



ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Γαρόφλος Ευστάθιος

Εργαστηριακό Διδακτικό Προσωπικό (Ε.ΔΙ.Π.)

Μονάδα Μεταβολικών Παθήσεων των Οστών

Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική

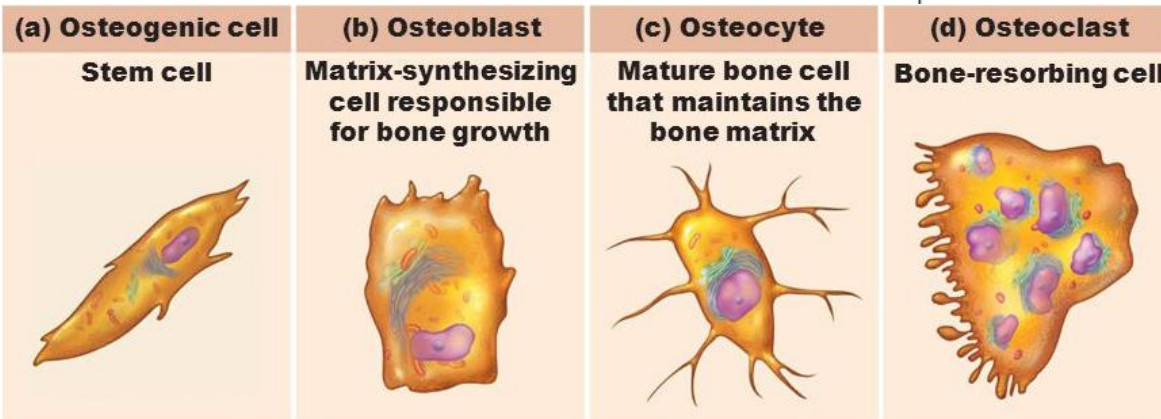
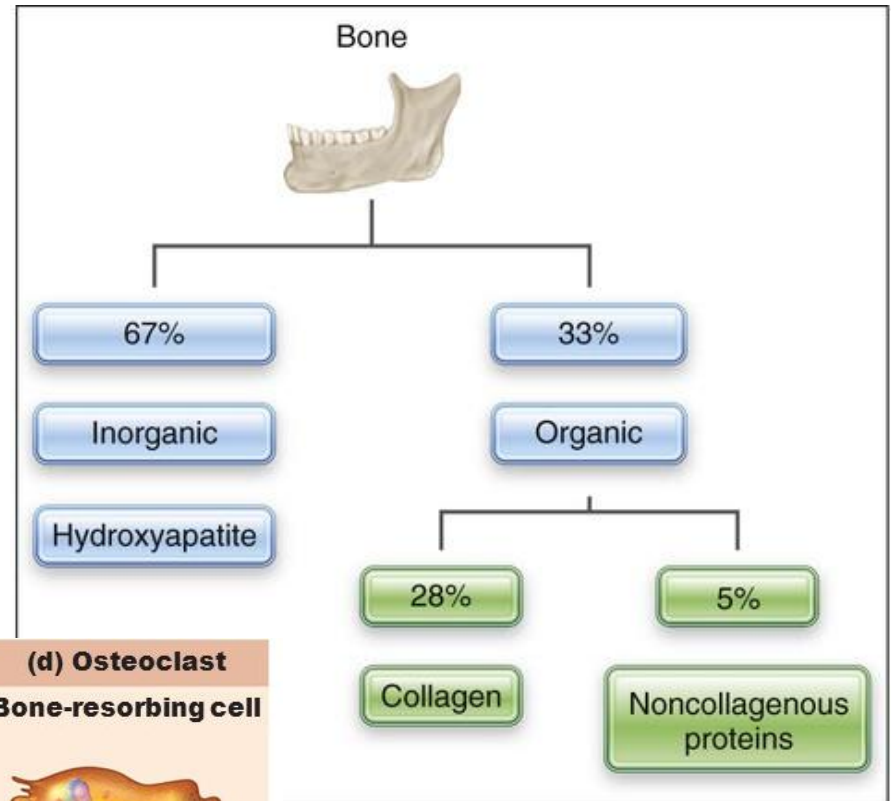
ΠΓΝΑ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Οστίτης Ιστός

- Εξειδικευμένος συνδετικός ιστός με σημαντικές λειτουργίες:
 - Κινητικές λειτουργίες
 - Προστασία οργάνων και μυελού
 - Υποστήριξη μυϊκών μαζών
 - Παρακαταθήκη ιόντων

Σύσταση Οστίτη Ιστού

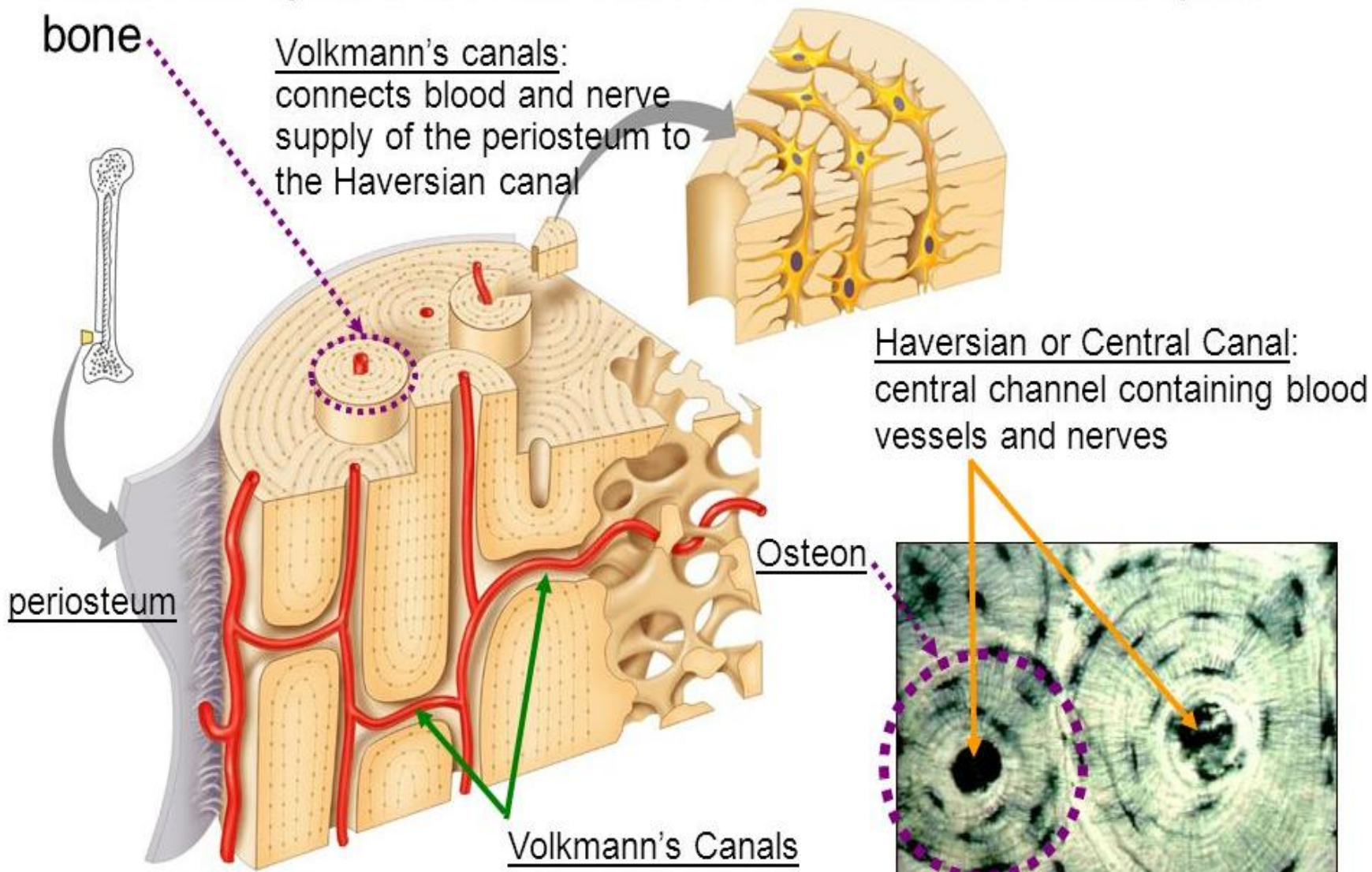
- Μεσοκυττάρια ή θεμέλια ουσία
- Οστικά κύτταρα
 - Οστεοβλάστες
 - Οστεοκλάστες
 - Οστεοκύτταρα
- Περίοστεο- Ενδόστεο



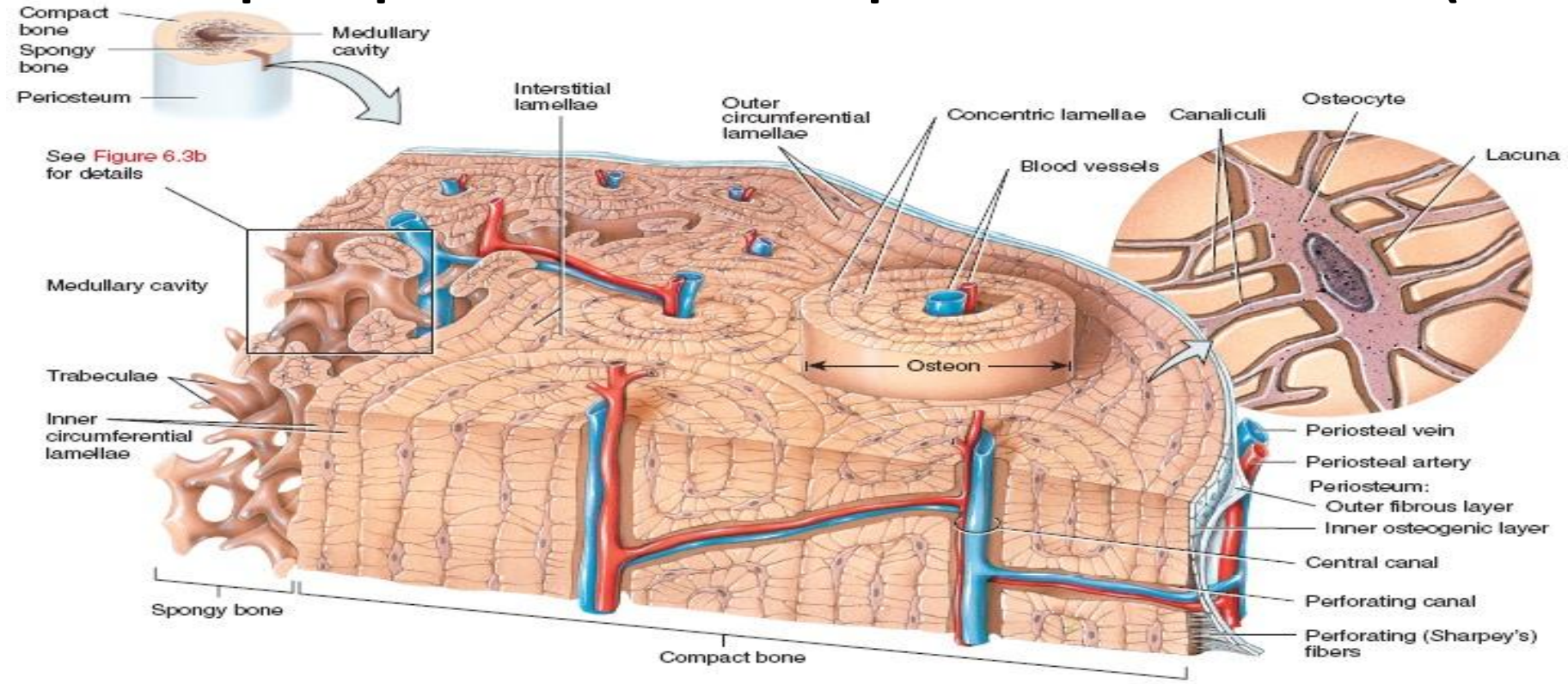
- Η εξειδικευμένη θεμέλια ουσία παρέχει την ιδεώδη **σκληρότητα** και **ελαστικότητα**, έτσι ώστε τα οστά να ανταπεξέρχονται στις συνεχείς μικροκαταπονήσεις.
- Κατά την περίοδο της σκελετικής ανάπτυξης αλλά και στην ενήλικη ζωή, τα οστά **μεταβάλλουν τη γεωμετρία τους**, προσαρμοσμένα σε νέα δεδομένα, όπως είναι η αύξηση του σώματος, η μεταβολή του όγκου του μυϊκού ιστού, η οστική απώλεια κ.α.
- Έχουν τη δυνατότητα **συνεχούς επιδιόρθωσης των μικροφθορών**, με τη διαδικασία της οστικής ανακατασκευής αλλά και αποκατάστασης έκτατων αναγκών, όπως πχ η πόρωση καταγμάτων

Βασική Μικροκατασκευαστική Μονάδα του Οστού (BSU)

Haversian system or Osteons: the structural unit of compact bone

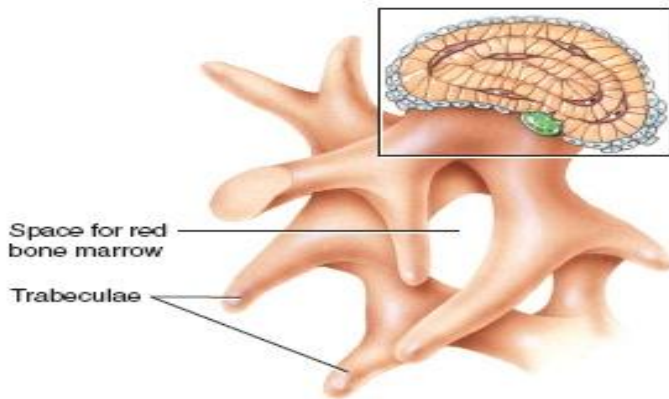


Βασική Μικροκατασκευαστική Μονάδα του Οστού (BSU)

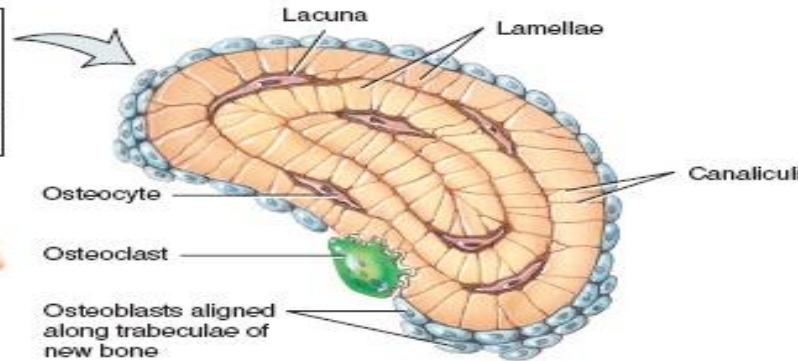


See Figure 6.3b for details

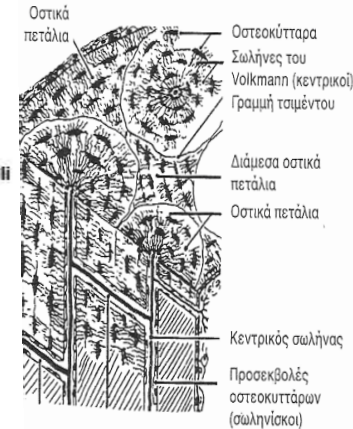
(a) Osteons (haversian systems) in compact bone and trabeculae in spongy bone



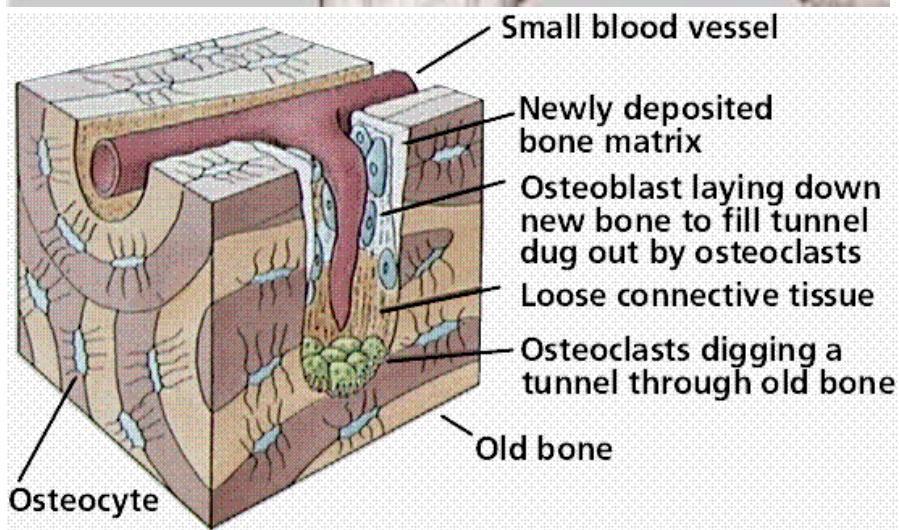
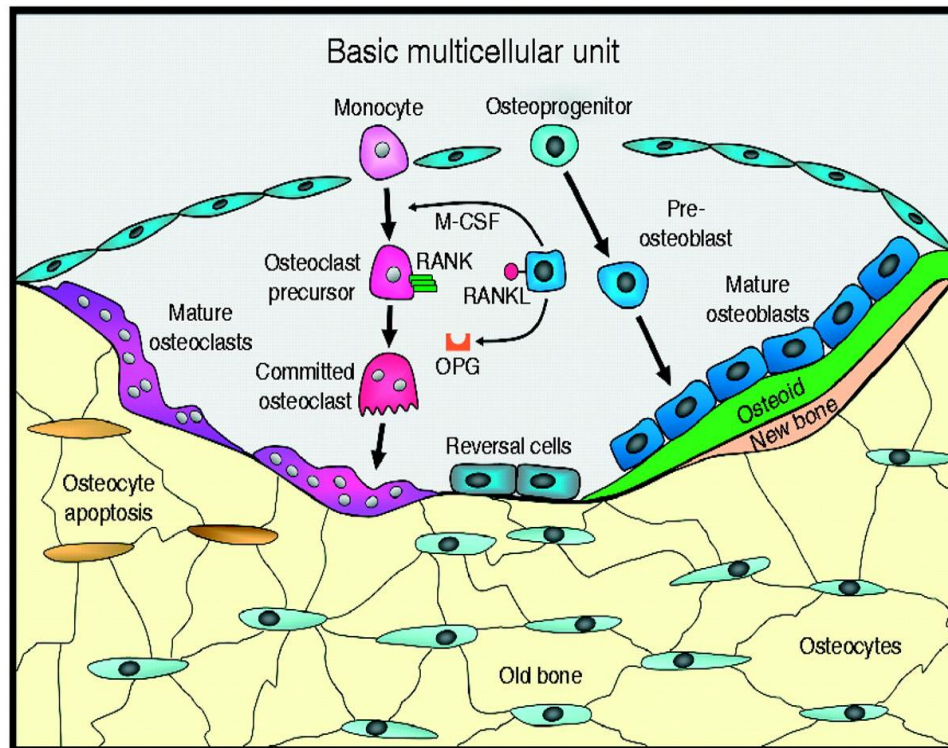
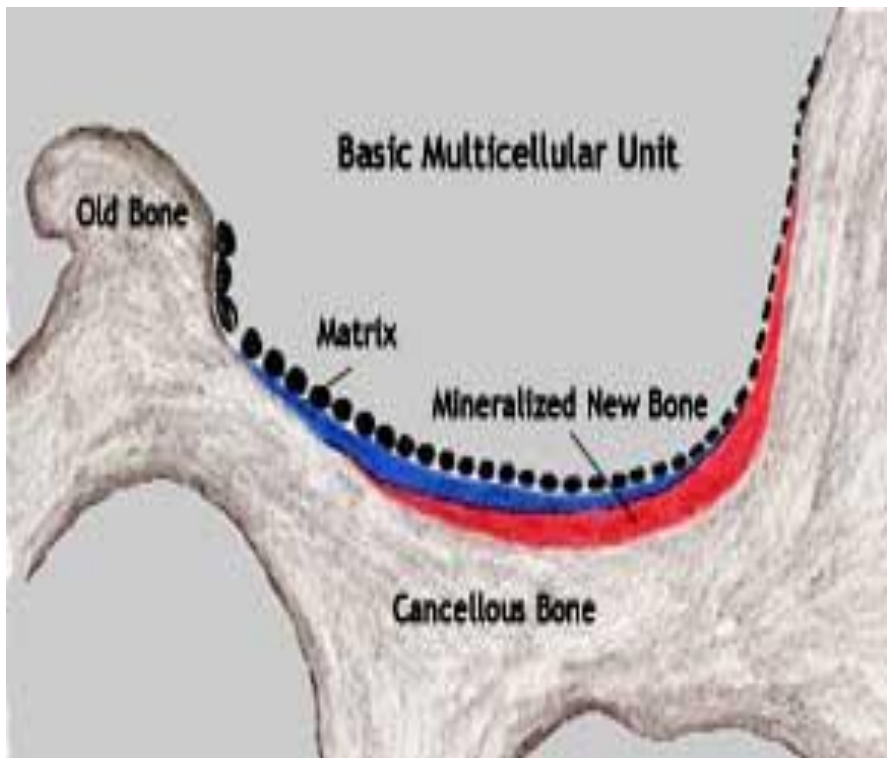
(b) Enlarged aspect of spongy bone trabeculae



(c) Details of a section of a trabecula

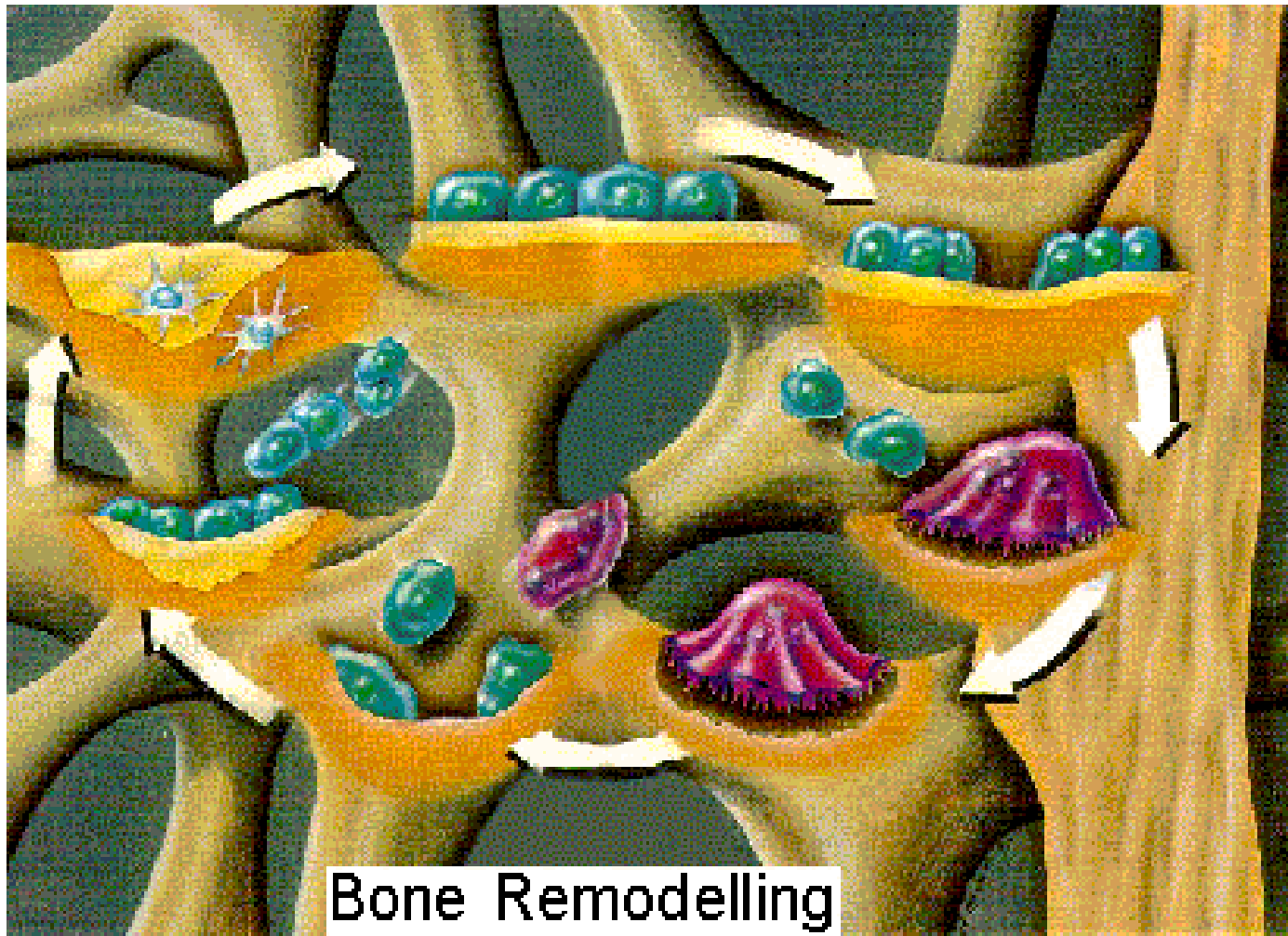


Βασική Πολυκυτταρική ή Μεταβολική Μονάδα του οστού (BMU)



Η BMU αποτελεί τη
μετάπτωση της μονάδας
BSU κατά τη φάση της
οστικής ανακατασκευής

Βασική Πολυκυτταρική ή Μεταβολική Μονάδα του οστού (BMU)



Osteoclast

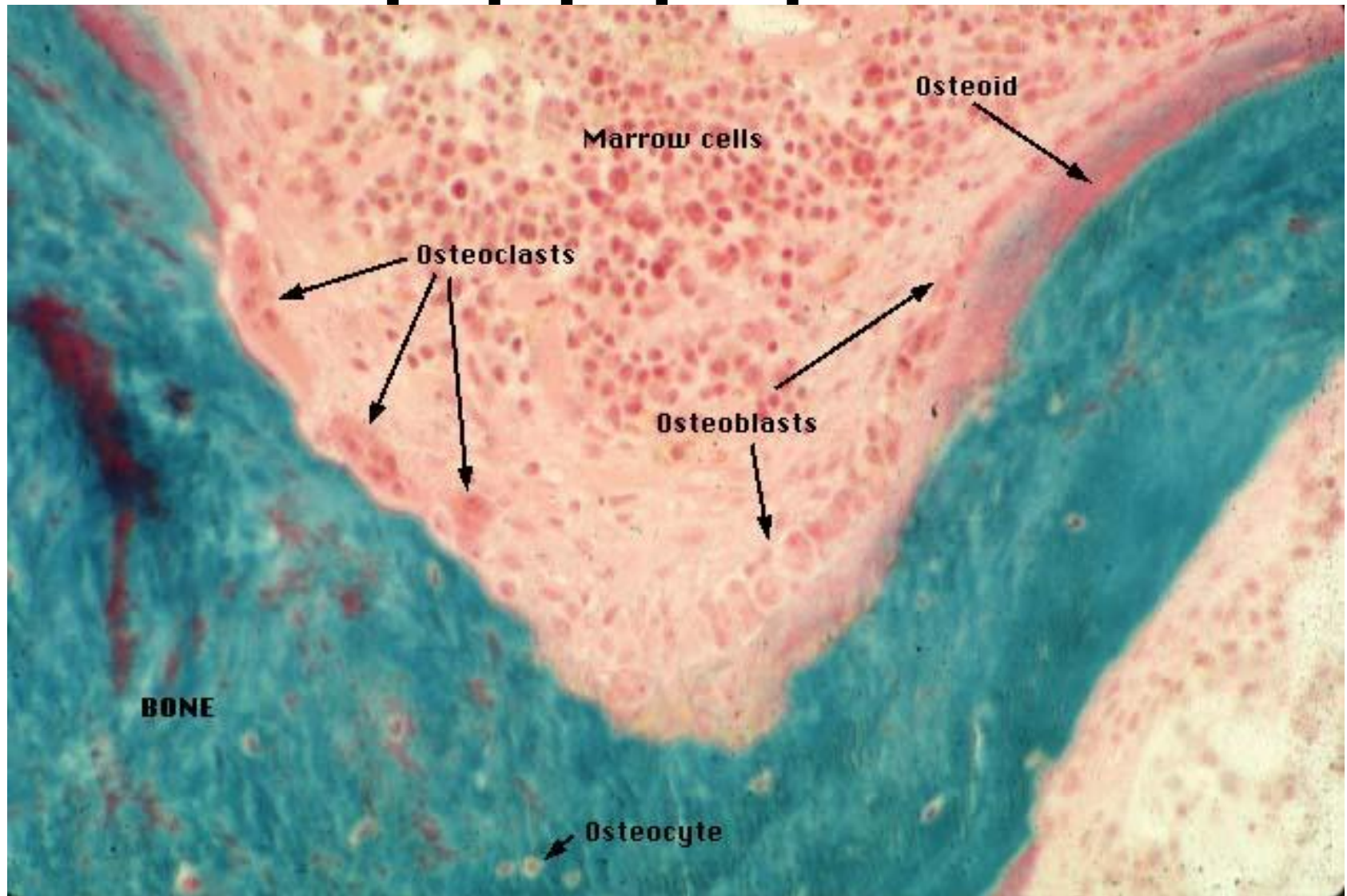


Osteoblast

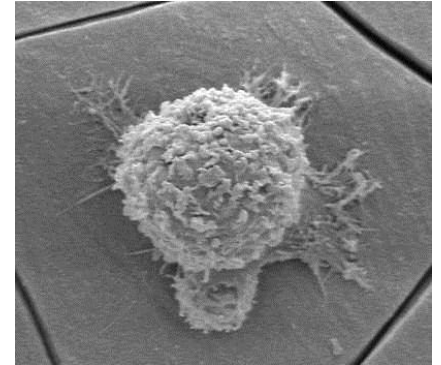


Osteocyte

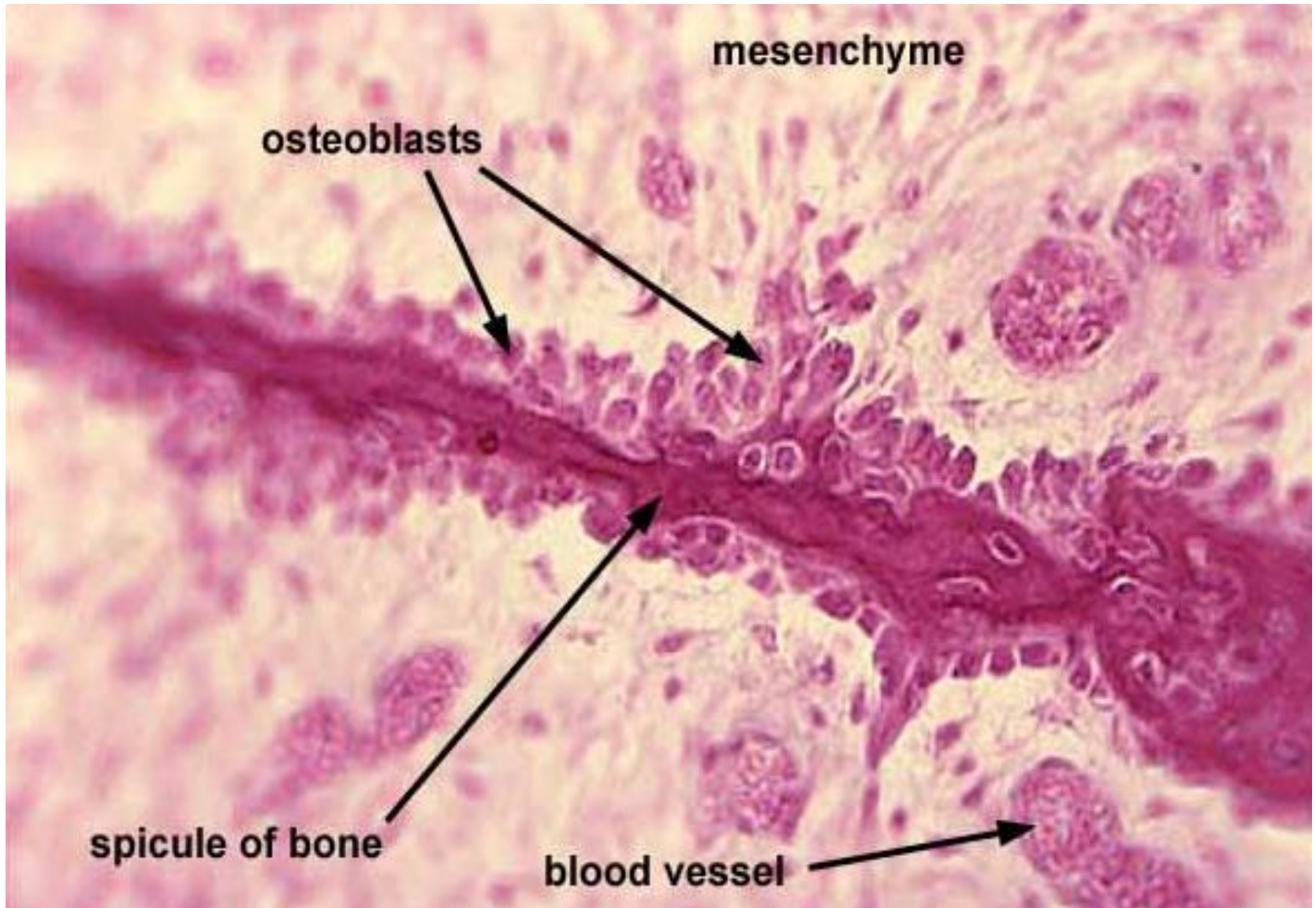
Ιστομορφομετρία οστού



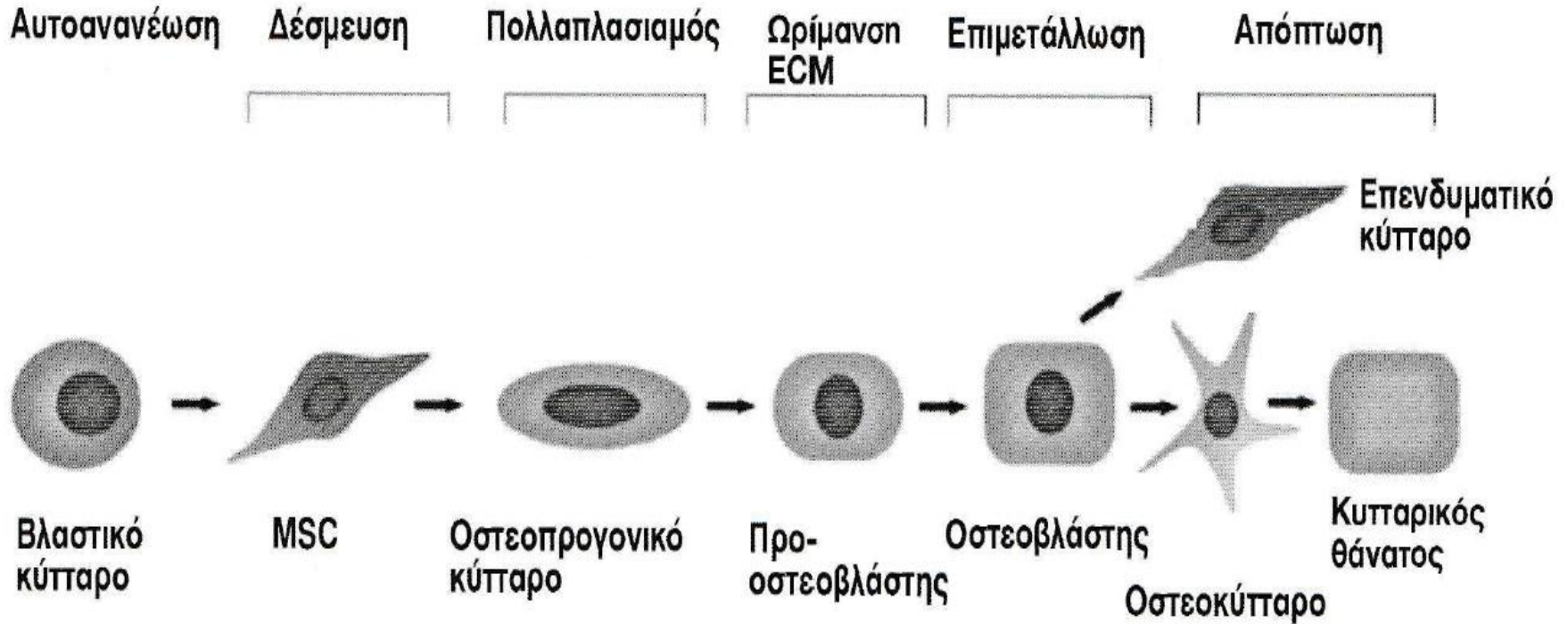
Οστεοβλάστες (OBs)



- Παράγουν κολλαγόνο
- Ενεργοποιούν την επιμετάλλωση του υδροξυαπατίτη εντός της θεμέλιας ουσίας σχηματίζοντας καινούργιο οστό
- Καθώς παγιδεύονται εντός της θεμέλιας ουσίας μετατρέπονται σε οστεοκύτταρα
- Ενεργοποιούν την απορρόφηση του οστού από τους οστεοκλάστες



Δείκτες διαφοροποίησης οστεοβλαστών



ΔΕΙΚΤΕΣ

Runx2
β-κατενίνη
Osx

Col I
Οστεοποντίνη
Ισόνες
Φιπρονεκτίνη

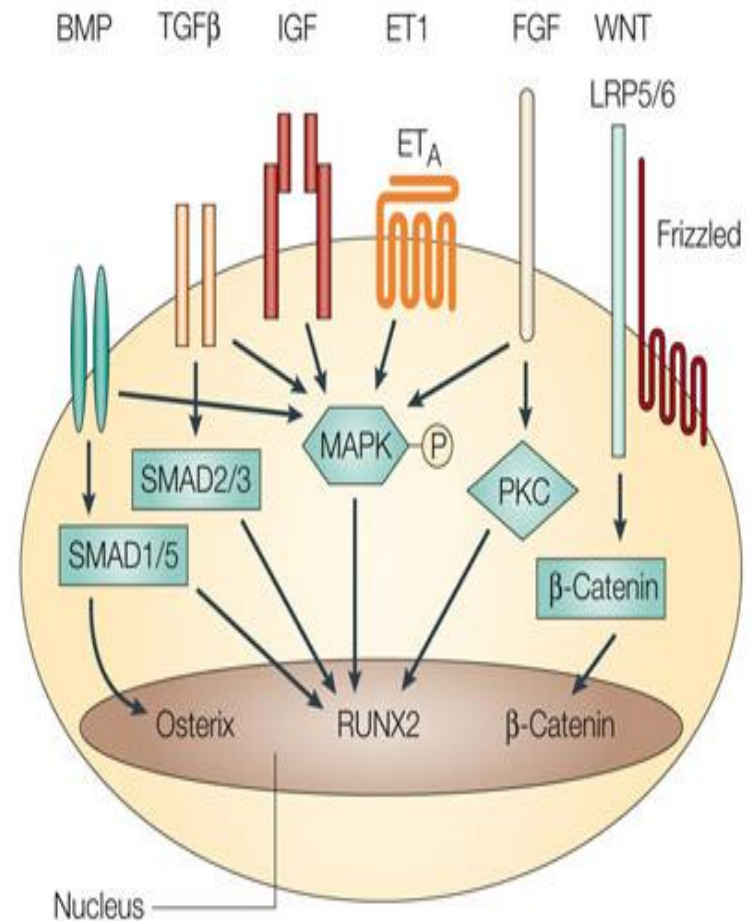
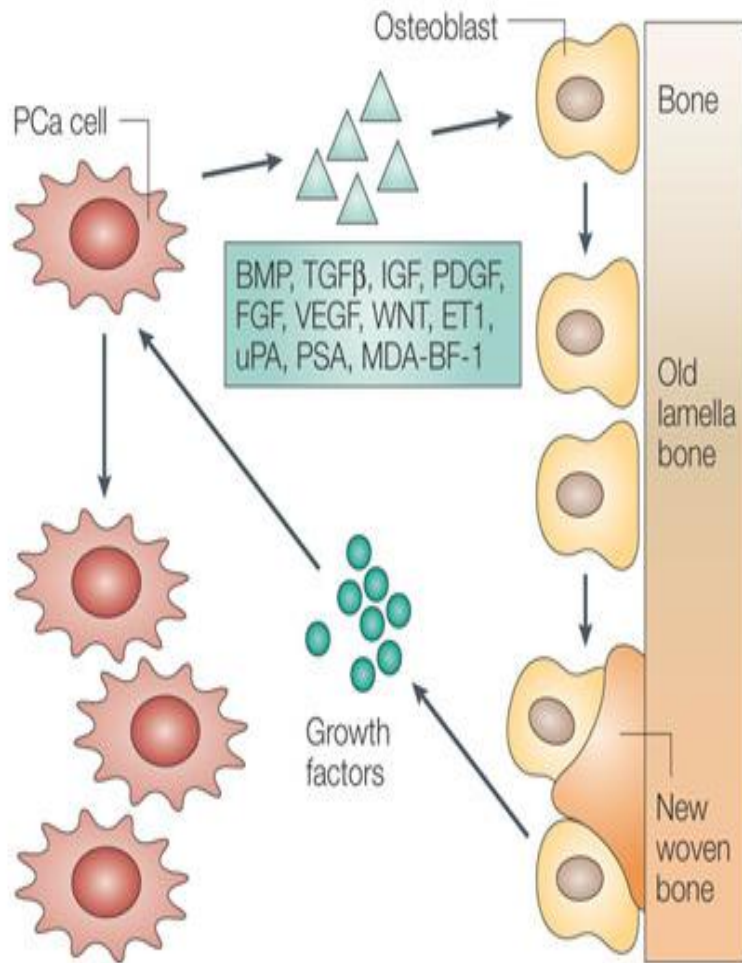
ALP
BSP
Col I

OCN
OPN
Κολλαγενάσες
ALP

Σκηροστίνη

BAX
p53
C-Fos

Ρύθμιση οστεβλαστικής λειτουργίας



Κλειδοκρανιακή δυσπλασία (CCD)

- Ετερόζυγη μετάλλαξη του γονιδίου για τον μεταγραφικό παράγοντα Runx2
- Κληρονομούμενη με μη αυτοσωμικό επικρατή τρόπο

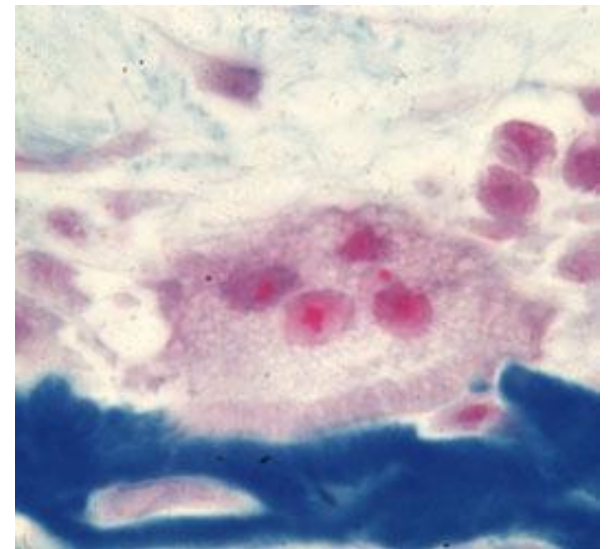


Κλειδοκρανιακή δυσπλασία (CCD)

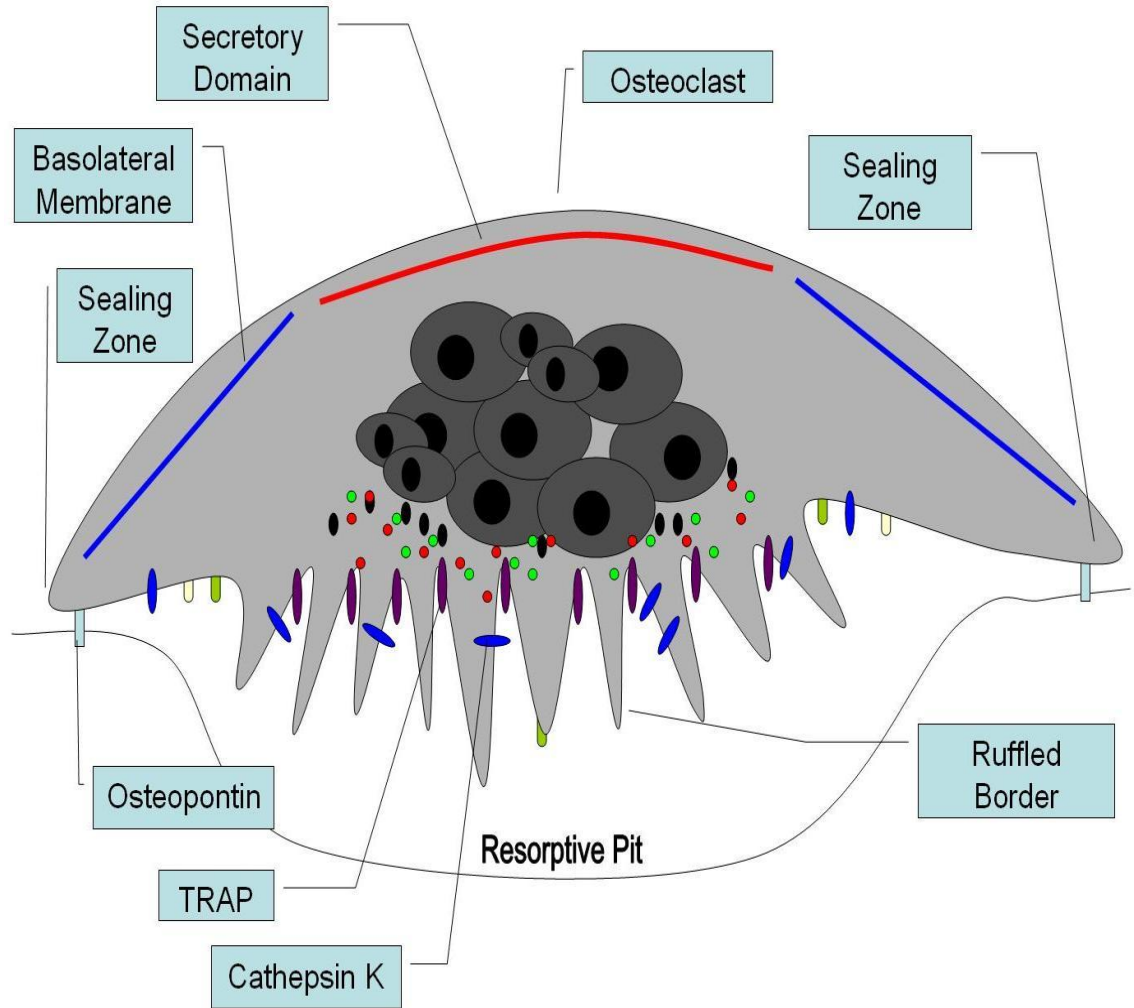
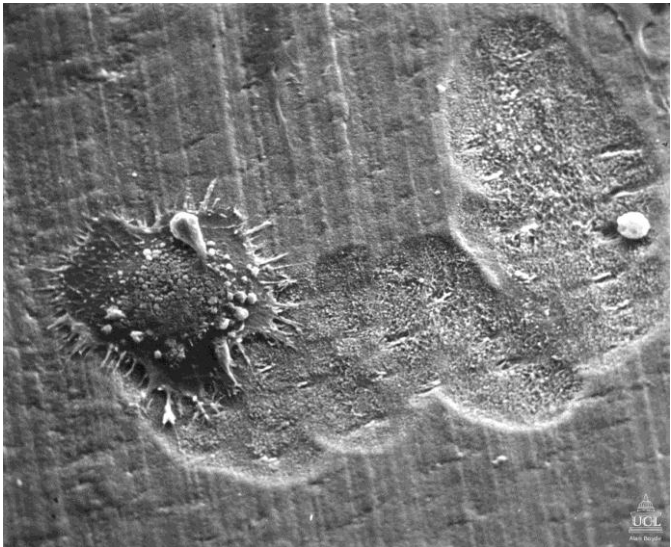
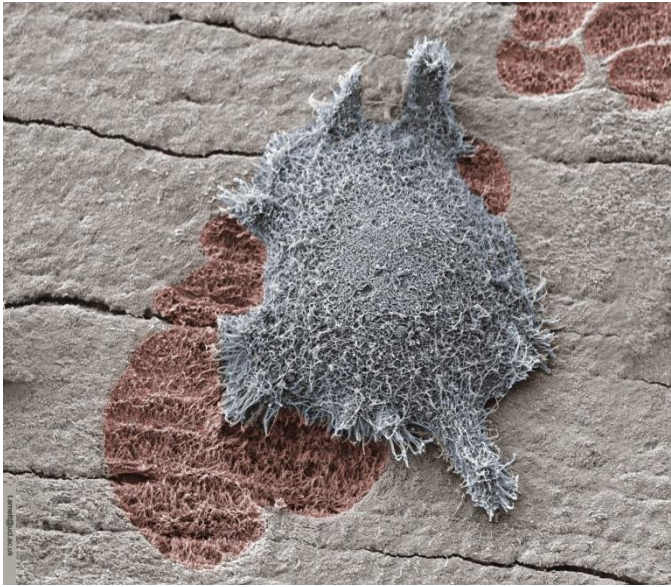


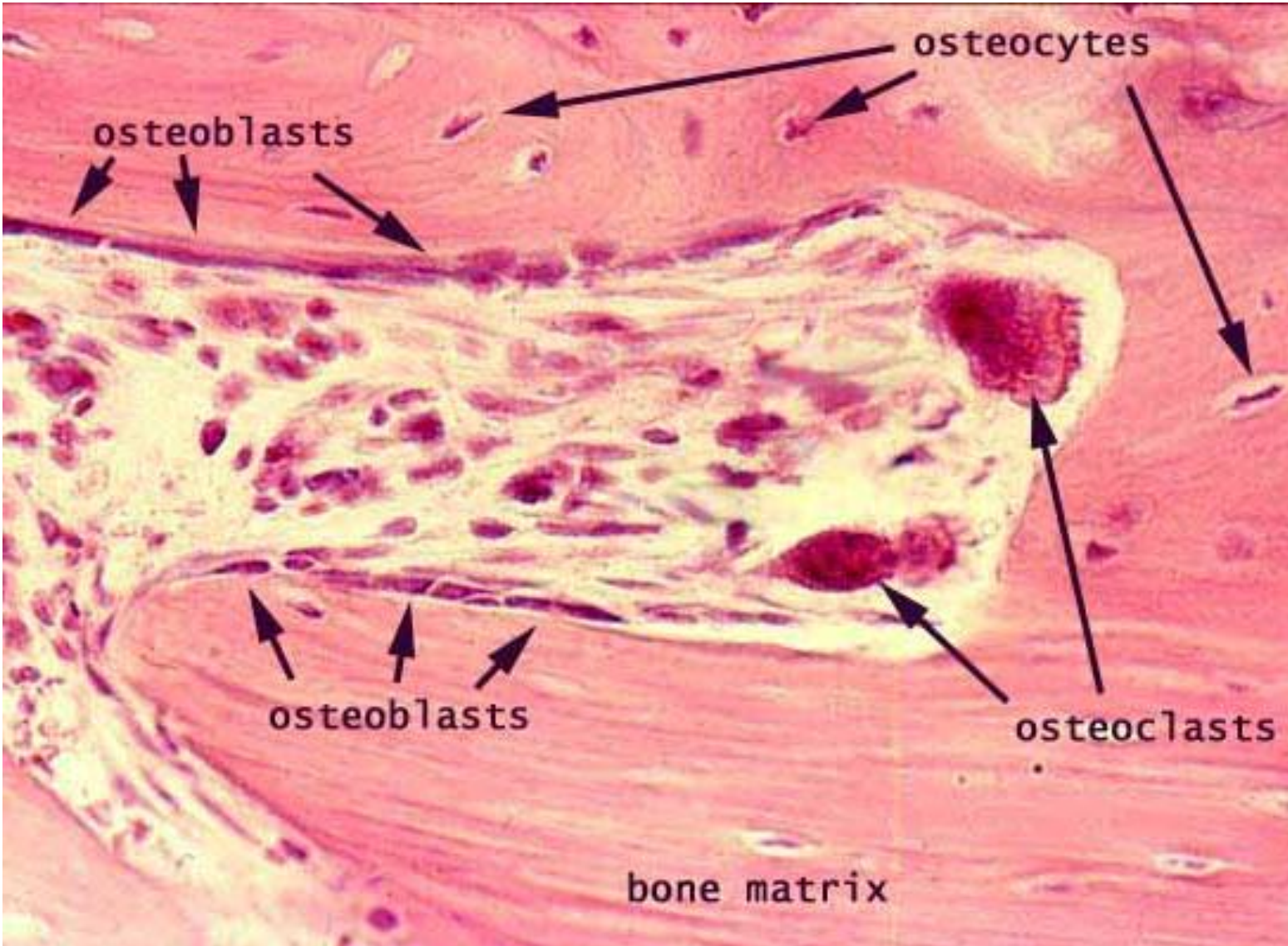
Οστεοκλάστες (OCs)

- Απορροφούν οστική ουσία εκεί που δε χρειάζεται
- Πέπτουν συστατικά της θεμέλιας ουσίας
- Τοπική απασβέστωση και εξωκυτταρική διάλυση με όξινες υδρολάσες
- Εξαφανίζονται μετά την απορρόφηση
- Βοηθούν την ομοιόσταση των μετάλλων

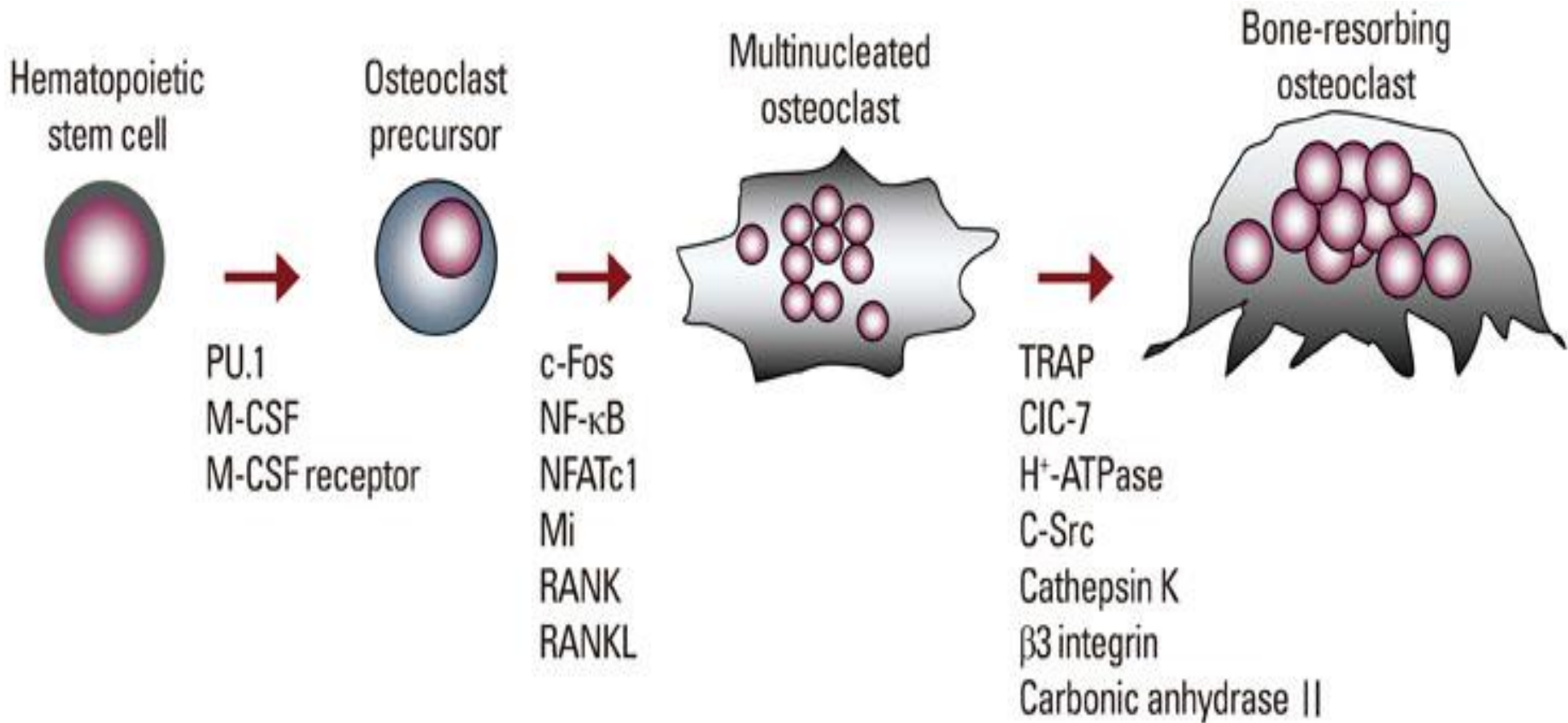


Οστεοκλάστες

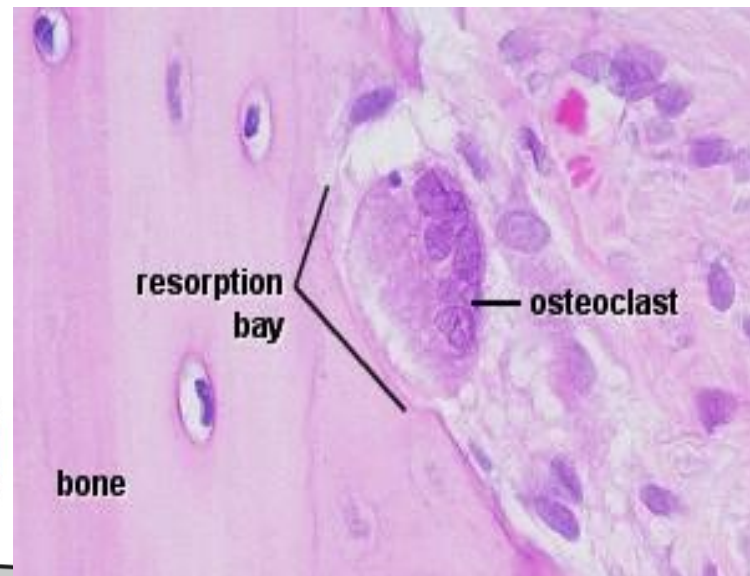
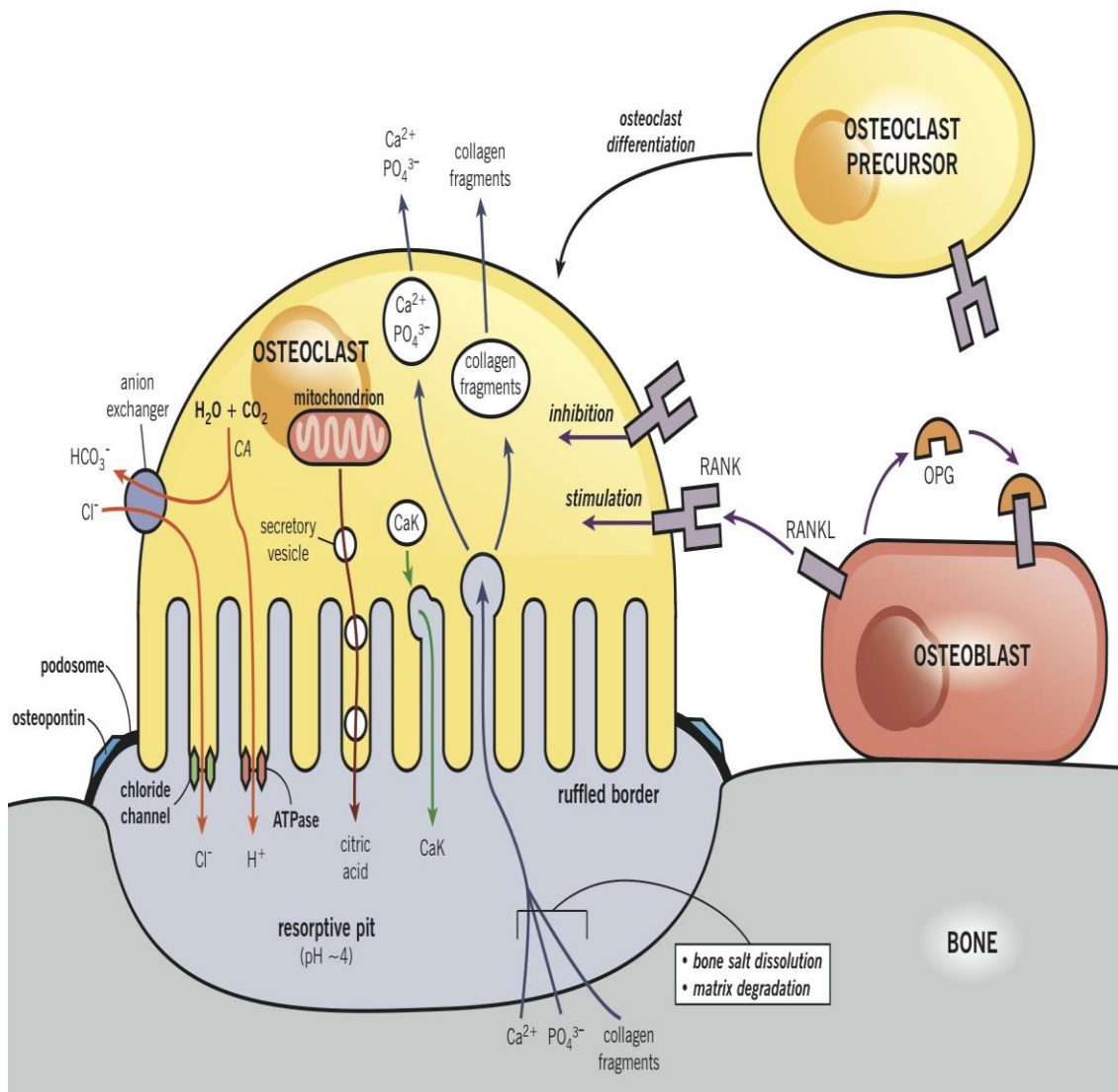




Οστεοκλαστογένεση



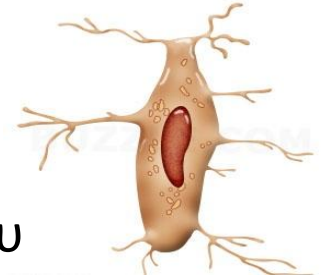
Μηχανισμός δράσης οστεοκλάστων



Guyton A, 2006. *Textbook of Medical Physiology*, (11e).

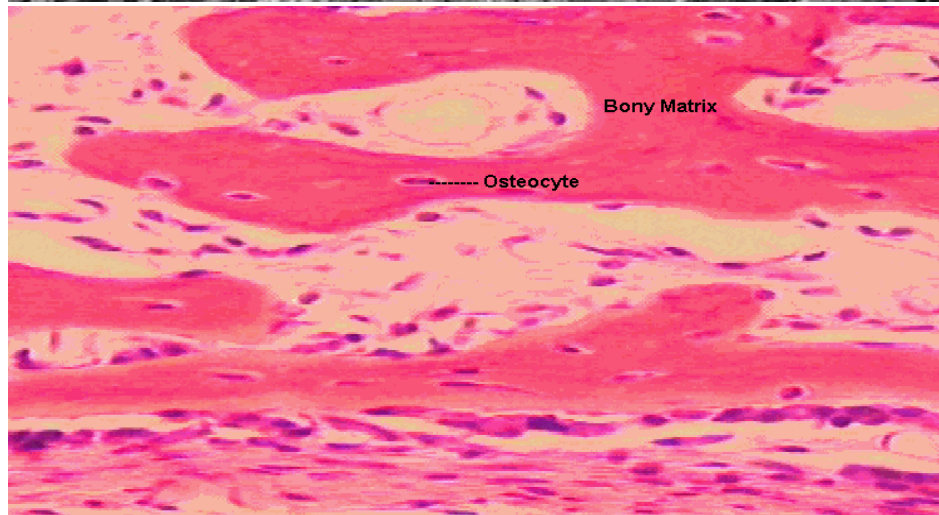
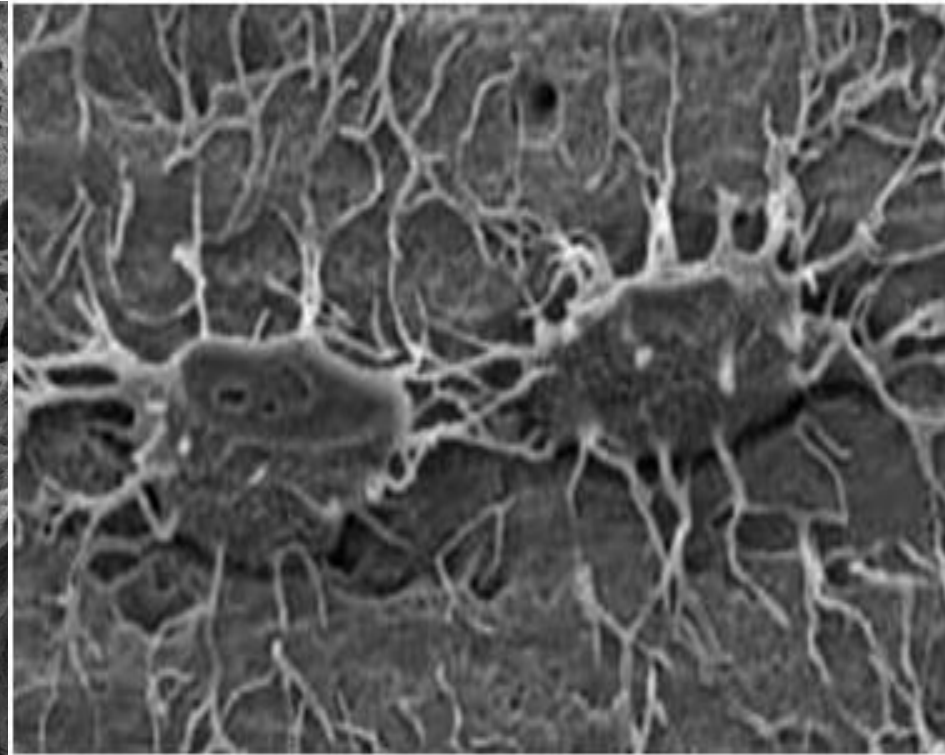
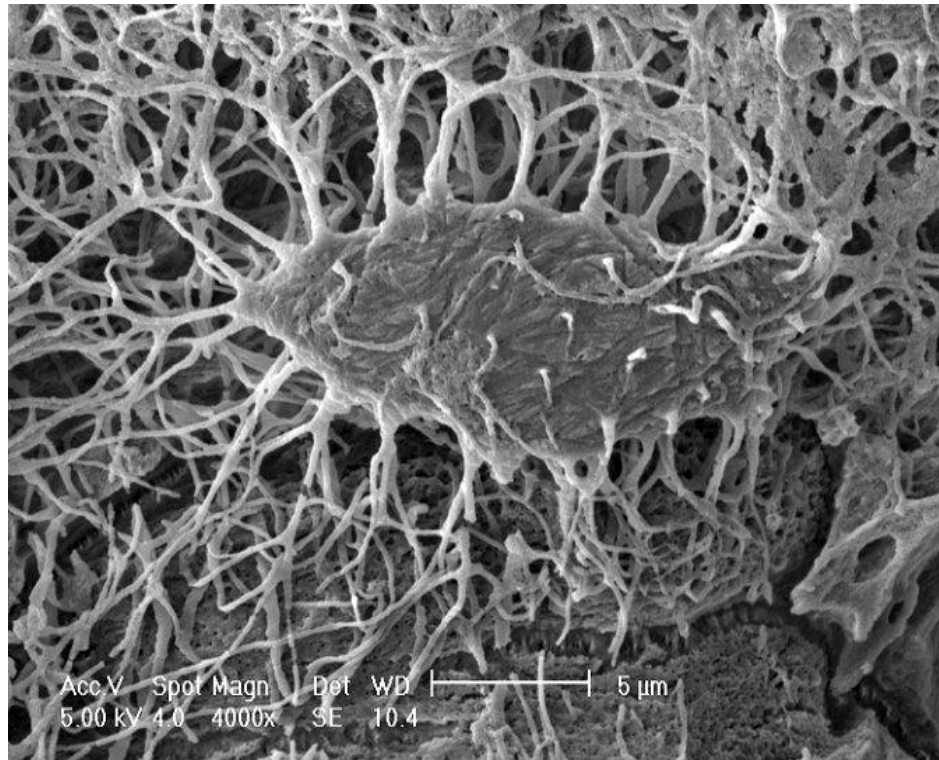
Kierszenbaum A, 2002. *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology*.

Οστεοκύτταρα (OCTs)

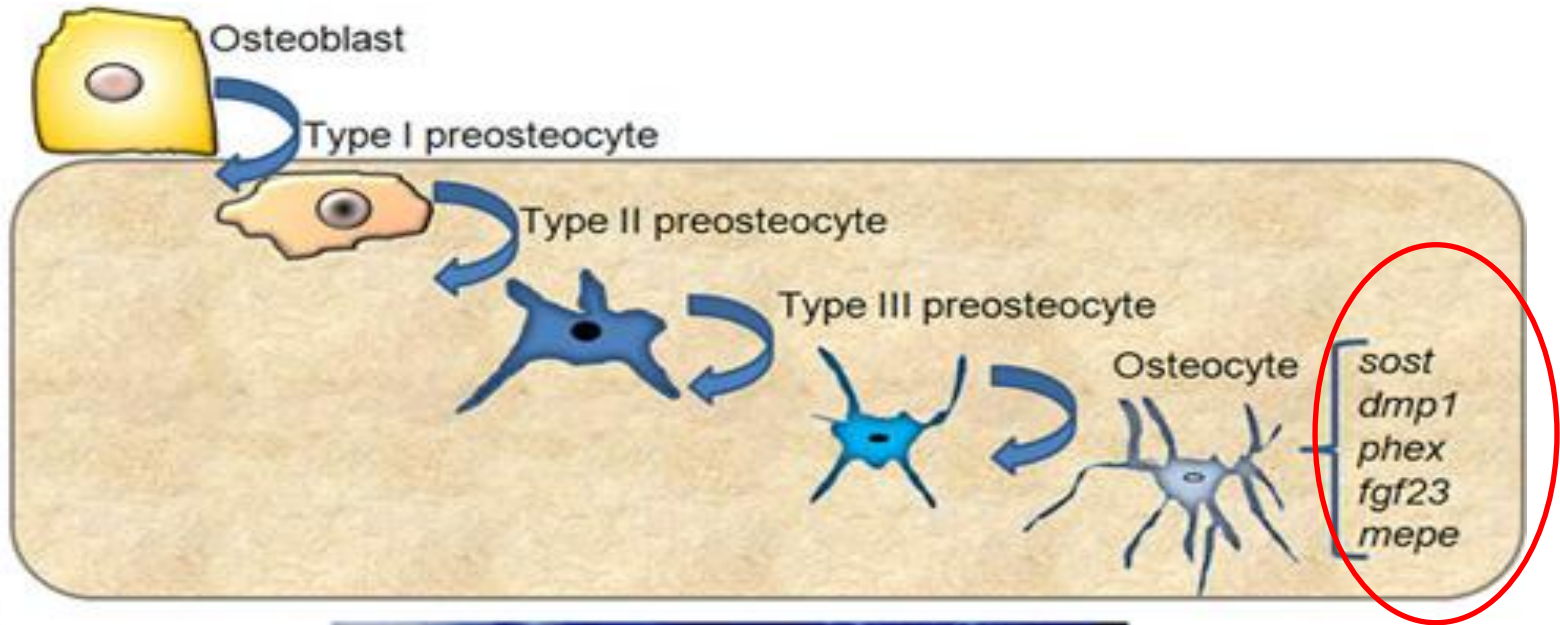


- Αστεροειδές ή δενδριτικό σχήμα (εκτεταμένο δίκτυο που παρομοιάζεται ως νευρωνικό)
- Βρίσκονται εντός του βοθριοσωληνωδούς οστικού δικτύου που καλύπτει όλη την έκταση του οστίτη ιστού
- Παίζουν τον ρόλο του «οστικού μηχανοστάτη» (αντίληψη των εξωτερικών πιέσεων που ασκούνται στο σκελετό, επεξεργασία των μηχανικών ερεθισμάτων σε χημικά σήματα και η περαιτέρω μετάδοση τους στις υπόλοιπες κυτταρικές δομές).
- Συμμετοχή σε διαδικασίες της οστικής ανακατασκευής (συμμετοχή στην παραγωγή του οστεοειδούς με παράλληλη επιμετάλλωση του).

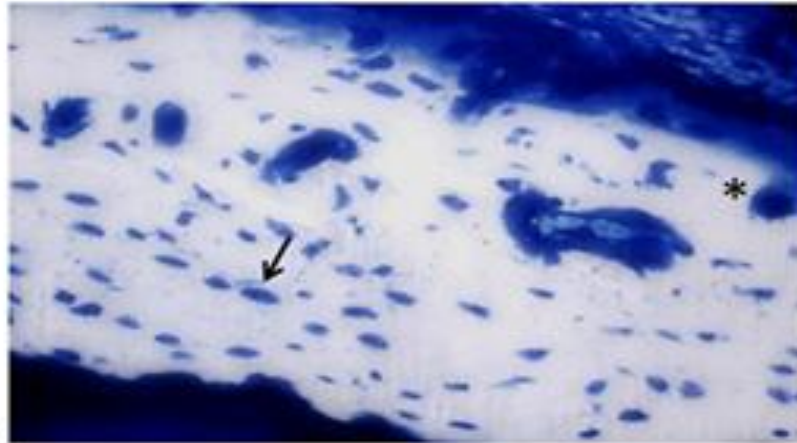
Οστεοκύτταρα



Δείκτες οστεοκυττάρων



A



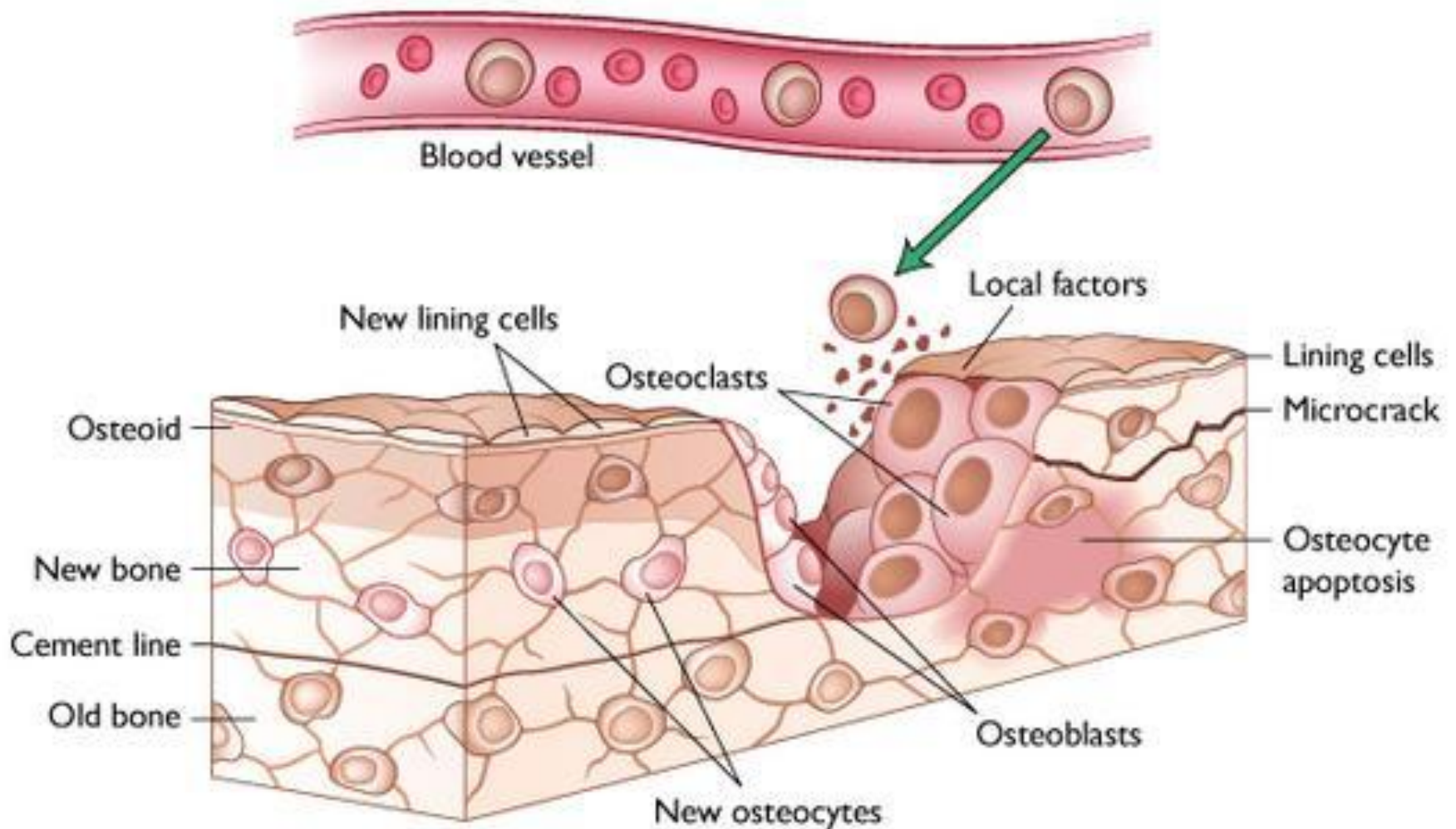
B

Histological section stained with methylene blue/azure II

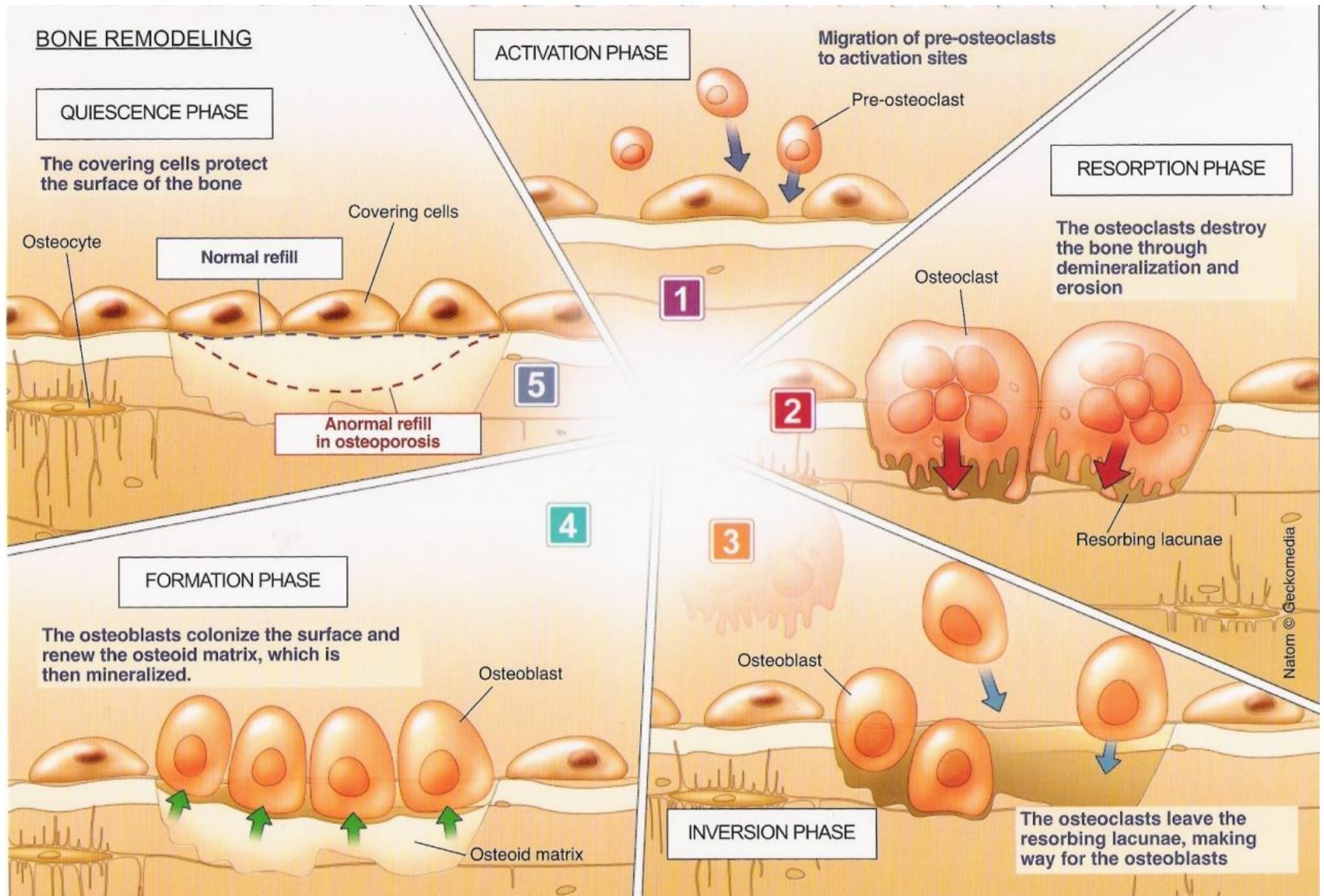


Osteoblasts and Osteoclasts.mp4

Οστική Ανακατασκευή



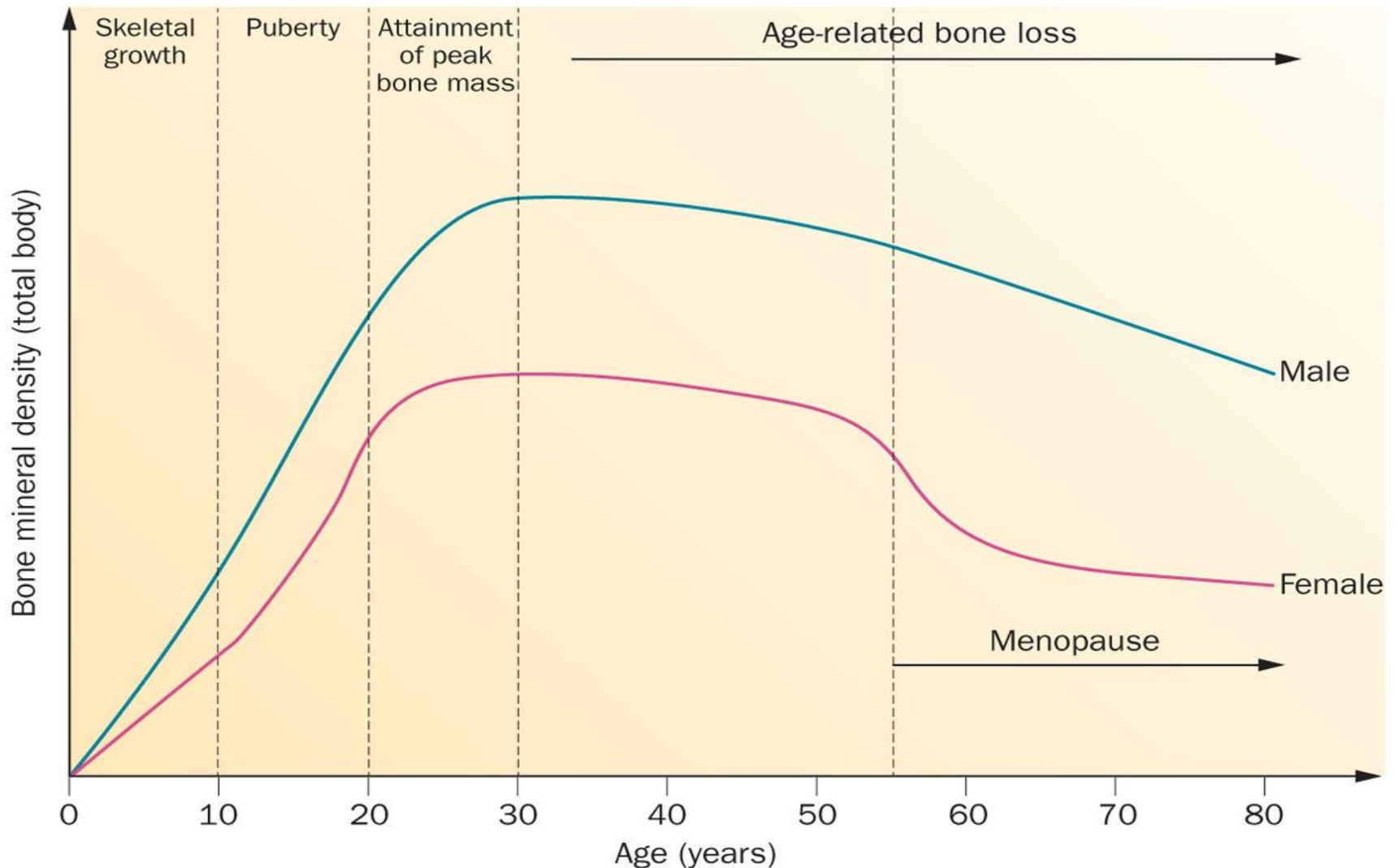
Στάδια οστικής ανακατασκευής



Δείκτες οστικής ανακατασκευής

Bone Formation Markers		Bone Resorption Markers	
Blood		Blood	Urine
Osteocalcin (OC)		Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP)	Hydroxyproline (Hyp)
Total alkaline phosphatase (AP)		C-telopeptide of procollagen cross-links (CTX)	Free and total pyridinolines (Ppd)
Bone-specific alkaline phosphatase (BSAP)		N-telopeptide of procollagen cross-links (CTX)	Free and total deoxypyridinolines (Dpd)
Aminoterminal propeptide of type I collagen (PINP)		Cross-linked C-telopeptide of type I collagen (ICTP)	N-telopeptide of collagen cross-links (NTx)
Carboxiterminal propeptide of type I collagen (PICP)			C-telopeptide of collagen cross-links (CTx)

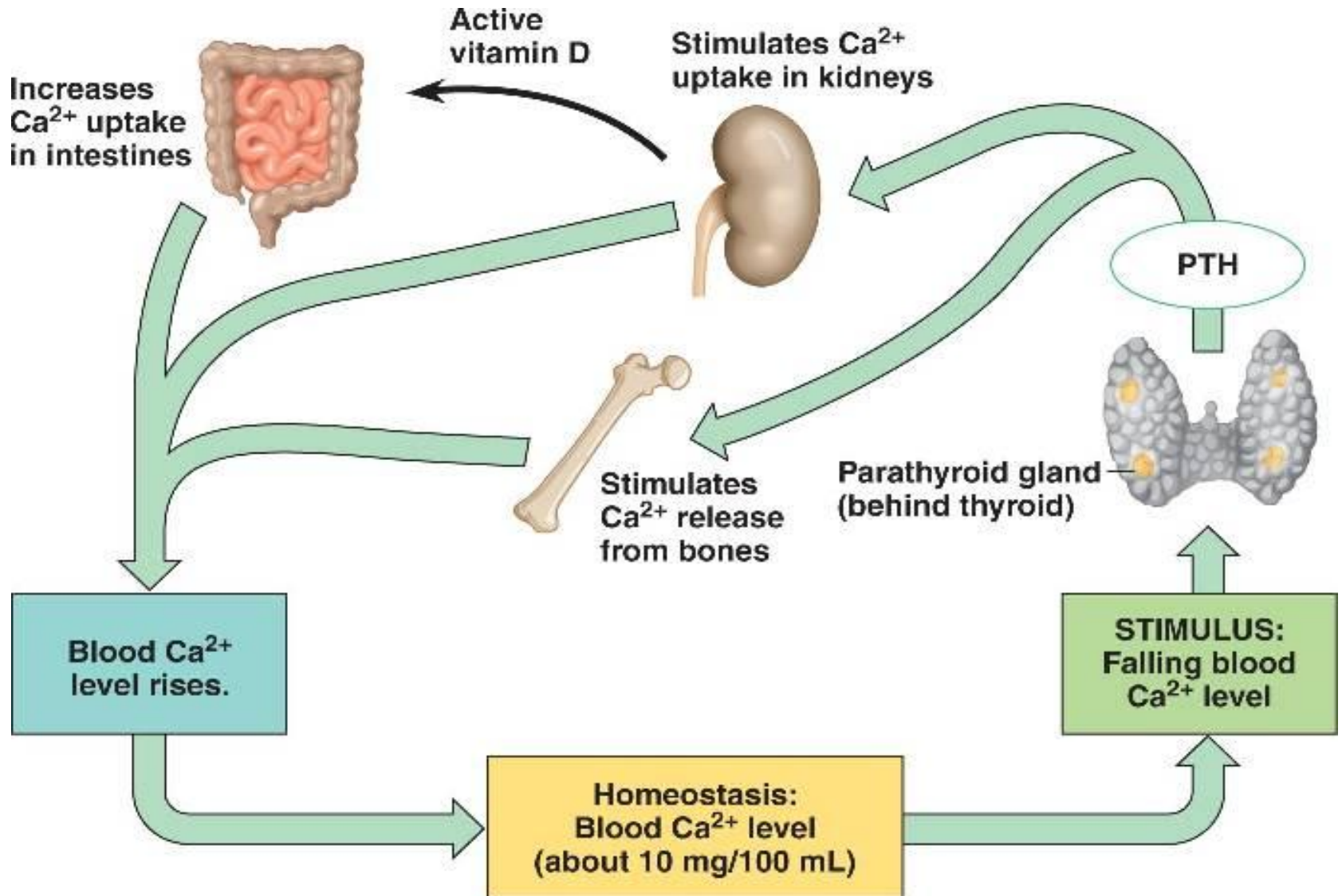
Σκελετική ανάπτυξη και Κορυφαία Οστική Μάζα



Ομοιοστασία ασβεστίου

- Η ομοιοστασία των μετάλλων επιτυγχάνεται με τρεις μηχανισμούς:
 - ✓ Την εντερική απορρόφηση
 - ✓ Τη νεφρική λειτουργία
 - ✓ Την οστική ανακατασκευή
- Ρύθμιση από συστηματικούς παράγοντες όπως η PTH και η 1,25 (OH) D₃
- Μόνο το 50% του ολικού ασβεστίου του ορού είναι ιονισμένο. Το υπόλοιπο είτε είναι συνδεδεμένο με αλβουμίνη (σε ποσοστό 40%) είτε σχηματίζει συμπλέγματα με ανιόντα, όπως φώσφορο, κιτρικά (10%). Το συνδεδεμένο ασβέστιο είναι μεταβολικά αδρανές. Αντίθετα, το ιονισμένο μπορεί και μετακινείται μέσα στα κύτταρα και ενεργοποιεί κυτταρικές διαδικασίες, ενώ μόνο αυτό ρυθμίζεται από τις ασβεστοτρόπες ορμόνες, την παραθορμόνη (PTH) και την καλσιτριόλη (1,25(OH)₂D).
- Μεγάλες αλλαγές στα επίπεδα της αλβουμίνης επιφέρουν αντίστοιχες αλλαγές στα επίπεδα του ολικού ασβεστίου. Για το λόγο αυτό, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να διορθώνονται οι συγκεντρώσεις του ολικού ασβεστίου με βάση τα επίπεδα αλβουμίνης αίματος σύμφωνα με τον τύπο:
Διορθωμένο Ασβέστιο = ολικό ασβέστιο + 0.8x(4-αλβουμίνη ορού).

Ομοιοστασία ασβεστίου



Υπερασβεστιαμία

Αίτια

Αύξηση της γαστρεντερικής απορρόφησης Ca

Υπερβιταμίνωση D
Σύνδρομο γάλακτος-αλάλεος
Σαρκοείδωση
Υπερπαραθυροειδισμός

Απελευθέρωση Ca από τα οστά

Υπερπαραθυροειδισμός-
υπερθυροειδισμός
Κακοήθεις νεοπλασίες
Όγκοι οστών
Πολλαπλό μύελωμα
Λευχαιμία
Παρατεταμένη ακινητοποίηση

Αύξηση των διαθέσιμων ιόντων Ca του πλάσματος

Οξέωση

Ελαττωμένη απομάκρυνση από το πλάσμα

Θειαζιδικά διουρητικά
Έλλειψη φωσφόρου

Σημεία-συμπτώματα

Εναπόθεση ασβεστίου στη νεφρική πύελο-
αδυναμία συμπύκνωσης ούρων

Νεφρολιθίαση, απασβέστωση

Οσφυαλγία, οστικά άλγη, παθολογικά
κατάγματα

Συμπτωματολογία έλκους

Πολυουρία, πολυδιψία

Δυσκοιλιότητα, Κοιλιακοί πόνοι

Ανορεξία, ναυτία

Κεφαλαλγία, διανοητική σύγχυση

Καταβολή, μυϊκή χαλάρωση

Ψυχωσικές εκδηλώσεις, κώμα

Αυξημένη αποτελεσματικότητα δακτυλίτιδας

Μειωμένη αποτελεσματικότητα καρδιακής
συσταλτικότητας

Καρδιακή ανακοπή

Υποασβεστιαμία

Αίτια

Μειωμένη πρόσληψη ή μειωμένη γαστρεντερική απορρόφηση Ca

Στεατόρροια

Διάρροια

Κατάχρηση αντιόξινων φαρμάκων

Χρόνια χρήση καθαρτικών

Παγκρεατίτιδα

Διαιτητική έλλειψη γάλακτος και βιταμίνης D

Μείωση των φυσιολογική διαθέσιμων Ca^{2+} του πλάσματος

Αλκάλωση

Μαζική μετάγγιση αίματος με κιτρικά

Υποπαραθυρεοειδισμός

Παραθυρεοειδεκτομή

Υπομαγνησισαιμία

Αύξηση νεφρικής απέκκρισης Ca^{2+}

Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Απώλεια Ca^{2+} σε εξίδρωμα

Μαζική υποδόρια λοίμωξη

Εγκαύματα

Περιτονίτιδα

Σημεία- Συμπτώματα

Μικροί μυικοί σπασμοί

Κράμπες, μορφασμοί

Δακτυλικές παραισθησίες

Τετανία

Λαρυγγόσπασμος, σπασμοί

Αρρυθμίες

Καρδιακή ανακοπή

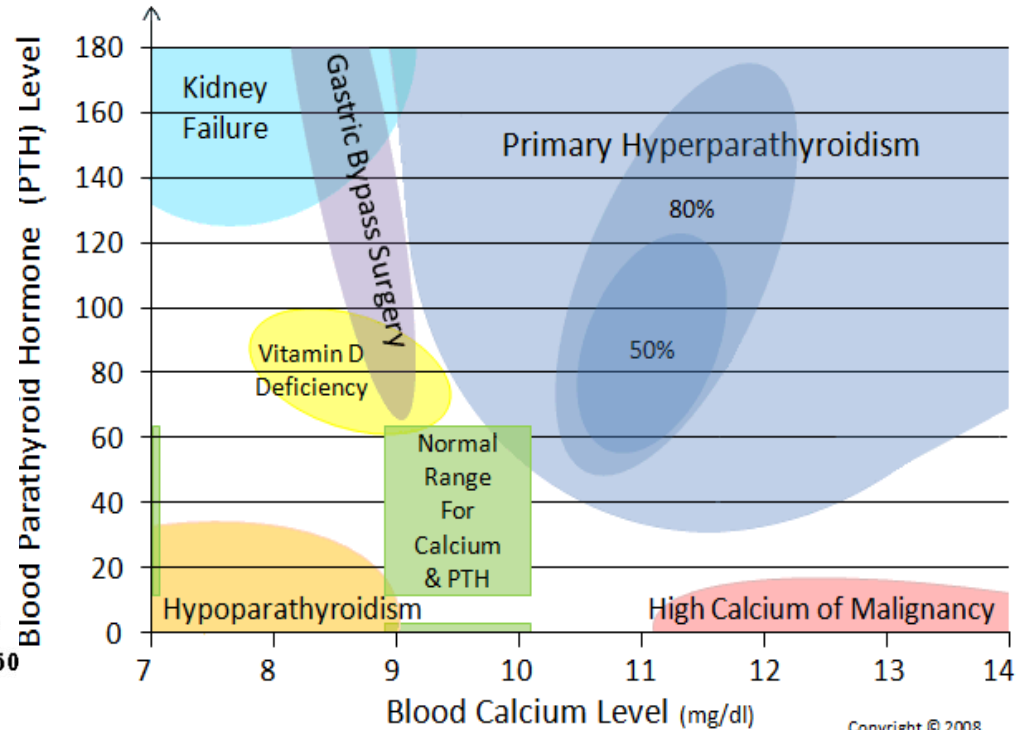
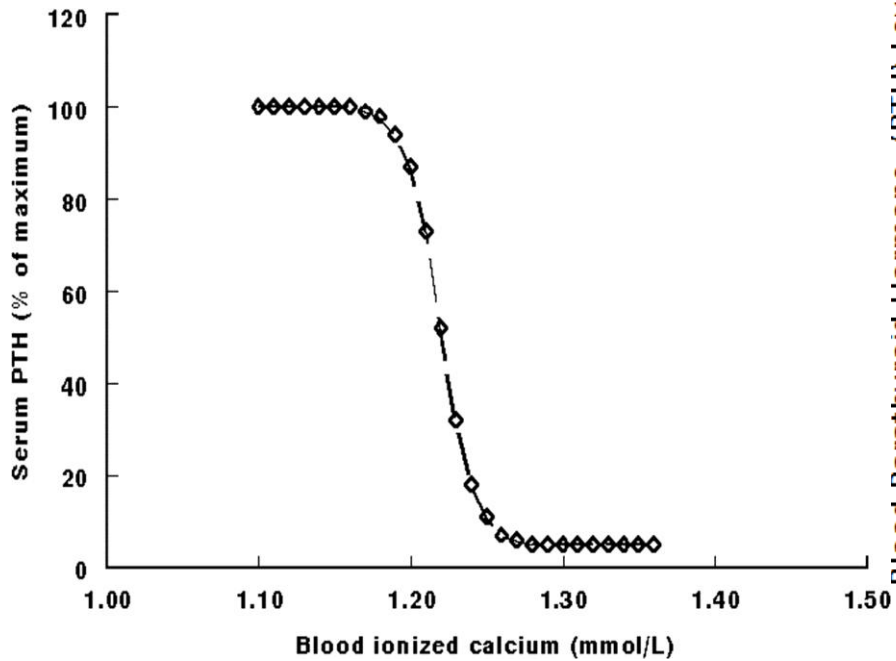
Διαφορική διάγνωση υποασβεστιαμίας

	Cr	P	PTH	25-D	1,25-D	Mg	ALP
Υποπαραθυρεοειδισμός	κφ	↑	↓	κφ	↓	κφ	κφ
Ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός	κφ	↑	↑	κφ	↓	κφ	κφ
Οστεομαλακία/Ραχίτιδα	κφ	↓	↑	↓	↓	κφ	↑
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	↑	↑	↑	↓-κφ	↓	κφ	↑
Υπομαγνησταιμία	κφ	κφ	↓	κφ	↓	↓	κφ
↑ Οστική μετάλλωση	κφ	↓	↑-κφ	κφ	κφ-↑	↑	↑

Παραθορμόνη (PTH)

- **Σύνθεση και Έκκριση Παραθορμόνης**
- Εκκρίνεται από τα θεμέλια κύτταρα των παραθυροειδών αδένων, η οποία ρυθμίζει το μεταβολισμό του ασβεστίου και του φωσφόρου. Η PTH είναι ένα πεπτίδιο 84 αμινοξέων και το γονίδιο της εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 11.
- **Κύριος ρυθμιστής της παραγωγής και έκκρισης της αποτελούν τα επίπεδα του εξωκυττάριου ασβεστίου, ενώ η PTH με τη σειρά της αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή του ασβεστίου μέσω ενός συστήματος αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης.**
- **Αυξημένα επίπεδα εξωκυττάριου ασβεστίου καταστέλλουν την έκκριση της PTH, ενώ αντίθετα μειωμένα επίπεδα αυξάνουν την έκκρισή της.** Η σχέση ασβεστίου-PTH περιγράφεται ως μια οξεία σιγμοειδής καμπύλη που καταδεικνύει ένα εξαιρετικά ευαίσθητο μηχανισμό ελέγχου, κατά τον οποίο απειροελάχιστα (μόνο 0.1 mg/dl) αλλαγές στις συγκεντρώσεις του ασβεστίου προκαλούν μεγάλες αλλαγές στην έκκριση της PTH.

Σχέση επιπέδων εξωκυττάριου ασβεστίου και έκκρισης παραθορμόνης

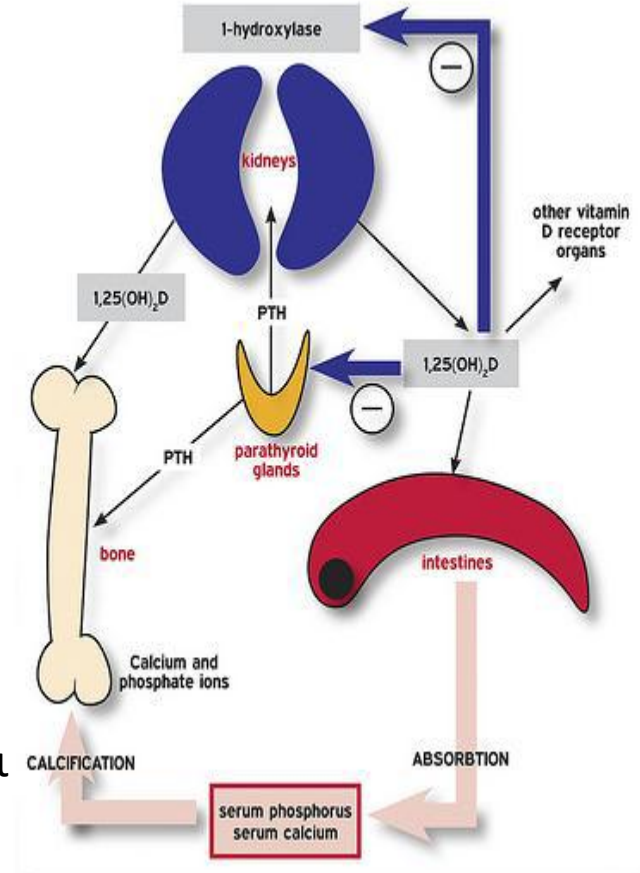


Βιολογικές Δράσεις Παραθορμόνης

- Η κύρια δράση της PTH είναι η ρύθμιση των επιπέδων του εξωκυττάριου ασβεστίου μέσω της συντονισμένης δράσης της σε τρία κύρια όργανα-στόχους: 1. τα οστά 2. τους νεφρούς και 3. τον εντερικό βλεννογόνο. Συγκεκριμένα, η PTH αυξάνει τη ροή ασβεστίου στον εξωκυττάριο χώρο μην επιτρέποντας έτσι την εμφάνιση υπασβεστιαϊμίας. Δευτερευόντως, η PTH μειώνει τα επίπεδα φώσφορου στο πλάσμα αυξάνοντας τη νεφρική απέκκρισή του.
- **Στους νεφρούς, η PTH προάγει τη μετατροπή της ανενεργού βιταμίνης 25(OH)D3 στον ενεργό μεταβολίτη της, την 1,25(OH)₂D3, μέσω επαγωγής του ενζύμου 1α-υδροξυλάση.** Η 1,25(OH)₂D3, με τη σειρά της, αυξάνει την απορρόφηση ασβεστίου από το λεπτό έντερο ασκώντας με τον τρόπο αυτό την έμμεση δράση της PTH στο έντερο.
- Στους νεφρούς, επίσης, η PTH έχει άμεση δράση **στη σωληναριακή επαναρρόφηση του ασβεστίου, του φωσφόρου και των διττανθρακικών**. Αν και ο κύριος όγκος του ασβεστίου επαναρροφάται στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια, η ρύθμιση της αποβολής του συμβαίνει στα άπω εσπειραμένα σωληνάκια, όπου η PTH αυξάνει ταχύτατα την επαναρρόφηση του ασβεστίου. Επιπλέον, στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια αναστέλλει την επαναρρόφηση του φωσφόρου οδηγώντας σε φωσφατουρία.

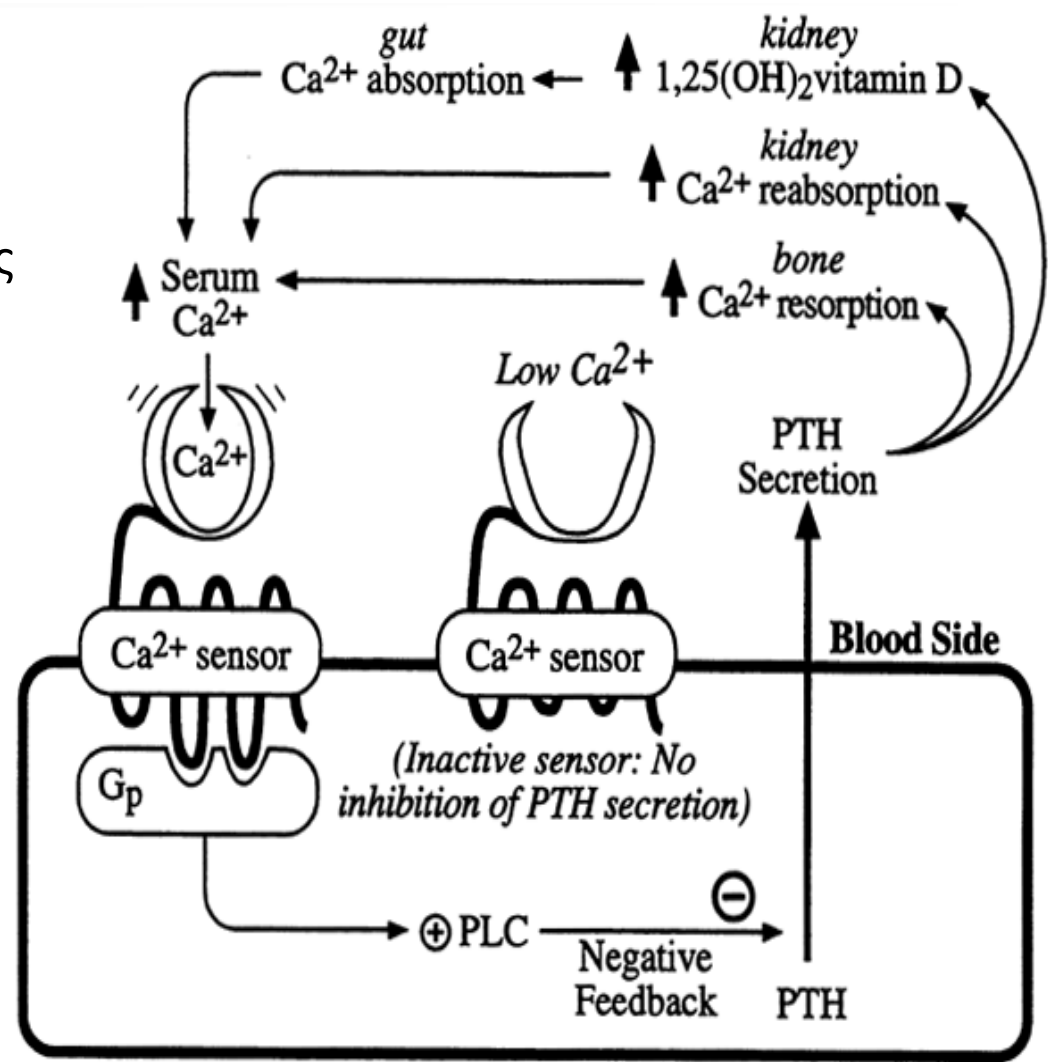
Βιολογικές Δράσεις Παραθορμόνης

- Σε κυτταρικό επίπεδο η υπασβεστιαμία προκαλεί ταχεία (εντός δευτερολέπτων) απελευθέρωση PTH από τους παραθυρεοειδείς αδένες στην κυκλοφορία. Παράλληλα, καθυστερεί την ενδοκυττάρια αποδόμηση της PTH κάνοντάς την διαθέσιμη για απελευθέρωση. Εκτιμάται ότι οι αποθήκες της PTH επαρκούν για να διατηρήσουν το μέγιστο ρυθμό έκκρισής της για 1.5 ώρα.
- Σε περίπτωση παρατεταμένης υπασβεστιαμίας, τις επόμενες ώρες προς ημέρες παρατηρείται αύξηση της σύνθεσης PTH, μέσω σταθεροποίησης του mRNA της, και πιθανά αυξημένης έκφρασης του γονιδίου της, με αποτέλεσμα την αποκατάσταση των αποθηκών της.
- Τέλος, σε μακροχρόνια βάση η υπασβεστιαμία αυξάνει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (μέρες ως εβδομάδες) και την κυτταρική διαίρεση των θεμέλιων κύτταρων.
- Τα κύτταρα των παραθυρεοειδών αδένων αντιλαμβάνονται τα επίπεδα του ιονισμένου ασβεστίου μέσω του υποδοχέα ασβεστίου (CaSR). Ο υποδοχέας αυτός λειτουργεί ως **‘ασβεστιοστάτης’**, ο οποίος μετρώντας τα επίπεδα του ιονισμένου ασβεστίου στον ορό προσαρμόζει την έκκριση της PTH.



CaSR

- Εκτός από τους παραθυροειδείς αδένες, ο CaSR εκφράζεται και στα κύτταρα C του θυρεοειδούς, όπου αυξάνει την έκκριση της καλσιτονίνης ως απάντηση στα υψηλά επίπεδα ασβεστίου, καθώς και στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια, όπου ρυθμίζει την απέκκριση του ασβεστίου.



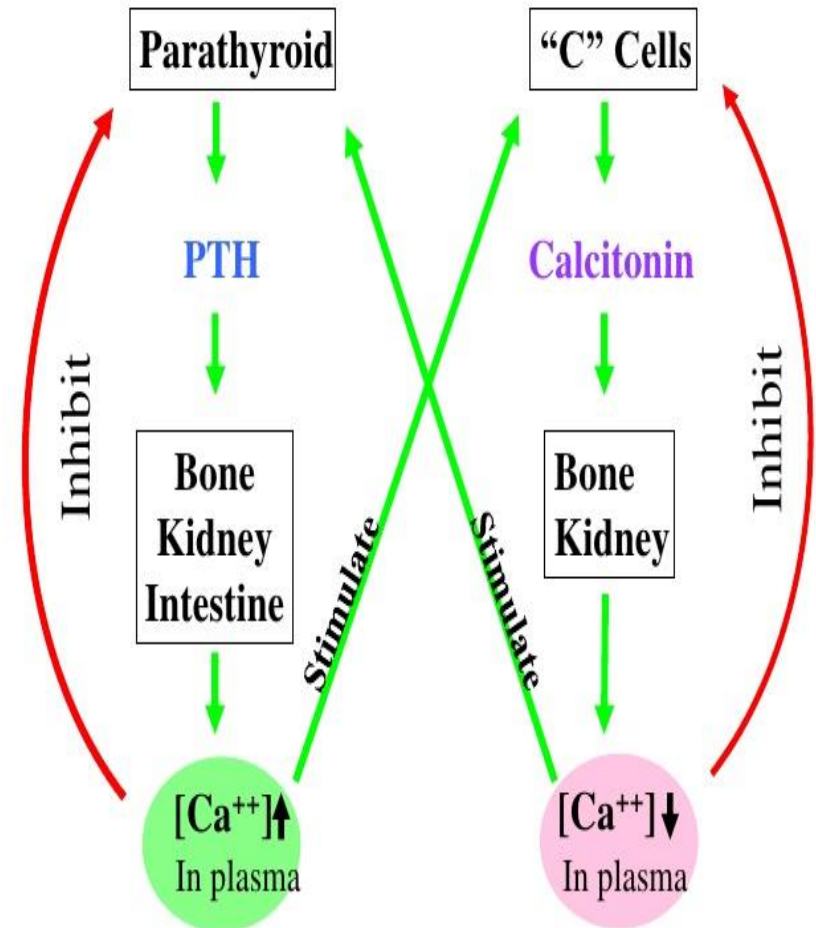
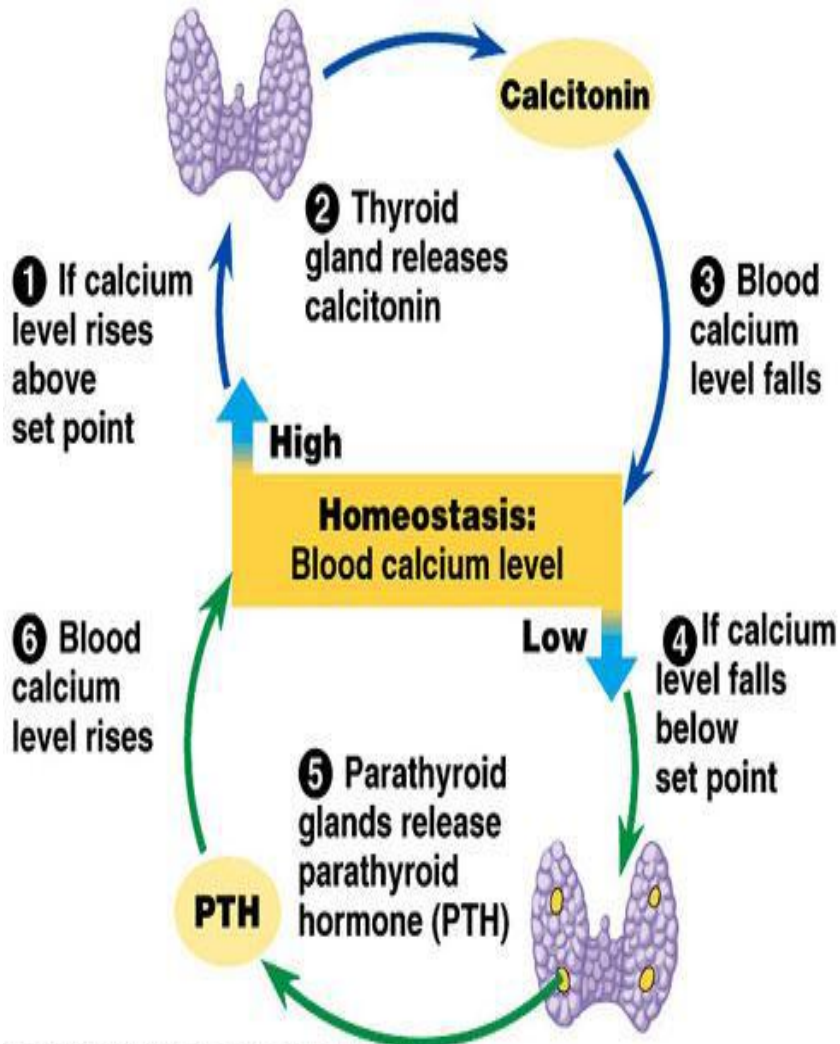
Βιολογικές Δράσεις Παραθορμόνης

- Στα οστά, η PTH διεγείρει τη διαδικασία της οστικής απορρόφησης με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ασβεστίου και φωσφόρου. Οι οστεοβλάστες φέρουν υποδοχείς PTH, υπό τη δράση της οποίας αυξάνουν την έκφραση του συνδέτη του ενεργοποιητή του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα κΒ. (RANKL). Το RANKL διεγείρει το επιφανειακό μόριο του ενεργοποιητή του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα κΒ (RANK) στις πρόδρομες μορφές των οστεοκλαστών οδηγώντας στην ωρίμασή τους.
- Η δράση της PTH στα όργανα-στόχους λαμβάνει χώρα μέσω της σύνδεσής της με τον υποδοχέα της, τον PTH/PTHrP τύπου 1 υποδοχέα (PTH1R), ο οποίος είναι μέλος μιας υπερ-οικογένειας υποδοχέων που συνδέονται με G-πρωτεΐνες. Στους ανθρώπους, ο υποδοχέας αυτός απαντάται στην επιφάνεια των οστεοβλαστών και των στρωματικών κυττάρων των οστών καθώς και στην κορυφαία και την πλαγιοβασική μεμβράνη των νεφρικών σωληναρίων.
- Μετά την πρόσδεση της PTH στον υποδοχέα της ενεργοποιούνται πολλά μονοπάτια μεταφοράς σήματος. Το πιο σημαντικό από αυτά είναι η ενεργοποίηση της υπομονάδας α της G-πρωτεΐνης (G α) που οδηγεί στην παραγωγή cAMP και τελικά την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης A (PKA).
-

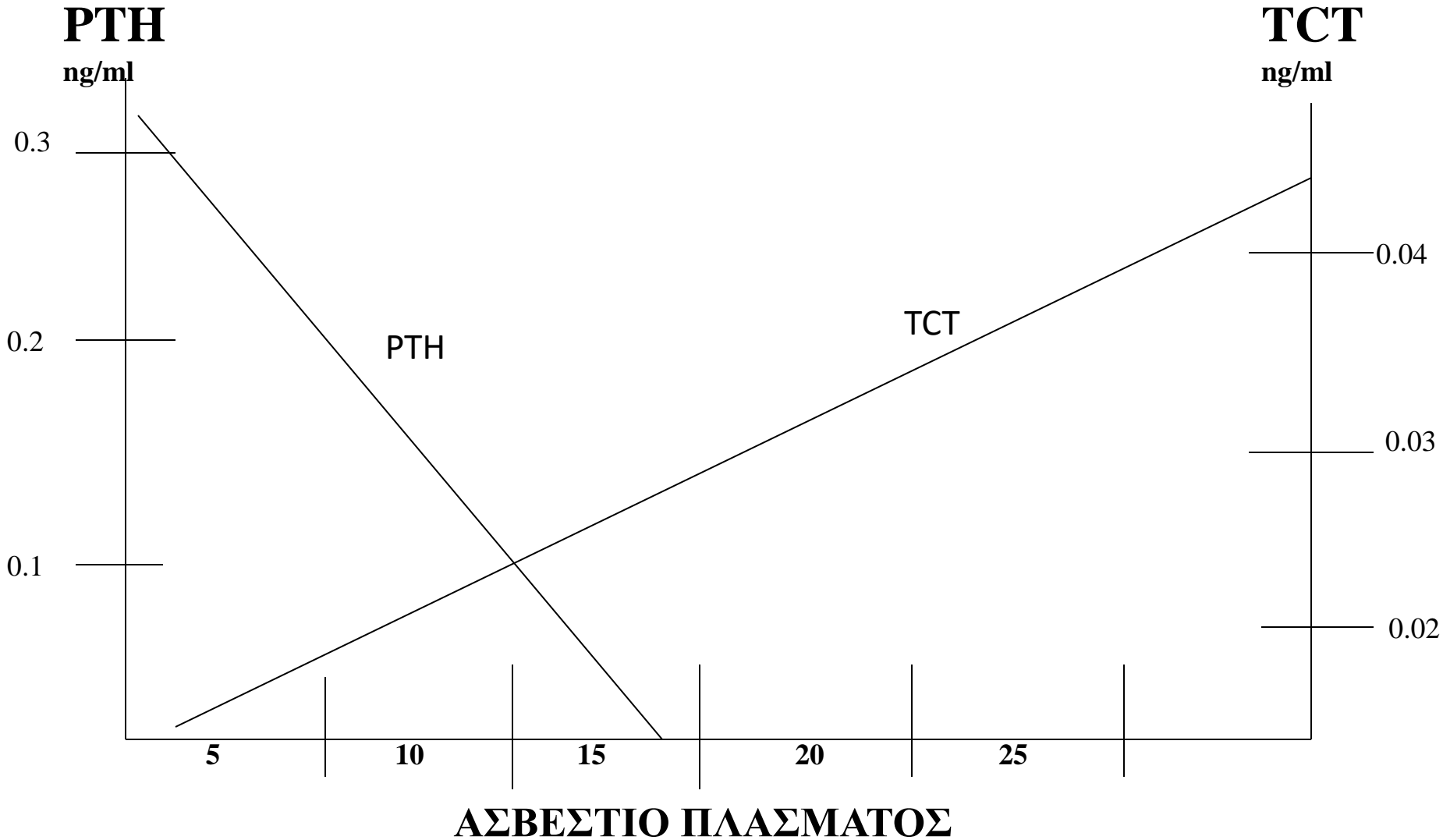
Καλσιτονίνη (CT)

- Η καλσιτονίνη είναι ένα πεπτίδιο 32 αμινοξέων που παράγεται από τα παραθυλακιώδη C κύτταρα του θυρεοειδούς και η έκκρισή της βρίσκεται υπό τον έλεγχο του ιονισμένου ασβεστίου. Τα C-κύτταρα χρησιμοποιούν τον CaSR για να αντιλαμβάνονται τις αλλαγές ασβεστίου στο πλάσμα, οπότε αυξάνουν την έκκριση της καλσιτονίνης στην υπερασβεστιαμία και τη διακόπτουν στην υπασβεστιαμία.
- Η καλσιτονίνη ασκεί τη δράση της μέσω σύνδεσης με τους υποδοχείς της. Τέτοιους υποδοχείς εκφράζουν οι οστεοκλάστες και κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. Οι υποδοχείς αυτοί, όπως και οι αντίστοιχοι της PTH, είναι υποδοχείς 7 διαμεμβρανικών τμημάτων που συνδέονται με τις G-πρωτεΐνες.
- Η κύρια λειτουργία της καλσιτονίνης είναι η **αναστολή της οστικής απορρόφησης από τους οστεοκλάστες**. Επίσης, δρα στους νεφρούς όπου **αναστέλλει την επαναρρόφηση του φωσφόρου αυξάνοντας την απέκκρισή του**. Παράλληλα, προκαλεί ήπια νατριούρηση και αποβολή ασβεστίου.
- Παρά τις αναφερόμενες δράσεις της, η καλσιτονίνη δε φαίνεται να ασκεί σημαντικό παθοφυσιολογικό ρόλο στους ανθρώπους.
- Η **κλινική της σημασία είναι ως καρκινικός δείκτης** σε ενδοκρινικές κακοήθειες, κυρίως στο μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς. Μπορεί, επίσης, να εκκρίνεται έκτοπα από όγκους όπως τα ισουλινώματα ή ο καρκίνος πνεύμονα. Επιπλέον, χρησιμοποιείται θεραπευτικά ως αναστολέας της οστεοκλαστικής δραστηριότητας όπως στη νόσο Paget και την υπερασβεστιαμία. Τέλος, έχει χρησιμοποιηθεί ως αναλγητικό για τη θεραπεία ασθενών με σπονδυλικά κατάγματα, οστεολυτικές μεταστάσεις ή με μέλος 'φάντασμα'.

Καλσιτονίνη (CT)

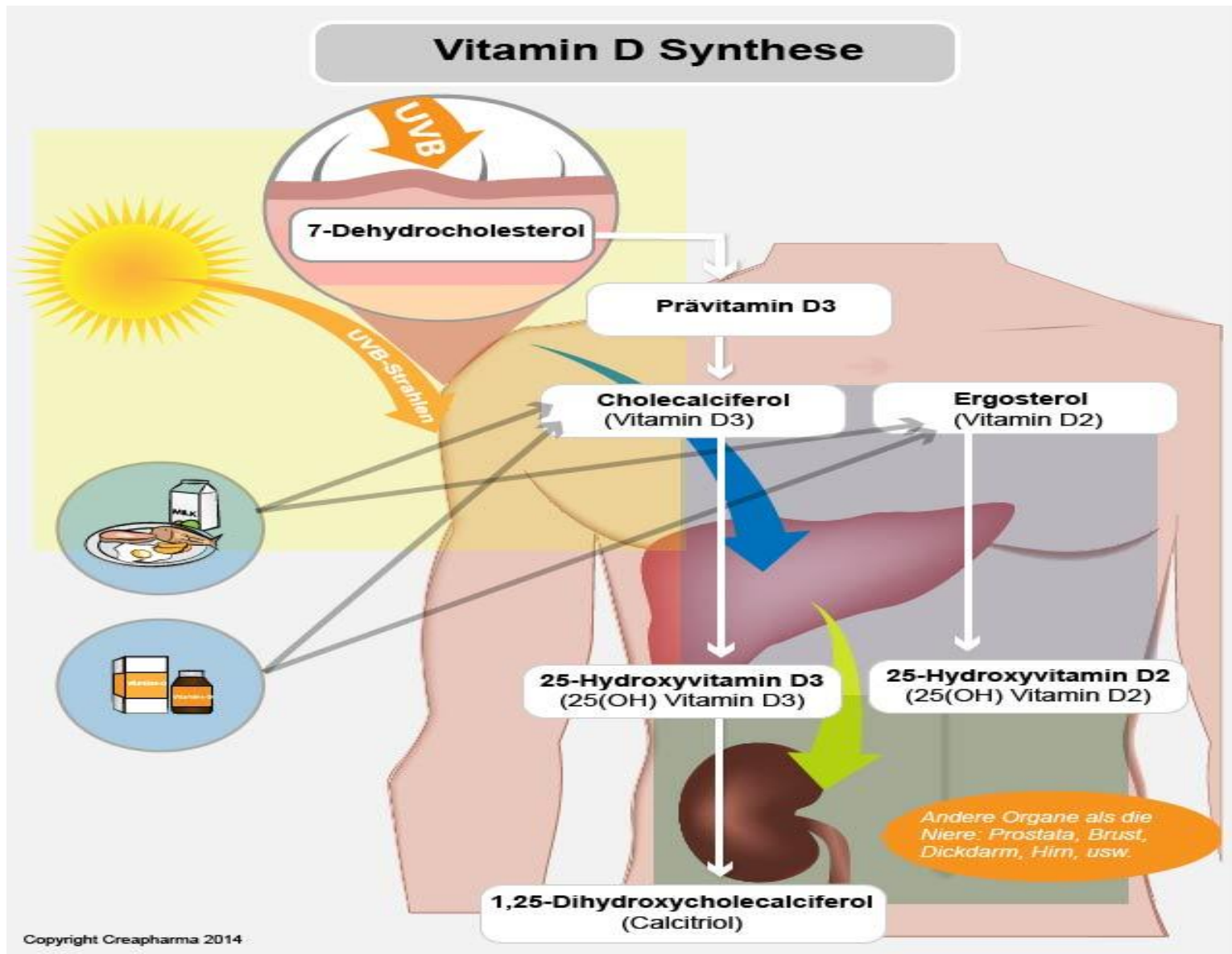


Παραθορμόνη – Καλσιτονίνη - Ca



Βιταμίνη D

- Η βιταμίνη D ανήκει στην κατηγορία των λιποδιαλυτών βιταμινών. Αρχικά όταν απομονώθηκε ονομάστηκε βιταμίνη **D1** ή **καλσιφερόλη**. Αποτελείται από μίγμα αντιραχητικών ουσιών (**σύμπλεγμα D2 & D3**), οι οποίες μοιάζουν χημικά με τη χοληστερόλη (στεροειδική προ-ορμόνη).
- Διακρίνονται δύο μορφές :
- Η **εργοκαλσιφερόλη (βιταμίνη D2)** η οποία προέρχεται από τη ζωική και φυτική εργοστερόλη (δεν παράγεται από τον οργανισμό)
- Η **χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη D3 ή καλσιτριόλη)** η οποία προέρχεται από τη μετατροπή της πρόδρομης ουσίας 7-δεϋδροχοληκαλσιφερόλη από τις υπεριώδεις ακτίνες του ήλιου στο δέρμα .
- **Σύνθεση Βιταμίνης D**
- Η βιταμίνη D συντίθεται στο δέρμα από την **7-δεϋδροχοληστερόλη**, η οποία βρίσκεται κυρίως στα κατώτερα στρώματα της επιδερμίδας. Υπό τη δράση της υπεριώδους ακτινοβολίας (UVB 290-315), η 7-δεϋδροχοληστερόλη υφίσταται φωτοχημική διάσπαση. Το παραγόμενο προϊόν, η προβιταμίνη D3, είναι θερμικά ασταθές και υφίσταται εντός 48 ωρών θερμο-εξαρτώμενο ισομερισμό που οδηγεί στην παραγωγή της βιταμίνης D. Εναλλακτικά η προβιταμίνη μπορεί να ισομεριστεί σε 2 βιολογικά ανενεργή προϊόντα, τη **λουμιστερόλη** και την **ταχυστερόλη**. Αυτός ο εναλλακτικός φωτοϊσομερισμός εμποδίζει την παραγωγή τοξικών ποσοτήτων βιταμίνης D μετά από παρατεταμένη έκθεση στον ήλιο. Επίσης, ο βαθμός μαυρίσματος του δέρματος, που αυξάνει με την έκθεση στον ήλιο, ρυθμίζει τη μετατροπή της 7-δεϋδροχοληστερόλης σε προβιταμίνη D3 μπλοκάροντας τη διεύθυνση της ιονίζουσας ακτινοβολίας.
- Η μεταφορά της βιταμίνης D από το δέρμα στην κυκλοφορία δεν είναι πλήρως κατανοητή. Η απλή διάχυση δε φαίνεται πιθανός τρόπος μεταφοράς ενός τόσο υδρόφοβου μορίου, με τις λιποπρωτεΐνες της επιδερμίδας να διαδραματίζουν πιθανά κάποιο ρόλο. Μετά την είσοδό της στην κυκλοφορία, η βιταμίνη D συνδέεται με μια α-σφαιρίνη που παράγεται στο ήπαρ, τη **δεσμευτική πρωτεΐνη της βιταμίνης D (VDBP)**.

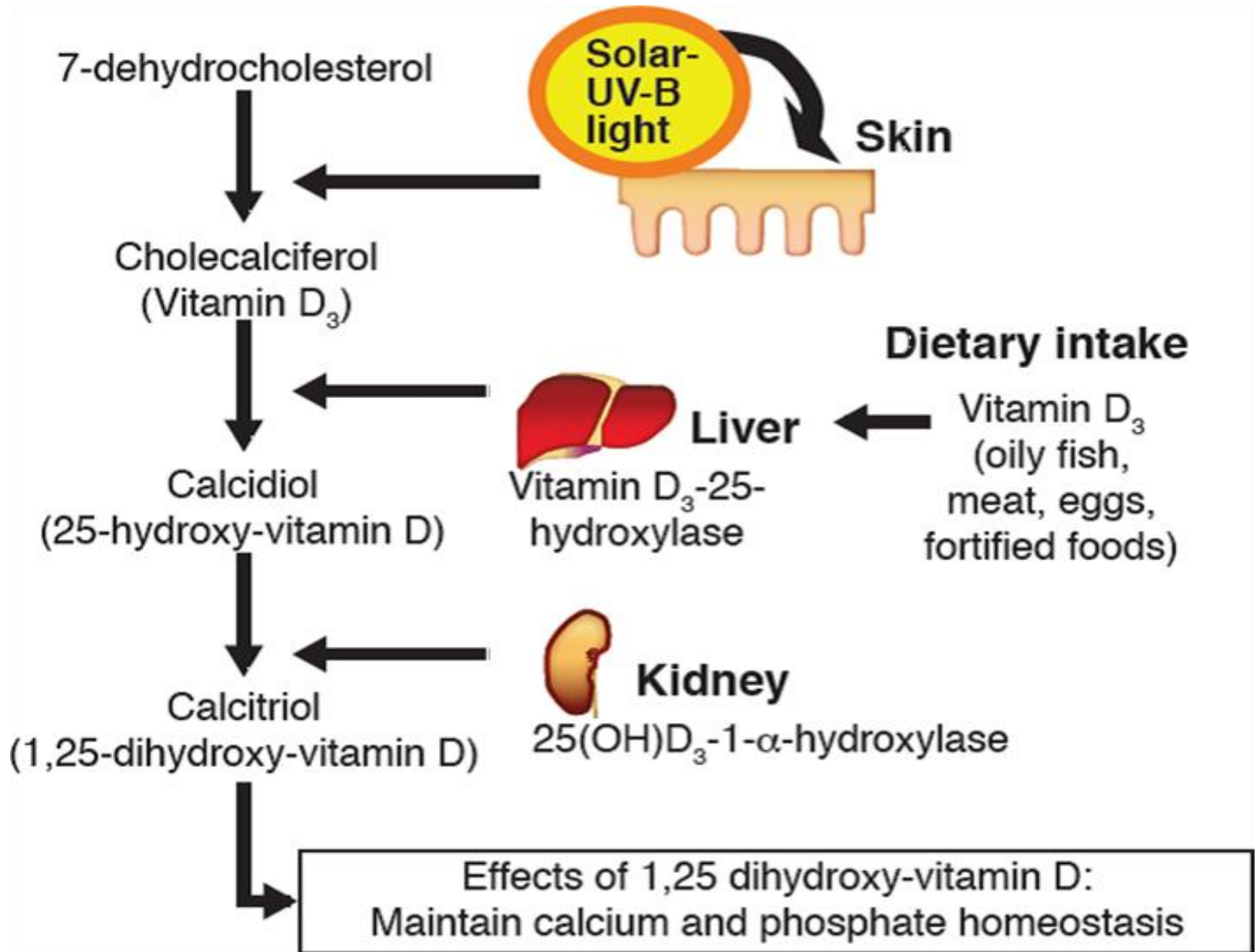


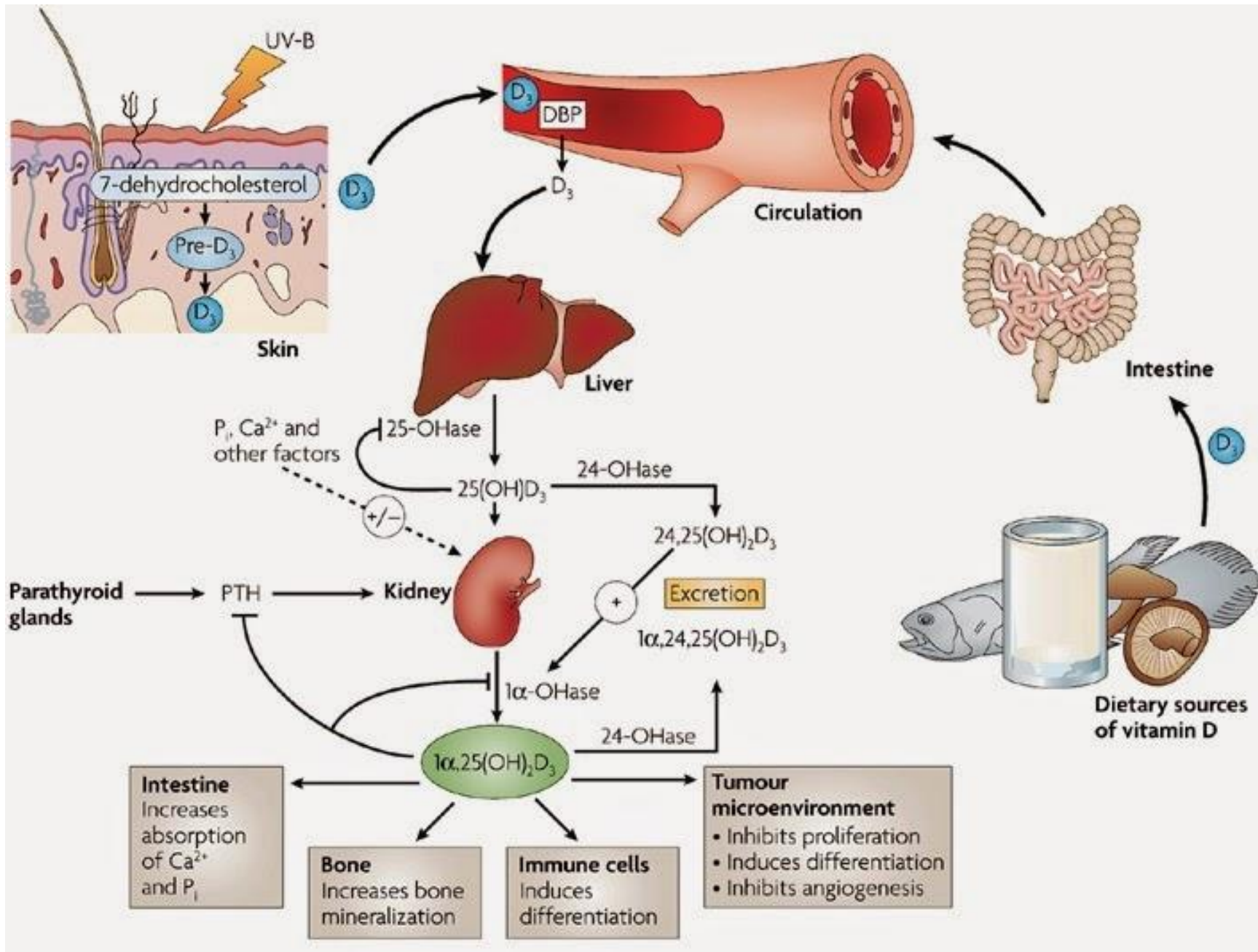
- Η 25-OH D αποτελεί το μεγαλύτερο απόθεμα της βιταμίνης και είναι ο καλύτερος δείκτης υπο-ή αβιταμίνωσης.

Βιταμίνη D

Διαιτητικές Πηγές και Εντερική Απορρόφηση

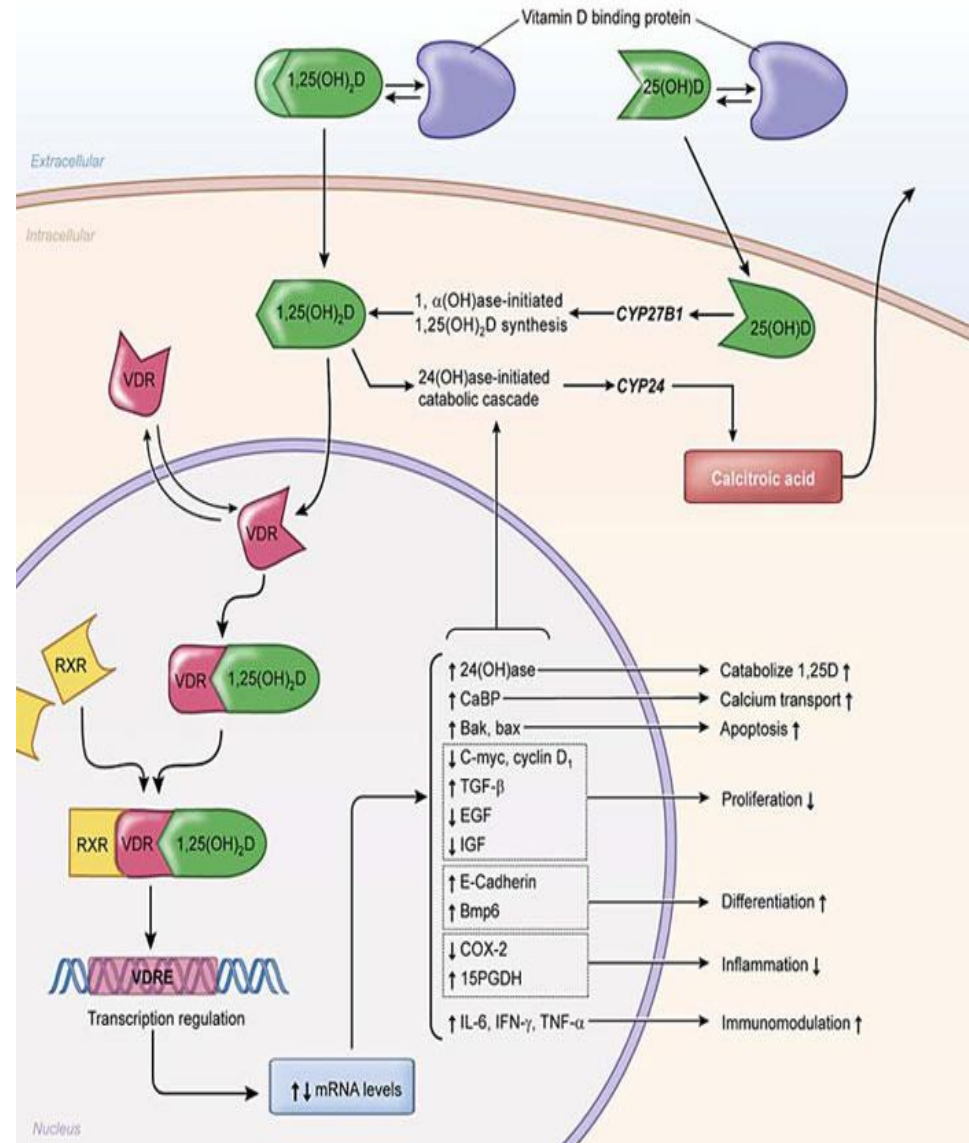
- Η βιταμίνη D είναι σπάνια στις τροφές. Οι πιο σημαντικές διατροφικές πηγές που την περιέχουν είναι τα λιπαρά ψάρια, όπως ο σολομός και το σκουμπρί, το συκώτι των ψαριών και σε μικρότερο βαθμό ο κρόκος των αυγών. Επίσης, βρίσκεται σε τρόφιμα εμπλουτισμένα με βιταμίνη D όπως το γάλα ή τα δημητριακά.
- Η βιταμίνη D, που λαμβάνεται μέσω της διατροφής, απορροφάται από το λεπτό έντερο με τη βοήθεια των χολικών αλάτων. Φάρμακα που δεσμεύουν τα χολικά άλατα, όπως η κολεστιπόλη, καθώς και διάφορα σύνδρομα δυσαπορρόφησης μειώνουν την απορρόφηση της βιταμίνης D.
- Η τελευταία εισέρχεται κυρίως στη λέμφο μέσω χυλομικρών, ενώ ένα τμήμα της εισέρχεται άμεσα στην πυλαία κυκλοφορία. Εκεί προσλαμβάνεται ταχέως από το ήπαρ όπου υδροξυλιώνεται σε 25(OH)D3 από το ένζυμο **25 υδροξυλαση (CYP2R1)** που είναι και η κύρια μορφή της βιταμίνης D στην κυκλοφορία. Εν συνεχεία, η 25(OH)D3 υδροξυλιώνεται ξανά στους νεφρούς από το ένζυμο **1α-υδροξυλάση** στον ενεργό μεταβολίτη της, την **1,25(OH)₂D3**. Η παρουσία λίπους στον εντερικό αυλό μειώνει την απορρόφηση της βιταμίνης D. Αντίθετα, οι 25(OH)D3 και η 1,25(OH)₂D3 απορροφούνται κυρίως από το πυλαίο σύστημα και η απορρόφησή τους δεν επηρεάζεται από το λίπος της τροφής.





VDR

- Η **1,25(OH)₂D₃** ασκεί τις βιολογικές της δράσεις διαμέσου ενός **πυρηνικού υποδοχέα (VDR)**.
- VDR υπάρχουν στο έντερο, στα οστά και στους νεφρούς αλλά και σε όργανα που δε σχετίζονται με το μεταβολισμό του ασβεστίου, όπως σε κύτταρα του αιμοποιητικού και του ανοσολογικού συστήματος, στον καρδιακό μυ, στους γραμμωτούς και λείους μύες, στον εγκέφαλο, στο ήπαρ, στους μαστούς, στον προστάτη, στο δέρμα (κερατινοκύτταρα, μελανοκύτταρα, ινοβλάστες) και σε ενδοκρινείς αδένες (υπόφυση, παραθυρεοειδείς αδένες, β-κύτταρα παγκρέατος, θυρεοειδής, ωθήκες, όρχεις, επινεφρίδια). Κακοήθειες αυτών των ιστών επίσης μπορεί να φέρουν VDR.
- Μέσω του VDR η **1,25(OH)₂D₃** ρυθμίζει την παραγωγή και έκκριση ορμονών (ισσουλίνη, προλακτίνη, PTH) και την παραγωγή κυτταροκινών από τα λεμφοκύτταρα και τα μονοκύτταρα, ενώ αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό φυσιολογικών και καρκινικών κυττάρων. Επίσης, προάγει την τελική διαφοροποίηση πολλών φυσιολογικών κυτταρικών σειρών (οστεοβλάστες, οστεοκλάστες) καθώς και καρκινικών κυττάρων, ενώ επάγει την απόπτωση.



Κύριες δράσεις της καλσιτριόλης [1,25(OH)₂D₃]

Λεπτό Έντερο

Αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου

Επάγει τη δημιουργία πρωτεϊνών που διευκολύνουν τη διακίνηση του ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα και τη μεταφορά του στην κυκλοφορία

Αυξάνει την απορρόφηση του φωσφόρου

Οστά

Επηρεάζει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων των οστών

Αυξάνει την έκφραση του RANKL με αποτέλεσμα την ωρίμαση των οστεοκλαστών και τελικά την απελευθέρωση στην κυκλοφορία ασβεστίου και φωσφόρου

Νεφροί

Διεγείρει την καλμπιντίνη και την ATPase του ασβεστίου στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο

Διεγείρει την παραγωγή 24,25(OH)₂D₃ στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο

Δράσεις Βιταμίνης D σε Ιστούς-Στόχους

- Ο κύριος ρόλος της βιταμίνης D είναι η **διατήρηση της ομοιοστασίας του ασβεστίου και του φωσφόρου** σε συνεργασία με την PTH. Το έντερο, τα οστά και οι νεφροί είναι τα κύρια όργανα υπεύθυνα για
- Στο λεπτό έντερο η **1,25(OH)₂D₃** αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου επάγοντας το σχηματισμό των επιθηλιακών καναλιών ασβεστίου. Επίσης, επάγει τη δημιουργία διάφορων πρωτεϊνών (καλμπιντίνη D, αλκαλική φωσφατάση, καλμοντουλίνη) που διευκολύνουν τη διακίνηση του ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα και τη μεταφορά του από την πλαγιοβασική μεμβράνη στην κυκλοφορία. Επίσης, η 1,25(OH)₂D αυξάνει την απορρόφηση του φωσφόρου από το λεπτό έντερο. Κατά τη διάρκεια της κύησης, της γαλουχίας και της ανάπτυξης οι συγκεντρώσεις της 1,25(OH)₂D γίνονται μεγαλύτερες, αυξάνοντας έτσι την ικανότητα εντερικής απορρόφησης ασβεστίου στο 50-80%, από 30-40% που είναι φυσιολογικά.
- Σε φυσιολογική πρόσληψη ασβεστίου η **1,25(OH)₂D₃** αλληλεπιδρά με τον VDR στους οστεοβλάστες και αυξάνει την έκφραση του RANKL. Οι προ-οστεοκλάστες φέρουν στην επιφάνειά τους τον υποδοχέα RANK για τον RANKL. Η άμεση σύνδεση των δύο τελευταίων επιφέρει την ωρίμαση των οστεοκλαστών. Ο ώριμος οστεοκλάστης παράγει υδροχλωρικό οξύ και πρωτεολυτικά ενζυμα που διασπούν το οστό απελευθερώνοντας στην κυκλοφορία Ca και P.
- Η **1,25(OH)₂D₃** δε φαίνεται να έχει άμεσο ενεργό ρόλο στη διαδικασία της επιμετάλλωσης. Ο κύριος ρόλος της είναι να διατηρεί το προϊόν ασβεστίου-φωσφόρου σε συγκέντρωση κοντά στον κορεσμό, ώστε να συμβεί παθητική επιμετάλλωση του οστεοειδούς που παράγεται από τους οστεοβλάστες. Αυτό γίνεται σαφές στη ραχίτιδα από σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης D, όπου παρατηρούνται σαφείς διαταραχές της επιμετάλλωσης, ενώ τα επίπεδα της 1,25(OH)₂D τείνουν να παραμένουν στα φυσιολογικά ή στα κατώτερα φυσιολογικά επίπεδα. Φαίνεται ότι ο έτερος μεταβολίτης της 25(OH)D₃, η 24,25(OH)₂D₃, έχει δράσεις στα οστά, ειδικά στους χόνδρους, που δεν μπορούν να αντικατασταθούν από την 1,25(OH)₂D.
- Παρόλα αυτά, η **1,25(OH)₂D₃** έχει και άμεσες δράσεις στα οστά επηρεάζοντας τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων των οστών όπως και των υπερτροφικών χονδροκυττάρων. Αυτές οι άμεσες δράσεις της εξηγούν τη σοβαρότητα της ραχίτιδας σε ασθενείς με μεταλλάξεις της 1α-υδροξυλάσης ή του VDR (ραχίτιδα τύπου 1 και 2).
- Στους νεφρούς η **1,25(OH)₂D₃** διεγείρει την καλμπιντίνη και την ATPase του ασβεστίου στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο και την παραγωγή 24,25(OH)₂D₃ στο εγγύς εσπειραμένο. Ο άμεσος ρόλος της, όμως, στη μεταφορά του ασβεστίου και του φωσφόρου διαμέσου του νεφρικού επιθηλίου είναι αμφιλεγόμενος. Πιθανά η δράση της στην έκκριση της PTH να είναι η πιο σημαντική για τη διαχείριση του ασβεστίου και του φωσφόρου από τους νεφρούς.

7- Dehydrocholesterol



Diet

Vitamin D₃

Solar UVB radiation



25(OH)D₃



1,25(OH)₂D₃

Vascular cells



Increases smooth muscle cell proliferation
Reduces Inflammation

Parathyroid gland



Decreases PTH synthesis and release

Heart



Decreases LVH

Bone



Increases bone mineralization
Increases osteoclastic differentiation

Intestine



Increases absorption of calcium and phosphate

Pancreas



Increases insulin secretion

Breast, colon, prostate cells



Inhibits clonal proliferation

Macrophages Monocytes



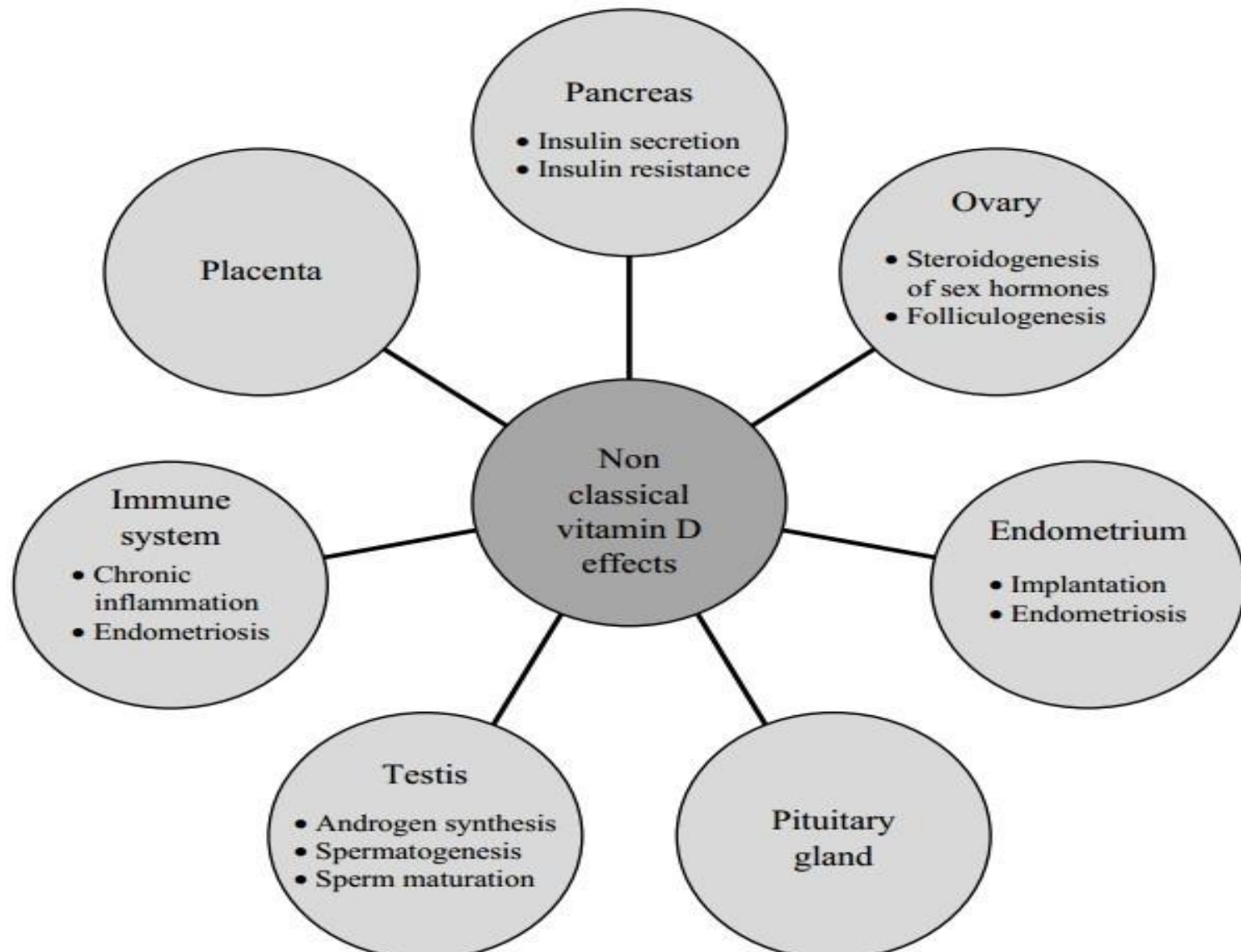
Increases microbicidal activity
Induces differentiation in immune cells

Red Blood Cells



Improves hemotopoiesis

Μη κλασικές δράσεις βιταμίνης D



Διαταραχές βιταμίνης D

Ανεπάρκεια βιτ. D λόγω αναστολής σύνθεσής της στο δέρμα

Ανεπαρκής έκθεση στο ηλιακό φως

Χρήση αντηλιακού με υψηλό δείκτη προστασίας

Ανεπάρκεια βιτ. D λόγω αναστολής της εντερικής απορρόφησης

Σύνδρομο πλημμελούς απορρόφησης

Χολεστυραμίνη

Αυξημένος καταβολισμός της βιτ. D ή των μεταβολιτών της

Αντιεπιληπτική αγωγή

Ατελής σύνθεση 25(OH)D στο ήπαρ

Πρωτοπαθής χολική κίρρωση

Ατρησία χοληφόρων

Ατελής νεφρική 1α-υδροξυλίωση της 25(OH)D

Υποπαραθυρεοειδισμός

Ψευδουποπαραθυρεοειδισμός

Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Ραχίτιδα τύπου I εξαρτώμενη από τη βιτ D

X-φυλοσύνδετη υποφωσφαταιμική ραχίτιδα/οστεομαλακία

Διαταραχή του οργάνου στόχου στην 1,25(OH)D3

Ραχίτιδα τύπου II εξαρτώμενη από βιτ. D

Νεφρική απώλεια της δεσμευτικής πρωτεΐνης της βιτ. D

Νεφρωσικό σύνδρομο

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΙΤ. D

Δυσαπορρόφηση Ca

Διαταραχή της νευρο-
μυϊκής λειτουργίας

Διαταραχή της επιμετάλλωσης

αντιρροπιστικός Β' παθής
υπερπαραθυρεοειδισμός

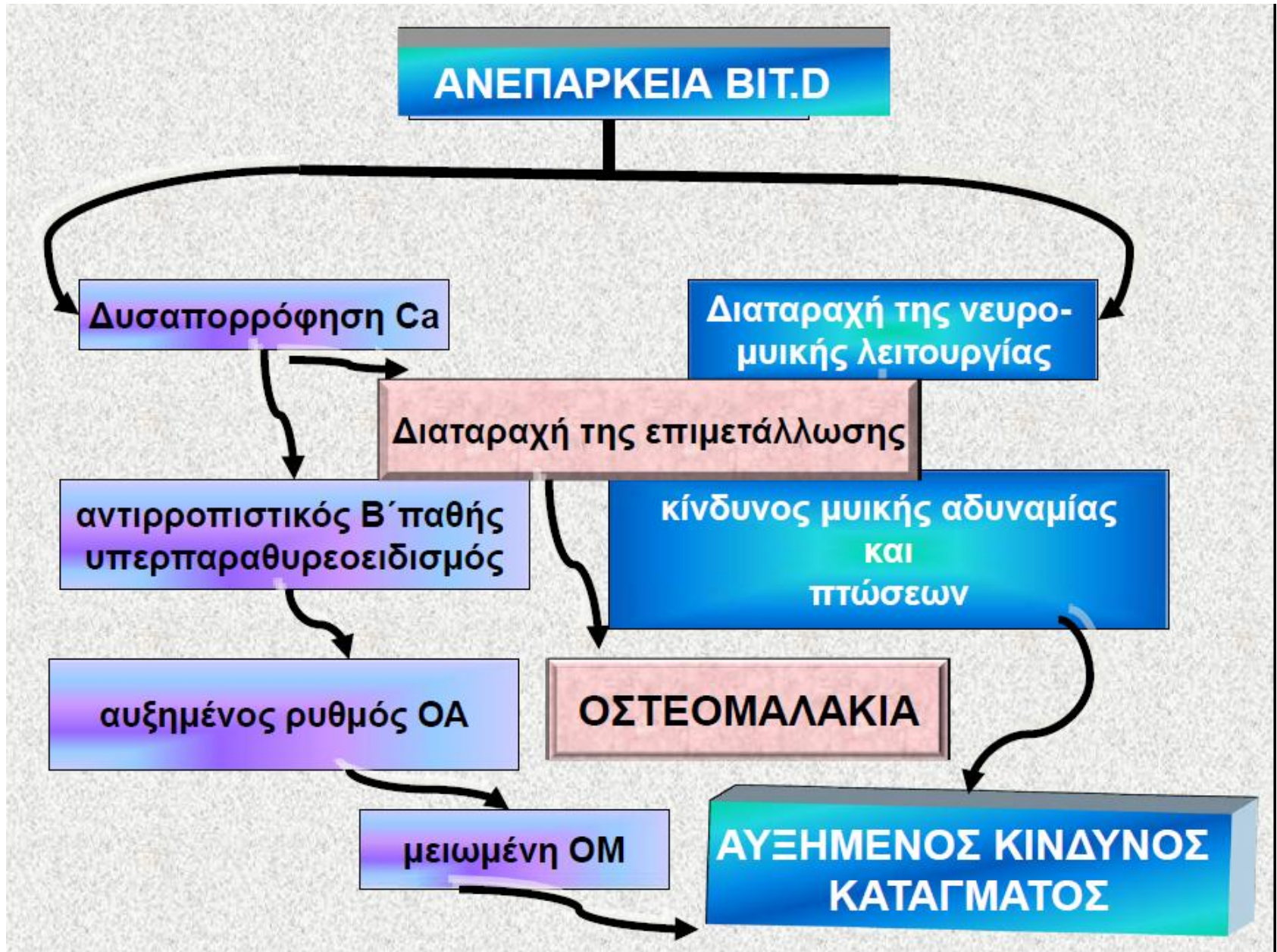
κίνδυνος μυϊκής αδυναμίας
και
πτώσεων

αυξημένος ρυθμός ΟΑ

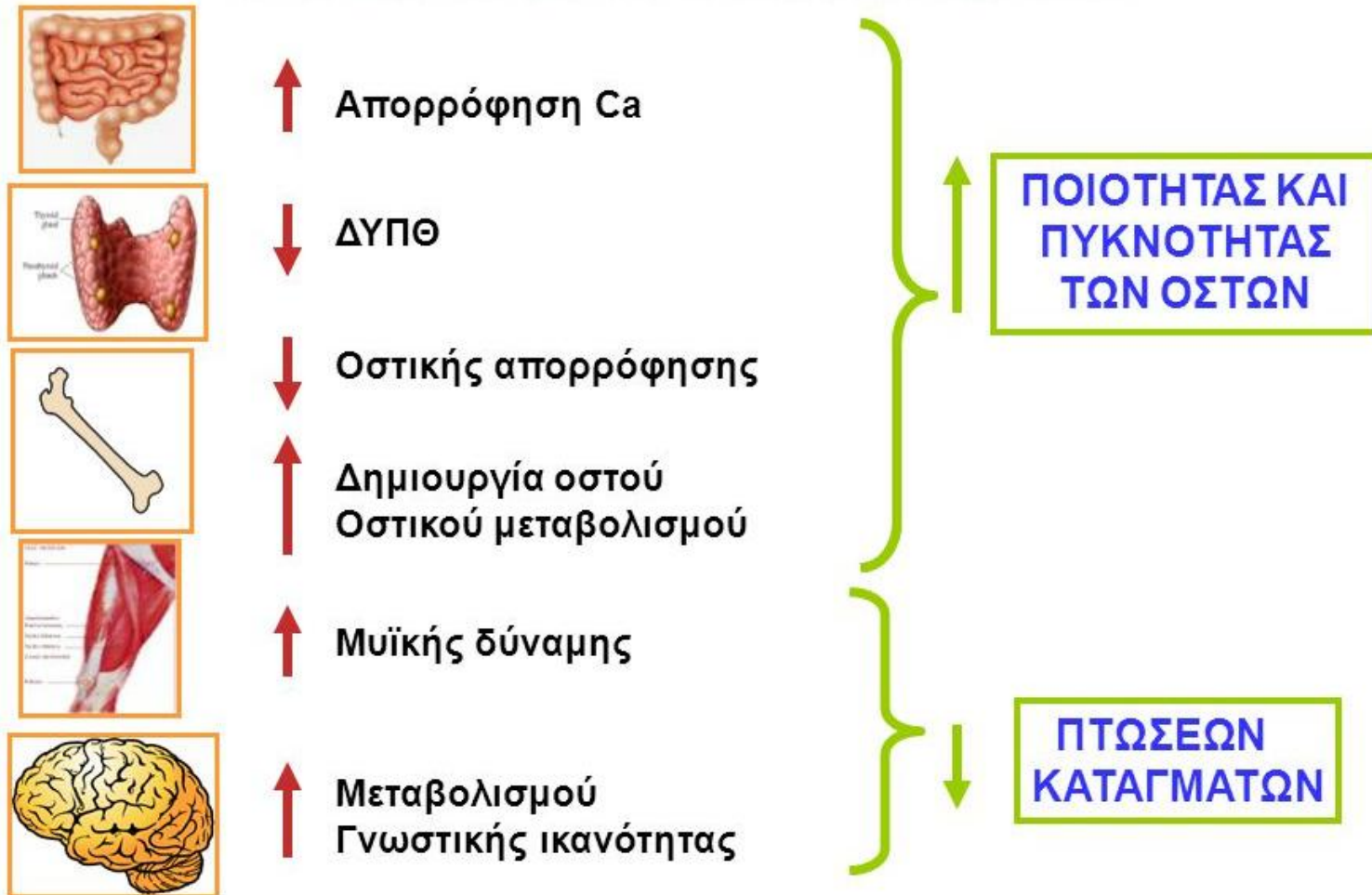
ΟΣΤΕΟΜΑΛΑΚΙΑ

μειωμένη ΟΜ

ΑΥΞΗΜΕΝΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ
ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ



Πλειοτροπικές δράσεις της βιταμίνης D σε μεταβολική οστική νόσο



Αλληλεπίδραση των παραγόντων που ρυθμίζουν το ασβέστιο

	PTH	1.25(OH) ₂ D ₃	Καλσιτονίνη	Ασβέστιο	Φωσφόρος
PTH	-	▲ +	+	▲ +	▼ ▲ +
1.25(OH) ₂ D ₃	▼ -	▼ -	+	▲	▲
Καλσιτονίνη	+	+	-	▼	▼
Ασβέστιο	▼	▼	▲	-	▼
Φωσφόρος	▲ +	▼	-	▼	

▲ ▼ : ΑΜΕΣΗ ΔΡΑΣΗ.

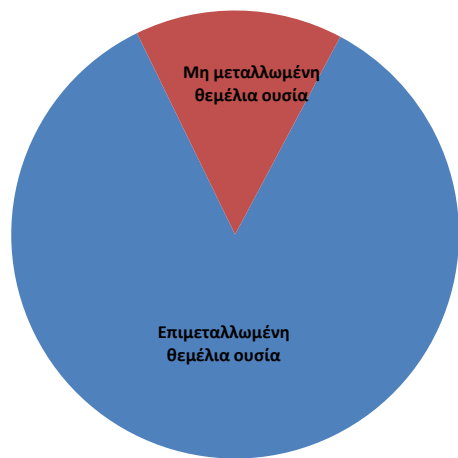
+ - : ΕΜΜΕΣΗ ΔΡΑΣΗ.

Μεταβολικά νοσήματα των οστών

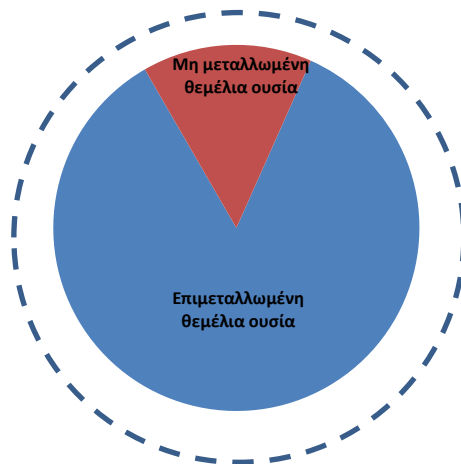
Τρεις κατηγορίες:

- **Οστεοπόρωση** στην οποία η οστική ποσότητα (οστική μάζα) είναι παθολογικά μειωμένη.
- **Ραχίτιδα (στα παιδιά) –Οστεομαλακία (στους ενήλικες)** στην οποία ο οστικός συνδετικός ιστός είναι παρών αλλά ελλιπής επασβεστωμένος Η πάθηση οφείλεται συνήθως σε ανεπάρκεια της Vit D, και των μεταβολιτών της, μπορεί να οφείλεται και σε ανεπάρκεια του φωσφόρου (υποφωσφαταιμία) ή σοβαρή έλλειψη ασβεστίου.
- Την **ινώδη οστεΐτιδα** στην οποία η υπερπαραγωγή παραθορμόνης οδηγεί σε οστική απορρόφηση και αντικατάσταση με ινώδη ιστό.
- Κλινικός έλεγχος: η μεταβολική οστική νόσος συνήθως παρουσιάζεται με στοιχεία σκελετικών διαταραχών (οστικό πόνο, κατάγματα), υπερασβεστιαμία (ανορεξία, κοιλιακό άλγος, ουρολιθίαση), υπερ- ή υποπαραθυρεοειδισμό, σύνδρομο Cushing.
- Ακτινολογικός έλεγχος: απώλεια ακτινολογικής πυκνότητας (οστεοπενία) και συμπιεστικά κατάγματα των σπονδύλων.
- Μέτρηση οστικής πυκνότητας: η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική είναι αυτή της διπλής απορροφησιομέτρησης (DEXA μέθοδος).
- Βιοχημικός έλεγχος: ασβέστιο, φώσφορος, αλκαλική φωσφατάση, παραθορμόνη ορού, vit D3, καλσιτριόλη στον ορό. Στα ούρα 24 hr μέτρηση ασβεστίου, φώσφορου, υδροξυπρολίνης.

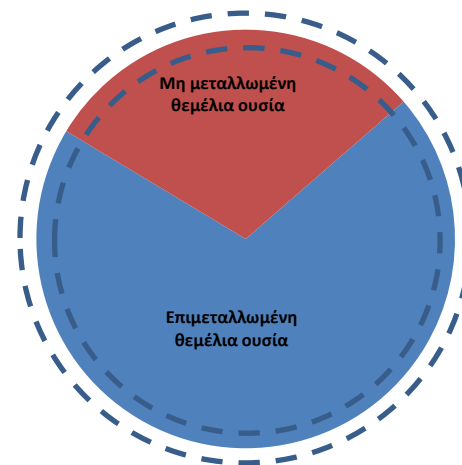
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΟΣΤΟ



ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ



ΟΣΤΕΟΜΑΛΑΚΙΑ



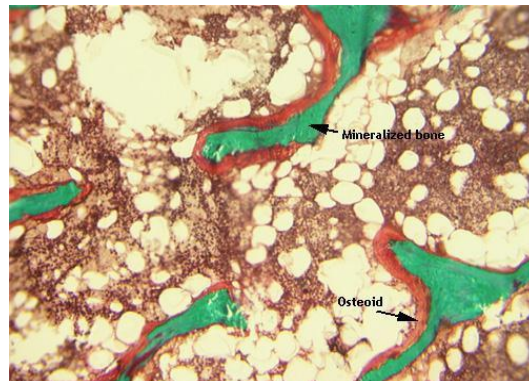
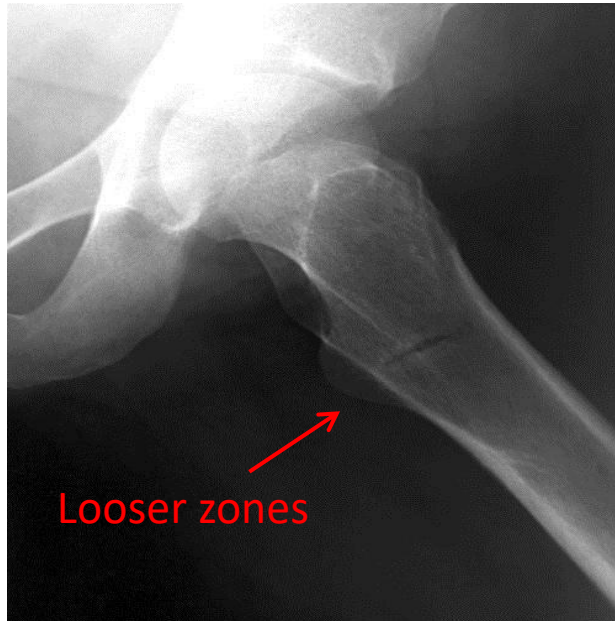
Φυσιολογική οστική μάζα πλήρως επιμεταλλωμένη	Μειωμένη οστική μάζα πλήρως επιμεταλλωμένη	Ποικίλη οστική μάζα ατελώς επιμεταλλωμένη
Συνήθης ηλικία κατά την εισβολή	Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και ηλικιωμένα άτομα αμφότερων των φύλλων	Ενήλικες κάθε ηλικίας και παιδιά με ραχίτιδα
Μηχανισμός	Οστική απώλεια	Ατελής επιμετάλλωση
Συνήθεις αιτίες	Έλλειψη ορμονών φύλλου, μεγάλη ηλικία, ακινητοποίηση, θεραπεία με στεροειδή	Έλλειψη βιταμίνης D ή/και Ca
Κύρια συμπτώματα	Απουσιάζουν, έως την εμφάνιση κατάγματος (όψιμα)	Γενικευμένα οστικά άλγη και παραμορφώσεις (πρώιμα)

Επάρκεια βιταμίνης D και οστική νόσος

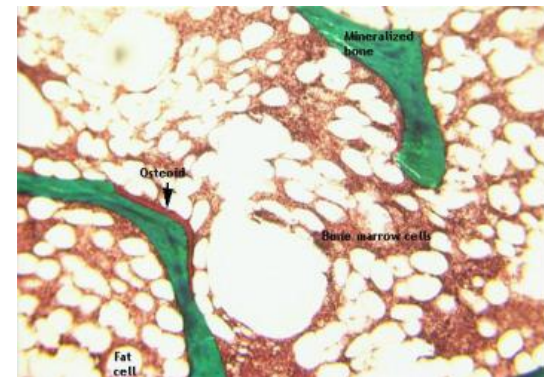
Στάδια	25(OH)D ₃ nmol/L	Οστικός κύκλος εναλλαγής	PTH	Οστική νόσος
Έλλειψη	<12.5	Αυξημένος	Αυξημένη	Ραχίτιδα/οστεομαλακία
Ανεπάρκεια	12.5-50	Αυξημένος	Αυξημένη	Ραχίτιδα/οστεομαλακία/οστεοπόρωση
Υποβιταμίνωση	50-100	κ.φ.	Ανώτερα φυσιολογικά όρια	Όχι
Επάρκεια	100-250	κ.φ.	Φυσιολογική	Όχι
Τοξικότητα	>250		Φυσιολογική	Όχι
*12.5 nmol/L 25(OH)D ₃ =5 ng/mL, 50 nmol/L 25(OH)D ₃ =20 ng/mL, 100 nmol/L 25(OH)D ₃ =40 ng/mL [συντελεστής μετατροπής από nmol/L σε ng/mL 0.4].				

Οστεομαλακία – κλινικές εκδηλώσεις

- Καταβολή
- Οστικά άλγη
- Μυϊκή αδυναμία
- **ALP ↑**
- $[Ca^{2+}]$ low or normal
- $[PO_4^{2-}]$ low or normal
- **Ατελή κατάγματα (ζώνες Looser στις Α/ες)**
- **PTH ↑**



Φυσιολογικό



Οστεομαλακία



Οστεομαλακία-Θεραπεία

- Χορήγηση βιταμίνης D pos
- Μεγάλες δόσεις από το στόμα
- Αν τα επίπεδα **<20 ng/mL** απαιτούνται **50,000 μονάδες βιτ. D3 pos άπαξ εβδομαδιαίως για 6-8 εβδομάδες και εν συνεχεία 800-1000 μονάδες D3 ημερησίως**
- Αν τα επίπεδα είναι 20-30 ng/mL απαιτούνται 800-1000 μονάδες βιτ. D3 pos ημερησίως συνήθως για περίοδο 3 μηνών.
- Ημερήσιες απαιτήσεις ενηλίκων ~ 400IU/day
- Ημερήσιες απαιτήσεις ηλικιωμένων ~ 800IU/day

Ραχίτιδα

Ταξινόμηση:

➤ **Ασβεστιοπενική ραχίτιδα:**

Ανεπάρκεια και διαταραχές του μεταβολισμού της βιταμίνης D και διαιτητική ανεπάρκεια ασβεστίου

➤ **Φωσφοροπενική ραχίτιδα :**

Μειωμένη διαιτητική πρόσληψη ή εντερική απορρόφηση του φωσφόρου, ή ελαττωμένης νεφρικής επαναρρόφησης λόγω ανωμαλίας των εγγύς και άπω νεφρικών σωληναρίων

➤ **Μία τρίτη και λιγότερο συχνή κατηγορία περιλαμβάνει αίτια όπως η τοξικότητα από **αλουμίνιο και φθόριο** τα οποία αναστέλλουν άμεσα την **μετάλλωση του συζευκτικού χόνδρου και του οστεοειδούς****

Ραχίτιδα-Αιτιολογία

- **Διαιτητική ραχίτιδα (ανεπάρκεια βιταμίνης D)**
 - Διαιτολόγιο ανεπαρκές σε βιταμίνη D, ασβέστιο και φωσφόρο
 - Ανεπαρκής έκθεση στο ηλιακό φως ή σκουρόχρωμη επιδερμίδα
 - Δυσαπορρόφηση
- **Ραχίτιδα εξαρτώμενη από την βιταμίνη D**
 - τύπος I (VDDR I)
 - τύπος II (VDDR II)
- **Ραχίτιδα ανθεκτική στη βιταμίνη D**
 - Οικογενής υποφωσφαταιμική ραχίτιδα
 - Κληρονομική υποφωσφαταιμική ραχίτιδα και υπασβεστιουρία
- **Δευτεροπαθής ραχίτιδα**
 - Νεφρικά νοσήματα (*νεφρική οστεοδυστροφία*)
 - Δυσαπορρόφηση (*κοιλιοκάκη, κυστική ίνωση, φλεγμονώδεις εντεροπάθειες*)
 - Ραχίτιδα συνδεόμενη με προωρότητα
 - Κακοήθη νοσήματα

Ραχίτιδα

➤ Ραχίτιδα Εξαρτώμενη από τη Βιταμίνη D Τύπου 1

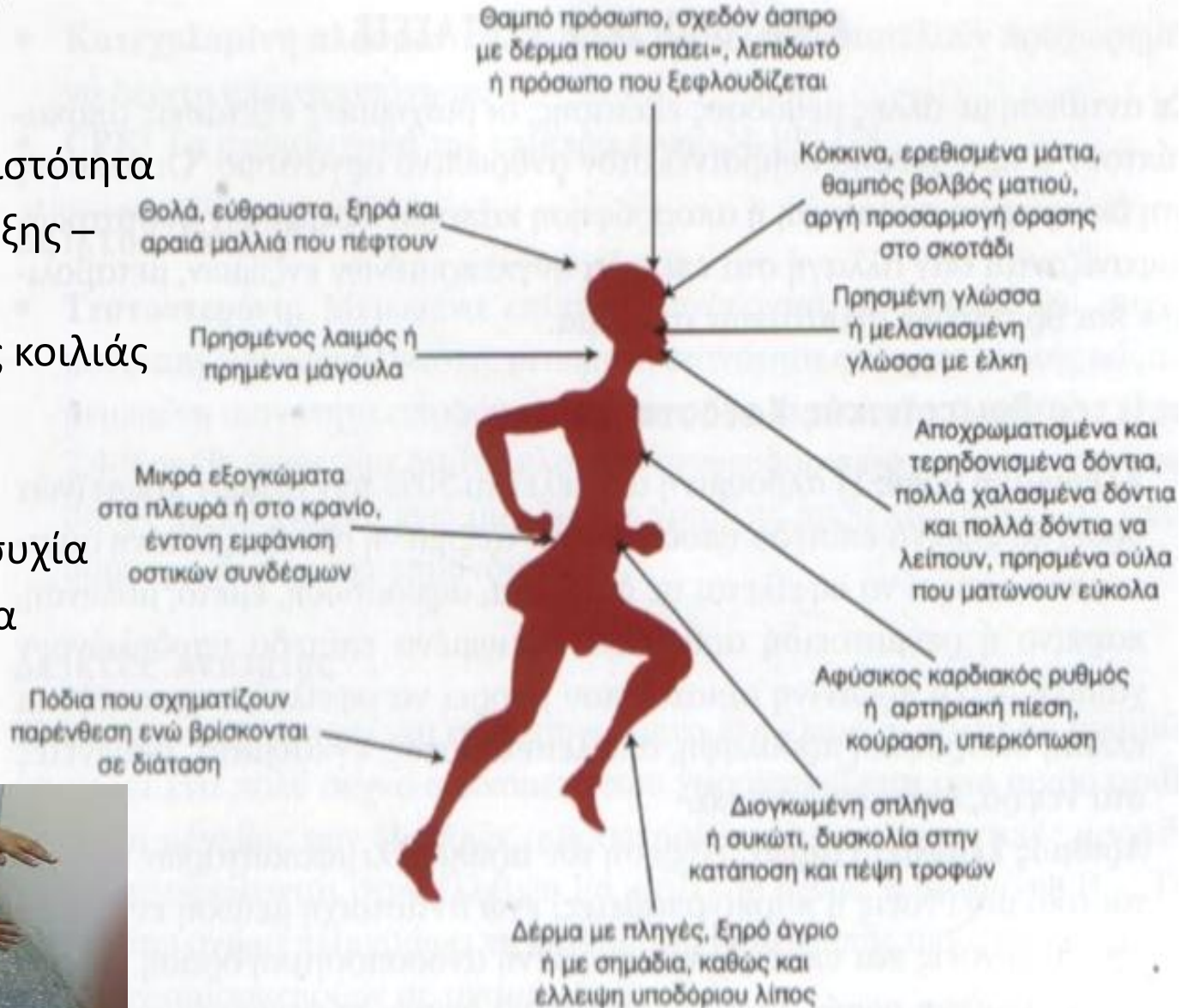
- Είναι μια σπάνια αυτοσωμική υπολειπόμενη νόσος, όπου η ραχίτιδα συνοδεύεται από πολύ χαμηλά επίπεδα $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Οφείλεται σε απενεργοποιητικές μεταλλάξεις του γονιδίου της 1 α -υδροξυλάσης που οδηγούν σε χαμηλή δραστηριότητά της.
- Οι ασθενείς δεν απαντούν σε συνήθεις δόσεις βιταμίνης D αλλά μόνο σε φαρμακολογικές δόσεις καθώς και σε φυσιολογικές δόσεις καλσιτριόλης, που αποτελούν και τη θεραπεία εκλογής. Πάντα συγχορηγείται ασβέστιο.

➤ Ραχίτιδα Εξαρτώμενη από τη Βιταμίνη D Τύπου 2

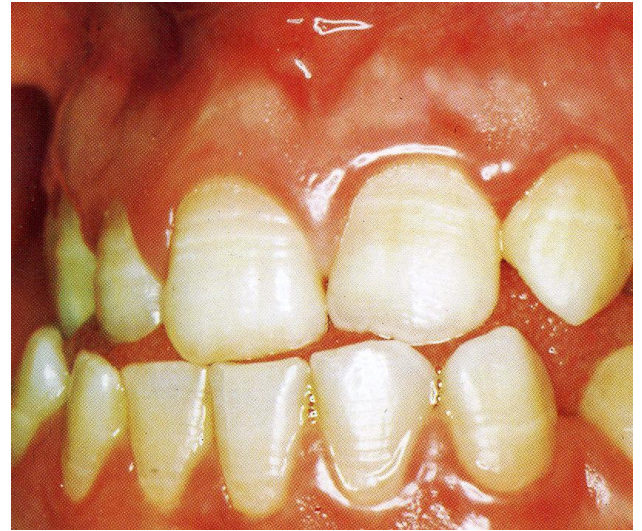
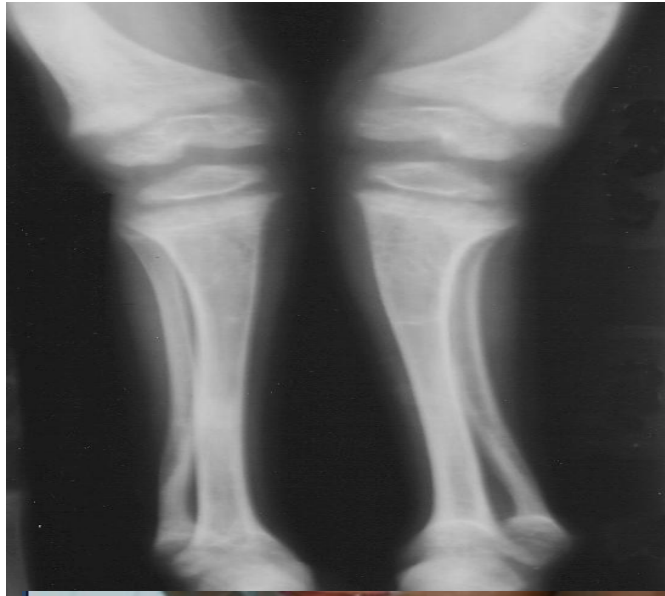
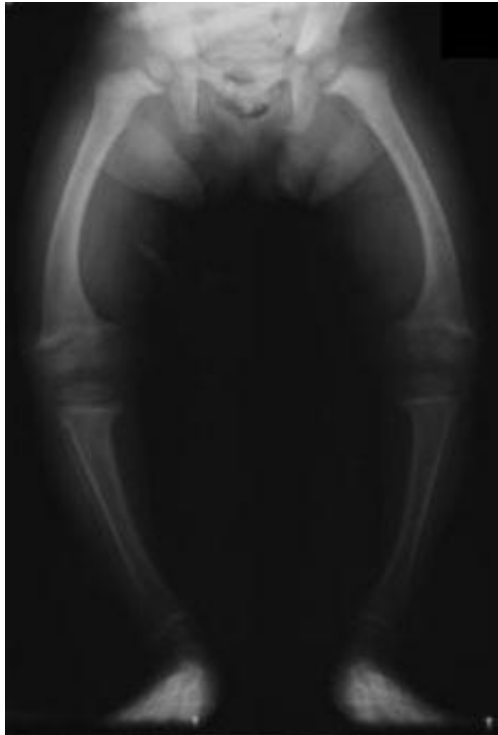
- Είναι μια σπάνια αυτοσωμική υπολειπόμενη νόσος που παρουσιάζεται στην παιδική ηλικία, γνωστή και ως κληρονομική ραχίτιδα, λόγω αντίστασης στην $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Οφείλεται σε αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του γονιδίου του υποδοχέα VDR. Κάποιοι ασθενείς εμφανίζουν προοδευτική αλωπεκία, που δεν αποτελεί γνώρισμα της έλλειψης βιταμίνης D, ενώ τα επίπεδα της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ είναι πολύ αυξημένα.
- Η θεραπεία της νόσου συνίσταται σε χορήγηση μεγάλων δόσεων καλσιτριόλης και διαιτητικού ασβεστίου.

Εξωσκελετικές εκδηλώσεις ραχίτιδας

- Απάθεια, ευερεθιστότητα
- Αποτυχία ανάπτυξης – βραχυσωμία
- Μετεωρισμός της κοιλιάς
- Μυϊκές κράμπες
- Οστικοί πόνοι
- Πυρετός και ανησυχία
- Σπασμοί ή τετανία



Ραχίτιδα – Κλινική εικόνα



Ραχιτικό ροζάριο (διόγκωση στερνοχονδρικών συνδέσεων)

Εργαστηριακά ευρήματα διαιτητικής ραχίτιδας

- Υπασβεστιαμία
- Υπασβεστιουρία
- Υποφωσφαταιμία
- ↑ καλσιτριόλης
- ↑ αλκαλικής φωσφατάσης
- ↑ παραθορμόνης ορού
- ↑ Αύξηση αποβολής Ρ ούρων

Θεραπεία ραχίτιδας

- **Ήπια έως μέτρια ραχίτιδα**
- Βιταμίνη D 300.000-600.000 IU (10.000-15.000 mcg) ενδομυϊκά εφάπαξ ή
- Βιταμίνη D 2.000-6.000 IU/24ωρο (50-150 mcg/24ωρο) *per os* επί 30 συνολικά ημέρες.
- Η ίαση αρχίζει μετά από 2-4 εβδομάδες και ολοκληρώνεται τυπικά μετά από 45-60 ημέρες
- **Σοβαρή ραχίτιδα με υπασβεστιαμία**
- 10 mL γλυκονικού ασβεστίου 10% (100 mg/mL) ενδοφλεβίως
- Η θεραπεία μπορεί να συνεχισθεί με ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου 50-125 mg/kg/δόση κάθε 6 ώρες (200-500 mg/kg/24ωρο), ώστε να αυξηθεί το ασβέστιο του ορού σε επίπεδα 6.5-7.0 mg/dL.

Νόσος Paget (Παραμορφωτική οστεΐτιδα)

- Η νόσος Paget είναι μια εστιακή διαταραχή της οστικής ανακατασκευής, όπου εστιακές βλάβες αυξημένης οστικής απορρόφησης αντικαθίστανται με νέο, αγγειοβριθές, ανώριμο και αποδιοργανωμένο οστό με αυξημένη τάση παραμόρφωσης και ελαττωμένη μηχανική αντοχή. (Δλδ υπερβολική αύξηση της οστεοκλαστικής και οστεοβλαστικής δραστηριότητας με αποτέλεσμα την παραγωγή κακής ποιότητας οστού ευάλωτο σε παραμορφώσεις και κατάγματα).
 - **Η νόσος του Paget είναι ουσιαστικά νόσος των οστεοκλαστών. Λόγω του φαινομένου της σύζευξης αυξάνει και η δραστηριότητα των οστεοβλαστών.**
 - Η ν. Paget είναι η δεύτερη σε συχνότητα μεταβολική οστική νόσος μετά την οστεοπορωση.
 - Προσβάλλει τα δυο φύλα σε ίση περίπου αναλογία αλλά με ελαφρά υπεροχή των ανδρών. Σπάνια παρατηρείται σε άτομα <25 ετών και συνήθως διαγιγνώσκεται σε ηλικία >50 ετών, ενώ η επίπτωσή της αυξάνει με την ηλικία.
- ☐ **Αιτιολογία**
- Η αιτιολογία είναι άγνωστη με ετερογένεια στην παθογένεια της νόσου.
 - Έχει προταθεί η υπόθεση ότι η πάθηση αυτή οφείλεται σε χρόνια ιογενή λοίμωξη των οστών. Σε οστεοκλάστες οστών με νόσο Paget έχουν απομονωθεί σωματίδια που μοιάζουν με παραμυξοϊούς, ενώ επίσης έχουν βρεθεί αντίγραφα του ιού της ιλαράς και του αναπνευστικού συγκυτιακού. Παράλληλα, έχουν αναφερθεί και μορφές της νόσου όπου το 20% των ασθενών είχε θετικό οικογενειακό ιστορικό (κληρονομούμενη με αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα).

Νόσος Paget – Κλινική εικόνα

- ✓ Περίπου τα 2/3 των ασθενών που πάσχουν είναι **ασυμπτωματικοί** και η νόσος αποκαλύπτεται τυχαία είτε λόγω εύρεσης αυξημένης αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό είτε λόγω ακτινολογικού ευρήματος, χαρακτηριστικού της νόσου.
- ✓ Η νόσος Paget μπορεί να είναι **μονοοστική**, επηρεάζοντας δηλαδή μόνο ένα οστό (ή τμήμα αυτού), ή **πολυοστική** επηρεάζοντας 2 ή περισσότερα οστά. Τα πιο συνηθισμένα σημεία προσβολής είναι η λεκάνη, το μηριαίο οστό, οι σπόνδυλοι, το κρανίο και η κνήμη. Σπανιότερα προσβάλλονται η κλείδα, οι πλευρές και τα οστά του προσώπου. Τα χέρια και η περόνη δεν επηρεάζονται σχεδόν ποτέ. Κλινικές παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι τα σημεία που έχουν προσβληθεί από τη νόσο τη στιγμή της διάγνωσης είναι τα μόνα που τελικά επηρεάζονται. Παρότι επέκταση της νόσου σε προσβεβλημένο οστό μπορεί να παρουσιαστεί, εμφάνιση νέων αλλοιώσεων σε άλλα οστά μετά την αρχική διάγνωση είναι σπάνια.
- ✓ Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει **οστικά άλγη, κατάγματα, παραμορφώσεις και νευρολογικές, ρευματολογικές ή νεοπλασματικές επιπλοκές.** Εξαρτάται κυρίως από τη θέση και τον αριθμό των οστών που προσβάλλονται. Δερματικό ερύθημα και θερμότητα όπως και οστική ευαισθησία μπορεί να εμφανιστούν άνωθεν των προσβεβλημένων οστών, γεγονός που αντανακλά την αυξημένη αιματική ροή στο πάσχον οστό. Τα ατελή κατάγματα του φλοιού των οστών, κυρίως στην κυρτή επιφάνειά τους, είναι συνηθισμένα. Σε περίπτωση πλήρους κατάγματος, αυτά επουλώνονται ταχέως και ολοκληρωτικά .

Νόσος Paget – Κλινική εικόνα

- Η συμμετοχή των μακρών οστών των κάτω άκρων (μηριαίο, κνήμη) οδηγούν σε **κύρτωσή** τους προσθίως και πλαγίως, με αποτέλεσμα την εμφάνιση διαταραχών βάδισης που προκαλούν μηχανική επιβάρυνση στις αρθρώσεις. Κλινικά σοβαρή **οστεοαρθρίτιδα** παρατηρείται σε αρθρώσεις που βρίσκονται κοντά σε προσβεβλημένα οστά (ισχίο, γόνατο, αστράγαλος).
- Η νόσος, επιπλέον, χαρακτηρίζεται και από **οσφυαλγία**, η οποία οφείλεται σε μεγέθυνση των σπονδύλων ή σε κατάγματα τους. Η σπονδυλική στήλη αποτελεί την πιο συχνή θέση εμφάνισης καταγμάτων στους ασθενείς με νόσο Paget. Ως συνέπεια των βλαβών αυτών μπορεί να παρατηρηθεί στένωση, με αποτέλεσμα πίεση των σπονδυλικών νεύρων (**πόνος, παραπάρεση, τετραπάρεση, σύνδρομο ιππουρίδας**).
- Όσον αφορά τη συμμετοχή του κρανίου, μπορεί να προκληθεί αύξηση του μεγέθους του, μετωπιαία προεξοχή και **κεφαλαλγίες**. **Κώφωση**, κυρίως νευροαισθητηριακού τύπου, παρατηρείται στο 50% των ασθενών με συμμετοχή του κρανίου, ενώ σπάνια μπορεί να εμφανιστεί συμπίεση και **παράλυση των κρανιακών νευρών** (I, II, V, VII, VIII). Σε εκτεταμένη νόσο του κρανίου η νόσος μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα πίεσης του εγκεφαλικού στελέχους, αποφρακτικό υδροκέφαλο ή σπονδυλοβασική ανεπάρκεια.
- Η πιο σοβαρή επιπλοκή της νόσου Paget είναι το **σάρκωμα**. Ο όγκος παρατηρείται συνήθως σε ασθενείς με πολυοστική συμμετοχή και αρχίζει από μια αλλοίωση, η οποία χαρακτηρίζεται από οίδημα μαλακών μορίων, πόνο και αυξανόμενη αλκαλική φωσφατάση. Οστεοσάρκωμα, χονδροσάρκωμα και όγκοι γιγαντοκυττάρων μπορούν επίσης να εμφανιστούν σε ποσοστό <1%. Το 30% των ασθενών μεγάλης ηλικίας με οστεοσάρκωμα έχουν υποκείμενη νόσο Paget.
- Σπάνια μπορεί να παρουσιαστεί **συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια** με υψηλό όγκο παλμού σε ασθενείς με εκτεταμένη νόσο και με >50% συμμετοχή του σκελετού. Οφείλεται σε αυξημένη αιματική ροή στα οστά.

➤ Εργαστηριακά ευρήματα

- Η αλκαλική φωσφατάση του ορού είναι πολύ αυξημένη.
- Οι βιοχημικοί δείκτες οστικής ανακατασκευής (οστεοκαλσίνη) είναι αυξημένοι, χωρίς όμως να προσφέρουν κάποιο πλεονέκτημα έναντι της αλκαλικής φωσφατάσης για τη διάγνωση της νόσου.
- Το ασβέστιο, ο φώσφορος και η απέκκριση του ασβεστίου ούρων είναι φυσιολογικά, εκτός από την περίπτωση κατάγματος, όπου μπορεί να είναι αυξημένα, ή την περίπτωση πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, ο οποίος εμφανίζεται πιο συχνά σε ασθενείς με νόσο Paget.

➤ Απεικονιστικά ευρήματα

- Στα αρχικά στάδια της νόσου διακρίνονται **οστεολυτικές βλάβες**. Παραδείγματα αποτελούν η διάβρωση του κροταφικού οστού, η περιγεγραμμένη οστεοπόρωση και οι αλλοιώσεις των άκρων που ξεκινούν από τις μεταφύσεις και επεκτείνονται σε σχήμα V προς τα κάτω. Αργότερα εμφανίζεται η μεικτή εικόνα της όψιμης νόσου με πάχυνση του φλοιού, κύρτωση των μακρών οστών και συνύπαρξη λυτικών και σκληρυντικών στοιχείων.
- Χαρακτηριστικά ευρήματα της νόσου είναι η πάχυνση της λαγονοκτενιαίας γραμμής, η διόγκωση του φλοιού και η έντονη δοκίδωση των σπονδύλων. Το σπινθηρογράφημα των οστών είναι θετικό στην ενεργή νόσο και χρήσιμο για τη διάγνωση.

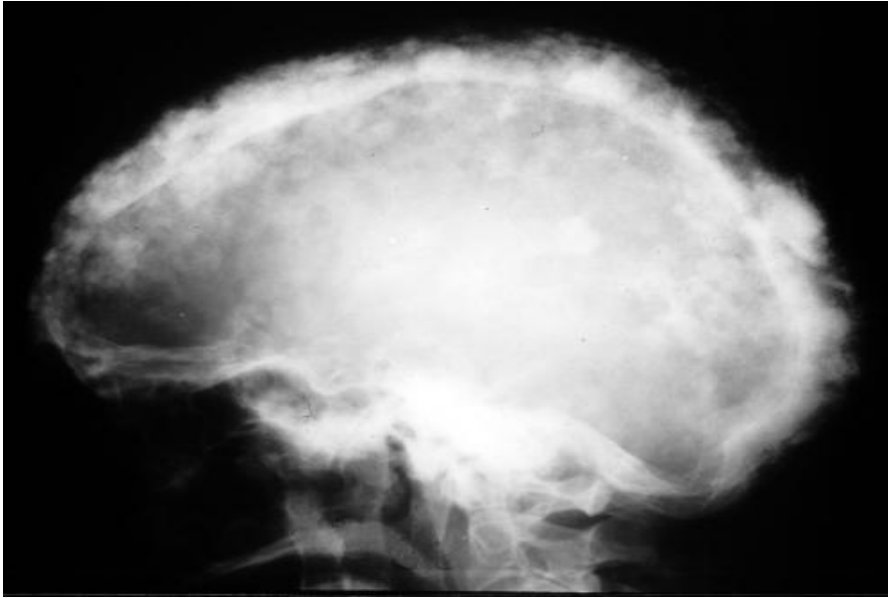
Νόσος Paget – Απεικονιστικά ευρήματα (1)



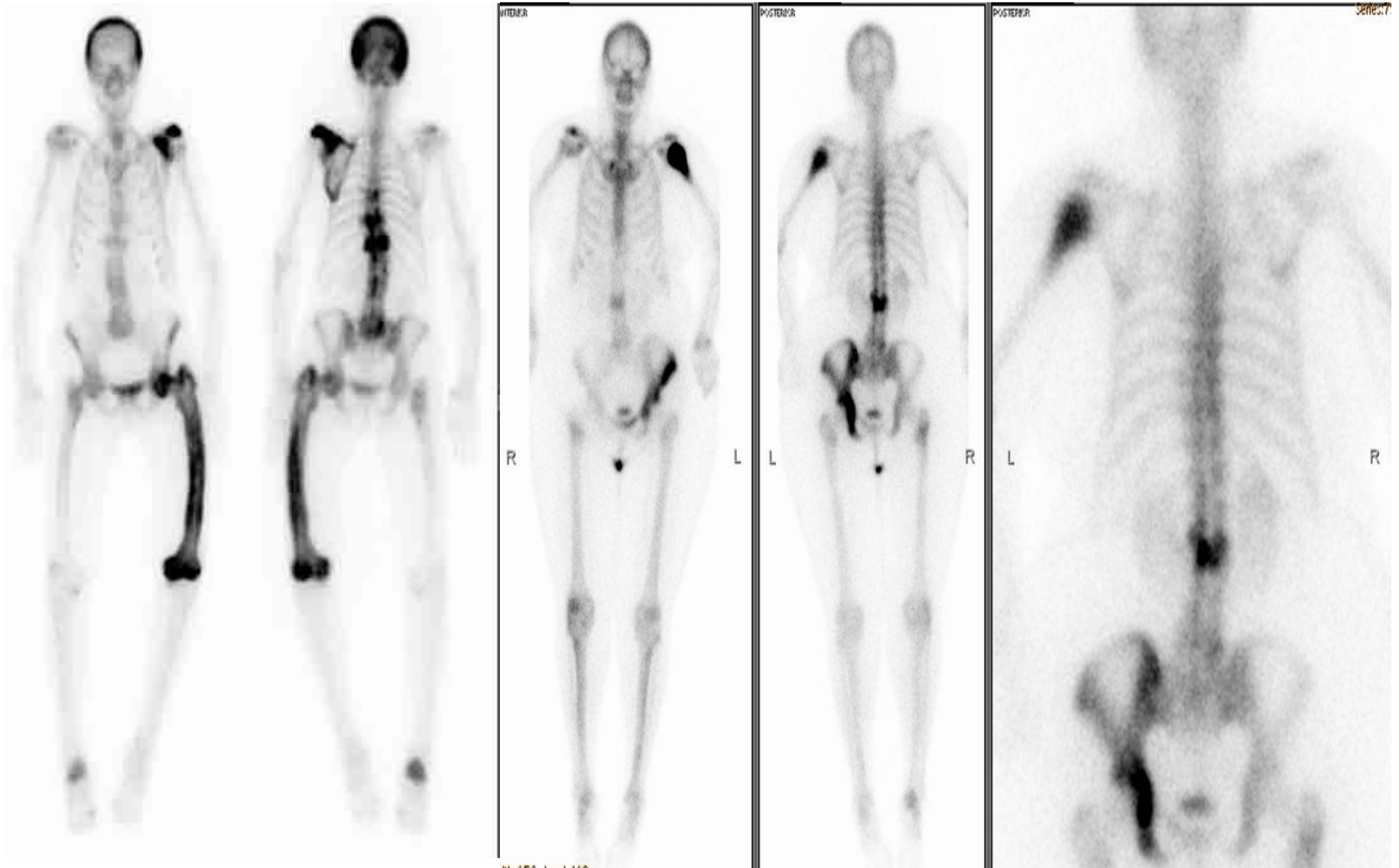
Νόσος Paget – Απεικονιστικά ευρήματα (2)



Νόσος Paget – Απεικονιστικά ευρήματα (3)



Νόσος Paget – Απεικονιστικά ευρήματα



Νόσος Paget – Θεραπεία

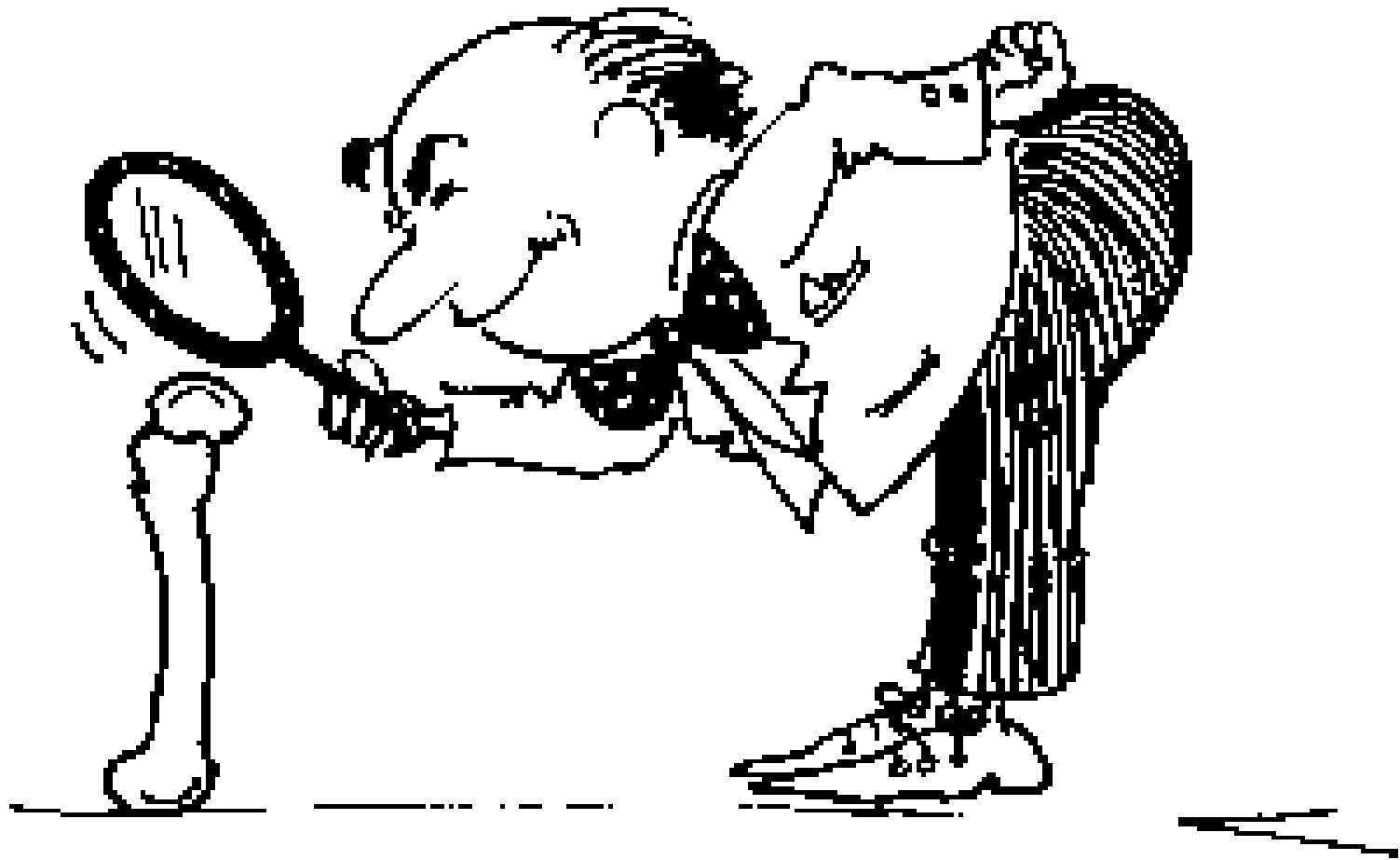
➤ Δύο κατηγορίες φαρμακευτικών παραγόντων έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της νόσου Paget, τα **διφωσφονικά** και η **καλσιτονίνη**. Και τα δυο αναστέλλουν τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών και την οστική απορρόφηση. Ενδείξεις για την έναρξη της θεραπείας είναι η ύπαρξη συμπτωμάτων ή η πρόληψη μελλοντικών επιπλοκών σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο.

✓ **Διφωσφονικά**

- Φάρμακα εκλογής αποτελούν η per os χορήγηση **ρισεδρονάτης**, σε δόση 30 mg ημερησίως για 2 μήνες, ή η IV χορήγηση **ζολενδρονικού** οξέος σε μια μόνο έγχυση. Η χορήγηση **αλενδρονάτης** σε δόση 40 mg ημερησίως για 6 μήνες είναι μια εναλλακτική επιλογή.
- Δύο μήνες μετά τη χορήγηση της ριζεδρονάτης προσδιορίζεται η αλκαλική φωσφατάση. Αν είναι παθολογική, μπορεί να παραταθεί ο χρόνος θεραπείας για 1-2 μήνες ακόμη. Συνήθως, η βιοχημική ύφεση διατηρείται για περισσότερο από ένα έτος μετά τη διακοπή της θεραπείας. Περιοδική μέτρηση της αλκαλικής φωσφατάσης πραγματοποιείται κάθε 6-12 μήνες και σε περίπτωση υποτροπής επαναχορηγείται θεραπεία.

✓ **Καλσιτονίνη**

- Η συνθετική **καλσιτονίνη** σολομού αποτελεί άλλη μία θεραπευτική επιλογή και χορηγείται ημερησίως ως υποδόρια ένεση. Είναι λιγότερο αποτελεσματική από τα διφωσφονικά, αλλά είναι χρήσιμη σε περιπτώσεις που τα τελευταία δεν είναι ανεκτά από τον ασθενή ή έχουν αντένδειξη. Η ρινική καλσιτονίνη δεν ενδείκνυται στη νόσο Paget.
- Η αρχική δόση της καλσιτονίνης είναι 100 IU καθημερινά και μετά από λίγες εβδομάδες παρατηρείται ύφεση των συμπτωμάτων. Βιοχημική βελτίωση εμφανίζεται 3-6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας, με πτώση των επιπέδων της αλκαλικής φωσφατάσης κατά περίπου 50%. Μετά από αυτή την περίοδο η δόση μειώνεται σε 50-100 IU κάθε δεύτερη μέρα.



Σας ευχαριστώ πολύ για την προσοχή σας!!!!