

Η εργασία αυτή τιμήθηκε με το πρώτο βραβείο καλύτερης προφορικής ανακοίνωσης κατά το 27ο Συνέδριο της Ο.Τ.Ε.ΜΑ.Θ.

Μελέτη της επίδρασης της Ολικής Αρθροπλαστικής Γόνατος στα επίπεδα ορού της Ακέραιας Παραθυρεοειδούς Ορμόνης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες πάσχουσες από τελικού σταδίου οστεοαρθρίτιδα γόνατος

Κ. Α. Παπαβασιλείου
Μ. Αιμ. Ποτούπνης
Ε. Κενανίδης
Φ. Η. Σάιεχ
Ι. Μ. Κύρκος
Γ. Α. Καπετάνος

Περίληψη

Η παραθυρεοειδής ορμόνη (Parathyroid Hormone, PTH) αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους ρυθμιστικούς παράγοντες του οστικού μεταβολισμού. Τα αυξημένα επίπεδα ορού της PTH ενεργοποιούν τους οστεοκλάστες, ενώ η διακεκομμένη χορήγησή της επάγει κυρίως τη δραστηριότητα των οστεοβλαστών και φαίνεται ότι μπορεί να συμβάλλει σημαντικά και στη διαδικασία της ταχείας οστικής ενσωμάτωσης των ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων. Σκοπός της προοπτικής αυτής μελέτης παρατήρησης ήταν η αξιολόγηση της επίδρασης της ολικής αρθροπλαστικής γόνατος στα επίπεδα ορού της ακέραιας PTH (intact parathyroid hormone, I-PTH), καθώς τα μονίμως αυξημένα επίπεδα της τελευταίας μπορεί να παίζουν σημαντικό (πιθανώς αρνητικό) ρόλο στη διαδικασία οστικής ενσωμάτωσης των ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων. Στη μελέτη εντάχθηκαν 119 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ασθενείς οι οποίες έπασχαν από οστεοαρθρίτιδα γόνατος τελικού σταδίου και οι οποίες επρόκειτο να υποβληθούν σε ολική αρθροπλαστική γόνατος. Μετρήθηκαν τα επίπεδα ορού της I-PTH, του ασβεστίου και του φωσφόρου και υπολογίστηκε η κάθαρση της κρεατινίνης μία ημέρα πριν την επέμβαση και κατά την 7^η μετεγχειρητική ημέρα. Διαπιστώθηκε μια γενική τάση μείωσης των μετεγχειρητικών τιμών της I-PTH ορού (σε σχέση με τις αντίστοιχες προεγχειρητικές)

Γ' Ορθοπαιδική Κλινική,
Αριστοτελείου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης
Γ.Ν. Παπαγεωργίου

Λέξεις ευρετηρίου: ακέραια παραθυρεοειδής ορμόνη, ΟΑ γόνατος, ολική αρθροπλαστική γόνατος.

παρόλο που η στατιστική ανάλυση δεν ανέδειξε την ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ των προ- και των μετεγχειρητικών τιμών της ($p=0,162$). Σε 16 ασθενείς διαπιστώθηκε μετεγχειρητική αύξηση των τιμών της I-PTH ορού σε επίπεδα ανώτερα του φυσιολογικού. Ανεξάρτητα από τα πραγματικά αίτια τα οποία προκάλεσαν αυτή την αύξηση, η παθολογική άνοδος των μετεγχειρητικών τιμών της PTH και η διατήρησή τους (για άγνωστο χρονικό διάστημα) σε επίπεδα ανώτερα του φυσιολογικού μπορεί να επηρεάσει σημαντικά (πιθανώς αρνητικά) τη διαδικασία οστικής ενσωμάτωσης των ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων. Για το λόγο αυτό, η προ- και μετεγχειρητική εκτίμηση των επιπέδων ορού της PTH στους ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε ολική αρθροπλαστική γόνατος μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη.

Εισαγωγή

Η παραθυρεοειδής ορμόνη (Parathyroid Hormone, PTH) αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους ρυθμιστικούς παράγοντες του οστικού μεταβολισμού και της ομοιόστασης του ασβεστίου (Paravasiliou et al. 2003). Τα μονίμως αυξημένα επίπεδα ορού της PTH ενεργοποιούν τους οστεοκλάστες, ενώ η διακεκομμένη εξωγενής χορήγησή της επάγει κυρίως την οστεοβλαστική δραστηριότητα (Skripitz & Aspenberg 2001). Η διαδικασία οστικής ενσωμάτωσης ενός ορθοπαιδικού εμφυτεύματος εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από την ανάπτυξη νέου οστού στην επιφάνεια του εμφυτεύματος και πιθανότατα είναι το τελικό αποτέλεσμα μιας αντίδρασης τύπου 'πώρωσης κατάγματος' που ενεργοποιείται από την εμφύτευση του υλικού (Skripitz & Aspenberg 2001). Υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι η διακεκομμένη εξωγενής χορήγηση PTH μπορεί να βοηθήσει στην πρώιμη και ταχεία οστική ενσωμάτωση των ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων, ανεξάρτητα από τη χρήση ή μη- οστικού τσιμέντου για τη στερέωσή τους (Skripitz & Aspenberg 2001, Skripitz & Aspenberg 2001)). Οι πραγματικές όμως επιδράσεις (εφόσον βέβαια αυτές υφίστανται) των μονίμως αυξημένων επιπέδων ορού της PTH στη

διαδικασία οστικής ενσωμάτωσης των ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων, παραμένουν προς το παρόν άγνωστες.

Καθώς τα αυξημένα επίπεδα ορού της PTH μπορεί να παίξουν έναν σημαντικό (δυσνητικά αρνητικό) ρόλο στη διαδικασία οστικής ενσωμάτωσης των ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να διαπιστωθεί το κατά πόσον η ολική αρθροπλαστική γόνατος (ΟΑΓ) επηρεάζει κατά οποιοδήποτε τρόπο τα επίπεδα ορού της PTH. Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν η εκτίμηση της επίδρασης (εφόσον αυτή υφίσταται) της ΟΑΓ στη διαδικασία ενδογενούς έκκρισης PTH.

Υλικό και Μέθοδος

Στη συγκεκριμένη προοπτική μελέτη παρατήρησης εντάχθηκαν μετεμμηνοπαυσικές γυναίκες της λευκής φυλής, οι οποίες έπασχαν από ιδιοπαθή οστεοαρθρίτιδα τελικού σταδίου και οι οποίες επρόκειτο να υποβληθούν σε ΟΑΓ στην Κλινική μας. Ασθενείς οι οποίες επρόκειτο να υποβληθούν σε επανεγχείρηση/αναθεώρηση ΟΑΓ αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Ασθενείς οι οποίες έπασχαν από οποιαδήποτε ενδοκρινολογική ή ενδοκρινική διαταραχή, ρευματοειδή ή δευτεροπαθή οστεοαρθρίτιδα γόνατος, οποιαδήποτε άλλη πάθηση μπορούσε να επιδράσει στον οστικό τους μεταβολισμό όπως και ασθενείς οι οποίες ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή που μπορούσε να επηρεάσει την ομοιόσταση των οστών τους, αποκλείστηκαν επίσης από τη μελέτη. Ειδικότερα για την οστεοπόρωση, αποφασίσθηκε η μη συμμετοχή ασθενών στη μελέτη με διαπιστωμένο 't-score' $\leq -2,5$ (σε οποιοδήποτε σημείο του σώματός τους) κατά τη μέτρηση της οστικής τους πυκνότητας (Bone Mineral Density) με τη μέθοδο DXA (Dual energy X-ray absorptiometry). Καμία ασθενής δεν είχε υποστεί οποιοδήποτε κατάγμα ή είχε υποβληθεί σε οποιαδήποτε ορθοπαιδική επέμβαση κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 36 μηνών πριν από την ένταξή της στη μελέτη.

Όλες οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ετερόπλευρη ΟΑΓ υπό ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία. Σε όλες τις χειρουργικές επεμβάσεις χρησιμοποιήθη-

κε ισχαιμική περιέδεση με την πίεση ρυθμισμένη στα 300 mg Hg. Τρεις διαφορετικοί χειρουργοί πραγματοποίησαν το σύνολο των επεμβάσεων και χρησιμοποιήθηκαν δύο διαφορετικοί τύποι ενδοπροθέσεων (κατασκευασμένες και οι δύο από χρώμιο-κοβάλτιο, μέταλλο επί πολυαιθυλενίου) οι οποίες τοποθετήθηκαν με τη χρήση ορθοπαιδικού τσιμέντου στην κνήμη και χωρίς τσιμέντο στο μηριαίο (‘υβρίδιο’). Οι παροχετεύσεις κενού αφαιρέθηκαν σε όλες τις ασθενείς κατά τη 2^η μετεγχειρητική ημέρα, οπότε ξεκινούσε ουσιαστικά και το πρόγραμμα μετεγχειρητικής κινητοποίησής τους. Μία ημέρα πριν την ΟΑΓ και κατά την 7^η μετεγχειρητική ημέρα και έπειτα από νηστεία 12 ωρών κάθε φορά, λαμβάνονταν δείγματα φλεβικού αίματος προκειμένου να αξιολογηθούν τα επίπεδα ορού της Ακέραιας Παραθυρεοειδούς

Ορμόνης (Intact-Parathyroid Hormone, I-PTH), του ασβεστίου, του φωσφόρου και της κρεατινίνης. Σε όλες τις ασθενείς υπολογίσθηκε και η κάθαρση της κρεατινίνης. Ασθενείς στις οποίες διαπιστώθηκαν προεγχειρητικά παθολογικές τιμές σε οποιαδήποτε από τις υπό εξέταση παραμέτρους (I-PTH, ασβέστιο, φώσφορος, κρεατινίνη και κάθαρση κρεατινίνης) αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Ο έλεγχος της κανονικότητας των κατανομών έγινε με το “Kolmogorov–Smirnov test”. Όλα τα στατιστικά τεστ ήταν διπλής ουράς. Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το $\alpha=0,05$. Η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS (version 12, Chicago IL, U.S.A.). Τυποποιημένες στατιστικές μέθοδοι χρησιμοποιήθηκαν για τις

Πίνακας 1

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών, μαζί με τη στατιστική ανάλυση των επιπέδων ορού της κρεατινίνης, των προ- και μετεγχειρητικών τιμών της Ακέραιας Παραθυρεοειδούς Ορμόνης (I-Parathyroid Hormone, I-PTH) και των τιμών κάθαρσης κρεατινίνης. (ΣΑ = Σταθερά Απόκλιση, ΟΑΓ = Ολική Αρθροπλαστική Γόνατος).

Παράμετρος	Μέση Τιμή	ΣΑ
Ηλικία (έτη)	69,8	6,01
Βάρος (Kgr)	75,8	5,7
Επίπεδο κρεατινίνης ορού (mg/dl) (Φυσιολογική διακύμανση: 0,6-1,2)	0,81	0,12
Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min) = (140-ηλικία σε έτη) X Βάρος σε Kgr X 0,85 ----- 72 X τιμή κρεατινίνης σε mg/dl (Φυσιολογική διακύμανση : 75-115)	78,7	15,46
I-PTH πριν την ΟΑΓ (pg/ml) (Φυσιολογική διακύμανση : 12-65)	45,26	12,09
I-PTH μετά την ΟΑΓ (pg/ml) (Φυσιολογική διακύμανση : 12-65)	45,35	22,54

περιγραφικές αναλύσεις. Η επίδραση της ΟΑΓ στις τιμές της I-PTH των ασθενών εκτιμήθηκε με τη χρήση του Wilcoxon Signed Rank test. Ο συντελεστής συσχέτισης Spearman (Spearman Correlation Coefficient) χρησιμοποιήθηκε με σκοπό την εκτίμηση της επίδρασης του βάρους, της ηλικίας, της τιμής της κρεατινίνης καθώς και της κάθαρσης της κρεατινίνης, στη παρατηρούμενη μεταβολή των τιμών της I-PTH πριν και μετά την ΟΑΓ.

Αποτελέσματα

Από το Νοέμβριο 2004 έως και το Μάρτιο 2007 (περίοδος 29 μηνών), εκατόν δεκαεννέα ασθενείς, οι οποίες πληρούσαν όλα τα κριτήρια ένταξης και κανένα αποκλεισμού, εντάχθηκαν στη μελέτη. Η μέση ηλικία τους ήταν τα 69,8 έτη (διακύμανση: 49-81) (Πίνακας 1). Η τελευταία αναφερθείσα έμμηνος ρύση των ασθενών είχε λάβει χώρα, κατά μέσο όρο, πριν από 20,6 έτη από την ένταξή τους στη μελέτη (διακύμανση: 3-32 έτη).

Στην Εικόνα 1 εμφανίζονται με τη μορφή ιστογράμματος τα επίπεδα ορού της I-PTH των ασθενών πριν και μετά από την ΟΑΓ. Στην πλειοψηφία των ασθενών, οι μετεγχειρητικές τιμές της I-PTH παρουσίασαν μια γενική τάση προς ελαφρά μείωση, συγκρινόμενες με τις αντίστοιχες προεγχειρητικές. Παθολογικά αυξημένες τιμές I-PTH (μεγαλύτερες των ανώτερων φυσιολογικών ορίων) διαπιστώθηκαν σε συνολικά 16 ασθενείς (13.4%). Στην Εικόνα 2 εμφανίζεται ο αριθμός των ασθενών στις οποίες διαπιστώθηκε οποιαδήποτε μεταβολή (αύξηση ή ελάττωση) στις μετεγχειρητικές τιμές ορού της I-PTH σε σχέση με τις αντίστοιχες προεγχειρητικές, καθώς και η έκταση αυτής της μεταβολής. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων δεν ανέδειξε την ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς ($p=0,162$) μεταξύ των προεγχειρητικών (μέση τιμή = 45,26, σταθερά απόκλιση = 12,09) και των μετεγχειρητικών (μέση τιμή = 45,35, σταθερά απόκλιση = 22,54) τιμών της I-PTH ορού. Δε διαπιστώθηκε επίσης καμία στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ 1. του βάρους ($r=-0,045$, $p=0,624$), 2. της ηλικίας ($r=-0,061$, $p=0,508$), 3. της τιμής

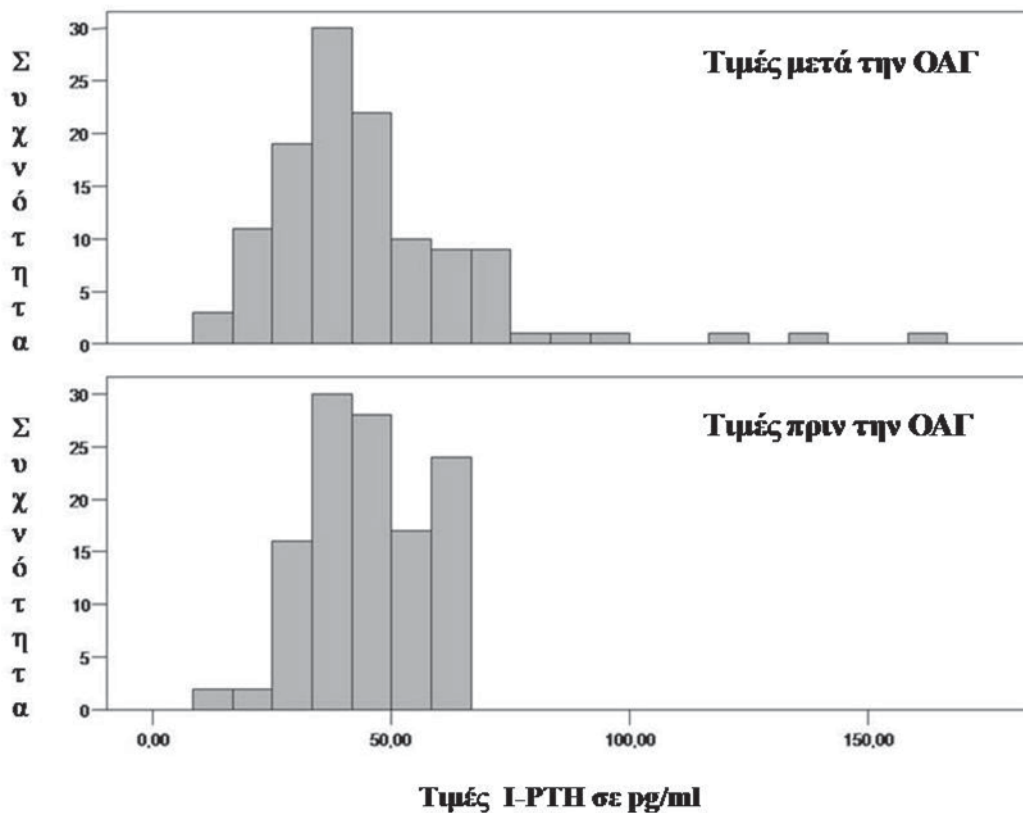
της κρεατινίνης ορού ($r=0,084$, $p=0,366$), 4. της κάθαρσης της κρεατινίνης ($r=-0,037$, $p=0,692$) και της παρατηρούμενης μεταβολής ανάμεσα στις προ- και μετεγχειρητικές τιμές της I-PTH.

Οι μετεγχειρητικές τιμές του ασβεστίου και φωσφόρου ήταν σε όλες τις περιπτώσεις φυσιολογικές και για αυτό το λόγο δεν αναλύθηκαν περισσότερο.

Συζήτηση

Η Παραθυρεοειδής Ορμόνη είναι ένας από τους σημαντικότερους ρυθμιστές τόσο του οστικού μεταβολισμού όσο και της ομοιόστασης του ασβεστίου. Τα επίπεδα ορού της PTH (και επομένως και η έκκρισή της) τροποποιούνται ταχύτατα αντιδρώντας κυρίως σε κάθε αυξομείωση των επιπέδων του ασβεστίου (αλλά και σε άλλα ερεθίσματα), καθώς η κύρια αποστολή της ορμόνης είναι η διατήρηση των επιπέδων του εξωκυττάριου ασβεστίου εντός των φυσιολογικών ορίων (Brown 2001, Papavasiliou et al. 2003).

Αρκετοί ερευνητές έχουν προσπαθήσει να μελετήσουν τις πιθανές τροποποιήσεις στις τιμές ορού της PTH όπως αυτές εμφανίζονται έπειτα από την εκδήλωση ενός κατάγματος. Οι Hardy et al. (1993) αξιολόγησαν με συνεχείς μετρήσεις κατά τη διάρκεια 6 μηνών, τα επίπεδα ορού της PTH σε δύο από συνολικά 32 ασθενείς οι οποίοι είχαν υποστεί μεμονωμένα κατάγματα κνήμης και διαπίστωσαν ότι οι τιμές παρουσίαζαν μια τάση προς προοδευτική μείωση. Οι Sato et al. (2001) έλεγξαν αρκετούς βιοχημικούς δείκτες οστικού μεταβολισμού (μεταξύ των οποίων και την PTH) σε 20 ηλικιωμένους ασθενείς οι οποίοι είχαν υποστεί κάταγμα της περιοχής του ισχίου και συνέκριναν τις τιμές με αυτές που μετρήθηκαν σε 20 υγιείς ασθενείς παρόμοιας ηλικίας (ομάδα ελέγχου). Μία εβδομάδα μετά το κάταγμα, οι μέσες τιμές της PTH ορού εμφανίζονταν μειωμένες. Σε αντίθεση με τα προηγούμενα, οι Dubin et al. (1999) σε μια παρόμοια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ηλικιωμένες γυναίκες οι οποίες είχαν υποστεί κάταγμα ισχίου, ανέφεραν ότι τα επίπεδα ορού της PTH δεν ήταν στατιστικά σημαντικά διαφο-



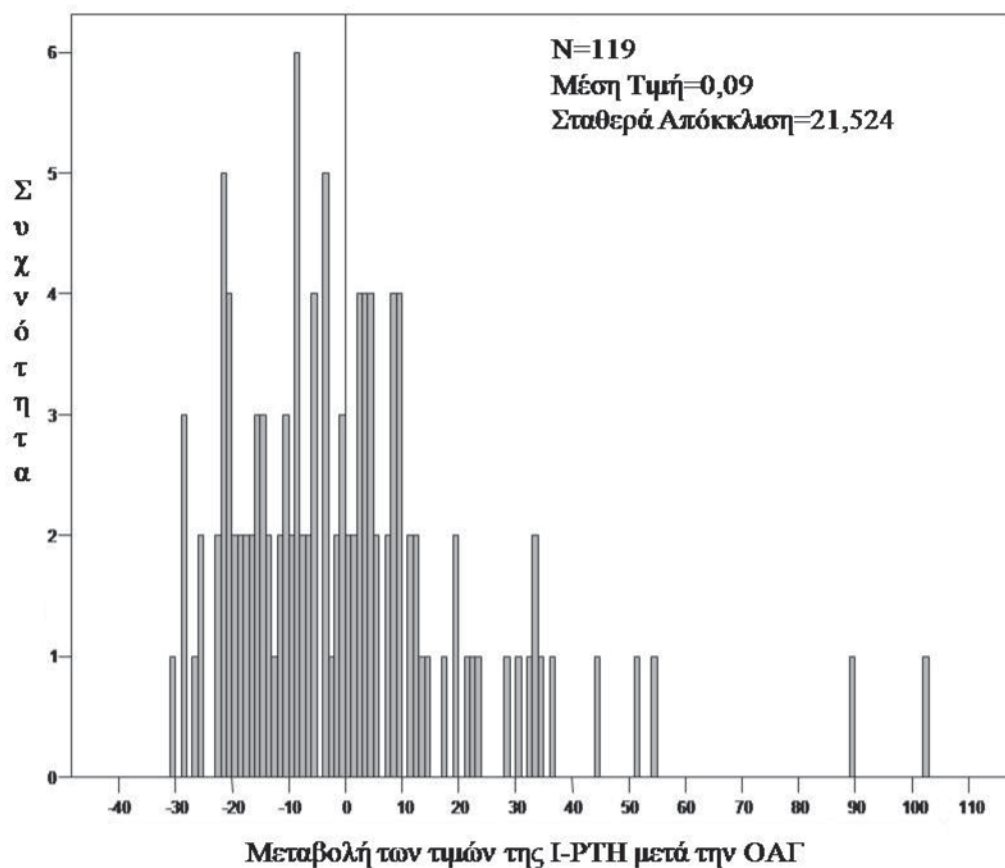
Εικόνα 1: Ιστόγραμμα το οποίο απεικονίζει την κατανομή των τιμών ορού της Ακέραιας Παραθυρεοειδούς Ορμόνης (I-Parathyroid Hormone, I-PTH) πριν και μετά την Ολική Αρθροπλαστική Γόνατος (ΟΑΓ). Φυσιολογικές Τιμές I-PTH: 12-65 pg/ml.

ρετικά από την ομάδα ελέγχου στις 3 ημέρες μετά το κάταγμα, αλλά αυξήθηκαν σημαντικά κατά τη διάρκεια του επόμενου έτους.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης, διαπιστώθηκε στην πλειοψηφία των ασθενών, μια τάση ήπιας μείωσης των μετεγχειρητικών τιμών της PTH. Αυτή όμως η μείωση εξισορροπήθηκε στατιστικά πλήρως, αφενός από την ήπια τάση αύξησης (εντός φυσιολογικών ορίων) που εκδηλώθηκε σε πολλές ασθενείς και αφετέρου (και κυρίως) από τη σημαντική αύξηση των μετεγχειρητικών τιμών πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια η οποία διαπιστώθηκε σε 16 ασθενείς. Αυτός είναι πιθανότατα και ο λόγος για τον οποίο τελικά δε διαπιστώθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των προ- και μετεγχειρητικών τιμών της I-PTH ορού. Η περαιτέρω στατιστική ανάλυση δεν ανέδειξε επίσης οποιαδήποτε συσχέτιση μεταξύ 1. του βάρους, 2. της ηλικίας, 3. των επιπέδων ορού της κρεατινίνης, 4.

της κάθαρσης κρεατινίνης και της διαφοροποίησης μεταξύ των προ- και των μετεγχειρητικών τιμών της I-PTH.

Ποιοι είναι όμως πραγματικά οι λόγοι, οι οποίοι μπορεί να οδηγήσουν στην εκδήλωση μεταβολών στις τιμές της PTH ορού μετά από μια ορθοπαιδική χειρουργική επέμβαση; Η μετεγχειρητική ελάττωση των τιμών ορού της PTH αμέσως μετά την τοποθέτηση του ορθοπαιδικού εμφυτεύματος πιθανόν να οφείλεται στη νέκρωση των παρακείμενων προς την ενδοπρόθεση οστικών κυττάρων, η οποία συμβαίνει πιθανότατα με τη διαδικασία της απόπτωσης (Hilding et al. 2000). Η διαδικασία της απόπτωσης με τη σειρά της αποτελεί ένα ισχυρότατο ερέθισμα για την ενεργοποίηση μηχανισμών οστικής απορρόφησης. Η τελευταία οδηγεί σε αυξημένες συγκεντρώσεις ασβεστίου ορού που τελικά προκαλούν μείωση της ενδογενούς παραγωγής PTH. Η ελάττωση των μετεγχειρητικά μετρούμενων τιμών PTH μπορεί επίσης



Εικόνα 2: Ιστόγραμμα το οποίο απεικονίζει την κατανομή και το εύρος της διαφοροποίησης (αύξηση ή ελάττωση) των τιμών ορού της Ακέραιας Παραθυρεοειδούς Ορμόνης (I-Parathyroid Hormone, I-PTH) μετά την Ολική Αρθροπλαστική Γόνατος (ΟΑΓ). Φυσιολογικές Τιμές I-PTH: 12-65 pg/ml.

να οφείλεται στην προσωρινή ακινητοποίηση των ασθενών που υποβάλλονται σε ΟΑΓ. Οι Sato et al. διαπίστωσαν ότι περίοδος κλινοστατισμού μόλις μιας εβδομάδας, εξαιτίας κατάγματος στην περιοχή του ισχίου (2001) ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (2000) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη οστική απορρόφηση/καταστροφή, ελαττωμένη παραγωγή νέου οστού και αυξημένα επίπεδα ασβεστίου ορού τα οποία και τελικά αναστέλλουν την έκκριση PTH.

Η μετεγχειρητικά παρατηρούμενη αύξηση των τιμών της PTH ορού σε ομάδα ασθενών είναι όμως πιο δύσκολο να εξηγηθεί. Ως ένα σημείο, αυτή μπορεί να αποδοθεί στην αυξημένη έκκριση κατεχολαμινών η οποία παρατηρείται κατά τη διάρκεια των χειρουργικών επεμβάσεων. Άλλωστε η διεγερτική δράση των κατεχολαμινών στην ενδογενή παραγωγή PTH είναι σαφώς διαπιστωμέ-

νη και τεκμηριωμένη (Solgaard et al. 1983, Brown 1991, Mahajna et al. 2005). Βέβαια, δεν είναι απόλυτα σίγουρο ότι αυτή η σχετικά προσωρινή αύξηση των επιπέδων των κατεχολαμινών είναι και η μοναδική αιτία που οδήγησε στην αύξηση και των επιπέδων ορού της I-PTH σε αρκετές από τις ασθενείς μας και μάλιστα σε επίπεδα ανώτερα του φυσιολογικού σε 16 από αυτές, ιδίως αν λάβουμε υπόψη και το γεγονός ότι οι δεύτερες μετρήσεις έλαβαν χώρα κατά την 7^η μετεγχειρητική ημέρα και όχι άμεσα μετεγχειρητικά. Οι Ng et al. (1994) μελέτησαν την 'ανταπόκριση' του μηχανισμού ενδογενούς έκκρισης PTH σε ασθενείς οι οποίοι είχαν υποστεί κάταγμα στην περιοχή του ισχίου και ανέφεραν παθολογικά αυξημένα επίπεδα στο 21% των ασθενών στις δύο εβδομάδες μετά την επέμβαση στην οποία υποβλήθηκαν για την αντιμετώπιση του κατάγματός τους. Οι συγγραφείς

απέδωσαν την αύξηση αυτή σε μια αντίδραση τύπου 'αδρενεργικού stress'. Οι Hulth & Johnell (1979) παρατήρησαν σημαντικές αυξήσεις από την πρώτη κιόλας μετεγχειρητική ημέρα, στις τιμές ορού της PTH ασθενών οι οποίοι υποβάλλονταν σε ορθοπαιδικής φύσεως επεμβάσεις. Οι παρατηρούμενες αυτές αυξήσεις διαρκούσαν για διάστημα μεγαλύτερο της μιας εβδομάδας. Αδιευκρίνιστο όμως παραμένει το κατά πόσο αυτές οι αυξήσεις μπορούν να αποδοθούν στον τύπο της επέμβασης ή στην επέμβαση αυτή καθαυτή.

Αυτό όμως που είναι ακόμα πιο σημαντικό από αυτές καθαυτές τις αυξομειώσεις των μετεγχειρητικών τιμών της PTH είναι οι πιθανές επιπτώσεις τους. Η διακεκομμένα εξωγενώς χορηγούμενη PTH ενισχύει τη διαδικασία σχηματισμού νέου οστού καθώς αφενός αυξάνει τον αριθμό των οστεοβλαστών και αφετέρου επιταχύνει τη δράση τους. Αυτό επιτυγχάνεται τόσο με την αναστολή της απόπτωσής τους όσο και με τον περιορισμό της διαδικασίας επιμετάλλωσής τους (Petway et al. 2005). Κατά αντίθετο τρόπο, η συνεχής χορήγησή της, ελαττώνει την οστική μάζα, κυρίως μέσω μηχανισμών ενεργοποίησης των οστεοκλαστών (Skripitz & Aspenberg 2001). Παρόλο που παραγωγή νέου οστού συμβαίνει και με τους δύο τρόπους χορήγησης της PTH, με τη συνεχή χορήγησή της, η οστική απορρόφηση υπερισχύει σαφώς της οστικής παραγωγής (Skripitz & Aspenberg 2005). Η διαδικασία οστικής ενσωμάτωσης ενός ορθοπαιδικού εμφυτεύματος εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από την ανάπτυξη νέου οστού στην επιφάνεια του εμφυτεύματος και μοιάζει να είναι το τελικό αποτέλεσμα μιας αντίδρασης τύπου 'πώρωσης κατάγματος' η οποία ενεργοποιείται κατά την εμφύτευση του υλικού (Skripitz & Aspenberg 2001). Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι η PTH, όταν χορηγείται διακεκομμένα, μπορεί να βοηθήσει στην ταχεία οστική ενσωμάτωση των ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων (τόσο αυτών που τοποθετούνται με ορθοπαιδικό τσιμέντο όσο και αυτών που τοποθετούνται χωρίς τσιμέντο) καθώς αυξάνει την πυκνότητα του παραγόμενου οστού ευθέως ανάλογα προς το χρόνο δράσης της και τη δόση χορήγησής της (Aleksyniene & Hvid 2004). Οι Skripitz και Aspenberg (2001) απέδει-

ξαν σε πειραματικές μελέτες ότι η διακεκομμένη χορήγηση PTH όχι μόνο αυξάνει την πυκνότητα του οστού που περιβάλλει ένα ορθοπαιδικό εμφύτευμα κατασκευασμένο από ανοξείδωτο χάλυβα, αλλά επίσης αυξάνει και βελτιώνει και την επαφή μεταξύ του εμφυτεύματος και του οστού. Οι ίδιοι συγγραφείς διαπίστωσαν σε άλλη μελέτη (2001) ότι η διακεκομμένη χορήγηση PTH αύξησε τη δύναμη μηχανικής πρόσφυσης ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων τιτανίου τα οποία είχαν στερεωθεί με τη χρήση ορθοπαιδικού τσιμέντου (polymethylmethacrylate). Οι Shirota et al. (2003) διαπίστωσαν ότι και στην περίπτωση εμφυτευμάτων τιτανίου τα οποία τοποθετήθηκαν χωρίς τη χρήση ορθοπαιδικού τσιμέντου, η διακεκομμένη χορήγηση 1-34 PTH αποδείχθηκε ιδιαίτερα χρήσιμη καθώς επιτάχυνε τόσο τη διαδικασία παραγωγής νέου οστού μετεγχειρητικά όσο και τους μηχανισμούς οστικής ενσωμάτωσης του εμφυτεύματος εν γένει. Επιπλέον, οι Gabel et al. (2006) απέδειξαν ότι η διακεκομμένα χορηγούμενη ανθρώπινη 1-34 PTH επιταχύνει και ενισχύει τη διαδικασία οστικής ενσωμάτωσης ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων τα οποία τοποθετούνται τόσο σε φυσιολογικό όσο και σε οστεοπορωτικό οστόν.

Είναι ιδιαίτερα αξιοσημείωτο και πιθανότατα εξαιρετικής σημασίας (αν και όχι απόλυτα αντιληπτής προς το παρόν) το γεγονός ότι σε 16 ασθενείς επί συνόλου 119 (13.4%) που συμμετείχαν στη μελέτη, διαπιστώθηκαν παθολογικά αυξημένες μετεγχειρητικές τιμές PTH ορού 7 ημέρες μετά την πραγματοποίηση ΟΑΓ για την αντιμετώπιση πρωτοπαθούς οστεοαρθρίτιδος γόνατος. Αυτή τη στιγμή δεν υπάρχουν δημοσιευμένες μελέτες οι οποίες να αξιολογούν την ακριβή επίδραση των μονίμως αυξημένων επιπέδων της PTH στη διαδικασία οστικής ενσωμάτωσης των ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων. Είναι όμως πολύ πιθανό η επίδραση αυτή να είναι σαφώς αρνητική και να οδηγεί σε ιδιαίτερα προβληματικά αποτελέσματα, ιδίως αν λάβουμε υπόψη το γεγονός ότι η συνεχώς χορηγούμενη PTH έχει σαφώς αρνητική επίδραση στη σύνθεση των ινών του κολλαγόνου τύπου I και στην παραγωγή νέου οστού γενικότερα (Pettway et al. 2005). Αν συνυπολογισθεί και το γεγονός ότι σύμφωνα με ορισμένες μελέτες (Hilding et al.

2000, Pettway et al. 2005) η πιθανότητα εκδήλωσης χαλάρωσης των ενδοπροθέσεων καθορίζεται κατά τους πρώτους μετεγχειρητικούς μήνες όπως και το ότι η οστική απώλεια είναι ιδιαίτερα σημαντική κυρίως κατά τους πρώτους 6 μετεγχειρητικούς μήνες, αγγίζοντας το ιδιαίτερα υψηλό ποσοστό του 54-57% (Tsiridis et al. 2007), δεν είναι καθόλου σίγουρο πόσο φυσιολογικά και χωρίς προβλήματα θα προχωρήσει η διαδικασία οστικής ενσωμάτωσης ενός ορθοπαιδικού εμφυτεύματος σε ασθενείς στους οποίους τα επίπεδα PTH παρμένουν συνεχώς αυξημένα.

Κατόπιν εκτεταμένης αναζήτησης στη βιβλιογραφία, πιστεύουμε ότι αυτή είναι η πρώτη μελέτη που προσπαθεί να αξιολογήσει την επίδραση της ολικής αρθροπλαστικής γόνατος στα επίπεδα ορού της I-PTH. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα της συγκεκριμένης μελέτης, σε σύγκριση με άλλες παρόμοιες στις οποίες αξιολογούνταν οι μεταβολές στις τιμές της PTH μετά από ένα κάταγμα, είναι το γεγονός ότι οι τιμές της I-PTH ελέγχονταν και προεγχειρητικά και έτσι μπορέσαμε να αποκλείσουμε από τη μελέτη ασθενείς με παθολογικά αυξημένες προεγχειρητικές τιμές. Παρόλα αυτά όμως, η συγκεκριμένη μελέτη παρουσιάζει και κάποια προβλήματα. Ένα από τα σημαντικότερα είναι το γεγονός ότι δεν εκτιμήθηκαν τα επίπεδα ορού της I-PTH σε μεγάλο βάθος χρόνου μετά την ΟΑΓ. Αυτό ίσως να είχε οδηγήσει σε διαφορετικά αποτελέσματα και συμπεράσματα. Οι Ng et al. (1994) τονίζουν ιδιαίτερα την ανάγκη για συνεχείς λήψεις δειγμάτων ορού, καθώς οι αρχικά αυξημένες τιμές της PTH σε ασθενείς που είχαν υποστεί κάταγμα της περιοχής του ισχίου, ελαττώθηκαν σημαντικά, πρακτικά σε όλους τους ασθενείς, έπειτα από 2 εβδομάδες και παρέμειναν στα ίδια χαμηλά επίπεδα και κατά την επόμενη μέτρηση στους 3 μήνες. Η συγκεκριμένη όμως μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ηλικιωμένους ασθενείς και η πρώτη μέτρηση έλαβε χώρα μετά το κάταγμα. Ένα άλλο πρόβλημα ήταν και το γεγονός ότι οι ΟΑΓ πραγματοποιήθηκαν από 3 διαφορετικούς χειρουργούς, όπως και το ότι χρησιμοποιήθηκαν 2 διαφορετικές ενδοπροθέσεις. Σε όλες όμως τις ασθενείς χρησιμοποιήθηκε ο ίδιος τύπος ενδοπρόθεσης (χρώμιο-κοβάλτιο, μέταλλο

επί πολυαιθυλενίου), ακολουθήθηκε η ίδια πάντα εγχειρητική τεχνική και εφαρμόστηκε το ίδιο μετεγχειρητικό πρωτόκολλο κινητοποίησης και λειτουργικής επανένταξης των ασθενών.

Τα αποτελέσματά μας αποδεικνύουν ότι σε γενικές γραμμές η Ολική Αρθροπλαστική Γόνατος φαίνεται να τροποποιεί ήπια τα επίπεδα ορού της ακέραιας παραθυρεοειδούς ορμόνης σε μια ομάδα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που έπασχαν από πρωτοπαθή οστεοαρθρίτιδα γόνατος. Στις περισσότερες περιπτώσεις διαπιστώθηκε μια τάση ελαφράς μείωσης στις μετεγχειρητικές τιμές της I-PTH. Σε ένα σημαντικό όμως ποσοστό (13,4%), οι μετεγχειρητικές τιμές ανήλθαν σε επίπεδα ανώτερα του φυσιολογικού. Καθώς η συνεχής έκθεση σε αυξημένα επίπεδα PTH μπορεί δυνητικά να προκαλέσει προβλήματα κατά τη διαδικασία οστικής ενσωμάτωσης των ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων, απαιτούνται περισσότερες μελέτες προς αυτήν την κατεύθυνση και συνιστάται η προ- και μετεγχειρητική μέτρηση και αξιολόγηση των επιπέδων ορού της PTH σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική γόνατος.

Abstract

The influence of T.K.A. on the intact Parathyroid Hormone levels on post-emmenopausal women

Papavasiliou K., Potoupnis M.A., Kenanidis E., Saiech F., Kirkos J., Kapetanios G.

C' Orthopaedic Department Aristotele University Thessaloniki - Papageorgiou Hospital

Parathyroid hormone (PTH) is a major regulator of bone metabolism. Whereas continuously elevated levels of parathyroid hormone activate osteoclasts, intermittent PTH administration principally induces osteoblastic activity. There is increasing evidence that intermittent treatment with PTH may enhance the early fixation of orthopaedic implants. Aim of this prospective study was the evaluation of

the impact of Total Knee Replacement (TKR) on the serum level of Intact-Parathyroid Hormone (I-PTH), as continuously elevated levels of the latter may potentially play a negative role in the implant's incorporation process. One hundred and nineteen postmenopausal women suffering from end-stage idiopathic knee osteoarthritis, scheduled to undergo TKR, were enrolled in this study. The serum levels of I-PTH, calcium, phosphorus and creatinine were evaluated and the clearance of creatinine was calculated one day pre-operatively and on the seventh post-operative day. The results showed an overall trend towards decrease postoperatively; however 16 patients (13.4%) had abnormally raised postoperative I-PTH values. No statistically significant difference was found between the pre- and the postoperative serum I-PTH values ($p=0.162$). Regardless of what actually caused the pre-mentioned increase, this may well interfere with the orthopaedic implants' incorporation procedure, hence the pre- and postoperative evaluation of RTH in patients undergoing TKR is strongly recommended.

key words: Intact Parathyroid Hormone, OA Knee, T.K.A.

Βιβλιογραφία

1. **Aleksyniene R, Hvid I.** Parathyroid hormone-possible future drug for orthopedic surgery. *Medicina (Kaunas)* 40:842, 2004.
2. **Brown EM.** Extracellular Ca^{2+} sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca^{2+} and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiol Rev* 71:371, 1991.
3. **Dubin NH, Monahan LK, Yu-Yahiro JA, Michael RH, Zimmerman SI, Hawkes W, Hebel JR, Fox KM, Magaziner J.** Serum concentrations of steroids, parathyroid hormone, and calcitonin in postmenopausal women during the year following hip fracture: effect of location of fracture and age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 54:M467, 1999.
4. **Gabet Y, Muller R, Levy J, Dimarchi R, Chorév M, Bab I, Kohavi D.** Parathyroid hormone 1-34 enhances titanium implant anchorage in low-density trabecular bone: a correlative micro-computed tomographic and biomechanical analysis. *Bone* 39:276, 2006.
5. **Hardy JR, Conlan D, Hay S, Gregg PJ.** Serum ionised calcium and its relationship to parathyroid hormone after tibial fracture. *J Bone Joint Surg Br* 75:645, 1993.
6. **Hilding M, Ryd L, Toksvig-Larsen S, Aspenberg P.** Clodronate prevents prosthetic migration: a randomized radiostereometric study of 50 total knee patients. *Acta Orthop Scand* 71:553, 2000.
7. **Hulth A, Johnell O.** Parathyroid hormone secretion after operative bone trauma. *Acta Orthop Scand* 50:241, 1979.
8. **Mahajna A, Barak M, Mekel M, Ish-Shalom S, Krausz MM.** Parathyroid hormone response to tracheal intubation in hyperparathyroid patients and normal subjects. *Endocr J* 52:715, 2005.
9. **Ng K, St John A, Bruce DG.** Secondary hyperparathyroidism, vitamin D deficiency and hip fracture: importance of sampling times after fracture. *Bone Miner* 25:103, 1994.
10. **Papavasiliou KA, Kapetanios GA, Kirkos JM, Beslikas TA, Dimitriadou AS, Papavasiliou VA.** The pathogenetic influence of I-parathyroid hormone on slipped capital femoral epiphysis. Towards a new etiologic approach? *J Musculoskelet Neuronal Interact* 3:251, 2003.
11. **Pettway GJ, Schneider A, Koh AJ, Widjaja E, Morris MD, Meganck JA, Goldstein SA, McCauley LK.** Anabolic actions of PTH (1-34): use of a novel tissue engineering model to investigate temporal effects on bone. *Bone* 36:959, 2005.
12. **Sato Y, Kaji M, Higuchi F, Yanagida I, Oishi K, Oizumi K.** Changes in bone and calcium metabolism following hip fracture in elderly patients. *Osteoporos Int* 12:445, 2001.
13. **Sato Y, Kuno H, Kaji M, Etoh K, Oizumi K.** Influence of immobilization upon calcium metabolism in the week following hemiplegic stroke. *J Neurol Sc* 175:135, 2000.

14. **Shirot T, Tashiro M, Ohno K, Yamaguchi A.** Effect of intermittent parathyroid hormone (1-34) treatment on the bone response after placement of titanium implants into the tibia of ovariectomized rats. *J Oral Maxillofac Surg* 61:471, 2003.
15. **Skripitz R, Aspenberg P.** Early effect of parathyroid hormone (1-34) on implant fixation. *Clin Orthop Relat Res* 392:427, 2001.
16. **Skripitz R, Aspenberg P.** Implant fixation enhanced by intermittent treatment with parathyroid hormone. *J Bone Joint Surg Br* 83:437, 2001.
17. **Skripitz R, Aspenberg P.** Parathyroid hormone (1-34) increases attachment of PMMA cement to bone. *J Orthop Sci* 6:540, 2001.
18. **Skripitz R, Aspenberg P.** Parathyroid hormone--a drug for orthopedic surgery? *Acta Orthop Scand* 75:654, 2004.
19. **Solgaard S, Mollerup C, Hjulter I.** Secretion of parathyroid hormone after surgical trauma. *Acta Orthop Scand* 54:459, 1983.
20. **Tsiridis E, Gamie Z, Conaghan PG, Giannoudis PV.** Biological options to enhance periprosthetic bone mass. *Injury* 38:704, 2007.

