

Ποιότητα του οστού μετά θεραπεία με παραθορμόνη για την οστεοπόρωση

Χ.Ε. ΠΑΠΑΓΟΡΑΣ¹
Α.Α. ΔΡΟΣΟΣ²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Κύρια επιπλοκή της οστεοπόρωσης είναι το κάταγμα και η συνακόλουθη νοσηρότητα και θνητότητα, έτσι ώστε η θεραπεία της νόσου να αποβλέπει κυρίως στην πρόληψη αυτού. Μια σχετική εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος και της επιτυχίας της αντιοστεοπορωτικής αγωγής παρέχεται με τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας σε διάφορες θέσεις του σκελετού. Έχει αναγνωρισθεί, ωστόσο, ότι ο κίνδυνος κατάγματος εξαρτάται σημαντικά και από χαρακτηριστικά του οστού άσχετα από το βαθμό επιμετάλλωσης του στρώματος, τα λεγόμενα ποιοτικά χαρακτηριστικά.

Η παραθορμόνη προστέθηκε πρόσφατα στη θεραπευτική φαρέτρα κατά της οστεοπόρωσης ως το μοναδικό καθαρά οστεοαναβολικό φάρμακο, καθώς οι μελέτες έχουν δείξει τη θετική επίδραση της στην οστική πυκνότητα και τον κίνδυνο κατάγματος, ιδίως σε ότι αφορά τη σπονδυλική στήλη. Η δράση της στο σκελετό είναι περίπλοκη και επηρεάζει πολλά από τα ποιοτικά χαρακτηριστικά του οστού, μέσω των οποίων ασκεί μέρος της διαφαινόμενης αντικαταγματικής της δράσης. Φαίνεται ότι προάγει την εναπόθεση νέου οστού σε σπογγώδεις θέσεις και ότι προκαλεί γεωμετρικές μεταβολές σε θέσεις κυρίως συμπαγούς οστού τέτοιες που αυξάνουν την αντοχή του.

Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζονται τα νεότερα δεδομένα αναφορικά με την ποιότητα του οστού μετά τη χρήση της ανθρώπινης παραθορμόνης για την οστεοπόρωση.

Ελληνική Ρευματολογία 2008, 19(1):66-73

Όροι ευρετηρίου: οστεοπόρωση, οστική πυκνότητα, παραθορμόνη, ιστομορφομετρία.

¹Ρευματολογική Κλινική, Τομέας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

²Καθηγητής Παθολογίας/Ρευματολογίας
e-mail: adrosos@cc.uoi.gr

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΚΑΘΟΡΙΖΟΥΝ ΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ¹

Οστική γεωμετρία	Μέγεθος του οστού (σπόνδυλοι, μηριαίο κλπ)
Γεωμετρικές μεταβλητές	Σχήμα οστού Μήκος αυχένος μηριαίου Πάχος φλοιού Φλοιομυελική αναλογία Σπονδυλική παραμόρφωση από κάταγμα Ραιβό/βλαισό ισχίο
Μικροαρχιτεκτονική	Συνάψεις μεταξύ των δοκίδων
Σπογγώδες οστό	Διατρήσεις-διακοπές
Φλοιώδες οστό	Αναλογία δοκίδων σχήματος πλάκας/βελόνας Ανισοτροπία Μικροκατάγματα Οστικό περιεχόμενο εντός των δοκίδων
Μοριακό επίπεδο	Κολλαγόνο Τύπος Συνδετικά πεπτίδια Ηλικία Ομοιογένεια Κρύσταλλοι Σύνθεση Προσανατολισμός Ομοιογένεια Μέγεθος Ηλικία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οστεοπόρωση είναι μια εκφυλιστική νόσος του σκελετού που χαρακτηρίζεται από απώλεια οστικής μάζας και διαταραχή της αρχιτεκτονικής του οστού, φαινόμενα που προδιαθέτουν σε κάταγμα. Σύμφωνα με τον ορισμό, ο κίνδυνος να συμβεί κάταγμα σε κάποιο σημείο του σκελετού μετά επίδραση σχετικά μικρής βίας εξαρτάται όχι μόνο από την οστική μάζα ή οστική πυκνότητα (BMD), αλλά και από τα ποιοτικά χαρακτηριστικά του οστού. Η σημασία της ποιότητας για τον κίνδυνο του κατάγματος προκύπτει και από τα αποτελέσματα των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Από μαθηματικά μοντέλα φάνηκε ότι η

αύξηση της οστικής πυκνότητας ως αποτέλεσμα της χρήσης ραλοξιφαίνης ερμηνεύει μόνο το 4% της καταγματικής προστασίας, της αλενδρονάτης το 16% και της ριζεδρονάτης το 7-28%¹. Ακόμη, στη μελέτη Fracture Prevention Trial όπου δοκίμαστηκε η τεριπαρατίδη στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, η αύξηση της BMD στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ) στις γυναίκες που είχαν λάβει τεριπαρατίδη ερμήνευε μόνο το 30-41% της παρατηρηθείσας μείωσης των σπονδυλικών καταγμάτων. Το υπόλοιπο ποσοστό αποδόθηκε σε μεταβολές στα «ποιοτικά» χαρακτηριστικά του οστού².

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΚΑΘΟΡΙΖΟΥΝ ΤΗΝ

ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ

Μια σύνοψη των λεγόμενων ποιοτικών χαρακτηριστικών των οστών φαίνεται στον Πίνακα 1. Τα μακρά οστά είναι κατά προσέγγιση σωληνοειδείς σχηματισμοί η αντοχή των οποίων στις αξονικές φορτίσεις εξαρτάται από το εμβαδό εγκάρσιας διατομής, δηλαδή μεταξύ δυο σωλήνων με την ίδια εξωτερική διάμετρο ανθεκτικότερος στις αξονικές πιέσεις είναι αυτός με το παχύτερο τοίχωμα. Η αντοχή στις καμπτικές φορτίσεις εξαρτάται από το συντελεστή διατομής (section modulus, Z) ο οποίος είναι ανάλογος με το τετράγωνο της ακτίνας, δηλαδή μεταξύ δυο σωλήνων με το ίδιο πάχος τοιχώματος ανθεκτικότερος στην κάμψη είναι αυτός με τη μεγαλύτερη ακτίνα. Ωστόσο, η επέκταση των διαστάσεων ενός σωλήνα εις βάρος του πάχους του τοιχώματος επ' άπειρο, μολονότι δεν αλλοιώνει το εμβαδό εγκάρσιας διατομής και αυξάνει το Z , υπονομεύει την αντοχή του, διότι υπεισέρχεται και μια τρίτη παράμετρος, ο συντελεστής θραύσης που ισούται με το πηλίκο εξωτερικής ακτίνας προς το πάχος τοιχώματος, η αύξηση του οποίου πέρα από ορισμένο όριο ελαττώνει την αντοχή της κατασκευής στις φορτίσεις (Σχήμα 3). Βέβαια, αυτά κατά προσέγγιση ισχύουν για τα ανθρώπινα μακρά οστά τα οποία ούτε κύλινδροι είναι ούτε το ίδιο πάχος φλοιού έχουν σε όλη την περίμετρό τους (π.χ. ο αυχέννας του μηριαίου είναι αποπλατυσμένος από εμπρός προς τα πίσω και ο φλοιός είναι παχύτερος στην κάτω επιφάνειά του παρά στην άνω).

Η αρχιτεκτονική των δοκίδων του σπογγώδους οστού συμβάλλει σημαντικά στην αντοχή του. Πέρα από τον κατάλληλο προσανατολισμό που κατανέμει ομαλά τα φορτία, σημασία έχει το πλήθος και το πάχος των δοκίδων, το σχήμα τους με τις δοκίδες σχήματος πλάκας να είναι ανθεκτικότερες από τις βελονοειδείς, καθώς και η πυκνότητα των μεταξύ τους συνάψεων. Στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, όχι μόνο λεπύνονται οι δοκίδες, αλλά μειώνονται σε αριθμό και ελαττώνονται οι μεταξύ τους συνάψεις, σε αντίθεση με την ανδρική οστεοπόρωση όπου παρά τη λέπτυνση των δοκίδων ο αριθμός και οι συνάψεις τους διατηρούνται σε μεγαλύτερο βαθμό⁴.

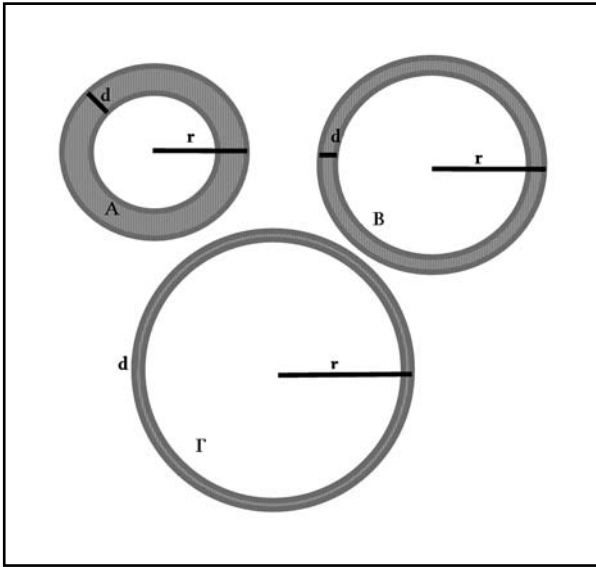
Σε μικροσκοπικό επίπεδο βασικό στοιχείο που

καθορίζει την αντοχή των οστών του ενήλικα είναι η λεπτή δομή του που αποτελείται από οστεώνες. Αυτοί αποτελούνται από επάλληλα ομόκεντρα πέταλα καθένα από τα οποία έχει διαφορετικό βαθμό επιμετάλλωσης και διάταξη των κολλαγόνων ινών. Έτσι, αυξάνεται η αντοχή των οστεώνων σε μικρορωγμές, η προώθηση των οποίων γίνεται κυρίως μέσα από το άμορφο διάμεσο οστό⁴. Σε μοριακό επίπεδο οι εγκάρσιες συνδέσεις μεταξύ των κολλαγόνων ινών καθορίζουν επίσης την ανθεκτικότητα του οστού. Οι συνδέσεις αυτές γίνονται με τον αυθόρμητο (μη ενζυμικό) σχηματισμό ομοιοπολικών δεσμών μεταξύ γειτονικών ινών. Επομένως το προσφάτως εναποθετισμένο κολλαγόνο που περιέχει λιγότερες τέτοιες συνδέσεις έχει μικρότερη ανθεκτικότητα από το παλαιότερο κολλαγόνο⁵.

Δυναμικά χαρακτηριστικά παίζουν επίσης ρόλο στην ανθεκτικότητα του οστού με σημαντικότερη την οστική ανακατασκευή. Αυτή μεσολαβείται από την οστική πολυκυτταρική μονάδα με τη δράση της οποίας αρχικά οστεοκλάστες απορροφούν οστό και ακολούθως οστεοβλάστες εναποθέτουν νέο οστό. Το καθαρό αποτέλεσμα μετά τον κύκλο αυτόν εξαρτάται από την ηλικία, με τα άτομα που βρίσκονται στην ανάπτυξη να έχουν καθαρή εναπόθεση οστού (θετικό ισοζύγιο), ενώ στις μεγαλύτερες ηλικίες, ιδίως στις γυναίκες, ή επί ένδειας ασβεστίου το ισοζύγιο αρνητικοποιείται. Αν σημαντική είναι η εμφάνιση αρνητικού ισοζυγίου στην οστική πολυκυτταρική μονάδα, ίσως σημαντικότερη είναι η ταυτόχρονη ενεργοποίηση πολλών οστικών πολυκυτταρικών μονάδων, δηλαδή η επιτάχυνση του ρυθμού ανακατασκευής. Τα δύο αυτά φαινόμενα εμφανίζονται στην εμμηνοπαυση και είναι υπεύθυνα για την ταχεία οστική απώλεια σε ορισμένες γυναίκες. Η επιτάχυνση της ανακατασκευής από μόνη της μειώνει την αντοχή του οστού, διότι συνυπάρχουν πολλές θέσεις οστικής απορρόφησης που είναι επιρρεπείς σε ρωγμές και περισσότερες θέσεις με νέο και ελαφρώς επιμεταλλωμένο οστό που επιπλέον περιέχει ανώριμο κολλαγόνο⁴.

Η ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΙ Η ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗΣ ΣΤΟ ΣΚΕΛΕΤΟ

Τα τελευταία χρόνια είναι διαθέσιμα για τη



Σχήμα 1. Εγκάρσιες διατομές τριών κυλίνδρων οι οποίοι έχουν το ίδιο εμβαδό εγκάρσιας διατομής και συνεπώς παρόμοια αντοχή στις αξονικές πιέσεις. Ο Β έχει μεγαλύτερη ακτίνα από τον Α, συνεπώς έχει καλύτερο συντελεστή διατομής και επομένως είναι πιο ανθεκτικός σε δυνάμεις κάμψης. Ο Γ που έχει ακόμη μεγαλύτερη ακτίνα έχει πλέον επισφαλή λόγω θραύσης (r/d) με συνέπεια κίνδυνο αστοχίας και θραύσης παρότι έχει το ίδιο εμβαδό διατομής και καλύτερο συντελεστή διατομής από τους Α και Β. Η επέκταση στο χώρο είναι μια διαδικασία που πιστεύεται ότι συμβαίνει στα ανθρώπινα μακρά οστά με την ηλικία και επηρεάζει διαχρονικά τις μηχανικές τους ιδιότητες, αλλά και τη μετρούμενη με τη DXA στις δυο διαστάσεις BMD³.

θεραπεία της εγκατεστημένης οστεοπόρωσης σκευάσματα που περιέχουν είτε τμήμα του μορίου (1-34 αμινοξέα) είτε το πλήρες μόριο (1-84 αμινοξέα) της ανθρώπινης παραθορμόνης (ΡΤΗ). Ο μηχανισμός δράσης της είναι σύνθετος και δεν έχει πλήρως εξακριβωθεί. Φαίνεται ότι η ΡΤΗ συνδέεται στον υποδοχέα της και πυροδοτεί μια ποικιλία ενδοκυττάρων σημάτων μέσω G-πρωτεϊνών, της εξαρτώμενης από το κυκλικό AMP πρωτεϊνοκινάσης Α, της εξαρτώμενης από το ασβέστιο πρωτεϊνοκινάσης C, της MAP κινάσης, των φωσφολιπασών Α και D, ενώ και ο ίδιος ο υποδοχέας ενδοκυττάρωνεται και μεταφέρεται στον πυρήνα

για ρύθμιση της μεταγραφής γονιδίων. Αυτή η πολυπλοκότητα της ενδοκυττάριας μεταβίβασης πιθανόν ευθύνεται για τις διαφορετικές συνέπειες της ΡΤΗ στο σκελετό, δηλαδή είτε η επίδρασή της είναι συνεχής (καταβολική επίδραση, π.χ. υπερπαραθυροειδισμός) ή φασική (αναβολική επίδραση σε παρεντερική κατά ώσεις χορήγηση)⁶. Πάντως, όσον αφορά τις οστεοαναβολικές της ιδιότητες η ΡΤΗ φαίνεται πως ενισχύει τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των οστεοβλαστών, όπως και τη δραστηριότητά τους έμμεσα μέσω αύξησης του ινσουλινομορφου αυξητικού παράγοντα 1 και μείωσης της σκληροστίνης. Χορηγούμενη θεραπευτικώς κατά ώσεις, η ΡΤΗ προκαλεί αύξηση των οστεοαναβολικών δεικτών η οποία χρονικά προηγείται και ποσοτικά υπερέχει της αύξησης των δεικτών οστικής απορρόφησης. Αυτή η υπεροχή οστικής κατασκευής, έναντι της απορρόφησης διαρκεί 18-24 μήνες και αποτελεί το λεγόμενο «αναβολικό παράθυρο» το οποίο εκμεταλλεύεται η θεραπεία της οστεοπόρωσης με ΡΤΗ⁶.

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΡΤΗ ΣΤΗΝ BMD ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ

Σε μια μετα-ανάλυση των κλινικών δοκιμών και των δυο φαρμακευτικών μορφών της ΡΤΗ στη θεραπεία της οστεοπόρωσης διαπιστώθηκε ότι η ΡΤΗ (1-34 ή 1-84) μόνη ή σε συνδυασμό με αντιοστεοκλαστικό φάρμακο πέτυχε αύξηση της BMD στη σπονδυλική στήλη (ΣΣ) κατά 6,6% (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 5,2-8,1%, σημαντική) και το ισχίο κατά 1% (95% διάστημα εμπιστοσύνης: -0,1 ως 2,1%, μη σημαντική). Η αύξηση της BMD σε ΣΣ και ισχίο σχετιζόταν με τη διάρκεια της θεραπείας (≤ 18 μήνες ή > 18 μήνες). Ο κίνδυνος κατάγματος ΣΣ μειώθηκε στατιστικώς σημαντικά κατά 64% και του εξωσπονδυλικού κατάγματος επίσης κατά 38%. Η μείωση του κινδύνου κατάγματος δε σχετίστηκε με τη διάρκεια της θεραπείας ενώ δεν υπήρχαν επαρκή δεδομένα για τα κατάγματα ισχίου⁷. Η κατοπινή δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης TOP (Treatment of Osteoporosis with Parathyroid hormone) όπου δοκιμάστηκε η ΡΤΗ

(1-84) έδειξε μείωση του κινδύνου σπονδυλικού κατάγματος κατά 38-58% χωρίς επίδραση στον κίνδυνο εξωσπονδυλικού κατάγματος. Ωστόσο σημειώνεται στατιστικώς σημαντική αύξηση της BMD στους 18 μήνες θεραπείας σε σχέση με το εικονικό φάρμακο τόσο στη ΣΣ (6,9%) όσο και στο ισχίο (2,1% στο συνολικό, 2,5% αυχένιας, 1,6% τροχαντήρας).⁸

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΡΤΗ ΣΤΑ ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ

Το ενδιαφέρον για της επίδραση της ΡΤΗ στην ποιότητα του οστού τροφοδοτείται από τις διαφορετικές επιδράσεις της στην BMD στα διάφορα σημεία του σκελετού, ιδίως σε σχέση με τα διφωσφονικά. Έτσι η σύγκριση τριών θεραπευτικών σχημάτων (ΡΤΗ, αλενδρονάτη και ο συνδυασμός τους) για 12 μήνες στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση έδειξε ότι και τα τρία σχήματα αύξησαν την BMD στην ΟΜΣΣ, ενώ στο ισχίο η BMD αυξήθηκε στις γυναίκες που πήραν αλενδρονάτη, αλλά παρέμεινε σταθερή σε αυτές που έλαβαν μόνο ΡΤΗ. Στο άνω άκρο της κερκίδας (μια θέση κατεξοχήν συμπαγούς οστού) η BMD μειώθηκε και με τα τρία σχήματα, περισσότερο όμως με τη μονοθεραπεία με ΡΤΗ. Όταν προχώρησαν σε ανάλυση με ποσοτική αξονική τομογραφία στην ΟΜΣΣ και το ισχίο, διαπιστώθηκε ότι η ογκομετρική BMD του σπογγώδους οστού αυξήθηκε στην ΟΜΣΣ τόσο με την αλενδρονάτη, όσο (και κυρίως) με την ΡΤΗ, ενώ μικρότερες, αλλά ανάλογες ήταν και οι μεταβολές του σπογγώδους οστού στο ισχίο. Όσον αφορά το συμπαγές οστό στο ισχίο, η ΡΤΗ συνοδεύθηκε από αύξηση του όγκου αυτού με διατήρηση σταθερού του μεταλλικού περιεχομένου και επομένως με πτώση της ογκομετρικής BMD του συμπαγούς οστού.⁹ Ανάλογα αποτελέσματα στην ποσοτική αξονική τομογραφία του ισχίου αναφέρονται και στη μελέτη TOP⁸. Παρόμοια σύγκριση αλενδρονάτης, ΡΤΗ και του συνδυασμού τους με διάρκεια θεραπείας 24 μήνες έγινε σε άνδρες με οστεοπόρωση. Σε αυτή τη μελέτη φάνηκε ότι η ΡΤΗ, όπως και η αλενδρονάτη αύξησε την BMD της ΟΜΣΣ, όμως

σε αντίθεση με της αλενδρονάτη που προκάλεσε σταθερή αύξηση της BMD στο ισχίο (συνολικό και αυχένιας μριαίου), η ΡΤΗ σχετίστηκε αρχικά με μια σταθεροποίηση της BMD στο ισχίο η οποία μετέπεσε σε αύξηση στους 12 περίπου μήνες, ώστε να φτάσει σε επίπεδα υψηλότερα της αλενδρονάτης στους 24 μήνες. Αντίθετα, στη διάφυση της κερκίδας η BMD αυξήθηκε ελαφρώς με την αλενδρονάτη και μειώθηκε με την ΡΤΗ, ενώ η BMD του σπογγώδους οστού στην ΟΜΣΣ αυξήθηκε σημαντικά σε σχέση με την αλενδρονάτη¹⁰.

Από την άλλη η αυξανόμενη κλινική υποψία για τον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (ΠΥΠ) έχει αποκαλύψει περιπτώσεις ήπιου ΠΥΠ, χωρίς τις καταστροφικές συνέπειες στο σκελετό. Στους ασθενείς αυτούς υπάρχει απώλεια οστού στις φλοιώδεις θέσεις, αλλά διατήρηση στις σπογγώδεις θέσεις. Μάλιστα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΠΥΠ υπάρχει διατήρηση του αριθμού και της συνδετικότητας των δοκίδων του σπογγώδους οστού, σε αντίθεση με μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς ΠΥΠ, αλλά με οστεοπόρωση στις οποίες υπάρχει συνολική αραίωση των δοκίδων¹¹. Αυτές οι παρατηρήσεις έθεσαν την αμφιβολία μήπως η θεραπεία με ΡΤΗ ενισχύει το σπογγώδες οστό εις βάρος του συμπαγούς οστού, αυξάνοντας τον κίνδυνο καταγμάτων με μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνητότητα, όπως αυτά του ισχίου¹².

Εφόσον η BMD δεν είναι ο μοναδικός καθοριστής του καταγματικού κινδύνου, ένας αριθμός μελετών έχουν διεξαχθεί σχετικά με τα ιστομορφομετρικά χαρακτηριστικά του οστού σε σχέση με τη χρήση ΡΤΗ. Οι παλαιότερες από αυτές που έγιναν με βιοψία από τις λαγόνιες ακρολοφίες σε μικρό αριθμό ασθενών και χωρίς ομάδα ελέγχου έδειξαν αναβολική επίδραση της ΡΤΗ στο σπογγώδες οστό, αλλά εκφράστηκε επιφύλαξη όσον αφορά την επίδραση στο συμπαγές οστό¹³⁻¹⁵.

Μια λεπτομερής μελέτη των επιδράσεων της ΡΤΗ στους στατικούς και δυναμικούς ιστομορφομετρικούς δείκτες σε βιοψίες λαγόνιων ακρολοφιών σε ασθενείς με οστεοπόρωση που είχαν λάβει ΡΤΗ και σε μάρτυρες με παρόμοια χαρακτηριστικά

έδειξε ότι η ΡΤΗ δεν αύξησε σημαντικά τον όγκο του σπογγώδους οστού, παρά την αύξηση της οστικής πυκνότητας σε κατεχοχίν σπογγώδεις θέσεις. Αυξήθηκε ωστόσο ο ρυθμός οστικής ανακατασκευής που σε συνδυασμό με την αύξηση του πάχους του τοιχώματος των μεμονωμένων οστεώνων συνηγορούσε υπέρ καθαρής εναπόθεσης νέου σπογγώδους οστού. Ακόμα, ο φλοιός των ιστοτεμαχίων είχε σημαντικά μεγαλύτερο πάχος χωρίς αύξηση της πορότητάς του¹⁶. Συμβατά με αυτά ήταν και τα αποτελέσματα παρόμοιας μελέτης στην οποία εκτός από ιστομορφομετρική ανάλυση των ιστοτεμαχίων λαγόνιων ακρολοφιών, επιπλέον μελετήθηκε η μικροαξονική του σπογγώδους οστού με μικροαξονική τομογραφία και το μεταλλικό περιεχόμενο με μέτρηση της BMD σημείο προς σημείο στα ιστοτεμάχια πριν και μετά θεραπεία με ΡΤΗ. Στα αποτελέσματά τους συγκαταλέγονται η αύξηση της συνδετικότητας των δοκίδων καθώς και αύξηση της ετερογένειας της επιμετάλλωσης του οστού μέσα στο ίδιο το ιστοτεμάχιο. Η σήμανση των ιστοτεμαχίων με τετρακυκλίνη έδειξε ότι οι περιοχές με χαμηλή περιεκτικότητα σε ασβέστιο αντιστοιχούσαν σε θέσεις εναπόθεσης νέου οστού, επιβεβαιώνοντας την αναβολική δράση της ΡΤΗ^{17,18}.

Στοιχεία για την ποιότητα του οστού προέκυψαν και από τη μελέτη υποομάδων των γυναικών που συμμετείχαν στην πολυκεντρική μελέτη FPT (Fracture Prevention Trial), όπου δοκιμάστηκε η ΡΤΗ (1-34) στη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης¹⁹. Μελέτη βιοψιών λαγόνιων ακρολοφιών πριν και μετά ΡΤΗ με ιστομορφομετρική ανάλυση και μικροαξονική τομογραφία έδειξε αύξηση του όγκου του σπογγώδους οστού, πάχυνση του συμπαγούς φλοιώδους οστού, αύξηση της συνδετικότητας των δοκίδων και βελτίωση του σχήματός τους (από βελονοειδείς έγιναν περισσότερο αποπλατυσμένες)²⁰. Ανάλυση των ιστοτεμαχίων με τη μέθοδο FTIRI (Fourrier Transform Infrared Imaging) έδειξε ότι στους ασθενείς που έλαβαν ΡΤΗ τα μοριακά/κρυσταλλικά χαρακτηριστικά του οστού (χαρακτηριστικά των κρυστάλλων του υδροξυαπατίτη, αναλογία

δισθενών εγκάρσιων συνδέσεων του κολλαγόνου και μεταλλικό περιεχόμενο του στρώματος) ήταν πλησιέστερα σε αυτά νέου και ανώριμου, αλλά φυσιολογικού οστίτη ιστού⁵.

Αν και η FPT έδειξε ότι η ΡΤΗ (1-34) αύξησε τη BMD στην ΟΜΣΣ και σε όλες τις θέσεις του ισχίου, υπήρχε τουλάχιστον μια τάση για μείωση της BMD στο άπω άκρο και τη διάφυση της κερκίδας¹⁹. Η μελέτη των επιδράσεων στην κερκίδα με περιφερική ποσοτική αξονική τομογραφία στο άπω άκρο της μη επικρατούσας κερκίδας σε ορισμένες από τις γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη έδειξε ότι η ΡΤΗ αύξησε το συνολικό οστικό όγκο, τον όγκο του συμπαγούς οστού καθεαυτού, αλλά και το συνολικό μεταλλικό περιεχόμενο, χωρίς σημαντική μεταβολή στη BMD. Στη γεωμετρική ανάλυση, η περισοτική περίμετρος αυξήθηκε περισσότερο από την ενδοοστική και βελτιώθηκαν παράμετροι μηχανικής αντίστασης του οστού, όπως η αξονική και κυρίως η πολική αδρανεΐας²¹.

Μεγαλύτερη, όμως, σημασία ενδεχομένως έχει η ποιότητα του συμπαγούς οστού στο ισχίο, όπου και τα σοβαρότερα κατάγματα, η οποία μπορεί να ελεγχθεί με την επεξεργασία των δεδομένων της απορροφησιομετρίας φωτονίων διπλής ενέργειας (DXA) με τη μέθοδο ανάλυση της δομής του ισχίου (Hip Structure Analysis). Εφαρμόζοντας τη μέθοδο αυτή στον αυχένα, στη διατροχαντήρια περιοχή και στη διάφυση του μηριαίου σε ασθενείς της FPT, διαπιστώθηκε ότι στον αυχένα και στη διατροχαντήρια περιοχή οι ασθενείς που έλαβαν ΡΤΗ, εκτός από αύξηση της BMD, είχαν σημαντικά μικρότερη περισοτική και κυρίως ενδοοστική περίμετρο από τις ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακα και συνεπώς είχαν μεγαλύτερο εμβαδό διατομής του οστού. Συνθέτοντας τα διάφορα γεωμετρικά δεδομένα διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς υπό ΡΤΗ είχαν βελτίωση και στο συντελεστή διατομής, αλλά και το λόγο θραύσης, συνεπώς οι μηχανικές παράμετροι αντίστασης του οστού είχαν βελτιωθεί³. Ωστόσο, στη μηριαία διάφυση οι επιδράσεις της ΡΤΗ δεν ήταν σημαντικές, σε αντίθεση με τα ευρήματα των Zanchetta

και συν. που περιγράφηκαν παραπάνω²¹. Από την άλλη στη μελέτη TOP στους ασθενείς που πήραν PTH σε σχέση με το εικονικό φάρμακο η BMD στην άπω κερκίδα μειώθηκε κατά 3,44%, ενώ στο ισχίο υπήρξε στατιστικώς σημαντική αύξηση της ογκομετρικής οστικής πυκνότητας του σπογγώδους οστού (4,7% σύνολο, 4,5% αυχένια, 4,3% διατροχαντήρια περιοχή). Ακόμη υπήρξε 9% αύξηση του όγκου του συμπαγούς οστού στο ισχίο, 4,8% αύξηση του συνολικού μεταλλικού περιεχομένου του και 4,7% μείωση της ογκομετρικής οστικής πυκνότητας⁸.

Συμπερασματικά, η PTH είναι ένα νέο φάρμακο στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης, ιδίως της εγκατεστημένης που επιπλέκεται από κατάγματα. Από την άλλη, αντενδείξεις (π.χ. νεφρική ανεπάρκεια), ανεπιθύμητες ενέργειες (ναυτία, κεφαλαλγία, υπερασβεσταιμία κ.ά.), όπως και το κόστος περιορίζουν τη χρήση του φαρμάκου. Η εμπειρία από τη χρήση του είναι ακόμη σχετικά περιορισμένη, αν και μελετάται εδώ και αρκετές δεκαετίες. Από τις μέχρι τώρα ενδείξεις φαίνεται ότι η PTH αυξάνει τη BMD, ιδίως σε σπογγώδεις θέσεις, και προστατεύει από σπονδυλικά κατάγματα, ενώ δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα για προστασία από κατάγματα ισχίου. Φαίνεται ότι δρα αναβολικά διεγείροντας τη σύνθεση νέου φυσιολογικού σπογγώδους οστού και τουλάχιστον επιφέροντας γεωμετρικές μεταβολές στα συμπαγή οστά τέτοιες που αυξάνουν την αντοχή τους στις πιέσεις.

ABSTRACT

Bone quality after treatment of osteoporosis with parathyroid hormone

C.E. Papagoras, A.A. Drosos
Rheumatology Clinic, Department of Internal Medicine, Medical School, University of Ioannina

Osteoporosis is a chronic skeletal disorder that often leads to fracture and its associated morbidity and mortality. The management of osteoporosis aims primarily at the prevention of fractures. A relative estimate of the fracture risk and of the suc-

cess of the antiosteoporotic therapies is provided through the measurement of the bone mineral density at various sites of the skeleton. It has been recognized that the risk of fracture is determined to some extent by bone features other than the degree of the matrix mineralization, the so-called qualitative characteristics of the bone. Parathyroid hormone (PTH) has recently been added to the armamentarium against osteoporosis as a purely anabolic agent. Studies have shown a positive effect on bone mineral density and the fracture risk, especially of the spine. The mode of action of PTH in the skeleton is complicated, affecting several qualitative characteristics of the bone. It seems that PTH promotes new bone formation especially at trabecular sites and modifies bone geometry in a way that enhances bone strength, especially at cortical sites. Recent data regarding bone quality after PTH use for osteoporosis are discussed.

Hellenic Rheumatology 2008, 19(1):66-73

Key words: osteoporosis, bone mineral density, parathyroid hormone, histomorphometry.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Benhamou CL: Effects of osteoporosis medications on bone quality. *Joint Bone Spine* 2007; 74:39-47.
2. Chen P, Miller PD, Delmas PD, Misurski DA, Krege JH: Change in lumbar spine BMD and vertebral fracture risk reduction in teriparatide-treated postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2006; 21:1785-90.
3. Uusi-Rasi K, Semanick LM, Zanchetta JR, Bogado CE, Eriksen EF, Sato M, et al: Effects of teriparatide [rhPTH (1-34)] treatment on structural geometry of the proximal femur in elderly osteoporotic women. *Bone* 2005; 36:948-58.
4. Seeman E, Delmas PD: Bone quality: the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006; 354:2250-61.
5. Paschalis EP, Glass EV, Donley DW, Eriksen EF: Bone mineral and collagen quality in iliac crest biopsies of patients given teriparatide: new results from the fracture prevention trial. *J Clin Endocrinol*

- Metab 2005; 90:4644-9.
6. Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP: Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357:905-16.
 7. Vestergaard P, Jorgensen NR, Mosekilde L, Schwarz P: Effects of parathyroid hormone alone or in combination with antiresorptive therapy on bone mineral density and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007; 18:45-7.
 8. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, et al: Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146:326-39.
 9. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al: The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349:1207-15.
 10. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland J, Lee H, Neer RM: The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349:1216-26.
 11. Dempster DW, Cosman F, Parisien M, Shen V, Lindsay R: Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocr Rev* 1993; 14:690-709.
 12. Horwitz M, Stewart A, Greenspan SL: Sequential parathyroid hormone/alendronate therapy for osteoporosis: robbing Peter to pay Paul? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2127-8.
 13. Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA, Bernat M, Bijvoet OL, Courpron P, et al: Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial. *Br Med J* 1980; 280:1340-4.
 14. Vogel M, Hesch RD, Delling G: [Morphologic study of iliac crest spongiosa in patients with osteoporosis treated with combination therapy of pulsatile administration of parathyroid hormone (1-38 hPTH) and sequential addition of calcitonin nasal spray]. *Med Klin (Munich)* 1990; 85:82-6.
 15. Bradbeer JN, Arlot ME, Meunier PJ, Reeve J: Treatment of osteoporosis with parathyroid peptide (hPTH 1-34) and oestrogen: increase in volumetric density of iliac cancellous bone may depend on reduced trabecular spacing as well as increased thickness of packets of newly formed bone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37:282-9.
 16. Hodsman AB, Kiesel M, Adachi JD, Fraher LJ, Watson PH: Histomorphometric evidence for increased bone turnover without change in cortical thickness or porosity after 2 years of cyclical hPTH (1-34) therapy in women with severe osteoporosis. *Bone* 2000; 27:311-8.
 17. Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, Zhou H, Nieves J, Woelfert L, et al: Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 2001; 16:1846-53.
 18. Misof BM, Roschger P, Cosman F, Kurland ES, Tesch W, Messmer P, et al: Effects of intermittent parathyroid hormone administration on bone mineralization density in iliac crest biopsies from patients with osteoporosis: a paired study before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1150-6.
 19. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al: Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1434-41.
 20. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen EF: Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003; 18:1932-41.
 21. Zanchetta JR, Bogado CE, Ferretti JL, Wang O, Wilson MG, Sato M, et al: Effects of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18:539-43.