



στεομαλακία - ραχίτιδα

Υβόννη Δημουλά

Ενδοκρινολόγος

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Ορισμός
2. Αιτιολογία
3. Ραχίτιδα - οστεομαλακία από έλλειψη βιταμίνης D
4. Ραχίτιδα - οστεομαλακία από διαταραχές στο μεταβολισμό της βιταμίνης D
5. Ραχίτιδα - οστεομαλακία από αντίσταση στη βιταμίνη D
6. Ραχίτιδα - οστεομαλακία από υποφωσφαταιμία
7. Ραχίτιδα - οστεομαλακία από πρωτοπαθείς βλάβες του οργανικού υποστρώματος
8. Βιβλιογραφία
9. Ερωτήσεις

ΟΡΙΣΜΟΣ

Οστεομαλακία είναι η κατάσταση που προκύπτει από την αδυναμία φυσιολογικής επιμετάλλωσης του νεοσχηματισθέντος οργανικού υποστρώματος (οστεοειδούς) στους ενήλικες και ραχίτιδα η κατάσταση που προκύπτει από την αδυναμία ωρίμανσης και επιμετάλλωσης των αναπτυσσόμενων οστών στα παιδιά.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η πιο συνηθισμένη αιτία της νόσου είναι η έλλειψη της βιταμίνης D. Μειωμένο ασβέστιο ή φωσφόρος, ελλείψεις ενζύμων ή παρουσία αναστολέων της επιμετάλλωσης είναι μερικά ακόμη από τα αίτια που προκαλούν ραχίτιδα και οστεομαλακία και συγκεντρωτικά περιλαμβάνονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Αίτια οστεομαλακίας - ραχίτιδας

ΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D	Μειωμένη έκθεση στον ήλιο	Ηλικιωμένα άτομα Ολοκληρωτικά καλυμμένο σώμα
	Διατροφή	Χορτοφάγοι Δυσανορρόφηση
	Αυξημένη απώλεια	<ul style="list-style-type: none"> Από τα ούρα (Νεφρωσικό σύνδρομο) Από τα κόπρανα (Δυσανορρόφηση, μετά γαστρεκτομή)
ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D	Ανεπαρκής 25 υδροξυλίωση	<ul style="list-style-type: none"> Κληρονομούμενη ανεπάρκεια της 25 υδροξυλάσης (Εξαιρετικά σπάνια κατάσταση με ελάχιστα δημοσιευμένα περιστατικά) Ηπατική νόσος (πρωτοπαθής χολική κίρρωση)
	Ανεπαρκής 1,25 υδροξυλίωση	<ul style="list-style-type: none"> Νεφρική νόσος Συγγενής απουσία 1,25(OH)₂D₃ υδροξυλάσης (εξαρτώμενη από τη βιταμίνη D ραχίτιδα τύπου I) Λειτουργική μείωση της 1,25 υδροξυλάσης (πχ υποπαρathyρεοειδισμός) Καταστολή της παραγωγής της 1,25(OH)₂D₃ από ενδογενείς ουσίες (πχ σε καρζίνο)
	Επιτάχυνση του μεταβολισμού της βιταμίνης D (αποδόμηση μέσω μη ειδικών οξειδωσών)	Φάρμακα (αντιεπιληπτικά, ριφαμπικίνη)
ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D	Κληρονομούμενη έλλειψη υποδοχέων βιταμίνης D	Εξαρτώμενη από τη βιταμίνη D ραχίτιδα τύπου II: IIA με αλωπεκία, IIB με φυσιολογική τριχοφυΐα

ΥΠΟΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑ	<p>Μειωμένη απορρόφηση από το έντερο</p> <p>Αυξημένη απώλεια από τους νεφρούς</p>	<p>Κακή διατροφή</p> <p>Δυσαπορρόφηση</p> <p>Αντιόξινα που δεσμεύουν το φωσφόρο</p> <ul style="list-style-type: none"> • Υπερπαραθυρεοειδισμός <p>Πρωτοπαθής</p> <p>Δευτεροπαθής πχ έλλειψη βιταμίνης D</p> <ul style="list-style-type: none"> • Αίτια από τα νεφρικά σωληνάκια <p>Σύνδρομο Fanconi Κληρονομούμενη υποφωσφαταιμία (Φυλοσύνδετη και αυτοσωματική κυρίαρχη)</p> <p>Οστεομαλακία οφειλόμενη σε όγκους</p>
	<p>Κατάχρηση αλκοόλ</p> <p>Αρρυθμιστος Σακχαρώδης Διαβήτης</p> <p>Οξέωση</p> <p>Φάρμακα</p>	<p>Διουρητικά</p> <p>Κορτικοστεροειδή</p> <p>Καλσιτονίνη</p> <p>Σηψαιμία</p> <p>Θεραπεία με ινσουλίνη</p> <p>Χορήγηση γλυκόζης</p> <p>Δηλητηρίαση με σαλικυλικά</p>
ΕΛΛΕΙΨΗ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΒΛΑΒΕΣ ΤΟΥ ΟΡΓΑΝΙΚΟΥ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΟΣ	<p>Ατελής οστεογένεση</p>	
	<p>Υποφωσφατασία</p> <p>Οστεομαλακία της Σπονδυλικής Στήλης</p>	
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΕΠΙΜΕΤΑΛΛΩΣΗΣ	<p>Αλουμίνιο</p>	<p>Χρ. Νεφρική ανεπάρκεια</p> <p>Ολική παρεντερική σίτιση</p>
	<p>Ετιντρονάτη</p> <p>Φθόριο</p>	

ΟΣΤΕΟΜΑΛΑΚΙΑ ΑΠΟ ΕΛΛΕΙΨΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Η φυσιολογία της βιταμίνης D και ο ρόλος της στο σχηματισμό του οστού

Ο όρος βιταμίνη D (καλσιφερόλη) αναφέρεται σε δύο στεροειδή μόρια, τη βιταμίνη D₃ ή χοληκαλσιφερόλη και τη βιταμίνη D₂ ή εργοκαλσιφερόλη.

Το μόριο της 7-δεϋδροχοληστερόλης μετατρέπεται από την υπεριώδη ακτινοβολία του ήλιου στο δέρμα σε προβιταμίνη D₃, η οποία ισομερίζεται αργά σε βιταμίνη D₃ ή χοληκαλσιφερόλη, ενώ η βιταμίνη D₂ ή εργοκαλσιφερόλη προέρχεται από μετατροπή της εργοστερόλης στα φυτά. Με τη μορφή αυτή τόσο η βιταμίνη D₃ όσο και η D₂ δεν έχουν σημαντική

βιολογική δραστικότητα και πρέπει να μεταβολισθούν στο σώμα για να μετατραπούν στην ορμονικά δραστική μορφή.

Η βιταμίνη D₃ υδροξυλιώνεται στο ήπαρ με τη δράση του ενζύμου 25-υδροξυλάση σε 25(OH)₂D₃, που είναι μεταβολίτης με χαμηλή βιολογική δραστικότητα. Η υδροξυλίωση αυτή είναι κάτω από πολύ ασθενή ρύθμιση και έτσι τα ποσά της κυκλοφορούσας 25 (OH) D₃ αντανακλούν τη βιταμίνη D₃ που σχηματίστηκε στο δέρμα ή χορηγήθηκε φαρμακευτικά. Στη συνέχεια στους νεφρούς με τη δράση της 1^α -υδροξυλάσης υφίσταται δεύτερη υδροξυλίωση σε 1,25(OH)₂D₃, που αποτελεί τον πιο ισχυρό μεταβολίτη και διεγείρει την απορρόφηση του ασβεστίου και του φωσφόρου από το έντερο. Ο βαθμός ενεργοποίησης της 1^α υδροξυλάσης στους νεφρούς ελέγχει την παραγωγή της 1,25(OH)₂D₃ και η δραστηριότητα του ενζύμου αυτού επάγεται από την παραθορμόνη και τη χαμηλή συγκέντρωση φωσφόρου (1).

Η βιταμίνη D₃ και οι μεταβολίτες της μεταφέρονται στην κυκλοφορία συνδεδεμένα με πρωτεΐνες, κυρίως την DBP (Vitamin D Binding Protein) αλλά και την αλβουμίνη σε ποσοστό συνολικά μεγαλύτερο από το 99%, ενώ τόσο η μεταφορά όσο και ο μεταβολισμός της βιταμίνης D₂ είναι όμοια με της D₃.

Για να ασκήσει τη δράση της η 1,25(OH)₂D₃ συνδέεται με τον υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR), που είναι πυρηνικός υποδοχέας και ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων των θυρεοειδικών ορμονών.(2) Ο υποδοχέας αυτός συνδέεται με αρκετές μορφές της χοληκαλσιφερόλης αλλά η συγγένειά του με την 1,25(OH)₂D₃ είναι περίπου 1000 φορές μεγαλύτερη από ότι με την 25(OH)D₃, γεγονός που εξηγεί και τη διαφορετική βιολογική τους δραστικότητα. Ο VDR βρίσκεται στα κύτταρα του εντέρου, όπου η 1,25(OH)₂D₃ προκαλεί τη σύνθεση αρκετών πρωτεϊνών που συμμετέχουν στη μεταφορά του ασβεστίου από τον αυλό του εντέρου διαμέσου των επιθηλιακών κυττάρων προς την κυκλοφορία. Η καλύτερα μελετημένη από αυτές τις μεταφορικές πρωτεΐνες είναι η καλμπινίνη. Ο VDR είναι επίσης παρών σε πολλά άλλα όργανα όπως τα οστά, οι μύες το πάγκρεας και η υπόφυση (3).

Επιπρόσθετα άλλες γρήγορες κυτταρικές απαντήσεις έχουν παρατηρηθεί στο έντερο, τους οστεοβλάστες, τους παραθυρεοειδείς και αλλού. Αυτές δεν αποδίδονται στον πυρηνικό υποδοχέα, αλλά στη διαμεσολάβηση μιας πιθανολογούμενης πρωτεΐνης της μεμβράνης, της 1,25(OH)₂D₃-MARRS (membrane associated rapid response steroid binding protein).(4)

Αρκετές άμεσες δράσεις της βιταμίνης D στα οστά έχουν επίσης αποδειχθεί. Επάγει την έκφραση της οστεοκαλσίνης, καταστέλλει τη σύνθεση του κολλαγόνου τύπου I και σε κυτταρικές καλλιέργειες διεγείρει τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών. Παρ' όλα αυτά όμως, η δράση της σ' αυτά είναι κυρίως έμμεση με την αύξηση της απορρόφησης ασβεστίου και φωσφόρου από το έντερο και την προσφορά τους για επιμετάλλωση του οστεοειδούς (3).

Σε κυτταροκαλλιέργειες έχει ακόμη αποδειχθεί δράση της βιταμίνης D στην αύξηση και διαφοροποίηση πολλών τύπων κυττάρων. Τα δεδομένα αυτά δείχνουν πως η βιταμίνη D έχει φυσιολογικές δράσεις πολύ ευρύτερες από το ρόλο της στην ομοιοστασία του ασβεστίου και το σχηματισμό του οστού.

Παράγοντες που καθορίζουν τα επίπεδα της βιταμίνης D(3)

Εποχή: Το φάσμα της υπεριώδους ακτινοβολίας που διεγείρει το σχηματισμό της βιταμίνης D είναι αρκετά μικρό, από 290 έως 315 nm. Κατά τη διάρκεια του χειμώνα στα βορειότερα γεωγραφικά πλάτη που το φως πρέπει να διανύσει μεγαλύτερη απόσταση στην ατμόσφαιρα, το μεγαλύτερο μέρος της ακτινοβολίας αυτής απορροφάται. Έτσι, από τον Οκτώβριο ως το Μάρτιο η παραγωγή της βιταμίνης D είναι πρακτικά απύσαστα στις βόρειες ΗΠΑ και τον Καναδά όπως και στη Βορειοδυτική Ευρώπη.

Δέρμα: Το σκούρο δέρμα όπως και η χρήση αντηλιακών μειώνουν την παραγωγή βιταμίνης D, ενώ η παραγωγή της συσχετίζεται θετικά με το πάχος του δέρματος.

Φυλή: Οι μαύροι της Αμερικής έχουν χαμηλότερη $25(\text{OH})_2\text{D}$ και υψηλότερη $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ συγκρινόμενοι με τους λευκούς.

Διατροφή: Κατανάλωση λιπαρών ψαριών και τροφών εμπλουτισμένων σε βιταμίνη D αυξάνουν τα επίπεδα της βιταμίνης D.

Ηλικία: Ο σχηματισμός της βιταμίνης D στο δέρμα μειώνεται με την ηλικία. Για τις ίδιες συνθήκες δέρματος και ακτινοβολίας ο σχηματισμός βιταμίνης D είναι τετραπλάσιος στα νέα άτομα σε σχέση με τα ηλικιωμένα, στα οποία όμως η παραγωγή παραμένει αποτελεσματική. Η ηπατική υδροξυλίωση συνήθως διατηρείται φυσιολογική πλην επί ηπατικών παθήσεων, ενώ η νεφρική υδροξυλίωση μπορεί να μειώνεται με την ηλικία παράλληλα με τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Η απορρόφηση της βιταμίνης D είναι ικανοποιητική ακόμη και σε προχωρημένες ηλικίες σε αντίθεση με την απορρόφηση του ασβεστίου που φαίνεται να μειώνεται.

Ιστορική αναδρομή και σημερινή επίπτωση της έλλειψης βιταμίνης D

Η πρώτη κλασική περιγραφή της ραχίτιδας είναι από τους Whistler και Glisson στο μέσο του 17^{ου} αιώνα. Η συσχέτιση της ραχίτιδας με την έλλειψη της έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία τεκμηριώθηκε στις αρχές του 19^{ου} αιώνα οπότε κατά τη διάρκεια της βιομηχανικής επανάστασης η νόσος έλαβε επιδημικό χαρακτήρα στις εύκρατες ζώνες, όταν η εκπομπή καπνού από τις βιομηχανίες ήταν τόσο μεγάλη ώστε σταματούσε την υπεριώδη ακτινοβολία. Η ραχίτιδα μπορεί επομένως να θεωρηθεί ως η πρώτη παιδική νόσος που προέρχεται από τη μόλυνση του περιβάλλοντος (5).

Οι πρώτες πειραματικές θεραπείες παιδιών πασχόντων από ραχίτιδα με έκθεσή τους στο ηλιακό φως ή σε υπεριώδη ακτινοβολία έγιναν το 1920. Την ίδια περίοδο ανακαλύφθηκε και η εργοστερόλη (βιταμίνη D₂), που περιέχεται στο ήπαρ του ψαριού μουρούνα και μπορεί να ληφθεί από το στόμα με καλά αποτελέσματα. Από τότε με τη χρήση μουρονέλαιου ή φαρμακευτικών συμπληρωμάτων βιταμίνης D και επαρκή έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, η ραχίτιδα στη σοβαρή της μορφή σχεδόν εξαφανίστηκε στο δυτικό κόσμο. Ωστόσο, νόσος μέτριας βαρύτητας συνεχίζει να απαντάται σε ομάδες υψηλού κινδύνου. Τέτοιες θεωρούνται τα βρέφη που θηλάζουν και δεν λαμβάνουν συμπλήρωμα, δεδομένου ότι το

ανθρώπινο γάλα δεν περιέχει μεγάλες ποσότητες βιταμίνης D, έχουν σκουρόχρωμο δέρμα ή ζουν στο κέντρο πόλεων με μεγάλη ατμοσφαιρική ρύπανση. Ραχίτιδα έχει ακόμη αναφερθεί σε παιδιά που ακολουθούν μακροβιοτική διατροφή ή χρησιμοποιούν εναλλακτικά γάλακτος μετά από τον απογαλακτισμό. Τα εναλλακτικά του γάλακτος είναι ποτά από ρύζι, αμύγδαλα, βρώμη, που μοιάζουν με γάλα αλλά δεν είναι διατροφικά ισοδύναμα, γιατί δεν περιέχουν συγκρίσιμα επίπεδα βιταμινών και ιχνοστοιχείων (6).

Σε ό,τι αφορά στην οστεομαλακία, το 1967 ο Chalmers et al ήταν οι πρώτοι που δημοσίευσαν την παρατήρησή τους πως η οστεομαλακία ήταν συχνότερη απ' ότι αρχικά πιστευόταν, ιδιαίτερα στις ηλικιωμένες ασθενείς και σε περιπτώσεις γαστρεκτομής και σχετιζόταν συχνά με κατάγματα του ισχίου. Η οστεομαλακία μπορεί αξιόπιστα να διαγνωσθεί ιστολογικά σε βιοψίες οστών και τέτοιες βιοψίες είναι ευκολότερο να ληφθούν κατά τη διάρκεια του χειρουργείου σε ασθενείς με κατάγματα του ισχίου. Το ποσοστό της νόσου που αναφέρεται στα χειρουργεία αυτά είναι κάτω από 5%, αν και σε μια τέτοια καλά τεκμηριωμένη μελέτη (7) το ποσοστό της οστεομαλακίας έφτανε το 12%. Αν για τη διάγνωση χρησιμοποιήσουμε παθολογικά ακτινολογικά κριτήρια, τα ψευδοκατάγματα ή ζώνες Looser, πάντα σε ασθενείς με κατάγματα ισχίου, το ποσοστό ποικίλλει και σε δημοσίευση από το Κατάρ που έχει μεγάλη ηλιοφάνεια, αφορούσε 6 από 69 ασθενείς (8). Αν θέσουμε βιοχημικά κριτήρια, ο ορισμός της έλλειψης βιταμίνης D μπορεί να γίνει, είτε αν χρησιμοποιήσουμε για τις τιμές αναφοράς υγιείς εθελοντές, είτε βιολογικούς δείκτες, όπως υπασβεστιαϊμία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση ή αυξημένη PTH. Στην πρώτη περίπτωση οι τιμές θα εξαρτηθούν από τον πληθυσμό αναφοράς, τη χώρα, την έκθεση στον ήλιο και τη διατροφή. Όταν χρησιμοποιήθηκαν υγιείς εθελοντές αιμοδότες στο Άμστερνταμ (3) τα κατώτερα όρια ήταν 20 nmol/lit το χειμώνα (Οκτώβριο-Μάρτιο) και 30 nmol/lit το καλοκαίρι (Απρίλιο-Σεπτέμβριο). Στη μελέτη Seneca που πραγματοποιήθηκε σε 824 ηλικιωμένους ασθενείς από 15 κέντρα σε 11 Ευρωπαϊκές χώρες και χρησιμοποίησε κοινό εργαστήριο, όριο για χαμηλή συγκέντρωση 25(OH)D θεωρήθηκαν τα 30 nmol/lit. Το όριο αυτό είναι σύμφωνο με το εύρημα ότι επίπεδα κάτω των 30 nmol/lit συσχετίζονται με δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, αυξημένη οστική ανακατασκευή και μειωμένη οστική πυκνότητα στο ισχίο (9). Κάτω από αυτό το όριο είχε το 36% των ανδρών και το 47% των γυναικών. Αντίστοιχα στη Γαλλία το 14% των υγιών ενηλίκων και το 39% των ανεξάρτητων ηλικιωμένων είχαν 25(OH)D < 30 nmol/lit, ενώ ο MF Holic (10) αναφέρει έλλειψη βιταμίνης D σε ποσοστό 41% στη Βοστώνη σε άτομα μεγαλύτερα των 50 ετών. Μερικοί ερευνητές θεωρούν ως όρια αναφοράς για την οστεομαλακία τα 10 ή 12,5 nmol/lit και από το πλήθος των μελετών συμπεραίνουμε πως στην Ευρώπη η έλλειψη βιταμίνης D είναι πολύ κοινή στα άτομα με κάταγμα του ισχίου και σε ιδρυματικούς ηλικιωμένους, αλλά επίσης και στις ΗΠΑ, στις ίδιες κατηγορίες ασθενών, παρά την αυξημένη διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης D.

Συνέπειες της έλλειψης βιταμίνης D

Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός και υψηλός οστικός μεταβολισμός (Turnover)

Χαμηλή συγκέντρωση 25(OH)D προκαλεί πτώση της 1,25(OH)₂D₃, μειωμένη απορρόφηση ασβεστίου, χαμηλή συγκέντρωση ασβεστίου στο αίμα, αύξηση της έκκρισης PTH, με συνέπεια νεφρική απώλεια φωσφόρου, που μειώνει ακόμη περισσότερο τη δυνατότητα επιμετάλλωσης. Κατά την έναρξη της νόσου το ασβέστιο του αίματος μειώνεται αλλά μετά την απάντηση της παραθορμόνης επανέρχεται στα φυσιολογικά όρια, το επίπεδο φωσφόρου παραμένει χαμηλό, η τιμή PTH είναι σχετικά υψηλή για τη δεδομένη συγκέντρωση Ca, παρ' ότι μπορεί να παραμένει στα φυσιολογικά όρια και η 1,25(OH)₂D₃ διατηρείται σε σχεδόν φυσιολογικά όρια. Αυτό έχει ως συνέπεια αυξημένο οστικό μεταβολισμό και απώλεια κυρίως φλοιώδους οστού. Η αλκαλική φωσφατάση, που παράγεται από τους πολύ ενεργούς οστεοβλάστες διαφεύγει προς το εξωκυττάριο υγρό και η συγκέντρωσή της αυξάνεται πατού από μέτρια έως πολύ υψηλά επίπεδα (3).

Έλλειψη βιταμίνης D και οστική πυκνότητα

Σημαντική θετική συσχέτιση παρατηρείται μεταξύ 25(OH)D και οστικής πυκνότητας του ισχίου σε πολλές μελέτες σε μεσήλικες και ηλικιωμένες γυναίκες. Αφορά κυρίως στο φλοιώδες οστό και υπάρχει για τιμές 25(OH)D μικρότερες των 30 nmol/l ενώ δεν είναι πλέον σημαντική για τιμές μεγαλύτερες απ' αυτές.

Η απώλεια οστού προκαλείται με πολλούς τρόπους. Στην τυπική οστεομαλακία το νεοσχηματισθέν οστεοειδές δεν επιμεταλλώνεται και αυτό προκαλεί αξιόλογο έλλειμμα μετάλλων. Στο δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό η αύξηση στο οστεοειδές είναι μάλλον μικρή, αλλά η μέση ηλικία των οστέωνων είναι χαμηλότερη από το μέσο όρο, εξαιτίας του υψηλού οστικού μεταβολισμού. Η νεότερη μέση ηλικία των οστέωνων έχει ως αποτέλεσμα χαμηλότερο βαθμό επιμετάλλωσης, δεδομένου ότι η αρχική επιμετάλλωση του οστεοειδούς γίνεται γρήγορα, αλλά η δευτερογενής διαρκεί 6 μήνες. Επιπρόσθετα, περισσότεροι οστεώνες ανακατασκευάζονται ταυτόχρονα, και έτσι το αρνητικό ισοζύγιο οστικής ανακατασκευής που υπάρχει ανά μονάδα στα ηλικιωμένα άτομα, πολλαπλασιάζεται από το μεγάλο αριθμό των ανακατασκευαζόμενων οστέωνων.

Η οστική απώλεια περιλαμβάνει μια αναστρέψιμη και μια μη αναστρέψιμη παράμετρο. Η οφειλόμενη στη συσσώρευση οστεοειδούς, το μικρότερο βαθμό επιμετάλλωσης των επιμεταλλωνόμενων οστέωνων και το αυξημένο έλλειμμα ανακατασκευής είναι αναστρέψιμα. Η ενδοοστική απορρόφηση όμως που προκαλείται από τον υπερπαραθυρεοειδισμό και αφορά κυρίως στο φλοιώδες οστό είναι μη αναστρέψιμη (11). Η μειωμένη εναπόθεση μεταλλικών στοιχείων που υπάρχει στην οστεομαλακία είναι πολύ μεγαλύτερη απ' ότι στη μέτρια έλλειψη βιταμίνης D και, τελικά, η οστική απώλεια σε ηλικιωμένους με έλλειψη βιταμίνης D εξαιτίας του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού είναι 5-10%, δηλαδή απολύτως συγκρίσιμη μ' αυτή του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, στον οποίο όμως η κατάσταση είναι αναστρέψιμη μετά τη χειρουργική επέμβαση (3).

Έλλειψη βιταμίνης D και μυοπάθεια

Η έλλειψη βιταμίνης D συνδυάζεται με μυϊκή αδυναμία. Η μυϊκή συστολή και χάλαση δεν είναι φυσιολογικά και αυτό διορθώνεται με τη χορήγηση μικρών δόσεων $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, ανεξάρτητα από τις αλλαγές στη συγκέντρωση των μεταλλικών ιόντων.

Άλλες συνέπειες της έλλειψης της βιταμίνης D

Τα τελευταία 20 χρόνια πολλές νέες δράσεις της βιταμίνης D και των μεταβολιτών της, κυρίως της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ έχουν ανακαλυφθεί. Έλλειψη βιταμίνης D συνδέεται με μειωμένη λειτουργία των μακροφάγων, μειωμένη απάντηση της ινσουλίνης στη γλυκόζη, εξέλιξη της οστεοαρθρίτιδας και ένα ασύνηθες επώδυνο σύνδρομο χαρακτηριζόμενο από υπεραισθησία.

Κλινική εικόνα

Ραχίτιδα: Γενικευμένη μυϊκή υποτονία άγνωστου μηχανισμού παρατηρείται στους περισσότερους από τους ασθενείς. Τα οστά του κρανίου έχουν μεγάλη ελαστικότητα στην πίεση, αλλά το εύρημα αυτό πρέπει να εκτιμηθεί με προσοχή γιατί μπορεί και φυσιολογικά να υπάρχει στα πρόωρα νεογνά. Εάν η ραχίτιδα προχωρήσει σε επόμενο στάδιο, αναπτύσσεται πάχυνση του κρανίου, προπέτεια του μετωπιαίου οστού και καθυστέρηση της σύγκλεισης της πρόσθιας πηγής. Η εναπόθεση μη ασβεστοποιημένου οστεοειδούς προκαλεί τη δημιουργία εξογκωμάτων που στο θώρακα έχουν ως αποτέλεσμα το ραχιτικό κομπολόι, ενώ εξογκώματα αναπτύσσονται και στα άκρα των μακρών οστών. Η μαλακή σύσταση των σπονδύλων οδηγεί σε κυφοσκολίωση και η φόρτιση με το βάρος του σώματος δημιουργεί κυρτώσεις στα φορτιζόμενα κυρίως οστά (μηριαία, κνήμες, περόνες). Οξεία λοίμωξη με πυρετό απελευθερώνει φωσφόρο από τα κύτταρα και δημιουργεί υπασβεστιαμία και τετανία, που μερικές φορές είναι η εκδήλωση με την οποία παρουσιάζεται η νόσος. Το προσβεβλημένο παιδί μεγαλώνει αργά και η έκφυση των δοντιών καθυστερεί (5).

Οστεομαλακία: Μετά τη σύγκλειση των επιφύσεων τα συμπτώματα και σημεία είναι ήπια και δεν οδηγούν μόνα τους στη διάγνωση. Στη σοβαρή μορφή οι ασθενείς υποφέρουν από οστικά άλγη και μυϊκή αδυναμία των εγγύς κυρίως μυών, ενώ άλλοι έχουν ιστορικό καταγμάτων.

Εργαστηριακά ευρήματα

Βιοχημικά ευρήματα

Κατά την έναρξη της νόσου το ιονισμένο ασβέστιο είναι χαμηλό, αλλά τη στιγμή της διάγνωσης είναι συνήθως φυσιολογικό. Ο φωσφόρος είναι πάντα χαμηλός για την ηλικία, η αλκαλική φωσφατάση αυξημένη, η $25(\text{OH})\text{D}$ χαμηλή, η παραθορμόνη αυξημένη και εξαιτίας αυτού η $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ μπορεί να είναι φυσιολογική.

Συγκεντρωτικά τα βιοχημικά ευρήματα περιλαμβάνονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2. Βιοχημικά ευρήματα - Συγκεντρωτικός πίνακας

	Ca ↓ η Φ	PO ₄ ↓	ALP ↑	25(OH)D ↓	1,25(OH) ₂ D ₃ ↓ Φ	PTH ↑	ΑΛΛΑ ↓ Ca - PO ₄ ούρων ↓ GFR
ΕΛΛΕΙΨΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D							
Νεφρική ανεπάρκεια	↓	↑	↑	Φ	↓	↑	↓ GFR
VDDR τύπου I	↓	↓	↑	Φ	↓	↑	
VDDR τύπου II	↓	↓	↑	Φ	↑	↑	
Κληρονομούμενη φυλοσύνδετη υποφωσφαταιμία	Φ	↓	↑	Φ	Φ	↑ ή Φ	Φωσφατουρία
Οστεομαλακία οφειλόμενη σε όγκους	↓ η Φ	↓	↑	Φ	↓	Φ	Φωσφατουρία Πιθανή αμινοξουρία, πρωτεϊνουρία
Μείωση φωσφόρου	Φ	↓	↑	Φ	Φ	Φ	↑ Ca ούρων
Σ Fanconi	↓ η Φ	↓	↑	Φ	↓	Φ	Οξέωση, Αμινοξουρία Γλυκοξουρία
Νεφρική σωληναριακή οξέωση	↓ η Φ	↓	↑	Φ	↓ η Φ	Φ	
Τοξική (Αναστολείς επιμετάλλωσης)	Φ	Φ	Φ	Φ	Φ	Φ	

VDDR :εξαρτώμενη από τη βιταμίνη D ραχίτιδα τύπου I (έλλειψη 1^α υδροξυλάσης)

VDDR :εξαρτώμενη από τη βιταμίνη D ραχίτιδα τύπου II (έλλειψη υποδοχέων βιταμίνης D)

Προβλήματα στην εκτίμηση των βιοχημικών ευρημάτων

Μέτρηση της βιταμίνης D: Τα τελευταία 20 χρόνια η μέτρηση της 25(OH)D έχει μπει στην καθημερινή πράξη και έχει διευκολύνει την ανίχνευση της έλλειψης της βιταμίνης D. Ωστόσο, απ' ό,τι φαίνεται σε διεθνείς συγκριτικές μελέτες, οι μέθοδοι για τη μέτρηση της 25(OH)D δεν έχουν ακόμη τυποποιηθεί επαρκώς, τα επίπεδα 25(OH)D από διαφορετικές περιοχές και χώρες δεν μπορούν να συγκριθούν ικανοποιητικά όσο οι μέθοδοι δεν έχουν αξιολογηθεί συγκριτικά, ενώ διαφορετικοί ερευνητές έχουν χρησιμοποιήσει διαφορετικούς πληθυσμούς αναφοράς. Είναι λοιπόν δύσκολο να καθοριστούν σαφή διαγνωστικά κριτήρια κυρίως για τη μέτρια έλλειψη ή ανεπάρκεια της βιταμίνης D.

Τιμή 25(OH)D μικρότερη των 50 nmol/lt χαρακτηρίζεται ως ήπια έλλειψη βιταμίνης D και συνδέεται με ελαφρά αύξηση της PTH και μέτρια αύξηση του οστικού μεταβολισμού. Τιμή 25(OH)D μικρότερη των 25 nmol/lt χαρακτηρίζεται ως μέτρια έλλειψη βιταμίνης D και συνδέεται με μέτρια αύξηση της PTH (μέχρι 30%) και υψηλό οστικό μεταβολισμό. Σοβαρή έλλειψη βιταμίνης D εμφανίζεται όταν η 25(OH)D είναι μικρότερη από 12.5nmol/l, οπότε η

PTH είναι αυξημένη 30% ή και περισσότερο και εμφανίζεται ανεπαρκής επιμετάλλωση που τελικά οδηγεί σε τυπική οστεομαλακία (3).

Μέτρηση της PTH: Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός είναι σημαντική παθολογική συνέπεια της έλλειψης της βιταμίνης D. Για την εκτίμηση της τιμής της PTH πρέπει όμως να έχει κανείς υπόψη του ότι με τις σύγχρονες εργαστηριακές μεθόδους που προσδιορίζουν το ακέραιο μόριο PTH (1-84) μπορεί να προσμετρώνται και μη δραστικά τμήματα του μορίου, όπως η PTH (7-84). Τα τμήματα αυτά ενέχονται για πάνω από το 50% της προσδιοριζόμενης συγκέντρωσης σε περίπτωση μειωμένης νεφρικής λειτουργίας.

Ακτινολογικά ευρήματα

Ραχίτιδα: Διαπλάτυση και κυπελλοειδής παραμόρφωση των μεταφύσεων, διεύρυνση των συζευκτικών χόνδρων και καθυστέρηση στην εμφάνιση των δευτερογενών πυρήνων οστεώσεως των επιφύσεων. Οι διαφύσεις φαίνονται αραιωτικές και παραμορφωμένες.

Οστεομαλακία: Το παθολογικό εύρημα αν και ασύνηθες είναι τα ψευδοκατάγματα ή ζώνες του Looser. Πρόκειται για ζώνες απασβεστωμένου οστού, κάθετες προς το φλοιό, που σχηματίζονται στις περιοχές μεγαλύτερης καταπόνησης των οστών, όπως στον αυχένα του μηριαίου, αλλά επίσης στις πλευρές, τις ωμοπλάτες και τα οστά της πυέλου. Ακόμη μπορεί να διαπιστωθούν παραμορφώσεις της σπονδυλικής στήλης και στένωση της πυέλου.

Ιστολογικά ευρήματα

Τα κριτήρια για την ιστολογία των οστών είναι η επιφάνεια και το πάχος του οστεοειδούς, ο ρυθμός επιμετάλλωσης και ο ρυθμός σχηματισμού του οστού, όπως προσδιορίζεται με διπλή διαδοχική σήμανση με τετρακυκλίνη. Η ιστοπαθολογία των οστών σε υποβιταμίνωση D κατά την αναλυτική ιστολογική ανάλυση σε βιοψίες οστών από τον Parfit et al, χωρίζεται σε τρία στάδια. Κατά το πρώτο στάδιο η ιστολογική εικόνα δεν μπορεί να διαχωρισθεί από εκείνη του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Το δεύτερο στάδιο χαρακτηρίζεται από αύξηση της επιφάνειας και του πάχους του οστεοειδούς, αλλά η σήμανση με τετρακυκλίνη είναι ορατή και ο ρυθμός εναπόθεσης αλάτων μετρήσιμος. Το τρίτο στάδιο είναι αυτό της έκδηλης οστεομαλακίας με αυξημένο πάχος στρώματος του οστεοειδούς και απουσία σήμανσης με τετρακυκλίνη που αποκλείει τη μέτρηση του ρυθμού εναπόθεσης αλάτων και αύξησης του οστού (3,12).

Πρόληψη

Για τα λευκά παιδιά απαιτείται έκθεση στον ήλιο 30-120 λεπτών την εβδομάδα εξαρτώμενη βεβαίως και από την κάλυψη του σώματος, αλλά για τα παιδιά πιο σκουρόχρωμοι δέρματος, δεν υπάρχουν ακριβείς προσδιορισμοί. Οι απαιτήσεις τους όμως πρέπει να είναι μεγαλύτερες, δεδομένου ότι η μελανίνη ανταγωνίζεται την 7-δεϋδροχοληστερόλη για την υπεριώδη ακτινοβολία (6).

Επαρκής πρόσληψη βιταμίνης D με τις τροφές για τα παιδιά θεωρείται τουλάχιστον 200 IU την ημέρα. Λίγα όμως τρόφιμα εκ φύσεως περιέχουν βιταμίνη D. Τέτοια είναι ο κρόκος του αυγού, το λίπος από το ήπαρ της μουρουννας, λιπαρά ψάρια όπως σολωμός, ρέγγα, σκουμπρί, σαρδέλες και αυτά δεν περιέχονται στη διαίτα των βρεφών και των νηπίων. Πολλά τρόφιμα που κυκλοφορούν στο εμπόριο, όπως δημητριακά, γιαούρτια κ.α. είναι εμπλουτισμένα σε βιταμίνη D, αλλά χρησιμοποιούνται από μεγαλύτερες ηλικίες. Η περιεκτικότητα του μητρικού γάλακτος σε βιταμίνη D είναι χαμηλή (12-60IU/l) ακόμη και σε επαρκή πρόσληψη από τη μητέρα και για το λόγο αυτό συνιστάται σε επιλεγμένες ομάδες βρεφών που θηλάζουν, όπως αυτά που δεν έχουν επαρκή έκθεση στον ήλιο, ή οι μητέρες τους έχουν έλλειψη βιταμίνης D, να χορηγείται συμπλήρωμα βιταμίνης πριν τον 6^ο μήνα της ζωής. Για τα νεογνά που ζυγίζουν λιγότερο από 1500 γραμμάρια και εάν το μητρικό γάλα είναι η κύρια διατροφή τους, απαιτείται συμπλήρωμα βιταμίνης D, ασβεστίου και φωσφόρου, που είναι ασφαλές και αποτελεσματικό και θα μπορούσε να συστηθεί και από την πρώτη εβδομάδα της ζωής (6).

Σε ότι αφορά στους ενήλικες, επαρκής πρόσληψη κατά το Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine θεωρούνται οι 200 IU την ημέρα για άτομα 19 έως 50 ετών, οι 400 IU την ημέρα για άτομα 51 έως 70 ετών και 600 IU την ημέρα για άτομα μεγαλύτερα.(13,14) Ωστόσο, άλλες δημοσιεύσεις προτείνουν πρόσληψη 800-1000 IU την ημέρα για όλους τους ενήλικες, ενώ η Ευρωπαϊκή Ένωση καθόρισε την απαραίτητη διαιτητική πρόσληψη για ενήλικες 18-64 ετών από 0-400 IU την ημέρα και άνω των 65 ετών στις 400 IU την ημέρα. (3) Για τους ηλικιωμένους όμως η λήψη της αγωγής σε ημερήσια βάση δεν είναι πάντα πρακτική λόγω των πολλών φαρμάκων που χρησιμοποιούν οι ασθενείς σ' αυτή την ηλικία. Για το λόγο αυτό εβδομαδιαία, μηνιαία η ακόμη και ετήσια χορήγηση έχουν προταθεί. Η ενέσιμη ωστόσο αγωγή εμπεριέχει τον κίνδυνο της αιμορραγίας σε ασθενείς που παίρνουν αντιπηκτική αγωγή και έτσι από του στόματος χορήγηση μια φορά το μήνα είναι η συνήθως προτεινόμενη ασφαλής και πρακτική λύση.

Θεραπεία

Ραχίτιδα

Έλλειψη βιταμίνης D: Καθημερινή χορήγηση 5.000-10.000 U (125-250 μg) για δύο έως τρεις μήνες μέχρι να τεκμηριωθεί η ίαση και να πέσει η τιμή της αλκαλικής φωσφατάσης στα φυσιολογικά όρια. Εναλλακτικά 600.000 IU (15.000 μg) σε μία ημέρα, συνήθως χορηγούμενο από του στόματος σε 4-6 δόσεις. Ενδομυϊκή χορήγηση είναι επίσης εφικτή διότι η βιταμίνη D αποθηκεύεται στο σώμα και απελευθερώνεται βαθμιαία σε πολλές εβδομάδες.

Οστεομαλακία

Διατροφική έλλειψη βιταμίνης D: Χορήγηση 5.000 IU βιταμίνης D και 1 γραμμαρίου ασβεστίου ημερησίως για 4- 6 εβδομάδες. Στη συνέχεια 400 U (10μg) βιταμίνης D ημερη-

σίως και συμπλήρωμα ασβεστίου εάν δεν υπάρχει επαρκής διατροφική πρόσληψη.

Γαστρεντερικές και ηπατικές παθήσεις: Θεραπεία της υποκείμενης νόσου και χορήγηση αρχικά 50.000 U βιταμίνης D και 1 γραμμαρίου στοιχειακού ασβεστίου ημερησίως με προοδευτική αύξηση της δόσης μέχρι να επιτευχθεί ίαση.

Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια: Χορήγηση 0.25 μg 1,25 (OH)₂D₃ ημερησίως και 1-2 γραμμάρια ασβεστίου με τη μορφή του ανθρακικού ασβεστίου. Αύξηση της δόσης της 1,25 (OH)₂D₃ μέχρι τα 2 μg ημερησίως σε περίπτωση επιμονής της υπασβεστιαιμίας.

Στους πίνακες 3 και 4 περιλαμβάνονται τα κυκλοφορούντα σκευάσματα ασβεστίου και βιταμίνης D

Πίνακας 3. Κυκλοφορούντα σκευάσματα ασβεστίου

Φαρμακευτική ουσία	Περιεκτικότητα σε ασβέστιο (%)	Ποσό που προμηθεύει 1 gr Ca
Ανθρακικό αβέστιο	40	2.5
Χλωριούχο ασβέστιο	36	2.8
Κιτρικό ασβέστιο	21	4.8
Γαλακτικό ασβέστιο	13	7.7
Γλυκονικό ασβέστιο	9	11

Πίνακας 4. Σκευάσματα βιταμίνης D και των μεταβολιτών της

Φαρμακευτική ουσία	Δόση(μg την ημέρα)	Περίοδος μέγιστης δράσης	Διάρκεια δράσης μετά τη διακοπή
(εβδομάδες)			
(εβδομάδες)			
Βιταμίνη D ₂			
(εργοκαλσιφερόλη)	250-2.500		
(10.000-100.000IU)	4-8	6-18	
Βιταμίνη D ₃			
(Χοληκαλσιφερόλη)	250-2500	4-8	6-18
25(OH)D ₃			
(Καλσιφεδιόλη)	50-200	2-4	4-12
Διωδροταχυστερόλη	125-1000	1-2	1-3
1,25 (OH) ₂ D ₃	0.5-3	0.5-1	0.5-1

Κριτήρια θεραπείας

Τα αποτελέσματα της θεραπείας μπορούν να εκτιμηθούν αξιολογώντας την αύξηση της 25(OH)D, τη μείωση της PTH, τη μείωση των δεικτών οστικού μεταβολισμού, την αύξηση στην οστική πυκνότητα και τη μείωση της συχνότητας καταγμάτων. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της 25(OH)D είναι όμως παρατεταμένος και τα αποτελέσματα στην αύξηση της 25(OH)D μπορούν να εκτιμηθούν μετά την πάροδο 3-6 μηνών, ενώ σε ό,τι αφορά στη συχνότητα καταγμάτων, τα αποτελέσματα θα αξιολογηθούν μετά τουλάχιστον 2 χρόνια (3).

Παρενέργειες

Υπερασβεστιαμία και υπερασβεστιουρία ασυμπτωματικά ή συνοδευόμενα από ανορεξία, ναυτία, έμετο, δυσκοιλιότητα, πολυουρία, πολυδιψία και διαταραχές της διανοητικής κατάστασης.

Δηλητηρίαση που εμφανίζεται με τη βιταμίνη D, 25 (OH)D₃ και διυδροταχυστερόλη συχνά εμφανίζεται επειδή η τοξική δόση είναι κοντά στη θεραπευτική, ενώ αν εμφανιστεί με την 1,25 (OH)₂D₃ μπορεί να συσχετίζεται με αλλαγές στο μεταβολισμό του φαρμάκου (17).

ΡΑΧΙΤΙΔΑ- ΟΣΤΕΟΜΑΛΑΚΙΑ ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΗ ΣΕ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Εξαρτώμενη από τη βιταμίνη D ραχίτιδα τύπου I

Πρόκειται για σπάνια νόσο που κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και οφείλεται σε μετάλλαξη στο γονίδιο της 1-25 υδροξυλάσης που καθίσταται μη ενεργό. Θεραπευτικά προτιμάται η χορήγηση καλσιτριόλης παρ' ότι οι ασθενείς μπορεί να απαντήσουν σε φαρμακολογικές δόσεις βιταμίνης D.

ΡΑΧΙΤΙΔΑ- ΟΣΤΕΟΜΑΛΑΚΙΑ ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΗ ΣΕ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Εξαρτώμενη από τη βιταμίνη D ραχίτιδα τύπου II

Κληρονομείται επίσης κατά τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και οφείλεται σε απενεργοποιητικές μεταλλάξεις του γονιδίου του VDR. Σε μία μορφή της νόσου οι ασθενείς εμφανίζουν επίσης αλωπεκία. Θεραπευτικά χορηγείται ασβέστιο και καλσιτριόλη σε μεγάλες δόσεις.

ΡΑΧΙΤΙΔΑ- ΟΣΤΕΟΜΑΛΑΚΙΑ ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΗ ΣΕ ΥΠΟΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑ

Ο φωσφόρος είναι απαραίτητος για τη φυσιολογική επιμετάλλωση των οστών και σε ανεπάρκειά του εμφανίζεται ραχίτιδα και οστεομαλακία, που κλινικά συνήθως δεν μπορεί να διαχωριστεί από τη νόσο όταν είναι άλλης αιτιολογίας. Εκσεσημασμένη όμως υποφωσφαταιμία μπορεί να συνοδεύεται από εγκεφαλοπάθεια, μυϊκή αδυναμία και καρδιομυοπάθεια.

Θεραπευτικά χορηγούνται φωσφορικά 2 γραμμάρια ημερησίως μεταξύ των γευμάτων, σε συνδυασμό με καλσιτριόλη, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η διέγερση των παραθυρεοειδών.

1. Κληρονομική υποφωσφαταιμική ραχίτιδα

Φυλοσύνδετος τύπος κληρονομικότητας

Είναι ο συχνότερος τύπος κληρονομικής ραχίτιδας. Οφείλεται σε αδρανοποιητικές με-

ταλλάξεις στην περιοχή κωδικοποίησης του PHEX (phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on X chromosome) που είναι ενδοπεπτιδάση ρυθμιστική του φωσφόρου. Η κυρίαρχη υπόθεση είναι πως το PHEX διασπά και απενεργοποιεί τον FGF23 (Fibroblast Growth Factor 23), παράγοντα που προκαλεί φωσφατουρία, και υποφωσφαταιμία (15,16).

Αυτοσωματικός τύπος κληρονομικότητας

Αυτοσωματικός κυρίαρχος τύπος κληρονομικότητας έχει επίσης αναφερθεί και οφείλεται σε μετάλλαξη του FGF23 που γίνεται έτσι ανθεκτικό στη διάσπαση από το PHEX (15,16). Κλινικά υπάρχει ραχίτιδα ανθεκτική στη βιταμίνη D, καθυστέρηση ανάπτυξης και κακή ανάπτυξη των δοντιών. Στον αυτοσωματικό τύπο κληρονομικότητας η νόσος εμφανίζεται αργότερα, την 2^η-4^η δεκαετία της ζωής.

Θεραπευτικά χορηγούμε καλσιτριόλη 1-3 μg την ημέρα και φωσφορικά 1-4 g την ημέρα σε διηρημένες δόσεις.

2. Οστεομαλακία οφειλόμενη σε όγκους

Τα δεδομένα που υπάρχουν σήμερα για την οστεομαλακία που προκαλείται από όγκους καταδεικνύουν υπέρμετρη έκφραση m RNA του παράγοντα FGF-23 και επομένως ο μηχανισμός πρόκλησης της νόσου είναι ο ίδιος με την φυλοσύνδετη κληρονομική ραχίτιδα.

Θεραπευτικά συνιστάται αφαίρεση του όγκου όταν είναι δυνατό. Φωσφορικά και καλσιτριόλη χορηγούνται χωρίς μεγάλη επιτυχία, αλλά όγκοι που έχουν υποδοχείς σωματοστατίνης απαντούν ικανοποιητικά στο οκτρεοτίδιο (15).

3. Σύνδρομο FANCONI

Περιλαμβάνει μια ομάδα παθήσεων που επηρεάζουν τα νεφρικά σωληνάκια με αποτέλεσμα απώλεια φωσφόρου, αμινοξέων, γλυκόζης και διττανθρακικών από τα ούρα. Διακρίνουμε δύο τύπους, με πιο κοινό τον τύπο I, στον οποίο η παραγωγή της 1,25(OH)₂D₃, είναι μειωμένη για το βαθμό της υποφωσφαταιμίας, σε αντίθεση με τον τύπο II που σε απάντηση της υποφωσφαταιμίας η παραγωγή της 1,25(OH)₂D₃, αυξάνεται.

Θεραπευτικά θεραπεύουμε την υποκείμενη διαταραχή, χορηγούμε φωσφορικά, διορθώνουμε την οξέωση και χορηγούμε καλσιτριόλη στον τύπο I.

ΟΣΤΕΟΜΑΛΑΚΙΑ ΑΠΟ ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΒΛΑΒΕΣ ΤΟΥ ΟΡΓΑΝΙΚΟΥ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΟΣ

1. Ατελής οστεογένεση

Είναι η συχνότερη από τις καταστάσεις αυτής της κατηγορίας. Πρόκειται για νόσο του συνδετικού ιστού, κληρονομούμενη κατά τον αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα, που οφείλεται σε ποσοτικές ή ποιοτικές ανωμαλίες του κολλαγόνου τύπου I και κλινικά χαρακτηρίζεται από σκελετικές δυσμορφίες και κατάγματα.

2. Υποφωσφατασία

Πρόκειται για νόσο κληρονομούμενη κατά τον αυτοσωματικό κυρίαρχο ή υπολειπόμενο χαρακτήρα με μεγάλες διαφορές στη βαρύτητα των εκδηλώσεών της, από σοβαρή μορφή ραχίτιδας στα παιδιά μέχρι αυξημένη προδιάθεση για κατάγματα στους ενήλικες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Norman AW, Roth J, Orci L 1982 The vitamin D endocrine system:steroid metabolism, hormone receptors, and biological response (calcium binding proteins) *Endocr Rev* 3:331-366
2. McDonnell DP, Pike JW, O Malley BW 1988 The vitamin D receptor: a primitive steroid receptor related to thyroid hormone receptor. *J Steroid Biochem* 30:41-46
3. Paul Lips 2001. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: Consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications *Endocrine Reviews* 22(4):477-501
4. Mesbah M, Nemere I, Papagerakis P, Nefussi JR , Cardozo J, Nessmann C, Berdal A. 2002. Expression of a 1,25- Dihydroxyvitamin D3 Membrane –Associated Rapid-Response Steroid Binding Protein During Human Tooth and Bone Development and Biomineralization. *Journal of Bone and Mineral Research* 2002;17:1588-1596
5. L. Finberg eMedicine-Rickets
6. Tomashek K, Nesby S, Scanlon K, Cogswell M, Powell K, Parashar U, Birdsong A, Strawn L, Dietz W. 2001. Nutritional Rickets in Georgia. *Pediatrics* Vol.107 :45-54
7. Hordon LD, Peacock M. 1990 .Osteomalacia and osteoporosis in femoral neck fracture. *Bone Miner.*Vol 11(2):247-259
8. Eid M 1978 Osteomalacia as a contributing factor in fracture of the femoral neck in elderly in Qatar. *Clin Orthop* 132:120-135
9. Wielen R, Lowik M, Berg H, Groot L, Haller J, Moreiras O, Staveren W. 1995 Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet*;346:207-210
10. Holick MF. 1994. Vitamin D – new horizons for the 21st century.1994. *American Journal of Clinical Nutrition* Vol 60:619-630
11. Serhan E, Holland MR .2002. Relationship of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism with bone mineral density among UK resident Indo-Asians.*Annals of the Rheumatic Diseases* Vol 61: 456-458
12. Francis S. Greenspan, David G Gardner: *Basic and Clinical Endocrinology* . Lange 2004
13. R.T. Utiger 1998.The Need for more Vitamin D *N Engl J Med* Vol 338:828-829
14. Holick MF. 1994. Vitamin D – new horizons for the 21st century.1994. *American Journal of Clinical Nutrition* Vol 60:619-630
15. Jonsson K, Zahradnik R, Larsson T, White K, Sugimoto T, Imanisi Y, Yamamoto T, Hampson G, Koshiyama H, Ljunggren O, Oba K, Yang I, Miyauchi A, Econs M, Lavigne J, Juppner H. 2003.Fibroblast Growth Factor 23 in Oncogenic Osteomalacia and X-Linked Hypophosphatemia. *The New England Journal of Medicine* Vol 348: 1656-1663
16. Christie P, Harding B, Nesbit A, Whyte M, Thakker R. 2001. X-Linked Hypophosphatemia

Attributable to Pseudoexons of the PHEX Gene. 2001. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism Vol. 86, No. 8: 3840-3844

17. C. Wayne Bardin, MD. Current Therapy in Endocrinology and Metabolism Mosby 2004

Ερωτήσεις

1. Η βιταμίνη D
 - A. Έχει τοξική δράση όταν λαμβάνεται σε περίσσεια
 - B. Είναι απαραίτητη για την απορρόφηση του ασβεστίου
 - Γ. Ενεργοποιεί ένζυμα απαραίτητα για την εναπόθεση κρυστάλλων υδροξυαπατίτη στα οστά
 - Δ. Σε ορισμένες συνθήκες μπορεί να συντεθεί από τη χοληστερόλη
 - E. Η απορρόφησή της από το λεπτό έντερο επάγεται από τα χολικά άλατα

2. Ποιες από τις παρακάτω παθήσεις μπορεί να είναι αποτέλεσμα ελλείψεων στη διατροφή;
 - A. Κακοήθης αναιμία
 - B. Ξηροφθαλμία
 - Γ. Ραχίτιδα
 - Δ. Απλή βρογχοκήλη

3. Η βιταμίνη D
 - A. Προκαλεί τη σύνθεση πρωτεϊνών που μεταφέρουν το ασβέστιο στο έντερο
 - B. Επάγει τη σύνθεση του κολλαγόνου στα οστά
 - Γ. Επάγει την έκφραση της οστεοκαλσίνης στα οστά
 - Δ. Διεγείρει τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών

4. Ποια από τα παρακάτω συμπτώματα και σημεία θέτουν την υποψία ραχίτιδας;
 - A. Κοντό ανάστημα
 - B. Μειωμένη ελαστικότητα των οστών του κρανίου
 - Γ. Πρώιμη σύγκλιση της πρόσθιας πηγής
 - Δ. Καθυστέρηση στην έκφυση των δοντιών

5. Ποια από τα παρακάτω φάρμακα δεν ενέχονται στη δημιουργία οστεομαλακίας;
 - A. Αντιεπιληπτικά
 - B. Αντιθυρεοειδικά
 - Γ. Ριφαμπυκίνη
 - Δ. αΜΕΑ
 - E. Φθόριο

6. Ποιο είναι το ελάχιστο διάστημα αγωγής με βιταμίνη D σε οστεομαλακία για να εκτιμήσουμε την αποκατάσταση της συγκέντρωσής της στο αίμα;
- A. 5 ημέρες
 - B. 15 ημέρες
 - Γ. 30 ημέρες
 - Δ. 3 μήνες
7. Ποιο θεωρείται παθολογιομονικό εύρημα για την οστεομαλακία;
- A. Η χαμηλή τιμή αβεστίου
 - B. Η χαμηλή τιμή 25(OH. D)
 - Γ. Η υψηλή τιμή αλκαλικής φωσφατάσης
 - Δ. Οι ζώνες Looser
 - E. Μειωμένη οστική πυκνότητα
8. Ποιες από τις παρακάτω νόσους μπορεί να οδηγήσουν σε οστεομαλακία;
- A. Νεφρωσικό σύνδρομο
 - B. Πολλαπλούν μυέλωμα
 - Γ. σ Sjogren
 - Δ. αναιμία Biermer
9. Ποιες είναι οι ημερήσιες διατροφικές ανάγκες σε βιταμίνη D ενός ενήλικα άνω των 65 ετών;
- A. 50-100 IU
 - B. 100-200 IU
 - Γ. 200-300 IU
 - Δ. >400 IU

Απαντήσεις

- 1.A., B., Δ., E., 2.B., Γ., Δ., 3.A., Γ., Δ., 4.A., Δ., 5.B., Δ., 6.Δ., 7.Δ., 8.A., B., Γ., 9.Δ.