα στην θωρακοσφυϊκή μοίρα λόγω των μεγαλύτερων φορτίσεων που αναπτύσσονται σε αυτή την περιοχή. Σπανιότερα οστεοπορωτικό κάταγμα εντοπίζεται στην αυχενική ή στην υψηλή θωρακική μοίρα (σε επίπεδο υψηλότερο του Θ4 σπονδύλου), λόγω των χαμηλότερων μηχανικών φορτίσεων και τάσεων στις συγκεκριμένες ανατομικές θέσεις. Προσβάλλεται αποκλειστικά το σπονδυλικό σώμα και όχι τα οπίσθια στοιχεία (τόξα, αποφύσεις). Η συνηθέστερη παραμόρφωση είναι η πρόσθια σφηνοειδής (συνήθως λόγω της φυσιολογικής κύφωσης της θωρακικής μοίρας και της προστασίας από τα οπίσθια στοιχεία του σπονδυλικού σώματος/τόξα, αποφύσεις)^{164,165}.

2^ο: Το οστεοπορωτικό σπονδυλικό κάταγμα απεικονίζεται σε έδαφος προηγούμενα φυσιολογικού οστού και μυελού. Βασικότερη ακολουθία η T1, η οποία είναι ακριβής στην διάκριση αλλοιώσεων, κατανοητή, εύκολα διαθέσιμη, με καλή επαναληψιμότητα, αναδεικνύει καλύτερα την περιοχή οιδήματος στον μυελό (σε αντίθεση με το ομοιογενές σήμα της T2 ακολουθίας), αναδεικνύει την γραμμή κατάγματος στο οπογγώδες ή φλοιώδες οστόν, καθώς και τις περιοχές σκλήρυνσης. Σε οστική αραίωση (οστεοπενία) στην T1 ακολουθία απεικονίζονται ταινίες χαμηλού σήματος στον μυελό των οστών (πλησίον των κατεαγώτων επιφυσιακών πλα-

κών), με διατήρηση του φυσιολογικού σήματος στον λυιπό μυελό. Δεν παρατηρείται ενίσχυση σήματος μυελού με την χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας, ενώ η απεικόνιση του οξέος οστικού οίδηματος/αιμορραγίας γίνεται με τεχνικές καταστολής του λίπους/STIR. Χαρακτηριστική επίσης είναι η διατήρηση του φυσιολογικού περιγράμματος του οστεοπορωτικού σπονδύλου, χωρίς σημεία ασαφοποίησης της παρυφής του. Ο οστικός πώρος απεικονίζεται στην T2 ακολουθία, μετά από χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας. Δεν απεικονίζεται παθολογικό σήμα στα οπίσθια στοιχεία ή παθολογικό σήμα σε απομακρυσμένο σπόνδυλο, ούτε συνοδός μάζα μαλακών μορίων ή συμπαγής αλλοίωση σε περίπτωση καθίζησης (παρά μόνο ήπιο οίδημα στους περίξ μαλακούς ιστούς). Τέλος δεν διαταράσσεται η οπίσθια επιμήκης σπονδυλική γραμμή, ενώ αναγνωρίζεται η παρουσία οπίσθιου υπερεισματικού οστεόφυτου στην άνω επιφυσιακή πλάκα, χωρίς παρουσία γωνίωσης της οπίσθιας παρυφής του σπονδυλικού σώματος^{164,166}.

3^{ov}: Σε σπονδυλικό κάταγμα η απεικόνιση απομακρυσμένης αλλοίωσης (οπίσθια τόξα, βλάβη σε απομακρυσμένο σημείο της Σ.Σ., στα οστά της πυέλου κ.λπ.) θα πρέπει να δέσει την υποψία κακοήθειας¹⁶⁴.

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

1^{ov}: Το κακοήδες σπονδυλικό κάταγμα σχετίζεται με εστιακή και μόνο μείωση της οστικής αντοχής. Η εντόπιση της βλάβης στην Σ.Σ. αλλά και στον σπόνδυλο, καθώς και το είδος της παραμόρφωσης σχετίζονται με την δέση της υποκείμενης βλάβης¹⁶⁴.

2^{ov}: Το κακοήδες σπονδυλικό κάταγμα αναπτύσσεται σε περιοχική παθολογικού μυελού. Εικόνα παθολογικού χαμηλού σήματος στην T1 ακολουθία και υψηλού στην T2 και STIR, με ενίσχυση από την χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας που καταλαμβάνει μεγάλη έκταση του σπονδυλικού σώματος ή τα οπίσθια στοιχεία, με κύρωση της οπίσθιας παρυφής του σπονδυλικού σώματος, παραμόρφωση του σπονδύλου και συνοδό μάζα μαλακών μορίων θα πρέπει να δέσει την υποψία κακοήθειας¹⁶⁴.

3^{ov}: Ένα αυτόματο κακοήδες σπονδυλικό κάταγμα συχνά αναπτύσσεται σε ασθενείς με πολλαπλές αλλοιώσεις του μυελού του οστών που μπορούν να απεικονιστούν τόσο με Μαγνητικό Συντονισμό, όσο και με άλλες απεικονιστικές μεθόδους.

Εάν η διαφορική διάγνωση παραμένει δυσχερής συνιστάται μελέτη με ειδικές τεχνικές Μαγνητικού Συντονισμού, σύγκριση με άλλες απεικονιστικές μεθόδους, επανέλεγχος σε δύο μήνες (οι καλοήθειες βλάβες έχουν υποχωρήσει) και βιοψία¹⁶⁴.

Συγκεντρωτικά τα σημεία που συνηγορούν υπέρ καλοήθους οστεοπορωτικού κατάγματος είναι τα ακόλουθα: Η διατήρηση σήματος λίπους στον μυελό (***) , η μεταβολή σήματος στο σπονδυλικό σώμα, χωρίς προσβολή οποιδίων στοιχείων (***) , η παρουσία υγρού ή αέρα εντός του σπονδυλικού σώματος (**), η χαμηλού σήματος γραμμή που είναι παράλληλη στην επιφυσιακή πλάκα σε T1 ακολουθία - πρωτοπαθής γραμμή κατάγματος (**), η απουσία μάζας μαλακών μοριών (***) , η απουσία ή παρουσία ελάχιστου παρασπονδυλικού οιδήματος (**), η απουσία επισκληρίδιας βλάβης (**), κάταγμα που δεν προσβάλλει την Α.Μ.Σ.Σ. και την ανώτερη Θ.Μ.Σ.Σ., δηλαδή Θ1 έως Θ5 (***) , η διατήρηση της τριγωνικής περιοχής όπισθεν του κατάγματος (*), η παρουσία μη κυρτής οπίσθιας παρυφής στο σπονδυλικό σώμα (*), ο φυσιολογικός μυελός σε γειτονικούς σπονδύλους (*), η ακτινολογική εικόνα οστεοπενίας (*) και η διατήρηση οστικών δοκίδων στον καταγματικό σπόνδυλο σε CT (***) [Όπου οι αστερίσκοι: *** Ισχυρό κριτήριο, ** Μέτριο κριτήριο, * Χαμηλό κριτήριο]¹⁶⁷.

Η απουσία των ανωτέρω σημείων, καθώς και η παρουσία μεταστάσεων στην Σ.Σ. (*) συνηγορούν υπέρ κακοήθους κατάγματος¹⁶⁷.

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

Η ακολουθία T2* βρίσκει εφαρμογές στον καρπό, στην πτέρνα, στην σπονδυλική στήλη και στο μηριαίο οστό, εκμεταλλευόμενη την διαφορετική μαγνητική επιδεκτικότητα στα σημεία επαφής οστικών δοκίδων και μυελού, με αποτέλεσμα τμηματικές ανομοιογένειες του μαγνητικού πεδίου και πληροφορίες σχετικές με την πυκνότητα και την δομή των γειτονικών οστεοδοκίδων¹⁶⁸⁻¹⁷⁰.

Μελέτες με τον Μαγνητικό Συντονισμό ανέδειξαν μεταβολές στην σύσταση των οστών, ανάλογες με την ηλικία των εξεταζομένων. Συγκεκριμένα επρόκειτο για γραμμική συσχέτιση αύξησης λίπους μυελού οστών και ηλικίας, με απλές τεχνικές χορήγησης παραμαγνητικής ουσίας και ιδιαίτερα με την ανάπτυξη της μεθόδου της φασματοσκοπίας/MR spectroscopy^{171,172}. Η τεχνική αυτή ποσοτικοποιεί ενδοοστικά νερό και λίπος (υδατοδιαλυτά και μη στοιχεία) δίνοντας πληρο-

φορίες για τα επίπεδα του οστικού μεταβολισμού, μη επεμβατικά. Επιδημιολογικές μελέτες με Μαγνητικό Συντονισμό με χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας, ανέδειξαν συσχέτιση της μειωμένης διάχυσης/perfusion του μυελού των οστών και μειωμένης οστικής πυκνότητας¹⁷³.

Οι εφαρμογές του Υψηλής Ευκρίνειας Μαγνητικού Συντονισμού/HR-MRI περιορίζονται στον περιφερικό σκελετό, λόγω των περιορισμών θορύβου/σήματος του κεντρικού σκελετού. Χρησιμοποιείται στο εγγύς μηριαίο οστό (κεφαλή/τροχαντήρας), στο περιφερικό τμήμα κερκίδας/ωλένης και στην πτέρνα (περιοχές πλούσιες σε σπογγώδες οστόύν). Κύρια εφαρμογή του στην διοδιάστατη/2D ή τριοδιάστατη απεικόνιση/3D του σπογγώδους οστού με τεχνικές υψηλής ευκρίνειας^{174,175}. Απαιτεί φυσικά υψηλής τεχνολογίας σταθμούς επεξεργασίας και μαγνητικά πεδία υψηλής έντασης (1.5 έως 3.0 και σε νεότερες εφαρμογές έως και 8.0 Tesla), χρησιμοποιεί spin-echo και gradient-echo τεχνικές και ειδικά πηνία άνω και κάτω άκρου, με την spin-echo τεχνική να πλεονεκτεί στην πρόγνωση των σπονδυλικών καταγμάτων. Ερευνητικές μελέτες αφορούν σύγκριση κυρίως με την μέθοδο DXA για την πρόγνωση του κινδύνου οστεοπορωτικού κατάγματος. Μελετώνται οι ακόλουθες μορφομετρικές παράμετροι: πάχος (Tb. Th), κλασματικό όγκος (BV/TV), απόσταση (Tb. Sp) και αριθμός οστεοδοκίδων (Tb. N.)¹⁷⁶⁻¹⁷⁹. Η σύσταση και μορφολογία του σπογγώδους οστού σχετίζονται άμεσα με τις προηγούμενες παραμέτρους στα πλαίσια της «τμηματικής διάστασης» και της πολυπλοκότητας του δικτύου των οστεοδοκίδων και μετράται με αυτοματοποιημένες τεχνικές¹⁸⁰.

Συστάσεις

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

3.9 Βιοχημικοί δείκτες οστικής εναλλαγής

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

Οι πρώτες γραμμής απαραίτητες εργαστηριακές βιοχημικές εξετάσεις για την αξιολόγηση και διαφορική διάγνωση του οστεοπορωτικού ασθενούς είναι, η γενική αίματος, η Τ.Κ.Ε, η ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων ορού (για αποκλεισμό κακοήθειας, πολλαπλού μυελώματος), η αλκαλική φωσφατάση ορού, η κρεατινίνη ορού, το ασβέστιο ορού (διορθωμένο ως προς την αλβουμίνη ορού), ο φωσφόρος ορού και το ασβέστιο ούρων 24ώρου. Αν τα παραπάνω είναι φυσιολογικά μπορεί να αποκλειστεί κατά 90% περίπου μια δευτεροπαθής μορφή οστεοπόρωσης⁹⁶.

Οι δεύτερης γραμμής διαγνωστικές εξετάσεις για τον αποκλεισμό δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης, είναι η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη [TSH], η παραδορμόνη [PTH], η 25 υδρόξυ-βιταμίνη D [25OHD], η τεστοστερόνη στους άνδρες (υπογοναδισμός), η ανοσοηλεκτροφόρηση ορού και ούρων (αιματολογικά νοσήματα), τα αντισώματα έναντι της τρανσγλουταμινάσης (κοιλιοκάκη), η τρυπτάση ορού (μαστοκύττωση), και η κορτιζόλη ορού μετά καταστολή με δεξαμεθαζόνη (σύνδρομο Cushing)¹⁸¹.

Οι βιοχημικοί οστικοί δείκτες, είναι ένζυμα και μόρια της δεμέλιας ουσίας του οστού, που συνδέονται είτε με την οστεοβλαστική δραστηριότητα (οστική παραγωγή) και ονομάζονται Δείκτες Οστικής Παραγωγής είτε με την οστεοκλαστική δραστηριότητα (οστική απορρόφηση) και ονομάζονται Δείκτες Οστικής Απορρόφησης. Ο προσδιορισμός των βιοχημικών δεικτών οστικής εναλλαγής επιτρέπει την αδρή ποσοτική εκτίμηση της οστικής εναλλαγής και του ισοζυγίου μεταξύ οστικού σχηματισμού και οστικής αποδόμησης¹⁸²⁻¹⁸⁵.

Οι πιο ειδικοί **δείκτες οστικής παραγωγής** για τους οποίους έχουν εφαρμοστεί αξιόπιστες σύγχρονες αναλυτικές μέθοδοι είναι το οστικό κλάσμα της αλκαλικής φωσφατάσης, η οστεοκαλσίνη και το αμινοτελικό πεπτιδίο του προκολλαγόνου τύπου I (PINP), ενώ για τους **δείκτες οστικής απορρόφησης**, το καρβοξυτελικό (CTX) και αμινοτελικό (NTX) διασταυρούμενο τελοπεπτιδίο του κολλαγόνου τύπου I καθώς και το ισοένζυμο 5b της ανθεκτικής στο άλας του τρυγικού οξέος όξινης φωσφατάσης (Tartrate Resistant Acid Phosphatase, TRAP5b)¹⁸⁶⁻¹⁹¹.

Νεότεροι και πολλά υποσχόμενοι βιοχημικοί οστικοί δείκτες, αποτελούν ο RANKL και η οστεοπροτεγερίνη OPG, κυτοκίνες της οικογένειας TNF που παράγονται από τους οστεοβλάστες, καθώς και ο RANK που εντοπίζεται στην επιφάνεια των οστεοκλαστών και προ-

οστεοκλαστών. Η ρύθμιση της οστικής απορρόφησης γίνεται μέσω της αλληλεπίδρασης RANK-RANKL και οστεοπροτεγερίνης (OPG) η οποία παρεμποδίζει τη σύνδεση τους. Τα κυκλοφορούντα επίπεδα του RANKL σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με την BMD και συμβάλλουν στην ανάπτυξη της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Αν και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες οστικού μεταβολισμού, ο γενικότερος ρόλος του RANKL στο ανοσοποιητικό σύστημα περιορίζει τη ειδικότητα τους¹⁹².

Οι δείκτες οστικής εναλλαγής παρουσιάζουν σημαντική διακύμανση, τόσο αναλυτική όσο και βιολογική γεγονός που οφείλουμε να το γνωρίζουμε για την καλύτερη ερμηνεία και αξιολόγησή τους¹⁹²⁻¹⁹⁶. Η πρώτη κατηγορία εξαρτάται από την αναλυτική μέθοδο που χρησιμοποιεί το κάθε εργαστήριο, ενώ η δεύτερη περιλαμβάνει την ηλικία, το φύλο, την εθνικότητα, τη νεφρική και ηπατική λειτουργία ή τα συνοδά νοσήματα. Παράγοντες διακύμανσης όπως η διατροφή, η άσκηση ο καρδιάς ρυθμός και οι εποχικές μεταβολές, μπορούν να προσδιοριστούν και ανάλογα να ελαχιστοποιηθούν, επηρεάζοντας λιγότερο τις μετρήσεις μας¹⁹⁵. Τιμές αναφοράς προσαρμοσμένες τόσο στην ηλικία όσο και στο φύλο δυστυχώς δεν είναι ευρέως διαθέσιμες^{197,198}.

Τα επίπεδα των δεικτών απορρόφησης είναι υψηλότερα το πρωί και χαμηλότερα το απόγευμα και το βράδυ¹⁹⁹. Σε αντίθεση με την διακύμανση στον ορό που κυμαίνεται από 10-15%, η ημερήσια διακύμανση των δεικτών στα ούρα είναι μεγαλύτερη και κυμαίνεται από 20-30%^{192,194}. Η επιπλέον απαραίτητη διόρθωση με αναγωγή στην κρεατινίνη, μπορεί με τη σειρά της να εισαγάγει καινούργιο σφάλμα²⁰⁰. Η μέτρηση των δεικτών, επομένως, προτιμάται σε πρωινό δείγμα ορού, μετά από ολονύκτια νηστεία του ατόμου και αποφυγή σωματικής άσκησης τις τελευταίες μέρες.

Επίσης, το μείζον κατά το παρελθόν πρόβλημα της αναλυτικής μεταβλητότητας των δεικτών, έχει πλέον ξεπεραστεί, με την εφαρμογή των αναλυτικών μεθόδων της ηλεκτροχημειοφωταύγειας (ECLIA), όπου ο συντελεστής μεταβλητότητας (CV%) κυμαίνεται πλέον σε επίπεδα <5%^{196,201-203}. (Μια εξέταση θεωρείται αξιόπιστη όταν το CV% είναι <5%.)

Οι ΒΔΟΕ, αποτελούν χρήσιμο εργαλείο τόσο στην παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας, στην πρόγνωση του κινδύνου κατάγματος και της οστικής απώλειας.

Αρκετές προοπτικές μελέτες²⁰⁴⁻²⁰⁶ δείχνουν πως οι ΒΔΟΕ σχετίζον-

ται ισχυρά με τον κίνδυνο κατάγματος. Κατά συνέπεια σε γυναίκες με χαμηλή BMD και αυξημένα επίπεδα βιοχημικών οστικών δεικτών, αυξάνεται περισσότερο ο κίνδυνος κατάγματος. Στους άντρες, παρόλο που δεν υπάρχουν ξεκάθαρα συμπεράσματα, κάποιες μελέτες υποστηρίζουν πως οι ΒΔΟΕ παίζουν κάποιο ρόλο στην πρόγνωση κινδύνου κατάγματος¹⁹⁵.

Όσον αφορά στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας (κατηγορία φαρμάκου, δοσολογία, οδό χορήγησης), η χρησιμοποίηση των ΒΟΔ ως κλινικό εργαλείο σε σύγκριση με τη BMD, αποτελεί την καλύτερη επιλογή λόγω της ταχύτερης μεταβολής τους.

Η μεταβολή στη BMD είναι μικρή και βραδεία σε αντίθεση με τη μεταβολή των ΒΔΟΕ που είναι αρκετά μεγαλύτερη και συμβαίνει μετά από μερικούς μήνες θεραπείας. Επανάληψη της BMD δεν συνίσταται παρά 12 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας καθώς δεν μπορούν να αποτυπωθούν σημαντικές αλλαγές στην οστική πυκνότητα ενώ για καλύτερα συμπεράσματα συνίσταται η επανάληψη της οστικής πυκνότητας να γίνεται 18-24 μήνες μετά²⁰⁷.

Αντίθετα οι ΒΔΟΕ παρουσιάζουν σημαντικές μεταβολές σε διάστημα 3-6 μηνών. Συγκεκριμένα οι δείκτες οστικής απορρόφησης μπορούν να μετρηθούν 3 μήνες ενώ οι δείκτες οστικής παραγωγής 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με διφωσφονικά per os^{208,209}. Σε ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών οι μεταβολές στους ΒΟΔ συμβαίνουν ακόμα νωρίτερα²¹⁰.

Η μείωση των ΒΔΟΕ μετά έναρξη **αντιοστεοκλαστικής** θεραπείας με διφωσφονικά ή μονοκλωνικά αντισώματα, αφορά πρώτα σε μείωση στους βιοχημικούς δείκτες οστικής απορρόφησης²¹¹⁻²¹⁹, η οποία στη συνέχεια ακολουθείται από μείωση και των δεικτών οστικής παραγωγής²²⁰.

Στην περίπτωση θεραπείας με **αναβολικούς παράγοντες**, όπως η τεριπαρατίδη, παρατηρείται αύξηση αρχικά των δεικτών οστικής παραγωγής και στη συνέχεια των δεικτών οστικής απορρόφησης^{221,222}.

Μετά από θεραπεία με **ρανελικό στρόντιο** υπάρχει μικρή αύξηση τόσο στους δείκτες οστικής παραγωγής, όσο και στους δείκτες οστικής απορρόφησης²²³.

Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες (**EPIDOS**²²⁴, **OFELY**²²⁵, **ROTTERDAM**²²⁶) τεκμηριώνουν, ότι η αύξηση των ΒΔΟΕ συσχετίζεται με αύξηση του κινδύνου κατάγματος του ισχίου, της σπονδυλικής στήλης και του περιφερικού σκελετού²²⁵⁻²²⁷. Η σχέση αυτή είναι ισχυρότερη

για τους δείκτες οστικής απορρόφησης. Σε κλινικό επίπεδο η χρήση των ΒΔΟΕ σε συνδυασμό με τη ΒΜD διαγιγνώσκει περισσότερα άτομα υψηλότερου κινδύνου για μελλοντικό κάταγμα και αυξάνει την ειδικότητα χωρίς να επηρεάζεται η ευαισθησία, με αποτέλεσμα ο αριθμός των ατόμων που θα πρέπει να λάβουν θεραπεία για να προληφθεί ένα κάταγμα να μειώνεται²²⁷.

Επίσης οι μελέτες, **FTT**²²⁸, **HORIZON**^{229,230}, **MORE**²³¹ δείχνουν, πως όσο μεγαλύτερη είναι η μείωση των ΒΟΔ, μετά από αντιοστεοκλαστική θεραπεία, τόσο μεγαλύτερη είναι η μείωση του κινδύνου κατάγματος (σπονδυλικά, μη σπονδυλικά). Παρόλο που σε κάθε μια χρησιμοποιήθηκε διαφορετικό φάρμακο (αλενδρονάτη, ζολενδρονικό οξύ και ραλοξιφαίνη αντίστοιχα) οι μεταβολές τόσο για κάθε κατηγορία (παραγωγής, απορρόφησης) όσο και για κάθε δείκτη ξεχωριστά ήταν περίπου ίδιες, κυμαινόμενες περίπου από -59% έως -41%.

Μείωση των ΒΔΟΕ κατά τουλάχιστον 30%, συνιστά επιτυχημένη θεραπευτική αγωγή¹⁹².

Σημαντική τέλος, είναι η βοήθεια των ΒΔΟΕ στη αναγνώριση γυναικών στην αρχή της εμμηνόπαυσης με ταχεία απώλεια οστού (fast bone losers). Η αύξηση των ΒΟΔ στην αρχή της εμμηνόπαυσης παρουσιάζει μια ευαισθησία περίπου 80% στην ανίχνευση αυτών των γυναικών με αυξημένη οστική απώλεια στο βραχίονα (πάνω από 3% ανά έτος) τα επόμενα 2-12 χρόνια, αλλά δεν φαίνεται να προβλέπεται ικανοποιητικά η οστική απώλεια στο ισχίο ή στη Σ.Σ. μεμονωμένων ασθενών¹⁸⁴.

Το Διεθνές Ίδρυμα Οστεοπόρωσης (IOF) σε συνεργασία με τη Διεθνή Ομοσπονδία Κλινικής Χημείας (IFCC), προτείνει ως δείκτη αναφοράς από την κατηγορία της οστικής απορρόφησης το **CTX** και τον **PINP** ως δείκτη αναφοράς από την κατηγορία της οστικής παραγωγής με βάση κριτήρια όπως η ειδικότητά τους ως προς το οστό, η βιολογική και αναλυτική τους διακύμανση, η σταθερότητα, η ευκολία στη μέτρησή τους και η διαθεσιμότητα των αναλυτικών μεθόδων στα περισσότερα εργαστήρια^{193,195}. Μάλιστα, σε συνεργασία με τις κατασκευαστικές εταιρείες των αντιδραστηρίων για το CTX και PINP, γίνεται προσπάθεια να προτυποποιηθούν οι αναλυτικές διαδικασίες που χρησιμοποιούνται ώστε να εξασφαλιστεί η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων μεταξύ των διαφόρων εργαστηρίων¹⁹⁵. Αυτό, μεταξύ άλλων, θα δώσει και τη δυνατότητα στο μέλλον να συμπεριληφθούν σε εργασία υπολογισμού του κινδύνου κατάγματος όπως είναι το FRAX¹⁹⁵.

Συμπεράσματα

- Οι ΒΔΟΕ δεν χρησιμοποιούνται στη διάγνωση της οστεοπόρωσης, αλλά στη παρακολούθηση και αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας, καθώς και στην πρόγνωση του κινδύνου κατάγματος (E2).
- Όσο μεγαλύτερη είναι η μείωση των ΒΔΟΕ κατά τη θεραπεία με αντιοστεοκλαστική αγωγή, τόσο μεγαλύτερη είναι η μείωση του κινδύνου κατάγματος (E2).
- Ο συνδυασμός αυξημένων ΒΔΟΕ και μειωμένης BMD, έχει μεγαλύτερη προγνωστική αξία αναφορικά με τον κίνδυνο κατάγματος από ό,τι η κάθε παράμετρος μεμονωμένα (E2).
- Ο προσδιορισμός των ΒΔΟΕ είναι χρήσιμος για την αναγνώριση γυναικών με ταχεία οστική απώλεια (fast bone losers) και υψηλό κίνδυνο για κάταγμα (E2).
- Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για άνδρες και άτομα μη λευκής φυλής (E2).

Συστάσεις

- Συνιστάται η μέτρηση ενός δείκτη οστικής απορρόφησης και ενός δείκτη οστικού σχηματισμού πριν τη θεραπεία και 3-6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (Βαθμός Α).
- Από τους δείκτες οστικής απορρόφησης προτιμάται ο CTX και από τους δείκτες οστικής παραγωγής το PINP (Βαθμός Β).
- Η μέτρηση των δεικτών να γίνεται σε πρωινό δείγμα ορού μετά από ολονύκτια νηστεία και αποχή από έντονη σωματική άσκηση τις τελευταίες ημέρες (Βαθμός Β).

4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

4.1 Εισαγωγή

Σκοπός της θεραπείας είναι η μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας της σχετιζόμενης με το πρώτο κάταγμα και με όλα τα επόμενα κατάγματα. Ασθενείς με ιστορικό προηγούμενου κατάγματος στον περιφερικό σκελετό έχουν 2-8 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να υποστούν άλλο κάταγμα σε οποιαδήποτε περιοχή του σκελετού⁵¹. Αυτοί οι ασθενείς μπορούν εύκολα να προσδιοριστούν και να λάβουν φαρμακευτική αγωγή. Ασθενείς με μη διαγνωσμένο σπονδυλικό κάταγμα αντιμετωπίζουν τον ίδιο ή και μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστούν άλλο κάταγμα, αλλά σε μικρό μόνο ποσοστό (33%) αναγνωρίζονται και λαμβάνουν αγωγή⁵⁸.

Οι φαρμακευτικές παρεμβάσεις οι οποίες εφαρμόζονται σήμερα στην οστεοπόρωση διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, ανάλογα με τη βιβλιογραφική τεκμηρίωση της κλινικής τους δράσης. Σε αυτές οι

Πίνακας 6. Η αντικαταγμαπική δράση των πιο συχνά χρησιμοποιούμενων φαρμάκων για την μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση όπως προκύπτει από τις τυχαίοι-οποιημένες κλινικές μελέτες όταν χορηγούνται μαζί με αβέσπιο και βιταμίνη D.

	Δράση στα σπονδυλικά κατάγματα		Δράση στα μη σπονδυλικά κατάγματα	
	Οστεοπόρωση	Οστεοπόρωση Εγκατεστημένη ^α	Οστεοπόρωση	Οστεοπόρωση Εγκατεστημένη ^α
Άλενδρονάτη	+	+	ΜΔ	+(ισχίο)
Ρισεδρονάτη	+	+	ΜΔ	+(ισχίο)
Ιβανδρονάτη	ΜΔ	+	ΜΔ	+ ^β
Ζολενδρονικό οξύ	+	+	ΜΔ	+(ισχίο ^γ)
ΟΘΥ	+	+	+	+(ισχίο)
Ραλοξιφαίνη	+	+	ΜΔ	ΜΔ
Τεριπαράτιδη	ΜΔ	+	ΜΔ	+
Ρανελικό Στρόντιο	+	+	+(ισχίο ^β)	+(ισχίο ^β)
Δενοσομάμπη	+	+ ^γ	+(ισχίο)	+ ^γ
Βαζεδοξιφαίνη	+	+	ΜΔ	ΜΔ

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

οποίες επιφέρουν μείωση μόνο των σπονδυλικών καταγμάτων και σε αυτές οι οποίες επιφέρουν μείωση των καταγμάτων σε οποιοδήποτε σημείο του σκελετού (Πίνακας 6) (τροποποιημένος πίνακας των επικαιροποιημένων οδηγιών του Διεθνούς Ιδρύματος για την Οστεοπόρωση και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας για τις οικονομικές και κλινικές πλευρές της Οστεοπόρωσης και Οστεοαρθρίτιδας)⁹¹.

Ποιοι χρειάζονται θεραπεία;

Από τον Οκτώβριο του 2011 διατυπώθηκαν⁹² και ισχύουν οι «Οδηγίες διαγνωστικής και θεραπευτικής προσέγγισης της οστεοπόρωσης» του ΕΟΦ.

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

- Οστεοπόρωση (T-score <-2,5 στην ΟΜΣΣ ή στο ισχίο)
- Σπονδυλικό κάταγμα
- Κάταγμα ισχίου
- >1 άλλα κατάγματα (εκτός σπονδύλου-ισχίου)
- Οστεοπενία (T-score >-2,5 & <-1) και FRAX >20% για μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα και >3% για κάταγμα του ισχίου
- Οστεοπενία και FRAX 10-20% και (έστω 1 εκ των):
 - Μορφομετρικό σπονδυλικό κάταγμα
 - Κάταγμα Colle's σε ηλικία >65
 - Πολύ χαμηλή BMD ΟΜΣΣ σε σχέση με το ισχίο
 - Μεγάλη πτώση BMD σε δύο διαδοχικές μετρήσεις
 - Ca μαστού υπό αγωγή με αναστολέα αρωματάσης
 - Ca προστάτη υπό αγωγή με αναστολέα ανδρογόνων
 - Χρόνια λήψη κορτικοειδών σε χαμηλές δόσεις (π.χ. εισπνεόμενα)
 - Πολλές πτώσεις (>2 τον χρόνο)

Πόσο διαρκεί η θεραπεία;

Στην πραγματικότητα η φαρμακευτική αγωγή της οστεοπόρωσης θα έπρεπε να συνεχίζεται εφόρου ζωής επειδή η διακοπή της θεραπείας επιφέρει αύξηση της οστικής εναλλαγής και της οστικής απώλειας, περαιτέρω διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής των οστών και αύξηση του καταγματικού κινδύνου²³². Με τα Διφωσφονικά π.χ. μεγαλύτερη αύξηση στη BMD επιτυγχάνεται κατά τα πρώτα δύο έτη της θεραπείας, αν και έχουν αναφερθεί αυξήσεις και μετά από αυτό το χρονικό διά-

σημα, για παράδειγμα με τη χορήγηση της αλενδρονάτης²³³. Εάν, ωστόσο, η BMD αυξηθεί τόσο ώστε να έχει φυσιολογική τιμή, τότε η θεραπεία μπορεί να διακοπεί με την προϋπόθεση ότι θα παρακολουθούνται η Οστική πυκνοτητα και οι δείκτες οστικής εναλλαγής του ασθενούς²³². Επειδή η υπάρχουσα εμπειρία από τις μακροχρόνιες προοπτικές κλινικές μελέτες με διάφορα αντιοστεοκλαστικά και άλλα φάρμακα είναι περιορισμένη συνιστάται η διάρκεια της αγωγής με τα φάρμακα αυτά να μην υπερβαίνει τα χρονικά όρια στα οποία αναφέρονται οι μελέτες αυτές. Η πρακτική αυτή πιθανά να προφυλάξει από σπάνια ανεπιθύμητα συμβάματα που ήρθαν στο προσκήνιο τα τελευταία χρόνια (π.χ. άτυπα κατάγματα του μηριαίου)²⁶².

Εμπόδια στον εντοπισμό των ατόμων τα οποία χρήζουν θεραπείας

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

4.2 Διφωσφονικά

Στην Ελλάδα είναι εγκεκριμένα με ένδειξη τη θεραπεία της εγκατεστημένης οστεοπόρωσης πέντε διφωσφονικά που παρατίθενται κατά την σειρά εισαγωγής τους στην κλινική πράξη: η ετιδρονάτη, η αλενδρονάτη, η ριζεδρονάτη, η ιμπανδρονάτη και η ζολεδρονάτη.

Δύο RCTs έχουν εκτιμήσει την αντικαταγματική επίδραση της κυκλικής χορήγησης ετιδρονάτης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προϋπάρχοντα σπονδυλικά κατάγματα^{234,235} (E1). Και στις δύο μελέτες η ετιδρονάτη επέφερε σημαντική αύξηση της BMD και ποικίλες μεταβολές στα ποσοστά των σπονδυλικών καταγμάτων. Οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι η ετιδρονάτη έχει αποτελεσματικότητα στην πρόληψη νέων σπονδυλικών καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με βαριά οστεοπόρωση. Ενδείξεις ευεργετικής επίδρασης της ετιδρονάτης στον κίνδυνο κατάγματος του ισχίου και άλλων μη σπονδυλικών καταγμάτων δεν υπάρχουν.

Η αλενδρονάτη στη δόση των 10 mg/ημέρα χρησιμοποιήθηκε αρχικά για τη θεραπεία της εγκατεστημένης οστεοπόρωσης, αλλά την

τελευταία δεκαετία έχει επικρατήσει το σχήμα της εβδομαδιαίας χορήγησης. Η εβδομαδιαία εφάπαξ χορήγηση 70 mg έχει περίπου την ίδια επίδραση στη BMD με την ημερήσια χορήγηση των 10 mg²³⁶. Στη μελέτη FIT εκτιμήθηκε η επίδραση της αλενδρονάτης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προϋπάρχοντα και χωρίς προϋπάρχοντα σπονδυλικά κατάγματα¹³ (E1). Στην ομάδα των ασθενών με προϋπάρχοντα σπονδυλικά κατάγματα, η αλενδρονάτη μείωσε τη συχνότητα των σπονδυλικών καταγμάτων, των καταγμάτων του ισχίου και εκείνων του καρπού σε ποσοστό 50% εντός τριών ετών, ενώ ο κίνδυνος των πολλαπλών σπονδυλικών καταγμάτων μειώθηκε σε ποσοστό 90%. Η αντικαταγματική επίδραση της αλενδρονάτης έχει επίσης μελετηθεί σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς προϋπάρχοντα κατάγματα. Η αλενδρονάτη επέφερε αύξηση της BMD σε όλες τις περιοχές μέτρησης και μείωσε σημαντικά (36%) το ποσοστό κλινικών σπονδυλικών καταγμάτων σε γυναίκες με οστεοπόρωση (T-score <-2.5 SD) χωρίς προϋπάρχον σπονδυλικό κάταγμα¹⁴ (E1). Στη σειρά μετα-αναλύσεων της ομάδας ORAG δείχθηκε ότι η αλενδρονάτη σε δόση ≥ 5 mg ημερησίως ελαττώνει τον σχετικό κίνδυνο σπονδυλικού κατάγματος κατά 48% (CI: 0.43-0.65, 7 μελέτες). Σε δόση ≥ 10 mg ημερησίως ελαττώνει τον σχετικό κίνδυνο μη σπονδυλικών καταγμάτων κατά 49% (CI: 0.38-0.69, 8 μελέτες). Όσον αφορά στην οστική πυκνότητα, μετά 3 χρόνια θεραπείας με καθημερινή χορήγηση 10 mg αλενδρονάτης, η αύξηση ήταν 7.48% στη σπονδυλική στήλη (ΣΣ) (CI: 6.12-8.85), 5.60% στον αυχένα του μηριαίου (CI: 4.80-6.39), 2.08% στο αντιβράχιο (CI: 1.53-2.63) και 2.73% σε ολόκληρο τον σκελετό (CI: 2.27-3.20)¹⁵ (E1). Αν και η ανταπόκριση από πλευράς BMD και καταστολής της οστικής ανακατασκευής με την εβδομαδιαία χορήγηση 70 mg αλενδρονάτης είναι ίδια με την καθημερινή χορήγηση 10 mg²³⁷, δεν υπάρχουν αξιόπιστες μελέτες στην αντικαταγματική δράση του εν λόγω δοσολογικού σχήματος. Τέλος, η μελέτη FLEX²³⁸ αξιολόγησε τη μακροχρόνια χορήγηση αλενδρονάτης, ένα ζήτημα ακόμη ανοικτό για όλα τα διφωσφονικά. Μια ομάδα 1.099 γυναικών που είχαν λάβει αλενδρονάτη για 5 έτη, έλαβε αλενδρονάτη ή placebo για άλλα 5 έτη. Η ομάδα του ενεργού φαρμάκου παρουσίασε την ίδια ή ελαφρά αυξημένη οστική πυκνότητα στο τέλος της δεκαετίας λήψης, ενώ η ομάδα που το διέκοψε είχε στατιστικά σημαντική πτώση στο σπονδυλικό σώμα, το ισχίο και τον αυχένα του μηριαίου (P<0.001). Όμως δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση

των μορφομετρικών σπονδυλικών (11.3% έναντι 9.8%) και των μη σπονδυλικών καταγμάτων (18.9% έναντι 19%). Μείωση διαπιστώθηκε μόνο στα κλινικά σπονδυλικά κατάγματα (2.4% έναντι 5.3% για την ομάδα placebo)²³⁸.

Η ριζεδρονάτη στη δόση των 5 mg/ημέρα, 35 mg εβδομαδιαίως, ή 150 mg μηνιαίως (στην Ελλάδα λήψη 75 mg από του στόματος σε 2 συνεχόμενες μέρες), χρησιμοποιείται για τη θεραπεία: α) της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης με σκοπό να μειωθεί ο κίνδυνος των σπονδυλικών καταγμάτων και β) της εγκατεστημένης οστεοπόρωσης, με σκοπό να μειωθεί ο κίνδυνος των καταγμάτων του ισχίου. Στις μελέτες VERT (NA/MN) η ριζεδρονάτη χορηγούμενη σε δόση 5 mg/ημέρα, σε μετεμμηνοπαυσιακές οστεοπορωτικές γυναίκες, μείωσε τον κίνδυνο νέου σπονδυλικού κατάγματος κατά 65%¹⁶ και 61%¹⁷ στον πρώτο χρόνο θεραπείας. Στα 3 χρόνια θεραπείας η ριζεδρονάτη μείωσε τα νέα σπονδυλικά κατάγματα σε ποσοστό 41-49%, καθώς επίσης τα μη σπονδυλικά κατάγματα σε ποσοστό 33-39%^{16,17}. Ανάλυση των δεδομένων από τις ίδιες μελέτες που αφορούσαν κλινικά σπονδυλικά κατάγματα, έδειξε μείωση του κινδύνου ήδη από τον έκτο μήνα της θεραπείας^{239,240} (E1). Στη μελέτη HIP η ριζεδρονάτη μείωσε τα κατάγματα του ισχίου κατά 60% σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προϋπάρχον σπονδυλικό κάταγμα⁵³ (E1). Στο ίδιο περίπου ποσοστό ήταν η μείωση των καταγμάτων του ισχίου για γυναίκες μεγαλύτερες των 70 ετών με T-score ≤ 2.5 και προϋπάρχον σπονδυλικό κάταγμα, ενώ όταν η χορήγηση του φαρμάκου έγινε με μόνο κριτήριο την ηλικία και την αυξημένη πιθανότητα πτώσεων δεν διαπιστώθηκε κλινική αποτελεσματικότητα. Η εβδομαδιαία χορήγηση 35 mg ριζεδρονάτης επιτυγχάνει αντίστοιχη αύξηση της BMD με την καθημερινή χορήγηση 5 mg²⁴¹. Από έμμεσα στοιχεία προκύπτει ότι η εβδομαδιαία χορήγηση 35 mg ριζεδρονάτης μειώνει τα σπονδυλικά κατάγματα²⁴¹. Σε αντίστοιχη μελέτη 1.294 γυναικών με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση της ριζεδρονάτης σε μηνιαία δόση 150 mg από του στόματος επιτυγχάνει αύξηση της οστικής πυκνότητας ίδια με την καθημερινή χορήγηση των 5 mg μετά ένα έτος θεραπείας²⁴², και βάσει του αποτελέσματος αυτού έγινε δεκτό το σχήμα των 150 mg μηνιαίως από του στόματος για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Στη σειρά μετα-αναλύσεων της ομάδας ORAG δείχθηκε ότι η ριζεδρονάτη σε δόση 5 mg ημερησίως αύξησε εντός 1.5-3 ετών την οστική πυκνότητα στη

ΣΣ κατά 4.54% (CI: 4.12-4.97, 6 μελέτες) και στον αυχένα του μηριαίου κατά 2.75% (CI: 2.32-3.17, 6 μελέτες). Αναφορικά με τον σχετικό κίνδυνο κατάγματος δόση ίση ή μεγαλύτερη των 2.5 mg ημερησίως τον ελάττωσε κατά 36% στη ΣΣ (CI: 0.54-0.77, 4 μελέτες) και 27% στις λοιπές θέσεις (CI: 0.61-0.87, 6 μελέτες)¹⁸. Η αντικαταγματική δράση της ριζεδρονάτης διατηρείται στα 5 χρόνια θεραπείας, όπως προκύπτει από την επέκταση, διάρκειας 2 χρόνων, της μελέτης VERT-MN²⁴³, ενώ σε μικρή υποομάδα των ασθενών το φάρμακο χορηγήθηκε για 7 συνολικά έτη με συντήρηση του καλού αποτελέσματος στην οστική πυκνότητα και την αντικαταγματική δράση²⁴⁴.

Η ιβανδρονάτη είναι διαθέσιμη σε 3 θεραπευτικά σχήματα: 2.5 mg/ημ και 150 mg μια φορά το μήνα από του στόματος αλλά και σε 3 mg iv κάθε 3 μήνες. Η μελέτη BONE²⁴⁵ συμπεριέλαβε 2.946 ασθενείς με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση στους οποίους χορηγήθηκαν καθημερινά από του στόματος 2.5 mg ιβανδρονάτη παράλληλα με 500 mg ασβεστίου και 400 IU βιταμίνης D. Η οστική πυκνότητα αυξήθηκε κατά 6.5% στην ΟΜΣΣ και κατά 3.4% στο ολικό ισχίο μετά τριετή χορήγηση. Αντίστοιχα διαπιστώθηκε μείωση 62% ($p < 0.0001$; 95% CI: 41-75) των μορφομετρικών οσπονδυλικών καταγμάτων (E1) έναντι της ομάδας placebo, αλλά όχι στατιστικά σημαντική μείωση των μη οσπονδυλικών καταγμάτων^{246,247}. Στη συνέχεια η μελέτη MOBILE έδειξε ότι το σχήμα της μηνιαίας δόσης των 150 mg από του στόματος υπερτερεί της καθημερινής χορήγησης των 2.5 mg όσον αφορά την αύξηση της οστικής πυκνότητας, με στατιστικά σημαντική διαφορά σε όλες τις σκελετικές θέσεις, γεγονός που σε συνάρτηση με την ευκολία συμμόρφωσης έχει επιβάλλει την μηνιαία χορήγηση στην κλινική πράξη^{248,249}. Δεν υπάρχουν δεδομένα καταγμάτων για το σχήμα της ενδοφλέβιας χορήγησης της ιβανδρονάτης ανά τρίμηνο, αλλά σε σύγκριση με την καθημερινή από του στόματος χορήγηση φαίνεται ότι υπερτερεί στην αύξηση της οστικής πυκνότητας μετά ένα έτος θεραπείας²⁵⁰. Νεότερα δεδομένα επιβεβαιώνουν την αποτελεσματική και ασφαλή χορήγηση τόσο του από του στόματος όσο και του ενδοφλεβίου σχήματος για πέντε έτη²⁶⁷. Από μεταanalύσεις φαίνεται ότι απαιτούνται τα μεγαλύτερα σχήματα των 150 mg ανά μήνα ή 3 mg iv κάθε 3 μήνες για να υπάρξει μείωση των μη οσπονδυλικών καταγμάτων σε ποσοστό περίπου 30% έναντι της ομάδας placebo²⁵¹. Είναι πιθανό ότι ο αρχικός ανεπιτυχής σχεδιασμός των τυχαιοποιημένων μελετών αδικεί το φάρμακο, αφού η έλλειψη ένδειξης για προφύλαξη

από κατάγματα του ισχίου περιορίζει τη χρήση του στην κλινική πράξη σε ασθενείς με αρχικά χαμηλή οστική πυκνότητα στο ισχίο²⁶¹.

Το ζολενδρονικό οξύ χορηγείται σε μια ενδοφλέβια δόση 5 mg ετησίως με διάρκεια έγχυσης 15 λεπτά. Δύο μεγάλες κλινικές μελέτες^{252,253} έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητά του τόσο στα σπονδυλικά όσο και στα μη σπονδυλικά κατάγματα. Στη μελέτη HORIZON 7.765 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έλαβαν 1 ενδοφλέβια δόση ζολενδρονικού οξέος ή placebo ετησίως, για 3 έτη²⁵². Στο τέλος της τριετίας η ομάδα του ζολενδρονικού οξέος παρουσίασε 70% λιγότερα σπονδυλικά κατάγματα (3.3% έναντι 10.9%, αντίστοιχα, $P < 0.001$), και 41% λιγότερα κατάγματα του ισχίου (1.4% έναντι 2.5% αντίστοιχα, $P = 0.002$), από την ομάδα placebo. Η BMD στο ολικό ισχίο, την ΟΜΣΣ και τον αυχένα του μηριαίου αυξήθηκε σημαντικά κατά 6.0%, 6.7%, και 5.1%, αντίστοιχα σε σύγκριση με την ομάδα placebo ($P < 0.001$ για όλες τις σκελετικές θέσεις). Στη δεύτερη μελέτη 2.127 άνδρες και γυναίκες με πρόσφατο κάταγμα του ισχίου έλαβαν την ίδια ενδοφλέβια αγωγή ή placebo, με αποτέλεσμα μείωση των νέων σπονδυλικών (46%, $P = 0,02$) όσο και των νέων καταγμάτων του ισχίου (27%, $P = 0,03$), ενώ στην ομάδα του ενεργού φαρμάκου μειώθηκε κατά 28% η θνητότητα των ασθενών²⁵³. Τα αποτελέσματα και των δύο μελετών τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα του ζολενδρονικού οξέος στα σπονδυλικά και μη σπονδυλικά κατάγματα, καθώς και στα κατάγματα του ισχίου (E1). Τέλος, η ενδοφλέβια χορήγηση της ετήσιας δόσης ζολενδρονικού οξέος προκαλεί ταχύτερη και ισχυρότερη δράση στο οστικό μεταβολισμό από τα από του στόματος διφωσφονικά²⁶⁵. Από την άλλη πλευρά υπάρχουν δεδομένα ότι μία μόνο δόση προκαλεί σημαντική καταστολή των δεικτών οστικής απορρόφησης τουλάχιστον για μια πενταετία²⁶⁶. Με το δεδομένο αυτό θα πρέπει να αξιολογηθεί κατά περίπτωση η συνεχιζόμενη χορήγηση ζολενδρονικού οξέος πέραν της τριετίας, αν και υπάρχουν δεδομένα από χορήγηση έξι ετών²⁶⁸.

- Όλα τα διφωσφονικά έχουν πτωχή απορρόφηση. Τυπικά, μόνο το 0.5-5% της λαμβανόμενης δόσης απορροφάται. Η ιδανική απορρόφηση προϋποθέτει άδειο στομάχι, λήψη του φαρμάκου με ένα ποτήρι νερό και αποφυγή λήψης τροφής για 30 τουλάχιστον λεπτά μετά την κατάποση του διφωσφονικού.
- Όλα τα διφωσφονικά έχουν την πιθανότητα να παρουσιάσουν πα-

ρενέργειες από το γαστρεντερικό. Για τα αμινοδιφωσφονικά, όπως η αλενδρονάτη, η ριζεδρονάτη, και η ιμπανδρονάτη που χορηγούνται από του στόματος, οι παρενέργειες αυτές είναι σπάνιες και μπορεί να εμφανιστούν με τη μορφή της ελκωτικής οισοφαγίτιδας. Ο κίνδυνος μειώνεται εφόσον ο ασθενής δεν ξαπλώσει για 30 λεπτά μετά την κατάποση του φαρμάκου.

- Όλα τα διφωσφονικά αντενδείκνυνται σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας σε αυτά, με χαμηλή κάθαρση κρεατινίνης (<35 ml/min) και χαμηλή βιταμίνη D, οστεομαλακία και υπασβεστιαμία²⁶¹.
- Η επιδρονάτη χορηγούμενη συνεχώς για μεγάλο χρονικό διάστημα μπορεί να προκαλέσει διαταραχές της επιμετάλλωσης του τύπου της οστεομαλακίας και για τον λόγο αυτό χορηγείται σε διακοπόμενο σχήμα, συνήθως 400 mg/ημέρα για δύο εβδομάδες κάθε τρεις μήνες.
- Δεδομένων των αυστηρών οδηγιών λήψης των διφωσφονικών από του στόματος, είναι αμφίβολο εάν η θεραπεία αυτή ενδείκνυται σε ασθενείς οι οποίοι δεν συμμορφώνονται με τις οδηγίες, όπως ηλικιωμένοι συγχυτικοί ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν κάποιον να τους φροντίζει και ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης οισοφαγίτιδας, όπως οι ασθενείς με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Σε τέτοιους ασθενείς, είναι προτιμητέα η χορήγηση διφωσφονικών ενδοφλεβίως.
- Η ευρεία κλινική χρήση των διφωσφονικών έχει αναδείξει σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες που οι περισσότερες δεν έχουν καταγραφεί στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Μεταξύ αυτών η οστεονέκρωση της γνάθου θεωρείται εξαιρετικά σπάνια επιπλοκή όταν πρόκειται για χορήγηση των διφωσφονικών με ένδειξη τη θεραπεία της οστεοπόρωσης, ενώ εμφανίζεται πολύ συχνότερα με τη χρήση ενδοφλεβίων διφωσφονικών σε ογκολογικούς ασθενείς, και πιθανώς συχνότερα σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού²⁵⁴. Παρά την εκτενή βιβλιογραφία που έχει ήδη αναπτυχθεί στο θέμα, η παθοφυσιολογία της βλάβης δεν έχει αποκαλυφθεί πλήρως²⁶⁴, ενώ δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες συστάσεις για την πρόληψη της επιπλοκής, όμως ολιγόμηνη σύσταση διακοπής των διφωσφονικών φαίνεται λογική για ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε οδοντιατρικές επεμβάσεις, όπως εξαγωγές οδόντων και τοποθέτηση εμφυτευμάτων.
- Η ανεπιθύμητα αυξημένου βαθμού καταστολή της οστικής εναλλα-

γής που σπανίως προκαλούν τα διφωσφονικά, έχει από ετών επισημανθεί σαν πιθανός κίνδυνος επιπλοκών. Οι αναφορές υποτροχαντήριων καταγμάτων του μηριαίου σε ασθενείς με μακροχρόνια λήψη διφωσφονικών δεν επαρκούν για να τεκμηριώσουν ασφαλείς συστάσεις²⁶², δικαιολογούν όμως αυξημένη επαγρύπνηση, ενώ πρόσφατα έχουν διατυπωθεί αρχικές συστάσεις για αλλαγή ή περιοδική διακοπή της αγωγής μετά από αρκετά έτη συνεχούς χορήγησης²⁵⁸. Το διάστημα της πενταετίας συνεχούς λήψεως φαίνεται να επικρατεί σαν προσδιορισμός έναρξης πιθανά παθολογικής συσσώρευσης διφωσφονικών στον σκελετό, ενώ το όριο της επαρκούς διακοπής προσδιορίζεται σε 1-2 έτη²⁶⁰. Λογική σύσταση φαίνεται πάντως η διακοπή της θεραπείας μετά 3-5 έτη χορήγησης, σε όσους ασθενείς έχουν πλέον T-score ≤ -2.0 στον αυχένα του μηριαίου και χαμηλό κίνδυνο για σπονδυλικά κατάγματα²⁶⁹.

- Η εισαγωγή στην ευρεία κλινική πράξη των ενδοφλέβιων διφωσφονικών οδήγησε στην αναγνώριση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχεδόν περιορίζονται σε αυτά. Πριν την έγχυση θα πρέπει να έχει προσδιοριστεί το ασβέστιο και η κρεατινίνη του ορού, καθώς μπορούν σπανίως να προκαλέσουν υπασβεστιαϊμία και αύξηση της κρεατινίνης. Η ενδοφλέβια χορήγηση θα πρέπει να αποφεύγεται ή άλλως να επιβραδυνθεί ο ρυθμός έγχυσης για κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/λεπτό. Η αντίδραση οξείας φάσης παρουσιάζεται σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών που λαμβάνουν ενδοφλέβια αγωγή με ζολενδρονικό οξύ (έως 15% μετά την πρώτη έγχυση)²⁵² και λιγότερο με ιβανδρονάτη. Η αντίδραση εκδηλώνεται συνήθως σαν πυρετός, μυαλγίες, κεφαλαλγία και γριππώδες σύνδρομο, και συνήθως υποχωρεί εντός 3 ημερών, αν και σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να διαρκέσει 1 έως 2 εβδομάδες²⁵⁵. Η εμφάνιση κοιλιακής μαρμαρυγής με τη χρήση των διφωσφονικών ανέκυψε σαν ζήτημα από τη μελέτη HORIZON, αλλά τα αποτελέσματα δεν επιβεβαιώθηκαν από τη δεύτερη μελέτη του ζολενδρονικού οξέος, όσο και από μεγάλη μελέτη πληθυσμού²⁵⁶. Φαίνεται όμως ότι κάποια πιθανή επίδραση δεν μπορεί να αποκλεισθεί^{91,268}.
- Σύνδρομο χρόνιου οστικού και μυϊκού άλγους που παρουσιάζεται σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά έχει αναφερθεί ότι υποχωρεί με τη διακοπή της αγωγής. Ανεπιθύμητες ενέργειες από τους οφθαλμούς όπως επιπεφυκίτιδα, σκληρίτιδα και πρόοδια ραγοειδίτιδα έχουν αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν

διφωσφονικά είτε από του στόματος είτε ενδοφλέβια. Αντίθετα κάποιες αρχικές αναφορές για εμφάνιση αυξημένης επίπτωσης καρκίνου του οισοφαγού δεν επιβεβαιώθηκαν στην τελική έκδοση πορίσματος του FDA²⁵⁹.

- Παρότι η πρόσφατη βιβλιογραφία έχει εστιασθεί στις σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες των διφωσφονικών, κοινό εύρημα των τυχαιοποιημένων μελετών, είτε κυρίως μελετών μεγάλου πληθυσμού, είτε μελετών σε ειδικές επιβαρυμένες ομάδες πληθυσμού είναι ότι η χρήση των διφωσφονικών συσχετίζεται με συνολική μειωμένη θνητότητα²⁶³.

Συστάσεις

- Τα διφωσφονικά αποτελούν θεραπεία πρώτης επιλογής για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλή οστική πυκνότητα: αλενδρονάτη (Βαθμός Α), ριζεδρονάτη (Βαθμός Α), ιβανδρονάτη (Βαθμός Α), ζολενδρονικό οξύ (Βαθμός Α), ετιδρονάτη (Βαθμός Α).
- Τα διφωσφονικά αποτελούν θεραπεία πρώτης επιλογής για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προϋπάρχοντα σπονδυλικά κατάγματα: αλενδρονάτη (Βαθμός Α), ριζεδρονάτη (Βαθμός Α), ιβανδρονάτη (Βαθμός Α), ζολενδρονικό οξύ (Βαθμός Α), ετιδρονάτη (Βαθμός Β).

4.3 Καλιτονίνη

Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων συστήνει ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν καλιτονίνη θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο για σύντομης διάρκειας θεραπεία, λόγω ενδείξεων ότι η μακροχρόνια χρήση αυτών των φαρμάκων συσχετίζεται με έναν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου.

Οι γιατροί δεν θα πρέπει να συνταγογραφούν φάρμακα που περιέχουν καλιτονίνη σε ρινικό εκνέφωμα για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης.

Η καλιτονίνη θα είναι διαθέσιμη μόνο ως διάλυμα για ένεση και έγχυση και θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για:

- Πρόληψη της οξείας απώλειας οστικής μάζας εξαιτίας αιφνίδιας ακινητοποίησης, με σύσταση για θεραπεία δύο εβδομάδων με μέγιστη διάρκεια τεσσάρων εβδομάδων.
- Νόσο Paget σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε εναλλακτικές

θεραπείες ή για εκείνους στους οποίους τέτοιες θεραπείες δεν είναι κατάλληλες, με θεραπεία που θα περιορίζεται στους τρεις μήνες.

- Υπερασβεσταιμία που προκαλείται από καρκίνο.

Η θεραπεία με καλσιτονίνη θα πρέπει να περιορίζεται στο πιο σύντομο δυνατό χρονικό διάστημα και χρησιμοποιώντας την ελάχιστη αποτελεσματική δόση.

Η ανάλυση όλων των διαθέσιμων κλινικών δοκιμών με καλσιτονίνη έδειξαν έναν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Σε μακροχρόνιες κλινικές δοκιμές ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου ήταν 0.7% έως 2.4% υψηλότερος σε ασθενείς που λάμβαναν φάρμακα που περιέχουν καλσιτονίνη συγκριτικά με αυτούς τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (placebo) με τα υψηλότερα ποσοστά να έχουν εντοπιστεί σε μελέτες με ρινική χορήγηση καλσιτονίνης¹⁸¹.

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

Οι εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων είναι ουσίες με συναγωνιστική των οιστρογόνων δράση σε ορισμένους ιστούς και ανταγωνιστική σε άλλους²⁷⁰.

4.4.1 Ραλοξιφαίνη

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

Μια μεγάλη RCT μελέτη, η μελέτη MORE¹⁹, διερεύνησε την αντικαταγματική επίδραση της ραλοξιφαίνης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση. Σε σύγκριση με την ομάδα placebo, η ραλοξιφαίνη αύξησε σημαντικά την οστική πυκνότητα στην οπονδυλική στήλη και στο ισχίο και μείωσε σημαντικά τους δείκτες οστικής εναλλαγής.

Η ραλοξιφαίνη μείωσε σημαντικά τη συχνότητα των νέων οπονδυλικών καταγμάτων στις ασθενείς με προϋπάρχον οπονδυλικό κάταγμα (34%) και σε εκείνες χωρίς προϋπάρχον οπονδυλικό κάταγμα (49%). Η μελέτη MORE δεν έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση των μη οπονδυλικών καταγμάτων. Δεδομένα από τα τέσσερα έτη της μελέτης MORE υποδηλώνουν τη σταθερή αντικαταγματική δράση της ραλοξιφαίνης²⁷¹.

Μετα-ανάλυση έδειξε ότι η ραλοξιφαίνη, κατά το τελευταίο έτος

εκάστης μελέτης, σε δόση 60 mg/ημέρα μείωσε τον σχετικό κίνδυνο των οπονδυλικών καταγμάτων σε σημαντικό βαθμό (40%, $p < 0,01$), όχι όμως και των μη οπονδυλικών. Επιπλέον, αύξησε την οστική πυκνότητα σε ποσοστό 2% σε όλες τις περιοχές μέτρησης²⁰.

Σε σύγκριση με την ομάδα placebo, η ραλοξιφαίνη επέφερε σημαντική μείωση της ολικής λιποπρωτεΐνης και της LDL χοληστερόλης, ενώ τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές²⁷². Η τετραετής θεραπεία με ραλοξιφαίνη δεν επηρέασε σημαντικά τον συνολικό κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων στο σύνολο του πληθυσμού, αλλά μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων μεταξύ γυναικών υψηλού κινδύνου και εκείνων με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο.

Μείωσε σημαντικά (84%) την συχνότητα του διηθητικού καρκίνου του μαστού (θετικού σε υποδοχείς οιστρογόνων), μετά από τετραετή θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με οστεοπόρωση, οι οποίες δεν αντιμετώπιζαν υψηλό κίνδυνο καρκίνου του μαστού²⁷³. Ακολούθησε η συγκριτική μελέτη ταμοξιφαίνης-ραλοξιφαίνης (STAR) ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης διηθητικού καρκίνου του μαστού (ER+) σε γυναίκες άνω των 35 ετών, αυξημένου κινδύνου για εκδήλωση της νόσου (19.747 γυναίκες, 5 έτη), η οποία έδειξε ίση επίπτωση και στους δύο πληθυσμούς (163/9726 για την ταμοξιφαίνη και 168/9745 για την ραλοξιφαίνη), αποδεικνύοντας ότι η ραλοξιφαίνη προστατεύει όσο και η ταμοξιφαίνη από την νόσο αυτή, χορηγούμενη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση και αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση της νόσου (μελέτη STAR)²⁷⁴.

Η ραλοξιφαίνη είναι γενικά ασφαλές και καλά ανεκτό φάρμακο. Προκαλεί περισσότερες εξάψεις και μυϊκές κράμπες, σε σύγκριση με την ομάδα placebo²⁷⁵. Δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση των κραμπών με φλεβική θρόμβωση. Η ραλοξιφαίνη δεν αυξάνει τον κίνδυνο υπερπλασίας ή καρκίνου του ενδομητρίου^{276,277}. Η θεραπεία με ραλοξιφαίνη συσχετίζεται με αυξημένη συχνότητα φλεβικής θρόμβωσης²⁷³, παρόμοιας με εκείνης των οιστρογόνων^{278,279} και της ταμοξιφαίνης²⁸⁰. Η ραλοξιφαίνη πρέπει να διακόπτεται τρεις ημέρες πριν την έναρξη μακροχρόνιας ακινητοποίησης.

4.4.2 Βαζεδοξιφαίνη

Από τον Απρίλιο του 2009 έλαβε έγκριση κυκλοφορίας από τον EMA η βαζεδοξιφαίνη (καθημερινή λήψη ενός δισκίου 20 mg) με ένδειξη: «Θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αυξημένου κινδύνου για κάταγμα, με αποδεδειγμένη αποτελε-

οματικότητα έναντι καταγμάτων των σπονδύλων, όχι όμως των μη σπονδυλικών καταγμάτων και των καταγμάτων του ισχίου»²⁸².

Η βασική μελέτη πρόληψης οστεοπορωτικών καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έδειξε μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 42% (όσο και με την ραλοξιφαίνη στην ίδια μελέτη) για νέα σπονδυλικά κατάγματα. Post hoc ανάλυση της ίδιας μελέτης απέδειξε μείωση του σχετικού κινδύνου μη σπονδυλικών καταγμάτων σε υποομάδα υψηλού κινδύνου (T-score ≤ -3.0 και/ή ≥ 1 μέτρια ή σοβαρά ή πολλαπλά μέτρια προϋπάρχοντα σπονδυλικά κατάγματα) κατά 50% σε σύγκριση με το placebo²⁸³.

Επέκταση της ως άνω μελέτης μέχρι τα 5 χρόνια απέδειξε μείωση του σχετικού κινδύνου σπονδυλικών καταγμάτων στην 5-ετία κατά 35% και των μη σπονδυλικών (στην αντίστοιχη ομάδα υψηλού κινδύνου) κατά 34%²⁸⁷. Σε αμφότερες τις μελέτες, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της οστικής πυκνότητας και μείωση του επιπέδου των οστικών βιοχημικών δεικτών σε σχέση με την ομάδα placebo. Μια μελέτη συσχετισμού αντικαταγματικής αποτελεσματικότητας και FRAX, απέδειξε ότι όλες οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλό μελλοντικό κίνδυνο κατάγματος υπολογισμένο με το FRAX (>20), είχαν σημαντική μείωση αυτού του κινδύνου λαμβάνοντας βαζεδοξιφαίνη²⁸⁵.

Η ασφάλεια της χορήγησης βαζεδοξιφαίνης ερευνήθηκε σε πολλές μελέτες. Η πυκνότητα του μαστού ελεγμένη με μαστογραφίες σε χρονική περίοδο αγωγής 2 ετών, βρέθηκε η ίδια μεταξύ των ελεγχόμενων ομάδων (βαζεδοξιφαίνη 20 mg ή 40 mg, ραλοξιφαίνη 60 mg και placebo)²⁸⁴. Με την ίδια συχνότητα με αυτήν της ραλοξιφαίνης στις μελέτες, η βαζεδοξιφαίνη παρουσίασε στατιστικά σημαντικά αυξημένο σε σχέση με το placebo αριθμό δρομβοεμβολικών επεισοδίων, εν τω βάθει φλεβοθρομβώσεων, εξάψεων και μυϊκών κραμπών κάτω άκρων, ενώ ταυτόχρονα απεδείχθη ασφαλής για τον μαστό και το ενδομήτριο^{286,287}.

Συστάσεις

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

4.4.3 Άλλοι SERMs

Από τον Φεβρουάριο του 2009 έλαβε έγκριση κυκλοφορίας από τον EMA η λασοφοξифαίνη (καθημερινή λήψη ενός δισκίου 500 μg) με ένδειξη: «Θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αυξημένου κινδύνου για κάταγμα, με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα έναντι καταγμάτων των σπονδύλων και των μη σπονδυλικών καταγμάτων, όχι όμως και των καταγμάτων του ισχίου»²⁸¹.

4.5 Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (ΟΘΥ)

Η πλέον συνήθης χρήση της ΟΘΥ είναι η αντιμετώπιση των εξάψεων και των επιδρώσεων που αποτελούν συνέπεια των μειωμένων επιπέδων οιστρογόνων και προγεστερόνης. Η ΟΘΥ είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων, ανεξάρτητα της δοσολογίας ή του τρόπου χορήγησης²⁸⁸. Η ΟΘΥ είναι αποτελεσματική στην πρόληψη της οστικής απώλειας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, καθώς επιφέρει αύξηση της οστικής πυκνότητας σε όλα τα σημεία μέτρησης^{91,289}.

Η μελέτη WHI²⁷⁸ αφορούσε 16.608 υγιείς γυναίκες, ηλικίας 50-79 ετών οι οποίες έλαβαν συνδυασμό συνεζευγμένων οιστρογόνων 0.625 mg και προγεστερόνης 2.5 mg. Ένα δευτερογενές τελικό σημείο της μελέτης ήταν η συχνότητα των καταγμάτων. Το στοιχείο αυτό επιβεβαίωσε την παλιά υπόθεση ότι η ΟΘΥ προλαμβάνει τα οστεοπορωτικά κατάγματα. Πράγματι, τα κατάγματα μειώθηκαν σημαντικά (0.66, CI:0.45-0.98) σε όλες τις περιοχές, ακόμη και στο ισχίο²⁷⁸. Ένα άλλο δετικό σημείο της WHI ήταν η μείωση της συχνότητας του ορθοκολικού καρκίνου. Ωστόσο, η μελέτη διεκόπη πρόωρα γιατί διαπιστώθηκε αυξημένος σχετικός κίνδυνος στεφανιαίας νόσου, διηθητικού καρκίνου του μαστού, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και φλεβικής θρόμβωσης.

Τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια να μειωθεί η δόση του οιστρογόνου στα σκευάσματα ΟΘΥ προς αποφυγή των ανεπιθύμητων ενεργειών. Έτσι σήμερα χρησιμοποιούνται δόσεις 17β-οιστραδιόλης 0.25-1 mg από του στόματος ή 3-37 μg διαδερμικά, σε αντίθεση με τα 2 mg και 50-100 μg αντίστοιχα που χρησιμοποιούντο προ της WHI. Η δοσολογία αυτή είναι αποτελεσματική στην θεραπεία των κλιμακτηριακών συμπτωμάτων και παράλληλα εξασφαλίζει από την μετεμμηνοπαυσιακή απώλεια οστικής μάζας. Σύμφωνα με μικρές κλινικές μελέτες, οι ανωτέρω αναφερόμενες δόσεις 17β-οιστραδιόλης

συνδέονται με αύξηση της οστικής πυκνότητας στην σπονδυλική στήλη κατά 2-5% και στο ισχίο κατά 1.5-3% αντίστοιχα^{290,291}. Σύμφωνα με μεγάλες πολυκεντρικές επιδημιολογικές μελέτες η χρήση διαδερμικών οιστρογόνων χαμηλής δόσης δεν αυξάνει τον κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου^{292,293}.

Γυναίκες με ακέραια μήτρα πρέπει να λαμβάνουν προγεστερόνη μαζί με τα οιστρογόνα για την προστασία έναντι του καρκίνου της μήτρας. Η προγεστερόνη χορηγείται κυκλικά για 12-14 ημέρες κάθε μήνα στις περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή συνεχώς στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Το τελευταίο σχήμα είναι κατάλληλο για γυναίκες που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση 1 ή περισσότερα χρόνια, δεδομένου ότι μας επιτρέπει να χρησιμοποιούμε χαμηλές δόσεις οιστρογόνων, εξασφαλίζοντας παράλληλα ατροφικό ενδομήτριο²⁹⁴.

Συμπεράσματα

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

Τιβολόνη

Η τιβολόνη είναι συνθετικό στεροειδές το οποίο δρα μέσω οιστρογονικών, προγεσταγονικών και ανδρογενικών υποδοχέων και επιφέρει αύξηση της οστικής πυκνότητας²⁹⁵. Η ταχεία οστική απώλεια μετά από αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή αναστέλλεται με τη χορήγηση τιβολόνης²⁹⁶. Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται όλο και συχνότερα η χαμηλή δόση τιβολόνης (δισκίο 1.25 mg ημερησίως). Η δραστηριότητα της χαμηλής δόσης τιβολόνης όσον αφορά τα οστά είναι επαρκώς τεκμηριωμένη από τη μελέτη LIFT. Η μελέτη αυτή σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει τη δράση της τιβολόνης στα σπονδυλικά κατάγματα ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο. Συμμετείχαν 4935 γυναίκες 60 έως 85 ετών με χαμηλή οστική πυκνότητα και μέχρι ένα σπονδυλικό κάταγμα, οι οποίες παρακολούθηθηκαν για 3 χρόνια. Στο διάστημα αυτό διαπιστώθηκε μείωση του κινδύνου σπονδυλικού κατάγματος κατά 45% και του μη σπονδυλικού κατάγματος κατά 26%. Παράλληλα διαπιστώθηκε μείωση του διηθητικού καρκίνου του μαστού κατά 68% και

του καρκίνου του παχέος εντέρου κατά 69%. Στην ίδια μελέτη όμως η τιβολόνη οδήγησε σε διπλασιασμό του κινδύνου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, λόγω του οποίου η μελέτη διεκόπη πρόωμα²⁹⁷.

Συστάσεις

- Η ΟΘΥ και η τιβολόνη αποτελούν θεραπεία πρώτης επιλογής για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με κλιμακτηριακές διαταραχές που βρίσκονται μέσα στην πρώτη δεκαετία από την τελευταία έμμηνο ρύση. Η παρουσία χαμηλής οστικής πυκνότητας αποτελεί ένα επιπρόσθετο παράγοντα που θα οδηγήσει τον κλινικό γιατρό να συνταγογραφήσει ΟΘΥ (Βαθμός Α).
- Η ΟΘΥ και η τιβολόνη αποτελούν θεραπεία δεύτερης επιλογής σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση που βρίσκονται μέσα στην πρώτη δεκαετία από την τελευταία έμμηνο ρύση. Σε μακρόχρονη χρήση ΟΘΥ, η οποία λαμβάνεται για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, πρέπει να σταθμιστεί ο λόγος κόστους/οφέλους για την συγκεκριμένη ασθενή. Πιθανά οφέλη είναι η βελτίωση της ποιότητας ζωής της ασθενούς, η πρόληψη της ουρογεννητικής ατροφίας, η μείωση του κινδύνου κατάγματος και η μείωση του κινδύνου καρκίνου του παχέος εντέρου. Πιθανοί κίνδυνοι είναι η αύξηση της συχνότητας στεφανιαίου καρδιακού επεισοδίου σε ηλικίες >60 ετών, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και καρκίνου του μαστού. Σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για αρτηριακή ή φλεβική θρόμβωση συνιστάται η χορήγηση διαδερμικών οιστρογόνων (Βαθμός Β).

4.6 Ασβέστιο, βιταμίνη D και μεταβολίτες της D

Η επίδραση του ασβεστίου και της βιταμίνης D στο μυοσκελετικό σύστημα έχει εξετασθεί εκτεταμένα τα τελευταία χρόνια. Το 2011 το ινστιτούτο ιατρικής της Αμερικής μετά από σύσταση των κυβερνήσεων των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής και του Καναδά επικαιροποίησε τις Οδηγίες που αφορούν τις ημερήσιες ανάγκες σε ασβέστιο και Βιταμίνη D του γενικού πληθυσμού²⁹⁸. Σύμφωνα με τις οδηγίες αυτές για το ασβέστιο η συνιστώμενη ημερησία πρόσληψη είναι για άνδρες και γυναίκες 19-50 ετών 1000 mg/ημερησίως, παραμένει 1000 mg/ημερησίως για τους άνδρες 51-70 ετών, αλλά αυξάνει στα 1200 για τις γυναίκες 51-70 ετών και για τους άνδρες και γυναίκες άνω των 71 ετών. Όσον αφορά τη βιταμίνη D συνιστώνται 600 μο-

νάδες/ημερησίως για όλα τα άτομα ηλικίας 1-70 ετών και αυξάνονται σε 800 για τις ηλικίες 71 ετών και άνω. Αντίθετα οι οδηγίες της Αμερικανικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας συνιστούν ως στόχο επίπεδα βιταμίνης D του ορού 30 ng/ml η υψηλότερα και 1500-2000 μονάδες ημερησίως για άνδρες και γυναίκες μετά την ηλικία των 19 ετών²⁹⁹. Παρόλη τη προφανή διαφορά μεταξύ των παραπάνω δυο συστάσεων θα πρέπει να τονισθεί ότι οι οδηγίες του Ινστιτούτου Ιατρικής της Αμερικής απευθύνονται στο γενικό πληθυσμό ενώ οι οδηγίες της Αμερικανικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας σε ομάδες ασθενών που κινδυνεύουν από έλλειψη της βιταμίνης D. Στη συζήτηση που έχει αναπτυχθεί συνεισφέρουν και οι πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας μελέτης των κλινικών και οικονομικών πλευρών της οστεοπόρωσης και οστεοαρθρίτιδας (ESCEO) οι οποίες συνιστούν ελάχιστα επίπεδα βιταμίνης D απαραίτητα για την βέλτιστη σκελετική υγεία του γενικού πληθυσμού και των ασθενών με οστεοπόρωση τα 20 ng/ml. Στα άτομα με χαμηλότερα επίπεδα συνιστούν 800-1000 μονάδες βιταμίνης D ημερησίως, ενώ για ηλικιωμένα ευπαθή άτομα που έχουν αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων και πτώσεων συνιστώνται ελάχιστα επίπεδα βιταμίνης D του ορού 30 ng/ml³⁰⁰. Οι οδηγίες αυτές είναι σε συμφωνία και με τις θέσεις του Διεθνούς Ιδρύματος για την Οστεοπόρωση IOF³⁰¹.

Το Ινστιτούτο της Ιατρικής συνιστά ως ανώτερη ανεκτή πρόσληψη για το ασβέστιο 2000 mg/ημερησίως και 4000 μονάδες/ημερησίως για τη βιταμίνη D²⁹⁸ ενώ η Αμερικανική Ενδοκρινολογική Εταιρεία έδωσε το όριο για τη βιταμίνη D στις 10.000 μονάδες /ημερησίως²⁹⁹.

Τα τελευταία χρόνια υπάρχουν μελέτες και μια μετά-ανάλυση που συσχετίζουν τη χορήγηση ασβεστίου με το έμφραγμα του μυοκαρδίου³⁰². Αν και τα δεδομένα αυτά εγείρουν ενδοιασμούς για την ασφάλεια του ασβεστίου σχετικά με το καρδιαγγειακό σύστημα έχουν περιορισμούς γιατί: α) αφορούν το ασβέστιο μόνο του (χωρίς τη βιταμίνη D) πράγμα που είναι τελείως διαφορετικό από τις συστάσεις των διαφόρων φορέων που συνιστούν συγχορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D, β) τα αναφερόμενα καρδιαγγειακά συμβάματα δεν είναι αξιολογημένα και μπορεί να υπάρχει λανθασμένη ταξινόμηση τους και γ) άλλη μελέτη (με αυστηρά κριτήρια αξιολόγησης των καρδιαγγειακών τελικών στόχων) χορήγησης 1200 mg ανδρακικού ασβεστίου για 5 έτη και ακόμα 4.5 παρακολούθησης μετά το τέλος της παρέμβασης δεν έδειξε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων³⁰³.

Η χρήση των συμπληρωμάτων ασβεστίου μπορεί να προκαλέσει ήπιες γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, δυσκοιλιότητα, επιγαστραλγία) αλλά για τις συνιστώμενες ημερήσιες δόσεις του ασβεστίου και της βιταμίνης D δεν συνιστώνται ειδικές προφυλάξεις.

Από τα υπάρχοντα δεδομένα δεν είναι δυνατόν να αναδεχθεί ο διακριτός ρόλος του ασβεστίου ή της βιταμίνης D γιατί η πλειοψηφία των μελετών αφορά συγχορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D³⁰⁴.

Ένας άλλος ιστός στόχος για τη βιταμίνη D είναι ο μυϊκός ιστός. Υπάρχουν από πολλά χρόνια δεδομένα σε μοριακό επίπεδο, σε πειραματόζωα και ανθρώπους που συνδέουν τη βιταμίνη D με το μυϊκό σύστημα³⁰⁵. Πιθανοί μηχανισμοί δράσης της βιταμίνης D στον σκελετικό μυ είναι τόσο άμεσοι μέσω του υποδοχέα της D όσο και έμμεσοι μέσω αλλαγών της ισορροπίας του ασβεστίου και φωσφόρου^{305,306}.

Αν και όλες οι μελέτες δεν είναι δετικές και έχουν ετερογένεια φαίνεται ότι η χορήγηση βιταμίνης D σε συνδυασμό με ασβέστιο σε άτομα που έχουν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D στον ορό έχει ευεργετική επίδραση στη μυϊκή αντοχή, τις δοκιμασίες φυσικής απόδοσης και μειώνει το ρυθμό των πτώσεων^{305,306}.

Όσον αφορά τους μεταβολίτες της βιταμίνης D (αλφακαλσιδόλη και καλσιτριόλη) κάποιες αλλά όχι όλες οι μελέτες έχουν δείξει παλαιότερα ότι η χορήγηση τους βελτιώνει την οστική πυκνότητα και μειώνει τα σπονδυλικά κατάγματα³⁰⁷. Δεν υπάρχουν όμως νεότερα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα τους και το στενό θεραπευτικό παράθυρο λόγω του κινδύνου υπερασβεστιαμίας και υπερασβεστιουρίας καθιστά τη χρήση τους προβληματική για την αντιμετώπιση της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης⁹¹.

Συμπεράσματα

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

Συστάσεις

- Σε γυναίκες και άνδρες άνω των 50 ετών συνιστάται ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου (1000-1200 mg) και βιταμίνης D 800 μονάδων (Βαθμός Α).
- Δεν συνιστάται η χορήγηση μόνο ασβεστίου ή μόνο βιταμίνης D (Βαθμός Α).

4.7 Αναβολικοί παράγοντες

Αποτελεσματικότητα

Τεριπαρατίδη

Η κύρια μελέτη για την τεριπαρατίδη (PTH 1-34) είναι η Fracture Prevention Trial (FPT), μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη²². Ο πρωτογενής στόχος ήταν η επίπτωση νέων οσπονδυλικών καταγμάτων και οι δευτερογενείς στόχοι ήταν η επίπτωση νέων μη οσπονδυλικών καταγμάτων και οι μεταβολές στην οστική πυκνότητα στη οσπονδυλική στήλη και στο ολικό ισχίο. Η μελέτη διήρκησε 18 μήνες. Συμμετείχαν 1637 μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες, μέσης ηλικίας 69 ετών, μέσης οστικής πυκνότητας (T-score -2.6) και με τουλάχιστον 1 προϋπάρχον οστεοπορωτικό οσπονδυλικό κάταγμα κατά την έναρξη της μελέτης. 541 γυναίκες έλαβαν 20 μg τεριπαρατίδη καθημερινά (ένεσιμα υποδορίως), 552 γυναίκες έλαβαν 40 μg και 544 γυναίκες έλαβαν εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, χορηγήθηκαν 1.000 mg ασβεστίου και 400-1000 IU βιταμίνης D. Τα αποτελέσματα της δόσης των 20 μg τεριπαρατίδης ήταν: μείωση κατά 65% του σχετικού κινδύνου για νέο οσπονδυλικό κάταγμα [95% CI (0.22-0.55)], μείωση κατά 53% του σχετικού κινδύνου για νέο μη οσπονδυλικό κάταγμα [95% CI (0.25-0.87)] E1. Επίσης παρουσιάστηκε αύξηση στην οστική πυκνότητα (συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο) κατά +9.7% στην οσπονδυλική στήλη, κατά 2.8% στον αυχένα του μηριαίου, κατά 2.6% στο ισχίο και τέλος μείωση κατά 0.1% στην κερκίδα.

Αρκετές νεότερες μελέτες υποστηρίζουν τα ευρήματα της αρχικής μελέτης πρόληψης των καταγμάτων και πρόσφατες μετά-αναλύσεις και έμμεσες συγκρίσεις με άλλα αντιοστεοπορωτικά φάρμακα επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα της τεριπαρατίδης τόσο στα οσπονδυλικά όσο και τα μη οσπονδυλικά κατάγματα³⁰⁹⁻³¹¹ E2.

Ανεπιθύμητες ενέργειες - Ασφάλεια

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν πιο συχνά στη μελέτη FPT, στις ασθενείς που έλαβαν τεριπαρατίδη ήταν ναυτία, πόνος στα άκρα, κεφαλαλγία και ζάλη. Εμφάνιση τουλάχιστον ενός συμβάματος ήπιας υπερασβεστιαϊμίας (>2,6 mmol/l ή >10,4 mg/dl) βρέθηκε στο 11% των γυναικών που έλαβαν 20 μg τεριπαρατίδης, συγκριτικά με ποσοστό 2% στο εικονικό φάρμακο, όταν το ασβέστιο ορού μετρήθηκε 4-6 ώρες μετά την ένεση και 0.2% όταν μετρήθηκε πριν την επόμενη

ένεση της τεριπαρατίδης. Τροποποίηση της δόσης της τεριπαρατίδης χρειάστηκε στο 3% των ασθενών, ενώ διακοπή του φαρμάκου χρειάστηκε μόνο σε 1 ασθενή που έλαβε τεριπαρατίδη. Ναυτία εμφανίστηκε σε ποσοστό 8% και στις δύο ομάδες, ζάλη 9% έναντι 6% και κράμπες στα πόδια 3% έναντι 1% (τεριπαρατίδη 20 μg συγκριτικά με εικονικό φάρμακο)²². Δεν απαιτείται έλεγχος της τιμής του ασβεστίου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τεριπαρατίδη.

Η προσοχή σχετικά με την ασφάλεια της τεριπαρατίδης όλα αυτά τα χρόνια έχει στραφεί στον κίνδυνο ανάπτυξης οστεοσαρκώματος στους ανθρώπους. Μέχρι σήμερα η επαγρύπνηση δεν έχει αναδείξει κάποια αιτιολογική σχέση της θεραπείας με τεριπαρατίδη και το οστεοσάρκωμα^{312,313}.

Άλλα δημοσιευμένα δεδομένα

Σε μία μετα-ανάλυση, η οποία περιλαμβάνει 4 τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες της τεριπαρατίδης, 2 συγκριτικές με εικονικό φάρμακο και 2 συγκριτικές με κάποιο αντικαταβολικό (αλενδρονάτη & Θ.Ο.Υ.), ο σχετικός κίνδυνος μέτριου ή σοβαρού πόνου στην πλάτη (ως ανεπιθύμητη ενέργεια) μειώθηκε κατά 27% [95% CI: (0.61-0.87)], ενώ ο σχετικός κίνδυνος σοβαρού πόνου στην πλάτη μειώθηκε κατά 61% [95% CI: (0.25-0.61)]³⁰⁸ E2.

Με τη βοήθεια νέων τεχνικών (ποσοτική αξονική τομογραφία, υψηλής ευκρίνειας, περιφερική αξονική τομογραφία και ανάλυση πεπερασμένων στοιχείων) έχει διαπιστωθεί ευεργετική επίδραση της τεριπαρατίδης στη δομή και παραμέτρους της αντοχής του οστού τόσο στη σπονδυλική στήλη όσο και στο ισχίο³¹⁴⁻³¹⁶ E2. Η δράση της τόσο στη μείωση των σπονδυλικών όσο και των μη σπονδυλικών καταγμάτων (συμπεριλαμβανομένων του ισχίου) επιβεβαιώθηκε πρόσφατα από μια συγκριτική με τα υπόλοιπα φάρμακα της οστεοπόρωσης συστηματική ανασκόπηση και διαδίκτυακή μετα-ανάλυση³¹⁷ E2.

Πρόσφατα αποτελέσματα από την απευθείας συγκριτική μελέτη της τεριπαρατίδης με την ριζεδρονάτη, σε ασθενείς με σπονδυλικά κατάγματα, έδειξαν ότι μετά από 18 μήνες θεραπείας εμφανίστηκαν κατά 53% λιγότερα νέα σπονδυλικά κατάγματα στην ομάδα της τεριπαρατίδης, συγκριτικά με την ομάδα της ριζεδρονάτης ($p < 0.001$)³¹⁸ E2.

Στα πειραματόζωα η τεριπαρατίδη έχει δείξει ευεργετική δράση στην πώρωση των καταγμάτων και παρότι μια μελέτη σε μετεμμηνοπauσιακές γυναίκες είχε θετικά αποτελέσματα³²² χρειάζονται περισσότερα δεδομένα από κλινικές μελέτες στο μέλλον.

Συμπεράσματα

- Η περιπαρατίδη μειώνει τα σπονδυλικά και τα μη σπονδυλικά κατάγματα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση.
- Η χορήγηση της περιπαρατίδης σχετίζεται με μείωση του πόνου στη πλάτη.

Συστάσεις

- Η περιπαρατίδη αποτελεί φάρμακο πρώτης επιλογής για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση (T-score ≤ -2.5 SD), και αυξημένο κίνδυνο για κάταγμα (Βαθμός Α).
- Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι 24 μήνες.

4.8 Ρανελικό στρόντιο

Το ρανελικό στρόντιο (strontium ranelate) αποτελεί μια νέα, από του στόματος αγωγή, για την αντιμετώπιση της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Αποτελείται από δυο άτομα στροντίου και ένα μόριο οργανικού οξέος, το ρανελεικό οξύ. Μελέτες σε πειραματόζωα και κυτταροκαλλιέργειες τεκμηριώνουν ότι το ρανελικό στρόντιο εμφανίζει διττή δράση, μειώνοντας την οστική απορρόφηση και αυξάνοντας την οστική παραγωγή³²⁰. Η αποτελεσματικότητά του στην αντιμετώπιση της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης τεκμηριώνεται από δυο μεγάλες πολυκεντρικές προοπτικές τυχαιοποιημένες διπλές τυφλές μελέτες. Ειδικότερα στη μελέτη SOTI³²¹ (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention study) η οποία αφορούσε σε 1649 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με εγκατεστημένη οστεοπόρωση [χαμηλή οστική πυκνότητα (LS BMDHologic $\leq 0,840$ gr/cm²) και τουλάχιστον ένα σπονδυλικό κάταγμα], η χορήγηση ρανελικού στροντίου 2 gr ημερησίως οδήγησε σε μείωση του σχετικού κινδύνου νέων σπονδυλικών καταγμάτων στο πρώτο και τρίτο έτος κατά 49% και 41% αντίστοιχα. Αναφορικά με την οστική πυκνότητα διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση στην τριετία κατά 6,8% στην ΟΜΣΣ (διορθωμένη για την περιεκτικότητα στροντίου) και 8,3% στον αυχένα του μηριαίου. Στη μελέτη TROPPOS³²² (Treatment of Peripheral Osteoporosis study), σε 5091 ηλικιωμένες γυναίκες (≥ 74 ετών ή 70-73 ετών με ένα τουλάχιστον παράγοντα κινδύνου κατάγματος) με οστεοπόρωση (T-score FN < -2.5), η χορήγηση 2 gr ρανελικού στροντίου ημερησίως για 3 έτη συνοδεύτηκε από μείωση κατά 16% του σχετικού κινδύνου των μη σπονδυλικών καταγμάτων, κατά 19% των μείζονων μη σπονδυλικών καταγμάτων

(ισχίου, καρπού, πυέλου-ιερού, πλευρών-στέρνου, κλείδας, βραχιονίου) και κατά 36% του κινδύνου καταγμάτων ισχίου σε γυναίκες υψηλού κινδύνου [T-scoreFN \leq -3 (\leq -2.4 κατά NHANES) και ηλικία \geq 74 έτη]. Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε μείωση κατά 45% του κινδύνου σπονδυλικών καταγμάτων σε γυναίκες χωρίς προηγούμενο σπονδυλικό κάταγμα. Σε επέκταση των μελετών SOTI³²³ και TROPOS³²⁴ για 4 και 5 έτη αντίστοιχα διαπιστώθηκε μείωση των σπονδυλικών καταγμάτων κατά 33%, κατά 15% των μη σπονδυλικών καταγμάτων, κατά 18% των μείζονων μη σπονδυλικών καταγμάτων και 43% των καταγμάτων ισχίου στην ομάδα υψηλού κινδύνου. Περαιτέρω επέκταση των μελετών SOTI και TROPOS για 10 έτη, με μικρότερο αριθμό ασθενών και χωρίς ομάδα εικονικού φαρμάκου, διαπίστωσε επίπτωση σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων αντίστοιχη με αυτή των ετών 0 έως 5 έτη και μείωση του σχετικού κινδύνου σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων συγκριτικά με εικονικής ομάδας ελέγχου βάση του μοντέλου FRAX κατά 35% και 38% αντίστοιχα³²⁹. Περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων από τις μελέτες SOTI και TROPOS τεκμηριώνει μείωση του σχετικού κινδύνου σπονδυλικών καταγμάτων κατά 35% σε πρώιμα μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (50-65 ετών) με οστεοπόρωση και σπονδυλικό κάταγμα³²⁵, ενώ σε γυναίκες με οστεοπενία στην ΟΜΣΣ με ή χωρίς σπονδυλικό κάταγμα μείωση του σχετικού κινδύνου σπονδυλικού κατάγματος κατά 38% και 59%, αντίστοιχα³²⁶. Επίσης σε ηλικιωμένες γυναίκες άνω των 80 ετών με οστεοπόρωση διαπιστώθηκε μείωση του σχετικού κινδύνου σπονδυλικού κατάγματος κατά 32% και των μη σπονδυλικών καταγμάτων κατά 31%³²⁷. Τέλος ανάλυση των δεδομένων των μελετών SOTI και TROPOS έδειξε ότι η αύξηση στην Ζετία της οστικής πυκνότητας στον αυχένα του μηριαίου και στο συνολικό ισχίο ερμήνευσε το 76% και 74% της αντικαταγματικής δράσης του ρανελικού στροντίου αναφορικά με τη μείωση του κινδύνου νέων σπονδυλικών καταγμάτων³³⁰.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του ρανελικού στροντίου αφορούν στο γαστρεντερικό σύστημα (δυσπεπτικά ενοχλήματα, ναυτία, διάρροια) τα οποία συνήθως υποχωρούν παρά τη συνέχιση της αγωγής. Στη μελέτη TROPOS σε μικρό ποσοστό ασθενών (3.4% έναντι 1.8% στην ομάδα placebo) παρατηρήθηκε μικρή αύξηση των επιπέδων CK ορού, η οποία υποχώρησε παρά τη συνέχιση της αγωγής. Ανάλυση δεδομένων από δυο (SOTI, TROPOS) φάσης III μελέτες παρατήρησε αύξηση κατά 42% του σχετικού κινδύνου επίπτωσης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (RR 1.42, CI 1.02-1.98), συνεπεία του οποίου η χρήση ρα-

νελικού στρόντιου αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό θρομβοφλεβίτιδος ή και παρατεταμένης ακινητοποίησης³³¹. Παράλληλα πρόσφατα στοιχεία της επιτροπής φαρμακοεπαγρύπνησης – αξιολόγησης κινδύνου (PRAC) λαμβάνοντας υπόψη δεδομένα από κλινικές μελέτες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση διαπίστωσε αύξηση του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου (RR 1.6, CI:1.07-2.38), όχι όμως και του κινδύνου θανάτου από καρδιαγγειακά συμβάματα. Αντίστοιχη ανισορροπία παρατηρήθηκε και σε μελέτες χορήγησης ρανελικού στρόντιου σε άνδρες με οστεοπόρωση και ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα. Τέλος περιγράφετε συσχέτιση μεταξύ της λήψης ρανελικού στρόντιου και συνδρόμου DRESS (Drug Rush Eosinophilia Systemic Symptoms) (<20 περιστατικά για 570,000 patient-years έκθεσης)³²⁸. Το σύνδρομο εμφανίζεται κατά κανόνα τους πρώτους 2 μήνες λήψης του ρανελικού στρόντιου. Παρότι δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση με το ρανελικό στρόντιο, λόγω της θνητότητας που συνοδεύει το σύνδρομο DRESS, σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων ενδεικτικών του συνδρόμου, απαιτείται άμεση διακοπή όλων των φαρμάκων που συνδέονται με το σύνδρομο DRESS), παρακολούθηση και εφαρμογή κατάλληλης υποστηρικτικής αγωγής.

Συμπεράσματα

- Το ρανελικό στρόντιο μειώνει τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση (εγκατεστημένη και μη).
- Το ρανελικό στρόντιο μειώνει τον κίνδυνο μη σπονδυλικών καταγμάτων σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση.
- Το ρανελικό στρόντιο μειώνει τον κίνδυνο καταγμάτων ισχίου σε υψηλού καταγματικού κινδύνου μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση.
- Η χορήγηση ρανελικού στρόντιου για 10 έτη για την αντιμετώπιση της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης φαίνεται να διατηρεί την αντικαταγματική δράση.
- Το ρανελικό στρόντιο πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της σοβαρής μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης υψηλού καταγματικού κινδύνου
- Το ρανελικό στρόντιο αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό ισχαιμικής καρδιοπάθειας, περιφερικής αρτηριακής και φλεβικής νόσου, αγγειακής εγκεφαλικής νόσου, με παρατεταμένη ακινητοποίηση και σε ασθενείς με μη ρυθμιζόμενη αρτηριακή υπέρταση.

Συστάσεις

- Το ρανελικό στρόντιο αποτελεί θεραπεία πρώτης επιλογής σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σοβαρή οστεοπόρωση, υψηλού καταγματικού κινδύνου, με ή χωρίς προηγούμενο σπονδυλικό κάταγμα για την πρόληψη των σπονδυλικών καταγμάτων, των μη σπονδυλικών καταγμάτων και των καταγμάτων ισχίου (Βαθμός Α).

4.9 Δενοσουμάμμη (Denosumab)

Η δενοσουμάμμη (Denosumab), είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα, που στοχεύει και αναστέλλει τον παράγοντα RANKL (Receptor Activator Nuclear factor κβ Ligand). Η σύνδεση του παράγοντα RANKL, ο οποίος εκφράζεται από τους οστεοβλάστες, με τον υποδοχέα RANK, ο οποίος βρίσκεται στην επιφάνεια των προοστεοκλαστών και των οστεοκλαστών, προάγει τη διαφοροποίηση των πρόδρομων οστεοκλαστών, αυξάνει τη δραστηριότητα των ώριμων οστεοκλαστών και αναστέλλει την απόπτωσή τους. Ως αποτέλεσμα της δράσης της δενοσουμάμμης σταματά η λειτουργικότητα, η παραγωγή και η επιβίωση των οστεοκλαστών. Η δενοσουμάμμη αναστέλλει επομένως την οστεοκλαστική δραστηριότητα σε όλα τα στάδια³³². Σε αντίθεση με τα διφωσφονικά, δεν αποθηκεύεται στο οστό. Μεταβολίζεται στο ΔΕΣ και δεν αποβάλλεται από τους νεφρούς.

Σύμφωνα με την κύρια κλινική μελέτη της δενοσουμάμμης (τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή), σε 7868 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ηλικίας 60-91 ετών, που έπασχαν από οστεοπόρωση, (T-score: -2.5 - 4.0) αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της χορήγησης του φαρμάκου (μια υποδόρια ένεση 60 mg δενοσουμάμμης ανά εξάμηνο συγκριτικά με εικονικό φάρμακο) μετά από 36 μήνες θεραπείας, στην μείωση των σπονδυλικών καταγμάτων, καθώς επίσης των μη σπονδυλικών καταγμάτων και των καταγμάτων του ισχίου. Τα άτομα που έλαβαν την ενεργό ουσία είχαν κατά 68% λιγότερα σπονδυλικά κατάγματα, ενώ τα κατάγματα του ισχίου μειώθηκαν κατά 40% και τα μη σπονδυλικά παρουσίασαν μείωση κατά 20%. Μετά από 36 μήνες, η αύξηση της οστικής πυκνότητας στην σπονδυλική στήλη ήταν 9.2% ενώ στο ολικό ισχίο ήταν 6%. Στο αίμα, η μείωση του CTX ήταν 86% στον πρώτο μήνα και 72% στους 36 μήνες συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές από το εικονικό φάρμακο ως προς τις παρενέργειες. Εκζέμα παρουσιάστηκε στο 3% συγκριτικά με 1.7%

στο εικονικό φάρμακο και σοβαρή κυτταρίτιδα σε ποσοστό 0.3% στη δανοσοσιμάμπη συγκριτικά με 0.1 στο εικονικό φάρμακο, που όμως δεν επιβεβαιώθηκαν στη συνολική επίπτωση. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν συμπτωμάτιο με ασβέστιο 1000 mg/d και βιταμίνη D 800 IU/d³³³. Σε υποανάλυση με 3.333 άτομα υψηλού κινδύνου (ηλικία >70 ετών, T-score <-3.0, σπονδυλικό κάταγμα κατά την είσοδο στη μελέτη) η μείωση των σπονδυλικών καταγμάτων ήταν 65%, των καταγμάτων ισχίου ήταν 48% και των μη-σπονδυλικών ήταν 12%.

Σε επέκταση της μελέτης στα 5 χρόνια χορήγησης του φαρμάκου σε σύνολο 4.550 ασθενών (2343 μακράς θεραπείας και 2207 μετά από το εικονικό φάρμακο) βρέθηκε αύξηση της οστικής πυκνότητας στην ΣΣ κατά 13.7% στα άτομα μακράς θεραπείας και κατά 7.7% στα άτομα μετά από το εικονικό φάρμακο (cross over). Αντίστοιχα η αύξηση της οστικής πυκνότητας στο ισχίο ήταν 7.0% στα άτομα μακράς θεραπείας και 4.0% στα άτομα μετά από εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση των καταγμάτων παρέμεινε χαμηλή και συγκεκριμένα το 2.8% των γυναικών σε μακρά θεραπεία παρουσίασαν περισσότερα από ένα σπονδυλικά κατάγματα στα δυο χρόνια της επέκτασης και 1,4% και 1.1% των γυναικών σε μακρά θεραπεία παρουσίασαν νέο μη σπονδυλικό κάταγμα στο 4^ο και 5^ο χρόνο θεραπείας αντίστοιχα. Η συχνότητα εμφάνισης νέων σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων στα άτομα μετά από εικονικό φάρμακο, στη μελέτη επέκτασης ήταν παρόμοια με της αρχικής μελέτης³³⁴. Οι παρενέργειες στα άτομα μακράς θεραπείας (5 ετών χορήγησης φαρμάκου) ήταν παρόμοιες με αυτές του εικονικού φαρμάκου στην αρχική μελέτη και δεν παρουσίασαν τάσεις αύξησης. Δεν παρατηρήθηκαν άτυπα κατάγματα μηριαίου σε καμιά ομάδα. Εμφανίστηκαν δύο περιστατικά οστεονέκρωσης της γνάθου που θεραπεύθηκαν εντελώς. Ωστόσο η συχνότητα είναι πολύ χαμηλή³³⁴.

Σε 2ετή μελέτη αξιολογήθηκε η συμμόρφωση απέναντι στην αλενδρονάτη. Συγκεκριμένα, 250 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση (T-score -4.0 ως -2.0) χωρίς προηγούμενη λήψη διφωσφονικών, έλαβαν 124 αλενδρονάτη και στη συνέχεια δανοσοσιμάμπη ή 126 δανοσοσιμάμπη και στη συνέχεια αλενδρονάτη για συνολικό διάστημα 2 ετών. Η απώλεια συμμόρφωσης προς την δανοσοσιμάμπη ήταν συγκριτικά μικρότερη από της αλενδρονάτης (τον 1^ο χρόνο 11.9% έναντι 23,4% και τον 2^ο χρόνο 7.5% έναντι 36.5%). Η οστική πυκνότητα βελτιώθηκε περαιτέρω στους ασθενείς που έλαβαν δανοσοσιμάμπη μετά την αλενδρονάτη (1.18% επιπλέον στη ΣΣ και 0.85%

επιπλέον στο ολικό ισχίο). Και παρέμεινε σταθερή σε αυτούς που έλαβαν αλενδρονάτη μετά από δενοσουμάμπη³³⁵.

Δύο τυχαιοποιημένες μελέτες μελέτησαν τη δράση της δενοσουμάμπης σε οστεοπόρωση σχετιζόμενη με τη θεραπεία του καρκίνου. Γυναίκες που ελάμβαναν αναστολείς αρωματάσης για μη-μεταστατικό καρκίνο του μαστού, πήραν 60 mg δενοσουμάμπης κάθε 6 μήνες για 12 μήνες. Η αύξηση της οστικής πυκνότητας ήταν 5.5% στην ΣΣ συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο αυτή η μελέτη δεν σχεδιάστηκε για να μελετήσει τα κατάγματα³³⁶. Στη μελέτη HALT, άνδρες υπό ανδρογονικό αποκλεισμό για καρκίνο του προστάτη πήραν δενοσουμάμπη (60 mg, ανά 6 μήνες για 24 μήνες). Παρατηρήθηκε αύξηση της BMD στη σπονδυλική στήλη κατά 6.7%, στο ολικό ισχίο κατά 4.8% και στο κάτω 1/3 της κερκίδας κατά 5.5% έναντι του εικονικού φαρμάκου. Κυρίως η δενοσουμάμπη μείωσε την επίπτωση των νέων σπονδυλικών καταγμάτων κατά 62% συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Οι παρενέργειες ήταν συγκρίσιμες με το εικονικό φάρμακο³³⁷. Σε μελέτη συγκριτική με ζολενδρονικό οξύ, σε ανδρικό σε απόσυρση ανδρογόνων καρκίνο του προστάτη, χωρίς προηγούμενη λήψη διφωσφονικών, συγκεντρώθηκαν 1.094 ασθενείς που πήραν δενοσουμάμπη 120 mg και ενδοφλέβιο εικονικό φάρμακο έναντι 4 mg ζολενδρονικού οξέος και υποδόριο εικονικό φάρμακο κάθε 4 εβδομάδες για 12 μήνες σε δενοσουμάμπη και 11.2 μήνες σε ζολενδρονικό. Ο μέσος χρόνος εμφάνισης σκελετικού συμβάματος ήταν 20.7 μήνες για τη δενοσουμάμπη και 17.1 μήνες για το ζολενδρονικό. Δηλαδή η δενοσουμάμπη καθυστέρησε την εμφάνιση σκελετικού συμβάματος κατά 18% έναντι του ζολενδρονικού. Η συνολική επιβίωση ήταν παρόμοια και για τα δυο φάρμακα. Πιο συχνά εμφανίστηκε υπασβεστιαϊμία στην ομάδα της δενοσουμάμπης (13% vs 5%) και οστεονέκρωση γνάθου εμφανίστηκε σπάνια, πιο συχνά στην ομάδα του ζολενδρονικού (2% vs 1%) μετά από εξαγωγή δοντιού³³⁸.

Συμπεράσματα

- Γενικώς η δενοσουμάμπη είναι καλά ανεκτή.
- Δεν έχει γαστρεντερικές παρενέργειες, είναι αποτελεσματική και σε νεφρική έκπτωση αφού δεν απεκκρίνεται από τους νεφρούς.
- Μειώνει τον κίνδυνο σπονδυλικών, καταγμάτων ισχίου και μη σπονδυλικών καταγμάτων.

- Αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπασβεστιαϊμία άγνωστης αιτίας.
- Χρειάζεται βελτίωση της πρόσληψης ασβεστίου σε ασθενείς με πτωχή διατροφή. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαροση κρεατινίνης <30 ml/min) υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα υπασβεστιαϊμίας.
- Σπάνια, μπορεί να αναπτυχθούν σοβαρές αντιδράσεις από το δέρμα (κυτταρίτιδα)
- Συνιστάται καλή στοματική υγιεινή και αποφυγή μειζόνων οδοντικών επεμβάσεων εφόσον συνυπάρχουν και άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες (κακοήθειες, χημειοθεραπεία, κορτικοειδή, ακτινοβολία περιοχής κ.λπ.).
- Συνιστάται η προσεκτική έρευνα τυχόν πόνου στην περιοχή του μηριαίου ή του ισχίου για αποφυγή πιθανού κατάγματος μηριαίου.
- Δεν συνιστάται σε κύηση και γαλουχία παρά το ότι δεν υπάρχουν δεδομένα.
- Παρά το ότι δεν υπάρχει αύξηση των λοιμώξεων και των κακοηθειών κατά τη διάρκεια θεραπείας με δενοσουμάμπη, ωστόσο συνιστάται αποφυγή παράλληλης χορήγησης με βιολογικούς παράγοντες ανοσοκαταστολής στα ρευματικά νοσήματα καθ' ότι δεν υπάρχουν δεδομένα ασφαλείας.
- Χορηγείται με υποδόρια ένεση 60 mg κάθε έξι μήνες.

Συστάσεις

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

4.10 Αντιμετώπιση του πόνου και αποκατάσταση του ασθενούς μετά από οστεοπορωτικό κάταγμα

Υπάρχουν λίγα στοιχεία σχετικά με την αντιμετώπιση του πόνου μετά από ένα σπονδυλικό οστεοπορωτικό κάταγμα. Ο οξύς πόνος αντιμετωπίζεται με συστηματική χορήγηση συμβατικών αναλγητικών, καθώς επίσης και οπιούχων, εφόσον χρειαστεί. Υπάρχουν τέσσερις RCT μελέτες³³⁹⁻³⁴² (E1) σύμφωνα με τις οποίες η υποδόρια και ενδορρινική χορήγηση καλσιτονίνης μειώνει τον οξύ πόνο τον οφειόμενο

σε σπονδυλικά κατάγματα. Η αποτελεσματική αναλγησία κατά την οξεία φάση επιτρέπει τη γρήγορη κινητοποίηση του ασθενούς. Μετά-νάλυση των κλινικών εργασιών για την αναλγητική δράση της καλσιτονίνης επιβεβαίωσε την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων³⁴³. Δεν υπάρχουν ουσιαστικά δεδομένα αναφορικά με τη δράση της καλσιτονίνης στην ανακούφιση του πόνου λόγω μη σπονδυλικών καταγμάτων ή χρόνιων σπονδυλικών καταγμάτων. Η τεριπαρατίδη χορηγούμενη καθημερινά υποδόρια φαίνεται ότι ασκεί επίσης αναλγητική δράση στον οξύ πόνο που οφείλεται σε πρόσφατα σπονδυλικά κατάγματα^{344,345}.

Ο χρόνιος πόνος αντιμετωπίζεται με αναλγητικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και φυσιοθεραπεία³⁴⁶. Η παραδορμόνη έχει χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά σε μία RCT, διάρκειας 18 μηνών, με ευεργετικά αποτελέσματα έναντι της ραχιαλγίας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες^{23,344,345}. Ο μηχανισμός της αναλγητικής δράσης της τεριπαρατίδης σε οστεοπορωτικούς ασθενείς δεν είναι γνωστός.

Φαρμακευτικά μέσα, όπως βελονισμός ή TENS έχουν δείξει αποτελεσματικά. Οι ασκήσεις ενίσχυσης των ραχιαίων είναι επίσης αποτελεσματικές. Η ψυχολογική θεραπεία του οστεοπορωτικού ασθενούς με πόνο έχει μεγάλη σημασία, καθώς η κατάθλιψη και η αϋπνία χαρακτηρίζουν τους ασθενείς αυτούς. Κλινική ψυχολογική παρέμβαση σε συνδυασμό με αντικαταθλιπτικά είναι ευεργετική για τον ασθενή. Επεμβάσεις όπως η σπονδυλοπλαστική και η κυφοπλαστική φαίνεται ότι επιφέρουν σημαντική μείωση του πόνου του οφειλόμενου σε οξύ σπονδυλικό κάταγμα^{347,348}. Ωστόσο, ο ρόλος τους χρειάζεται να καθοριστεί μέσω RCT μελετών.

Η επαναφορά του ασθενούς στην ανεξάρτητη ζωή αποτελεί τον πρωταρχικό στόχο μετά από ένα κάταγμα. Η αποκατάσταση μετά από κάταγμα του ισχίου έχει μελετηθεί περισσότερο. Η συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων και μη τυχαιοποιημένων μελετών^{349,350} οδηγεί στο συμπέρασμα ότι ο συνδυασμός γηριατρικών προγραμμάτων κατάγματος ισχίου και μη καθυστέρησης εξόδου από το νοσοκομείο επιλεγμένων ασθενών αυξάνει σημαντικά το ποσοστό επιστροφής στο σπίτι και μειώνει τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και το κόστος³⁵¹ (E1). Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες αναφορικά με συστάσεις για τα σπονδυλικά κατάγματα. Στρατηγικές οι οποίες ενθαρρύνουν την ανεξαρτησία και τον περιορισμό της ανικανότητας, μαζί με παρεμβάσεις προς την κατεύθυνση της δευτερογενούς πρόληψης των καταγμάτων, οφείλουν να εφαρμοστούν στην κλινική πράξη.

5. ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

5.1 Άσκηση στην οστεοπόρωση

5.1.1 Άσκηση και οστική πυκνότητα

Η σημασία της αεροβικής άσκησης στην οστική πυκνότητα από μελέτη ανασκόπησης βρέθηκε αποτελεσματική στη μείωση της οστικής απώλειας στη σπονδυλική στήλη και στον καρπό αλλά όχι στο ισχίο³⁵²⁻³⁵⁴ (E1). Σε μεταανάλυση αναφορικά με τη βάδιση το συμπέρασμα ήταν πως η απλή βάδιση δεν έχει σημαντική επίδραση στη διατήρηση της οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά υπάρχει σημαντική θετική επίδραση στον αυχένα του ισχίου και καταλήγει πως άλλοι τύποι άσκησης που παρέχουν μεγαλύτερες «στοχευμένες» φορτίσεις απαιτούνται για την διατήρηση της οστικής πυκνότητας σε αυτό τον πληθυσμό³⁵⁵ (E1). Σε ανασκόπηση με 35 RCT's ανεδείχθη πως σε προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι εντατικές ασκήσεις πιθανόν είχαν θετική επίδραση στον αυχένα του ισχίου και στην οσφυϊκή οστική πυκνότητα, όπου επιδρούσαν και οι λιγότερο εντατικές³⁵⁶ (E1). Σε μετα-ανάλυση ευρέδη πως η συστηματική άσκηση αντίστασης υψηλής έντασης απαιτείται για τη διατήρηση της οσφυϊκής οστικής πυκνότητας στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ενώ οι δραστηριότητες φόρτισης στο αθλησιολόγιο είναι απαραίτητες, ώστε να βοηθηθεί η οστική πυκνότητα του ισχίου πέρα από άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις³⁵⁷ (E1). Σε περίοδο 3 ετών στη μελέτη EFOPS (Erlangen Fitness Osteoporosis Study), που περιλάμβανε πρωτόκολλο άσκησης με συνδυασμένη προπόνηση ενδυνάμωσης, άλματα και ασκήσεις αντίστασης υψηλής έντασης σε αραιά σχετικά διαστήματα σε πρώιμες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες διατηρήθηκε η οστική πυκνότητα στη σπονδυλική στήλη, στο ισχίο και στη πτέρνα αλλά όχι στο αντιβράχιο³⁵⁸ (E3). Σε καλά σχεδιασμένη μελέτη όπου συγκρίθηκαν ασκήσεις μυϊκής ενδυνάμωσης με μεγάλα βάρη με ασκήσεις αντίστασης με επαναλήψεις κατέληξε στο συμπέρασμα πως η άρση μέγιστου βάρους ήταν πιο σημαντική από τον αριθμό των επαναλήψεων στο μετεμμηνοπαυσιακό οστό³⁵⁹ (E2). Σε μεταανάλυση που αφορούσε 230 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες από 6 προοπτικές τυχαιοποιημένες και μη μελέτες ευρέδη πως η αεροβική άσκηση για 8 έως 24 μήνες αύξησε την οστική πυκνότητα στο ισχίο 2.4% σε σχέση με τους μάρτυρες³⁶⁰ (E1). Μια παρόμοια ανάλυση σε άνδρες ανέδειξε παρεμφερή αποτε-

λέσματα³⁶¹. Αναφορικά με την οστική ποιότητα σε ανασκόπηση μελετών που χρησιμοποιήθηκε η περιφερική ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (pQCT) υποδηλώνεται πως η άσκηση δύναται να βελτιώσει την οστική μάζα και γεωμετρία σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, προσαρμογές που μπορεί θεωρητικά να βελτιώνουν την οστική αντοχή. Συγκεκριμένα, η επίδραση της προπόνησης είναι μέτρια, περιοχικά εξειδικευμένη και κυρίως επιδρά στο φλοιώδες παρά στο σπογγώδες οστό³⁶² (E2).

5.1.2 Άσκηση και κατάγματα

Μια σειρά από επιδημιολογικές μελέτες θεωρούν ότι παρατηρείται συσχέτιση ακόμη και σε επίπεδο κατάγματος σε σχέση με τη σωματική δραστηριότητα. Έτσι, στην προοπτική μελέτη SOF (Study of Osteoporotic Fractures), όπου συμμετείχαν γυναίκες άνω των 65 ετών, όσες δεν ήταν σε θέση να εγερθούν από καρέκλα χωρίς να χρησιμοποιήσουν τα χέρια τους, είχαν υψηλότερο κίνδυνο για κατάγματα του εγγύς μηριαίου από ό, τι οι γυναίκες που πραγματοποιούσαν έγερση χωρίς τη βοήθεια των χεριών. Αυτός ο πρόσθετος κίνδυνος κατάγματος ήταν ανεξάρτητος από άλλους παράγοντες κινδύνου κατάγματος. Στην ίδια μελέτη γυναίκες με λιγότερο από 4 ώρες την ημέρα σωματικής δραστηριότητας παρουσίαζαν αυξημένο κίνδυνο για κατάγματα του εγγύς μηριαίου³⁶³ (E2). Η βάρδια ως άσκηση σχετίστηκε με κατά 30% στατιστικά σημαντική μείωση των καταγμάτων ισχίου μετά από 4.1 και 40% μετά από 7.6 έτη παρακολούθησης λευκών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών^{363,364} (E2). Επιπλέον δεν ευρέθη σχέση μεταξύ των δραστηριοτήτων του ελεύθερου χρόνου και των εντατικών δραστηριοτήτων με τον κίνδυνο σπονδυλικού κατάγματος, αλλά η μέτρια προς εντατική δραστηριότητα αναψυχής (>2 ώρες/ημέρα) ήταν προστατευτικός παράγοντας για κατάγματα της σπονδυλικής με σχετικό κίνδυνο 0,67 δηλαδή μείωση του κινδύνου σπονδυλικού κατάγματος κατά 33% σε σχέση με τα άτομα χωρίς δραστηριότητα^{365,366} (E1). Επίσης στην μελέτη SOF ήταν η έλλειψη ικανότητας των συμμετεχόντων για κάλυψη συγκεκριμένης (κοντινής) απόστασης και για την εκτέλεση καθημερινών δραστηριοτήτων ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για κατάγματα της σπονδυλικής στήλης με σχετικό κίνδυνο 1,6³⁶². Κατά τη μελέτη SOF βρέθηκε ακόμη μια σχεδόν στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου του κατάγματος καρπού σε σχέση με τη μέτρια έως έντονη φυσική δραστηριότητα^{364,366} (E2).

Η μελέτη NHS (Nurses' Health Study) έδειξε πως γυναίκες με του-

λάχιστον 24 METs³⁶⁷ - ώρες εβδομαδιαία δραστηριότητα είχαν 55% μικρότερο κίνδυνο κατάγματος του εγγύς μηριαίου σε σχέση με γυναίκες με λιγότερη από 3 METs - ώρες/εβδομάδα δραστηριότητα (3 ώρες μεταβολικού ισοδύναμου αντιστοιχούν σε περίπου μία ώρα ανά εβδομάδα φυσιολογικό περπάτημα)³⁶⁸ (E2).

Στη μελέτη EPIDOS (Epidemiology Osteoporosis) όπου η δύναμη της λαβής και η ικανότητα συντονισμού αποδείχθηκαν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για κατάγματα του εγγύς μηριαίου στις γυναίκες που συμμετείχαν, ο σχετικός κίνδυνος για κατάγματα του εγγύς μηριαίου σε υψηλές μετρήσεις πυκνότητας οστών ήταν υψηλότερος σε σχέση με χαμηλές τιμές πυκνότητας των οστών, υπενθυμίζοντας τη διαφορετική παθογένεια μεταξύ αυτών των παραγόντων κινδύνου και της οστικής πυκνότητας όσον αφορά τον κίνδυνο κατάγματος³⁶⁹ (E1).

Σε πολυπαραγοντικές παρεμβάσεις, που συμπεριλάμβαναν τη φυσική δραστηριότητα βρέθηκε στη μεταανάλυση δύο μελετών σε ηλικιωμένες γυναίκες και άνδρες μια οριακή στατιστικά μείωση του κινδύνου κατάγματος του εγγύς μηριαίου³⁷⁰ (E1).

Στη μελέτη NHANES I (National Health and Nutrition Examination Survey I) οι γυναίκες που ανέφεραν μέτρια έως εντατική φυσική δραστηριότητα είχαν 47% μικρότερο κίνδυνο κατάγματος ισχίου σε σύγκριση με αυτές που δεν ανέφεραν φυσική δραστηριότητα³⁷¹ (E2).

Η μέτρια άσκηση συνδέεται με μια 30% μείωση του κινδύνου κατάγματος του ισχίου σε σύγκριση με τις μη δραστήριες γυναίκες στη Leisure World Study, που περιλάμβανε γυναίκες μέσης ηλικίας και ηλικιωμένες, ενώ στους 5049 ηλικιωμένους άνδρες της μελέτης τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια των γυναικών³⁷² (E2).

Στη μελέτη Tromso βρέθηκε παρόμοια προστατευτική επίδραση των δραστηριοτήτων του ελεύθερου χρόνου και της δραστηριότητας κατά την εργασία σε καταγματικά σημεία φόρτισης (ισχίο και αστράγαλος) μεταξύ των ανδρών αλλά όχι μεταξύ των γυναικών (E2). Τα δεδομένα από τη μελέτη Tromso έδειξαν πως μεταξύ των γυναικών, αλλά όχι και των ανδρών, τα υψηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας ήταν συνδεδεμένα με μια στατιστικά σημαντική αύξηση κατά 50% του κινδύνου καταγμάτων σε σημεία μη-φόρτισης που συμπεριλάμβαναν τον καρπό, το εγγύς βραχιόνιο, το χέρι και τα δάκτυλα³⁷³ (E2).

Μια ανασκόπηση μελετών, που λόγω έλλειψης RCT's, βασίστηκε σε προοπτικές μελέτες, έδειξε πως η μέτρια προς εντατική φυσική

δραστηριότητα σχετίζεται με μείωση του κινδύνου κατάγματος κατά 45% και 38% αντίστοιχα, μεταξύ ανδρών και γυναικών³⁷⁴ (E2).

Σε μια κινεζική μελέτη ασθενών-μαρτύρων, μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με λιγότερο από μία ώρα σωματικής άσκησης, είχαν 1,8-φορές υψηλότερο κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων από τις γυναίκες που ήταν πιο δραστήριες³⁷⁵ (E4).

Στη μελέτη EPOS (European Prospective Osteoporosis Study), δεν υπήρχε σχέση μεταξύ της σωματικής δραστηριότητας και περιστατικών σπονδυλικών καταγμάτων³⁷⁶ (E1) αλλά στις γυναίκες της μελέτης (σε αντίθεση με τους άνδρες) υπήρξε συσχέτιση μεταξύ της δύναμης της λαβής χειρός και των καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης³⁷⁷ (E1).

Η μελέτη EVOS (European Vertebral Osteoporosis Study) που συμπεριέλαβε γυναίκες ηλικίας 50-79 ετών, έδειξε πως η βάδιση ή το ποδήλατο με διάρκεια άνω των 30 λεπτών ημερησίως είχε ως αποτέλεσμα 20% μείωση του κινδύνου για σπονδυλική παραμόρφωση σε σύγκριση με τις μη δραστήριες γυναίκες αλλά δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικά ευρήματα μεταξύ των ανδρών³⁷⁸ (E2).

Μεταξύ ανδρών που συμμετείχαν στην μελέτη Dubbo ευρέδη πως για κάθε σταθερή απόκλιση που αφορούσε σε αυξημένη φυσική δραστηριότητα ελεύθερου χρόνου υπήρχε μια μη στατιστικά σημαντική μείωση όλων των ειδών οστεοπορωτικών καταγμάτων κατά 14%, το οποίο υποδηλώνει πως η φυσική δραστηριότητα έχει διαφορετικό αντίκτυπο σε διαφορετικούς τύπους καταγμάτων³⁷⁹ (E2).

Σε μελέτη της Sinaki και συν. σε 50 γυναίκες βρέθηκε πως 8 έτη μετά από διαιτητικό πρόγραμμα εξάσκησης των παρασπονδυλικών μυών ο κίνδυνος σπονδυλικού κατάγματος ήταν 2.7 φορές μεγαλύτερος στην ομάδα μαρτύρων σε σχέση με την ομάδα παρέμβασης³⁸⁰ (E2).

Η συσχέτιση μεταξύ της δύναμης των μυών και του κινδύνου κατάγματος υπάρχει όχι μόνο σε ηλικιωμένους, αλλά ακόμη και σε ακόμη νεότερες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Στη γαλλική μελέτη OFELY οι κατά μέσο όρο 59 (± 10) ετών μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είχαν διπλάσιο κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων, όταν η μετρημένη στα χέρια δύναμη της λαβής τους ήταν μειωμένη. Επίσης, ο κίνδυνος ήταν ανεξάρτητος από άλλους παράγοντες καταγματικού κινδύνου³⁸¹ (E1).

Εν περιλήψει, υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι η βελτίωση της μυϊκής αντοχής συνδέεται με μια μείωση στο ποσοστό κατάγματος (ισχύει ιδιαίτερα για τους άνδρες). Τα δεδομένα είναι πολύ περιορισμένα³⁸² (E4).

5.2 Πρόληψη των πτώσεων

5.2.1 Παράγοντες κινδύνου

Στους παράγοντες κινδύνου για πτώση συγκαταλέγονται η διαταραχή της όρασης, η μειωμένη μυϊκή ισχύς και ισορροπία, η συνέργεια διαφόρων φαρμάκων κ.λπ. Τα περισσότερα κατάγματα συμβαίνουν μετά από πτώση, ωστόσο, δεν οδηγούν όλες οι πτώσεις σε κάταγμα. Παρ' όλα αυτά, παρεμβάσεις οι οποίες μειώνουν τον κίνδυνο πτώσης μπορεί να συμβάλλουν στην πρόληψη των καταγμάτων³⁸³ (E1).

Εργοθεραπευτικές παρεμβάσεις στο περιβάλλον διαβίωσης ηλικιωμένων ατόμων, όπως απομάκρυνση επίπλων και ταπήτων που εμποδίζουν την κυκλοφορία στον χώρο, τοποθέτηση αντιολισθητικών ταινιών στις σκάλες, φωτισμός κατά τη διάρκεια της νύκτας κ.ά. περιορίζουν τον κίνδυνο των πτώσεων³⁸⁴ (E3).

Η συμπληρωματική χορήγηση χοληκαλσιφερόλης και ασβεστίου μειώνει τις πτώσεις κατά 46-65% σε γυναίκες της κοινότητας, ενώ το αποτέλεσμα της στους άνδρες είναι ουδέτερο^{385,386}. Η χορήγηση βιταμίνης D φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο πτώσεων μεταξύ των περπατητικών ή των νοσηλευόμενων ηλικιωμένων ατόμων με σταθερή υγεία περισσότερο από 20%³⁸⁷ (E1). Πολλές μελέτες έχουν εξετάσει τους παράγοντες κινδύνου ανά έναν ή σε συνδυασμό.

Η πρόληψη των πτώσεων μπορεί να είναι ακόμη πιο αποτελεσματική όταν ληφθούν υπόψη οι πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου πτώσης. Τα περισσότερα προγράμματα πολυπαραγοντικής πρόληψης πτώσεων έχουν επιτύχει τη μείωση της επίπτωσης των πτώσεων και τους παράγοντες κινδύνου πτώσης, ιδίως όταν η πρόληψη εξατομικεύεται προσαρμοσμένα στις ανάγκες τους και απευθύνονται σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου για πτώση^{379,388} (E2). Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι ένα εξατομικευμένο πρόγραμμα πρόληψης που θα στοχεύει στη μείωση πολλαπλών παραγόντων κινδύνου ταυτόχρονα σε πληθυσμό υψηλού κινδύνου, μπορεί να είναι μια αποτελεσματική στρατηγική για την πρόληψη των πτώσεων, αλλά το ακριβές περιεχόμενο των πιο αποτελεσματικών προσεγγίσεων παραμένει ασαφές³⁸⁹ (E1).

Πιθανόν εξίσου σημαντικό με την ταυτοποίηση παραγόντων κινδύνου είναι να αναγνωρίσουμε την αλληλεπίδραση και πιθανή συνέργεια μεταξύ πολλαπλών παραγόντων κινδύνου. Το ποσοστό των ατόμων που πέφτουν αυξάνεται από 27% για αυτούς που δεν έχουν ή έχουν ένα παράγοντα κινδύνου σε 78% για αυτούς που έχουν 4 ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου³⁹⁰ (επίπεδο αξιοπιστίας παραγόντων μελέτης βλ. αναλυτικά παρακάτω).

Σημαντικοί δυνητικά τροποποιησιμοι παράγοντες κινδύνου είναι³⁹⁰:

(1) για ηλικιωμένους της κοινότητας:

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

(2) για ηλικιωμένους που ζουν σε ιδρύματα:

- η γνωσιακή κατάσταση, η κατάθλιψη, η ακράτεια ούρων, η υπόταση, οι διαταραχές ακοής, ισορροπίας, βάδισης, όρασης, διαταραχές στα κάτω άκρα, δραστηριότητες καθημερινής ζωής, λήψη ψυχοτρόπων φαρμάκων, καρδιολογικών φαρμάκων, αναλγητικών, μειωμένη φυσική δραστηριότητα (E2),
- το επίπεδο κοινωνικής υποστήριξης δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για πτώσεις (E4).

Μη τροποποιησιμοι παράγοντες κινδύνου είναι:

- η ημιπληγία, η τύφλωση κ.λπ.

5.2.2 Άσκηση και κίνδυνος πτώσης

Προοπτικές μελέτες παρατήρησης που εκτίμησαν τη σχέση της συνήθους φυσικής δραστηριότητας με τον κίνδυνο πτώσης υποδηλώνουν μια γενικότερη μείωση του κινδύνου, αλλά ταυτόχρονα τα πιο αδρανή και τα πιο δραστήρια άτομα μπορεί να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο (σχέση σχήματος U)^{391,392} (E2).

Η μελέτη MrOS (Osteoporotic Fractures in Men Study), ήταν μια μεγάλη προοπτική μελέτη ανδρών, άνω των 65 ετών, που παρακολούθηθηκαν για 4.5 έτη. Παρότι, οι πιο δραστήριοι είχαν το μεγαλύτερο κίνδυνο πτώσης, άνδρες με μεγαλύτερη μυϊκή ισχύ ποδιών και συλλληπτική δύναμη είχαν το μικρότερο κίνδυνο πτώσης³⁹³ (E1).

Διάφορες RCT's προγραμμάτων άσκησης σχετικά με τη μείωση των πτώσεων έχουν δημοσιευθεί χωρίς όμως πειστικά αποτελέσματα και προτάθηκαν ασκήσεις ισορροπίας χαμηλής έντασης σε συνδυασμό με ασκήσεις συντονισμού^{385-387,394-397} (E2).

Μια μετα-ανάλυση των μελετών που αφορούσαν τη FICSIT (Frailty and Injuries: Cooperative Studies of Intervention Techniques), που συνίσταται από 8 ανεξάρτητες μελέτες, έδειξε μια οριακά σημαντική μείωση 10% (RR 0.90) του κινδύνου πτώσης σε σχέση με την άσκηση

γενικά και 17% μείωση (RR 0.83) σε σχέση με την προπόνηση ισορροπίας, αλλά καμία στατιστικά σημαντική επίδραση της προπόνησης ενδυνάμωσης, αντίστασης ή ευλυγισίας)³⁹⁸ (E2).

Αναφορικά με το Tai Chi υπάρχουν αποδείξεις πως είναι αποτελεσματικό στην πρόληψη των πτώσεων³⁹⁹ (E1).

Πρόσφατη ανασκόπηση καταλήγει πως οι παρεμβάσεις άσκησης μειώνουν τον κίνδυνο και τη συχνότητα των πτώσεων. Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν 111 μελέτες. Τα ομαδικά προγράμματα άσκησης που περιλάμβαναν συνδυασμό δύο ή περισσότερων κατηγοριών άσκησης μείωσαν τον κίνδυνο πτώσεων (RR 0.83), όπως και το Tai Chi (RR 0.65), και συνδυαστικά προγράμματα που συνταγογραφήθηκαν σε εξατομικευμένη βάση για ασκήσεις στο σπίτι (RR 0.77), εξαιρουμένων ατόμων με σοβαρά προβλήματα όρασης ή κινητικότητας μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νόσο Parkinson ή μετά από κάταγμα ισχίου³⁸³ (E1).

5.3 Προστατευτικά του ισχίου

Τα προστατευτικά ισχίου σε μια πώση απορροφούν ένα μεγάλο μέρος της ενέργειας κρούσης. Οι μελέτες τους έχουν διεξαχθεί κυρίως σε κατοίκους γηροκομείων ή πολύ αδύναμα άτομα. Σε μια σειρά από τυχαιοποιημένες μελέτες σε γηροκομεία υπήρχε θετική επίδραση των προστατευτικών του ισχίου για την πρόληψη καταγμάτων του ισχίου (μείωση ποσοστού θραύσης σε αυτές τις μελέτες έως 60%). Στην πλειοψηφία των μελετών η χρήση των προστατευτικών του ισχίου είναι μόνο ένα από τα στοιχεία ενός ολοκληρωμένου προγράμματος εκπαίδευσης (πρόληψης καταγμάτων). Η αποτελεσματικότητα, ωστόσο, μειώνεται λόγω της χαμηλής συμμόρφωσης. Πρόσφατες μελέτες δεν ανέδειξαν σημαντική μείωση των καταγμάτων του αυχένα του μηριαίου με τη χρήση των προστατευτικών ισχίου⁴⁰⁰⁻⁴⁰² (E1). Σε άτομα που δεν ζουν σε οίκους ευγηρίας ή γηροκομεία η αποτελεσματικότητά τους σε σχέση με κάταγμα ισχίου δεν έχει μέχρι τώρα αποδειχθεί⁴⁰³ (E1).

Συστάσεις

A) Άσκηση

- Η επίδραση της άσκησης στην οστική πυκνότητα είναι περιοχικά εξειδικευμένη. Για το λόγο αυτό οι ασκήσεις πρέπει να επιλέγονται, ώστε να δρουν ικανοποιητικά στα σημεία κλινικού ενδιαφέροντος (A).

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

B) Πτώσεις

B.1. Τρόποι απλών παρεμβάσεων – μείωση ενός παράγοντα κινδύνου

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

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

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

B.2. Πολυπαραγοντικές παρεμβάσεις

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

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

Σε θεραπευτήρια χρονίων πασχόντων και γηροκομεία:

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

Γ) Προστατευτικά ισχίου

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

5.4 Διατροφή

Η σωστή διατροφή αποτελεί ουσιαστική παράμετρο της σκελετικής υγείας, συμμετέχοντας κυρίως στην πρόληψη, αλλά εν μέρει και στη θεραπευτική αντιμετώπιση των νοσημάτων των οστών. Οι συστάσεις που παρατίθενται σχετικά με την πρόσληψη των θρεπτικών συστατικών αναφέρονται αποκλειστικά στην επίδραση αυτών στη σκελετική υγεία και αποτελούν στόχους πρόληψης για μεμονωμένα άτομα. Εάν η αύξηση (πέραν των επίσημων συνιστώμενων ημερήσιων διαιτητικών προσλήψεων) της πρόσληψης ενός θρεπτικού συστατικού δεν έχει κάποια «σαφή» επίδραση στη σκελετική υγεία, θεωρείται ότι δεν είναι απαραίτητη και ακολουθούνται οι συστάσεις για τους υγιείς ενήλικες. Οι συστάσεις που αναφέρονται στο τέλος είναι οι συχνότερα αναφερόμενες ως αποτελεσματικές, με βάση τα δεδομένα σχετικών ερευνών, λαμβάνοντας όμως υπόψη και τις συνιστώμενες διαιτητικές προσλήψεις από επίσημους διεθνείς φορείς.

Ασβέστιο και βιταμίνη D

Η πρόσληψη ασβεστίου επηρεάζει την κατακράτησή του από τον σκελετό κατά την οστική ανάπτυξη και συνεπώς την επίτευξη της προγραμματισμένης γονιδιακά κορυφαίας οστικής μάζας κατά τη νεαρή ηλικία. Μελέτες ισοζυγίου του ασβεστίου έχουν αναδείξει μία πρόσληψη πάνω από την οποία η κατακράτηση ασβεστίου παρουσιάζει ένα πλάτω (1 140 mg/ ημέρα για τα αγόρια και στα 1300 mg/ ημέρα για τα κορίτσια)⁴⁰⁴. Επιδημιολογικές μελέτες συσχετίζουν την πρόσληψη ασβεστίου και γάλακτος κατά την παιδική ηλικία με την οστική ανάπτυξη, τον καταγματικό κίνδυνο κατά την παιδική ηλικία, και με την οστική πυκνότητα κατά την ενήλικη ζωή⁴⁰⁵⁻⁴⁰⁸ (E). Μετα-αναλύσεις μελετών συμπληρωματικής χορήγησης ασβεστίου⁴⁰⁹ και ασβεστίου ή γαλακτοκομικών⁴¹⁰ δείχνουν κάποια οφέλη στην συσσώρευση οστικών μετάλλων μόνο σε παιδιά με συνήθη χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου, αλλά δεν υπάρχουν δεδομένα που να συνδέουν αυτές τις επιδράσεις με μειωμένο καταγματικό κίνδυνο κατά την παιδική ηλικία ή υψηλότερη οστική πυκνότητα κατά την ενήλικη ζωή (E). Η παγίωση διαιτητικών πρακτικών κατά την παιδική ηλικία, που προάγουν την επαρκή πρόσληψη ασβεστίου κατά τη διάρκεια της ζωής, παραμένει ιδιαίτερα σημαντική⁴¹¹ (E4). Η κάλυψη των συνιστώμενων ημερήσιων αναγκών κατά την ενήλικη ζωή είναι σημαντική για την πρόληψη της οστικής απώλειας και η συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου ή/και βιταμίνης

νης D βοηθά προς αυτήν την κατεύθυνση, καθώς και στη μείωση καταγμάτων στους ηλικιωμένους^{412,413} (E1), ⁴¹⁴⁻⁴¹⁶ (E2). Η διόρθωση της ανεπαρκούς πρόσληψης ασβεστίου πρέπει κατά προτίμηση να γίνεται μέσω της διατροφής και η χορήγηση συμπληρωμάτων να είναι υποστηρικτική, ενώ μακροχρόνια υψηλή πρόσληψη ασβεστίου (>1400 mg/ημέρα) έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικής καρδιοπάθειας και θνησιμότητας από καρδιαγγειακά και μη αίτια^{417,418} (E2)

Η βιταμίνη D προσλαμβάνεται με την τροφή (D2-εργοκαλσιφερόλη) ή παράγεται στο δέρμα με την επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας (D3-χοληκαλσιφερόλη). Μέχρι πρόσφατα η διαιτητική πρόσληψη της βιταμίνης D θεωρείτο σημαντική για ομάδες που δεν είχαν επαρκή έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία (π.χ. βρέφη, ηλικιωμένοι). Οι έννοιες της έλλειψης και ανεπάρκειας βιταμίνης D αναθεωρούνται συνεχώς χωρίς να υπάρχει ακόμη μία ευρέως αποδεκτή συμφωνία σχετικά με τα φυσιολογικά επίπεδα 25(OH)D, εντούτοις, υπάρχουν ενδείξεις χαμηλών συγκεντρώσεων βιταμίνης D σε πληθυσμούς χωρών με αυξημένη ηλιοφάνεια, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας⁴¹⁹⁻⁴²² (E2). Το Institute of Medicine στην Αμερική υποστηρίζει ότι επίπεδα 25(OH)D>50 nmol/L είναι ευεργετικά για τη μείωση του καταγματικού κινδύνου⁴²³. Οι πιο αξιόπιστες μελέτες σχετικά με τη συνιστώμενη δόση βιταμίνης D αναφέρονται σε ηλικιακές ομάδες άνω των 50 ετών⁴²⁴⁻⁴²⁸ (E1), ενώ για τις υπόλοιπες τα στοιχεία είναι περιορισμένα^{429,430} (E2). Συμπληρωματική δόση 700-800 IU/ημέρα βιταμίνης D μειώνει τον σχετικό κίνδυνο των καταγμάτων στο ισχίο κατά 26% και τον κίνδυνο μη σπονδυλικών καταγμάτων κατά 23% σε σύγκριση με ασβέστιο ή εικονικό φάρμακο, ενώ καμία ευεργετική επίδραση δεν φάνηκε με συμπληρωματική χορήγηση 400 IU/ημέρα βιταμίνης D σε περιπατητικά ή ιδρυματοποιημένα άτομα ≥60 ετών⁴³¹ (E1). Υψηλές προσλήψεις βιταμίνης D (μέσος όρος 800 mg) συσχετίστηκαν επίσης με μείωση του κινδύνου κατάγματος ισχίου και σπονδυλικού σε άτομα τρίτης ηλικίας⁴³² (E1).

Σε επίπεδο συμπληρωμάτων η χορήγηση χοληκαλσιφερόλης (βιταμίνη D3) είναι πιο αποδοτική από την εργοκαλσιφερόλη (βιταμίνη D2)⁴³³ (E1).

Μακροθρεπτικά συστατικά

Η συνεργιστική ή η ανταγωνιστική δράση της πρωτεΐνης και του ασβεστίου της διατροφής έχουν αποτελέσει αντικείμενο πολλών ερευνών. Η πρωτεΐνη φαίνεται να ασκεί ασβεστιουρητική δράση και να

επιηρεάζει αρνητικά τη σκελετική υγεία όταν η πρόσληψη ασβεστίου είναι χαμηλή⁴³⁴. Η διαιτητική πρωτεΐνη σχετίζεται θετικά με την οστική πυκνότητα αλλά δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα για τη συνεισφορά της στη μείωση του καταγματικού κινδύνου⁴³⁵⁻⁴³⁷ (E2). Επίσης σχετίζεται θετικά με την οστική και μυϊκή απώλεια ηλικιωμένων. Δίαιτες μέτριας περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη (1-1.5 γρ./κιλό σωματικού βάρους ή >15% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης) έχουν σχετιστεί με φυσιολογικό μεταβολισμό ασβεστίου^{438,439} (E1), εντούτοις σε άτομα τρίτης ηλικίας πρέπει πάντα να συνηγορείται και η νεφρική λειτουργία. Σύμφωνα με μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, συμπληρωματική χορήγηση πρωτεΐνης σχετίζεται θετικά με την οστική πυκνότητα στη σπονδυλική στήλη⁴⁴⁰ (E2), ενώ φαίνεται ότι μειώνει τις μακροχρόνιες μετα-καταγματικές επιπλοκές^{441,442} (E1) και έχει συσχετιστεί με αύξηση της οστικής πυκνότητας και μείωση της οστικής απώλειας σε ασθενείς με κάταγμα^{443,444} (E1). Εντούτοις, δεν υπάρχουν αρκετές ενδείξεις που να υποστηρίζουν ότι η ζωική πρωτεΐνη είναι ανώτερη ή κατώτερη της φυτικής ή αντίστοιχα η πρωτεΐνη γάλακτος ή σόγιας ανώτερη από άλλες.

Σε ότι αφορά στα λιπαρά οξέα, τα τελευταία χρόνια υπάρχει ερευνητικό ενδιαφέρον σχετικά με τις επιδράσεις τους στην υγεία των οστών, ιδιαίτερα όσον αφορά στα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (ω-3 και ω-6). Ωστόσο τα μέχρι σήμερα βιβλιογραφικά δεδομένα δεν οδηγούν σε ξεκάθαρα συμπεράσματα για την επίδραση της κατανάλωσης πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στη σκελετική υγεία των ανθρώπων. Συνεπώς υψηλής ποιότητας ενδείξεις που να δικαιώνουν τη συμπληρωματική χορήγηση απαραίτητων λιπαρών οξέων για την πρόληψη ή τη θεραπευτική αντιμετώπιση της οστεοπενίας και της οστεοπόρωσης, δεν διατίθενται⁴⁴⁵⁻⁴⁴⁹ (E2).

Μικροθρεπτικά συστατικά

Βιταμίνη Κ

Τόσο η βιταμίνη Κ1 (φυλλοκινόνη, φυτοναδιόνη) όσο και η Κ2 (μενακινόνη, μενατετρανόνη) έχουν διερευνηθεί ως προς την επίδρασή τους στη σκελετική υγεία και πιο συγκεκριμένα στον κίνδυνο για κατάγματα, στην οστική πυκνότητα και στην οστική ανακατασκευή. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν συσχετίσει την αυξημένη πρόσληψη βιταμίνης Κ με μειωμένο καταγματικό κίνδυνο⁴⁵⁰⁻⁴⁵³ (E2). Συμπληρωματική χορήγηση και των δύο μορφών βιταμίνης έχει συσχετιστεί με μείωση της οστικής απώλειας⁴⁵⁴⁻⁴⁵⁶ (E1), καθώς και με μέτρια αύ-

ξηση στην οστική πυκνότητα στη σπονδυλική στήλη, αλλά όχι στο ιοχίο⁴⁵⁷ (E1). Μετα-ανάλυση 7 κλινικών μελετών συμπληρωματικής χορήγησης μενακινόνης έδειξε ότι μειώνει τον καταγματικό κίνδυνο, ωστόσο όλες οι μελέτες είχαν διεξαχθεί στην Ιαπωνία⁴⁵⁴ (E1).

Βιταμίνη Α

Μελέτες χορήγησης αυξημένων δόσεων βιταμίνης Α σε πειραματόζωα έχουν αναδείξει αυξημένο κίνδυνο αυτόματων καταγμάτων, καθώς επίσης και άλλων ανωμαλιών του οστίτη ιστού όπως μείωση του μήκους των μακρών οστών, λείπυνση του σπογγώδους οστού, πάχυνση του περιόστεου, πρόωρη σύγκλιση των επιφύσεων, αναστολή της ενδοχονδριακής οστικής αύξησης, αύξηση της οστικής απορρόφησης και μείωση του οστικού σχηματισμού⁴⁵⁸.

Εάν και αρκετές εργασίες έχουν πραγματοποιηθεί για την τοξική δράση της βιταμίνης Α, τα μέχρι τώρα δεδομένα είναι ανεπαρκή για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σε ότι αφορά στην τοξικότητά της. Βασικό μειονέκτημα των πραγματοποιηθέντων μελετών είναι οι τρόποι εκτίμησης της προσλαμβανόμενης βιταμίνης Α (ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, 7ήμερα ημερολόγια διατροφής κ.ά.) ή της μέτρησης της συγκέντρωσης ρετινόλης ορού, δεδομένου ότι και οι δύο αυτοί τρόποι προσδιορισμού της προσλαμβανόμενης βιταμίνης Α εμπεριέχουν μεθοδολογικά σφάλματα⁴⁵⁹.

Σύμφωνα με τα έως τώρα δεδομένα μεγάλων επιδημιολογικών μελετών η χρήση συμπληρωμάτων που περιέχουν ρετινόλη έχει συσχετιστεί θετικά με τον κίνδυνο κατάγματος⁴⁶⁰ (E2) και με χαμηλή οστική πυκνότητα⁴⁶¹ (E2) σε ενήλικες άνδρες και γυναίκες. Επιπλέον, η διαιτητική πρόσληψη ρετινόλης (όχι όμως του β-καροτενίου) έχει συσχετιστεί θετικά με τον κίνδυνο κατάγματος και με χαμηλή οστική πυκνότητα σε γυναίκες μέσης και τρίτης ηλικίας^{462,463} (E2). Ωστόσο, υπάρχουν και μελέτες που δεν ανέδειξαν κάποια σημαντική συσχέτιση της πρόσληψης βιταμίνης Α (από τη δίαιτα ή/και από συμπληρώματα) σε δείγματα μετεμμηνοπαυσιακών και ηλικιωμένων γυναικών^{464,465} (E2) ή που εντόπισαν μία θετική συσχέτιση με τον καταγματικό κίνδυνο μόνο στα άτομα με παράλληλη μειωμένη πρόσληψη βιταμίνης D⁴⁶⁶ (E2). Οι μελέτες που εξέτασαν τη συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα ρετινόλης του ορού και τους δείκτες σκελετικής υγείας έχουν επίσης αντικρουόμενα αποτελέσματα αναδεικνύοντας άλλοτε μία θετική συσχέτιση της ρετινόλης ορού (και όχι του β-καροτενίου) με τον καταγματικό κίνδυνο⁴⁶⁷ (E2), άλλοτε μία τύπου U σχέση⁴⁶⁸ (E2) και άλλοτε

καμία σημαντική συσχέτιση⁴⁶⁵ (E2) σε δείγματα ανδρών, μέσης και τρίτης ηλικίας γυναικών και ηλικιωμένων γυναικών, αντίστοιχα.

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

Φώσφορος

Ο φώσφορος είναι το δεύτερο σε ποσότητα μέταλλο του σκελετού και βρίσκεται σε αφθονία σε πολλά τρόφιμα, με αποτέλεσμα σπάνια να παρατηρείται ανεπάρκεια του μετάλλου αυτού, η οποία όμως έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων σε ηλικιωμένους άνδρες⁴⁶⁹ (E2). Αντίθετα, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι αυξημένη πρόσληψη φωσφόρου επιταχύνει την οστική απώλεια. Σε μία μεγάλη επιδημιολογική μελέτη στη Βραζιλία (άνδρες και γυναίκες άνω των 40 ετών) η πρόσληψη φωσφόρου συσχετίστηκε με τον καταγματικό κίνδυνο και πιο συγκεκριμένα, για κάθε 100 mg προσλαμβανομένου φωσφόρου παρατηρήθηκε μία 9% αύξηση στον κίνδυνο κατάγματος⁴⁷⁰ (E2). Μελέτες σε ανθρώπους δεν έδειξαν κάποια επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης φωσφόρου μέσω της διατροφής στην οστική ανακατασκευή νεαρών ανδρών⁴⁷¹ (E1) ή και γυναικών^{472,473} (E2). Επιπλέον, δεν φαίνεται να υπάρχει σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην πρόσληψη φωσφόρου και την BMD σε γυναίκες⁴⁷⁴ (E3). Ο λόγος της διαιτητικής πρόσληψης ασβεστίου/φωσφόρου αποτελεί ισχυρή προβλεπτική μεταβλητή της οστικής πυκνότητας^{475,476} (E2) και σύμφωνα με τις συστάσεις πρέπει να προσεγγίζει το 1:1.

Ψευδάργυρος - Χαλκός - Μαγνήσιο - Σίδηρος

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

Δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην πρόσληψη ψευδαργύρου και τον καταγματικό κίνδυνο στους άνδρες⁴⁶⁹ (E2). Επίσης, η επιπρόσθετη πρόσληψη ψευδαργύρου δεν ασκεί σημαντική επίδραση στην οστική πυκνότητα γυναικών⁴⁷⁷ (E2).

Παράλληλα, η αύξηση της διαιτητικής πρόσληψης χαλκού, σε άνδρες ή μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, δεν ασκεί κάποια σημαντική

επίδραση στον κίνδυνο για κατάγματα ισχίου^{416,478} (E2), ενώ συμπληρωματική χορήγηση μαγνησίου σε μετεμμηνοπαισιακές γυναίκες δεν σχετίζεται με μείωση του κινδύνου καταγμάτων^{416,477} (E2).

Τέλος, δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να υποστηρίζουν κάποια ξεκάθαρη επίδραση του διαιτητικού σιδήρου στην οστική πυκνότητα ή τον καταγματικό κίνδυνο. Εντούτοις, σε γυναίκες >30 ετών, υψηλή διαιτητική πρόσληψη σιδήρου (>30 mg/ημέρα) μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων ισχίου⁴⁷⁹ (E2).

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

Νάτριο-αλάτι

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

Υπάρχει έλλειψη δεδομένων όσον αφορά στη συσχέτιση πρόσληψης νατρίου και καταγματικού κινδύνου. Εντούτοις, σε μετεμμηνοπαισιακές γυναίκες έχει βρεθεί αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην υψηλή πρόσληψη νατρίου (5.000-7.000 mg) και την οστική πυκνότητα⁴⁸⁰ (E1) ή κάποιους δείκτες οστικής απορρόφησης⁴⁸¹ (E1). Το εύρημα αυτό δεν έχει παρατηρηθεί σε προεμμηνοπαισιακές γυναίκες⁴⁷⁶ (E1) ή άνδρες⁴⁸² (E2).

Πρόσληψη της τάξης των 2.100-2.400 mg, όπως αυτή συστήνεται για την πρόληψη και αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων, δεν επηρεάζουν τη σκελετική υγεία.

Καφεΐνη

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

Η αυξημένη πρόσληψη καφεΐνης (>4 φλιτζάνια καφέ/ημέρα) συσχετίζεται θετικά και σημαντικά με τον κίνδυνο για κάταγμα, τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες⁴⁸³⁻⁴⁸⁵ (E2). Σημειώνεται, ωστόσο, ότι η επιβαρυντική επίδραση της πρόσληψης καφεΐνης στην οστική πυκνότητα ευσοδώνεται από παράλληλη, μειωμένη πρόσληψη ασβεστίου (<800 mg)⁴⁸⁶⁻⁴⁸⁸ (E2).

Αλκοόλ

Η κατανάλωση αλκοόλ κατά την εφηβική ηλικία μειώνει την κορυφαία οστική μάζα και μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αδύναμα οστά

κατά την ενήλικη ζωή, που είναι πιο επιρρεπή σε κατάγματα. Στους ενήλικες, η κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να διακόπτει τη συνεχή ισορροπία ανάμεσα στην οστική απορρόφηση και ανακατασκευή του οστίτη ιστού, έχοντας ως αποτέλεσμα την αλκοολική οστεοπάθεια. Αυτή η ανισορροπία είναι εν μέρει αποτέλεσμα της αναστολής της οστεοβλαστικής λειτουργίας και της εναπόθεσης νέου οστού⁴⁸⁹. Η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ έχει επίσης συνδεθεί με προβληματική επιμετάλλωση του οστού, μειωμένη σύνθεση οστεοειδούς, μειωμένο αριθμό και πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών⁴⁹⁰.

Γενικά οι επιστημονικές ενδείξεις υποστηρίζουν μία βλαβερή δράση της χρόνιας κατάχρησης αλκοόλ στο σκελετό και μία ευεργετική δράση της μέτριας κατανάλωσης, ιδιαίτερα στις γυναίκες. Σε πρόσφατη προοπτική μελέτη σε ηλικιωμένες γυναίκες, εκείνες που κατανάλωναν >3 ποτά/εβδομάδα είχαν αυξημένη οστική πυκνότητα σε ισχίο και σπονδυλική στήλη συγκριτικά με όσες απείχαν από το αλκοόλ⁴⁹¹ (E2). Σύμφωνα με μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση⁴⁹² υπάρχει μία συσχέτιση τύπου J ανάμεσα στην κατανάλωση αλκοόλ και τον καταγματικό κίνδυνο. Πιο συγκεκριμένα, συγκριτικά με άτομα που απέχουν από το αλκοόλ, όσοι καταναλώνουν 1 ποτό ή λιγότερο ανά ημέρα, παρουσιάζουν χαμηλότερο κίνδυνο καταγμάτων, ενώ κατανάλωση περισσότερων από 2 ποτά ημερησίως συσχετίζεται με αύξηση του καταγματικού κινδύνου. Σε σχέση με την οστική πυκνότητα, μεγαλύτερη κατανάλωση αλκοόλ (έως 2 ποτά/ημέρα) συσχετίζεται θετικά και γραμμικά με την οστική πυκνότητα (E2).

Ισοφλαβονοειδή σόγιας

Από το σύνολο των φυτοιστρογόνων οι ισοφλαβόνες είναι οι ενώσεις που έχουν διερευνηθεί εκτενέστερα για την πιθανή ευεργετική, για τα οστά, δράση τους. Η σόγια και τα παράγωγά της περιέχουν μεγάλες ποσότητες ισοφλαβονοειδών⁴⁹³ και μελέτες παρατήρησης σε γυναίκες από τη νοτιοανατολική Ασία που καταναλώνουν συστηματικά σόγια ή φυτοιστρογόνα σόγιας αναφέρουν χαμηλότερη επίπτωση της οστεοπόρωσης. Μετα-αναλύσεις μελετών συμπληρωματικής χορήγησης συστατικών (π.χ. γενιστεΐνη, διαζδεΐνη) ή εκχυλισμάτων σόγιας έχουν αναδείξει μία ασθενή ευεργετική επίδραση αυτών στην οστική πυκνότητα στη σπονδυλική στήλη σε προσλήψεις >80 mg/ημέρα, αλλά καμία δράση σε ισχίο και τροchanτήρα^{494,495} (E1). Αντίστοιχα είναι και τα ευρήματα για τους δείκτες οστικής ανακατασκευής δεδομένου ότι συμπληρώματα ισοφλαβονών σόγιας μετρίως μειώνουν

το δείκτη οστικής απορρόφησης, δεοξυπρόλινη ούρων, ενώ δεν επηρεάζουν δείκτες οστικού σχηματισμού όπως η οστική αλκαλική φωσφατάση και η οστεοκαλσίνη⁴⁹⁶ (E1). Τέλος δεν υπάρχουν δεδομένα που να συνδέουν την κατανάλωση σόγιας ή των φυτοοιστρογόνων αυτής με τον κίνδυνο για κατάγματα.

Συστάσεις

- Οι ημερήσιες συνιστώμενες διαιτητικές προσλήψεις για το ασβέστιο είναι:
 - παιδιά στην προεφηβική ηλικία (4-8 ετών): 1000 mg/ημέρα (Βαθμός Β)
 - έφηβοι (9-18 ετών): 1300 mg/ημέρα (Βαθμός Β)
 - προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έως 50 ετών: 1000 mg/ημέρα (Βαθμός Α)
 - μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή γυναίκες άνω των 50 ετών: 1200 mg/ημέρα (Βαθμός Α)
 - άνδρες ενήλικοι έως και 70 ετών: 1.000 mg/ημέρα (Βαθμός Β)
 - άνδρες μεγαλύτεροι από την ηλικία των 70 ετών: 1200 mg/ημέρα (Βαθμός Α)
 - έγκυες/θηλάζουσες άνω των 18 ετών: 1.000 mg/ημέρα (Βαθμός Γ).
- Οι ημερήσιες συνιστώμενες προσλήψεις για τη βιταμίνη D είναι:
 - για άνδρες και γυναίκες έως και 70 ετών: 600 IU (15 μg)/ημέρα (Βαθμός Β).
 - για άνδρες και γυναίκες >70 ετών: ≥800 IU (20 μg)/ημέρα (Βαθμός Α).
- Η πρόσληψη πρωτεϊνών πρέπει να κυμαίνεται στο 1-1,5 γρ./κιλό σωματικού βάρους (ΣΒ) και να μην πέφτει κάτω από τα 0,8 γρ./κιλό ΣΒ (Βαθμός Β).
- Ο λόγος του προσλαμβανόμενου ασβεστίου/φωσφόρου πρέπει ιδανικά να είναι 1:1 (Βαθμός Γ).
- Δεν υπάρχουν υψηλής ποιότητας ενδείξεις που να δικαιώνουν τη συμπληρωματική χορήγηση απαραίτητων λιπαρών οξέων για την πρόληψη ή τη θεραπευτική αντιμετώπιση της οστεοπενίας και της οστεοπόρωσης (Βαθμός Β).
- Η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης Κ, παράλληλα με ασβέστιο και βιταμίνη D συμβάλλει στη μείωση της οστικής απώλειας και την αύξηση της οστικής πυκνότητας, ενώ σε κλινικές μελέτες στην Ιαπωνία έχει συσχετιστεί και με μείωση του καταγματικού κινδύνου (Βαθμός Β).

- Υπάρχουν ενδείξεις ότι αυξημένη πρόσληψη βιταμίνης Α κυρίως μέσω πρόσληψης συμπληρωμάτων διατροφής αυξάνει τον καταγματικό κίνδυνο. Εντούτοις τα έως τώρα δεδομένα δεν επιτρέπουν τη διατύπωση κάποιας σύστασης σχετικά με την ενδεδειγμένη πρόσληψη βιταμίνης Α για την προστασία της σκελετικής υγείας.
- Πρόσληψη νατρίου >2.100 mg/ημέρα καλό είναι να αποφεύγεται ιδιαίτερα από μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Βαθμός Γ).
- Πρόσληψη έως και 3 φλιτζανιών καφέ την ημέρα είναι επιτρεπτή, αρκεί να καλύπτεται και η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου (Βαθμός Γ).
- Κατανάλωση 0,5-1 ποτού ανά ημέρα, σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο καταγμάτων, ενώ κατανάλωση περισσότερων από 2 ποτά ημερησίως συσχετίζεται με αύξηση του καταγματικού κινδύνου. Καθημερινή κατανάλωση αλκοόλ έως 2 ποτά/ημέρα συσχετίζεται θετικά και γραμμικά με την οστική πυκνότητα (Βαθμός Β).
- Δεν υπάρχουν αρκετές ενδείξεις που να υποστηρίζουν μία ευεργετική επίδραση των ισοφλαβονών στην υγεία των οστών (Βαθμός Α).
- Δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για συμπληρωματική χορήγηση μαγνησίου, χαλκού, ψευδαργύρου, σιδήρου, απαραίτητων λιπαρών οξέων, στα πλαίσια της πρόληψης ή της θεραπείας της οστεοπόρωσης.

6. ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ ΑΠΟ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ (ΟΑΚ)

Τα κορτικοστεροειδή (ΚΣ) χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μεγάλης ποικιλίας νοσημάτων, όπως αυτοάνοσων, πνευμονικών, γαστρεντερικών καθώς και σε ασθενείς με κακοήθειες ή μετά από μεταμόσχευση οργάνων, η δε μακροχρόνια χορήγησή τους κρίνεται πολλές φορές αναγκαία. Η συστηματική χορήγησή τους για περισσότερο από 3 μήνες αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου για οστεοπόρωση και κατάγματα^{497,518}.

Τα κορτικοστεροειδή προκαλούν μείωση του αριθμού, της επιβίωσης και του πολλαπλασιασμού των οστεοβλαστών. Προκαλούν ελάττωση της διαφοροποίησης και της ωρίμανσής των προγονικών κυττάρων των οστεοβλαστών προς ώριμους οστεοβλάστες, με αποτέλεσμα μείωση της οστικής παραγωγής που είναι η βασική αιτία της οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή, η οποία διατηρείται σε όλη την περίοδο χορήγησης κορτικοστεροειδών⁴⁹⁷. Η ελάττωση της οστεοβλαστογένεσης οφείλεται στην αναστολή του μονοπατιού σήμανσης Wnt και στην προς τα άνω ρύθμιση του PPAR γ 2 (peroxisome proliferators-activated receptor γ 2)⁴⁹⁸. Παράλληλα, τα κορτικοστεροειδή ωθούν την διαφοροποίηση των προγονικών στρωματικών κυττάρων προς λιποκύτταρα, αντί για οστεοβλάστες^{499,500} και μειώνουν τη παραγωγή κολλαγόνου τύπου I από τους οστεοβλάστες, με αποτέλεσμα μείωση της δεμέλιας ουσίας που απομένει προς επιμετάλλωση⁵⁰¹. Τα κορτικοστεροειδή, επίσης, προάγουν την απόπτωση των οστεοβλαστών αλλά και των οστεοκυττάρων λόγω της ενεργοποίησης της κασπάσης-3 (caspase 3)^{502,503}. Ένδειξεις μειωμένης αγγειογένεσης και της επακόλουθης δράσης της στην κυκλοφορία οστεοκυττάρων-αποφύσδων-καναλιών, μαζί με την αυξημένη απόπτωση των οστεοκυττάρων, μπορούν να εξηγήσουν τις «ελαττωματικές» εμβιομηχανικές ιδιότητες του -γύρω από τα οστεοκύτταρα- σπογγώδους οστού⁵⁰⁴.

Τα κορτικοστεροειδή έχουν σημαντική δράση και στους οστεοκλάστες μειώνοντας την απόπτωσή τους και αυξάνοντας το χρόνο επιβίωσής τους⁵⁰⁵. Μειώνουν την παραγωγή OPG (οστεοπροτεγερίνης) και προάγουν την έκφραση ιντερλευκίνης 6, του RANK-L και του M-CSF (macrophage colony stimulating factor) με αποτέλεσμα αύξηση της οστεοκλαστογένεσης και της ζωής των οστεοκλαστών^{506,507}.

Δρουν επίσης και μέσω των αυξητικών παραγόντων καταστέλλοντας

την έκφραση του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα (IGF-1) ο οποίος αυξάνει τη οστική παραγωγή και ελαττώνει την οστεοβλαστική απόπτωση⁴⁹⁷. Η δράση των κορτικοστεροειδών στην έκφραση του IGF-1 αναστέλλεται από την παραδορμόνη⁵⁰⁸. Επιπρόσθετα, προάγουν την ευαισθησία των σκελετικών κυττάρων στη παραδορμόνη αυξάνοντας τον αριθμό και την χημική συγγένεια των υποδοχέων προς την παραδορμόνη⁵⁰⁹.

Τα κορτικοστεροειδή αναστέλλουν την έκκριση γοναδοτροπινών με αποτέλεσμα την ελάττωση παραγωγής οιστρογόνων και τεστοστερόνης⁵¹⁰. Τέλος, αναστέλλουν την απορρόφηση του ασβεστίου από το έντερο και μειώνουν την επαναρρόφηση του ασβεστίου από τα νεφρικά σωληνάκια⁵¹¹.

Άλλη σημαντική δράση των κορτικοστεροειδών στο σκελετό είναι ότι έχουν καταβολική δράση στους μύες με αποτέλεσμα αύξηση της συχνότητας των πτώσεων⁵¹². Η μυοπάθεια αυτή μπορεί να προκληθεί ενωρίς στην χορήγηση κορτικοστεροειδών. Η χρόνια μυοπάθεια από κορτικοστεροειδή εκδηλώνεται ως μυϊκή αδυναμία και μπορεί να προβάλει ως το 60% των ασθενών που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή.

Η μακροχρόνια, επομένως, χορήγηση κορτικοστεροειδών προκαλεί μειωμένη οστεοβλαστογένεση η οποία, σε συνδυασμό με την αυξημένη απόπτωση οστεοβλαστών, εξηγεί τον χαμηλό ρυθμό οστικής ανακατασκευής και οστικής παραγωγής που είναι χαρακτηριστικό της οστεοπόρωσης εκ κορτικοστεροειδών⁴⁹⁷.

Η οστεοπόρωση από κορτικοστεροειδή είναι η συχνότερη μορφή δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης⁵¹³. Δεν υπάρχει «ασφαλής δοσολογία» για τα ΚΣ. Ακόμα και πολύ μικρές δόσεις ΚΣ, της τάξεως των 2.5 mg ως και 7.5 mg πρεδνιζολόνης (ή άλλων ισοδύναμων) την ημέρα, έχουν συσχετισθεί με αύξηση του κινδύνου σπονδυλικού κατάγματος κατά 2.5 φορές^{513,514}. Χορήγηση 10 mg μέρα για διάστημα μεγαλύτερο των 90 ημερών αυξάνει τον κίνδυνο κατάγματος στο ισχίο και στην σπονδυλική στήλη κατά 7- και 17-φορές αντίστοιχα⁵¹⁴.

Τα ΚΣ προκαλούν ταχεία οστική απώλεια μέσα στους πρώτους έξι μήνες από την έναρξη της αγωγής⁵¹⁵. Ο ρυθμός απώλειας στο διάστημα αυτό κυμαίνεται από 5-15%⁵¹⁶. Ακτινολογικά, παρατηρείται εμφάνιση ενός ή περισσότερων σπονδυλικών καταγμάτων σε ποσοστό 37% σε μακροχρόνια λήψη κορτικοστεροειδών (>6 μήνες)⁵¹⁵. Ακόμη και τα εισπνεόμενα ΚΣ επιταχύνουν την οστική απώλεια κατά την εμμηνοπαυση αν και τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα, διότι φαίνεται ότι εκτός από τα κορτικοστεροειδή σημαντικό ρόλο παίζει η βαρύτητα

της υποκείμενης νόσου⁵¹⁷.

Το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας (ACR) το 2010 και το Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group το 2012, πρότειναν οδηγίες πρόληψης και θεραπείας για την οστεοπόρωση από κορτικοστεροειδή^{518,519}:

Συστάσεις

Γενικές οδηγίες για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης από κορτικοειδή:

1. Πρέπει να γίνεται τακτικός έλεγχος της δόσης των κορτικοστεροειδών και μείωση της στο ελάχιστο απαραίτητο, όπου και όποτε είναι εφικτό (Δ)
2. Πιθανότητα χορήγησης εναλλακτικών ανοσοκατασταλτικών θεραπειών που μπορεί να μειώσουν την ανάγκη για κορτικοστεροειδή (Δ)
3. Πιθανότητα εναλλακτικών οδών χορήγησης κορτικοστεροειδών (π.χ. τοπικά, εισπνεόμενα) (Δ)
4. Να χορηγείται επαρκής ποσότητα ασβεστίου 1200-1500 mg/ημέρα (είτε φαρμακευτική, είτε από διατροφή) (Α), και επαρκής δόση βιταμίνης D (800-1000 IU/ημέρα ή παραπάνω σε περίπτωση έλλειψης ή ανεπάρκειάς της) (Α)
5. Ασκήσεις φόρτισης του σκελετού (Δ)
6. Αποφυγή καπνίσματος και κατάχρησης αλκοόλ (Δ)
7. Πρόληψη πτώσεων και τακτικός έλεγχος (π.χ. ερωτήσεις για πτώσεις και παρατήρηση βηματισμού) (Δ)

Οι παράμετροι που κυρίως λαμβάνονται υπόψη για την εκτίμηση του 10ετούς κινδύνου κατάγματος στο ισχίο είναι 4 (φύλο, ηλικία, εθνικότητα/φυλή, T-score αυχένος μηριαίου : 0.0, -1.0, -1.5, -2.0, -2.5). Βάσει της εκτίμησης του 10ετούς κινδύνου για κάταγμα ισχίου (FRAX) οι ασθενείς χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες χαμηλού, μέτριου και υψηλού κινδύνου με την προϋπόθεση της ύπαρξης BMI: 25 kg/m²:

1. Χαμηλού κινδύνου: FRAX <10%
2. Μέτριου κινδύνου: FRAX 10-20%
3. Υψηλού κινδύνου: FRAX >20%, ή T-score ≤-2.5, ή ιστορικό προηγούμενου κατάγματος

Παράγοντες που μπορεί να μεγαλώνουν τον κίνδυνο και να τοποθετούν το άτομο σε μεγαλύτερη κατηγορία κινδύνου σε οστεοπόρωση από κορτικοστεροειδή⁵¹⁸:

1. Χαμηλό BMI <19 kg/m²
2. Ιστορικό κατάγματος ισχίου του γονέα
3. Κάπνισμα
4. ≥3 αλκοολούχα ποτά την ημέρα
5. Υψηλή δόση κορτικοστεροειδών την ημέρα⁵²⁰
6. Ενδοφλέβιες ώσεις κορτικοστεροειδών⁵²¹
7. Μείωση της οστικής πυκνότητας μεγαλύτερη από την ελάχιστη στατιστικά σημαντική διαφορά (least significant change)

Συνιστώμενη παρακολούθηση ασθενών με θεραπεία κορτικοστεροειδών για ≥3 μήνες (Βαθμός Δ)⁵¹⁸:

1. Τακτικές μετρήσεις οστικής πυκνότητας (ετήσιες) και μια μέτρηση κατά την έναρξη της θεραπεία με κορτικοστεροειδών.
2. Ετήσια μέτρηση 25(OH)vitD3 ορού
3. Πιθανότητα ακτινολογικής απεικόνισης σπονδυλικής στήλης ή VFA (vertebral fracture assessment) σε έναρξη ή λήψη πρεδνιζολόνης ≥5 mg/d (ή ισοδύναμα)
4. Χορήγηση επαρκούς ποσότητας ασβεστίου 1200-1500 mg/ημέρα (είτε φαρμακευτική, είτε από διατροφή) (A), και επαρκούς δόσης βιταμίνης D (800-1000 IU/ημέρα ή παραπάνω σε περίπτωση έλλειψης ή ανεπάρκειάς της) (A)
5. Ετήσια μέτρηση ύψους
6. Εκτίμηση επίπτωσης κατάγματος
7. Εκτίμηση συμμόρφωσης στη θεραπεία

Θεραπεία

A. Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες ≥50 ετών που λαμβάνουν ή αρχίζουν θεραπεία με κορτικοειδή ≥3 μήνες

1. Γενικές οδηγίες
2. Χαμηλού κινδύνου ασθενείς (FRAX <10%) (*)
 - α. Πρεδνιζολόνη <7.5 mg/ημέρα → δεν συνιστάται αγωγή (≠)
 - β. Πρεδνιζολόνη ≥7.5 mg/ημέρα → Αλενδρονάτη (A) ή ριζεδρονάτη (A) ή ζολενδρονικό οξύ (A[§])
3. Μετρίου κινδύνου ασθενείς (FRAX 10%-20%) (*)
 - α. Πρεδνιζολόνη <7.5mg/ημέρα → Αλενδρονάτη ή ριζεδρονάτη (A)
 - β. Πρεδνιζολόνη ≥7.5 mg/ημέρα → Αλενδρονάτη ή ριζεδρονάτη (A) ή ζολενδρονικό οξύ (A[§])
4. Υψηλού κινδύνου ασθενείς (FRAX >20%) (**)

- α. Πρεδνιζολόνη <5 mg/ημέρα για ≤1 μήνα → Αλενδρονάτη ή ριζεδρονάτη (A) ή ζολεδρονικό οξύ (A^a)
 - β. Πρεδνιζολόνη ≥5 mg/ημέρα για ≤1 μήνα ή οποιαδήποτε δόση κορτικοειδούς για ≥1 μήνα → Αλενδρονάτη ή ριζεδρονάτη (A) ή ζολεδρονικό οξύ (Aa) ή τεριπαράτιδη (A^a)
- (*) η θεραπεία με κορτικοειδή είναι ≥3 μήνες
(≠) εννοείται πως ο ασθενής με ιστορικό προηγούμενου κατάγματος θεωρείται υψηλού κινδύνου
(**) οιαδήποτε δόση ή διάρκεια κορτικοειδούς δικαιολογεί έναρξη θεραπείας για υψηλού κινδύνου ασθενείς
(^a) συγκριτικές μελέτες

B. Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες <50 ετών που λαμβάνουν ή αρχίζουν θεραπεία με κορτικοστεροειδή

Τα στοιχεία που υπάρχουν για την οστεοπόρωση από κορτικοστεροειδή στον συγκεκριμένο πληθυσμό είναι περιορισμένα. Οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και οι άνδρες κάτω των 50 ετών έχουν μικρότερο κίνδυνο κατάγματος από τους πιο ηλικιωμένους. Επίσης στον πληθυσμό αυτόν δεν είναι ιδιαίτερα καθορισμένοι οι παράγοντες κινδύνου, ενώ ο FRAX δεν εφαρμόζεται σε άτομα νεώτερα των 40 ετών. Επιπρόσθετα η μακροχρόνια επίδραση των φαρμάκων στο έμβρυο δεν είναι επαρκώς μελετημένη. Για τους λόγους αυτούς οι συστάσεις αφορούν μόνο ασθενείς με ιστορικό κατάγματος οι οποίοι έχουν ξεκάθαρο κίνδυνο για νέο κάταγμα.

Για τις γυναίκες που κυσφορούν συνιστώνται φάρμακα με μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής.

1. Γυναίκες προεμμηνοπαυσιακές και άνδρες <50 ετών χωρίς κάταγμα → ανεπαρκή δεδομένα για συστάσεις.

Η απουσία ειδικών συστάσεων στη συγκεκριμένη ομάδα, λόγω έλλειψης επαρκών δεδομένων, δεν αποτελεί συμβουλή για μη χορήγηση θεραπευτικής αγωγής.

2. Ασθενείς με κάταγμα:

A. Γυναίκες που εν δυνάμει θα τεκνοποιήσουν

I. Κορτικοειδή για 1-3 μήνες → καμιά οδηγία

II. Κορτικοειδή για >3 μήνες

α. Πρεδνιζολόνη <7.5 mg/ημέρα → καμιά οδηγία

β. Πρεδνιζολόνη ≥7.5 mg/ημέρα → αλενδρονάτη (A) ή ριζεδρονάτη (Δ) ή τεριπαράτιδη (Δ)

B. Γυναίκες που εν δυνάμει δεν θα τεκνοποιήσουν και άνδρες <50 ετών.

I. Κορτικοειδή για 1-3 μήνες:

α. Πρεδνιζολόνη ≥ 5 mg/ημέρα → Αλενδρονάτη ή ριζεδρονάτη (A)

β. Πρεδνιζολόνη ≥ 7.5 mg/ημέρα → Αλενδρονάτη ή ριζεδρονάτη (A) ή ζολενδρονικό οξύ (B)

II. Κορτικοειδή για >3 μήνες:

Για οποιαδήποτε δόση κορτικοειδούς: αλενδρονάτη ή ριζεδρονάτη (A) ή ζολενδρονικό οξύ (B) ή τεριπαρατίδη (B).

- Οι παλαιότερες θεραπείες με ΘΟΥ (οιστρογόνα και τεστοστερόνη) δεν συνιστώνται πλέον.
- Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας δεν είναι απόλυτο εργαλείο εκτίμησης του κινδύνου κατάγματος για την οστεοπόρωση εκ κορτικοειδών γιατί εν μέρει μπορεί να αντικατασταθεί από τον FRAX ή από το γενικότερο κίνδυνο κατάγματος του κάθε ασθενούς.
- Ακόμα και η εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος μέσω FRAX (χαμηλός-μέτριος-υψηλός) έχει περιορισμούς με το δεδομένο ότι η δόση των κορτικοειδών μετράται ως «μέση δόση». Ωστόσο ο καταγματικός κίνδυνος λόγω κορτικοειδών είναι δοσοεξαρτώμενος.
- Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες οδηγίες για τους ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοειδή με ενδοφλέβια ώση ή με διακεκομμένη ενδομυϊκή χορήγηση.

Επειδή, κατά την έναρξη των κορτικοστεροειδών, συμβαίνει ταχύτατη απώλεια οστικής μάζας και αυξάνει ο κίνδυνος κατάγματος, η θεραπεία για την οστεοπόρωση πρέπει να αρχίζει κατά την έναρξη των κορτικοστεροειδών, στους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο.

Εφόσον σταματήσει η θεραπεία με κορτικοστεροειδή, μπορεί να διακοπεί και η θεραπεία έναντι της οστεοπόρωσης, εφόσον εκτιμηθεί ο συνολικός κίνδυνος κατάγματος του ασθενούς.

Στους ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια θεραπεία με κορτικοστεροειδή, η θεραπεία της οστεοπόρωσης πρέπει να συνεχίζεται χρονίως.

Κάθε ασθενής που ακολουθεί ή πρόκειται να ακολουθήσει θεραπεία με κορτικοστεροειδή σε δόση μεγαλύτερη ή ίση από 5 mg πρεδνιζολόνης την ημέρα (ή ισοδυνάμου) για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 3 μήνες πρέπει να υποβληθεί σε εκτίμηση της οστικής του μάζας στη σπονδυλική στήλη ή/και στο ισχίο. Η μέτρηση της οστικής μάζας πρέπει να γίνεται με τη μέθοδο DXA και να επαναλαμβάνεται κάθε χρόνο. Εάν μία μόνο περιοχή μπορεί να μετρηθεί και ο ασθενής είναι

ηλικιωμένοι προτιμάται η περιοχή του ισχίου⁵²⁴.

Η διαγνωστική εκτίμηση πρέπει να συνεχιστεί με τη μέτρηση των ορμονών του φύλου. Στις περιεμμηνόπαυσιακές γυναίκες η μέτρηση των επιπέδων της οιστραδιόλης και της FSH θεωρείται σημαντική. Οι προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες με φλεγμονώδη νοσήματα πολλές φορές έχουν ανεπάρκεια οιστρογόνων που εκδηλώνεται με oligo- ή αμηνόρροια. Στους άνδρες σημαντική είναι επίσης η μέτρηση της ελεύθερης τεστοστερόνης⁵²⁴.

Σημαντικό είναι να αποκλεισθούν άλλες αιτίες που μπορεί να συνοδεύονται από οστική απώλεια. Ο υπερπαραθυρεοειδισμός, ο υπερθυρεοειδισμός, η οστεομαλακία και το πολλαπλούν μυέλωμα μπορεί να προκαλέσουν ή να συμμετέχουν στην οστεοπόρωση των ασθενών που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Ασβέστιο, βιταμίνη D και ανάλογά της

Επειδή τα κορτικοστεροειδή προκαλούν μείωση της απορρόφησης του ασβεστίου από το έντερο η χορήγηση συμπληρωματικού ασβεστίου φαίνεται μία λογική θεραπευτική επιλογή⁵²⁵. Δεν υπάρχουν RCTs που να αποδεικνύουν την επίδραση του ασβεστίου μόνον στην πρόληψη και τη θεραπεία της ΟΑΚ⁵²¹. Ωστόσο, υπάρχουν RCTs που συγκρίνουν τον συνδυασμό του ασβεστίου με τη βιταμίνη D ή τα ανάλογά της σε σχέση με το ασβέστιο μόνο του ή με placebo^{526-528,530} (E1). Η αλφακαλσιδόλη καταστέλλει τη σύνθεση και έκκριση της παραδορμόνης και αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου από το έντερο και την επαναρροφησή του από τα νεφρικά σωληνάκια^{529,531}. Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση βρέθηκε ότι ο συνδυασμός ασβεστίου και βιταμίνης D είναι πιο δραστικός στη θεραπεία της ΟΑΚ, σε σχέση με το ασβέστιο μόνο του ή τη μη θεραπεία⁵³² (E1). Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με βιταμίνη D είναι ισοδύναμη με αυτή της καλσιτονίνης αλλά κατώτερη αυτής των διφωσφονικών. Τα αποτελέσματα αυτά αφορούν την οσφυϊκή μοίρα της ΣΣ ενώ για τον αυχένα του μηριαίου οστού η δράση της βιταμίνης D δεν είναι προστατευτική⁵³³ (E1). Επιπλέον η βιταμίνη D αυξάνει τη μυϊκή ισχύ και βελτιώνει την ισορροπία⁵³². Πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι ασθενείς σε θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή μπορεί να αναπτύξουν ανοχή στη θεραπεία με βιταμίνη D⁵³². Γι αυτό αντί να διατηρούνται τα επίπεδα στον ορό της 25 υδροξυβιταμίνης D στα επαρκή επίπεδα ≥ 30 ng/ml (82 nmol/L), μερικοί ειδικοί συνιστούν να διατηρούνται σε επίπεδα μεγαλύτερα (>82 nmol/L)⁵³². Για να δια-

τηρηθούν αυτά τα επίπεδα οι ασθενείς συχνά χρειάζονται να λαμβάνουν δόσεις 1.000-2.000 διεθνών μονάδων (IU) καθημερινά^{533,534}. Πρέπει να σημειωθεί ότι ο συνδυασμός ασβεστίου και βιταμίνης D μπορεί να οδηγήσει σε υπερασβεστιουρία ή/και υπερασβεστιαμία^{529,530}. Στην περίπτωση αυτή η δόση των φαρμάκων πρέπει να μειωθεί. Η ημερήσια δόση του ασβεστίου για την πρόληψη ή τη θεραπεία κυμαίνεται από 1.200-1.500 mg. Υψηλότερες δόσεις βιταμίνης D μπορεί να απαιτηθούν σε ηλικιωμένα άτομα ή άτομα με ανεπάρκεια και πτωχή διατροφική πρόσληψη βιταμίνης D⁵³⁵.

Συστάσεις

- Το ασβέστιο μόνο του και η βιταμίνη D μόνη της δεν συνιστώνται για την πρόληψη και θεραπεία της ΟΑΚ
- Συνιστάται η ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου από όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοειδή, να είναι από 1.200-1.500 mg την ημέρα και να χορηγείται συμπληρωματικά βιταμίνη D 800-1.000 IU την ημέρα ή και περισσότερο εφόσον υπάρχει ανεπάρκεια ή έλλειψή της (Βαθμός Α).
- Η αλφακαλσιδόλη αναστέλλει την οστική απώλεια που προκαλείται από τη χορήγηση κορτικοστεροειδών (Βαθμός Α).

Οιστρογόνα

Τα οιστρογόνα αναστέλλουν την οστική απορρόφηση και εξασκούν τη δράση τους μέσω υποδοχέων στις οστεοκλάστες και στους οστεοβλάστες. Τα ΚΣ αναστέλλουν την παραγωγή των οιστρογόνων στις γυναίκες και της τεστοστερόνης στους άνδρες. Υπάρχει μόνο μία RCT στην οποία γίνεται σύγκριση των οιστρογόνων (οιστραδιόλη διαδερμικά 50 μg/ημέρα) με το ασβέστιο (400 mg/ημέρα) σε μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και ΟΑΚ στην οποία τα οιστρογόνα φαίνεται να υπερτερούν του ασβεστίου στην οστική πυκνότητα της οσφυϊκής μοίρας της ΣΣ⁵³⁶ (E1).

Τα οιστρογόνα δεν συνιστώνται πλέον για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης οιασδήποτε τύπου, εξαιτίας των παρενεργειών τους (όπως καρκίνος του μαστού, καρδιαγγειακά συμβλήματα, στεφανιαία νόσος, φλεβοδρομβώσεις)⁵³⁷.

Συστάσεις

- Δεν συνιστώνται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης.

Εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων

Δεν υπάρχουν RCTs που να αποδεικνύουν την αξία των φαρμάκων αυτών στην πρόληψη και θεραπεία της ΟΑΚ εκτός από μια μικρή μελέτη με ταμοξιφένη.

Τεστοστερόνη

Τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης μπορεί να προκαλέσουν οστεοπόρωση στους άνδρες. Υπάρχει μία διασταυρούμενη μελέτη κατά την οποία χορηγήθηκαν εστέρες τεστοστερόνης (250 mg ενδομυϊκά) και ασβέστιο (1.000 mg/ημέρα) σε οστεοπορωτικούς υπογοναδικούς άνδρες με βρογχικό άσθμα που ελάμβαναν επί μακρόν κορτικοστεροειδή. Η ομάδα αυτή συγκρίθηκε με παρόμοια ομάδα που ελάμβανε μόνο ασβέστιο. Στην ομάδα της τεστοστερόνης παρατηρήθηκε μία αύξηση της ΟΜ στην ΟΜΣΣ κατά 5%. Καμία μεταβολή δεν παρατηρήθηκε στο ιοξίο⁵³⁸ (E2). Σε άλλη μελέτη σε άνδρες διάρκειας ενός έτους, η θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη έδειξε ότι προστατεύει την απώλεια οστού και μυϊκής μάζας από τα κορτικοειδή⁵³⁹.

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της τεστοστερόνης στα κατάγματα.

Συστάσεις

- Η θεραπεία με τεστοστερόνη δεν συνιστάται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή. Εκτιμάται η χορήγησή της σε υπογοναδικούς άνδρες μετά από έλεγχο.

Διφωσφονικά

Η επιδρονάτη έχει μελετηθεί τόσο στον τομέα της πρόληψης όσο και στον τομέα της θεραπείας της ΟΑΚ. Από τις μελέτες αυτές προκύπτει ότι η επιδρονάτη σε κυκλική χορήγηση μαζί με ασβέστιο ή/και βιταμίνη D αυξάνει την ΟΜ στη ΣΣ, ενώ η δράση της στην περιοχική του ιοξίου έγκειται στη διατήρηση ή μικρή αύξηση της ΟΜ. Σε μία μελέτη φαίνεται ότι η ευεργετική επίδραση της επιδρονάτης στην ΟΜ τόσο στη ΣΣ, όσο και στο ιοξίο, διατηρείται ακόμη και ένα χρόνο μετά τη διακοπή της (E1). Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την επίδραση της επιδρονάτης στα κατάγματα. Μόνο σε μία μελέτη φαίνεται ότι η επιδρονάτη μειώνει τη συχνότητα των καταγμάτων της ΣΣ σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (E1).

Η αλενδρονάτη έχει μελετηθεί και στους δύο τομείς ενδιαφέροντος δηλαδή την πρόληψη και τη θεραπεία. Η αποτελεσματικότητά της έχει ελεγχθεί τόσο στις προεμμηνοπαυσιακές, όσο και στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, καθώς επίσης και στους άνδρες. Η αλενδρονάτη σε δόσεις που κυμαίνονται από 5-10 mg την ημέρα αυξάνει την ΟΜ στη ΣΣ και τον αυχένα του μηριαίου οστού και μειώνει τη συχνότητα των νέων σπονδυλικών καταγμάτων^{24,540,541} (E1). Σε μία από αυτές τις μελέτες, τη μεγαλύτερη από πλευράς αριθμού ασθενών, η αλενδρονάτη χορηγήθηκε σε 477 ασθενείς στους οποίους συμπεριλαμβάνονταν προ- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες που άρχισαν ή ελάμβαναν θεραπεία με ΚΣ. Στη ΣΣ παρατηρήθηκε μία σημαντική αύξηση της ΟΜ κατά 2.9% στην ομάδα των 10 mg αλενδρονάτης, ενώ στην ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκε μείωση κατά 0.4%. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στην περιοχή του τροχαντήρα, ενώ στην περιοχή του αυχένα η αύξηση ήταν μικρότερη αλλά στατιστικά σημαντική²⁴ (E1). Σε μία επέκταση της μελέτης αυτής κατά ένα χρόνο μεταξύ 208 ασθενών που συνέχιζαν να λαμβάνουν >7.5 mg πρεδνιζολόνης την ημέρα (ή ισοδύναμου) παρατηρήθηκε, πέρα από την ευεργετική επίδραση της αλενδρονάτης στην ΟΜ, και μία σημαντική μείωση της συχνότητας των σπονδυλικών καταγμάτων κατά 90%⁵⁴¹ (E1). Επιπρόσθετα, η αλενδρονάτη, όπως διαπιστώθηκε σε οστικές βιοψίες από ασθενείς με μακροχρόνια λήψη ΚΣ, φαίνεται να μειώνει τον ρυθμό της οστικής εναλλαγής χωρίς να καταστέλλει τελείως την οστική ανακατασκευή, ενώ διατηρεί τη φυσιολογική μεταλλοποίηση του οστίτη ιστού⁵⁴² (E1).

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της αλενδρονάτης στα κατάγματα του ισχίου.

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της εβδομαδιαίας χορήγησης 70 mg αλενδρονάτης στην πρόληψη και θεραπεία της ΟΑΚ.

Η ριζεδρονάτη παρουσιάζει παρόμοια αποτελέσματα με την αλενδρονάτη τόσο στην πρόληψη όσο και στη θεραπεία της ΟΑΚ. Και στις τρεις μελέτες η δόση των 5 mg ριζεδρονάτης την ημέρα μαζί με ασβέστιο ή/και βιταμίνη D αυξάνει την ΟΜ τόσο στη ΣΣ όσο και στο ισχίο και μειώνει σημαντικά τη συχνότητα των σπονδυλικών καταγμάτων^{25,26,543} (E1). Στη μεγαλύτερη, από πλευράς αριθμού ασθενών, μελέτη, η ριζεδρονάτη χορηγήθηκε μαζί με ασβέστιο σε 518 άνδρες και γυναίκες που ελάμβαναν ΚΣ. Στη ΣΣ παρατηρήθηκε αύξηση της ΟΜ

κατά 1.9% στην ομάδα των 5 mg ριζεδρονάτης, ενώ στην ομάδα ελέγχου μείωση κατά 1%. Αύξηση ή διατήρηση της ΟΜ παρατηρήθηκε και στον αυχένα του μηριαίου, στον τροχαντήρα και στην κερκίδα. Το σημαντικό στη μελέτη αυτή ήταν η μείωση του κινδύνου των σπονδυλικών καταγμάτων κατά 70% σε άνδρες και σε γυναίκες²⁶.

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της ριζεδρονάτης στα κατάγματα του ισχίου. Δεν υπάρχουν δεδομένα για την αποτελεσματικότητα των 35 mg ριζεδρονάτης την εβδομάδα στην πρόληψη και θεραπεία της ΟΑΚ.

Η παμιδρονάτη σε ενδοφλέβια χορήγηση είτε στη δόση των 90 mg ανά έτος είτε σε αρχική χορήγηση 90 mg και μετέπειτα 30 mg ανά τρεις μήνες αυξάνει την ΟΜ στην ΟΜΣΣ και στο ισχίο στους ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή. Το δεύτερο δοσολογικό σχήμα υπερέχει του πρώτου σε ό,τι αφορά τον βαθμό αύξησης της οστικής μάζας και τη μείωση των βιοχημικών οστικών δεικτών (E2). Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της παμιδρονάτης στα κατάγματα.

Το ζολενδρονικό οξύ είναι ένα ισχυρό διφωσφονικό που αυξάνει την οστική πυκνότητα και μειώνει τον κίνδυνο καταγμάτων όταν χορηγείται σε ετήσια ενδοφλέβια έγχυση σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες⁵⁴. Σε μια πρόσφατη διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, (non inferiority) μελέτη διάρκειας ενός έτους, χορηγήθηκαν 5 mg ζολενδρονικού οξέος ενδοφλεβίως, άπαξ ετησίως, σε 833 ασθενείς που ελάμβαναν γλυκοκορτικοειδή, σε σύγκριση με χορήγηση 5 mg ημερήσιας ριζεδρονάτης από του στόματος. 416 ασθενείς έλαβαν ζολενδρονικό οξύ και 417 έλαβαν ριζεδρονάτη. Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν αναλόγως του φύλου, και της διάρκειας λήψης κορτικοειδών. Οι υποομάδες αποτελούνταν από τους ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με κορτικοστεροειδή >3 μήνες (272 σε ζολενδρονικό και 273 σε ριζεδρονάτη) (ομάδα θεραπείας) και από τους ασθενείς που έλαβαν κορτικοστεροειδή <3 μήνες (144 ασθενείς σε κάθε φάρμακο) (ομάδα πρόληψης). Το ζολενδρονικό οξύ σε σχέση με τη ριζεδρονάτη αύξησε την οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης κατά 4.6% έναντι 2.71% στην ομάδα θεραπείας και κατά 2.6% έναντι 0.64% στην ομάδα πρόληψης της ΟΑΚ. Παράλληλα αυξήθηκε και η οστική πυκνότητα στον αυχένα του μηριαίου στην ομάδα του ζολενδρονικού κατά 1.45% σε σχέση με την ριζεδρονάτη που αυξήθηκε κατά 0.39% στην ομάδα της θεραπείας και 1.3% έναντι -0.03% αντίστοιχα στην ομάδα πρόληψης. Αντίστοιχα ήταν τα ευρήματα για το ολικό ισχίο. Η συχνότητα εμφά-

νισης σπονδυλικών καταγμάτων ήταν παρόμοια για τα δύο φάρμακα, τόσο στην ομάδα θεραπείας όσο και στην ομάδα πρόληψης (5 στην ομάδα του ζολενδρονικού και 3 στην ομάδα της ριζεδρονάτης). Η συχνότητα εμφάνισης παρενεργειών ήταν σημαντικά υψηλότερη για την ομάδα του ζολενδρονικού οξέος και στις δύο υποομάδες με προεξάρχοντα τα συμπτώματα της influenza-like illness και η πυρεξία. Και στις δύο ομάδες παρουσιάστηκε επιδείνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ποσοστό παρόμοιο και για τα δύο φάρμακα. Δεν παρουσιάστηκε επεισόδιο σοβαρής ταχυαρρυθμίας σε καμία από τις δύο ομάδες ούτε περίπτωση οστεονέκρωσης της γνάθου ή καθυστέρησης της επουλώσης. Ένα μόνο περιστατικό οστεονέκρωσης της γνάθου στην ομάδα του ζολενδρονικού αποδόθηκε στην λήψη κορτικοειδών (>7.5 mg) για την ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η μελέτη αυτή υποδηλώνει ότι χορήγηση 5 mg ζολενδρονικού οξέος ενδοφλεβίως άπαξ ετησίως δεν υστερεί έναντι της ριζεδρονάτης ως προς την συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων ενώ επιτυγχάνει μεγαλύτερες αυξήσεις στην οστική πυκνότητα.

Έχει αναφερθεί κίνδυνος οστεονέκρωσης της γνάθου σε ασθενείς με διφωσφονικά ιδίως σε υψηλές δόσεις που χορηγούνται για τη θεραπεία διαφόρων μορφών καρκίνου⁵⁴⁷. Δεν υπάρχει, ωστόσο, ένδειξη ότι η στεονέκρωση της γνάθου είναι συχνότερη σε ασθενείς υπό διφωσφονικά που παίρνουν κορτικοστεροειδή^{548,549}. Σε ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή και διφωσφονικά, συνιστάται πολύ καλή υγιεινή στόματος. Υπάρχουν δεδομένα για πιθανή συσχέτιση λήψης διφωσφονικών και άτυπων καταγμάτων μηριαίου. Αυτά είναι σπάνια και αφορούν περίπου το 1% όλων των καταγμάτων μηριαίου και ισχίου⁵⁵⁰. Τα γλυκοκορτικοειδή έχουν αναφερθεί ως πιθανές αιτίες τέτοιων καταγμάτων⁵⁵¹, ωστόσο σε πρόσφατη μελέτη (case control) η χρήση γλυκοκορτικοειδών δεν συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο τέτοιων καταγμάτων σε ασθενείς με κορτικοστεροειδή και διφωσφονικά⁵⁵⁰. Ωστόσο συνιστάται έλεγχος των ασθενών που παραπονούνται για πόνο στο μηριαίο ή το ισχίο. Συνιστάται προσοχή στη χορήγηση σε ασθενείς των οποίων η νεφρική κάθαρση κρεατινίνης είναι <30 ml/min⁵⁴⁵.

Συμπεράσματα

- Τα διφωσφονικά αποτελούν θεραπεία πρώτης γραμμής για την πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή καθώς και για την μείωση των σπονδυλικών καταγμάτων που σχετίζονται με αυτήν ωστόσο είναι λιγότερο αποτελεσματικά στην πρόληψη και θεραπεία της ΟΑΚ στο ισχίο⁵⁴⁶. Σύμφωνα με ερευνητές, τα δεδομένα για την πρόληψη των καταγμάτων είναι ισχυρότερα όσον αφορά στην αλενδρονάτη και στη ριζεδρονάτη παρά στην ετιδρονάτη⁵²³.
- Η θεραπεία με διφωσφονικά πρέπει να λαμβάνεται σε όλη τη διάρκεια θεραπείας με κορτικοστεροειδή. Πρέπει να δίνονται με προσοχή σε γυναίκες σε ηλικία τεκνοποίησης διότι έχουν μακρά διάρκεια ημιζωής και περνούν τον π्लाκούντα με την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων παρενεργειών στο έμβρυο.
- Δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο ποιο διφωσφονικό είναι αποτελεσματικότερο στην πρόληψη ή/και θεραπεία της ΟΑΚ. Δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες μεταξύ τους σε ασθενείς που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή.
- Δεν υπάρχουν δεδομένα πάνω στα μη σπονδυλικά κατάγματα.
- Χρειάζεται προσοχή στη χορήγηση διφωσφονικών σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και ιδιαίτερα σε αυτούς που πρόκειται να χορηγηθούν ενδοφλεβίως. Δεν συνιστάται η χορήγησή τους εφόσον η νεφρική κάθαρση κρεατινίνης είναι κάτω των 30 mg/ml.
- Χρειάζεται μεγάλη προσοχή κατά τη χορήγηση διφωσφονικών στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και ενημέρωσή τους να αποφύγουν εγκυμοσύνη καθ' όλη τη διάρκεια λήψης τους καθώς και αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Γενικά η χορήγηση διφωσφονικών προεμμηνοπαυσιακά πρέπει να χορηγείται με μεγάλη φειδώ και προσοχή και μόνον εφόσον είναι απολύτως απαραίτητο.

Συστάσεις

- Τα διφωσφονικά συνιστώνται για τη θεραπεία και την πρόληψη της ΟΑΚ καθώς και την μείωση των σπονδυλικών καταγμάτων και των καταγμάτων του ισχίου που προκαλούνται από αυτήν (Βαθμός Α). Συνιστάται να χορηγούνται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με κορτικοειδή.

- Συνιστάται η χορήγηση αλενδρονάτης 10 mg την ημέρα ή ριζεδρονάτης 5 mg την ημέρα (Βαθμός Α).
- Το ζολενδρονικό οξύ συνιστάται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης που σχετίζεται με μακροχρόνια συστηματική θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος (Βαθμός Α).

Παραδορμότη

Η χρήση της παραδορμότης έχει προστατευτική δράση στα οστά διότι αυξάνει τον αριθμό των οστεοβλαστών και μειώνει την απώπωση των οστεοβλαστών και των οστεοκυττάρων^{552,553}. Επίσης προκαλεί αποσύζευξη της οστικής ανακατασκευής με αποτέλεσμα αύξηση ενωρίς της οστικής παραγωγής που συνοδεύεται αργότερα από αύξηση της οστικής απορρόφησης και επομένως σταδιακή αποκατάσταση της οστικής ανακατασκευής⁵⁵⁴. Η χρήση της παραδορμότης μελετήθηκε για ένα χρόνο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ρευματοειδή αρθρίτιδα που ελάμβαναν πρεδνιζόνη (κατά μέσο όρο 12-15 χρόνια σε δόσεις 8-9 mg ημερησίως) και οιστρογόνα. Η αύξηση στην οστική πυκνότητα της ΣΣ όπως εκτιμήθηκε από την DXA και την ποσοτική αξονική τομογραφία (QCT), ήταν $11 \pm 1.4\%$ και $35 \pm 5\%$ αντίστοιχα, στην ομάδα της PTH. Ενώ η αντίστοιχη αύξηση στην ομάδα των οιστρογόνων ήταν $0.0 \pm 0.9\%$ και 1.7 ± 1.85 αντίστοιχα. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και σε θεραπεία 24 μηνών. Η μεταβολή της BMD στο ολικό ισχίο και στον αυχένα του μηριαίου δεν ήταν σημαντική στους 12 μήνες αλλά αυξήθηκε κατά $4.7 \pm 6.4\%$ και $12.6 \pm 2.2\%$ στους 24 μήνες σε σχέση με αύξηση στην ομάδα των οιστρογόνων κατά $1.3 \pm 0.9\%$ και $2.6 \pm 1.7\%$ αντίστοιχα⁵⁵⁵⁻⁵⁵⁷. Πρόσφατα, μια πολυκεντρική τυχαίοποιημένη μελέτη συνέκρινε τη δράση της τεριπαρατίδης με αυτήν της αλενδρονάτης σε 428 ασθενείς (345 γυναίκες, 83 άνδρες) με μακρά χρήση γλυκοκορτικοειδών και υψηλό κίνδυνο κατάγματος (T-score ≤ -2.5 και αυξημένη συχνότητα καταγμάτων⁵⁵⁸. Η τεριπαρατίδη ήταν σημαντικά αποτελεσματικότερη στην αύξηση της οστικής πυκνότητας στην ΣΣ και στο ισχίο σε διάρκεια 18 μηνών θεραπείας. Η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ήδη από τους πρώτους έξι μήνες θεραπείας. Η συχνότητα των σπονδυλικών καταγμάτων ήταν 0.65% και 6.1% στην ομάδα της τεριπαρατίδης και της αλενδρονάτης αντίστοιχα. Η συχνότητα των μη σπονδυλικών κα-

ταγμάτων ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες (5.6% στην ομάδα της τεριπαρατίδης έναντι 3.7% στην ομάδα της αλενδρονάτης). Η τεριπαρατίδη παρουσίασε συχνότερα τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, ζάλη και ναυτία^{559,560}.

Συστάσεις

- Η τεριπαρατίδη ενδείκνυται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης που σχετίζεται με παρατεταμένη και συστηματική θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή σε γυναίκες και άνδρες με αυξημένο κίνδυνο για κάταγμα. Η διάρκεια θεραπείας ορίζεται στους 24 μήνες σε δόση 20 μg υποδορίως (Βαθμός Α).

7. ΑΝΔΡΙΚΗ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

Παραδοσιακά, η οστεοπόρωση θεωρούνταν γυναικεία νόσος, αλλά είναι πλέον σαφές ότι τα οστεοπορωτικά κατάγματα στους άνδρες έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένη νοσηρότητα, θνητότητα και τεράστιο οικονομικό κόστος. Δημογραφικά δεδομένα του Εθνικού Ιδρύματος Οστεοπόρωσης των ΗΠΑ αναφέρουν ότι περίπου 2 εκατομμύρια άνδρες στις ΗΠΑ έχουν οστεοπόρωση και αλλά 12 περίπου εκατομμύρια εμφανίζουν παράγοντες κινδύνου να αναπτύξουν τη νόσο⁵⁶¹. Η συχνότητα της οστεοπόρωσης σε άνδρες ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών είναι 3% έως 6% σε σύγκριση με τις γυναίκες στις οποίες το αντίστοιχο ποσοστό είναι 13% έως 18%, ενώ οστεοπενία εμφανίζεται σε ποσοστό 28% έως 47% στους άνδρες έναντι του 30% έως 50% στις γυναίκες. Ο κίνδυνος εμφάνισης κατάγματος στο ισχίο στην ηλικία των 50 ετών είναι 17% έως 22.7% στις γυναίκες και 6% έως 11% στους άνδρες⁵⁶², ενώ ο δια βίου κίνδυνος εμφάνισης οποιουδήποτε οστεοπορωτικού κατάγματος είναι 50% στις γυναίκες και 29% στους άνδρες^{562,563}. Η θνητότητα που παρατηρείται τον πρώτο χρόνο μετά το κάταγμα στο ισχίο είναι 1.5 έως 2 φορές μεγαλύτερη στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες. Είναι περιορισμένα τα στοιχεία που αφορούν την επίπτωση της οστεοπόρωσης, καθώς επίσης και τα κατάγματα του ισχίου στους άνδρες στην Ελλάδα⁵⁶³⁻⁵⁶⁹.

Παθοφυσιολογία

Σε σύγκριση με τις γυναίκες, οι άνδρες έχουν υψηλότερη κορυφαία οστική μάζα – οφειλόμενη ίσως στη δράση των ανδρογόνων – αλλά παρόμοια πραγματική οστική πυκνότητα. Κατά την ενήλικη ζωή και γήρανση η απώλεια του σπογγώδους οστού είναι παρόμοια σε άνδρες και γυναίκες, αλλά οι άνδρες χάνουν λιγότερο φλοιώδες οστού αφού η ενδοφλοιώδης απορρόφηση είναι μικρότερη στους άνδρες, ενώ η περιοστική εναπόθεση είναι μεγαλύτερη⁵⁷⁰. Ιστομορφομετρικές μελέτες δείχνουν ότι εκτός των μεταβολών της οστικής μάζας υπάρχουν και διαφορές στην αρχιτεκτονική των οστών μεταξύ ανδρών και γυναικών⁵⁷¹. Βιοχημικές και ιστολογικές μελέτες αποδεικνύουν ότι η οστική παραγωγή μειώνεται με τη γήρανση στους άνδρες αλλά επίσης υπάρχουν και ενδείξεις αυξημένης οστικής απορρόφησης^{561,572-574}. Ο ρόλος των οιστρογόνων σε σχέση με την τεστοστερόνη έχει αναγνωρισθεί από πολλές επιδημιολογικές μελέτες και πρόσφατα δεδομένα

ενισχύουν την άποψη ότι τα οιστρογόνα παίζουν σημαντικό ρόλο στην επίτευξη της κορυφαιάς οστικής μάζας και τη διατήρησή της στην ενήλικη ζωή στους άνδρες^{561,573,574}. Φαίνεται όμως ότι και άλλοι παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην ηλικιο-εξαρτώμενη μείωση της οστικής μάζας στους άνδρες^{575,576}.

Παράγοντες κινδύνου

Οι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση οστεοπόρωσης ή καταγμάτων του ισχίου στους άνδρες είναι παρόμοιοι με αυτούς των γυναικών. Στους παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνονται:

- Ηλικία >70 ετών
- BMI (body mass index, Δείκτης μάζας σώματος) <20-25 Kg/m²
- Απώλεια, μεγαλύτερη από το 10% του μέγιστου σωματικού βάρους
- Έλλειψη φυσικής δραστηριότητας
- Λήψη κορτικοστεροειδών ή άλλων φαρμάκων όπως αντιεπιληπτικών
- Προηγούμενο κάταγμα ελάχιστης βίας
- Μειωμένη οστική μάζα
- Υπερβολική λήψη αλκοόλ (περισσότερα από 27 ποτά την εβδομάδα)
- Κάπνισμα
- Έλλειψη τεστοστερόνης

Τα δευτεροπαθή αίτια της οστεοπόρωσης ευθύνονται για την εμφάνιση καταγμάτων στους άνδρες. Σε ποσοστό 50% στους άνδρες έναντι του 35% στις γυναίκες διαπιστώνεται άλλο αίτιο (δευτεροπαθές) οστεοπόρωσης^{561-563,577-579}. Στα συνήθη αίτια δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης περιλαμβάνονται:

- Υπογοναδισμός
- Έκθεση σε γλυκοκορτικοειδή
- Ιδιοπαθής αοβεστιουρία
- Υπερπαραθυρεοειδισμός
- Υπερθυρεοειδισμός
- Πολλαπλούν μύελωμα
- Σύνδρομο δυσαπορρόφησης

Μεταξύ των συχνότερων αιτίων δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης περιλαμβάνονται: ο υπογοναδισμός, η λήψη κορτικοστεροειδών και ο αλκοολισμός⁵⁷⁷⁻⁵⁸⁴.

Διάγνωση

Η οστεοπόρωση στους άνδρες συνήθως διαγιγνώσκεται μετά από ένα οστεοπορωτικό κατάγμα ή λιγότερο συχνά μετά από μέτρηση της οστικής πυκνότητας. Αν και είναι σαφές ότι υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ της οστικής πυκνότητας και του κινδύνου κατάγματος, αυτή η σχέση δεν έχει επιβεβαιωθεί στους άνδρες. Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι το απόλυτο επίπεδο της οστικής πυκνότητας και ο μελλοντικός κίνδυνος κατάγματος πρέπει να είναι ο ίδιος για άνδρες και γυναίκες, ενώ άλλοι υποστηρίζουν ότι υπάρχουν διαφορές μεταξύ των δύο φύλων⁵⁷⁸⁻⁵⁸⁵.

Επί του παρόντος συστήνεται να χρησιμοποιούνται τα διαγνωστικά κριτήρια που προτείνονται από την International Society of Clinical Densitometry (ISCD)⁵⁸⁵:

- Η κατάταξη της WHO δεν μπορεί να εφαρμοσθεί απόλυτα στους άνδρες.
- Σε άνδρες, ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών, ο δείκτης T-score, που προκύπτει από τη μέτρηση της οστικής μάζας με τη μέθοδο DXA, πρέπει να χρησιμοποιείται και η διάγνωση της οστεοπόρωσης γίνεται όταν η τιμή του T-score είναι -2.5 ή λιγότερο (ανδρικές τιμές αναφοράς).
- Σε άνδρες ηλικίας 50 έως 65 ετών, χρησιμοποιείται ο δείκτης T-score και η διάγνωση της οστεοπόρωσης τίθεται όταν η τιμή του T-score είναι -2.5 ή μικρότερη (ανδρικές τιμές αναφοράς) και συνυπάρχει και παράγων κινδύνου για κατάγμα.
- Στους άνδρες, οποιασδήποτε ηλικίας, που έχουν δευτεροπαθή αιτία μειωμένης οστικής μάζας (λήψη κορτικοστεροειδών, υπογοναδισμός, υπερπαραθυρεοειδισμός) η διάγνωση της οστεοπόρωσης γίνεται κλινικά και λαμβάνεται υπόψη, ενισχυτικά, η μειωμένη τιμή της οστικής μάζας (BMD). Στους ασθενείς αυτούς ο κίνδυνος κατάγματος είναι διαφορετικός για μια δεδομένη τιμή BMD.
- Η διάγνωση της οστεοπόρωσης σε άνδρες ηλικίας μικρότερης των 50 ετών δε μπορεί να γίνει με τα δεδομένα μόνο της μέτρησης της BMD.

Ο απόλυτος κίνδυνος κατάγματος στους άνδρες μπορεί να εκτιμηθεί με την εφαρμογή του μοντέλου FRAX™ που προτείνεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO)^{586,587}. Με την μέθοδο αυτή είναι εφικτός ο προσδιορισμός του 10ετούς κινδύνου κατάγματος

στο ισχίο ή για μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα (σπονδυλική στήλη, αντιβράχιο, ισχίο, ώμος).

Το Εθνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης των ΗΠΑ (National Osteoporosis Foundation)⁵⁶⁷ συστήνει μέτρηση της οστικής μάζας σε άνδρες ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών και σε άνδρες ηλικίας 50 έως 69 ετών που έχουν παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση ή κάταγμα⁵⁸⁵. Η ηλικία των 70 ετών είναι σημαντικός παράγων κινδύνου.

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας (Endocrine Society Clinical Practice Guideline) στους νεότερους άνδρες, ηλικίας 50-69 ετών, θα πρέπει να μετράται η οστική μάζα όταν συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου. Το ιστορικό κατάγματος μετά την ηλικία των 50 ετών αποτελεί ιδιαίτερα σημαντική ένδειξη για μέτρηση της οστικής μάζας. Σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας συστήνεται⁵⁹⁰:

1. Μέτρηση με DXA της οστικής μάζας στη σπονδυλική στήλη ή στο ισχίο σε άνδρες που εμφανίζουν παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση
2. Μέτρηση της οστικής μάζας στην κερκίδα όταν δε μπορεί να ερμηνευθεί η μέτρηση στη σπονδυλική στήλη ή στο ισχίο όπως συμβαίνει στους άνδρες που έχουν Απαθή υπερπαραθυρεοειδισμό ή λαμβάνουν θεραπεία ορμονικού αποκλεισμού για καρκίνο του προστάτη
3. Να λαμβάνεται πλήρες ιστορικό και να διενεργείται λεπτομερής κλινική εξέταση. Σημαντική θεωρείται η λήψη στοιχείων από το ιστορικό και συγκεκριμένα η λήψη φαρμάκων, η ύπαρξη χρόνιων νοσημάτων, η λήψη αλκοόλ και το κάπνισμα, πτώσεις και/ή κατάγματα στην ενήλικη ζωή και οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης. Κατά την κλινική εξέταση θα πρέπει να καταγραφεί το ύψος του ασθενή σε σχέση με προηγούμενο ύψος, η κύφωση, η ισορροπία, η κινητικότητα, η γενική κατάσταση της υγείας και η τυχόν παρουσία δευτεροπαθών αιτιών οστεοπόρωσης, όπως ατροφία των όρχεων, υπερθυρεοειδισμός, και χρόνια αναπνευστική αποφρακτική νόσος
4. Συστήνεται μέτρηση των παρακάτω βιοχημικών και αιματολογικών εξετάσεων⁵⁹⁰:
 - Γενική αίματος
 - Ασβέστιο, φωσφόρος και αλκαλική φωσφατάση αίματος
 - Κάδαρση κρεατινίνης

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

Τρόπος ζωής

Η μη φαρμακολογική αντιμετώπιση των ανδρών με οστεοπόρωση, προϋποθέτει επαρκή ημερήσια πρόσληψη ασβετίου, βιταμίνης D και άσκηση⁵⁹⁰.

Συγκεκριμένα συστήνεται:

- λήψη 1000-1200 mg ασβετίου ημερησίως, και κατά προτίμηση με τη διατροφή. Το ασβέστιο χορηγείται σαν συμπλήρωμα όταν δεν επαρκή η ημερήσια πρόσληψη^{589,590}.
- χορήγηση βιταμίνης D, έτσι ώστε τα επίπεδα της 25OHD στο αίμα να είναι τουλάχιστον 30 ng/ml.
- μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ σε λιγότερο από 3 μονάδες ημερησίως.
- συμμετοχή των ανδρών με οστεοπόρωση σε προγράμματα άσκησης, 30-40 λεπτά.
- ανά συνεδρία, για τρεις – τέσσερις συνεδρίες την εβδομάδα.
- διακοπή του καπνίσματος.

Θεραπεία

– Επιλογή των ανδρών για θεραπεία

Όλοι οι άνδρες

Προτείνεται φαρμακολογική θεραπεία στους άνδρες που εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο για κάταγμα:

- άνδρες που εμφάνισαν κάταγμα στο ισχίο ή σπονδυλικό κάταγμα, χωρίς σοβαρό τραυματισμό.
- άνδρες που δεν εμφάνισαν σπονδυλικό κάταγμα ή κάταγμα ισχίου αλλά έχουν T-score ≥ -2.5 στη σπονδυλική στήλη, ή στον αυχένα του μηριαίου ή/και στο συνολικό ισχίο
- άνδρες που έχουν T-score μεταξύ $-1,0$ και $-2,5$ στην σπονδυλική στήλη, στον αυχένα του μηριαίου, ή ολικού ισχίου συν 10-ετή κίνδυνο να υποστούν οποιοδήποτε οστεοπορωτικό κάταγμα $\geq 20\%$ ή 10-ετή κίνδυνο κατάγματος του ισχίου $\geq 3\%$ σύμφωνα με τη χρήση του μοντέλου FRAX.
- άνδρες που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή σε φαρμακολογικές δόσεις (π.χ. πρεδνιζόνη ή ισοδύναμο $>7,5$ mg/H), σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ρευματολογικής Εταιρείας του 2010.

– Επιλογή του θεραπευτικού παράγοντα

Η οστεοπόρωση στον άνδρα παραμένει παραμελημένη και υποθεραπευόμενη αφού λιγότερο από το 10% των ανδρών με οστεοπορωτικά κατάγματα υποβάλλονται σε θεραπεία⁵⁸⁸. Τα φάρμακα που ενδείκνυνται για την αντιμετώπιση της ιδιοπαθούς οστεοπόρωσης στον άνδρα είναι αντικαταβολικά ή αναβολικά. Στην ομάδα των αντικαταβολικών ανήκουν τα διφωσφονικά και το ρανελικό στρόντιο ενώ, στα αναβολικά ανήκει η τεριπαρατίδη⁵⁹⁰⁻⁵⁹⁶.

Οι άνδρες που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο κατάγματος πρέπει να αντιμετωπίζονται με φαρμακευτική αγωγή που εγκρίνεται από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA), ή τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA). Επί του παρόντος, εγκεκριμένα φάρμακα για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης στον άνδρα είναι η αλενδρονάτη, η ρισεδρονάτη, το ζολεδρονικό οξύ, η τεριπαρατίδη, και το ρανελικό στρόντιο. Ενώ η δενοσοιμάμπη χορηγείται σε άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού για καρκίνο του προστάτη. Η επιλογή του θεραπευτικού παράγοντα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τα δεδομένα που αφορούν τον κάθε

άνδρα π.χ. το ιστορικό κατάγματος, σοβαρότητα της οστεοπόρωσης (T-score), τον κίνδυνο για κάταγμα στο ισχίου, τα δεδομένα από τη μέτρηση της οστικής μάζας (δηλ. εάν η οστική μάζα είναι χαμηλότερη σε περιοχές όπου επικρατεί το φλοιώδες οστό ή το σπογγώδες οστό, η συνοσηρότητα (π.χ. πεπτικό έλκος, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, σύνδρομο δυσαπορρόφησης, κακοήθεια, κ.λπ.), το κόστος, και άλλοι παράγοντες. Στους άνδρες με πρόσφατο κάταγμα του ισχίου, προτείνεται η χορήγηση ζολεδρονικού οξέος. Όταν χορηγείται τεριπαρατίδη, δεν συστήνεται η ταυτόχρονη χορήγηση αντιαιμοπεραιωτικών φαρμάκων.

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

Αντιμετώπιση του υπογοναδικού άνδρα με αυξημένο κίνδυνο να υποστεί κάταγμα

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

- Συστήνεται η χορήγηση τεστοστερόνης για τους άνδρες που εμφανίζουν οριακά υψηλό κίνδυνο για κάταγμα και επίπεδα τεστοστερόνης ορού <200 ng/dl (6,9 nmol/λίτρο) σε περισσότερες από μία μετρήσεις, όταν τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης συνοδεύονται από σημεία ή συμπτώματα της ανεπάρκειας των ανδρογόνων (π.χ. χαμηλή libido, ανεξήγητη χρόνια κόπωση, απώλεια των τριχών του σώματος, εξάψεις, κ.λπ.) ή υπογοναδισμό (π.χ. λόγω διαταραχής του υποθαλάμου, της υπόφυσης, ή των όρχεων). Αν η θεραπεία με τεστοστερόνη δεν ανακουφίσει τα συμπτώματα που προέρχονται από την ανεπάρκεια των ανδρογόνων, μετά από 3-6 μήνες, θα πρέπει να διακοπεί και να χορηγηθεί άλλη θεραπεία.
- Συστήνεται η χορήγηση τεστοστερόνης για τους άνδρες που εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο για κάταγμα και επίπεδα τεστοστερόνης <200 ng/dl (6,9 nmol/l) και δεν έχουν συγκεκριμένες ενδείξεις για θεραπεία με τεστοστερόνη, αλλά έχουν αντενδείξεις στα εγκεκριμένα για την οστεοπόρωση φάρμακα⁵⁹⁷.

Οι άνδρες με καρκίνο του προστάτη που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικού αποκλεισμού

Συστήνεται φαρμακευτική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης στους άνδρες με καρκίνο του προστάτη που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικού αποκλεισμού και οι οποίοι έχουν υψηλό κίνδυνο κατάγματος⁵⁹⁸.

Παρακολούθηση της θεραπείας

Προτείνεται η μέτρηση της οστικής μάζας με DXA στο ισχίο και στη σπονδυλική στήλη να γίνεται κάθε 1-2 χρόνια, προκειμένου να εκτιμηθεί η απάντηση στη θεραπεία. Όταν η οστική μάζα φαίνεται να φτάνει σε μια σταθερή τιμή, τότε η συχνότητα της μετρήσεων μπορεί να μειωθεί⁵⁹⁰.

Επίσης προτείνεται η μέτρηση των δεικτών οστικής εναλλαγής στους 3-6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με τη χρήση ενός δείκτη οστικής απορρόφησης [όπως π.χ. C-τελοπεπτιδίο κολλαγόνου τύπου I (CTX) ή ορό ή ούρα ή του N-τελοπεπτιδίου του κολλαγόνου τύπου I (NTX)] όταν χορηγείται αντιαπορροφητική θεραπεία ή ενός δείκτη οστικής παραγωγής [(όπως το προκολλαγόνο τύπου I N-propeptide (PINP)] όταν χορηγείται οστεοαναβολική θεραπεία^{590,599}.

8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Melton LJ III, Atkinson EJ, O' Fallon WM, et al. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 1993; 8:1227-1234.
2. Lauritzen JB, Schwarz P, Lund B, et al. Changing incidence and residual life-time risk of common osteoporosis related-fractures. *Osteopor Int* 1993; 3:127-132.
3. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2002; 17:716-724.
4. Ismail AA, Pye SR, Cockerill WC, et al. Incidence of limb fracture across Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteopor Int* 2002; 13:565-571.
5. Kanis JA, Compston J, Cooper C, et al. The burden of fractures in the European Union in 2012. *Osteoporos Int* 2012; 23(Suppl 2) 557.
6. Lyritis GP, Rizou S, Galanos A, et al. Incidence of hip fractures in Greece during a 30-year period: 1977-2007. *Osteoporos Int* 2013; 24:1579-1585.
7. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, et al. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1993; 137:1001-1005.
8. Kado DM, Browner WS, Palermo L, et al. Vertebral fractures and mortality in older women: The Study of Osteoporotic Fractures. *Arch Intern Med* 1999; 159:1215-1220.
9. Ismail AA, O'Neil TW, Cooper C, et al. Mortality associated with vertebral deformity in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteopor Int* 1998; 8:291-297.
10. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 353:878-882.
11. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, et al. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000; 11:556-561.
12. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH Consensus Statements 2000; 17:1-45. <http://Consensus.nih.gov/cons/111/111-intro.htm>
13. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research group. *Lancet* 1996; 348:1535-1541.
14. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1437-1443.
15. Cranney A, Wells G, Willan A, et al. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocrine Rev* 2002; 23:508-516.
16. Harris ST, Watts NB, Genant HK, 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; 282:1344-1352.
17. Reginster J, Minnie H, Sorensen O, et al. Randomized trial of the effects of risendronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risendronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000; 11:83-91.
18. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, et al. Meta-analysis of risendronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Rev* 2002; 23:517-523.
19. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA* 1999; 282:637-645.
20. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, et al. Meta-analysis of raloxifene for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Rev* 2002; 23:524-528.
21. Marcus R, Wank M, Heath H, et al. Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis. Comparison of the study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint. *Endocrine Reviews* 2002; 23:16-37.
22. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1434-1441.
23. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, et al. Prevention of non-vertebral fractures with alendronate. *JAMA* 1997; 277:1159-1164.
24. Saag KG, Emkey R, Schintzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339:292-299.
25. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al. Efficacy and safety of daily risendronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1006-1013.
26. Wallach S, Cohen S, Reid DM, et al. Effects of risendronate on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 67:277-285.
27. Rehman Q, Lang TF, Arnaud CD, et al. Daily treatment with parathyroid hormone is associated with

- an increase in vertebral cross-sectional area in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003; 14:77-81.
28. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343:604-610.
 29. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001; 16(Suppl.):S162.
 30. Guyatt GH. Evidence-based management of patients with osteoporosis. *J Clin Densitometry* 1998; 1:396-402.
 31. Appraisal of guidelines for research and evaluation. The AGREE collaboration, September 2001. <http://www.agreecollaboration.org>
 32. Melton LJ. Epidemiology of spinal osteoporosis. *Spine* 1997; 22:S2-11.
 33. Roy DK, O'Neill TW, Finn JD, et al. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 2003; 14:19-26.
 34. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis International* 2005; 16:155-162.
 35. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporosis International* 2005; 16:737-742.
 36. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of milk intake and fracture risk: low utility for case finding. *Osteoporosis International* 2005; 16:799-804.
 37. Van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HGM, et al. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone* 2001; 29:517-521.
 38. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al; for the SOF Research Group. Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. *JAMA* 1990; 263:665-668.
 39. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1988; 81:1804-1809.
 40. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research group. *N Engl J Med* 1995; 332:767-773.
 41. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12:989-995.
 42. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19:385-397.
 43. Kanis JA, Burtel N, Cooper C, et al; on behalf of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19:399-428.
 44. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Risk of hip fracture derived from relative risks: an analysis applied to the population of Sweden. *Osteoporosis International* 2000; 11:120-127.
 45. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Long-term risk of osteoporotic fractures in Malmo. *Osteoporosis International* 2000; 11:669-674.
 46. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *Journal of Bone & Mineral Research* 2002; 17:1237-1244.
 47. De Laet C, Oden A, Johnell O, et al. The impact of the use of multiple risk factors on case finding strategies: a mathematical framework. *Osteoporosis International* 2005; 16:313-318.
 48. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359:1929-1936.
 49. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporosis International* 2005; 16:581-589.
 50. De Laet C, Kanis JA, Oden A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis International* 2005; 16:1330-1338.
 51. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman P, et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15:721-739.
 52. Black DM, Arden NK, Palarmo L, et al. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. *J Bone Miner Res* 1999; 14:821-828.
 53. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effects of risendronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344:333-340.
 54. Van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HGM, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone* 2001; 29:517-521.
 55. Kanis JA, Johnell O, Johansson H, et al. Prior clinical vertebral fractures are a particularly strong predictor of hip fracture: a meta-analysis. *Osteoporosis International* 2006; 17(Suppl.3):365.
 56. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35:375-382.
 57. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the FIT. *JAMA* 1998; 280:2077-2080.

58. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, et al. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res* 1992; 7:221-227.
59. Genant HK, Wu CY, Van Kuijk C, et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8:1137-1148.
60. Black DM, Arden NK, Palarmo L, et al. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. *J Bone Miner Res* 1999; 14:821-828.
61. Dircchl DR. Accelerated bone mineral loss following a hip fracture: a prospective longitudinal study. *Bone* 1997; 20:7.
62. Åkesson K, Vergnaud P, Gineyts E, et al. Impairment of bone turnover in elderly women with hip fracture. *Calcif Tissue Int* 1993; 53:162-169.
63. Schroder HM, Petersen KK, Eriksen M. Occurrence and incidence of the second hip fracture. *Clin Orthop Rel Res* 1993; 289:166-169.
64. Dretakis EK, Dretakis KE, Papakitsou E, et al. Possible predisposing factors for the second hip fracture. *Calcif Tissue Int* 1998; 62:366-369.
65. Kamel HK, Duthie EH. The underuse of therapy in the secondary prevention of hip fractures. *Drugs Aging* 2002; 19:1-10.
66. Siris E, Bilezikian JP, Rubin MR, et al. Pins and plaster aren't enough: A call for the evaluation and treatment of patients with osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3482-3486.
67. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone* 2004; 35:1029-1037.
68. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19:893-899.
69. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Prediction of fracture from low bone mineral density measurements overestimates risk. *Bone* 2000; 26:387-391.
70. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312:1254-1259.
71. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Risk of hip fracture according to World Health Organization criteria for osteoporosis and osteopenia. *Bone* 2000; 27:585-590.
72. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporosis International* 2001; 12:989-995.
73. Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. A comparison of total hip BMD as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *J Bone Miner Res* 2005; 20(Suppl.1):S4.
74. Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *Journal of Bone and Mineral Research* 2005; 20:1185-1194.
75. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* 2004; 164:1108-1112.
76. Cumming RG, Klineberg RJ. Fall frequency and characteristics and the risk of hip fractures. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42:774-778.
77. Suh TT, Lyles KW. Osteoporosis considerations in the frail elderly. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15:481-486.
78. Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC, et al. Interventions for preventing falls in elderly people (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2001; Issue 4. Oxford: Update Software.
79. Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, et al. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996; 348:145-149.
80. Nevitt MC, Cummings SR. Type of fall and risk of hip and wrist fractures: the study of osteoporotic fractures. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41:1226-1234.
81. Siris E, Delmas PD. Assessment of 10-year absolute fracture risk: a new paradigm with worldwide application. *Osteoporos Int* 2008; 19:383-384.
82. WHO publication - Kanis JA, on behalf of the World Health Organisation Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield 2007 (available on request from the WHO Collaborating Centre or the IOF).
83. Kanis JA, Black D, Cooper C, et al. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporosis International* 2002; 13:527-536.
84. Ettinger B, Ensrud KE, Blackwell T, et al. Performance of FRAX in a cohort of community-dwelling, ambulatory older men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study. *Osteoporos Int* Published on line 21 November 2012.
85. Lippuner K, Johansson H, Borgström F, et al. Cost-effective intervention thresholds against osteoporotic fractures based on FRAX® in Switzerland. *Osteoporos Int* (2012) 23:2579-2589.
86. Yoon V, Maalouf NM, Sakhaee K. The effects of smoking on bone metabolism. *Osteoporos Int* 2012; 23:2081-2092.
87. Kanis JA, Hans D, Cooper C, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int* 2011; 22:2395-2411.

88. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011; 22:809-816.
89. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, et al. Spine-hip discordance and fracture risk assessment: a physician-friendly FRAX enhancement. *Osteoporos Int* 2011; 22:839-847.
90. Sandhu SK, Nguyen ND, Center JR, et al. Prognosis of fracture: evaluation of predictive accuracy of the FRAX™ algorithm and Garvan nomogram. *Osteoporos Int* 2010; 21:863-871.
91. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24:23-57.
92. Makras P, Vaiopoulos G, Lyritis GP. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Osteoporosis in Greece. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2012; 2011; 12(1):38-42.
93. Lewiecki EM. Fracture risk assessment in clinical practice: T-scores, FRAX, and beyond. *Clinic Rev Bone Miner Metab* 2010; 8:101-112.
94. Tosteson AN, Melton LJ 3rd, Dawson-Hughes, Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos Int* 2008; 19:437-447.
95. Baltas CS, Balanika AP, Raptou PD, et al. Clinical practice guidelines proposed by the Hellenic Foundation of Osteoporosis for the management of osteoporosis based on DXA results. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005; 5:388-392.
96. Makras P, Vaiopoulos G, Lyritis GP; Greek National Medicine Agency. 2011 guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis in Greece. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2012; 12(1):38-42.
97. International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference 2007.
98. Faulkner KG, Wacker WK, Barden HS, et al. Femur strength index predicts hip fracture independent of bone density and hip axis length. *Osteoporos Int* 2006; 17:593-599.
99. Beck T. Extending DXA Beyond Bone mineral Density Understanding Hip Structural Analysis. *Current Osteoporosis Reports* 2007; 5:49-55.
100. Lu Y, Genant HK, Shepherd J, et al. Classification of osteoporosis based on bone mineral densities. *J Bone Miner Res* 2001; 16:901-910.
101. Kanis J, Gluer C. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry (for the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation). *Osteoporos Int* 2000; 11:192-202.
102. Miller PD, Bonnick SL, Rosen CJ. Consensus of an International panel on the clinical utility of bone mass measurements in the detection of low bone mass in the adult population. Consensus Statement. *Calc Tissue Int* 1996; 58:207-214.
103. Albanese C. Osteoporosi news. SIRM and 16th ESSR Congress, June 11-13, 2009, Genova, Italy.
104. M Igaard C, Thomsen BL, Michaelsen KF. Influence of weight, age and puberty on bone size and bone mineral content in healthy children and adolescents. *Acta Paediatr* 1998; 87:494-499.
105. National Osteoporosis Society. A practical guide to bone densitometry in children. National Osteoporosis Society, 2004, Camerton, Bath, UK.
106. Binkovitz LA, Henwood MJ. Pediatric DXA: technique and interpretation. *Pediatr Radiol* 2007; 37:21-31.
107. Russo CR, Lauretani F, Bandinelli S, et al. Aging bone in men and women: beyond changes in bone mineral density. *Osteoporos Int* 2003; 14:531-538.
108. Lenchik L, Rogers LF, Delmas PD, Genant HK. Diagnosis of osteoporotic vertebral fracture: importance of recognition and description by radiologists. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183:949-958.
109. Diacinti D, Guglielmi G. Vertebral Morphometry. *Radiol Clin N Am* 2010; 48:561-575.
110. Kanis JA, et al. FRAX with and without Bone Mineral Density. *Calcif Tissue Int* 2012; 90:1-13.
111. Alenfeld FE, Engelke K, Schmidt D, et al. Diagnostic agreement of two calcaneal ultrasound devices; the Sahara bonesonometry and the Achilles+. *BJR* 2002; 75:895-902.
112. National Osteoporosis Foundation, Osteoporosis Clinical updates, Volume III, Issue 1, Winter 2002.
113. Krieg MA, Cornuz J, Ruffieux C, et al. Comparison of three bone ultrasounds for the Discrimination of subjects with and without osteoporotic fractures among 7562 elderly women. *JBMR* 2003; 18:1261-1266.
114. Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Changes in QUS and BMD measurements with antiresorptive therapy: a two-year longitudinal study. *Calc Tissue Int* 2001; 69:138-146.
115. Gonnell S, Cepollano C, Montagnani A, et al. Heel ultrasonography in monitoring alendronate therapy: a four-year longitudinal study. *Osteoporos Int* 2002; 13:415-421.
116. Cheng S, Njeh CF, et al. Influence of region of interest and bone size on calcaneal BMD: implications for the accuracy of quantitative ultrasound assessments at the calcaneus. *Br J Radiol* 2002; 75(889):59-68.
117. Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Can the WHO criteria for diagnosing osteoporosis be applied to calcaneal quantitative ultrasound? *Osteoporos Int* 2000; 11:321-330.
118. Bergot C, Laval-Jeantet AM, et al. A comparison of spinal quantitative computed tomography with dual energy X-ray absorptiometry in European women with vertebral and nonvertebral fractures. *Calcif*

- Tissue Int 2001; 68(2):74-82.
119. Guglielmi G, Floriani I, et al. Effect of spinal degenerative changes on volumetric bone mineral density of the central skeleton as measured by quantitative computed tomography. *Acta Radiol* 2005; 46(3):269-75.
 120. Adams JE. Quantitative computed tomography. *Eur J Radiol* 2009; 71(3):415-24.
 121. Tanno M, Horiuchi T, et al. Age-related changes in cortical and trabecular bone mineral status. A quantitative CT study in lumbar vertebrae. *Acta Radiol* 2001; v42(1):15-9.
 122. Berthold LD, Haras G, et al. Trabecular bone mineral density measured by quantitative CT of the lumbar spine in children and adolescents: reference values and peak bone mass. *Rofa* 2006; 178(12):1235-42.
 123. Link TM, Dören M, Lewing G, et al. Cross-sectional area of lumbar vertebrae in peri- and postmenopausal patient with and without osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11:304-309.
 124. Engelke K, Mastmeyer A, Bousson V, et al. Reanalysis precision of 3D quantitative computed tomography (QCT) of the spine. *Bone* 2009; 44:566-572.
 125. Crawford RP, Cann CE, Keaveny TM. Finite element models predict in vitro vertebral body compressive strength better than quantitative computed tomography. *Bone* 2003; 33:744-750.
 126. Lang TF, Guglielmi G, van Kuijk C, et al. Measurement of bone mineral density at the spine and proximal femur by volumetric quantitative computed tomography and dual-energy X-ray absorptiometry in elderly women with and without vertebral fractures. *Bone* 2002; 30:247-250.
 127. Guglielmi G. Bone densitometry-the Essentials (including the new fracture risk WHO criteria). ESSR, Ismir, Turkey, 2007.
 128. Engelke K, Adams JE, Armbrrecht G, et al. Clinical use of QCT and pQCT in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD official positions. *J Clin Dens* 2008; 11:123-162.
 129. Genant HK, Engelke K, Prevrhal S. Advanced CT bone imaging in osteoporosis. *Rheumatology* 2008; 47(Suppl.4):iv9-16.
 130. Pitto RP, Mueller LA, Reilly K, et al. Quantitative computer-assisted osteodensitometry in total hip arthroplasty. *Int Orthop* 2007; 31:431-438.
 131. Genant HK. QCT of the forearm using clinical CT scanners. 18th International Bone Densitometry Workshop, 2008, Pugnochiuso, Italy.
 132. Provatidis C, Vossou C, Koukoulis I, Balanika A, et al. A pilot finite element study of an osteoporotic L1-vertebra compared to one with normal T-score. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 2010; 13(2):185-95.
 133. Paiva LC, Filardi S, Pinto-Neto AM, et al. Impact of degenerative radiographic abnormalities and vertebral fractures on spinal bone density of women with osteoporosis. *Sao Paulo Med J* 2002; 120(1):9-12.
 134. Oleksik A, Ott SM, Vedi S, et al. Bone structure in patients with low bone mineral density with or without vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1368-1375.
 135. Genant HK, Cann CE, Ettinger B, et al. The Classic: Quantitative computed tomography of vertebral spongiosa: A sensitive method for detecting early bone loss after oophorectomy. 1982. *Clin Orthop Relat Res* 2006; 443:14-18.
 136. Gramp S, Genant H, Mathur A, et al. Comparisons of noninvasive bone mineral measurements in assessing age-related loss, fracture discrimination and diagnostic classification. *J Bone Miner Res* 1997; 12:697-711.
 137. Kaptoge S, da Silva JA, Brixen K, et al. Geographical variation in DXA bone mineral density in young European men and women. Results from the Network in Europe on Male Osteoporosis (NEMO) study. *Bone* 2008; 43(2):332-9.
 138. Prevrhal S, Meta M, Genant HK. Two new regions of interest to evaluate separately cortical and trabecular BMD in the proximal femur using DXA. *Osteoporos Int* 2004; 15(1):12-9.
 139. Wu XP, Liao EY, Huang G, et al. A comparison study of the reference curves of bone mineral density at different skeletal sites in native Chinese, Japanese, and American Caucasian women. *Calcif Tissue Int* 2003; 73(2):122-32.
 140. Rehman Q, Lang T, Modin G, et al. Quantitative computed tomography of the lumbar spine, not dual X-ray absorptiometry, is an independent predictor of prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteopenia receiving long-term glucocorticoid and hormone-replacement therapy. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1292-1297.
 141. Wu SY, Jia HH, Hans D, et al. Assessment of volumetric bone mineral density of the femoral neck in postmenopausal women with and without vertebral fractures using quantitative multi-slice CT. *J Zhejiang Univ Sci B* 2009; 10(7):499-504.
 142. MacNeil JA, Boyd SK. Accuracy of high-resolution peripheral quantitative computed tomography for measurement of bone quality. *Med Eng Phys* 2007; 29(10):1096-105.
 143. Guglielmi G, De Serio A, Fusilli S, et al. Age-related changes assessed by peripheral QCT in healthy Italian women. *Eur Radiol* 2000; (4):609-14.

144. Parkinson IH, Fazzalari NL. Whole bone geometry and bone quality in distal forearm fracture. *J Orthop Trauma* 2008; 22(8 Suppl):S59-65.
145. Russo CR, Lauretani F, Bandinelli S, et al. Aging bone in men and women: beyond changes in bone mineral density. *Osteoporos Int* 2003; 14:531-538.
146. Ding M. Age variations in the properties of human tibial trabecular bone and cartilage. *Acta Orthop Scand Suppl* 2000; 292:1-45.
147. Rittweger J, Beller G, Ehrig J, et al. Bone-muscle strength indices for the human lower leg. *Bone* 2000; 27:319-326.
148. Cheng S, Toivanen JA, Suominen H, et al. Estimation of structural and geometrical properties of cortical bone by computerized tomography in 78-year-old women. *J Bone Res* 1995; 10:139-148.
149. Kaji H, Kosaka R, Yamauchi M, et al. Effects of age, grip strength and smoking on forearm volumetric bone mineral density and bone geometry by peripheral quantitative computed tomography: comparisons between female and male. *Endocr J* 2005; 52(6):659-66.
150. Grappo S, Nather A, Rintelen B, et al. Peripheral quantitative CT of the forearm: scanner cross-calibration using patient data. *Br J Radiol* 2000; 73(867):275-7.
151. Ito M, Nishida A, Kono J, et al. Which bone densitometry and which skeletal site are clinically useful for monitoring bone mass? *Osteoporos Int* 2003; 14(12):959-64.
152. Takada M, Engelke K, Hagiwara S, et al. Accuracy and precision study in vitro for peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int* 1996; 6:207-212.
153. Schneider P, Butz S, Alloio B, et al. Multicenter German reference data base for peripheral quantitative computer tomography. *Technol Health Care* 1995; 3:69-73.
154. Gorai I, Nonaka K, et al. Cut-off values determined for vertebral fracture by peripheral quantitative computed tomography in Japanese women. *Osteoporos Int* 2001; 12(9):741-748.
155. Tsurusaki K, Ito M, Hayashi K. Differential effects of menopause and metabolic disease on trabecular and cortical bone assessment by peripheral quantitative computed tomography. *Br J Radiol* 2000; 73:14-22.
156. Rittweger J, Beller G, Ehrig J, et al. Bone-muscle strength indices for the human lower leg. *Bone* 2000; 27:319-326.
157. Schiessl H, Willnecker J. Muscle cross sectional area and bone cross sectional area in the human lower leg measured with peripheral computed tomography. In *Musculoskeletal Interactions*, Ed Lyritis G. 1998; vol 2, p. 47-52.
158. Engelke K, Adams JE, Armbrrecht G, et al. Clinical use of QCT and pQCT in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD official positions. *J Clin Dens* 2008; 11:123-162.
159. Nijs J, Westhovens R, Joly X, et al. Diagnostic sensitivity of peripheral quantitative computed tomography measurements at ultradistal and proximal radius in postmenopausal women. *Bone* 1998; 22:659-664.
160. Gorai I, Nonaka K, Kishimoto H, et al. Cut-off values for vertebral fracture by peripheral quantitative computed tomography in Japanese women. *Osteoporos Int* 2001; 12:741-748.
161. Schneider PF, Fischer M, Alloio B, et al. Alendronate increases bone density and bone strength at the distal radius in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1387-1393.
162. Zanchetta JR, Bogado CE, Ferretti JL, et al. Effects of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18:539-543.
163. Genant HK, Jiang Y. Advanced imaging assessment of bone quality. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1068:410-428.
164. Lecouvet F, Vande Berg B, Malghem J, et al. MR imaging in differentiating osteoporosis from other causes of vertebral fracture. *ESSR Congress, Bruges* 2006.
165. Vande Berg BC, Malghem J, Lecouvet FE, et al. Classification and detection of bone marrow lesions with magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol* 1998; 27:529-545.
166. Baur A, Stäbler A, Brüning R, et al. Diffusion-weighted MR imaging of bone marrow: differentiation of benign versus pathologic compression fractures. *Radiology* 1998; 207:349-356.
167. Griffith JF, Guglielmi G. Vertebral fracture. *Radiol Clin N Am* 2010; 48:519-529.
168. Link TM. *Magnetic Resonance Imaging in: Grappo S (Ed.) Radiology of Osteoporosis, 2nd Edition, Springer* 2008.
169. Krug R, Stehling C, et al. Imaging of the musculoskeletal system in vivo using ultra-high field magnetic resonance at 7 T. *Invest Radiol* 2009; 44(9):613-618.
170. Wehrli FW, Saha PK, Gomberg BR, et al. Role of magnetic resonance for assessing structure and function of trabecular bone. *Top Magn Reson Imaging* 2002; 13:335-355.
171. Schellinger D, Lin CS, Hatipoglu HG, et al. Potential value of vertebral proton MR spectroscopy in determining bone weakness. *Am J Neuroradiol* 2001; 22:1620-1627.
172. Kugel H, Jung C, Schulte O, et al. Age- and sex-specific differences in the ¹H-spectrum of vertebral bone marrow. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13:263-268.

173. Griffith JF, Yeung DK, Antonio GE, et al. Vertebral bone mineral density, marrow perfusion, and fat content in healthy men and men with osteoporosis: dynamic contrast-enhanced MR imaging and MR spectroscopy. *Radiology* 2005; 236:945-951.
174. Wald MJ, Vasilic B, et al. Spatial autocorrelation and mean intercept length analysis of trabecular bone anisotropy applied to in vivo magnetic resonance imaging. *Med Phys* 2007; 34(3):1110-1120.
175. Issever AS, Link TM, et al. Interrelationships between 3-T-MRI-derived cortical and trabecular bone structure parameters and quantitative-computed-tomography-derived bone mineral density. *Magn Reson Imaging* 2010; 28(9):1299-1305.
176. Whitehouse WJ. The quantitative morphology of anisotropic trabecular bone. *J Microsc* 1974; 101(Pt.2):153-168.
177. Majumdar S, Link TM, Augat P, et al. Trabecular bone architecture in the distal radius using magnetic resonance imaging in subjects with fractures of the proximal femur. *Osteoporos Int* 1999; 10:231-239.
178. Badiei A, Bottema MJ, Fazzalari NL. Influence of orthogonal overload on human vertebral trabecular bone mechanical properties. *J Bone Miner Res* 2007; 22(11):1690-1699.
179. Quyang X, Selby L, Lang P, et al. High resolution MR imaging of the calcaneus: age-related changes in trabecular structure and comparison with DXA measurements. *Calcif Tissue Int* 1997; 60:139-147.
180. Alberich-Bayarri A, Marti-Bonmati L et al. Assessment of 2D and 3D fractal dimension measurements of trabecular bone from high-spatial resolution magnetic resonance images at 3 T. *Med Phys* 2010; 37(9):4930-4937.
181. Δελτίο τύπου ΕΟΦ 23/7/2012.
182. Seibel M. Biochemical markers of bone turnover part I: Biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev* 2005; 26:97-122.
183. Seibel M. Clinical application of biochemical markers of bone turnover. *Arg Bras Endocrinol Metab* 2006; 50:603-620.
184. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11:S2-S17.
185. Seibel MJ. Molecular markers of bone turnover: biochemical, technical and analytical aspects. *Osteoporos Int* 2000; 11(Suppl.6):S18-29.
186. Vasikaran S, Glendinning P, Morris H. The role of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis management in clinical practice. *Clin Biochem Rev* 2006; 27:119-121.
187. Seibel M, Lang M, Geilenkeuser W. Interlaboratory variation of biochemical markers of bone turnover. *Clin Chem* 2001; 47:1443-1450.
188. Halleen JM, Ylipahkaia H, Atalalo SL, et al. Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b, but not 5a, correlates with other markers of bone turnover and bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 2002; 71:20-25.
189. Hannon RA, Clowes JA, Eagleton AC, et al. Clinical performance of immunoreactive tartrate resistant acid phosphatase isoform 5b as a marker of bone resorption. *Bone* 2004; 34:187-194.
190. Eastell R, Mallinak N, Weiss S, et al. Biological Variability of Serum and Urinary N-Telopeptides of Type I Collagen in Postmenopausal Women. *J Bone Miner Res* 2000; 15:595-598.
191. Nenonen A, Cheng S, Ivaska KK, et al. Serum TRACP5b is a useful marker for monitoring alendronate treatment: comparison with other markers of bone turnover. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1804-1812.
192. Terreni A, Pezzati P. Biochemical markers in the follow-up of the osteoporotic patients. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 2012; 9(2):80-84.
193. Lee J, Vasikaran S. Recommendations for Laboratory Testing and Use of Bone Turnover Markers in Management of Osteoporosis. *Ann Lab Med* 2012; 32:105-112.
194. Barco CM, Manrique Arijia S, Pirez MR et al. Biochemical Markers in Osteoporosis: Usefulness in Clinical Practice. *Reumatol Clin* 2012;8(3):149-152.
195. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011; 22:391-420.
196. Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, et al International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Position on bone marker standards in osteoporosis. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49(8).
197. Rauchenzauner M, Schmid A, Heinz-Erian P, et al. Sex- and age-specific preference curves for serum markers of bone turnover in healthy children from 2 months to 18 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:443-449.
198. Glover SJ, Gall M, Schoenborn-Kellenberger O, et al. Establishing a reference interval for bone turnover markers in 637 healthy, young, premenopausal women from the United Kingdom, France, Belgium, and United States. *J Bone Miner Res* 2009; 24:389-397.
199. Qvist P, Christgau S, Pedersen BJ, et al. Circadian variation in the serum concentration of C-terminal telopeptide of type I collagen (serum CTx): effects of gender, age, menopausal status, posture, daylight,

- serum cortisol, and fasting. *Bone* 2002; 31:57-61.
200. Bergmann P, Body JJ, Boonen S, et al. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Int J Clin Pract* 2009; 63:19-26.
 201. Garnero P, Borel O, Delmas PD. Evaluation of a fully automated serum assay for C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen in osteoporosis. *Clin Chem* 2001; 47:694-702.
 202. Garnero P, Vergnaud P, Hoyle N. Evaluation of a fully automated serum assay for total N-terminal propeptide of type I collagen in postmenopausal osteoporosis. *Clin Chem* 2008; 54:188-196.
 203. Leeming DJ, Alexandersen P, Karsdal MA, et al. An update on biomarkers of bone turnover and their utility in biomedical research and clinical practice. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62:781-792.
 204. Bauer DC, Black DM, Garnero P, et al. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1250-1258.
 205. Delmas PD, Munoz F, Black DM, et al. The HORIZON-PFT Research Group. Effects of yearly zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and relation of PINP with fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1544-1551.
 206. Reginster JY, Sarkar S, Zegels B, et al. Reduction in PINP, a marker of bone metabolism, with raloxifene treatment and its relationship with vertebral fracture risk. *Bone* 2004; 34:344-351.
 207. Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women and older men (RACGP) <http://www.racgp.org.au/guidelines/musculoskeletal/diseases/osteoporosis> (Updated on Feb 2010).
 208. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350:459-68.
 209. Chung SH, Kim TH, Lee HH. Relationship between Vitamin D level and bone mineral density in postmenopausal women from Bucheon area. *J Korean Society Osteoporosis* 2009; 7:198-202.
 210. Saag K, Lindsay R, Kriegerman A, et al. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone* 2007; 40:1238-1243.
 211. Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, et al. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1693-700.
 212. Schlosser K, Scigalla P. Biochemical markers as surrogates in clinical trials in patients with metastatic bone disease and osteoporosis. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1997; 227:21-8.
 213. Braga de Castro Machado A, Hannon R, et al. Monitoring alendronate therapy for osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999; 14:602-8.
 214. Bell NH, Bilezikian JP, Bone HG et al. Alendronate increases bone mass and reduces bone markers in postmenopausal African-American women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2792-7.
 215. Greenspan SL, Parker RA, Ferguson L, et al. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: a randomized clinical trial. *J Bone Miner Res* 1998; 13:1431-8.
 216. Garnero P, Gineyts E, Arbault P, et al. Different effects of bisphosphonate and estrogen therapy on free and peptide-bound bone cross-links excretion. *J Bone Miner Res* 1995; 10:641-9.
 217. Rosen HN, Dresner-Pollak R, Moses AC, et al. Specificity of urinary excretion of cross-linked N-telopeptides of type I collagen as a marker of bone turnover. *Calcif Tissue Int* 1994; 54:26-9.
 218. Rosen HN, Moses AC, Garber J, et al. Utility of biochemical markers of bone turnover in the follow-up of patients treated with bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 1998; 63:363-8.
 219. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006; 354:821-31.
 220. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, et al. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005; 20:141-51.
 221. McClung MR, San Martin J, Miller PD, et al. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Arch Intern Med* 2005; 165:1762-8.
 222. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4528-35.
 223. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350:459-68.
 224. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS study. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1531-1538.
 225. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, et al. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OLEFY study. *J Bone Miner Res*

- 2000; 15:1526-1536.
226. Van Daele PLA, Seibel MJ, Burger H, et al. Case-control analysis of bone resorption markers, disability and hip fracture risk: the Rotterdam study. *BMJ* 1996; 312:482-483.
 227. Garnero P, Dargent-Molina P, Hans D, et al. Do markers of bone resorption add to bone mineral density and ultrasonographic heel measurement for the prediction of hip fracture in elderly women? The EPIDOS prospective study. *Osteoporos Int* 1998; 8:563-569.
 228. Bauer DC, Black DM, Garnero P, et al. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1250-1258.
 229. Delmas PD, Munoz F, Black DM, et al. The HORIZON-PFT Research Group. Effects of yearly zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and relation of PINP with fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1544-1551.
 230. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1809-1822.
 231. Reginster JY, Sarkar S, Zegels B, et al. Reduction in PINP, a marker of bone metabolism, with raloxifene treatment and its relationship with vertebral fracture risk. *Bone* 2004; 34:344-351.
 232. Preventing osteoporosis: outcomes of the Australian fracture prevention summit. *MJA* 2002; 176:S1-S16.
 233. Torino RP, Meunier PJ, Emkey R, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3109-3115.
 234. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, et al. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322:1265-1271.
 235. Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 323:73-79.
 236. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G III, et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002; 17:1988-1996.
 237. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G III, et al; Alendronate Once-Weekly Study Group. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002; 17:1988-1996.
 238. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al, for the FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX). A randomized trial. *JAMA* 2006; 296:2927-2938.
 239. Ettinger MP. Aging bone and osteoporosis: strategies for preventing fractures in the elderly. *Arch Intern Med* 2003; 163:2237-2246.
 240. Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML, et al. Risedronate rapidly reduces the risk for non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004; 74:129-135.
 241. Watts NB, Lindsay R, Li Z, et al. Use of matched historical controls to evaluate the antifracture efficacy of once-a-week risedronate. *Osteoporos Int* 2003; 14:437-441.
 242. Delmas PD, McClung MR, Zanchetta JR, et al. Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2008; 42:36-42.
 243. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo controlled clinical experience. *Bone* 2003; 32:120-126.
 244. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004; 75:462-468.
 245. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1241-1249.
 246. Bilezikian JP. Efficacy of bisphosphonates in reducing fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 2009; 122(Suppl.2):S14-21.
 247. MacLean C, Newberry S, Maglione M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med* 2008; 148:197-213.
 248. Miller PD, McClung MR, Macovei L, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1315-1322.
 249. Reginster JY, Adams S, Lakatos P, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:654-661.
 250. Delmas PD, Adams S, Strugala C, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1838-1846.
 251. Sebban AI, Emkey RD, Kohles JD, et al. Ibandronate dose response is associated with increases in bone mineral density and reductions in clinical fractures: results of a meta-analysis. *Bone* 2009; 44:423-427.

252. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1809-1822.
253. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357:1799-1809.
254. Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med* 2009; 122(Suppl.2):S33-45.
255. Recker RR, Lewiecki EM, Miller PD, et al. Safety of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Am J Med* 2009; 122(Suppl.2):S22-32.
256. Sorensen HT, Christensen S, Mehnert F, et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ* 2008; 336:813-816.
257. Masud T, McClung M, Geusens P. Reducing hip fracture risk with risedronate in elderly women with established osteoporosis. *Clin Interv Aging* 2009; 4:445-9.
258. McClung M, Harris ST, Miller PD, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med* 2013; 126(1):13-20.
259. Orozco C, Maalouf NM. Safety of bisphosphonates. *Rheum Dis Clin North Am* 2012; 38(4):681-705.
260. Watts NB, Diab DL. Long-Term Use of Bisphosphonates in Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1555-1565.
261. Favus MJ. Bisphosphonates for Osteoporosis. *N Engl J Med* 2010; 363:2027-35.
262. Rizzoli R, kesson K, Bouxsein M, et al. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. *Osteoporos Int* 2011; 22:373-390.
263. Rizzoli R. Bisphosphonates for post-menopausal osteoporosis: are they all the same? *Q J Med* 2011; 104:281-300.
264. Reid IR, Cornish J. Epidemiology and pathogenesis of osteonecrosis of the jaw. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8:90-96.
265. Hadji P, Gamberdinger D, Spieler W, et al. Rapid Onset and Sustained Efficacy (ROSE) study: results of a randomised, multicentre trial comparing the effect of zoledronic acid or alendronate on bone metabolism in postmenopausal women with low bone mass. *Osteoporos Int* 2012; 23(2):625-33.
266. Grey A, Bolland MJ, Horne A, et al. Five years of anti-resorptive activity after a single dose of zoledronate - results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Bone* 2012; 50(6):1389-93.
267. Bianchi G, Czervinski E, Kenwright A, et al. Long-term administration of quarterly IV ibandronate is effective and well tolerated in postmenopausal osteoporosis: 5-year data from the DIVA study long-term extension. *Osteoporos Int* 2012; 23(6):1769-78.
268. Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012; 27(2):243-54.
269. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24(1):23-57.
269. Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, et al. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis - for whom and for how long? *N Engl J Med* 2012; 366(22):2051-3.
270. Grese TA, Sluka JP, Bryant HU, et al. Molecular determinants of tissue selectivity in estrogen receptor modulators. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94:14105-14110.
271. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3609-3617.
272. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. The MORE investigators. *JAMA* 2002; 287:847-857.
273. Cauley J, Norton L, Lippman M, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65:125-134.
274. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al; for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295:2727-2741.
275. Davies GC, Huster WJ, Lu Y, et al. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. *Obstet Gynecol* 1999; 93:558-565.
276. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337:1641-1647.
277. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998; 279:1445-1451.

278. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288:321-333.
279. Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease: the heart and estrogen/progestin replacement study. *Ann Intern Med* 2000; 132:689-696.
280. Fisher B, Costantino JP, Wickherham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Int* 1998; 90:1371-1388.
281. Ευρωπαϊκή έκθεση αξιολόγησης (EPAR) Fabyln.
282. Ευρωπαϊκή έκθεση αξιολόγησης (EPAR) Conbriza.
283. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, et al. Efficacy of Bazedoxifene in Reducing New Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results From a 3-Year, Randomized, Placebo-, and Active-Controlled Clinical Trial. *J Bone Miner Res* 2008; 23:1923-1934.
284. Harvey JA, Holm MK, Ranganath R, et al. The effects of bazedoxifene on mammographic breast density in postmenopausal women with osteoporosis. *Menopause* 2009; 6:1193-1196.
285. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX®. *Bone* 2009; 44:1049-1054.
286. de Villiers TJ, Chines AA, Palacios S, et al. Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Osteoporos Int* 2011; 22:567-576.
287. Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, et al. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporos Int* 2012; 23:351-363.
288. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19(3):257-271.
289. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996; 276:1389-1396.
290. Gambacciani M, Cappagli B, Ciapponi M, et al. Ultra low-dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. *Maturitas* 2008; 59:2-6.
291. Schaefers M, Muysers C, Alexandersen P, et al. Effect of microdose transdermal 17beta-estradiol compared with raloxifene in the prevention of bone loss in healthy postmenopausal women: a 2-year, randomized, double-blind trial. *Menopause* 2009; 16:559-565.
292. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010; 340:c2519.
293. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30:340-45.
294. Λαμπρινουδάκη Ε, Καλαντιρίδου Σ, Κρεασάς Γ. Ελληνικές κατευθυντήριες οδηγίες για την ορμονική θεραπεία στην εμμηνόπαυση, Αθήνα 2012, σελ 31-36.
295. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, et al. Short and long term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2:CD008536.
296. Lyritis GP, Karpathios S, Basdekis K, et al. Prevention of post-oophorectomy bone-loss with tibolone. *Maturitas* 1995; 22:247-253.
297. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effect of Tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008; 359:697-708.
298. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 Report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine. What clinicians need to know. *J Clin EndocrinolMetab* 2011; 96:53-58.
299. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1911-1930.
300. Rizzoli R, Boonen S, Brandi M-L, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) *Current Medical Research & Opinion* 2013; 29(4):1-9.
301. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010; 21:1151-4.
302. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010; 341:c3691.
303. Lewis JR, Calver J, Zhu K, et al. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Miner Res* 2011;

- 26(1):35-41.
304. Abrahamsen B, Avenell A, Bolland M, et al. Commentary, a pooled analysis of Vitamin D dose requirements for fracture prevention IBMS Bone KEY 10, Article number: 256 (2013) | doi:10.1038/bonekey.2012.256.
 305. Girgis C, Clifton-Bligh RJ, Hamrick M, et al. The Roles of Vitamin D in Skeletal Muscle: Form, Function, and Metabolism *Endocrine Reviews*, 2013; 34(1):33-83.
 306. Ceglia L, Harris S. Vitamin D and Its Role in Skeletal Muscle *Calcif Tissue Int* 2013; 92:151-162 .
 307. Richey F, Schacht E, Bruyere O, et al. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2005; 76:176-186.
 310. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24:23-57.
 308. Nevitt MC, Chen P, Dore RK, et al. Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006; 17:273-280.
 309. Han SL, Wan SL. Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenopausal osteoporosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pract* 2012; 66:199-209.
 310. Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, et al. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1871-80.
 311. Crandall CC, Newberry SJ, Gellad WG, et al. Treatment to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis: update of a 2007 report [Internet]. Comparative Effectiveness Review No. 53. AHRQ Publication No. 12-EHC023-EF Prepare by Southern California Evidence-based Practice Center-RAND Corporation, Santa Monica, CA, under Contract No.HHSA-290-2007-1006 2-I. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality 2012 Mar.
 312. Capriani C, Irani D, Bilezikian J. Safety of Osteoanabolic Therapy: A Decade of Experience. *J Bone Miner Res* 2012; 27:2419-2428.
 313. Andrews EB, Gilsenan AW, Midkiff K, et al. The US Postmarketing Surveillance Study of Adult Osteosarcoma Teriparatide study design findings from the first 7 years. *J Bone Miner Res* 2012; 27:2429-37.
 314. Borggrefe J, Graeff C, Nickelsen TN, et al. Quantitative Computed Tomographic Assessment of the Effects of 24 Months of Teriparatide Treatment on 3D Femoral Neck Bone Distribution, Geometry, and Bone Strength: Results From the EUROFOR Study. *J Bone Miner Res* 2010; 25:472-481.
 315. Keaveny T, McClung M, Wan X, et al. Femoral strength in osteoporotic women treated with teriparatide or alendronate. *2012 Bone*; 50:165-170.
 316. Chevalier Y, Quek E, Borah B, et al. Biomechanical effects of teriparatide in women with osteoporosis treated previously with alendronate and risedronate: Results from quantitative computed tomography-based finite element analysis of the vertebral body. *Bone* 2010; 46:41-48.
 317. Murad M, Drake M, Mullan R, et al. Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(6):1871-80.
 318. Hadji P, Zanchetta RJ, Russo L. The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2012; 23:2141-2150.
 319. Aspenberg P, Genant HK, Johansson T, et al. Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures. *J Bone Miner Res* 2010; 25:404-14.
 320. Marie PJ. Optimizing bone metabolism in osteoporosis: insight into the pharmacologic profile of strontium ranelate. *Osteoporos Int* 2003; 14(Suppl.3): S9-S12.
 321. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350:459-468.
 322. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul EM, et al. Strontium Ranelate Reduces the Risk of Nonvertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2816-2822.
 323. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, et al. Effects of Long-Term Strontium Ranelate Treatment on the Risk of Nonvertebral and Vertebral Fractures in Postmenopausal Osteoporosis. Results of a Five-Year, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 58:1687-1695.
 324. Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2009; 20(10):1663-73.
 325. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1736-1738.
 326. Seeman E, Devogelaer JP, Lorenc R, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fractures in patients with osteopenia. *J Bone Miner Res* 2008; 23:433-438.
 327. Seeman E, Vellas E, Benhamou C, et al. Strontium Ranelate Reduces the Risk of Vertebral and Non-vertebral Fractures in Women Eighty Years of Age and Older. *J Bone Miner Res* 2006; 21:113-120.
 328. Question and answers on the safety of PROTELOS/OSSEOR. Doc. Ref. EMEA/534613/2007.

- www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/protelos/Protelos_Q&A_53461307en.pdf-2007-11-16.
329. Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, Devogelaer JP, Benhamou CL, Felsenberg D, Diaz-Curiel M, Brandi ML, Badurski J, Wark J, Balogh A, Bruyère O, Roux C. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012; 23:1115-1122.
 330. Bruyere O, Roux C, Detilleux J, et al. Relationship between Bone Mineral Density Changes and Fracture Risk Reduction in Patients Treated with Strontium Ranelate. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3076-3081.
 331. Stevenson M, Davis S, Lloyd-Jones M, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. *Health Technol Assess* 2007; 11:1-134.
 332. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423:337-342.
 333. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al; for the FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361:756-765.
 334. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 2012; 27:694-701.
 335. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang E-T, et al; on behalf of the DAPS Investigators. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2012; 23:317-326.
 336. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26:4875-4882.
 337. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, et al; for the Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in Men Receiving Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(8):745-755.
 338. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377(9768):813-822.
 339. Lyrithis GP, Paspatis I, Karachalios T, et al. Pain relief from nasal salmon calcitonin in osteoporotic vertebral crush fractures. A double blind, placebo-controlled clinical study. *Acta Orthop Scand Suppl* 1997; 68:112-114.
 340. Lyrithis GP, Tsakalakos N, Magiasis B, et al. Analgesic effect of salmon calcitonin in osteoporotic vertebral fractures: a double-blind placebo-controlled clinical study. *Calcif Tissue Int* 1991; 49:369-372.
 341. Pun KK, Chan LW. Analgesic effect of intranasal salmon calcitonin in the treatment of osteoporotic vertebral fractures. *Clin Ther* 1989; 11:205-209.
 342. Lauro R, Palmier G. Effects of calcitonin on pain related to recent osteoporotic vertebral fractures: a single-blind controlled clinical study against ipriflavone. *Acta Toxicol Ther* 1993; 14:73-83.
 343. Knopp JA, Diner BM, Blitz M, et al. Calcitonin for treating acute pain of osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review of randomized, controlled trials *Osteoporos Int* 2005; 16:1281-1290.
 344. Nevitt MC, Chen P, Kiel DP, et al. Reduction in the risk of developing back pain persists at least 30 months after discontinuation of teriparatide treatment: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006; 17:1630-1637.
 345. Rajzbaum G, Jakob F, Karras D, et al. Characterization of patients in the European Forsteo Observational Study (EFOS): postmenopausal women entering teriparatide treatment in a community setting. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:377-384.
 346. Malmros B, Mortensen L, Jensen M, et al. Positive effects of physiotherapy on chronic pain and performance in osteoporosis. *Osteoporos Int* 1998; 8:215-221.
 347. Lieberman I, Dudeney S, Reinhardt M, et al. Initial outcome and efficacy of 'kyphoplasty' in the treatment of painful osteoporotic vertebral compression fractures. *Spine* 2002; 27:548.
 348. Rousing R, Andersen MO, Jespersen SM, et al. Percutaneous vertebroplasty compared to conservative treatment in patients with painful acute or subacute osteoporotic vertebral fractures: three-months follow-up in a clinical randomized study. *Spine* 2009; 34(13):1349-1354.
 349. Cameron ID, Crotty M, Currie C, et al. Geriatric rehabilitation following fractures in older people: a systematic review. *Health Technol Assess* 2000; 4:i-iv, 1-111.
 350. Ruchlin HS, Elkin EB, Allengrante JP. The economic impact of a multifactorial intervention to improve postoperative rehabilitation of hip fracture patients. *Arthritis Rheum* 2001; 4:446-452.
 351. Colón-Emeric CS, Lyles KW, House P, et al. Randomized trial to improve fracture prevention in nursing home residents. *Am J Med* 2007; 120:886-892.
 352. Bonaiuto D, Shea B, Iovine R, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3): CD000333.
 353. Chow R, Harrison JE, Notarius C. Effect of two randomised exercise programmes on bone mass of

- healthy postmenopausal women. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295:1441-1444.
354. Lau EM, Woo J, Leung PC, et al. The effects of calcium supplementation and exercise on bone density in elderly Chinese women. *Osteoporos Int* 1992; 2:168-173.
 355. Martyn-St James M, Carroll S. Meta-analysis of walking for preservation of bone mineral density in postmenopausal women. *Bone* 2008; 43:521-531.
 356. Wallace BA, Cumming RG. Systematic review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre- and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2000; 67:10-18.
 357. Martyn-St James M, Carroll S. High-intensity resistance training and postmenopausal bone loss: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006; 17:1225-1240.
 358. Engelke K, Kemmler W, Lauber D, et al. Exercise maintains bone density at spine and hip EFOPS: a 3-year longitudinal study in early postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006; 17:133-142.
 359. Kerr D, Morton A, Dick I, et al. Exercise effects on bone mass in postmenopausal women are site-specific and load-dependent. *J Bone Miner Res* 1996; 11:218-225.
 360. Kelley GA. Aerobic exercise and bone density at the hip in postmenopausal women: a meta-analysis. *Prev Med* 1998; 27:798-807.
 361. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Exercise and bone mineral density in men: a meta-analysis. *J Appl Physiol* 2000; 88:1730-1736.
 362. Hamilton CJ, Swan VJ, Jamal SA. The effects of exercise and physical activity participation on bone mass and geometry in postmenopausal women: a systematic review of pQCT studies. *Osteoporos Int* 2010; 21:11-23.
 363. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332:767-773.
 364. Gregg EW, Cauley JA, Seeley DG, et al. Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 129:81-88.
 365. Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, et al. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women > or = 65 years of age: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20:131-140.
 366. Kelsey JL, Browner WS, Seeley DG, et al. Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Epidemiol* 1992; 135:477-489.
 367. Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, et al. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25:71-80.
 368. Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288:2300-2306.
 369. Robbins JA, Schott AM, Garnero P, et al. Risk factors for hip fracture in women with high BMD: EPIDOS study. *Osteoporos Int* 2005; 16:149-154.
 370. Lock CA, Lecouturier J, Mason JM, et al. Lifestyle interventions to prevent osteoporotic fractures: a systematic review. *Osteoporos Int* 2006; 17:20-28.
 371. Farmer ME, Harris T, Madans JH, et al. Anthropometric indicators and hip fracture. The NHANES I epidemiologic follow-up study. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37:9-16.
 372. Paganini-Hill A, Chao A, Ross RK, et al. Exercise and other factors in the prevention of hip fracture: the Leisure World study. *Epidemiology* 1991; 2:16-25.
 373. Joakimsen RM, Fonnebo V, Magnus JH, et al. The Tromsø Study: physical activity and the incidence of fractures in a middle-aged population. *J Bone Miner Res* 1998; 13:1149-1157.
 374. Moayyeri A. The association between physical activity and osteoporotic fractures: a review of the evidence and implications for future research. *Ann Epidemiol* 2008; 18(11):827-35.
 375. Chan HH, Lau EM, Woo J, et al. Dietary calcium intake, physical activity, and the risk of vertebral fracture in Chinese. *Osteoporos Int* 1996; 6(3):228-32.
 376. Roy DK, O'Neill TW, Finn JD, et al. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 2003; 14:19-26.
 377. Dixon WG, Lunt M, Pye SR, et al. European Prospective Osteoporosis Study Group. Low grip strength is associated with bone mineral density and vertebral fracture in women. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 642-646.
 378. Silman AJ, O'Neill TW, Cooper C, et al. Influence of physical activity on vertebral deformity in men and women: results from the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1997; 12:813-819.
 379. Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, et al. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. *Am J Epidemiol* 1996; 144:255-263.
 380. Sinaki M, Itoi E, Wahner HW, et al. Stronger back muscles reduce the incidence of vertebral fractures: a prospective 10 year follow-up of postmenopausal women. *Bone* 2002; 30:836-41.
 381. Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, et al. Independent predictors of all osteoporosis related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. *Bone* 2003; 32:78-85.
 382. Karlsson MK. Skeletal effects of exercise in men. *Calcif Tissue Int* 2001; 69:196-199.
 383. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living

- in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2):CD007146.
384. Colón-Emeric CS, Lyles KW, House P, et al. Randomized trial to improve fracture prevention in nursing home residents. *Am J Med* 2007; 120:886-892.
 385. Ory MG, Schechtman KB, Miller JP, et al. Frailty and injuries in later life: the FICSIT trials. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41:283-296.
 386. Reinsch S, MacRae P, Lachenbruch PA, et al. Attempts to prevent falls and injury: a prospective community study. *Gerontologist* 1992; 32:450-456.
 387. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291:1999-2006.
 388. Wolf SL, Barnhart HX, Kutner NG, et al. Atlanta FICSIT Group. Selected as the best paper in the 1990s: Reducing frailty and falls in older persons: an investigation of tai chi and computerized balance training. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:1794-1803.
 389. Guideline for the prevention of falls in older persons. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, and American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:664-672.
 390. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988; 319:1701-1707.
 391. Graafmans WC, Ooms ME, Hofstee HM, et al. Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. *Am J Epidemiol* 1996; 143:1129-1136.
 392. Tinetti ME, Doucette J, Claus E, et al. Risk factors for serious injury during falls by older persons in the community. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43:1214-1221.
 393. Chan BK, Marshall LM, Winters KM, et al. Incident fall risk and physical activity and physical performance among older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *Am J Epidemiol* 2007; 165(6):696-703.
 394. Lord SR, Sherrington C, Menz HB, et al. Falls in Older People: Risk Factors and Strategies for Prevention. Second Edition. New York: Cambridge University Press; 2007.
 395. Dionysiotis Y, Dontas IA, Economopoulos D, et al. Rehabilitation after falls and fractures. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008; 8:244-250.
 396. Rubenstein LZ, Josephson KR, Trueblood PR, et al. Effects of a group exercise program on strength, mobility, and falls among fall-prone elderly men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55:M317-M321.
 397. Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM, et al. Falls prevention over 2 years: a randomized controlled trial in women 80 years and older. *Age Ageing* 1999; 28:513-518.
 398. Province MA, Hadley EC, Hornbrook MC, et al. The effects of exercise on falls in elderly patients. A preplanned meta-analysis of the FICSIT Trials. Frailty and Injuries: Cooperative Studies of Intervention Techniques. *JAMA* 1995; 273:1341-1347.
 399. Verhagen AP, Immink M, van der Meulen A, et al. The efficacy of Tai Chi Chuan in older adults: a systematic review. *Fam Pract* 2004; 21:107-13.
 400. Birks YF, Porthouse J, Addie C, et al. Randomized controlled trial of hip protectors among women living in the community. *Osteoporos Int* 2004; 15:701-706.
 401. Parker M, Gillespie L, Gillespie W. Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3:CD001255.
 402. van Schoor NM, Deville WL, Bouter LM, et al. Acceptance and compliance with external hip protectors: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int* 2002; 13:917-924.
 403. Sawka AM, Boulos P, Beattie K, et al. Do hip protectors decrease the risk of hip fracture in institutional and community-dwelling elderly? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 2005; 16:1461-1674.
 404. FAO/WHO expert consultation on human vitamin and mineral requirements, 2002. www.fao.org/DOCREP/004/Y2809E/Y2809E00.HTM, pp. 151-179, accessed April 2013.
 405. Vatanparast H, Baxter-Jones A, Faulkner RA, et al. Positive effects of vegetable and fruit consumption and calcium intake on bone mineral accrual in boys during growth from childhood to adolescence: the University of Saskatchewan Pediatric Bone Mineral Accrual Study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:700-706.
 406. Zhu K, Greenfield H, Zhang Q, et al. Growth and bone mineral accretion during puberty in Chinese girls: a five-year longitudinal study. *J Bone Miner Res* 2008; 23:167-172.
 407. Kalkwarf HJ, Khoury JC, Lanphear BP. Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density, and osteoporotic fractures in US women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:257-265.
 408. Goulding A, Rockell JE, Black RE, et al. Children who avoid drinking cow's milk are at increased risk for prepubertal bone fractures *J Am Diet Assoc* 2004; 104:250-253.
 409. Winzenberg T, Shaw K, Fryer J, et al. Effects of calcium supplementation on bone density in healthy children: meta-analysis of randomised controlled trials *BMJ* 2006; 333:775-780.
 410. Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Impact of dairy products and dietary calcium on bone-mineral content in children: results of a meta-analysis. *Bone* 2008; 43:312-321.
 411. Greer FR, Krebs NF. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Optimizing bone health

- and calcium intakes of infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2006; 117:578-585.
412. Shea B, Wells G, Cranney A, et al. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Rev* 2002; 23:552-559.
 413. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370:657-666.
 414. Baran D, Sorensen A, Grimes J, et al. Dietary modification with dairy products for preventing vertebral bone loss in premenopausal women: a three-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:264-270.
 415. 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; 44:863-876.
 416. Holbrook TL, Barrett-Connor E, Wingard DL. Dietary calcium and risk of hip fracture: 14-year prospective population study. *Lancet* 1988; 2:1046-1049.
 417. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342:2040.
 418. Michaëlsson K, Melhus H, Warensjö Lemming E, et al. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ* 2013; 346:f228.
 419. Lapatsanis D, Moulas A, Cholevas V, et al. Vitamin D: a necessity for children and adolescents in Greece. *Calcif Tissue Int* 2005; 77:348-355.
 420. Van der Wielen RP, Lowik MR, van den Berg H, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346:207-210.
 421. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997; 7:439-443.
 422. Bettica P, Bevilacqua M, Vago T, et al. High prevalence of hypovitaminosis D among free-living postmenopausal women referred to an osteoporosis outpatient clinic in northern Italy for initial screening. *Osteoporos Int* 1999; 9:226-229.
 423. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. National Academies Press, Washington, DC (2011).
 424. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. *Osteoporos Int* 2002; 13:257-264.
 425. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327:1637-1642.
 426. Dawson-Hughes B, Harris S, Krall EA, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337:670-676.
 427. Baeksgaard L, Andersen KP, Hyldstrup L. Calcium and vitamin D supplementation increases spinal BMD in healthy, postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1998; 8:255-260.
 428. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, et al. Rates of bone loss in postmenopausal women randomly assigned to one of two dosages of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1995; 61:140-145.
 429. Ala-Houhala M, Koskinen T, Koskinen M, et al. Double blind study on the need for vitamin D supplementation in prepubertal children. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77:89-93.
 430. Komulainen M, Tuppurainen MT, Kroger H, et al. Vitamin D and HRT: no benefit additional to that of HRT alone in prevention of bone loss in early postmenopausal women. A 2.5-year randomized placebo-controlled study. *Osteoporos Int* 1997; 7:126-132.
 431. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293:2257-2264.
 432. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012; 367:40-49.
 433. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, et al. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:854-858.
 434. Dargent-Molina P, Sabia S, Touvier M, et al. Proteins, dietary acid load, and calcium and risk of postmenopausal fractures in the E3N French women prospective study. *J Bone Miner Res* 2008; 23:1915-1922.
 435. Darling AL, Millward DJ, Torgerson DJ, et al. Dietary protein and bone health: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2009; 90:1674-1692.
 436. Misra D, Berry SD, Broe KE, et al. Does dietary protein reduce hip fracture risk in elders? The Framingham Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2011; 22:345-349.
 437. 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; 69:147-152.

438. Kerstetter JE, Svastisalee CM, Caseria DM, et al. A threshold for low-protein-diet-induced elevations in parathyroid hormone. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:168-173.
439. Kerstetter JE, O'Brien KO, Insogna KL. Dietary protein affects intestinal calcium absorption. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:859-865.
440. 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; 44:863-876.
441. Avenell A, Handoll HH. Nutritional supplementation for hip fracture aftercare in older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 18:CD001880.
442. Botella-Carretero JI, Iglesias B, Balsa JA, et al. Effects of oral nutritional supplements in normally nourished or mildly undernourished geriatric patients after surgery for hip fracture: a randomized clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32:120-128.
443. Schurch MA, Rizzoli R, Slosman D, et al. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128:801-809.
444. Tengstrand B, Cederholm T, Söderqvist A, et al. Effects of protein-rich supplementation and nandrolone on bone tissue after a hip fracture. *Clin Nutr* 2007; 26:460-465.
445. Salari P, Rezaie A, Larjani B, et al. A systematic review of the impact of n-3 fatty acids in bone health and osteoporosis. *Med Sci Monit* 2008; 14:RA37-44.
446. Orchard TS, Cauley JA, Frank GC, et al. Fatty acid consumption and risk of fracture in the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 2010; 92:1452-1460.
447. Virtanen JK, Mozaffarian D, Willett WC, et al. Dietary intake of polyunsaturated fatty acids and risk of hip fracture in men and women. *Osteoporos Int* 2012; 23:2615-2624.
448. Farina EK, Kiel DP, Roubenoff R, et al. Dietary intakes of arachidonic acid and alpha-linolenic acid are associated with reduced risk of hip fracture in older adults. *J Nutr* 2011; 141:1146-1153.
449. Virtanen JK, Mozaffarian D, Cauley JA, et al. Fish consumption, bone mineral density, and risk of hip fracture among older adults: the cardiovascular health study. *J Bone Miner Res* 2010; 25:1972-1979.
450. Booth SL, Tucker KL, Chen H, et al. Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1201-1208.
451. Yaegashi Y, Onoda T, Tanno K, et al. Association of hip fracture incidence and intake of calcium, magnesium, vitamin D and vitamin K. *Eur J Epidemiol* 2008; 23:219-225.
452. Feskanich D, Weber P, Willett WC, et al. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:74-79.
453. Apalset EM, Gjesdal CG, Eide GE, et al. Intake of vitamin K1 and K2 and risk of hip fractures: The Hordaland Health Study. *Bone* 2011; 49:990-995.
454. Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, et al. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166:1256-1261.
455. Knapen MH, Drummen NE, Smit E, et al. Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013 Mar 23. [Epub ahead of print].
456. Kanellakis S, Moschonis G, Tenta R, et al. Changes in parameters of bone metabolism in postmenopausal women following a 12-month intervention period using dairy products enriched with calcium, vitamin D, and phyloquinone (vitamin K(1)) or menaquinone-7 (vitamin K (2)): the Postmenopausal Health Study II. *Calcif Tissue Int* 2012; 90:251-262.
457. Fang Y, Hu C, Tao X, et al. Effect of vitamin K on bone mineral density: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Metab* 2012; 30: 60-68.
458. Ribaya-Mercado JD, Blumberg B. Vitamin A: Is it a risk factor for osteoporosis and bone fracture? *Nutrition Reviews* 2007; 65:425-438.
459. Barker M, Blumsohn A. Is vitamin A a risk factor for osteoporotic fracture? *Proceedings of the Nutrition Society* 2003; 62:845-850.
460. White SC, Atchison KA, Gornbein JA, et al. Risk factors for fractures in older men and women: The Leisure World Cohort Study. *Genet Med* 2006; 3:110-123.
461. Promislow JH, Goodman-Gruen D, Slymen DJ, et al. Retinol intake and bone mineral density in the elderly: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res* 2002; 17:1349-1358.
462. Melhus H, Michaëlsson K, Kindmark A, et al. Excessive dietary intake of vitamin A is associated with reduced bone mineral density and increased risk for hip fracture. *Ann Intern Med* 1998; 129:770-778.
463. Feskanich D, Singh V, Willett WC, et al. Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287:47-54.
464. Lim LS, Harnack LJ, Lazovich D, et al. Vitamin A intake and the risk of hip fracture in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Osteoporos Int* 2004; 15:552-559.
465. Barker ME, McCloskey E, Saha S, et al. Serum retinoids and beta-carotene as predictors of hip and other fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 2005; 20:913-920.

466. Caire-Juvera G, Ritenbaugh C, Wactawski-Wende J, et al. Vitamin A and retinol intakes and the risk of fractures among participants of the Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:323-330.
467. Michaëlsson K, Lithell H, Vessby B, et al. Serum retinol levels and the risk of fracture. *N Engl J Med* 2003; 348:287-294.
468. Oplotowsky AR, Bilezikian JP; NHANES I follow-up study. Serum vitamin A concentration and the risk of hip fracture among women 50 to 74 years old in the United States: a prospective analysis of the NHANES I follow-up study. *Am J Med* 2004; 117:169-174.
469. Elmstahl S, Gullberg B, Janzon L, et al. Increased incidence of fractures in middle-aged and elderly men with low intakes of phosphorus and zinc. *Osteoporos Int* 1998; 8:333-340.
470. Pinheiro MM, Schuch NJ, Genaro PS, et al. Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women - the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Nutr J* 2009; 8:6.
471. Whybro A, Jagger H, Barker M, et al. Phosphate supplementation in young men: lack of effect on calcium homeostasis and bone turnover. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52:29-33.
472. Heaney RP, Recker RR. Calcium supplements: anion effects. *Bone Miner* 1987; 2:433-439.
473. Silverberg SJ, Shane E, Clemens TL, et al. The effect of oral phosphate administration on major indices of skeletal metabolism in normal subjects. *J Bone Miner Res* 1986; 1:383-388.
474. Yano K, Heilbrun LK, Wasnich RD, et al. The relationship between diet and bone mineral content of multiple skeletal sites in elderly Japanese-American men and women living in Hawaii. *Am J Clin Nutr* 1985; 42:877-888.
475. Metz JA, Anderson JJ, Gallagher PN Jr. Intakes of calcium, phosphorus, and protein, and physical-activity level are related to radial bone mass in young adult women. *Am J Clin Nutr* 1993; 58:537-542.
476. Brot C, Jorgensen N, Madsen OR, et al. Relationships between bone mineral density, serum vitamin D metabolites and calcium phosphorus intake in healthy perimenopausal women. *J Intern Med* 1999; 245:509-516.
477. Earnshaw SA, Worley A, Hosking DJ. Current diet does not relate to bone mineral density after the menopause. The Nottingham Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) Study Group. *Br J Nutr* 1997; 78:65-72.
478. Conlan D, Korula R, Tallentire D. Serum copper levels in elderly patients with femoral-neck fractures. *Age Ageing* 1990; 19:212-214.
479. Michaëlsson K, Holmberg L, Mallmin H, et al. Diet and hip fracture risk: a case-control study. Study Group of the Multiple Risk Survey on Swedish Women for Eating Assessment. *Int J Epidemiol* 1995; 24:771-782.
480. Devine A, Criddle RA, Dick IM, et al. A longitudinal study of the effect of sodium and calcium intakes on regional bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1995; 62:740-745.
481. Evans CE, Chughtai AY, Blumsohn A, et al. The effect of dietary sodium on calcium metabolism in premenopausal and postmenopausal women. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51:394-399.
482. Itoh R, Suyama Y, Oguma Y, et al. Dietary sodium, an independent determinant for urinary deoxyypyridinoline in elderly women. A cross-sectional study on the effect of dietary factors on deoxyypyridinoline excretion in 24-h urine specimens from 763 free-living healthy Japanese. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53:886-890.
483. Kiel DP, Felson DT, Hannan MT, et al. Caffeine and the risk of hip fracture: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1990; 132:675-684.
484. Meyer HE, Pedersen JL, Loken EB, et al. Dietary factors and the incidence of hip fracture in middle-aged Norwegians. A prospective study. *Am J Epidemiol* 1997; 145:117-123.
485. Hernandez-Avila M, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Caffeine, moderate alcohol intake, and risk of fractures of the hip and forearm in middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:157-163.
486. Harris SS, Dawson-Hughes B. Caffeine and bone loss in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:573-578.
487. Ilich JZ, Brownbill RA, Tamborini L, et al. To drink or not to drink: how are alcohol, caffeine and past smoking related to bone mineral density in elderly women? *J Am Coll Nutr* 2002; 21:536-544.
488. Barrett-Connor E, Chang JC, Edelstein SL. Coffee-associated osteoporosis offset by daily milk consumption. The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1994; 271:280-283.
489. Sampson HW. Alcohol's harmful effects on bone. *Alcohol Health Res World* 1998; 22:190-194.
490. Turner RT. Skeletal response to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24:1693-1701.
491. Sommer I, Erkkilä AT, Järvinen R, et al. Alcohol consumption and bone mineral density in elderly women. *Public Health Nutr* 2013; 16:704-712.
492. Berg KM, Kunins HV, Jackson JL, et al. Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. *Am J Med* 2008; 121:406-418.
493. Coxam V. Phyto-oestrogens and bone health. *Proc Nutr Soc* 2008; 67:184-195.
494. Taku K, Melby MK, Takebayashi J, et al. Effect of soy isoflavone extract supplements on bone mineral density in menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010; 19:33-42.

495. Liu J, Ho SC, Su YX, et al. Effect of long-term intervention of soy isoflavones on bone mineral density in women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* 2009; 44: 948-953.
496. Taku K, Melby MK, Kurzer MS, et al. Effects of soy isoflavone supplements on bone turnover markers in menopausal women: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* 2010; 47:413-423.
497. Compston J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6:82-88.
498. Ohnaka K, Tanabe M, Kawate H, et al. Glucocorticoid suppresses the canonical wnt signal in cultured human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 329:177-181.
499. Ito S, Suzuki N, Kato S, et al. Glucocorticoids induce the differentiation of a mesenchymal progenitor cell line, ROB-C26 into adipocytes and osteoblasts, but fail to induce terminal osteoblast differentiation. *Bone* 2007; 40:84-92.
500. Pereira RC, Delany AM, Canalis E. CCAAT/enhancer binding protein homologous protein (DDIT3) induces osteoblastic cell differentiation. *Endocrinology* 2004; 145:1952-1960.
501. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Curr Osteoporos Rep* 2005; 3:98-102.
502. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LJ, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology* 2004; 145:1835-1841.
503. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, et al. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998; 102:274-282.
504. Weinstein RS. Glucocorticoids, osteocytes and skeletal fragility: the role of bone vascularity. *Bone* 2009; 46(3):564-70.
505. Jia D, O'Brien CA, Stewart SA, et al. Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density. *Endocrinology* 2006; 147:5592-5599.
506. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999; 140:4382-4389.
507. Dovic A, Perazzolo L, Saba L, et al. High-dose glucocorticoids increase serum levels of soluble IL-6 receptor alpha and its ratio to soluble gp130: an additional mechanism for early increased bone resorption. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:745-751.
508. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, et al. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest* 1998; 102:1627-1633.
509. Urena P, Iida-Klein A, Kong XF, et al. Regulation of parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor messenger ribonucleic acid by glucocorticoids and PTH in ROS 17/2.8 and OK cells. *Endocrinology* 1994; 134:451-456.
510. van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2006; 79:129-137.
511. van Staa TP, Geusens P, Pols HA, et al. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. *QJM* 2005; 98:191-198.
512. Natsui K, Tanaka K, Suda M, et al. High-dose glucocorticoid treatment induces rapid loss of trabecular bone mineral density and lean body mass. *Osteoporos Int* 2006; 17:105-108.
513. Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, et al. Glucocorticoid induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 7:144-149.
514. Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int* 2004; 15:323-328.
515. Angeli A, Guglielmi G, Dovic A, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006; 39:253-259.
516. Lafage-Proust MH, Boudignon B, Thomas T. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiological data and recent treatments. *Joint Bone Spine* 2003; 70:109-118.
517. van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2006; 79:129-137.
518. Grossman J, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care and Research* 2010; 62:1515-1526.
519. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, et al. Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012; 23(9):2257-76.
520. Van Staa TP, Geusens P, Pols HA, et al. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. *QJM* 2005; 98:191-8.
521. Dovic A, Perazzolo L, Osella G, et al. Immediate fall of bone formation and transient increase of bone

- resorption in the course of high-dose, short-term glucocorticoid therapy in young patients with multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4923-8.
522. van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L, et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology* 2000; 39:1383-1389.
 523. Devogelaer JP, Goemaere S, Boonen S, et al. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2006; 17:8-19.
 524. Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32:135-157.
 525. Morris HA, Need AG, O'Loughlin PD, Horowitz M, Bridges A, Nordin BE. Malabsorption of calcium in corticosteroid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1990; 46:305-308
 526. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, et al. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125:961-968.
 527. Amin S, LaValley MP, Simms RW, et al. The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analytic approach. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1740-1751
 528. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2:CD000952.
 529. Reginster JY, Kuntz D, Verdickt W, et al. Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 9:75-81.
 530. Sambrook PN. Corticosteroid osteoporosis: practical implications of recent trials. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1645-1649.
 531. Doga M, Mazziotti G, Bonadonna S, et al. *J Endocrinol Invest* 2008; 31(Suppl.7):53-58.
 532. Amin S, LaValley MP, Simms RW, et al. The comparative efficacy of drug therapies used for the management of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-regression. *J Bone Miner Res* 2002; 17:1512-1526.
 533. Heaney RP. The Vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97:13-19.
 534. Holick MF. Optimal vitamin d status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging* 2007; 24:1017-1029
 535. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:53-58.
 536. Hall GM, Daniels M, Doyle DV, et al. Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1499-1505.
 537. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *JAMA* 2002; 288(3):321-333
 538. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, et al. Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men. *Arch Intern Med* 1996; 156:1173-1177.
 539. Crawford BAL, Liu PY, Kean MT, et al. Randomized placebo-controlled trial of androgen effects on muscle and bone in men requiring long-term systemic glucocorticoid treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3167-3176.
 540. Gonnelli S, Rottoli P, Cepollaro C, et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with alendronate in sarcoid patients. *Calcif Tissue Int* 1997; 61:382-385.
 541. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44:202-211.
 542. Chavassieux PM, Ariot ME, Roux JP, et al. Effects of alendronate on bone quality and remodeling in glucocorticoid-induced osteoporosis: a histomorphometric analysis of transiliac biopsies. *J Bone Miner Res* 2000; 15:754-762.
 543. Cohen S, Levy RM, Keller M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2309-2318.
 544. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1809-1822.
 545. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, et al; for the HORIZON investigators. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373:1253-1263.
 546. Homik J, Adachi JD, Cranney A, et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis (Review). The ochrane Collaboration. *The Cochrane Library* 2005; 2:1-28.
 547. Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw - do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med* 2006; 355:2278-2281.
 548. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a sin-

- glocenter study of 101 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67:850-855.
549. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144:753-761.
 550. Giusti A, Hamdy NA, Dekkers OM, et al. Atypical fractures and bisphosphonate therapy: a cohort study of patients with femoral fracture with radiographic adjudication of fracture site and features. *Bone* 2011; 48:966-971.
 551. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011; 364:1728-1737.
 552. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, et al. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1999; 104:439-446.
 553. Iu MF, Kaji H, Naito J, et al. Low-dose parathyroid hormone and estrogen reverse alkaline phosphatase activity suppressed by dexamethasone in mouse osteoblastic cells. *J Bone Miner Metab* 2005; 23:450-455.
 554. Buxton EC, Yao W, Lane NE. Changes in serum receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand, osteoprotegerin, and interleukin-6 levels in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with human parathyroid hormone (1-34). *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3332-3336.
 555. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, et al. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2000; 15:944-951.
 556. Lane NE, Sanchez S, Genant HK, et al. Short-term increases in bone turnover markers predict parathyroid hormone-induced spinal bone mineral density gains in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11:434-442.
 557. Rehrman Q, lang TF, Arnaud CD, et al. Daily treatment with parathyroid hormone is associated with an increase in vertebral cross-sectional area in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003; 14:77-81.
 558. Saag KG, Shane E, Steven Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357:2028-2039.
 559. Black OM, Bilezikian JP, Ensrud KE, et al; 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.
 560. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60:3346-55.
 561. Khosla S, Amin Sh, Orwoll E. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 2008; 29:441-464.
 562. Oden A, Dawson A, Dere W, et al. Lifetime risk of hip fractures is underestimated. *Osteoporos Int* 1998; 8:599-603.
 563. Liu H, Paige NM, Goldzweig CL, et al. Screening for osteoporosis in men: A systematic review for an American College of Physicians guideline. *Ann Intern Med* 2008; 148:685-700.
 564. Πασιδάκη Ι και συν. Διαχρονικές μεταβολές στη συχνότητα των καταγμάτων του ισχίου στην Ελλάδα το διάστημα 1977-1997. *Οστούιν* 2002; 13:149-161.
 565. Krassas GE, Papadopoulou FG, Doukidis D, et al. Age related changes in bone density among healthy Greek males. *J Endocrinol Invest* 2001; 24:326-333.
 566. Shekelle P, Munjas B, Liu H, et al. Screening Men for Osteoporosis: Who & How. Department of Veterans Affairs. www.hsrd.research.va.gov/publications/esp/Osteoporosis-2007.pdf
 567. Hadjidakis D, Kokkinakis E, Giannopoulos G, et al. Bone mineral density of vertebrae, proximal femur and os calcis in normal Greek subjects as assessed by dual-energy X-ray absorptiometry: comparison with other populations. *Eur J Clin Invest* 1997; 27:219-227.
 568. Khosla S, Riggs BL, Atkinson EI, et al. Effects of sex and age, on bone micro-structure at the ultra distal radius: a population-based noninvasive in vivo assessment. *J Bone Miner Res* 2006; 21:124-131.
 569. Seeman E, Bianchi G, Khosla S, et al. Bone fragility in men - where are we? *Osteoporos Int* 2006; 17:1577-1583.
 570. Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S, et al. Androgens and Bone. *Endocrine Reviews* 2004; 25:389-425.
 571. Orwoll ES. Osteoporosis in men. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27:349-367.
 572. Seeman E, Biandri G, Adams S, et al. Osteoporosis in men- consensus is premature. *Calcif Tissue Int* 2004; 75:120-122.
 573. Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, et al. A population based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. *J Bone Miner Res* 2008; 23:205-214.
 574. Krassas GE, Papadopoulou P, Koliakos G, et al. Growth hormone, insulin growth factor-1, and IGF binding protein-3 axis, relationship with bone mineral density among healthy men. *Arch Androl* 2003; 49:191-199.
 575. Krassas GE, Papadopoulou P. Oestrogen action on bone cells. *J Musculoskel Neuron Interact* 2001;

- 2:143-151.
576. Papadopoulou F, Krassas GE, Kalothetou C, et al. Serum leptin values in relation to bone density and growth hormone-insulin like growth factors axis in healthy men. *Archives Androl* 2004; 50:97-103.
 577. Trovas GP, Lyritis GP. Aetiology in male osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1997; 12(Suppl.):S370.
 578. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al. Screening for Osteoporosis in Men: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008; 148:680-684.
 579. Ebeling PR. Osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2008; 358:1474-82.
 580. National Osteoporosis Foundation, 2008. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. http://www.nof.org/professionals/NOF_Clinicians_Guide.pdf
 581. Freitas SS, Barrett-Connor E, Ensrud KE, et al. Rate and circumstances of clinical vertebral fractures in older men. *Osteopor Int* 2008; 19:615-623.
 582. Cheng S, Suominen H, Sakari-Rantala R, et al. Calcaneal bone mineral density predicts fracture occurrence: A five-year follow-up study in elderly people. *J Bone Miner Res* 1999; 12:1075-1082.
 583. Selby PL, Davies M, Adams JE. Do men and women fracture bones at similar bone densities? *Osteoporos Int* 2000; 11:153-157.
 584. Kanis JA, Borgstrom F, De Laer C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporosis Int* 2005; 16:581-589.
 585. Writing Group for the ISCD Position Development Conference. Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women, and children. *Spring* 2004; 7:17-26.
 586. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007; 18:1033-1046.
 587. www.shef.ac.uk/FRAX/
 588. Papaioannou A, Kennedy CC, Ioannidis G, et al. The osteoporosis care gap in men with fragility fractures: The Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2008; 19:581-587.
 589. Daly RM, Petras N, Bass S, et al. The skeletal effect benefits of calcium- and vitamin D3 fortified milk are sustained in older men after withdrawal of supplementation: An 18-mo follow-up study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:771-777.
 590. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis in Men: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, June 2012, 97(6):1802-1822.
 591. Delmas PD, Munoz F, BlackDM, et al. Effects of yearly zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and relation of PINP with fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1544-1551.
 592. Eastell R, Vrijens B, Cahall DL, et al. Bone turnover markers and bone mineral density response with risedronate therapy relationship with fracture risk and patient adherence. *J Bone Miner Res* 2011; 26:1662-1669.
 593. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaemer JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures in mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357:1799-1809.
 594. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int* 2005; 16:510-516.
 595. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int* 2005; 16:510-516.
 596. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18:9.
 597. Boonen S, Dejaeger E, Vanderschueren D, et al. Osteoporosis and osteoporotic fracture occurrence and prevention in the elderly: a geriatric perspective. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22:765-785.
 598. Smith MR, Saad F, Coleman R. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 379:39-46.
 599. Eastell R, Kregge JH, Chen P. Development of an algorithm for using PINP to monitor treatment of patients with teriparatide. *Curr Med Res Opin* 2006; 22:61-66.

