



# εραπειτική προσέγγιση ασθενούς με οστεοπόρωση: Διφωσφονικά και βιταμίνη D

*Γεώργιος Ιωαννίδης*

Επιμελητής Α', Τμήμα Ενδοκρινολογίας Διαβήτη & Μεταβολισμού ΠΓΝ "Ο Ευαγγελισμός"

.....

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Διφωσφονικά
2. Βιταμίνη-D
3. Βιβλιογραφία
4. Ερωτήσεις

## ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ

Τα διφωσφορικά είναι συνθετικά ανάλογα του πυροφωσφορικού οξέως με τη διαφορά ότι στην αλυσίδα P-O-P το ένα άτομο οξυγόνου έχει αντικατασταθεί από ένα άτομο άνθρακα (P-C-P). Η μεταβολή αυτή προσθέτει δύο πλευρικές αλυσίδες στο άτομο του άνθρακα και καθιστά το μόριο των διφωσφορικών ανθεκτικό τόσο στην ενζυματική όσο και στη χημική διάσπαση αυξάνοντας έτσι τον τρόπο ημισείας ζωής άνω των 10 ετών. Το 50% της απορροφηθείσας δόσης προσλαμβάνεται γρήγορα από το σκελετό. Το υπόλοιπο αποβάλλεται από τους νεφρούς χωρίς να μεταβολιστεί.

Στην Ελλάδα (Πίνακας 1) έχουν εγκριθεί για την πρόληψη και θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, καθώς και της οστεοπόρωσης που προκαλείται από περίσσεια γλυκοκορτικοειδών ανδρών και γυναικών, η ετιδρονάτη, η ριζενδρονάτη και η αλενδρονάτη. Τα δύο τελευταία φέρουν αμινοομάδα στην μία πλευρική αλυσίδα R1 η οποία τους προσδίδει έντονη αντιοστεοκλαστική και υπασβεστιαστική δράση καθιστώντας τα πρώτης βαθμίδας φάρμακα στη αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης τόσο σπονδυλικής στήλης όσο και ισχίου.

**Πίνακας 1.** Σκευάσματα κυκλοφορούντων διφωσφορικών

- Aledronate ( Fosamax 10 / 70 mg )
- Risedronate ( Actonel 5 / 35 mg)
- Etidronate ( Ostopor 200 / 400 mg )
- Pamidronate ( 30 , 60, 90 mg )

**Αλεδρονάτη:** Η αλεδρονάτη είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο διφωσφορικό με μια 10ετή εμπειρία συνεχούς χορήγησης, ενώ δύο χρόνια μετά την διακοπή της δεν φαίνεται να ακολουθεί η απότομη μείωση της οστικής πυκνότητας όπως συμβαίνει μετά την διακοπή της Ορμονικής Υποκατάστασης. Χορηγείται σε δόση 10 mg/ημέρα για τη θεραπεία εγκατεστημένης μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης ενώ η χορήγηση 70 mg μία φορά την εβδομάδα που σχεδόν έχει αντικαταστήσει τη χορήγηση 10mg/ημέρα έχει την ίδια περίπου επίδραση στη οστική πυκνότητα (ΟΠ) με αυτή των 10 mg. Υπάρχουν αρκετές διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες και με χρήση εικονικού φαρμάκου πολυκεντρικές μελέτες με μεγάλο αριθμό οστεοπορωτικών γυναικών που εξετάζουν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου αυτού. Στην πρώτη μελέτη που δημοσιεύτηκε και έγινε από τον Liberman κα συν(1). εξετάστηκε το αποτέλεσμα της χορήγησης αλεδρονάτης σε 994 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση όπως αυτή διαπιστώθηκε από τη χαμηλή ΟΠ, ενώ το 20% αυτών παρουσίαζαν σπονδυλικά κατάγματα. Τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση κατά 48% του σχετικού κινδύνου νέων σπονδυλικών καταγμάτων. Ο απόλυτος κίνδυνος νέων σπονδυλικών καταγμάτων μειώθηκε κατά 3,3% και 3,4% με τη χορήγηση της αλεδρονάτης σε δόση 5 και 10 mg αντίστοιχα. Σε άλλη μεγάλη μελέτη εκτιμήθηκε η επίδραση της 10 mg αλεδρονάτης στην

ΟΠ σε 1908 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλή ΟΠ στην σπονδυλική στήλη (ΣΣ). (2) και διαπιστώθηκε αύξηση της ΟΠ κατά 4,9% και 2,4% στην ΣΣ και στο αυχένα του μηριαίου αντίστοιχα. Η μεγάλη πολυκεντρική μελέτη FIT (Fracture Intervention Trial) είχε δύο σκέλη, στο ένα εκτιμήθηκε η επίδραση της αλεδρονάτης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σπονδυλικά κατάγματα (3) και στο άλλο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλή ΟΠ στο αυχένα κεφαλής μηριαίου χωρίς σπονδυλικά κατάγματα (4). Τα αποτελέσματα της μελέτης FIT έδειξαν μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 47% στις γυναίκες με σπονδυλικά κατάγματα και κατά 44% στις γυναίκες χωρίς σπονδυλικά κατάγματα αλλά χαμηλή ΟΠ στο αυχένα κεφαλής μηριαίου (3,4). Ο απόλυτος κίνδυνος νέων σπονδυλικών καταγμάτων μειώθηκε κατά 7,0% στις γυναίκες με σπονδυλικά κατάγματα και 1,7% στις γυναίκες χωρίς σπονδυλικά κατάγματα. Ένα άλλο συμπέρασμα της μελέτης FIT ήταν ότι ενώ διαπιστώθηκε μείωση κατά 55% της επίπτωσης νέων συμπτωματικών σπονδυλικών καταγμάτων στις γυναίκες με σπονδυλικά κατάγματα (3), δεν διαπιστώθηκε σημαντική μείωση του συνολικού κινδύνου νέων συμπτωματικών καταγμάτων ( σπονδυλικών και μη ) στην ομάδα των γυναικών χωρίς σπονδυλικά κατάγματα (4). Περαιτέρω ανάλυση έδειξε ότι στην υποομάδα που είχε ΟΠ στον αυχένα κεφαλής μηριαίου μικρότερη των - 2 σταθερών αποκλίσεων (SD) διαπιστώθηκε κατά 36% μείωση του κινδύνου νέου συμπτωματικού κατάγματος, ενώ στη υποομάδα με ΟΠ μεγαλύτερη των - 2 SD δεν διαπιστώθηκε καμία διαφορά (4). Σε ανάλυση αποτελεσμάτων 3658 γυναικών που μετείχαν στη μελέτη FIT και παρουσίαζαν σπονδυλικά κατάγματα και ΟΠ στον αυχένα κεφαλής μηριαίου μικρότερη των -2 SD παρουσίαζαν συνολική μείωση του κινδύνου νέου συμπτωματικού κατάγματος ΣΣ κατά 59%( $p < 0.001$ ) και 45%( $p = 0.003$ ) σε 1 και 3 χρόνια αντίστοιχα. Η μείωση του κινδύνου νέων πολλαπλών ( δύο ή περισσότερων ) σπονδυλικών καταγμάτων μειώθηκε κατά 90% στις γυναίκες με προηγούμενα σπονδυλικά κατάγματα, αλλά δεν μειώθηκε στις γυναίκες χωρίς προηγούμενα σπονδυλικά κατάγματα(5,6).

Το αποτέλεσμα της χορήγησης της αλεδρονάτης στο κίνδυνο μη σπονδυλικών καταγμάτων διαφέρει στις μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες. Ο βασικός λόγος των αντικρουόμενων αποτελεσμάτων είναι τα διαφορετικά κριτήρια εκτίμησης των σπονδυλικών καταγμάτων. Στην μελέτη των Liberman κα συν (1). δεν διαπιστώθηκε σημαντική μείωση ενώ στη μελέτη των Pois και συν. ο κίνδυνος νέων μη σπονδυλικών καταγμάτων μειώθηκε σε 1 χρόνο κατά 49%(2). Στη μελέτη FIT δεν διαπιστώθηκε σημαντική μείωση του κινδύνου μη σπονδυλικών καταγμάτων στις γυναίκες με ή χωρίς προηγούμενα σπονδυλικά κατάγματα ενώ στις γυναίκες με προηγούμενα σπονδυλικά κατάγματα διαπιστώθηκε σημαντική κατά 51%( $p = 0.047$ ) μείωση του κινδύνου καταγμάτων ισχίου. Στις γυναίκες χωρίς προηγούμενα σπονδυλικά κατάγματα δεν διαπιστώθηκε σημαντική μείωση του κινδύνου κατάγματος ισχίου. Περαιτέρω ανάλυση έδειξε ότι στην υποομάδα που είχαν ΟΠ στον αυχένα κεφαλής μηριαίου μικρότερη των - 2 SD διαπιστώθηκε κατά 56% μείωση του κινδύνου νέου συμπτωματικού κατάγματος, ενώ στη υποομάδα με ΟΠ μεγαλύτερη των - 2 SD δεν διαπιστώθηκε καμία διαφορά(5,6).

Σε ανάλυση αποτελεσμάτων 3658 γυναικών που μετείχαν στη μελέτη FIT και παρουσίαζαν σπονδυλικά κατάγματα και ΟΠ στον αυχένα κεφαλής μηριαίου μικρότερη των -2 SD παρουσίαζαν συνολική μείωση του κινδύνου μη σπονδυλικού κατάγματος κατά 27% και του κινδύνου κατάγματος ισχίου κατά 53% σε 3 χρόνια (7). Βάσει των ανωτέρω φαίνεται ότι η αλενδρονάτη είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των καταγμάτων ισχίου στην ομάδα των γυναικών με βαριά οστεοπόρωση.

Τέλος θεραπεία για 2 έτη με 10mg αλενδρονάτης την ημέρα σε άνδρες με χαμηλή ΟΠ (T score < -2) αύξησε την οστική πυκνότητα της ΣΣ και του ισχίου και μείωσε τα σπονδυλικά κατάγματα, ανεξάρτητα από την επάρκεια ή όχι ανδρογόνων.

### **Ριζεδρονάτη**

Η ριζεδρονάτη χορηγείται σε δόση 5mg την ημέρα ενώ η χορήγηση 35 mg μία φορά την εβδομάδα έχει την ίδια περίπου επίδραση στη BMD με την ημερήσια χορήγηση των 5 mg.

Στη μεγάλη πολυκεντρική μελέτη VERT [Vertebral Efficacy with Risedronate] (8,9) που είχε δύο υποομάδες αυτή της Βόρειας Αμερικής και την υποομάδα των γυναικών των υπολοίπων χωρών συνολικού αριθμού πάνω από 3500 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σπονδυλικά κατάγματα χορηγήθηκε ριζεδρονάτη σε δόση 5 mg σε για τρία χρόνια και εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της σε εμφάνιση νέων σπονδυλικών καταγμάτων. Η χορήγηση της ριζεδρονάτης αύξησε τη ΟΠ στη ΣΣ κατά 4,3 – 5,9% και στον αυχένα του μηριαίου κατά 2,8 – 3,1% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Διαπιστώθηκε μείωση του συνολικού σχετικού κινδύνου νέων μορφομετρικών σπονδυλικών καταγμάτων κατά 61 – 65% στον πρώτο χρόνο και κατά 41 – 49% στο τέλος της τριετίας (8,9). Ο απόλυτος κίνδυνος νέων καταγμάτων μειώθηκε κατά 4,0% στον πρώτο χρόνο και 5,0% στο τέλος της τριετίας στην υποομάδα των γυναικών της βόρειας Αμερικής ενώ στην υποομάδα των γυναικών των υπολοίπων χωρών η μείωση ήταν 10,9% στον πρώτο χρόνο και 7,4% στο τέλος της τριετίας. Στο τέλος της τριετίας η ριζεδρονάτη μείωσε τον κίνδυνο μη σπονδυλικών καταγμάτων σε σχέση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου κατά 39%, στην ομάδα της Βόρειας Αμερικής, ενώ η μείωση στη υποομάδα των γυναικών των υπολοίπων χωρών έφθασε τα 33% αλλά δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Η πρώτη μεγάλη προοπτική πολυκεντρική μελέτη (10) που σχεδιάστηκε για τον έλεγχο επίπτωσης της ριζεδρονάτης αποκλειστικά στο κάταγμα ισχίου περιελάμβανε δύο ξεχωριστές ομάδες η πρώτη με 5445 γυναίκες ηλικίας 70 – 79 ετών με οστεοπόρωση (ΟΠ < -2.5 SD) και η δεύτερη με 3889 γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών με τουλάχιστον ένα παράγοντα κινδύνου για κάταγμα ισχίου. Η χορήγηση ριζεδρονάτης μείωσε το συνολικό κίνδυνο για κάταγμα ισχίου κατά 30%, ενώ στη πρώτη ομάδα ο συνολικός κίνδυνος για κάταγμα ισχίου μειώθηκε κατά 40%. Επί πλέον ανάλυσης έδειξε μείωση 60% του κινδύνου κατάγματος ισχίου στις γυναίκες με σπονδυλικά κατάγματα και οστεοπόρωση (ΟΠ < -2.5 SD) αλλά δεν διαπιστώθηκε σημαντική μείωση όταν υπήρχε μόνο οστεοπόρωση χωρίς

να υπάρχει κάταγμα ΣΣ. Με τη χορήγηση ριζεδρονάτης δεν διαπιστώθηκε σημαντική μείωση του κινδύνου κατάγματος ισχίου στην υποομάδα των γυναικών με παράγοντες κινδύνου για κάταγμα ισχίου (10).

Τόσο η αλεδρονάτη, όσο και η ριζεδρονάτη πρέπει να λαμβάνονται με άδειο στομάχι με ένα ποτήρι νερό, ενώ άλλα ροφήματα, φαγητό ή φάρμακα πρέπει να αποφεύγονται τουλάχιστον για μισή ώρα. Για την ελαχιστοποίηση τυχόν γαστρεντερικών διαταραχών πρέπει μετά τη λήψη τους ο ασθενής να παραμένει καθιστός ή όρθιος για μισή ώρα και όχι ξαπλωμένος.

Γαστρεντερικές διαταραχές είναι οι πιο συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες. Η αλενδρονάτη κυρίως έχει συσχετισθεί με ερεθισμό του οισοφάγου και εξέλκωση με αποτέλεσμα οπισθοστερνικό άλγος και καύσος και ναυτία. Τα συμπτώματα αυτά συνήθως παρέρχονται μετά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας. Σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις γαστρεντερικής αιμορραγίας και διάτρησης ή στένωσης οισοφάγου. Στην κλινική πράξη τα συμπτώματα του ανώτερου γαστρεντερικού αναφέρονται σε ποσοστό 20-30% των γυναικών υπό θεραπεία αν στη πράξη τα ποσοστά αυτά μάλλον δεν φαίνονται ότι φθάνουν στα υψηλά αυτά ποσοστά. Σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας τέτοια συμπτώματα μπορεί να σχετίζονται με την ταυτόχρονη λήψη άλλων φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων και των σκευασμάτων ασβεστίου. Δεν είναι γνωστό αν υπάρχει διαφορά στην κλινική ανοχή μεταξύ αλενδρονάτης και ριζεδρονάτης. Η αποτελεσματικότητα των  $H_2$ -αναστολέων ή των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων στη μείωση συμπτωμάτων σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά δεν έχει εκτιμηθεί. Το εβδομαδιαίο δασολογικό σχήμα διευκολύνει πολύ τη συμμόρφωση των ασθενών. Ωστόσο, σε ασθενείς με διαταραχές της κινητικότητας του οισοφάγου ή στένωση αυτού ή σε εκείνους που δεν μπορούν να παραμείνουν τουλάχιστον καθιστοί, δεν πρέπει να χορηγούνται από του στόματος αμινοδιφωσφονικά.

Τα διφωσφονικά επιφέρουν μείωση του ασβεστίου ορού, που μεγιστοποιείται τον πρώτο μήνα της θεραπείας και συνοδεύεται από ανάλογη αύξηση της παραθορμόνης ορού. Τόσο το ασβέστιο, όσο και η παραθορμόνη επανέρχονται σχεδόν στα προ της θεραπείας επίπεδα με τη συνέχιση της χορήγησης του φαρμάκου. Οι αλλαγές αυτές δε συνοδεύονται από συμπτώματα, αλλά σε όλες τις μελέτες οι ασθενείς ελάμβαναν επαρκείς ποσότητες ασβεστίου και βιταμίνης D. Γι' αυτό δεν πρέπει τα διφωσφονικά να χορηγούνται σε ασθενείς με υπασβεσταιμία ή σε αυτούς με πολύ μειωμένη πρόσληψη ασβεστίου ή βιταμίνης D, παρά μόνο μετά τη διόρθωση αυτών των διαταραχών. Οι υπόλοιπες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι μικρής σημασίας. Σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης της αλεδρονάτης, εφόσον η καθαρή κρεατινίνη είναι 35-60ml/min. Σε σοβαρότερη νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να δίνεται με προσοχή (11). Σε περιπτώσεις μεταμόσχευσης οργάνων παρατηρείται ταχεία οστική απώλεια και σπονδυλικά κατάγματα εξαιτίας των σκελετικών επιδράσεων των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Η θεραπεία με διφωσφονικά καθυστερεί αυτή την οστική απώλεια και σήμερα έχει γίνει θεραπεία ρουτίνας σε πολλά κέντρα μεταμόσχευσης (11).

## Ετιδρονάτη

Η ετιδρονάτη ήταν το πρώτο διφωσφονικό που χρησιμοποιήθηκε. Χορηγείται σε κυκλικό σχήμα σε δόση 400 mg για 15 μέρες ανά τρίμηνο και τους υπόλοιπους 2,5 μήνες χορηγείται μόνο ασβέστιο, γιατί η συνεχής χορήγησή της συσχετίστηκε με διαταραχή της επιμετάλλωσης του νέου οστού και εμφάνιση οστεομαλακίας (12). Με το σχήμα αυτό στις διάφορες μελέτες διαπιστώνεται, στη ΣΣ αύξηση κατά 2,3% της ΟΠ με ταυτόχρονη μείωση του κινδύνου σπονδυλικών καταγμάτων κατά 37%.

Στη πιο βασική πολυκεντρική μελέτη (13) κατά την οποία 423 γυναίκες με 1 – 4 σπονδυλικά έλαβαν ετιδρονάτη στο κυκλικό σχήμα για τρία χρόνια. Σε σχέση με ομάδα εικονικού φαρμάκου παρουσίασαν σημαντική αύξηση της ΟΠ κατά 3.0 - 4,0% στη ΣΣ ενώ δεν διαπιστώθηκε διαφορά στον αυχένα του μηριαίου ή στο αντιβράχιο. Παρότι οι γυναίκες που έλαβαν ετιδρονάτη παρουσίασαν στη διαίτη σημαντικά λιγότερα κατάγματα έναντι της ομάδας εικονικού φαρμάκου [4.1% έναντι 9.3%  $p=0.004$ ] (14), η διαφορά αυτή δεν διατηρήθηκε και στον τρίτο χρόνο της μελέτης. Περαιτέρω ανάλυση έδειξε ότι η στατιστική διαφορά παρέμεινε μόνο στην υποομάδα με χαμηλή ΟΠ και με περισσότερα από τρία σπονδυλικά κατάγματα (15).

Ναυτία και διάρροια είναι ασυνήθιστες και ήπιες παρενέργειες σε ασθενείς που λαμβάνουν ετιδρονάτη και επομένως αυτό το φάρμακο μπορεί να χορηγείται στους ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα ανώτερου γαστ/κού με τα αμινοδιφωσφονικά.

Παμιδρονάτη χορηγείται μόνο ενδοφλέβια και μπορεί να δοθεί σε αντικατάσταση των διφωσφονικών που χορηγούνται από το στόμα όταν η χορήγησή τους δεν είναι καλά ανεκτή ή όταν υπάρχει πρόβλημα δυσασπορρόφησης. Χορηγούνται 90 mg παμιδρονάτης την πρώτη φορά και εν συνεχεία 30 mg ανά τρίμηνο. Η χορήγηση γίνεται με χλωρονατριούχο ή γλυκοζέ ορό σε διάστημα δύο ωρών (11).

Συμπερασματικά η αλενδρονάτη μειώνει τον κίνδυνο νέου σπονδυλικού κατάγματος στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σπονδυλικά κατάγματα ή με οστεοπόρωση όπως αυτή ορίζεται από την χαμηλή ΟΠ. Η μείωση του κινδύνου μη σπονδυλικού κατάγματος δεν είναι ξεκάθαρη. Αν και στην μελέτη FIT δεν υπάρχει σημαντική μείωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ή χωρίς σπονδυλικά κατάγματα, περαιτέρω ανάλυσης έδειξε σημαντική μείωση στα κατάγματα ισχίου στις γυναίκες με σπονδυλικά κατάγματα ή ΟΠ < -2.5 SD στον αυχένα της κεφαλής του μηριαίου. Στις γυναίκες αυτές η μείωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων φθάνει το 27%. Στην πολυκεντρική μελέτη των Pols και συν η μείωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων φθάνει το 47%, ενώ σε μια μεταανάλυση πολλών μικρότερων μελετών το 27%.

Η ριζεδρονάτη μειώνει τον κίνδυνο νέου σπονδυλικού κατάγματος στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σπονδυλικά κατάγματα, καθώς και τον κίνδυνο κατάγματος ισχίου με οστεοπόρωση.

## Βιταμίνη -D

Η βιταμίνη -D παράγεται στο δέρμα ( επίδραση υπεριώδους ακτινοβολίας ) ή προσλαμβάνεται από την τροφή κυρίως από γαλακτοκομικά προϊόντα και ψάρια.

Το 50% των ηλικιωμένων προσλαμβάνουν διατροφικά λιγότερο του 1/3 της συνιστώμενης για την ηλικία τους ποσότητα βιταμίνης D ενώ το 25% αυτών λιγότερο του 1/6. Επίσης το 70 -100% των ιδρυματοποιημένων ατόμων καθώς και οι χρονίως νοσηλευόμενοι ασθενείς προσλαμβάνουν επίσης ανεπαρκείς ποσότητες βιταμίνης - D [ 50 – 150 IU/ημέρα](16,17). Όταν τα επίπεδα του πλάσματος μειωθούν κάτω των 25- 30 nmol/l αυξάνονται τα επίπεδα της παραθορμόνης και κάτω των 15 nmol/l αυξάνονται και τα επίπεδα της αλκαλικής φωσφατάσης. Αυτός ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός υποδηλώνει αυξημένη οστική εναλλαγή με αρνητικό οστικό ισοζύγιο.

Χαμηλά επίπεδα 25(OH)βιταμίνης-D σχετίζονται ιδίως στα ηλικιωμένα άτομα με χαμηλή οστική πυκνότητα.

Η χορήγηση βιταμίνης D για την αντιμετώπιση της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης έχει ένδειξη όταν υπάρχει ανεπάρκεια βιταμίνης D ή ελαττωμένη απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο. Η προσθήκη βιταμίνης D σε άτομα με επάρκεια ασβεστίου δεν προσφέρει ουσιαστικά επιπλέον βοήθεια, ενώ μόνο η χορήγηση βιταμίνης D χωρίς να συνοδεύεται και από χορήγηση ασβεστίου, δεν αρκεί για αντιστάθμιση τυχόν ανεπαρκή πρόσληψη ασβεστίου.

Η κατά ηλικία συνιστούμενη ημερησία παρουσίαζεται βιταμίνης D παρουσιάζεται στο Πίνακα 2.

**Πίνακας 2.** Κατά ηλικία συνιστώμενη πρόσληψη βιταμίνης- D

Ηλικία(έτη)	Δόση(IU)
< 50	200
50 – 70	400
> 70	600 - 800

Για λόγους ευκολίας κυκλοφορούν σκευάσματα βιταμίνης D και Ca όπως το calcioral D (500 mg Ca +400IuD), το Ideos (500 mg Ca +200iuD) και το Decal (1000 mg Ca +400iuD). Η δόση συνήθως ρυθμίζεται βάσει του ασβεστίου ούρων 24ωρου που επαναλαμβάνεται ανά τρίμηνο.

Προοπτική μελέτη σε 3270 ιδρυματισμένες γυναίκες μέσης ηλικίας 80 ετών που έλαβαν 800iu/ημέρα βιταμίνης D και 1200 mg/ημέρα Ca μετά 36 μήνες παρουσίασαν μείωση των καταγμάτων ισχίου και μη σπονδυλικών καταγμάτων , καθώς και σημαντική αύξηση της ΟΠ στους 18 μήνες στο αντιβράχιο(1.1%) και στον τροχαντήρα (5.4%) σε σχέση με αντίστοιχη ομάδα γυναικών που έλαβε εικονικό φάρμακο (18,19). Το αποτέλεσμα αυτό τονίζει το ευεργετικό αποτέλεσμα που έχει η χορήγηση της βιταμίνης D στον δευτεροπαθή υπερ-

παραθυροειδισμό που είχαν οι περισσότερες από τις γυναίκες αυτές λόγω του ιδρυματισμού τους. Επίσης σε 445 υγιείς άνδρες και γυναίκες μέσης ηλικίας 71 ετών η χορήγηση 700iu/ημέρα βιταμίνης D και 500 mg/ημέρα Ca μετά 3 χρόνια έδειξε μείωση του πρώτου οστεοπορωτικού μη σπονδυλικού κατάγματος ανεξαρτήτως του χώρου διαμονής τους (20).

Σχετικά μικρή δόση βιταμίνης- D 400 mg/ημέρα δεν μείωσε την επίπτωση οστεοπορωτικών καταγμάτων ισχίου ή άλλων περιφερικών σε 2578 υγιείς άνδρες και γυναίκες μέσης ηλικίας 80 ετών (21).

Φαίνεται λοιπόν και από τις κλινικές μελέτες ότι η χορήγηση βιταμίνης D και ασβεστίου μειώνει σε κάποιο βαθμό το κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων, κυρίως δε σε άτομα με ανεπαρκή πρόσληψη βιταμίνης -D.

Επίσης πρέπει να σημειωθεί ότι στις μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες μαζί με το κύριο φάρμακο χορηγείται και βιταμίνη D με ασβέστιο που ενδεχομένως συμβάλει στη παρατηρούμενη μείωση των καταγμάτων.

Τα ανάλογα της βιταμίνης -D όπως είναι η καλσιτριόλη [Alpha D<sub>3</sub> (0.25, 1.0 μg )] και αλφακαλσιδιόλη [One-Alpha ( 0.25, 1.0 μg )] χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της μετεμνηνοπρωτικού οστεοπόρωσης αν και δεν υπάρχουν αξιολογικές κλινικές μελέτες που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αυτών στην μείωση του κινδύνου οστεοπορωτικού κατάγματος. Για την καλσιτριόλη οι υπάρχουσες μελέτες είναι μικρές και μη συγκρίσιμες αφού τα κριτήρια εισαγωγής των ασθενών στις μελέτες αυτές είναι διαφορετικά και ως εκ τούτου εμφανίζουν αντικρουόμενα πολλές φορές αποτελέσματα. Η μεγαλύτερη μελέτη με καλσιτριόλη (22) έδειξε ότι χορήγηση, σε 622 γυναίκες με τουλάχιστον ένα κάταγμα ισχίου, καλσιτριόλης 0.25 μg δις ημερησίως για 3 χρόνια σε σχέση με ομάδα ελέγχου μείωσε σημαντικά το κίνδυνο νέων σπονδυλικών καταγμάτων όπως αυτά εκφράστηκαν ως κάταγμα /100 έτη ασθενών. Η παραπάνω όμως μελέτη παρουσιάζει μεγάλες αδυναμίες στο σχεδιασμό της ώστε τα αποτελέσματα να είναι δεκτά με μεγάλη επιφύλαξη. Σε μικρότερες μελέτες με λιγότερα από 100 μετεμνηνοπρωτικές γυναίκες δεν διαπιστώθηκε σημαντική μείωση των σπονδυλικών καταγμάτων μετά από χορήγηση καλσιτριόλης για δύο ή τρία χρόνια(23,24).

Η αποτελεσματικότητα της αλφακαλσιδιόλης έχει εξεταστεί σε δύο μελέτες που περιελάμβαναν 80 γυναίκες η κάθε μία, και έδειξαν αύξηση της ΟΠ καθώς και μείωση των καταγμάτων ΣΣ τόσο μετά 1χρόνο (25) όσο και μετά 2 χρόνια (26).

Βάσει των ανωτέρω η αποτελεσματικότητα των συνθετικών αναλόγων της βιταμίνης -D στη μείωση του κινδύνου των συνθετικών καταγμάτων παραμένει αδιευκρίνιστη.



**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Liberman UA, Weiss SR, Broll J et al 1995 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* 333: 1437-1443
2. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA et al 1999 Multinational ,placebo-controlled, randomized trial of the effect of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: result of the FOSIT study, Fosamax International Trial Study Group. *Osteoporosis Int.* 9: 461-468
3. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al 1996 Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 348: 1535-1541
4. Cumming S, Black D, Applegate WB et al 1998 Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. *JAMA* 280:2077-2082
5. Black DM, Bauer D, Thompson D et al 2000 The early antifracture efficacy of alendronate in women with osteoporosis : results from FIT. *Osteoporosis Int* 11:S173
6. Black DM, Thompson D, Bauer D, et al 2000 Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial FIT Researse Group. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 4118-4124
7. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E et al 1997 Prevention of nonvertebral fracture by alendronate: a meta-analysis, Alendronate Osteoporosis Treatment Study Group. *JAMA* 277: 1159-1164
8. Reginster J, Minne HM, Sorensen OH et al 2000 Randomized trial of the effects of Risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 11: 83-91
9. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al 1999 Effect of Risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 282:1344-1352
10. McClung M, Geusen P, Miller PD et al 2001 Effect of Risedronate on the risk of hip fracture in elderly women *N Engl J Med* 344: 333-340
11. AACE 2001 Medical Guidelines for clinical Practice for the Prevention and Management of Postmenopausal Osteoporosis Amendments 2001 *Endocr Pract* 7(No 4)
12. Rosen CJ 1997 A tale of two worlds in prescribing Etidronate for osteoporosis. *Lancet* 350: 1340
13. Watts NB, Harris ST, Genant HK et al 1993 Intermittent cyclical Etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 323: 73-79
14. Harris ST, Watts NB, Jackson RD et al 1993 Four-year study of Intermittent cyclical Etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. *Am J Med* 95: 557-567
15. Stom T, Thamsborg G, Steiniche T et al 1990 Effect of Intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis *N Engl J Med* 322: 1265-1271V

16. Van der Wielen RP, Lowik MR, Van der Berg H 1995 Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 346:207-210
17. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M et al 1997 Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos. Int* 7: 439-443
18. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F et al 1992 Vitamin D<sub>3</sub> and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Eng J Med* 327:1637-1642
19. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD et al 1994 Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMI* 308:1081-1082
20. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA 1997 Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older *N Eng J Med* 337:670-676
21. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME et al 1996 Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons : a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 124: 400-406
22. Tilyard MW, Spears GF, Thomson J et al 1992 Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium *N Eng J Med* 326: 357-362
23. Gallagher JC, Golger D 1990 Treatment of postmenopausal osteoporosis with high doses of synthetic calcitriol: a randomized controlled study. *Ann Intern Med* 113: 649-655
24. Ott SM, Chesnut CH 1989 Calcitriol treatment is not effective in postmenopausal osteoporosis. *Ann Intern Med* 110: 267-274
25. Orimo H , Shiraki M, Hayashi Y et al Effect of 1 $\alpha$ -hydroxyvitaminD<sub>3</sub> on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis *Calcif Tissue Int* 54: 370-376
26. Orimo H , Shiraki M, Hayashi Y et al 1987 Reduced occurrence of vertebral crush fractures in senile osteoporosis treated with 1 $\alpha$ -hydroxyvitaminD<sub>3</sub> *Bone Miner* 3: 47-52

**Ερωτήσεις**

1. Η Ετιδρονάτη χορηγείται
  - A. συνεχώς
  - B. σε κυκλικό σχήμα ανά δίμηνο
  - Γ. σε κυκλικό σχήμα ανά τρίμηνο
  - Δ. σε κυκλικό σχήμα 15 μέρες ανά τρίμηνο
  
2. Η αλεδρονάτη χορηγείται
  - A. άμεσα πριν το φαγητό
  - B. άμεσα μετά το φαγητό
  - Γ. ανεξάρτητα φαγητού
  - Δ. τουλάχιστον 1ώρα πριν ή μετά γεύμα
  
3. Σε γυναίκα 75 ετών με πολλαπλά κατάγματα ΣΣ και κινητικά προβλήματα πρέπει θα συνιστούσατε
  - A. αλεδρονάτη
  - B. αλεδρονάτη και βιταμίνη D
  - Γ. αλεδρονάτη και βιταμίνη D και ασβέστιο
  - Δ. βιταμίνη D και ασβέστιο
  
4. Σε γυναίκα 85 ετών με πολλαπλά κατάγματα ΣΣ και ΟΠ στο ισχίο με T-sc < -2.5 θα συνιστούσατε
  - A. ριζεδρονάτη και ασβέστιο
  - B. ετιδρονάτη και βιταμίνη D
  - Γ. ετιδρονάτη και βιταμίνη D και ασβέστιο
  - Δ. βιταμίνη D και ασβέστιο
  
5. Γυναίκα 60 ετών παρουσιάζει ΟΠ με  $-1.5 < T-sc < 1.5$  χωρίς παράγοντες κινδύνου. Θα συνιστούσατε
  - A. αλεδρονάτη
  - B. ασβέστιο
  - Γ. βιταμίνη D και ασβέστιο
  - Δ. διαιτητικές οδηγίες ( γαλακτοκομικά) και άσκηση

6. Η μελέτη FIT αφορά τη χορήγηση
- A. αλεδρονάτης σε βαριά οστεοπόρωση (κατάγματα ΣΣ & T-sc <-2.5)
  - B. αλεδρονάτης σε οστεοπενία
  - Γ. επιδρονάτης σε βαριά οστεοπόρωση (κατάγματα ΣΣ & T-sc <-2.5)
  - Δ. ριζεδρονάτης σε οστεοπενία
7. Η μελέτη VERT αφορά τη χορήγηση
- A. αλεδρονάτης σε βαριά οστεοπόρωση (κατάγματα ΣΣ & T-sc <-2.5)
  - B. επιδρονάτης σε οστεοπενία
  - Γ. ριζεδρονάτης σε βαριά οστεοπόρωση (κατάγματα ΣΣ & T-sc <-2.5)
  - Δ. αλεδρονάτης σε οστεοπενία
8. Η αλεδρονάτη έχει χορηγηθεί επιτυχώς μέχρι
- A. 7 χρόνια
  - B. 3 χρόνια
  - Γ. 4 χρόνια
  - Δ. 10 χρόνια
9. Σε γυναίκα 60 ετών με  $-1.5 > T-sc > -2$  και παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση θα συνιστούσατε
- A. αλεδρονάτη
  - B. επιδρονάτη
  - Γ. βιταμίνη D και ασβέστιο
  - Δ. άλλο φάρμακο
10. Τα διφωσφονικά
- A. αυξάνουν την οστική πυκνότητα στην ΣΣ
  - B. αυξάνουν την οστική πυκνότητα στο ισχίο
  - Γ. ανακουφίζουν τον πόνο κατάγματος
  - Δ. συνιστούνται για την προληπτική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης
12. Η βιταμίνη D
- A. χορηγείται όταν υπάρχει ελαττωμένη απορρόφηση Ca
  - B. πάντα πρέπει να χορηγείται μαζί με Ca
  - Γ. ανακουφίζει τον πόνο κατάγματος
  - Δ. συνιστάται για την προληπτική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης ανεξάρτητα της πρόσληψης ασβεστίου

### *Απαντήσεις*

1. Δ., 2. Δ., 3. Γ., 4. Δ., 5. Δ., 6. Α., 7. Α., 8. Δ., 9. Α., 10. Α., Β., 11. Α., Β.