



Παράγοντες που συνεισφέρουν στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και στα μεταβολικά οστικά νοσήματα σε ασθενείς με κλινικό κάταγμα

Ζήδρου Χριστιάνα, Μπελεσιώτης Αναστάσιος
Β' Ορθοπαιδική Κλινική, Γ.Ν. Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκης

Περίληψη

Εισαγωγή: Παράγοντες που συνεισφέρουν στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και στα μεταβολικά οστικά νοσήματα και δεν ήταν προηγουμένως γνωστοί ανιχνεύονται συχνά σε ασθενείς με οστεοπόρωση αλλά η συχνότητά τους τη στιγμή που οι ασθενείς παρουσιάζονται με ένα κλινικό κάταγμα είναι άγνωστη.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσει τη συχνότητα των παραγόντων που προαναφέρθηκαν καθώς και τη χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου συνδυαστικά με την ανεπάρκεια βιταμίνης D σε μια σειρά ασθενών που εμφανίζονται στο τμήμα επείγοντων του νοσοκομείου μας λόγω ενός κλινικού σπονδυλικού ή μη σπονδυλικού κατάγματος.

Υλικό-Μέθοδος: Στην ερευνητική μας μελέτη που διενεργήθηκε από τον Ιανουάριο του 2013 μέχρι το Δεκέμβριο του 2019, όλοι οι ασθενείς με ένα πρόσφατο κλινικό σπονδυλικό ή μη σπονδυλικό κάταγμα που ήταν πρόθυμοι και διαθέσιμοι να συμμετέχουν ($n=300$; 231 γυναίκες, 69 άνδρες, εύρος ηλικίας 50-96 έτη) υποβλήθηκαν σε μέτρηση οστικής πυκνότητας και εργαστηριακές εξετάσεις (ασβέστιο, φωσφόρος ορού, 25(OH)D, κρεατινίνη ορού,

παραθορμόνη, TSH ορού, fT4, ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού και ούρων και στους άνδρες επιπρόσθετα τεστοστερόνη ορού).

Αποτελέσματα: Γνωστοί παράγοντες που συνεισφέρουν στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και στα μεταβολικά οστικά νοσήματα ήταν παρόντες σε ποσοστό 23% των ασθενών ενώ νεοδιαγνωσθέντες παράγοντες αφορούσαν το 26,6% των ασθενών: Συγκεκριμένα βρέθηκε μονοκλωνική πρωτεΐναιμία (σε 7 από 300 ασθενείς), νεφρική ανεπάρκεια σταδίου III ή IV (σε 26 ασθενείς από τους 300), πρωτοπαθής (8 επί συνόλου 300 ασθενών) και δευτεροπαθής (31 ασθενείς από το σύνολο των 300) υπερπαραθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός (19 ασθενείς επί συνόλου 300) και υπογοναδισμός στους άνδρες (6 ασθενείς σε σύνολο 69). Νεοδιαγνωσθέντες παράγοντες που συνεισφέρουν στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και τα μεταβολικά οστικά νοσήματα, επίπεδα 25(OH)D < 50 nmol/liter (64%) και ημερήσια διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου < 1200 mg (90,6%) βρέθηκαν σε κάθε ηλικία, και στα δύο φύλα, μετά από κάθε κατάγμα (με εξαίρεση άνδρες με κατάγματα στα δάκτυλα των ποδιών και του χεριού) και σε κάθε επίπεδο οστικής πυκνότητας.

Όροι ευρητήριου:

παράγοντες που συνεισφέρουν στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και στα μεταβολικά οστικά νοσήματα
πρόσληψη ασβεστίου
ανεπάρκεια βιταμίνης D

Συμπεράσματα: Σε παρουσία κλινικού κατάγματος, στο 26,6% των ασθενών ανιχνεύονται προσφάτως άγνωστοι παράγοντες που συνεισφέρουν στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και στα μεταβολικά οστικά νοσήματα που είναι θεραπεύσιμοι ή απαιτούν παρακολούθηση και περισσότερο από 90% των ασθενών έχουν ανεπαρκή επίπεδα βιταμίνης D ή/και πρόσληψη ασβεστίου. Ο συστηματικός έλεγχος ασθενών με πρόσφατο κατάγμα αναγνωρίζει εκείνους τους παράγοντες που προαναφέρθηκαν και είναι ενδεχομένως αναστρέψιμοι καθώς και την ανεπάρκεια στην πρόσληψη ασβεστίου και στα επίπεδα βιταμίνης D.

Zidrou Ch., Beletsiotis A.

*2nd Orthopaedic Department, Papageorgiou Hospital,
Thessaloniki, Greece*

Abstract

Introduction: Previously undetected contributors to secondary osteoporosis and metabolic bone diseases (SECOB) are frequently found in patients with osteoporosis, but the prevalence in patients at the time they present with a clinical fracture is unknown.

Aim: The purpose of this study is to evaluate the prevalence of contributors to SECOB and low calcium intake and vitamin D deficiency separately in consecutive patients at the time they presented at the emergency unit of the hospital due to a clinical vertebral or non-vertebral fracture.

Material-Method: In our research study which was conducted

from January 2013 to December 2019, all consecutive patients with a recent clinical vertebral or non-vertebral fracture who were able and willing to be investigated (n=300: 231 women, 69 men, age range 50-96 yr) had bone mineral density and laboratory investigation (serum calcium, inorganic phosphate, 25-hydroxyvitamin D, creatinine, intact PTH, TSH, free T4, serum and urine protein electrophoresis and in men also serum testosterone).

Results: Known SECOB contributors were present in 23.0% of patients and newly diagnosed SECOB contributors in 26.6%: monoclonal proteinemia (7 of 300), renal insufficiency grade III or greater (26 of 300), primary (8 of 300) and secondary (31 of 300) hyperparathyroidism, hyperthyroidism (19 of 300), and hypogonadism in men (6 of 69). Newly diagnosed SECOBs, serum 25-hydroxyvitaminD less than 50 nmol/liter (in 64%), and dietary calcium intake less than 1200 mg/d (in 90.6%) were found at any age, in both sexes, after any fracture (except SECOB in men with finger and toe fractures) and at any level of bone mineral density.

Key words:

contributors to secondary osteoporosis and metabolic bone diseases

calcium intake

vitamin D deficiency

Conclusion: At presentation with a fracture, 26.6% of patients have previously unknown contributors to SECOB, which are treatable or need follow-up, and more than 90% of patients have an inadequate vitamin D status and/or calcium intake. Systematic screening of patients with a recent fracture identifies those in whom potentially reversible contributors to SECOB and calcium and vitamin D deficiency are present.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι κατευθυντήριες γραμμές για την οστεοπόρωση υποστηρίζουν την αξιολόγηση ασθενών που παρουσιάζουν οστεοπόρωση με σκοπό τον αποκλεισμό ασθενειών που μιμούνται την οστεοπόρωση και την αναγνώριση της αιτίας και των παραγόντων που συνεισφέρουν στην πάθηση (Compston et al, 2009, Kanis et al, 2008) πριν την έναρξη θεραπευτικής αγωγής καθώς και σε ασθενείς με ή χωρίς κάταγμα (National Osteoporosis Foundation, 2008, Braun and Pfeilschifter, 2010). Πολλοί από τους παράγοντες που συνεισφέρουν στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και τα μεταβολικά οστικά νοσήματα έχουν αναγνωριστεί (Tannenbaum et al, 2002). Εάν οι προαναφερθέντες παράγοντες δεν αναγνωριστούν, η θεραπεία για την πρόληψη των καταγμάτων μπορεί να είναι ανεπαρκής (Fitzpatrick, 2002). Πολλοί από αυτούς τους παράγοντες είναι αντιμετωπίσιμοι (π.χ. υπερθυρεοειδισμός), χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση (π.χ. ιδιοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός) ή έχουν ανάγκη παρακολούθησης (π.χ. μονοκλωνική γαμμαπάθεια αγνώστου σημαντικότητας).

Σε μελέτες που περιλαμβάνουν ποικίλες υποομάδες ασθενών με οστεοπόρωση και/ή πρόσφατο κάταγμα, οι παράγοντες που συνεισφέρουν στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και τα μεταβολικά οστικά νοσήματα εντοπίστηκαν σε ποσοστό 27-80%, συμπεριλαμβανομένου της ανεπαρκής πρόσληψης ασβεστίου και της ανεπάρκειας βιταμίνης D (Deutschmann et al, 2002, Dumitrescu et al, 2008).

Για το λόγο αυτό εκτιμήθηκε η επικράτηση των παραγόντων που συνεισφέρουν στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και τα μεταβολικά οστικά νοσήματα, η ανεπαρκής πρόσληψη ασβεστίου και η ανεπάρκεια βιταμίνης D σε διαδοχικούς ασθενείς που προσήλθαν στο τμήμα επείγοντων περιστατικών του νοσοκομείου μας λόγω ενός κλινικού σπονδυλικού ή μη σπονδυλικού κατάγματος.

2. ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

2.1. Σχεδιασμός μελέτης και πληθυσμός

Η μελέτη μας διενεργήθηκε μεταξύ ανδρών και γυναικών με ένα πρόσφατα διαγνωσμένο κλινικό σπονδυλικό ή μη σπονδυλικό κάταγμα. Οι ασθενείς ήταν όλοι ηλικίας >50 ετών και προσήλθαν

στο Τμήμα Επείγοντων Περιστατικών της Β' Ορθοπαιδικής Κλινικής του Ν. Παπαγεωργίου από τον Ιανουάριο του 2013 μέχρι το Δεκέμβριο του 2019. Μετά την αρχική αντιμετώπιση του κατάγματος όλοι οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν στο εξωτερικό ιατρείο Οστεοπόρωσης και Μεταβολικών Νοσημάτων της Κλινικής μας για να διενεργηθεί μέτρηση οστικής πυκνότητας και εργαστηριακός έλεγχος. Τα κατάγματα ταξινομήθηκαν σε κατάγματα ισχίου, μείζονα κατάγματα (ΣΣ, λεκάνης, περιφερικού άκρου μηριαίου, κεντρικού άκρου κνήμης, πολλαπλά κατάγματα πλευρών και βραχιονίου), σε μικρά κατάγματα (όλα τα εναπομείναντα οστεοπορωτικά κατάγματα εκτός από τα κατάγματα των δακτύλων του ποδιού και του χεριού) και τέλος σε κατάγματα των δακτύλων του ποδιού και του χεριού (Center et al, 2007).

Οι ασθενείς με μεταστατική οστική νόσο, πολυτραυματίες μετά από άσκηση υψηλής βίας, οστεομυελίτιδα ή περιπροθετικά κατάγματα αποκλείστηκαν από τη μελέτη (n=11). Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν και συμφώνησαν να συμπληρώσουν ένα λεπτομερές ερωτηματολόγιο για την εκτίμηση των κλινικών παραγόντων κινδύνου για κατάγματα, το ιατρικό ιστορικό, τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής, το ιστορικό προηγούμενων καταγμάτων και την πρόσληψη ασβεστίου, προγραμματίστηκαν για διενέργεια μέτρησης οστικής πυκνότητας και εργαστηριακών εξετάσεων. Μετά την ολοκλήρωση όλων των τεστ που προαναφέρθηκαν, προγραμματίστηκε μια επίσκεψη στο εξωτερικό ιατρείο Οστεοπόρωσης και Μεταβολικών νοσημάτων της κλινικής μας. Στη διάρκεια της επίσκεψης προσδιορίστηκε το ύψος και το βάρος των ασθενών, το ερωτηματολόγιο που συμπλήρωσαν εκτιμήθηκε και όπου ήταν αναγκαίο πρόσθετα ερωτήματα τέθηκαν ενώ παράλληλα διενεργήθηκε λεπτομερής κλινική εξέταση. Εάν τα εργαστηριακά αποτελέσματα ήταν παθολογικά, πρόσθετες εξετάσεις διενεργήθηκαν για λεπτομερή εκτίμηση νεοδιαγνωσθεισών διαταραχών, όπου αυτό κρίθηκε αναγκαίο. Ανάλογα με τα αποτελέσματα της οστικής πυκνότητας (Bone mineral density-BMD), τα επίπεδα της 25-υδροξυβιταμίνης D [25(OH)D], οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με επαρκή πρόσληψη ασβεστίου, συμπληρώματα βιταμίνης D και αντιοστεοπορωτική αγωγή σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Dutch και των συνεργατών του (Geusens et al, 2006).

2.2. Συλλογή δεδομένων

Τα ακόλουθα δημογραφικά και ιστορικά δεδομένα συλλέχθηκαν από κάθε άτομο 2-4 μήνες μετά το κάταγμα: ηλικία, εθνικότητα, ηλικία εμμηνοπαυσής, τρέχουσα διατροφική και συμπληρωματική πρόσληψη ασβεστίου, συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D, τακτική άσκηση, ιστορικό καπνίσματος, λήψη αλκοόλ (περισσότερο ή λιγότερο από 3 μονάδες ημερησίως); ιατρικό και φαρμακολογικό ιστορικό συμπεριλαμβανομένων προηγούμενων καταγμάτων, νεφρολιθίαση, χρόνια χρήση ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης, χρήση άλλων αντιοστεοαπορροφητικών φαρμάκων και διουρητικών; και οικογενειακό ιστορικό (συγγενείς 1^{ου} και 2^{ου} βαθμού) οστεοπόρωσης ή καταγμάτων. Το ύψος, το βάρος και ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) καταγράφηκαν. Η διατροφική πρόσληψη ασβεστίου επιβεβαιώθηκε από ένα ερωτηματολόγιο αναφορικά με τη συχνότητα τροφίμων και συμπληρώθηκε από τους 251 στο σύνολο των 300 ασθενών και στη συνέχεια επανεξετάστηκε κατά τη διάρκεια της επίσκεψης στο εξωτερικό ιατρείο οστεοπόρωσης και μεταβολικών νοσημάτων. Το ερωτηματολόγιο κατασκευάστηκε με την κατάρτιση ενός καταλόγου τροφίμων με την υψηλότερη περιεκτικότητα σε ασβέστιο, κυρίως γαλακτομικά προϊόντα συμπεριλαμβανομένης της κατανάλωσης γάλακτος και τυριών και ζητώντας από τα άτομα να αναφέρουν την καθημερινή και εβδομαδιαία κατανάλωση αυτών των προϊόντων διατροφής. Η συνολική πρόσληψη ασβεστίου υπολογίστηκε με την προσθήκη της μέσης πρόσληψης ασβεστίου σε ημερήσια βάση όπως αξιολογήθηκε από τα μακροχρόνια διατροφικά στοιχεία αναφορικά με τη συχνότητα και τη δοσολογία καθημερινών συμπληρωμάτων ασβεστίου (Serra-Majem et al, 2009).

2.3. Εργαστηριακές εξετάσεις και ανωμαλίες

Οι βασικές εργαστηριακές εξετάσεις περιελάμβαναν νάτριο, κάλιο, ασβέστιο, ανόργανο φωσφόρο ορού, κρεατινίνη, ελεύθερη τετρα-ιωδοθυρονίνη - θυροξίνη (fT4), θυρεοτρόπο ορμόνη (TSH), αμινοτρανσφεράσες ορού, αλκαλική φωσφατάση, παραθορμόνη (PTH), 25(OH)D και ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού και ούρων για όλους τους ασθενείς. Παράλληλα υπολογίστηκε ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) για να εκτιμηθούν τα στά-

δια της χρόνιας νεφρικής νόσου σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Διεθνούς Οργανισμού Νεφρολογίας (Levey et al, 2003). Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός διαγνώστηκε με υπερασβεστιαμία και ιδιαίτερα αυξημένα επίπεδα παραθορμόνης (Bizelikian et al, 2002, 2009). Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός ορίστηκε από τα αυξημένα επίπεδα παραθορμόνης στο πλάσμα σε συνδυασμό με επίπεδα 25(OH)D μικρότερα από 50nmol/l ή χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3 ή περισσότερο ή και τα δύο. Ο υπερθυρεοειδισμός ορίστηκε από τιμές TSH μικρότερες από 0,4mU/l με αυξημένα επίπεδα ελεύθερης θυροξίνης (fT4). Ο υπογοναδισμός ορίστηκε σαν ένα σύμπλοκο κλινικό σύνδρομο που περιλαμβάνει τόσο συμπτώματα όσο και ανεπάρκεια τεστοστερόνης η οποία ορίζεται όταν τα επίπεδα της ολικής τεστοστερόνης είναι μικρότερα από 8nmol/l (Wang et al, 2008). Η ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών στον ορό και στα ούρα διενεργήθηκε για την ανίχνευση διαταραχών των πλασματοκυττάρων (Buiting and Wijermans, 2002, Berenson et al, 2010). Η διάγνωση της μονοκλωνικής γαμμαπάθειας αγνώστου αιτιολογίας απαιτεί μια μονοκλωνική πρωτεΐνη ορού, μικρότερη από 10% της πλασμοκύτωσης του μυελού των οστών, μη ύπαρξη αποδεικτικών δεδομένων για διαταραχές του πολλαπλασιασμού των β-κυττάρων και καμία βλάβη τελικού οργάνου λόγω της διαδικασίας πολλαπλασιασμού των πλασματοκυττάρων (π.χ. οστικές βλάβες, υπερασβεστιαμία, νεφρική ανεπάρκεια, αναιμία) (International Myeloma Working Group, 2003).

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά, 430 ασθενείς (107 άνδρες και 323 γυναίκες) με ένα κλινικό σπονδυλικό ή μη σπονδυλικό κάταγμα κλήθηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη. 112 ασθενείς (33 άνδρες και 79 γυναίκες) δεν ανταποκρίθηκαν στην πρόσκληση ή δε συμφώνησαν ή δεν ήταν διαθέσιμοι να συμμετάσχουν. Δέκα άτομα με ένα ή περισσότερα σπονδυλικά κατάγματα (3 άνδρες και 7 γυναίκες) αποκλείστηκαν λόγω του ότι δε διενεργήθηκε μέτρηση οστικής πυκνότητας (DXA). Επιπρόσθετα, οκτώ ασθενείς (2 άνδρες και 6 γυναίκες) αποκλείστηκαν επειδή δεν ήταν διαθέσιμα τα εργαστηριακά αποτελέσματα. Συνεπώς 300 ασθενείς (69 άνδρες και 231 γυναίκες) ήταν διαθέσιμοι για τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον **Πίνακα 1**.

Πίνακας 1		
Χαρακτηριστικά ασθενών που παρουσιάζονται με ένα κλινικό σπονδυλικό ή μη σπονδυλικό κάταγμα		
Μεταβλητές	Άνδρες (n=69)	Γυναίκες (n=231)
Ηλικία (σε έτη)	65±9.4	70.5±10.2
Υψος (σε cm)	176.3±7.7	163.4±6.8
Βάρος (σε Kg)	79.3±14.1	68.4±13.2
BMI (Body mass index)	25.8±3.4	26.1±3.9
T-score ΟΜΣΣ	-1.4±1.6	-1.7±1.2
T-score αυχένα μηριαίου	-1.6±1.2	-1.8±1.3
T-score στο ολικό ισχίο	-1.2±1.1	-1.4±1.2
Διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου (mg/d)	783±305	858±295
25(OH)D (nmol/liter)	50.5±25.3	40.3±23.2

Η κατανομή διαφορετικών τύπων καταγμάτων σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν και πληρούσαν τα κριτήρια για την ένταξη στη μελέτη και σε αυτούς που δεν ανταποκρίθηκαν ήταν τα ακόλουθα: αυτοί που δεν εντάχθηκαν στη μελέτη ήταν σημαντικά πιο ηλικιωμένοι (75.2±11.7 vs. 69.7±10.9, $P<0.0001$), ήταν οι περισσότεροι άνδρες (28.9 vs. 22.4%; $P=0.046$) και υπέστησαν σημαντικά περισσότερα κατάγματα ισχίου (21.9 vs. 7.9%, $P<0.0001$) αλλά σημαντικά λιγότερα άλλα μείζονα κατάγματα (25.9 vs. 32.6%; $P=0.033$).

Από τους ασθενείς που υπέστησαν κάταγμα, 14.9% είχε φυσιολογική οστική πυκνότητα (άνδρες: 16.2% και γυναίκες: 15.0%), 45.6% είχε οστεοπενία (άνδρες: 54.8% και γυναίκες: 41.9%) και 39.5% είχε οστεοπόρωση (άνδρες: 29.0% και

γυναίκες 43.1%). Συγκριτικά με τους ασθενείς που υπέστησαν μικρά και μείζονα κατάγματα, οι περισσότεροι ασθενείς που υπέστησαν κάταγμα ισχίου είχαν χαμηλή οστική πυκνότητα ($P<0.0001$). Οστεοπενία βρέθηκε σε 48.9% των ασθενών με μικρό κάταγμα, σε 38.7% των ασθενών με μείζον κάταγμα και σε 42.4% των ασθενών με κάταγμα ισχίου ενώ οστεοπόρωση ανιχνεύθηκε σε 30.9% των ασθενών με μικρό κάταγμα, 50.1% των ασθενών με μείζον κάταγμα και 58.5% των ασθενών με κάταγμα ισχίου.

Διαπιστώθηκε ένα σύνολο 104 γνωστών παραγόντων που συνεισφέρουν στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και στα μεταβολικά οστικά νοσήματα σε 69 ασθενείς (23%); 28 ασθενείς είχαν δύο ή περισσότερους γνωστούς παράγοντες (Πίνακας 2).

Πίνακας 2			
Επικράτηση γνωστών παραγόντων που συνεισφέρουν στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και στα μεταβολικά οστικά νοσήματα σε ασθενείς με κλινικό κάταγμα			
Γνωστοί παράγοντες	Αριθμός ασθενών (ποσοστό επί του συνόλου)	Αριθμός γυναικών (ποσοστό επί του συνόλου των γυναικών)	Αριθμός ανδρών (ποσοστό επί του συνόλου των ανδρών)
Ιστορικό χρήσης γλυκοκορτικοειδών	26(8,6%)	20(8,7%)	6(8,6%)
Πρώιμη ανεπάρκεια ωοθηκών	12(4%)	12(5,2%)	-
Ιστορικό αλκοολισμού	8(2,7%)	2(0,8%)	6(8,6%)
Ιστορικό υπογοναδισμού	2 (0,6%)	2(0,8%)	0
Τρέχουσα χρήση αντιπηκτικών	3(1%)	2(0,86%)	1(1,4%)
Ιστορικό ΡΑ ή ΣΕΛ	16(5,2%)	12(5,2%)	4(5,7%)
Ιστορικό ΧΑΠ	31(10,4%)	24(10,4%)	7(10,1%)
Ιστορικό ΧΝΑ	2(0,5%)	2(0,8%)	0
Ιστορικό φλεγμονώδους νόσου του εντέρου ή κακής απορρόφησης	3(1%)	2(0,8%)	1(1,4%)
Σύνολο (με έναν ή περισσότερους παράγοντες)	69(23%)	55(23,9%)	14(0,2%)

Σε 80 από τους 300 ασθενείς (26,6%), 97 διαταραχές που δεν είχαν ανιχνευτεί στο παρελθόν με ενδεχόμενη επίδραση στον οστικό μεταβολισμό καταγράφηκαν. 14 από τους ασθενείς είχαν δύο, 2 ασθενείς είχαν τρεις και 1 ασθενής είχε τέσσερις νέους παράγοντες που συνεισφέρουν στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και τα μεταβολικά οστικά νοσήματα. Η συχνότητα των διαφόρων νεοδιαγνωσθέντων παραγόντων φαίνονται στον Πίνακα 3. Συγκεκριμένα βρέθηκε μονοκλωνική πρωτεΐναιμία (σε 7 από 300 ασθενείς), νεφρική ανεπάρκεια σταδίου III ή IV (σε 26 ασθενείς από τους 300), πρωτοπαθής (8 επί συνόλου 300 ασθενών) και

δευτεροπαθής (31 ασθενείς από το σύνολο των 300) υπερπαραθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός (19 ασθενείς επί συνόλου 300) και υπογοναδισμός στους άνδρες (6 ασθενείς σε σύνολο 69). Οι ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης D δεν συμπεριλήφθησαν εκτός αν οι ασθενείς είχαν δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Επιπρόσθετα, βρέθηκαν πέντε ασθενείς με ανεξήγητα αυξημένα επίπεδα παραθορμόνης που δεν συμπεριλήφθηκαν στην ομάδα των πρόσφατα διαγνωσμένων ατόμων με δευτεροπαθή οστεοπόρωση και μεταβολικά οστικά νοσήματα.

Πίνακας 3						
Νέο διαγνωσθέντες παράγοντες που συνεισφέρουν στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και στα μεταβολικά οστικά νοσήματα σε άνδρες και γυναίκες με πρόσφατο κάταγμα						
Διαταραχές	Συχνότητα νεοδιαγνωσθέντων παραγόντων που συνεισφέρουν σε δευτεροπαθή οστεοπόρωση και μεταβολικά οστικά νοσήματα					
	Άνδρες (n=69)		Γυναίκες (n=231)		Σύνολο (n=300)	
	N	%	N	%	N	%
Μονοκλωνική πρωτεΐναιμία	2	2.8	5	2.1	7	2.3
XNA σταδίου III	4	5.7	21	9.0	25	8.3
XNA σταδίου IV	1	1.4	0		1	0.3
Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός	1	1.4	7	3.0	8	2.6
Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός λόγω ανεπάρκειας βιταμίνης D	6	8.6	18	7.7	24	8.0
Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός λόγω XNA	1	1.4	2	0.8	3	1.0
Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός λόγω ανεπάρκειας βιταμίνης D και XNA	0	0.0	4	1.7	4	1.3
Υπερθυρεοειδισμός	4	5.7	15	6.4	19	6.3
Υπογοναδισμός	6	8.6	0	0.0	6	2.0
Συνολικός αριθμός νεοδιαγνωσθέντων παραγόντων	25		72		97	
Ασθενείς με τουλάχιστον ένα παράγοντα που συνεισφέρει σε δευτεροπαθή οστεοπόρωση και μεταβολικά οστικά νοσήματα	18		62		80	

Επειδή 17 άτομα είχαν περισσότερους από έναν παράγοντες που συνεισφέρουν στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και στα μεταβολικά οστικά νοσήματα, ο συνολικός αριθμός των ανδρών και των γυναικών με έναν ή περισσότερους παράγοντες που συνεισφέρουν είναι μικρότερος από το σύνολο των νεοδιαγνωσθέντων παραγόντων.

Επιπρόσθετα, σε 22 ασθενείς βρέθηκαν αυξημέ-

να επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης (≥ 140 IU/liter); Σε 13 ασθενείς επανήλθε στα φυσιολογικά επίπεδα μετά από 3-4 μήνες και γι' αυτό πιθανότατα συσχετίζεται με πρόσφατο κάταγμα. Σε πέντε ασθενείς ανιχνεύτηκαν αποφρακτικές παθήσεις των χοληφόρων. Σε τρεις ασθενείς με ελαφρώς αυξημένα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης (μεταξύ 140-160 IU/liter) δεν υπάρχουν δεδομένα παρακολούθησης

ενώ ένας ασθενής ανέφερε αμβλύ κοιλιακό τραύμα με ασκίτη. Η ΤΚΕ βρέθηκε ανεβασμένη σε 32 ασθενείς; 10 από αυτούς είχαν επιβεβαιωμένη λοίμωξη αναπνευστικού ή ουροποιητικού συστήματος και η ΤΚΕ επανήλθε στα φυσιολογικά επίπεδα, 3 ασθενείς είχαν ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ρευματική πολυμυαλγία, 2 ασθενείς είχαν χρονίως ανεβασμένη ΤΚΕ αγνώστου αιτιολογίας, 1 ασθενής διαγνώστηκε αργότερα με κίρρωση ήπατος και 1 εμφάνισε καρκίνωμα παγκρέατος στη διάρκεια της παρακολούθησης.

Οι νεοδιαγνωσθέντες παράγοντες που συνεισφέρουν στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και στα μεταβολικά οστικά νοσήματα βρέθηκαν σε κάθε ηλικία, και στα δύο φύλα, μετά από κάθε τύπο κατάγματος (με εξαίρεση άνδρες και γυναίκες με κατάγματα των δακτύλων του ποδιού και του χεριού) και σε κάθε επίπεδο οστικής πυκνότητας. Εντοπίστηκαν ένας ή περισσότεροι νέοι παράγοντες που συνεισφέρουν στη δευτεροπαθή οστε-

οπόρωση και τα μεταβολικά οστικά νοσήματα σε 21 ασθενείς που είχαν ήδη ένα γνωστό παράγοντα που συνεισφέρει στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και τα μεταβολικά οστικά νοσήματα τη στιγμή του κατάγματος (30,4%). Το ποσοστό των ασθενών με ένα νεοδιαγνωσθέντα παράγοντα που συνεισφέρει στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και τα μεταβολικά οστικά νοσήματα συσχετίστηκε αντιστρόφως ανάλογα με την οστική πυκνότητα (BMD). Σε ασθενείς με φυσιολογική οστική πυκνότητα, εντοπίστηκε ένας νεοδιαγνωσθείς παράγοντας σε ποσοστό 23.1% των ανδρών και μόνο 9.1% των γυναικών. Σε ασθενείς με οστεοπενία ένας νεοδιαγνωσθείς παράγοντας που συνεισφέρει στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και στα μεταβολικά οστικά νοσήματα ανιχνεύτηκε σε ποσοστό 23% των ανδρών και 28% των γυναικών αντίστοιχα. Ενώ σε ασθενείς με οστεοπόρωση ένας νεοδιαγνωσθείς παράγοντας εντοπίστηκε σε ποσοστό 35.2% των ανδρών και 31.6% των γυναικών (Πίνακας 4).

Πίνακας 4

Συχνότητα νεοδιαγνωσθέντων παραγόντων που συνεισφέρουν στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και τα μεταβολικά οστικά νοσήματα σε άνδρες και γυναίκες με κάταγμα ανάλογα με τα ευρήματα της οστικής πυκνότητας

	Νεοδιαγνωσθέντες παράγοντες που συνεισφέρουν στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και στα μεταβολικά οστικά νοσήματα			
	Άνδρες		Γυναίκες	
	Όχι (%)	Ναι (%)	Όχι (%)	Ναι (%)
Φυσιολογική οστική πυκνότητα	10 (76.9%)	3 (23.1%)	30 (90.9%)	3(9.1%)
Οστεοπενία	30 (77.0%)	9 (23.0%)	72(72.0%)	28(28.0%)
Οστεοπόρωση	11 (64.8%)	6 (35.2%)	67 (68.4%)	31(31.6%)
Σύνολο	51(73.9%)	18(26.1%)	169(73.1%)	62 (26.9%)

Η στατιστική ανάλυση που διενεργήθηκε στη μελέτη μας έδειξε ότι η αύξηση της ηλικίας (αναλογία πιθανοτήτων-OR 1.05, διάστημα εμπιστοσύνης-CI 1.02-1.07), το ανδρικό φύλο (αναλογία πιθανοτήτων-OR 1.79, διάστημα εμπιστοσύνης-CI 1.18-2.75), η οστεοπενία (αναλογία πιθανοτήτων-OR 2.99, διάστημα εμπιστοσύνης-CI 1.36-5.34) και η οστεοπόρωση (αναλογία πιθανοτήτων-OR 2.99, διάστημα εμπιστοσύνης-CI 1.49-6.07) είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου. Δε βρέθηκαν αλληλεπιδράσεις μεταξύ των παραγόντων κινδύνου.

Τα επίπεδα της 25(OH)D στον ορό του αίματος ήταν <50nmol/liter σε 192 ασθενείς (64%), 75% από το σύνολο των 80 ασθενών που εντοπίστη-

καν με νεοδιαγνωσθέντα παράγοντα που συμβάλει στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και τα μεταβολικά οστικά νοσήματα (50% με δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και 50% με φυσιολογικά επίπεδα PTH) και 59,5% από το σύνολο των 220 ασθενών που εντοπίστηκαν χωρίς νεοδιαγνωσθέντα παράγοντα που συμβάλει στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και τα μεταβολικά οστικά νοσήματα (με φυσιολογικά επίπεδα PTH). Εάν ασθενείς με επίπεδα 25(OH) D <50nmol/liter, ανεξάρτητα από την παρουσία δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού θεωρούνταν ως παράγοντας που συνεισφέρει στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και τα μεταβολικά οστικά νοσήματα, ο αριθμός των ασθενών με νεοδιαγνω-

σθέντα παράγοντα θα ανερχόταν σε 211 ασθενείς (70.3%). Τέλος εάν επίπεδα $25(\text{OH})\text{D} < 75 \text{ nmol/liter}$ θεωρούνταν ως παράγοντας που συνεισφέρει στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και τα μεταβολικά οστικά νοσήματα, ο αριθμός των ασθενών με νεοδιαγνωσθέντα παράγοντα θα ανερχόταν σε 270 ασθενείς (90%).

Βασισμένοι στα δεδομένα των 251 ασθενών που συμπλήρωσαν το διατροφικό ερωτηματολόγιο, μόνο 9,6% των ασθενών είχαν ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου $\geq 1200\text{mg}$ ενώ 58,2% των ασθενών είχαν ημερήσια διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου μικρότερη από 1200mg συνδυαστικά με επίπεδα $25(\text{OH})\text{D} < 50\text{nmol/liter}$ ενώ συνδυαστικά με επίπεδα $25(\text{OH})\text{D} < 75\text{nmol/liter}$ το ποσοστό αυτών των ασθενών ανερχόταν στο 80,3%.

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη μελέτη μας διερευνήθηκε η συχνότητα των πρόσφατα αδιάγνωστων παραγόντων που συνεισφέρουν στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και στα μεταβολικά οστικά νοσήματα σε μια σειρά ασθενών με κλινικά κατάγματα. Η μελέτη μας υποδεικνύει ότι οι αδιάγνωστοι παράγοντες που συνεισφέρουν στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και στα μεταβολικά οστικά νοσήματα είναι παρόντες στο 26,1% των γυναικών και στο 27,8% των ανδρών ηλικίας > 50 ετών που παρουσιάζονται με ένα κλινικό κάταγμα. Όταν ασθενείς με ήδη γνωστούς παράγοντες ή νοσήματα που επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό ληφθούν υπόψη (π.χ. 23%), ένα συνολικό ποσοστό 49,6% των ασθενών αναφέρουν έναν ή περισσότερους γνωστούς ή νεοεμφανιζόμενους παράγοντες που συνεισφέρουν στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και τα μεταβολικά οστικά νοσήματα. Επιπρόσθετα, ένα υψηλό ποσοστό των ασθενών είχε ανεπαρκή ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου συνδυαστικά με ανεπάρκεια βιταμίνης D.

Ένα αξιοσημείωτο εύρημα ήταν ότι νεοδιαγνωσθέντες παράγοντες που συνεισφέρουν στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και τα μεταβολικά οστικά νοσήματα, επίπεδα $25(\text{OH})\text{D} < 50\text{nmol/liter}$ και πρόσληψη ασβεστίου $< 1200\text{mg/ημερησίως}$ βρέθηκαν και στα δύο φύλα, σε όλες τις ηλικίες μετά από όλα τα κατάγματα (με εξαίρεση κατάγματα των δακτύλων του ποδιού και του χεριού στους άνδρες) και σε κάθε επίπεδο οστικής πυκνότητας (BMD). Η κλινική επίπτωση είναι ότι όλοι οι ασθενείς τη στιγμή

που εμφανίζονται με ένα σπονδυλικό ή μη σπονδυλικό κάταγμα θα έπρεπε να εκτιμηθούν για την παρουσία νεοεμφανιζόμενων παραγόντων που συνεισφέρουν στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και τα μεταβολικά οστικά νοσήματα καθώς και επαρκούς πρόσληψης ασβεστίου και επιπέδων βιταμίνης D. Συνεπώς από σημασιολογική άποψη, επεκτείναμε τον όρο «δευτεροπαθή οστεοπόρωση» με τον όρο «μεταβολική οστική νόσο» στον όρο «παράγοντες που συνεισφέρουν στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και στα μεταβολικά οστικά νοσήματα»-SECOB, συμπεριλαμβανομένης της ανεπάρκειας βιταμίνης D με τον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Επιπρόσθετα, όλοι οι ασθενείς με επίπεδα $25(\text{OH})\text{D} < 50\text{nmol/liter}$ ανεξάρτητα από τα επίπεδα της παραθορμόνης συμπεριλήφθησαν. 70,3% των ασθενών θα έπρεπε να είχαν διαγνωστεί με ένα ή περισσότερους νεοδιαγνωσθέντες παράγοντες που συνεισφέρουν στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και τα μεταβολικά οστικά νοσήματα. Εάν από την άλλη, όλοι οι ασθενείς με επίπεδα $25(\text{OH})\text{D}$ μικρότερα από 75nmol/liter συμπεριληφθούν το ποσοστό των ασθενών με νεοδιαγνωσθέντες παράγοντες που συνεισφέρουν στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και τα μεταβολικά οστικά νοσήματα ανέρχεται σε ποσοστό 90%.

Προηγούμενες μελέτες έχουν εντοπίσει το εύρος των εργαστηριακών εξετάσεων για την ανίχνευση υποκείμενων διαταραχών σε ασθενείς με οστεοπόρωση (Tannenbaum et al, 2002, Deutschmann et al, 2002, Johnson et al, 1989). Ειδικότερα, ο Johnson και οι συν. του εντόπισαν νέους παράγοντες που συνεισφέρουν στην οστεοπόρωση σε ποσοστό 11% επί του συνόλου 180 ασθενών με οστεοπόρωση και οστικές πυκνότητες χαμηλότερες από τις αναμενόμενες για τη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα αν και χρησιμοποιήθηκε ένας περιορισμένος αριθμός εργαστηριακών εξετάσεων (Johnson et al, 1989). Επιπρόσθετα, ο Deutschmann και οι συν. του ανέφεραν ένα σύνολο γνωστών και νέων παραγόντων κινδύνου για την οστεοπόρωση στο 63% των γυναικών και στο 67% των ανδρών ενώ η μεγαλύτερη ομάδα των ανωμαλιών αφορούσε δυσανορρόφηση λακτόζης, υπερασβεστιουρία και νεφρική σωληναριακή οξέωση τύπου I (Deutschmann et al, 2002). Συμπληρωματικά ο Tannenbaum και οι συν. του αναγνώρισαν ένα σύνολο 32% πρόσφατα μη αναγνωρισμένους παράγοντες που ενοχοποιούνται για την

πρόκληση οστεοπόρωσης σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Tannenbaum et al, 2002). Αν και η συχνότητα των παραγόντων που συνεισφέρουν στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και τα μεταβολικά οστικά νοσήματα είναι συγκρίσιμη με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, οι ανωμαλίες που αναγνωρίστηκαν διέφεραν μεταξύ των δύο μελετών. Τέλος παρόμοια αποτελέσματα με τη δική μας εργασία αναφέρθηκαν και στη μελέτη των Bours και των συνεργατών του (Bours et al, 2011).

Ένας σημαντικός περιορισμός της μελέτης μας είναι ότι δεν αξιολογήθηκε συστηματικά η ανάλυση ούρων 24ωρου και η δυσαπορρόφηση ειδικά σε κοιλιοκάκη. Επειδή χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός και/ή χαμηλή έκκριση ασβεστίου ούρων μπορεί είναι ορατή σε ασθενείς με κοιλιοκάκη και μπορεί να έχει σημαντική επίδραση στα αποτελέσματα. Στη βιβλιογραφία, η συχνότητα της κοιλιοκάκης σε ασθενείς με οστεοπόρωση ανέρχεται στο 1-3% (Legroux-Gerot et al, 2009, Gonzalez et al, 2002). Επιπρόσθετα, ο Tannenbaum και οι συν. του ανέφεραν ότι 6,4% των γυναικών με οστεοπόρωση είχαν χαμηλό ασβέστιο ούρων 24ωρου (γεγονός που υποδεικνύει δυσαπορρόφηση ασβεστίου) και 9,8% είχε υπερασβεστιουρία (Tannenbaum et al, 2002). Είναι πιθανό ότι τα ανεξήγητα ανεβασμένα επίπεδα PTH σε πέντε ασθενείς της μελέτης μας θα μπορούσαν να είχαν διερευνηθεί εάν είχε πραγματοποιηθεί ανάλυση ούρων 24ωρου. Με δεδομένους αυτούς τους περιορισμούς συμπεραίνουμε ότι το ποσοστό των ασθενών με νέους παράγοντες που συνεισφέρουν στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και τα μεταβολικά οστικά νοσήματα μπορεί να είναι υψηλότερο από το ποσοστό 26,6% που βρέθηκε στη μελέτη μας.

Η εκτίμηση ρουτίνας της ΤΚΕ και της αλκαλικής φωσφατάσης δεν συνεισέφεραν στην ανίχνευση νέων παραγόντων που συνεισφέρουν στην οστεοπόρωση και στα μεταβολικά οστικά νοσήματα και αυτές οι παράμετροι κατά κύριο λόγο συσχετίστηκαν με τη λοίμωξη μετά το κάταγμα και την επώλωση του κατάγματος αντίστοιχα. Παρόλα αυτά κάποια άλλα νοσήματα ανιχνεύτηκαν στη διάρκεια της παρακολούθησης βασισμένοι στα μη φυσιολογικά ευρήματα αυτών των δεικτών.

Πιο πρόσφατα αρκετές μελέτες αναφέρθηκαν στη συχνότητα των παραγόντων που συνεισφέ-

ρουν στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και στα μεταβολικά οστικά νοσήματα σε ασθενείς με κάταγμα και οστεοπόρωση (Dumitrescu et al, 2008), σε ηλικιωμένους ασθενείς με οστεοπορωτικά κατάγματα που κάνουν εισαγωγή στο νοσοκομείο (Becker et al, 2006) και σε ασθενείς με κατάγματα ισχίου (Edwards et al, 2008). Εάν εξαιρέσει κανείς την ανεπάρκεια της βιταμίνης D, ο Dumitrescu και οι συν. του ανέφεραν νεοδιαγνωσθέντες παράγοντες που συνεισφέρουν στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και στα μεταβολικά οστικά νοσήματα σε ποσοστό 10% των καταγματικών ασθενών με οστεοπόρωση (Dumitrescu et al, 2008). Τέλος σε μια μελέτη του Edwards και των συν. του σε ασθενείς με κάταγμα ισχίου, ο αριθμός των νεοδιαγνωσθέντων παραγόντων που συνεισφέρουν στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και στα μεταβολικά οστικά νοσήματα είναι υψηλός και φαίνεται να είναι συγκρίσιμος με τα αποτελέσματα των ασθενών με κάταγμα ισχίου στη δική μας μελέτη, αν και ο ακριβής αριθμός των ασθενών με έναν ή περισσότερους παράγοντες που συνεισφέρουν στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και στα μεταβολικά οστικά νοσήματα, εξαιρώντας τους ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης D, δεν μπορεί να εξαχθεί από αυτή τη μελέτη. (Edwards et al, 2008).

Ο υπερθυρεοειδισμός και ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός αναγνωρίστηκε σε ποσοστό 6,3 και 2,6% των ασθενών αντίστοιχα. Και οι δύο ανωμαλίες συσχετίστηκαν με απώλεια οστικής πυκνότητας και αυξημένο καταγματικό κίνδυνο και μετά από κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή, ο καταγματικός κίνδυνος μειώθηκε (Vestergaard and Mosekilde, 2003, Udelman et al, 2009). Σε μια πρόσφατη μελέτη ανασκόπησης υποστηρίχτηκε ότι οι ασθενείς με υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό θα έπρεπε επιπρόσθετα να ελεγχθούν με μια μέτρηση οστικής πυκνότητας και σε περίπτωση μειωμένης οστικής πυκνότητας θα έπρεπε να αντιμετωπιστούν με αντιθυρεοειδικά φάρμακα. Πιστεύουμε λοιπόν ότι είναι σημαντικό να διαγνώσουμε τόσο τον εμφανή όσο και τον υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό σε ασθενείς με πρόσφατο κλινικό κάταγμα (Biondi and Cooper, 2008). Οστεοπενία, οστεοπόρωση και ποσοστά επιπολασμού καταγμάτων είναι υψηλότερα σε υπογοναδικούς άνδρες όλων των ηλικιών και η οστική πυκνότητα αυξάνεται με θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη (Wang et al, 2008). Πάντως τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της τεστοστερόνης απαιτούν περαιτέρω

διερεύνηση. Η συχνότητα του υπογοναδισμού που βρέθηκε σε άνδρες ηλικίας >50 ετών με κατάγμα στη μελέτη μας (8,6%) δίνει έμφαση σε αυτές τις οδηγίες.

Το εύρημα της μονοκλωνικής πρωτεΐναιμίας είναι σχετικά συχνό σε ασθενείς με οστεοπόρωση ή κατάγμα (Berenson et al, 2010, Edwards et al, 2008) και ο κίνδυνος του κατάγματος εμφανίζεται αυξημένος ακόμα και πριν την επιδείνωση σε μυέλωμα (Melton et al, 2004). Ο έλεγχος για ανωμαλίες πλασματοκυττάρων με ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού και ούρων συστήνεται σε ασθενείς με οστική απώλεια ακατάλληλη για την ηλικία τους, η οποία ορίζεται ως κατάγματα ευθραυστότητας, οστεοπενία ή οστεοπόρωση σε ασθενείς ηλικίας <65 ετών (Buiting and Wijermans, 2002, Berenson et al, 2010). Αν και η θεραπεία της μονοκλωνικής πρωτεΐναιμίας δεν είναι αναγκαία, η παρακολούθηση για πρώιμη ανίχνευση επιδείνωσης σε μυέλωμα είναι δικαιολογημένη (Berenson et al, 2010). Όμως η εκτίμηση ανωμαλιών των πλασματοκυττάρων σε ασθενείς με κλινικά κατάγματα μπορεί να έχει σημασία για τον εντοπισμό των ατόμων που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για μελλοντικά κατάγματα και επιπρόσθετα, αναγνώριση εκείνων που έχουν ανάγκη πρόσθετη θεραπευτική αγωγή για επιδείνωση μυελώματος.

Η νεοδιαγνωσθείσα χρόνια νεφρική νόσος ανιχνεύθηκε σε ποσοστό 8,6% των ασθενών στη μελέτη μας στη μελέτη μας και 28% από αυτούς είχαν ταυτόχρονα δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (σε ποσοστό 16% συνδυασμένα με ανεπάρκεια βιταμίνης D). Ένας ασθενής του οποίου ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης ήταν μικρότερος από 30ml/min/1,73m² (XNA σταδίου IV) δεν πληρούσαν τα κριτήρια για να λάβουν θεραπεία με διφωσφονικά.

Σε πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς με κατάγματα και οστεοπόρωση μετά την ηλικία των 50 ετών, 6% των ασθενών πρωτοδιαγνώστηκαν με XNA [eGFR- ρυθμός σπειραματικής διήθησης <45ml/min/1,73m²] (Dumitrescu et al, 2008). Σε ασθενείς με κατάγματα ισχίου, το ποσοστό των ασθενών με XNA σταδίου III και IV ήταν 12 και 4% αντίστοιχα (Edwards et al, 2008) και σε ασθενείς με κατάγματα χαμηλής βίας, το ποσοστό των ασθενών με XNA σταδίου III και IV αναφέρθηκε να είναι 25,1 και 1,8% αντίστοιχα (Stavroulopoulos et al, 2008).

Η έναρξη εκδήλωσης και η σοβαρότητα της οστικής νόσου και των ανωμαλιών του οστικού μεταβολισμού συσχετίζονται με τα επίπεδα του ρυθμού σπειραματικής διήθησης; Σε ρυθμό σπειραματικής διήθησης <60ml/min/1,73m², υπάρχει υψηλότερη συχνότητα επικράτησης ανωμαλιών του οστικού μεταβολισμού (Levey et al, 2003). Επιπρόσθετα, ο καταγματικός κίνδυνος είναι αυξημένος σε ασθενείς με μετρίου έως σοβαρού βαθμού ΧΝΑ, ειδικά αν ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης είναι <45ml/min/1,73m² (Nickolas et al, 2008). Υπάρχει μια σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα κατάγματα ισχίου και στο μέτριο ως σοβαρό βαθμό της χρόνιας νεφρικής νόσου (Nickolas et al, 2006, Nitsch et al, 2009). Οι παθοφυσιολογικές μεταβολές που ευθύνονται για τη νεφρική οστεοδυστροφία, όπως η αυξημένη παραθορμόνη, τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D και οι ανωμαλίες του οστικού μεταβολισμού είναι έκδηλα σε χρόνια νεφρική νόσο σταδίου III. Βασισμένοι σε αυτά τα ευρήματα, προτάθηκε στον εργαστηριακό έλεγχο ρουτίνας η εκτίμηση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης σε ασθενείς με πρόσφατο κλινικό σπονδυλικό ή μη σπονδυλικό κάταγμα.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Βασισμένοι στα αποτελέσματα της μελέτης μας, προτείνουμε τη διενέργεια ενός λεπτομερούς διαιτητικού ερωτηματολογίου για να εκτιμηθεί η πρόσληψη ασβεστίου σε συνδυασμό με ένα σύνολο εργαστηριακών εξετάσεων όπως το ασβέστιο ορού, η αλβουμίνη ορού, η TSH, η κρεατινίνη ορού (συνδυαστικά με την εκτίμηση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης), τα επίπεδα της 25(OH) D και η ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών στον ορό του αίματος και στα ούρα σε όλους τους ασθενείς που εμφανίζονται με κάταγμα μετά την ηλικία των 50 ετών. Επιπρόσθετα στους άνδρες προτείνεται η εκτίμηση των επιπέδων της τεστοστερόνης του ορού, σε ασθενείς με μη φυσιολογικές τιμές TSH ορού συστήνεται η εκτίμηση της fT4 του ορού και σε ασθενείς με μη φυσιολογικές τιμές ασβεστίου ορού προτείνεται η εκτίμηση της παραθορμόνης (PTH). Ο εργαστηριακός έλεγχος δεν είναι βοηθητικός σε άνδρες με κατάγματα δακτύλων του ποδιού και του χεριού με εξαίρεση τα επίπεδα της 25(OH)D. Δε διενεργήθηκε συστηματικά ανάλυση ούρων 24ωρου και τεστ δυσαπορρόφησης, ειδικά σε ασθενείς με κοιλιοκάκη, αλλά βασισμένοι στα

αποτελέσματα μελετών που αφορούν ασθενείς με οστεοπόρωση, αυτά τα τεστ θα έπρεπε να διενεργούνται σε ασθενείς με πρόσφατο κάταγμα. Αυτές οι αναλύσεις επιτρέπουν την αναγνώριση προηγουμένως άγνωστων διαταραχών που σχετίζονται με τη δευτεροπαθή οστεοπόρωση και τα μεταβολικά οστικά νοσήματα που θα έπρεπε να

διορθωθούν πριν την έναρξη αντιοστεοπορωτικής αγωγής ή χρειάζονται περαιτέρω παρακολούθηση και επιπρόσθετα απαιτούν επαρκή εξαιμιευμένα συμπληρώματα ασβεστίου και συμπληρώματα βιταμίνης D συμπληρωματικά με την αντιοστεοπορωτική αγωγή σε ασθενείς με πρόσφατο κάταγμα.

Βιβλιογραφία

1. Becker C, Crow S, Toman J, Lipton C, McMahon DJ, Macaulay W, Siris E (2006). Characteristics of elderly patients admitted to an urban tertiary care hospital with osteoporotic fractures: correlations with risk factors, fracture type, gender and ethnicity. *Osteoporos Int* 17:410-416
2. Berenson JR, Anderson KC, Audell RA, Boccia RV, Coleman M, Dimopoulos MA et al. (2010). Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a consensus statement. *Br J Haematol* 150: 28-38.
3. Biondi B, Cooper DS (2008). The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 29:76-131
4. Bizelikian JP, Potts JT, Fuleihan-Gel H, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, Rastad J, Silverberg SJ, Udelsman R, Wells SA. (2002). Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 5353-5361.
5. Bizelikian JP, Khan AA, Potts JT (2009). Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 335-339.
6. Bours S, van Geel T, Geusens P, Janssen M, Janzing H, Hoffland G et al (2011). Contributors to secondary osteoporosis and metabolic bone diseases in patients presenting with a clinical fracture. *J Clin Endocrinol Metab* 96(5): 1360-1367.
7. Braun J, Pfeilschifter J. (2010). Osteoporosis diagnosis and therapy according to the 2010 guidelines. *Z Rheumatol* 69: 327-339.
8. Buiting AM, Wijermans PW. (2002). The CBO professional guideline "monoclonal gammopathy" (paraproteinemia) revision. *Ned Tijdschr Geneesk* 146: 1406-1411.
9. Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. (2007). Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA* 297: 387-394.
10. Compston J, Cooper A, Cooper C, Francis R, Kanis JA, Marsh D, et al (2009). Guidelines for the diagnosis of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. *Maturitas* 62: 105-108.
11. Deutschmann HA, Weger M, Weger W, Kottanko P, Deutschmann MJ, Skrabal F. (2002). Search for occult secondary osteoporosis: impact of identified possible risk factors on bone mineral density. *J Intern Med* 252: 389-397.
12. Dumitrescu B, van Helden S, ten Broeke R, Nieuwenhuijzen-Kruseman A, Wyers C, Udrea G, van der Linden S, Geusens P. (2008). Evaluation of patients with a recent clinical fracture and osteoporosis, a multidisciplinary approach. *BMC Musculoskeletal Disord* 9: 109.
13. Edwards BJ, Langman CB, Bunta AD, Vicuna M, Favus M (2008). Secondary contributors to bone loss in osteoporosis related hip fractures. *Osteoporos Int* 19:991-999
14. Fitzpatrick LA. (2002). Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clinic Proc* 77: 453-468.
15. Geusens PP, Lems WF, Verhaar HJ, Leusink G, Goemaere S, Zmierzack H, Compton J. (2006). Review and evaluation of the Dutch guidelines for osteoporosis. *J Eval Clin Pract*

- 12: 539-548.
16. Gonzalez D, Sugai E, Gomez JC, Oliveri MB, Gomez-Acotto C, Vega E, Bagur A, Mazure R, Maurino E, Bai JC, Mautalen C. (2002) Is it necessary to screen for celiac disease in postmenopausal osteoporotic women? *Calcif Tissue Int* 71:141-144
17. International Myeloma Working Group, 2003. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 121: 749-757.
18. Johnson BE, Lucasey B, Robinson RG, Lukert BP (1989). Contributing diagnoses in osteoporosis. The value of a complete medical evaluation. *Arch Intern Med* 149:1069-1072.
19. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A. (2008). Case finding for the management of osteoporosis with FRAX-assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 19:1395-1408.
20. Legroux-Gerot I, Leloire O, Blanckaert F, Tonnel F, Grardel B, Ducrocq JL, Cortet B. (2009) Screening for celiac disease in patients with osteoporosis. *Joint Bone Spine* 76:162-165
21. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J and Eknoyan G. (2003). National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med* 139: 137-147.
22. Melton 3rd LJ, Rajkumar SV, Khosla S, Achenbach SJ, Oberg AL, Kyle RA (2004). Fracture risk in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Bone Miner Res* 19:25-30.
23. National Osteoporosis Foundation 2008. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC. *National Osteoporosis Foundation*;1-36.
24. Nickolas TL, Leonard MB, Shane E (2008). Chronic kidney disease and bone fracture: a growing concern. *Kidney Int* 74:721-731
25. Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E (2006). Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol* 17:3223-3232.
26. Nitsch D, Mylne A, Roderick PJ, Smeeth L, Hubbard R, Fletcher A (2009). Chronic kidney disease and hip fracture-related mortality in older people in the UK. *Nephrol Dial Transplant* 24:1539-1544.
27. Serra-Majem L, Pfrimer K, Doreste-Alonso J, Ribas-Barba L, Sanchez-Villegas A, Ortiz-Andrellucchi A, Henriquez-Sanchez et al (2009). Dietary assessment methods for intakes of iron, calcium, selenium, zinc and iodine. *Br J Nutr* 102 (Suppl 1): S38-S55.
28. Stavroulopoulos A, Sahota O, Qamar I, Porter CJ, Cassidy MJ, Roe SD (2008). Presence of chronic kidney disease stages 3 and 4 in patients with low trauma fracture. *Nephrol Dial Transplant* 23:2710-2711
29. Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, Wallenstein S, Lapinski R, Meier D, Luckey M. (2002). Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 87; 4431-4437.
30. Udelsman R, Pasiaka JL, Sturgeon C, Young JE, Clark OH (2009). Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 94:366-372
31. Vestergaard P, Mosekilde L (2003). Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk—a meta-analysis. *Thyroid* 13:585-593
32. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FC. (2008). Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol* 159: 507-514.