



571 200 5

343

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΟΥ  
ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΑΝΤΙΓΟΝΗ ΣΙΑΜΟΠΟΥΛΟΥ-ΜΑΥΡΙΔΟΥ

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΒΡΑΧΕΙΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕΩΣ  
ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΕΠΙ ΤΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ  
ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ Χ. ΣΙΩΜΟΥ  
ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ  
ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2001



«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου  
Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα»

(Ν. 5343/32, άρθρο 202, § 2. και Ν. 1268/82, άρθρο 50, §8)

# ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

## ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ

**ΠΕΤΡΟΣ Δ. ΛΑΠΑΤΣΑΝΗΣ**

ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

## ΜΕΛΗ

**ΑΝΤΙΓΟΝΗ ΣΙΑΜΟΠΟΥΛΟΥ-ΜΑΥΡΙΔΟΥ**

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

**ΑΝΝΑ ΧΑΛΛΑ**

ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΤΟΜΕΑ ΥΓΕΙΑΣ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΟΥ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

**ΣΤΑΥΡΟΣ ΚΟΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ**

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΡΚΛΗΤΕΙΑΣ ΤΗΣ ΥΜΟΝΟΜΑΣΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

**ΑΓΑΘΟΚΛΗΣ ΤΣΑΤΣΟΥΛΗΣ**

ΑΝΗΛΙΚΟΛΟΓΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

**ΜΑΧΑΡΑ ΜΑΛΑΡΑΣ**

ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

# ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**ΠΕΤΡΟΣ Δ. ΛΑΠΑΤΣΑΝΗΣ**

ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

**ΑΝΤΙΓΟΝΗ ΣΙΑΜΟΠΟΥΛΟΥ-ΜΑΥΡΙΔΟΥ**

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

**ANNA ΧΑΛΛΑ**

ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΤΟΜΕΑ ΥΓΕΙΑΣ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΟΥ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

**ΖΩΗ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ-ΚΟΥΛΟΥΜΠΗ**

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

**ΣΤΑΥΡΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ**

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ/ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

**ΑΓΑΘΟΚΛΗΣ ΤΣΑΤΣΟΥΛΗΣ**

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

**ΜΙΧΑΗΛ ΜΑΛΑΜΑΣ**

ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

### *Στη μνήμη του πατέρα μου*

Μετά τον θάνατόν μου (1980) οι φίλοι μου με έβλεπαν με  
κρίση και με συμπόνια. Η συμπόνια όμως μου έδωσε την  
βουλή να γράψω για τον πατέρα μου, τον άνθρωπο που  
απόλυτα, ανεπιφύλακτα, με αγαπούσε και με πίεζε από  
μακριά να γράψω για τον πατέρα μου.

Στη διάρκεια των επόμενων ημερών που με έβλεπαν με  
κρίση και με συμπόνια η συμπόνια μου έδωσε την  
βουλή να γράψω για τον πατέρα μου, τον άνθρωπο που  
απόλυτα, ανεπιφύλακτα, με αγαπούσε και με πίεζε από  
μακριά να γράψω για τον πατέρα μου. Η συμπόνια μου  
έδωσε την βουλή να γράψω για τον πατέρα μου, τον  
άνθρωπο που απόλυτα, ανεπιφύλακτα, με αγαπούσε και  
με πίεζε από μακριά να γράψω για τον πατέρα μου.  
Η συμπόνια μου έδωσε την βουλή να γράψω για τον  
πατέρα μου, τον άνθρωπο που απόλυτα, ανεπιφύλακτα,  
με αγαπούσε και με πίεζε από μακριά να γράψω για  
τον πατέρα μου. Η συμπόνια μου έδωσε την βουλή να  
γράψω για τον πατέρα μου, τον άνθρωπο που απόλυτα,  
ανεπιφύλακτα, με αγαπούσε και με πίεζε από μακριά  
να γράψω για τον πατέρα μου.

Η συμπόνια μου έδωσε την βουλή να γράψω για τον  
πατέρα μου, τον άνθρωπο που απόλυτα, ανεπιφύλακτα,  
με αγαπούσε και με πίεζε από μακριά να γράψω για  
τον πατέρα μου. Η συμπόνια μου έδωσε την βουλή να  
γράψω για τον πατέρα μου, τον άνθρωπο που απόλυτα,  
ανεπιφύλακτα, με αγαπούσε και με πίεζε από μακριά  
να γράψω για τον πατέρα μου.

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η κορτιζόλη αντιπροσωπεύει το κύριο γλυκοκορτικοειδές που συντίθεται στον φλοιό των επινεφριδίων. Σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στη διατήρηση της ζωής<sup>1,2</sup>, ενώ σε φαρμακολογικές δόσεις εμφανίζει σημαντικές αντιφλεγμονώδεις δράσεις<sup>1,3</sup>.

Μεταξύ των δεκαετιών 1940-1950, τα κορτικοστεροειδή (ΚΣ) εισήχθησαν στην κλινική πράξη, ως «σωτήρια» θεραπευτικά φάρμακα στην αντιμετώπιση του βρογχικού άσθματος και των ρευματολογικών νοσημάτων<sup>1,4</sup>. Ωστόσο, λίγα χρόνια αργότερα, διαπιστώθηκε πρόκληση «εύκολων» καταγμάτων ακόμη και μετά από μικροτραυματισμούς<sup>5,6</sup>.

Στην κατανόηση των πολύπλοκων μηχανισμών δράσης των ΚΣ στο σκελετό, πρέπει να ληφθεί υπόψη η φυσιολογία της οστικής ανάπτυξης και συντήρησης. Στο φυσιολογικό οστό κυριαρχεί η διαρκής διαδικασία της οστικής ανακατασκευής, η οποία βρίσκεται σε δραστηριότητα, σε όλη τη διάρκεια της ζωής των ενηλίκων και χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη δυναμικής ισορροπίας μεταξύ απορρόφησης του παλιού και παραγωγής του νέου οστού<sup>7-9</sup>. Στην παιδική όμως ηλικία κυριαρχεί η διαδικασία της αναπτυξιακής οστικής ανακατασκευής, όπου η οστεοβλαστική δραστηριότητα υπερβαίνει την αντίστοιχη οστεοκλαστική, με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της οστικής μάζας, κατά τη διάρκεια της νεογνικής, βρεφικής και εφηβικής ηλικίας<sup>9</sup>. Κατά τη διάρκεια χορήγησης ΚΣ η ισορροπία και των δύο διαδικασιών (remodelling, modelling) διαταράσσεται, διότι αυξάνεται η οστική απορρόφηση<sup>10-14</sup> και ελαττώνεται η οστική παραγωγή<sup>11,13-16</sup>, με επακόλουθο την απώλεια οστού<sup>1,17</sup>. Η οστική απώλεια, ως αποτέλεσμα της παρατεταμένης χορήγησης ΚΣ, αποτελεί μια από τις κυριότερες αιτίες οστεοπόρωσης στους ενήλικες<sup>18</sup> και καθυστέρησης της σωματικής ανάπτυξης στα παιδιά<sup>19,20</sup>.

Η ελάττωση της οστικής παραγωγής και η αύξηση της απορρόφησης, μπορεί να διαπιστωθεί από τις μεταβολές στα επίπεδα βιοχημικών δεικτών του οστικού

μεταβολισμού, οι οποίοι αποτελούν σημαντικό όπλο στα χέρια του κλινικού γιατρού<sup>8,9,21-23</sup>. Η μελέτη των δεικτών αυτών μετά από παρατεταμένη χορήγηση ΚΣ (μεγαλύτερης των 2 εβδομάδων) είναι αρκετά ευρεία, τα τελευταία ωστόσο χρόνια ιδιαίτερου ενδιαφέροντος έχουν τύχει μελέτες που αφορούν την επίδραση των ΚΣ στο μεταβολισμό των οστών, μετά από βραχύχρονη χορήγηση. Τέτοιες μελέτες έχουν γίνει κυρίως σε ενήλικες με χορήγηση ΚΣ, για διάστημα μικρότερο ή ίσο των 7 ημερών, από το στόμα<sup>24-37</sup> ή με τη μορφή εισπνοών<sup>30,34,36,38,39</sup> και λιγότερο παιδιά τόσο μετά από του στόματος χορήγηση, για 2 εβδομάδες<sup>40-42</sup> ή για μικρότερο διάστημα (3 ημέρες)<sup>43</sup>, όσο και με τη μορφή εισπνοών για 1-2 εβδομάδες<sup>40,42-44</sup>. Από την προσιτή σε εμάς βιβλιογραφία προέκυψαν λίγες μελέτες του μεταβολισμού των οστών μετά από χορήγηση ΚΣ ενδοφλεβίως, για βραχύ χρονικό διάστημα (1-3 ημέρες), οι οποίες αφορούν αποκλειστικά ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα<sup>32,45-50</sup>, πολλαπλή σκλήρυνση<sup>51</sup> και βρογχικό άσθμα<sup>52</sup>. Ο αριθμός των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στις ανωτέρω μελέτες ήταν σχετικά περιορισμένος (10-20 ασθενείς), εκτός από τη μελέτη των Cosman και συν.<sup>51</sup> που πραγματοποιήθηκε σε 54 ενήλικες με πολλαπλή σκλήρυνση.

Η παρούσα εργασία φαίνεται να αντιπροσωπεύει την πρώτη μελέτη της επίδρασης ΚΣ, που χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως για βραχύ χρονικό διάστημα, στο μεταβολισμό των οστών στην παιδική ηλικία. Η χορήγηση αυτή είναι πολύ διαδεδομένη στην καθημερινή παιδιατρική πράξη, στα πλαίσια αντιμετώπισης συχνών παθήσεων της παιδικής ηλικίας, όπως είναι η βρογχιολίτιδα<sup>53,54</sup>, το βρογχικό άσθμα, η συρίττουσα αναπνοή μετά από λοίμωξη<sup>55-59</sup> και η λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα<sup>53,60-63</sup>. Επιπλέον ενώ οι άλλες μελέτες-λίγες σε αριθμό-αφορούσαν παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας<sup>40-42</sup> στα οποία χορηγήθηκαν ΚΣ για βραχύ χρονικό διάστημα, στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθηκαν κυρίως βρέφη και νήπια.

Κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης εκτιμήθηκαν δείκτες του μεταβολισμού των οστών στον ορό και τα ούρα παιδιών που έλαβαν ΚΣ για βραχύ χρονικό διάστημα (3-5 ημέρες) και παιδιών που χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες, συγκρίσιμης ηλικίας και φύλου, τα οποία ήταν ασυμπτωματικά, τη δεδομένη χρονική στιγμή. Σκοπός της μελέτης ήταν η ανίχνευση της πρώιμης επίδρασης των ΚΣ στον μεταβολισμό του ταχέως αναπτυσσόμενου παιδικού σκελετού, δεδομένης και της συχνής χρήσης τους στην παιδική ηλικία.

Η παρούσα μελέτη εκπονήθηκε στην Παιδιατρική Κλινική του Περιφερειακού

Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, σε συνεργασία με το Εργαστήριο Μεταβολισμού Μετάλλων του Τομέα Υγείας του Παιδιού.

Στη συμβουλευτική επιτροπή επίβλεψης και καθοδήγησης συμμετείχαν ο Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής κ. Πέτρος Δ. Λαπατσάνης, η Καθηγήτρια Παιδιατρικής κα. Αντιγόνη Σιαμοπούλου-Μαυρίδου και η Επίκουρος Καθηγήτρια του Τομέα Υγείας του Παιδιού κα. Άννα Χάλλα.

Τμήμα της εργασίας έχει παρουσιαστεί στο 33<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Λήμνος, Ιούνιος 1995, στο 3<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Μεταβολικών Νοσημάτων, Θεσσαλονίκη, Δεκέμβριος 1995 και στο 25th European Symposium on Calcified Tissues Harrogate International Centre, Απρίλιος 1997. Επίσης μέρος των αποτελεσμάτων της μελέτης δημοσιεύτηκε στο περιοδικό «Οστούν», Τόμος 8, 1997 και περίληψη στο «Bone», vol 20 (4) Suppl, Απρίλιος 1997.

Με την ολοκλήρωση αυτής της μελέτης αισθάνομαι ειλικρινά την ανάγκη να ευχαριστήσω τους ανθρώπους που με βοήθησαν και μου συμπαραστάθηκαν, όλο αυτό το χρονικό διάστημα.

Πρώτα από όλα τους γονείς των παιδιών για την κατανόηση που επέδειξαν στις πολλαπλές αιμοληψίες και την επαναφορά των παιδιών τους για επανέλεγχο.

Τον Ομότιμο Καθηγητή Παιδιατρικής κ. Πέτρο Δ. Λαπατσάνη, δάσκαλο των φοιτητικών μου χρόνων, για την εμπιστοσύνη του κατά την ανάθεση της παρούσας μελέτης, από τα χρόνια που εργαζόμουν ως Αγροτική Ιατρός. Ως Ηπειρώτισσα θα ήθελα να του εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου για την πολύχρονη και πολύτιμη προσφορά του στα παιδιά της Ηπείρου.

Την Καθηγήτρια της Παιδιατρικής κα. Αντιγόνη Σιαμοπούλου-Μαυρίδου για τη συνεχή βοήθεια στην οργάνωση του κλινικού μέρους της μελέτης και τη βιβλιογραφική της προσπέλαση, αλλά κυρίως για την καθοδήγησή της στη διαμόρφωσή της έρευνας έχοντας πάντα με ευαισθησία στραμένο το βλέμμα στο παιδί και στο κλινικό όφελος.

Την Επίκουρη Καθηγήτρια του Τομέα Υγείας του Παιδιού κα. Άννα Χάλλα για την ανεξάντλητη υπομονή της και τη βήμα προς βήμα βοήθειά της τόσο κατά την εκτέλεση του πρωτόγνωρου σε εμένα εργαστηριακού μέρους της μελέτης, καθώς και κατά τη συγγραφή της, στην οποία οφείλω πολλά για το τελικό αποτέλεσμα της παρούσας διατριβής.

Την Καθηγήτρια Παιδιατρικής Νεφρολογίας κα. Ζωή Παπαδοπούλου Κουλουμπή για την ενθάρρυνσή της τόσο κατά την ολοκλήρωση της μελέτης, όσο και σε όλη

τη διάρκεια της ειδικότητας, αλλά και για την αδιάκοπη καθοδήγησή της στην ορθή επιστημονική και σύγχρονη βιβλιογραφική προσέγγιση των ιατρικών θεμάτων, την οποία προσπάθησα να ακολουθήσω κατά τη συγγραφή της παρούσας διατριβής.

Επίσης θερμά ευχαριστώ τα μέλη της επταμελούς επιτροπής: τον Καθηγητή Παθολογίας/Πνευμονολογίας κ. Σταύρο Κωσταντόπουλο, τον Αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογίας κ. Αγαθοκλή Τσατσούλη και τον Επίκουρο Καθηγητή Φαρμακολογίας κ. Μιχάλη Μάλαμα.

Ευχαριστώ επίσης τον κ. Μανώλη Γαλανάκη, Επίκουρο Καθηγητή Παιδιατρικής, για τις συμβουλές του σε ορισμένα κλινικά σημεία της μελέτης.

Τον κ. Χαράλαμπο Ματσούκα, ΕΤΕΠ της Παιδιατρικής Νεφρολογίας του Παιδιού για τη φιλική βοήθειά του στη διαμόρφωση των εικόνων και πινάκων και στην τελική επεξεργασία των κειμένων.

Την φίλη μου κα. Λέλα Ζήκου και την κα. Ιοκάστη Ρίζου για τη φιλολογική επιμέλεια των κειμένων.

Τους δασκάλους των σχολικών και φοιτητικών χρόνων.

Η παρούσα διατριβή αφιερώνεται με αγάπη και αληθινή ευγνωμοσύνη στην οικογένειά μου.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

**ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ**

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	1
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	5
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	7
Α. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΕΟΕΙΔΩΝ ΣΤΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ	9
Β. ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ ΥΠΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ	13
Γ. ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ ΑΝΟΡΓΑΝΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΚΑΛΣΙΟΤΡΟΠΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ	19
Δ. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΕΟΕΙΔΩΝ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ	38
Ε. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	46
ΣΤ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	47
Ζ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	61
Η. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	92
Θ1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	115
Θ2. ABSTRACT	119
Θ3. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	122
Θ4. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	145



## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

<b>ΑΑΟΠ:</b>	Απόλυτος Αριθμός Ουδετερόφιλων Πολυμορφοπύρηνων
<b>ΑΦ :</b>	Αλκαλική Φωσφατάση
<b>Ca:</b>	Ασβέστιο (Calcium)
<b>CRP:</b>	C-Αντιδρώσα Πρωτεΐνη (C-Reactive Protein)
<b>IGFBPs:</b>	Δεσμευτικές Πρωτεΐνες του IGF-I (IGF-Binding Proteins)
<b>IGF-I:</b>	Ινσουλινόμορφος Αυξητικός Παράγοντας I (Insulin-Like Growth Factor-I)
<b>GF:</b>	Σπειραματική Διήθηση (Glomerular Filtration)
<b>ΚΣ:</b>	Κορτικοστεροειδή
<b>ΜΟ:</b>	Μέσος Όρος
<b>ΜΠ:</b>	Μεθυλπρεδνιζολόνη
<b>ΟΒ:</b>	Οστεοβλάστες
<b>ΟΚ:</b>	Οστεοκαλσίνη
<b>ΟΚΛ:</b>	Οστεοκλάστες
<b>ΟΗPr/Cr:</b>	Σχέση Απόεκκρισης Υδροξυπρολίνης προς Κρεατινίνη
<b>Pi:</b>	Φωσφόρος (Phosphorus)
<b>iPTH:</b>	Ολική Παραθορμόνη (Impact Parathyroid Hormone)
<b>Pyr/Cr:</b>	Σχέση Απόεκκρισης Πυριδινολίνης (Pyridinolin) προς Κρεατινίνη
<b>Pyr-D/Cr:</b>	Σχέση Απόεκκρισης Δεξυπυριδινολίνης (Deoxyryridinolin) προς Κρεατινίνη
<b>ΤΚΕ:</b>	Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών Αιμοσφαιρίων.
<b>TmP/GFR:</b>	Μέγιστη Σωληναριακή Επαναρρόφηση του Pi από τους νεφρούς προς το Ρυθμό της Σπειραματικής Διήθησης (Maximum Tubular Reabsorption of Pi/Glomerular Filtration Rate)
<b>ΥΚ:</b>	Υδροκορτιζόνη
<b>UCa/UCr:</b>	Σχέση Απόεκκρισης Ασβεστίου προς Κρεατινίνη
<b>1,25 (OH)<sub>2</sub>D:</b>	1,25 διυδροξυχοληκαλσιφερόλη (1,25-di-hydroxycholecalciferol)
<b>24,25(OH)<sub>2</sub>D:</b>	24, 25 διυδροξυχοληκαλσιφερόλη (24,25-di-hydroxycholecalciferol)
<b>25OHD:</b>	25 υδροξυχοληκαλσιφερόλη (25-hydroxycholecalciferol)



## ZYNTOMORFAPÉIS

AAHh	ΑΑΗh
Ab	Ab
Ca	Ca
CRP	CRP
IGTBW	IGTBW
IGF-1	IGF-1
IGF	IGF
IGL	IGL
IGM	IGM
IGT	IGT
IGV	IGV
IGX	IGX
IGY	IGY
IGZ	IGZ
IGAA	IGAA
IGAB	IGAB
IGAC	IGAC
IGAD	IGAD
IGAE	IGAE
IGAF	IGAF
IGAG	IGAG
IGAH	IGAH
IGAI	IGAI
IGAJ	IGAJ
IGAK	IGAK
IGAL	IGAL
IGAM	IGAM
IGAN	IGAN
IGAO	IGAO
IGAP	IGAP
IGAQ	IGAQ
IGAR	IGAR
IGAS	IGAS
IGAT	IGAT
IGAU	IGAU
IGAV	IGAV
IGAW	IGAW
IGAX	IGAX
IGAY	IGAY
IGAZ	IGAZ
IGAA	IGAA
IGAB	IGAB
IGAC	IGAC
IGAD	IGAD
IGAE	IGAE
IGAF	IGAF
IGAG	IGAG
IGAH	IGAH
IGAI	IGAI
IGAJ	IGAJ
IGAK	IGAK
IGAL	IGAL
IGAM	IGAM
IGAN	IGAN
IGAO	IGAO
IGAP	IGAP
IGAQ	IGAQ
IGAR	IGAR
IGAS	IGAS
IGAT	IGAT
IGAU	IGAU
IGAV	IGAV
IGAW	IGAW
IGAX	IGAX
IGAY	IGAY
IGAZ	IGAZ

## **A. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΣΤΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ**

### **ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ**

Τα γλυκοκορτικοειδή είναι μόρια στεροειδικής δομής με σκελετό 21 ατόμων άνθρακα και εμφανίζουν ποικίλες δράσεις. Η κορτιζόλη (υδροκορτιζόνη) αντιπροσωπεύει το κύριο γλυκοκορτικοειδές του ανθρώπινου οργανισμού<sup>3,64</sup>. Συντίθεται στο φλοιό των επινεφριδίων (στηλιδωτή στοιβάδα) από τη χοληστερόλη, κάτω από τον έλεγχο της υπόφυσης και του υποθάλαμου. Η υπόφυση παράγει την κορτικοτροπίνη ή φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (Adrenocorticotropic Hormone: ACTH), η οποία εμφανίζει κερκάρδιο ρυθμό έκκρισης, με εμφάνιση υψηλότερων επιπέδων κατά τη διάρκεια του πρωινού. Η έκκριση της ACTH βρίσκεται υπό τον έλεγχο της ορμόνης απελευθέρωσης της κορτικοτροπίνης (Cortisol-Releasing Hormone: CRH), η οποία παράγεται στον υποθάλαμο και μεταφέρεται στην υπόφυση μέσω του πυλαίου αγγειακού συστήματος μεταφοράς. Η λειτουργία του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια, χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη μηχανισμού αρνητικής παλινδρομής ρύθμισης (feedback), επηρεάζοντας ανάλογα τα επίπεδα της κορτιζόλης στην κυκλοφορία<sup>3,64</sup>.

Ο φυσιολογικός ρόλος της κορτιζόλης είναι εξαιρετικής σημασίας για τη διατήρηση της ζωής<sup>1,2</sup>. Σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις προάγει τη γλυκονεογένεση και την αποθήκευση γλυκογόνου στο ήπαρ, σε ανταγωνιστική δράση με την ινσουλίνη και συμμετέχει στο μεταβολισμό των λιπών και πρωτεϊνών. Σε φαρμακολογικές δόσεις εμφανίζει αντιφλεγμονώδεις δράσεις<sup>1,3</sup>. Οι δράσεις της αυτές ασκούνται μέσω της σύνδεσής της με ειδικούς κυτταροπλασματικούς υποδοχείς και τη δημιουργία συμπλεγμάτων, τα οποία μετακινούμενα στον πυρήνα των κυττάρων επηρεάζουν την έκφραση των γονιδίων που συμμετέχουν στη διαδικασία της φλεγμονής<sup>3</sup>.

### **ΣΥΝΘΕΤΙΚΑ ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ**

Η κορτιζόνη ήταν το πρώτο συνθετικό γλυκοκορτικοειδές που χρησιμοποιήθηκε στην κλινική πράξη, στις αρχές της δεκαετίας του 1950. Σήμερα σε πολλές χώρες το

συχνότερα χρησιμοποιούμενο συνθετικό γλυκοκορτικοειδές, είναι η πρεδνιζόνη, η οποία όμως δεν είναι δραστική, αλλά υφίσταται υδροξυλίωση στο ήπαρ και μετατρέπεται σε πρεδνιζολόνη. Το ήπαρ αποτελεί το όργανο μεταβολισμού όλων των συνθετικών γλυκοκορτικοειδών, τα οποία αναφέρονται ως κορτικοστεροειδή (ΚΣ)<sup>65,66</sup>. Οι βασικές διαφορές μεταξύ τους αφορούν τη διάρκεια δράσης τους, καθώς και τη γλυκοκορτικοειδή και αλατοκορτικοειδή δράση τους. Διακρίνονται σε βραχείας, μέσης και μακράς δράσης, με βάση τη διάρκεια καταστολής της ACTH που προκαλείται από μια απλή δόση 50 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ΚΣ<sup>64,65</sup> (Πίν. 1).

**Πίνακας 1:** Φαρμακοκινητικές Παράμετροι των πιο γνωστών Συστηματικών Κορτικοστεροειδών<sup>3,64,66</sup>

	Χρόνος ημιζωής στο πλάσμα (λεπτά)	Βιολογικός Χρόνος ημιζωής (ώρες)	Αντιφλεγμονώδη δράση	Αλατοκορτικοειδή δράση	Ισοδύναμες δόσεις (mg)
<b>Βραχείας δράσης</b>					
Υδροκορτιζόνη (Κορτιζόλη)	90	8-12	1	1	20
Πρεδνιζόνη	60	12-36	4	0.3	5
Πρεδνιζολόνη	200	12-36	4-5	0.3	5
Μεθυλπρεδνιζολόνη	180	12-36	5	0	4
<b>Ενδιάμεσης Δράσης</b>					
Τριαμσινολόνη	300	12-36	5	0	4
<b>Μακράς Δράσης</b>					
Βηταμεθαζόνη	100-300	36-54	25	0	0.6
Δεξαμεθαζόνη	100-300	36-54	30	0	0.75

## ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΣΤΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Τα ΚΣ αποτελούν δραστικά αντιφλεγμονώδη φάρμακα στη θεραπεία των νοσημάτων του αναπνευστικού συστήματος από το 1950, όταν για πρώτη φορά διατέθηκε συνθετικό ανάλογο των φλοιοεπινεφριδιακών ορμονών. Εκτός από τη συστηματική τους χορήγηση τα τελευταία 20 χρόνια χρησιμοποιούνται και με τη μορφή των εισπνοών. Ωστόσο, ακόμη και μετά από 50 χρόνια ευρείας χρήσης τους, δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί τόσο οι μηχανισμοί δράσης τους στα νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος, όσο και οι επιδράσεις τους στον οστικό μεταβολισμό<sup>58,59,67</sup>.

**Μηχανισμοί δράσης:** Είναι ευρέως αποδεκτό ότι οι περισσότερες, αν όχι όλες οι δράσεις των ΚΣ στα κύτταρα, οφείλονται στην ικανότητά τους να διαπερνούν την κυτταρική μεμβράνη και να συνδέονται με κυτταροπλασματικούς υποδοχείς, σχηματίζον-

τας συμπλέγματα. Στη συνέχεια τα συμπλέγματα μετακινούνται στον πυρήνα των κυττάρων, όπου αλληλοεπιδρώντας με ειδικές αλληλουχίες DNA, επηρεάζουν την έκφραση των γονιδίων, που συμμετέχουν στη διαδικασία της φλεγμονής<sup>2,68</sup>. Όλα τα ΚΣ έχουν τη δυνατότητα να ενώνονται με ενδοκυττάριους υποδοχείς, μόνο που η συγγένεια της σύνδεσης σχετίζεται με την ενδογενή δραστικότητα του κάθε στεροειδούς<sup>68</sup>. Υποδοχείς ΚΣ βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα σχεδόν όλων των κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των μακροφάγων, λεμφοκυττάρων, ηωσινοφίλων και ουδετεροφίλων<sup>68</sup>. Μέσω της ικανότητας σύνδεσης των ΚΣ με τους υποδοχείς τους, επιτελούνται οι ακόλουθοι μηχανισμοί δράσης τους στα νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος:

1. Αναστολή της έκφρασης των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή και τη δράση των κυτταροκινών<sup>68</sup>. Μέσω αυτής της αναστολής ασκούνται οι περισσότερες αντιφλεγμονώδεις και ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες των ΚΣ. Οι κυτταροκίνες, όπως οι ιντερλευκίνες 1, 3, 4, 5, 6, 8, ο παράγοντας νέκρωσης όγκου α (TNF α) και οι παράγοντες διέγερσης των αποικιών των μακροφάγων, θεωρούνται χημειοτακτικοί και δραστηριοποιητικοί παράγοντες των κυττάρων της φλεγμονής<sup>68,59</sup>. Έτσι προκαλείται ελάττωση του αριθμού και αναστολή της δραστηριότητας πολλών κυττάρων που συμμετέχουν στη χρόνια φλεγμονή των αναπνευστικών οδών, όπως μακροφάγων, Τ λεμφοκυττάρων, ηωσινόφιλων, επιθηλιακών κυττάρων και μαστοκυττάρων<sup>69,70</sup>. Ωστόσο τα ΚΣ δεν αναστέλλουν την απελευθέρωση των μεσολαβητών της φλεγμονής από τα μαστοκύτταρα<sup>71</sup>. Οι δράσεις που προαναφέρθηκαν γίνονται εμφανείς μετά από παρατεταμένη χορήγηση, συστηματικά ή σε εισπνοές ΚΣ, αλλά και μετά από βραχεία χορήγηση εισπνεόμενων ΚΣ. Αντίθετα η βραχεία χορήγηση ΚΣ συστηματικά δεν οδηγεί σε παρόμοια αναστολή<sup>69-71</sup>.

2. Επαγωγή της παραγωγής λιποκορτίνης 1, όπως έχει φανεί από μελέτες *in vitro*, η οποία αναστέλλει την σύνθεση της φωσφολιπάσης A<sub>2</sub>, ενός ρυθμοκαθοριστικού ενζύμου κινητοποίησης του αραχιδονικού οξέος από τη μεμβράνη των φωσφολιπιδίων<sup>68,72</sup>. Αποτέλεσμα αυτού είναι η ελάττωση της παραγωγής πολλών μεσολαβητών της φλεγμονής όπως προσταγλανδινών, θρομβοξάνης και λευκοτριενών<sup>68</sup>. Η αναστολή της παραγωγής θρομβοξάνης A<sub>2</sub> εγκαθίσταται ταχύτατα, εντός 24 ωρών, όπως έχει φανεί από μελέτες *in vitro*<sup>73</sup>. Ωστόσο μελέτες *in vivo* σε ανθρώπους έδειξαν αναστολή της παραγωγής θρομβοξάνης A<sub>2</sub> από τη βραχεία χορήγηση υψηλών δόσεων ΚΣ σε εισπνοές (βουδεσονίδη 1600 μg/24ωρο για 7 ημέρες) ή από το στόμα (δεξαμεθαζόνη 8 mg/24ωρο για 2 ημέρες) και όχι από τη χορήγηση μικρότερων δόσεων ΚΣ (πρεδνιζολόνη 30 mg/24ωρο, για 3 ημέρες)<sup>73</sup>.

3. Ελάττωση της διαπερατότητας των τριχοειδών<sup>74</sup> και της έκκρισης βλέννης στις αναπνευστικές οδούς<sup>75</sup>.

4. Αύξηση του αριθμού και της ευαισθησίας των  $\beta_2$ -αδρενεργικών υποδοχέων στις συμπαθητικομμητικές αμίνες<sup>76</sup>.

5. Ελάττωση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας<sup>77</sup>.

**Χρόνος Δράσης:** Η εμφάνιση κλινικής απάντησης στα ΚΣ απαιτεί την πάροδο αρκετών ωρών<sup>78</sup>. Έτσι η ευαισθησία των  $\beta_2$  υποδοχέων αυξάνεται σε 4 ώρες από τη λήψη τους, αλλά η βελτίωση της απαντητικής αντίδρασης των υποδοχέων στους  $\beta_2$  αγωνιστές επέρχεται μετά από περίπου 12 ώρες<sup>58</sup>. Επίσης η ελάττωση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας γίνεται εμφανής μετά από χορήγηση ΚΣ σε εισπνοές για εβδομάδες<sup>77</sup>. Τα ΚΣ χορηγούμενα εφάπαξ από το στόμα ή σε εισπνοές εμποδίζουν την όψιμη υπεραντιδραστικότητα στα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, ενώ δεν έχουν δράση στην πρώιμη απάντηση<sup>77</sup>. Παρατεταμένη όμως χορήγηση εισπνεόμενων ΚΣ είναι αποτελεσματική στη μείωση και της πρώιμης αντίδρασης στα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα<sup>58</sup>.

**Ανεπιθύμητες Ενέργειες:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ως αποτέλεσμα της μακροχρόνιας συστηματικής χορήγησης ΚΣ έχουν μελετηθεί εκτενώς. Οι κύριοι κίνδυνοι της παρατεταμένης δράσης τους προέρχονται από την καταστολή του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια και την προκαλούμενη οστική απώλεια, η οποία οδηγεί σε οστεοπόρωση στους ενήλικες<sup>18</sup> και σε καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης στα παιδιά<sup>19,20</sup>. Οι κίνδυνοι αυτοί, μπορούν να μειωθούν με τη χρήση των βραχείας δράσης φαρμάκων (π.χ. πρεδνιζόνης, μεθυλπρεδνιζολόνης), του παρήμερου σχήματος<sup>58</sup> και των εισπνεόμενων ΚΣ<sup>67,79,80</sup>. Ωστόσο πρόσφατες μελέτες των Wong και συν.<sup>81</sup> επιβεβαίωσαν την αρνητική επίδραση στην οστική πυκνότητα της συνολικά αθροισόμενης δόσης των εισπνεόμενων ΚΣ, μετά από μακροχρόνια χορήγηση σε ενήλικες.

Η επίδραση στον άξονα "υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια", της βραχύχρονης (διαστήματος 5 ημερών) χορήγησης των ΚΣ από το στόμα (πρεδνιζόνη 2 mg/Kgr/24ωρο) στα παιδιά, είναι γνωστό ότι οδηγεί σε μέτρια καταστολή, για τουλάχιστον 3 ημέρες μετά. Η καταστολή όμως αυτή παρέρχεται γρήγορα και δεν διαπιστώνεται 10 ημέρες μετά τη διακοπή των ΚΣ<sup>82</sup>. Ωστόσο, έχει βρεθεί ότι η έκθεση σε τέσσερα ή περισσότερα βραχύχρονα σχήματα υψηλών δόσεων ΚΣ κατ' έτος (πρεδνιζόνης 1-2 mg/Kg/24ωρο, για λιγότερο από 7 ημέρες) μπορεί να οδηγήσει σε πιο παρατεταμένη καταστολή του άξονα<sup>83</sup>. Αυτό διαπιστώθηκε από την παθολογική απάντηση της κορτιζόλης στη χορήγηση ACTH μετά από πρόκληση υπογλυκαιμίας με ινσουλίνη, σε παιδιά που είχαν λάβει κατά το παρελθόν πολλαπλά τέτοια βραχύχρονα σχήματα ΚΣ<sup>83</sup>. Η παρατήρηση αυτή καθίσταται ιδιαίτερα σημαντική στην παιδική ηλικία, όπου η βραχεία χορήγηση ΚΣ από το στόμα ή ενδοφλεβίως, για μικρά χρονικά διαστήματα, είναι ευρέως διαδεδομένη στην αντιμετώπιση των σοβαρών επεισοδίων βρογχολίτιδας, οξείας ασθματικής κρίσης και λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας<sup>58</sup>.

## **B. ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ ΥΠΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ**

### **ΒΑΣΙΚΗ ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ**

Υπάρχουν 2 τύποι οστίτη ιστού στον ανθρώπινο σκελετό, με διαφορετικό ρόλο και λειτουργικότητα: Ο πρώτος τύπος είναι το **φλοιώδες οστό** που αντιπροσωπεύει το 80% του σκελετού. Η μεταβολική δραστηριότητά του είναι χαμηλή (κάθε χρόνο ανανεώνεται σε ποσοστό 3%), είναι όμως κατάλληλο για μηχανική-δομική και προστατευτική λειτουργία, διότι είναι κατά 80-90% ασβεστοποιημένο και πυκνοδομημένο<sup>8,84</sup>. Ο δεύτερος τύπος είναι το **δοκιδώδες οστό** που αποτελεί το 20% του σκελετού. Ο τύπος αυτός εμφανίζει υψηλή μεταβολική δραστηριότητα (ανανεώνεται κάθε χρόνο σε ποσοστό 25%), είναι αραιοδομημένο και μόνο κατά 5-20% ασβεστοποιημένο<sup>8,84</sup>.

Το **κολλαγόνο** που αποτελεί την κυριότερη πρωτεΐνη της οργανικής θεμέλιας ουσίας του οστού (90-95%) σε ποσοστό 97% είναι τύπου I<sup>85,86</sup>. Παρόλο που ο συνδετικός αλλά και άλλοι ιστοί (δέρμα, ήπαρ) περιέχουν κολλαγόνο τύπου I, το οστό εμφανίζει την υψηλότερη αναλογία και τον μεγαλύτερο ρυθμό μεταβολισμού<sup>85,86</sup>.

### **ΟΣΤΙΚΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ**

Η κυτταρική λειτουργία, που είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη και τη διατήρηση της αρχιτεκτονικής του οστού, αντιπροσωπεύεται από τις διαδικασίες της αναπτυξιακής οστικής ανακατασκευής και της οστικής ανακατασκευής<sup>8,9,84</sup>.

Η **οστική ανακατασκευή (bone remodelling)** συμβαίνει σε όλη τη διάρκεια της ζωής, αποτελεί μια συνεχιζόμενη διαδικασία, η οποία βρίσκεται σε δυναμική ισορροπία μεταξύ του ρυθμού απορρόφησης του παλιού και παραγωγής του νέου οστού και είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση, προσαρμογή και συντήρηση του οστού<sup>7-9</sup>.

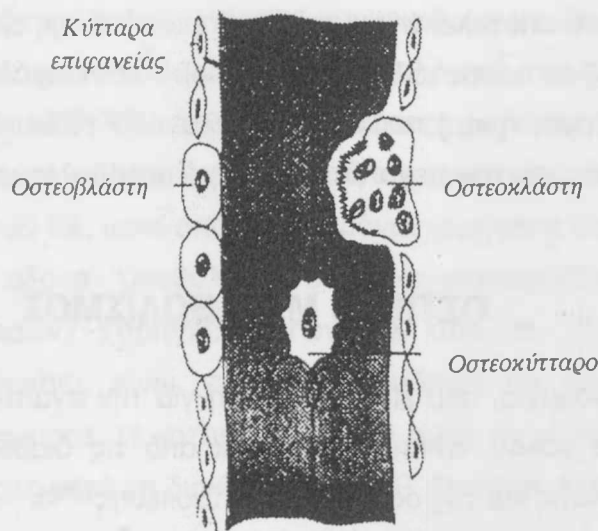
Σε βασικό επίπεδο ο οστικός μεταβολισμός συμβαίνει στην επιφάνεια του οστού, σε εστιασμένες περιοχές, που η κάθε μία αποτελεί μία οστική μονάδα μεταβολισμού ή ανακατασκευής (bone metabolism unit ή bone remodelling unit: BMU). Ο μεταβολισμός του οστού είναι το άθροισμα της λειτουργίας των οστικών μονάδων μεταβολισμού και διαταραχές στην οργάνωση της οστικής παραγωγής ή απορρόφησης οδηγούν σε σημαντικές αλλαγές στη λειτουργικότητα του οστού. Οι μεταβολές αυτές μπορούν να συμβαίνουν ταχύτατα, όταν και ο ρυθμός του οστικού μεταβολισμού είναι ταχύς<sup>8,9</sup>.

Η αναπτυξιακή οστική ανακατασκευή (**modelling**) είναι η διαδικασία αλλαγής σε σχήμα και μέγεθος του οστού κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, με σκοπό τη δημιουργία αρχιτεκτονικών δομών. Σ' αυτή την περίπτωση ο ρυθμός λειτουργίας των οστεοβλαστών (OB) και των οστεοκλαστών (ΟΚΛ) δε βρίσκονται σε δυναμική ισορροπία, αλλά η οστική παραγωγή υπερβαίνει την απορρόφηση και η διαδικασία έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της οστικής μάζας που συμβαίνει στην παιδική ηλικία και στην εφηβεία<sup>9</sup>.

Ο οστικός μεταβολισμός τα δύο πρώτα χρόνια της ζωής, είναι 10 φορές πιο γρήγορος από όσο στους ενήλικες. Η σκελετική ωρίμανση οδηγεί σε προοδευτική αύξηση της οστεοποίησης των χόνδρων, εμφάνιση των επιφυσειακών κέντρων και εξαφάνιση των αυξητικών χόνδρων<sup>87</sup>.

## I. ΚΥΤΤΑΡΑ ΠΟΥ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΥΝ ΣΤΟΝ ΟΣΤΙΚΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ

Οι OB και οι ΟΚΛ προέρχονται από πρόδρομα κύτταρα του μυελού των οστών και αποτελούν τη βιολογική μηχανή που διεκπεραιώνει τον οστικό μεταβολισμό από το βασικό επίπεδο των οστικών μονάδων μεταβολισμού (Εικ. 1).

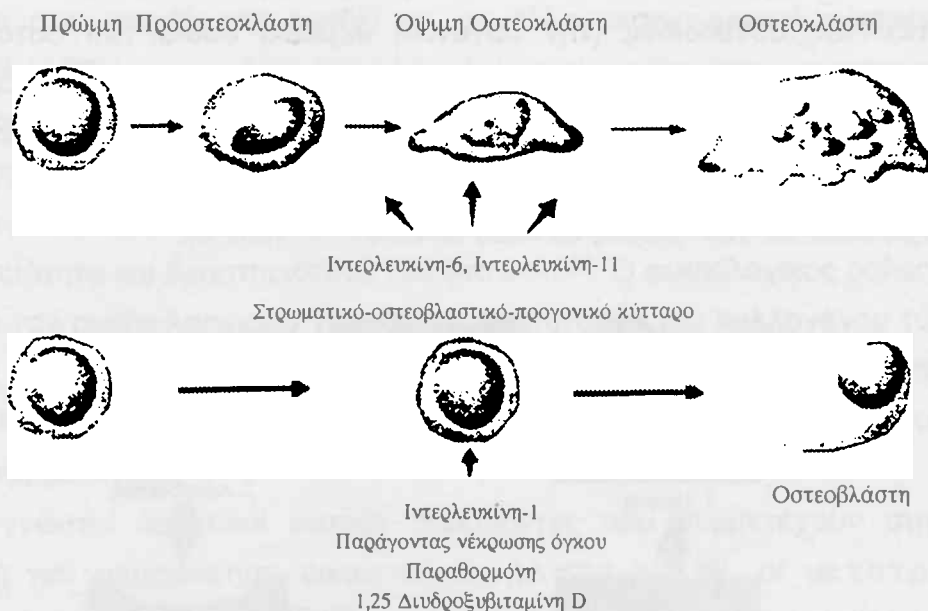


Εικ. 1: Τα κύτταρα του οστού

Οι **ΟΚΛ** είναι κύτταρα υπεύθυνα για την απορρόφηση του οστού. Προέρχονται από τις μονάδες σχηματισμού αποικιών των κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (granulocyte-macrophage colony-forming units: CFU-GM) και με την κυκλοφορία ή με άμεση μετανάστευση μεταφέρονται στα οστά<sup>84,88</sup>. Αν και η ακριβής διαδικασία παραγωγής δεν είναι επαρκώς γνωστή, η ανάπτυξή τους και η ενεργοποίησή τους εξαρτώνται από την επίδραση κυτταροκινών (όπως ιντερλευκίνες 6 και 11), οι οποίες παράγονται τοπικά από τα στρωματικά κύτταρα του μυελού και τους OB<sup>84,89,90</sup> (Εικ. 2).

Οι **OB** είναι κύτταρα υπεύθυνα για την οστική παραγωγή, αλλά και την ενεργοποίηση

των ΟΚΛ, μέσω παραγωγής κυτταροκινών, όπως ήδη αναφέρθηκε. Προέρχονται από πολυδύναμα μεσεγχυματικά κύτταρα του μυελού των οστών. Η παραθορμόνη (PTH), 1,25 διυδροξυχοληκαλσιφερόλη [ $1,25 (\text{OH})_2\text{D}$ ], η τοπικώς παραγόμενη ιντερλευκίνη 1 και ο παράγοντας-α νέκρωσης όγκου (TNF $\alpha$ ), επάγουν την απελευθέρωση παραγόντων διέγερσης των αποικιών (Colony-Stimulating Factors: CSF) και κυτταροκινών (ιντερλευκινών 6 και 11) από τους ΟΒ, που στη συνέχεια αυξάνουν τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των ΟΚΛ<sup>84,89,90</sup> (Εικ. 2).



**Εικ. 2: Οδοί διαφοροποίησης οστεοκλαστών και οστεοβλαστών.** Η ανάπτυξη των οστεοκλαστών ελέγχεται από στρωματικά οστεοβλαστικά κύτταρα που παράγουν τις ιντερλευκίνες 6 και 11, οι οποίες ρυθμίζουν τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών. Συστηματικές ορμόνες όπως η παραθορμόνη και η 1,25 διυδροξυχοληκαλσιφερόλη D και τοπικοί παράγοντες, όπως η ιντερλευκίνη-1 και ο παράγων νέκρωσης όγκου, προάγουν την ανάπτυξη οστεοκλαστών μέσω της ικανότητάς τους να διεγείρουν την παραγωγή ιντερλευκίνης 6 και 11 από τους οστεοβλάστες<sup>84</sup>.

Τα **οστεοκύτταρα** προέρχονται από ΟΒ που εγκλωβίζονται στη θεμέλια ουσία. Αν και παλαιότερα επικρατούσε η αντίληψη ότι τα οστεοκύτταρα ήταν μεταβολικώς αδρανή, σήμερα πλέον είναι αποδεκτό ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αρχική φάση του οστικού κύκλου, πιθανώς αναγνωρίζοντας μικροκατάγματα ή άλλες διαταραχές της οστικής δομής και προσελκύνοντας τους ΟΚΛ<sup>8</sup> (Εικ. 1).

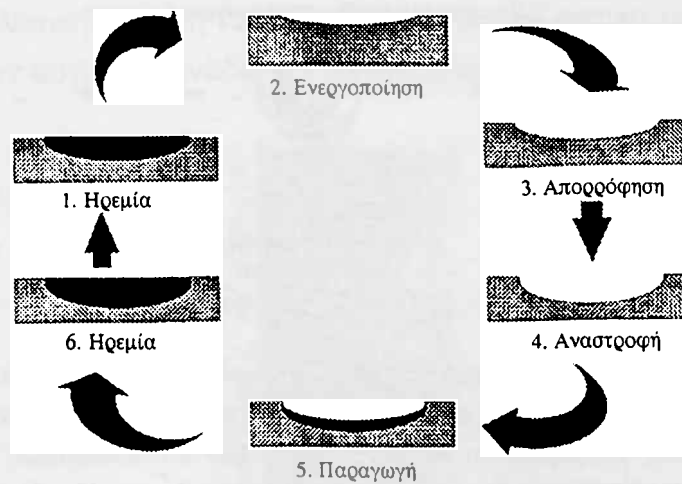
## II. ΟΣΤΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ

Η παραγωγή του νέου οστού γίνεται μέσω διαδικασίας ανακατασκευής που βρίσκεται σε δυναμική ισορροπία και ονομάζεται οστικός κύκλος ανακατασκευής.

Ο **κύκλος οστικής ανακατασκευής** εξελίσσεται προς μία μόνο κατεύθυνση, με μια



συντονισμένη διαδικασία η οποία όμως δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη επί του παρόντος. Η οστική ανακατασκευή αρχίζει από τη φάση ηρεμίας. Οι ΟΚΛ αφού ενεργοποιηθούν, προσελκύονται στην περιοχή των οστικών μονάδων μεταβολισμού, όπου δημιουργείται, μεταξύ αυτών και του οστού, ένα μικροπεριβάλλον, το οποίο χαρακτηρίζεται ως διαυγής ζώνη (clear zone). Στη συνέχεια οι ΟΚΛ διαλύουν τα οστικά άλατα ενώ προκαλούν λύση της θεμέλιας ουσίας, με το σχηματισμό κοιλοτήτων (lacunae), σε μια διαδικασία, που απαιτεί περισσότερες από 10 ημέρες. Στη συνέχεια οι ΟΒ εισβάλλουν στην περιοχή των οστικών μονάδων μεταβολισμού και συνθέτουν το νέο οστό σχηματίζοντας οστεοειδές (την οργανική θεμέλια ουσία του οστού). Όταν οι απορροφητικές κοιλότητες γεμίσουν με οστεοειδές, σε μια διαδικασία που απαιτεί περίπου 80 ημέρες, η καινούργια θεμέλια ουσία ασβεστοποιείται με υδροξυαπατίτη. Η ανακατασκευασμένη περιοχή περνά στη συνέχεια στη φάση ηρεμίας, έως ότου να συμπληρωθούν 60-120 ημέρες οστικού κύκλου<sup>8,84,88</sup> (Εικ. 3).



**Εικ. 3:** Κύκλος οστικής ανακατασκευής. ❶ Φάση ηρεμίας ❷ Φάση ενεργοποίησης του κύκλου οστικής ανακατασκευής ❸ Φάση απορρόφησης που πραγματοποιείται από τους οστεοκλάστες ❹ Ενεργοποίηση οστεοβλαστών και αναστροφή φάσης ❺ Φάση οστικής παραγωγής όπου πληρούνται με οστεοειδές οι κοιλότητες που έχουν δημιουργηθεί από τους οστεοκλάστες ❻ Αρχική φάση ηρεμίας όπου το οστεοειδές ασβεστοποιείται με υδροξυαπατίτη ❼ Επιστροφή στη φάση ηρεμίας<sup>8</sup>.

### III. ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΟΣΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ

Στη ρύθμιση του οστικού μεταβολισμού συμμετέχουν πολλές ορμόνες και αυξητικοί παράγοντες, ο ρόλος των οποίων δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως έως σήμερα, αν και η έρευνα προς αυτή την κατεύθυνση αναπτύσσεται συνεχώς τα τελευταία χρόνια.

#### A. Τοπικοί Ρυθμιστές του Μεταβολισμού των Οστών

Οι αυξητικοί παράγοντες είναι πολυπεπτίδια που επάγουν τη διαφοροποίηση των

κυτταρικών λειτουργιών. Συντίθενται στα οστά αλλά και σε άλλους ιστούς και δρουν τόσο στους ίδιους (αυτοκρινής δράση), όσο και σε διαφορετικούς (παρακρινής δράση) <sup>91</sup>.

### **1. Αυξητικοί Παράγοντες συντιθέμενοι από οστικά κύτταρα**

Ινσουλινόμορφοι Αυξητικοί Παράγοντες ή Σωματομεδίνες (Insulin-Like Growth Factors: IGFs): Αποτελούν οικογένεια πεπτιδίων, εξαρτώμενων από την αυξητική ορμόνη και παίζουν σημαντικό ρόλο στην αύξηση του σκελετού. Αν και ο αριθμός τους είναι μεγάλος, οι πιο μελετημένοι είναι ο IGF-I και IGF-II<sup>91</sup>. Ο **IGF-I** συντίθεται στο ήπαρ<sup>92</sup>, στα οστά<sup>91</sup> και σε άλλα μεσεγχυματικά κύτταρα πολλών οργάνων<sup>93</sup>. Η PTH και η αυξητική ορμόνη είναι οι κύριοι διεγέρτες της παραγωγής του από τα οστικά κύτταρα<sup>94</sup>. Επειδή δεν κυκλοφορεί ως ελεύθερο πεπτίδιο στην κατανόηση της δράσης του σημαντικό ρόλο παίζει και η οικογένεια των δεσμευτικών πρωτεϊνών του (IGF-binding proteins: IGFBP 1-6), οι οποίες τροποποιούν τη βιοδιαθεσιμότητα και δραστηριότητά του στο οστό<sup>95</sup>. Ο φυσιολογικός ρόλος του είναι να επάγει τον αναδιπλασιασμό των OB και τη σύνθεση του κολλαγόνου τύπου I<sup>91,96</sup>, μέσω της σύνδεσής του με ειδικούς υποδοχείς των OB<sup>97</sup>. Ο **IGF-II** συντίθεται στο ήπαρ<sup>98</sup> αλλά και στα οστά, όπου διαδραματίζει ρόλο στον οστικό μεταβολισμό, κυρίως κατά την εμβρυϊκή ζωή<sup>99</sup>.

Άλλοι γνωστοί αυξητικοί οστικοί παράγοντες που συμμετέχουν στην οστική παραγωγή και απορρόφηση είναι: οι ινοβλαστικοί<sup>100</sup>, οι μετατρεπτικοί αυξητικοί παράγοντες<sup>101-103</sup>, ο οστικός <sup>91,104</sup> και ο αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας <sup>91,105,106</sup>.

### **2. Αυξητικοί Παράγοντες συντιθέμενοι από ιστούς συναφείς προς τον οστίτη ιστό**

Παράγοντες των κυττάρων του αίματος παίζουν σημαντικό ρόλο στην οστική ανακατασκευή, όπου δρουν άμεσα λόγω γειτονίας του μυελού με το οστό.

Οι Παράγοντες Νέκρωσης Όγκου (Tumor Necrosis Factors: TNFs, α=cachectin και β=lymphotoxin) και η ιντερλευκίνη 1, αυξάνουν την παραγωγή των ιντερλευκινών 6 και 11 και των παραγόντων διέγερσης των αποικιών από τα στρωματικά κύτταρα και τους OB, μέσω των οποίων ενεργοποιούνται οι ΟΚΛ<sup>84</sup>.

Οι Παράγοντες Διέγερσης Αποικιών (Colony Stimulation Factors: CSFs) συμμετέχουν στην ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των ΟΚΛ, αλλά και σε άλλους μηχανισμούς ρύθμισης της λειτουργίας των ΟΚΛ από τους OB<sup>89</sup>.

### **B. Ορμόνες που Συμμετέχουν στο Μεταβολισμό των Οστών**

Υπάρχουν αρκετές ορμόνες που διαδραματίζουν ρόλο στον μεταβολισμό των οστών, μέσω της δράσης τους στα κύτταρα της οστικής παραγωγής και απορρόφησης (Πίν. 2).

Πίνακας 2: Ορμόνες που συμμετέχουν στον Οστικό Μεταβολισμό<sup>8</sup>

Ορμόνες	Επίδραση στον Μεταβολισμό των Οστών	Κύτταρα Στόχοι	Μηχανισμοί Δράσης
Παραθορμόνη	Αύξηση	Πρόδρομα	Επάγει την παραγωγή από τους OB του IGF-I και των ιντερλ. 6 και 11. Υψηλά επίπεδα αυξάνουν τον αριθμό των πρόδρομων OB, τη δραστηριότητα των ΟΚΛ και προκαλούν ταχεία οστική απώλεια
Βιταμίνη D	Ελάττωση	OB	Ανεπάρκεια προκαλεί αυξημένο ρυθμό ενεργοποίησης αλλά επίσης αναστέλλει τη μετάλλωση του νεοσχηματισμένου οστεοειδούς
Οιστρογόνα Τεστοστερόνη	Ελάττωση	OB	Αναστέλλουν την παραγωγή ιντερλ. 6 από τους OB και την απάντηση των ΟΚΛ στην ιντερλ. 6 και 11. Έτσι σε ανεπάρκεια, οι OB προκαλούν αύξηση της δραστηριότητας των ΟΚΛ και ταχεία οστική απώλεια
Καλσιτονίνη	Ελάττωση	::	Αναστέλλει, κυρίως σε φαρμακολογικές συγκεντρώσεις, την οστική απορρόφηση. Χρησιμοποιείται θεραπευτικά στη μείωση της οστικής απώλειας όπως στη ν. Paget και στην οστεοπόρωση με αυξημένο μεταβολισμό
Θυροξίνη	Αύξηση	ΟΚΛ	Υψηλές συγκεντρώσεις αυξάνουν την απορρόφηση με διαφορετικές επιδράσεις στο δοκιδώδες και φλοιώδες οστό: το φλοιώδες οστό χάνεται επιλεκτικά
Αυξητική	Αύξηση	OB	Προκαλεί αύξηση σύνθεσης του IGF-I, πολλαπλασιασμού των προοβλαστών και σύνθεσης κολλαγόνου από τους OB
Κορτιζόλη	Αύξηση	Πρόδρομα	Αυξημένες συγκεντρώσεις αυξάνουν την απορρόφηση και αναστέλλουν την παραγωγή, οδηγώντας σε ταχεία οστική απώλεια
Ινσουλίνη	Ελάττωση	OB	Προκαλεί αύξηση της σύνθεσης στο ήπαρ του IGF-I, οδηγώντας σε αύξηση της σύνθεσης κολλαγόνου από τους OB

## Γ. ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ, ΑΝΟΡΓΑΝΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΚΑΛΣΙΟΤΡΟΠΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ

Οι Βιοχημικοί Οστικοί Δείκτες είναι ένζυμα ή συστατικά της θεμέλιας ουσίας του οστού που απελευθερώνονται στην κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της οστικής παραγωγής (bone formation) ή απορρόφησης (bone resorption)<sup>8,107</sup>.

Οι δείκτες της οστικής παραγωγής αντικατοπτρίζουν τη λειτουργία των ΟΒ και τη σύνθεση του κολλαγόνου, ενώ οι δείκτες της οστικής απορρόφησης αντανακλούν τη λειτουργία των ΟΚΛ και την αποικοδόμηση του κολλαγόνου<sup>8</sup> (Πίν. 3) (Εικ. 4).

Τα κύρια ανόργανα στοιχεία του οστού είναι το ασβέστιο (Ca), το μαγνήσιο και ο φωσφόρος (Pi), ενώ οι ορμόνες που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον οστικό μεταβολισμό είναι η ΡΤΗ και ο μεταβολίτης της βιταμίνης D 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sup>8</sup>.

**Πίνακας 3:** Βιοχημικοί δείκτες της οστικής παραγωγής και απορρόφησης στον ορό και στα ούρα<sup>8, 9, 21-23</sup>

### Βιοχημικοί Δείκτες Οστικής Παραγωγής

#### Στον Ορό

1. Ολική Αλκαλική Φωσφατάση και Οστικό Ισοένζυμο
2. Οστεοκαλσίνη
3. Πεπτίδια Προκολλαγόνου τύπου I
4. Άλλες μη Κολλαγονούχες Πρωτείνες: Οστεονεκτίνη και Σιαλοπρωτεΐνη

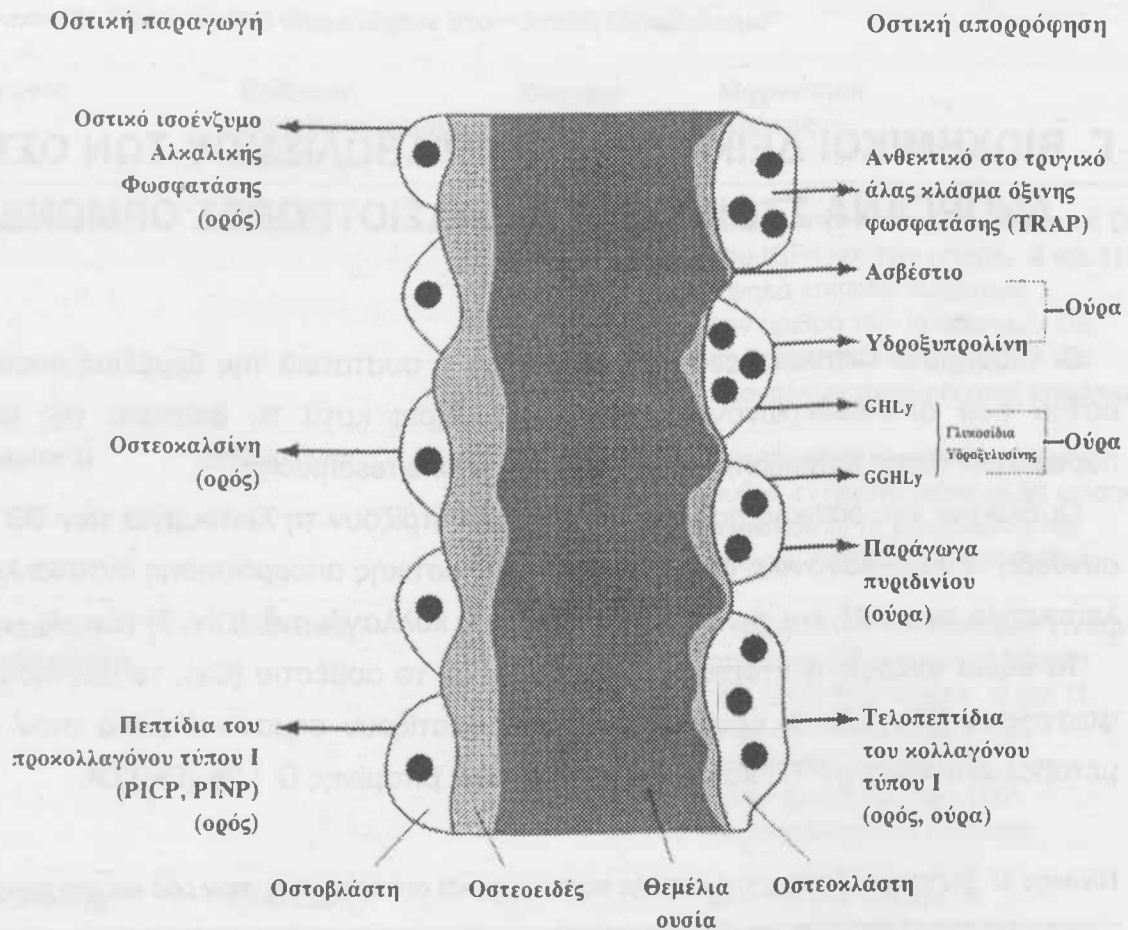
### Βιοχημικοί Δείκτες Οστικής Απορρόφησης

#### Στον Ορό

1. Ανθεκτικό στο Τρυγικό Άλας Κλάσμα Όξινης Φωσφατάσης
2. Ελεύθερο γ-Καρβοξυγλουταμικό Οξύ
3. Τελοπεπτίδια Αποικοδόμησης Κολλαγόνου Τύπου I

#### Στα Ούρα

1. Απέκκριση Ολικής και Διαχεόμενης Υδροξυπρολίνης (Λόγος Υδροξυπρολίνης προς Κρεατινίνη Ούρων)
2. Απέκκριση Ασβεστίου (Λόγος Ασβεστίου προς Κρεατινίνη Ούρων)
3. Παράγωγα Πυριδινίου (Πυριδινολίνη και Δεοξυπυριδινολίνη)
4. Γλυκοσίδια Υδροξυλυσίνης
5. Τελοπεπτίδια Αποικοδόμησης Κολλαγόνου Τύπου I



Εικ. 4: Βιοχημικοί δείκτες οστικής παραγωγής και απορρόφησης<sup>9</sup>

## ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Οι δείκτες της οστικής παραγωγής αποτελούν προϊόντα των OB, τα οποία προέρχονται από διαφορετικά στάδια της διαφοροποίησής τους. Τα προϊόντα του προκολλαγόνου τύπου I απελευθερώνονται νωρίς, κατά τη διάρκεια του πολλαπλασιασμού των πρόδρομων OB. Η έκφραση του ενζύμου της αλκαλικής φωσφατάσης (ΑΦ) αρχίζει αμέσως μετά τη λήξη του πολλαπλασιασμού των κυττάρων και μειώνεται με την έναρξη της εναπόθεσης αλάτων στη θεμέλια ουσία του οστεοειδούς. Ανάμεσα στα γονίδια που εκφράζονται κατά τη διαδικασία της ασβεστοποίησης, είναι και αυτά της οστεοκαλσίνης (OK), η οποία αποτελεί τη δεσμευτική πρωτεΐνη του Ca και η σύνθεσή της από τους OB γίνεται κατά τη διάρκεια της εναπόθεσης των αλάτων στη θεμέλια ουσία<sup>9</sup> (Εικ. 5).

### Ι. ΑΛΚΑΛΙΚΗ ΦΩΣΦΑΤΑΣΗ (ΑΦ)

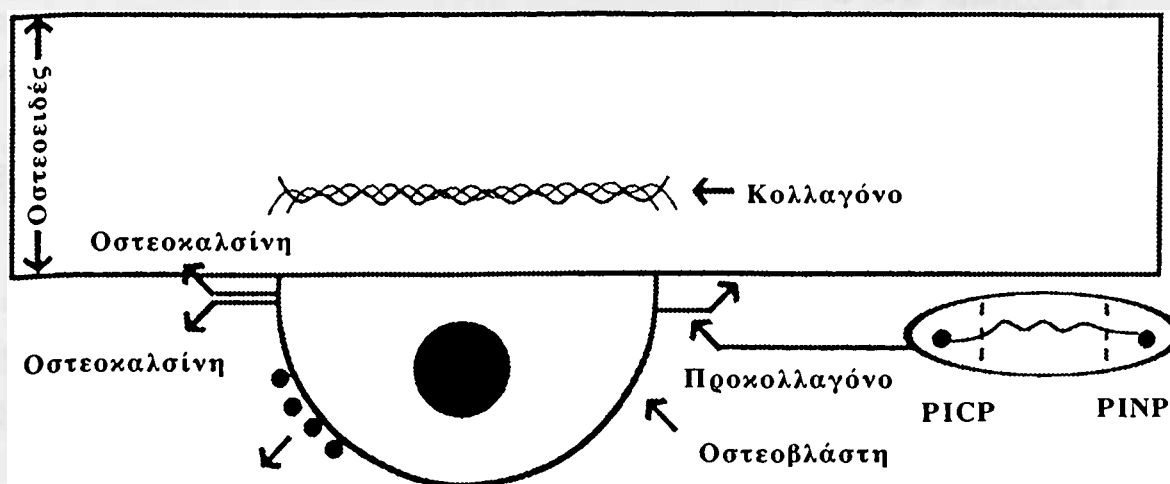
Η ολική ΑΦ αποτελείται από μια ομάδα ισοενζύμων μοριακού βάρους 100 KD. Τα ισοένζυμά της προέρχονται από το ήπαρ, τα οστά, τους νεφρούς, το έντερο και τον

πλακούντα, αν και στα φυσιολογικά άτομα η μισή ποσότητα που κυκλοφορεί προέρχεται από τα οστά και η υπόλοιπη κυρίως από το ήπαρ<sup>108</sup>. Η ακριβής λειτουργία της δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως, σχετίζεται όμως με τη μεταφορά ουσιών από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο, ενώ στο οστό παίρνει μέρος στη διάσπαση του πυροφωσφορικού οξέος, που είναι δραστικός αναστολέας της εναπόθεσης, σε εξωκυτταρικό επίπεδο του φωσφορικού ασβεστίου<sup>8</sup>. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και ο χρόνος ημιζωής του οστικού ισοενζύμου κυμαίνεται από 24-48 ώρες<sup>109</sup>.

Το οστικό ισοένζυμο βρίσκεται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των OB, απ' όπου αποδεσμεύεται μηχανικά, απελευθερώνεται στην κυκλοφορία<sup>8,22</sup> και καταλύει την υδρόλυση των φωσφορικών εστέρων, σε αλκαλικό περιβάλλον<sup>9</sup>.

Τα επίπεδά της ΑΦ είναι υψηλότερα στα βρέφη και τα μικρά νήπια και ελαττώνονται στη συνέχεια αργά στην ηλικία των 4 ετών<sup>110</sup>. Σημαντική αύξηση των επιπέδων στα κορίτσια σημειώνεται στην ηλικία 8-12 ετών και στα αγόρια στην ηλικία 10-14 ετών<sup>111</sup>. Τα επίπεδα των ενηλίκων εμφανίζονται στα κορίτσια στην ηλικία των 17-18 ετών, ενώ στα αγόρια στην ηλικία των 20 ετών<sup>112</sup>.

Το οστικό ισοένζυμο της ΑΦ επηρεάζεται από την ηλικία και το φύλο. Μετά την ηλικία των 4 ετών αποτελεί το 75-90% της ολικής ΑΦ, ενώ μετά την εφηβεία το ποσοστό μειώνεται στο 50%. Αντίθετα το ηπατικό ισοένζυμο κυριαρχεί στην ενήλικη ζωή. Έτσι, οι μεταβολές στα επίπεδα της ολικής ΑΦ στην παιδική ηλικία, προέρχονται από τις μεταβολές των επιπέδων του οστικού ισοενζύμου, εφόσον η ηπατική λειτουργία είναι



#### Αλκαλική Φωσφατάση

**Εικ. 5:** Σχηματική παράσταση των 3 δεικτών της οστικής παραγωγής. Η αλκαλική φωσφατάση είναι ένα ένζυμο των οστεοβλαστών, το οποίο αποσπάται από την εξωτερική επιφάνεια με ρυθμό ανάλογο της οστικής παραγωγής. Η οστεοκαλσίνη συντίθεται αποκλειστικά από τους οστεοβλάστες, όπου κατά 50% εναποτίθεται στο οστό και το υπόλοιπο 50% απελευθερώνεται στην κυκλοφορία. Τα πεπτιδία του προκολλαγόνου αποσπώνται από τα αμινικά και καρβοξυλικά άκρα του μέσα στο κύτταρο και στη συνέχεια απεκκρίνονται με ρυθμό ανάλογο της σύνθεσης του κολλαγόνου<sup>9</sup>.

φυσιολογική. Επίσης λόγω του ότι η ΑΦ στα παιδιά προέρχεται κυρίως από τα οστά, οι διαταραχές στη συγκέντρωσή της, αντανakλούν υποκείμενη οστική βλάβη<sup>111,112</sup>.

**Ολική ΑΦ και οστική παραγωγή:** Η μέτρηση της δραστηριότητας της ολικής ΑΦ, αποτελεί τον συχνότερα χρησιμοποιούμενο δείκτη της οστικής παραγωγής, αλλά όχι και τον πιο ειδικό<sup>8,9, 21,22</sup>. Γι' αυτό αναπτύχθηκαν ειδικές τεχνικές για τη μέτρηση του ισοενζύμου των οστών, με χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων που αναγνωρίζουν το οστικό ισοένζυμο και όχι του ήπατος ή των νεφρών<sup>113,114</sup>.

**Ολική ΑΦ και οστικός ανασχηματισμός:** Η ολική ΑΦ στον ορό αυξάνεται σε καταστάσεις αυξημένου οστικού ανασχηματισμού, όπως στην εμμηνόπαυση<sup>115,116</sup>, στη νόσο Paget<sup>117,118</sup>, στη ραχίτιδα<sup>119</sup> και κατά τη χρήση μερικών αντιεπιληπτικών φαρμάκων<sup>112</sup>.

**Αύξηση των επιπέδων του οστικού ισοενζύμου** παρατηρείται φυσιολογικά στην εφηβεία<sup>111</sup>, στην ωχρινική φάση του καταμήνιου κύκλου<sup>120</sup> και στην εγκυμοσύνη<sup>121</sup>.

**Ελάττωση των επιπέδων του οστικού ισοενζύμου** παρατηρείται σε καταστάσεις ελαττωμένης οστικής παραγωγής, όπως κατά τη διάρκεια λήψης ΚΣ<sup>122</sup> και κατά τη χρήση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων<sup>112</sup>.

#### **Μειονεκτήματα της ΑΦ, ως δείκτης οστικής παραγωγής:**

1. Δεν είναι ειδικός δείκτης της οστικής παραγωγής<sup>8,23,107</sup>, διότι αποτελείται από 4 ισοένζυμα<sup>108</sup>.
2. Στερείται ευαισθησίας, λόγω εμφάνισης μεγάλου χρόνου ημιζωής (24-48 ώρες)<sup>109</sup>.
3. Αυξάνεται από τη λήψη 1,25(OH)<sub>2</sub>D, χωρίς να υπάρχει πραγματική αύξηση της οστικής παραγωγής. Αυτό οφείλεται στο ότι η 1,25(OH)<sub>2</sub>D αυξάνει την παραγωγή της ΑΦ, επιδρώντας σε γονιδιακό επίπεδο (αύξηση των επιπέδων του mRNA και της μεταγραφής των γονιδίων της ΑΦ)<sup>123</sup>.
4. Αυξάνεται στην οστεομαλακία<sup>124</sup> και στη ραχίτιδα<sup>119</sup>, χωρίς να υπάρχει αυξημένη οστική παραγωγή.

#### **Πλεονεκτήματα της ΑΦ, ως δείκτης οστικής παραγωγής:**

1. Εμφανίζει μικρή ημερήσια διακύμανση, λόγω του μεγάλου χρόνου ημιζωής της<sup>109</sup>.
2. Δεν αποβάλλεται από τους νεφρούς και έτσι μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας<sup>125</sup>.
3. Με τη χρησιμοποίηση ειδικών μεθόδων, που διαχωρίζουν το οστικό ισοένζυμο, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε περιπτώσεις ασθενών με ηπατικές παθήσεις<sup>114</sup>.

## **II. ΟΣΤΕΟΚΑΛΣΙΝΗ (ΟΚ)**

Η ΟΚ ή BGP (Bone Gamma Carboxyglutamic Acid containing Protein: πρωτεΐνη των οστών που στο μόριό της περιέχει γ-καρβοξυγλουταμικό οξύ) είναι η κυριότερη μη

κολλαγονούχα πρωτεΐνη της θεμέλιας ουσίας του οστού. Αποτελεί το 25% των μη κολλαγονούχων πρωτεϊνών του οστού και το 1-2% του συνόλου των πρωτεϊνών του. Πρόκειται για ένα πολυπεπτίδιο 49 αμινοξέων, μοριακού βάρους 5800 Daltons<sup>126</sup>.

Η σύνθεσή της γίνεται από τους OB<sup>124</sup>, κατά τη διάρκεια της εναπόθεσης των αλάτων στη θεμέλια ουσία, κάτω από τον έλεγχο της 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sup>127,128</sup> και πιθανώς και άλλων παραγόντων<sup>129</sup>. Ένα μέρος της νεοσυντιθέμενης OK (περίπου 50%), απελευθερώνεται στην κυκλοφορία, ενώ το υπόλοιπο ενσωματώνεται στη θεμέλια ουσία, όπου δεσμεύει το ασβέστιο<sup>129</sup>. Περιέχει στο πεπτίδιό της γ-καρβοξυγλουταμικό οξύ, το οποίο επιτρέπει στην OK να συνδέεται ισχυρά με τον υδροξυαπατίτη. Η παραγωγή του γ-καρβοξυγλουταμικού οξέος από το γλουταμικό οξύ απαιτεί μια καρβοξυλίωση, που εξαρτάται από τη βιταμίνη K, όπως στην περίπτωση της προθρομβίνης και των παραγόντων πήξης VII και IX, γι' αυτό και η βιταμίνη αυτή είναι απαραίτητη για τη σύνθεσή της<sup>129</sup>.

Η απέκκρισή της γίνεται από τους νεφρούς<sup>130</sup> και, παρόλο που ο χρόνος ημιζωής της σε ανθρώπους δεν έχει επακριβώς καθοριστεί, φαίνεται να κυμαίνεται στο επίπεδο των λεπτών (10-70 λεπτά)<sup>131</sup> ή κατά άλλους των ωρών (9-16 ώρες)<sup>52</sup>.

Τα επίπεδα της OK είναι υψηλότερα στην παιδική ηλικία και μεταβάλλονται παράλληλα με την ταχύτητα αύξησης. Αυξάνονται περίπου από την ηλικία των 10 ετών στα κορίτσια και των 12 στα αγόρια, φθάνουν στα μέγιστα στα 12 και 14 έτη αντίστοιχα, οπότε αρχίζουν να ελαττώνονται για να φθάσουν τα επίπεδα των ενηλίκων στην ηλικία των 17-19 ετών στα κορίτσια και των 18-20 ετών στα αγόρια<sup>132,133</sup>.

**Ο ακριβής φυσιολογικός ρόλος** της OK παραμένει άγνωστος επί του παρόντος<sup>8,9,23</sup>, είναι όμως γνωστό ότι δεσμεύει το ασβέστιο στη θεμέλια ουσία, διαδραματίζοντας έτσι σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της ασβεστοποίησης του οστού<sup>129</sup>. Μελέτες σε ποντίκια έδειξαν ότι η OK είναι απαραίτητη για την επαγωγή της οστικής ωρίμανσης<sup>134</sup>.

**OK και οστική παραγωγή:** Παράγεται αποκλειστικά από τους OB και είναι ειδικός και ευαίσθητος δείκτης οστεοβλαστικής δραστηριότητας<sup>124</sup>. Αποτελεί το μοναδικό δείκτη οστικής παραγωγής που βρίσκεται αποκλειστικά στο επιμεταλλωμένο οστό και συνδέεται στενότερα από οποιονδήποτε άλλο με την οστική παραγωγή<sup>8, 21-23,107</sup>.

**OK και οστική απορρόφηση:** Μελέτες κατά το παρελθόν έχουν δείξει ότι σε μεταβολικές παθήσεις των οστών, όπως στη νόσο Paget, αυξάνεται η απέκκριση στα ούρα του γ-καρβοξυγλουταμικού οξέος, το οποίο προέρχεται από τον καταβολισμό όλων των πρωτεϊνών που το περιέχουν, μεταξύ αυτών και της OK<sup>135</sup>. Έτσι έγινε κατανοητό ότι εκτός από την άμεση απελευθέρωση της OK στην κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της οστεοσύνθεσης, η OK αποικοδομείται σε μικρότερα πεπτίδια κατά τη διάρκεια της οστικής απορρόφησης και ένα μέρος αυτών (70%) εισέρχεται στην κυκλοφορία<sup>8</sup>. Με τις περισσότερες υπάρχουσες μεθόδους όμως δεν μπορούν να διαχωριστούν ικανοποιητικά



τα διαφορετικής προέλευσης πεπτίδια<sup>9, 107</sup>. Έτσι η συγκέντρωσή της στην κυκλοφορία αντανακλά τόσο τη σύνθεσή της, κατά τη διάρκεια της οστικής παραγωγής, όσο και ένα μέρος της που απελευθερώνεται κατά τη διάρκεια της απορρόφησης. Δημιουργείται λοιπόν το ερώτημα εάν η ΟΚ πρέπει να θεωρείται δείκτης οστεοβλαστικής δραστηριότητας ή δείκτης οστικού ανασχηματισμού<sup>8</sup>. Όταν παραγωγή και απορρόφηση βρίσκονται σε δυναμική ισορροπία, η ΟΚ θεωρείται δείκτης οστικού ανασχηματισμού<sup>8</sup>. Όταν όμως η ισορροπία αυτή διαταράσσεται, η ΟΚ θεωρείται δείκτης οστεοβλαστικής δραστηριότητας και συμβαδίζει με την ιστολογική εικόνα της οστικής παραγωγής<sup>136</sup>.

**Τα επίπεδα της ΟΚ αυξάνονται** σε μεταβολικές παθήσεις των οστών με αυξημένο οστικό ανασχηματισμό, όπως στη νόσο του Paget<sup>126,135,137</sup>, στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό<sup>126,137</sup>, στις κακοήθεις εξεργασίες των οστών<sup>126,137</sup> και στην μεταεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση<sup>116,125</sup>.

**Τα επίπεδα της ΟΚ ελαττώνονται** σε καταστάσεις μειωμένης οστικής παραγωγής, όπως κατά τη χρήση ΚΣ<sup>27,138</sup>, στη ραχίτιδα (μπορεί βέβαια τα επίπεδα να είναι και φυσιολογικά)<sup>139</sup> όπου αντίθετα τα επίπεδα της ΑΦ είναι αυξημένα<sup>119</sup>. Η διαφοροποίηση αυτή δεν είναι γνωστό που οφείλεται, φαίνεται όμως ότι τα επίπεδα της ΟΚ συμβαδίζουν με τη μη αύξηση της οστικής παραγωγής που χαρακτηρίζει τη νόσο<sup>22</sup>.

#### **Μειονεκτήματα της ΟΚ, ως δείκτης οστικής παραγωγής:**

1. Εμφανίζει ημερήσια διακύμανση<sup>140-142</sup>.
2. Τα επίπεδά της, όπως και της ΑΦ, αυξάνονται από τη λήψη 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Αυτό οφείλεται, όπως έχει αποδειχθεί από πειράματα in vitro, στο ότι η 1,25(OH)<sub>2</sub>D, είναι απαραίτητη για τη σύνθεση της ΟΚ<sup>127,128</sup>.
3. Βρίσκεται αυξημένη σε περιπτώσεις χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, επειδή υπό φυσιολογικές συνθήκες αποβάλλεται από τους νεφρούς<sup>132,133,137</sup>.
4. Αυξάνεται από την παρατεταμένη παραμονή στο κρεβάτι, για λόγους που δεν έχουν διευκρινισθεί<sup>143</sup>.

#### **Πλεονεκτήματα της ΟΚ, ως δείκτης οστικής παραγωγής**

1. Αποτελεί δείκτη εκλογής για την εκτίμηση της οστικής παραγωγής λόγω αυξημένης ευαισθησίας και ειδικότητας, με την προϋπόθεση όμως ότι η νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα της βιταμίνης D, είναι φυσιολογικά<sup>8,22,23,107</sup>.

### **III. ΠΕΠΤΙΔΙΑ ΠΡΟΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ ΤΥΠΟΥ I: Καρβοξυλικό & Αμινικό Τελικό Πεπτίδιο**

Το κολλαγόνο αποτελεί την κυριότερη πρωτεΐνη της θεμέλιας ουσίας του οστού, σε ποσοστό περίπου 90-95%. Το 97% του κολλαγόνου του οστού είναι τύπου I και συντίθεται από πρόδρομα μόρια προκολλαγόνου<sup>185,86</sup>.

Μετά την έκκριση του προκολλαγόνου στον εξωκυττάριο χώρο, το καρβοξυλικό και αμινικό τελικό προπεπτίδιο αποσπώνται από ενδοπεπτιδάσεις και εισέρχονται στην κυκλοφορία<sup>144</sup>, όπου αντιπροσωπεύουν χρήσιμους δείκτες της σύνθεσης του κολλαγόνου τύπου I από τους ΟΒ και γενικότερα της οστικής παραγωγής<sup>8,9,21</sup>.

Τα πεπτίδια αυτά μεταβολίζονται στο ήπαρ και λόγω του μεγέθους τους δεν διηθούνται από τους νεφρούς<sup>145</sup>.

Αν και οι τεχνικές για τη μέτρηση του καρβοξυλικού πεπτιδίου του προκολλαγόνου είναι διαθέσιμες από αρκετά χρόνια<sup>146</sup> και υπάρχουν μελέτες σε παιδιά, αυτές δεν είναι αρκετά ειδικές. Επίσης ο μεταβολισμός αυτών των πεπτιδίων δεν είναι επαρκώς γνωστός, έτσι ώστε να θεωρηθούν με απόλυτη βεβαιότητα ευαίσθητοι δείκτες της οστικής παραγωγής<sup>8,107</sup>. Επιπρόσθετα το αμινικό τελικό πεπτίδιο δεν έχει μελετηθεί επαρκώς στον παιδικό πληθυσμό<sup>9</sup>.

#### **Μειονεκτήματα των πεπτιδίων προκολλαγόνου τύπου I ως δείκτες οστικής παραγωγής:**

1. Το καρβοξυλικό πεπτίδιο εμφανίζει ημερήσια διακύμανση (αυξάνεται κατά τη διάρκεια της νύχτας και ελαττώνεται αργά το πρωί και νωρίς το απόγευμα), ενώ δεν υπάρχουν δεδομένα για πιθανή ημερήσια διακύμανση του αμινικού τελικού πεπτιδίου<sup>22</sup>.

#### **Πλεονεκτήματα των πεπτιδίων προκολλαγόνου τύπου I ως δείκτες οστικής παραγωγής:**

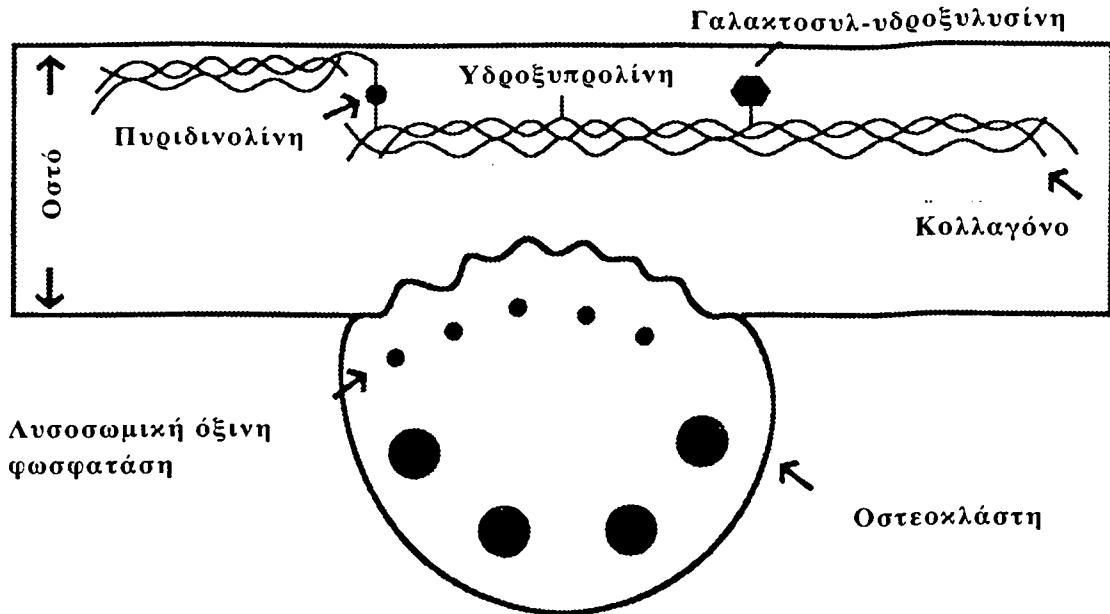
1. Είναι ειδικά πεπτίδια της σύνθεσης κολλαγόνου τύπου I<sup>8,9,21</sup>.
2. Η σύνθεσή τους δεν επηρεάζεται από τη λήψη 1,25(OH)<sub>2</sub>D, σε αντίθεση με της ΟΚ και ΑΦ<sup>123,127</sup>.

## **ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ**

Οι δείκτες της οστικής απορρόφησης διακρίνονται σε δύο ομάδες. Στην πρώτη περιλαμβάνονται δείκτες δραστηριότητας των ΟΚΛ, όπως το ανθεκτικό στο τρυγικό άλας κλάσμα όξινης φωσφατάσης (TRAP). Στη δεύτερη ομάδα συμπεριλαμβάνονται προϊόντα αποικοδόμησης της θεμέλιας ουσίας (υδροξυπρολίνη, παράγωγα του πυριδινίου, γλυκοσίδια της υδροξυλυσίνης), του υδροξυαπατίτη (απέκκριση ασβεστίου σε δείγμα ούρων) καθώς και τελοπεπτίδια αποικοδόμησης του κολλαγόνου τύπου I<sup>22</sup> (Εικ. 6).

### **I. ΣΧΕΣΗ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗΣ ΥΔΡΟΞΥΠΡΟΛΙΝΗΣ ΠΡΟΣ ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ (OHPr/Cr)**

Η OHPr απελευθερώνεται κατά τη διάρκεια της διάσπασης του κολλαγόνου, και επειδή δεν μπορεί να ξαναχρησιμοποιηθεί για την ανασύνθεση, η απέκκρισή της στα



**Εικ. 6:** Σχηματική παράσταση των δεικτών της οστικής απορρόφησης. Η λυσοσωμική όξινη φωσφατάση είναι ίσως το κυριότερο ένζυμο των οστεοκλαστών και η συγκέντρωσή της είναι ανάλογη του απορροφούμενου οστού. Η υδροξυπρολίνη βρίσκεται σε υψηλή συγκέντρωση στο κολλαγόνο και έτσι η απέκκρισή της στα ούρα αντανακλά την οστική απορρόφηση. Η γαλακτοσουλ-υδροξυλυσίνη απαντάται σε μεγάλη ποσότητα στο κολλαγόνο των οστών συγκριτικά με το κολλαγόνο τύπου I άλλων ιστών. Έτσι η απέκκρισή της αποτελεί δείκτη οστικής απορρόφησης. Η πυριδινολίνη και η δεοξυπυριδινολίνη είναι διασταυρούμενοι δεσμοί του κολλαγόνου. Σχηματίζονται εξωκυττάρια και επειδή δεν μεταβολίζονται απεκκρίνονται σε ρυθμό ανάλογο με την οστική απορρόφηση<sup>9</sup>.

ούρα αποτελεί δείκτη της οστικής απορρόφησης<sup>85,86</sup>. Το 90% των πεπτιδίων της διασπάται σε αμινοξέα, τα οποία διηθούνται, επαναρροφούνται και στη συνέχεια καταβολίζονται στο ήπαρ σε ουρία και CO<sub>2</sub>, ενώ το υπόλοιπο 10% διασπάται σε μικρά πεπτίδια και απεκκρίνεται στα ούρα<sup>8</sup>. Περιέχεται σε προϊόντα ζωικής προέλευσης και γι' αυτό πρέπει να μετράται μετά από νηστεία και διαίτα ελεύθερη τέτοιων προϊόντων<sup>147,148</sup>.

**ΟΗPr/Cr και οστική απορρόφηση:** Η απέκκριση της ΟΗPr σε δείγμα ούρων 3ώρου μετά από νηστεία, για περισσότερα από 30 χρόνια, αποτελεί συνήθη μέθοδο εκτίμησης της οστικής απορρόφησης<sup>149</sup>, αλλά στερείται ειδικότητας και ευαισθησίας<sup>8,9,22</sup>. Αυτό συμβαίνει γιατί προέρχεται και από άλλες πηγές, όπως από το C1q κλάσμα του συμπληρώματος (γι' αυτό μπορεί να βρεθεί αυξημένη σε φλεγμονώδεις καταστάσεις) και τους υποδοχείς της ακετυλοχολίνης<sup>85,86</sup>. Επιπλέον, δε βρίσκεται μόνο στο κολλαγόνο τύπου I, αλλά σε όλους τους τύπους κολλαγόνου<sup>85,86</sup>. Πρέπει να αναφερθεί, τέλος, ότι ένα ποσοστό 10% της ΟΗPr που μετράμε είναι ενδεικτικό οστικής παραγωγής και όχι απορρόφησης, καθώς απελευθερώνεται κατά την πρωτεόλυση του προκολλαγόνου<sup>22</sup>.

Η αύξηση των τιμών της σχέσης  $\text{OHPr/Cr}$  σημειώνεται σε καταστάσεις αυξημένου οστικού ανασχηματισμού, όπως στη νόσο Paget<sup>117</sup>, στον υπερπαραθυρεοειδισμό, στην περιεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση<sup>115,130,147,148</sup> και στη ρευματοειδή αρθρίτιδα<sup>150</sup>.

## II. ΣΧΕΣΗ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΠΡΟΣ ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ ( $\text{UCa/UCr}$ )

Η απέκκριση του Ca στα ούρα αντανakλά τη σχέση μεταξύ απορρόφησης του Ca από το έντερο, της κινητοποίησής του από τα οστά, του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης και της σωληναριακής επαναρρόφησής του, η οποία κυρίως ρυθμίζεται από την PTH και τη βιταμίνη D<sup>151,152</sup>. Επίσης η απέκκριση του Ca στα ούρα ζώου, επηρεάζεται από τη διατροφή: αυξάνεται με την αυξημένη πρόσληψη Ca και νατρίου και την πολύ φτωχή πρόσληψη P<sub>i</sub><sup>152</sup>.

Η απέκκριση αυξάνεται στη νεφρική ανεπάρκεια<sup>151</sup>, στην υπερασβεστιουρική-υποφωσφαταιμική ραχίτιδα και στην ιδιοπαθή υπερασβεστιουρία<sup>153</sup>, ενώ ελαττώνεται στη σιτιογενή και τη βιταμινοεξαρτώμενη ραχίτιδα.

**Σχέση  $\text{UCa/UCr}$  και οστική απορρόφηση:** Αποτελεί συνηθισμένη και φθηνή μέθοδο εκτίμησης του ρυθμού οστικής απορρόφησης, αλλά στερείται ειδικότητας και ευαισθησίας. Αυτό οφείλεται στο ότι επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες όπως ήδη αναφέρθηκε. Εντούτοις, χαμηλά επίπεδα του λόγου  $\text{UCa/UCr}$  είναι απίθανο να υπάρχουν σε ασθενείς με αυξημένο οστικό ανασχηματισμό<sup>8</sup>.

## III. ΣΧΕΣΗ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΠΥΡΙΔΙΝΙΟΥ ΠΡΟΣ ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ (PYRIDINIUM CROSSLINKS)

Η πυριδινολίνη (Pyridinolin: Pyr) και η δεοξυπυριδινολίνη (Deoxypyridinolin: Pyr-D), που επίσης ονομάζονται υδροξυλυσουλπυριδινολίνη και λυσουλπυριδινολίνη, είναι δύο αμινοξέα που σχηματίζουν διασταυρούμενους δεσμούς (crosslinks) στην ώριμη μορφή του κολλαγόνου και σταθεροποιούν το μόριο του<sup>154,155</sup>. Η Pyr βρίσκεται ευρέως στο κολλαγόνο τύπου I του οστού, στο κολλαγόνο τύπου II των χόνδρων και λιγότερο σε άλλους συνδετικούς ιστούς<sup>156</sup>. Η Pyr-D βρίσκεται κυρίως στο κολλαγόνο τύπου I του οστού και γι αυτό θεωρείται πιο ειδική για το οστό. Η συγκέντρωση της Pyr στον ανθρώπινο σκελετό είναι κατά 3 φορές μεγαλύτερη της Pyr-D<sup>155</sup>.

Απελευθερώνονται κατά την αποδόμηση του κολλαγόνου από τους ΟΚΛ (20% σε ελεύθερη μορφή και 80% συνδεδεμένη με πεπτίδια) και απεκκρίνονται στα ούρα χωρίς να μεταβολίζονται (40% σε ελεύθερη μορφή και 60% συνδεδεμένα με πεπτίδια)<sup>157</sup>. Υψηλότερα επίπεδα παρατηρούνται κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου ζωής, μικρή

αύξηση σημειώνεται επίσης μεταξύ των 5-9 ετών, ενώ τα μέγιστα επίπεδα εμφανίζονται στην ηλικία των 10-15 ετών και παραμένουν σταθερά στην ενήλικη ζωή<sup>155</sup>.

**Παράγωγα πυριδινίου και οστική απορρόφηση:** Αν και εμφανίζουν ημερήσια διακύμανση<sup>158</sup>, αντιπροσωπεύουν πιο ευαίσθητους και ειδικούς δείκτες της οστικής απορρόφησης από ότι η απέκκριση της OHPr και του Ca στα ούρα<sup>8,9,22, 23,107</sup>.

**Αυξημένα επίπεδα** ανευρίσκονται στην μεταεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση<sup>116</sup>, στον υπερπαραθυρεοειδισμό, την οστεομαλακία, στη νόσο Paget<sup>118,156</sup>, στη ρευματοειδή αρθρίτιδα<sup>159</sup> και στη νεανική χρόνια αρθρίτιδα<sup>160</sup>.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ<sup>8,9,23,107</sup>

Οι Βιοχημικοί Δείκτες αποτελούν σημαντικό «όπλο» στα χέρια του κλινικού ιατρού για την εκτίμηση και παρακολούθηση του οστικού μεταβολισμού. Συγκρινόμενοι με τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας, η οποία απαιτεί παρέλευση διαστήματος 2-3 χρόνων για να δώσει ενδείξεις ανταπόκρισης στη θεραπεία των μεταβολικών νοσημάτων, οι δείκτες της οστικής απορρόφησης απαντούν γρηγορότερα, σε 3 μήνες περίπου, ενώ της οστικής παραγωγής, λίγους μήνες αργότερα<sup>8,107</sup>. Είναι όμως αποδεκτό ότι κανένας δείκτης οστικού μεταβολισμού δεν εμφανίζει 100% ειδικότητα και ευαισθησία<sup>9,107</sup>.

Οι πιο ευαίσθητοι δείκτες οστικής παραγωγής επί του παρόντος είναι η OK, και πιθανόν τα πεπτίδια του προκολλαγόνου τύπου I<sup>8,23,107</sup>.

Οι πιο ευαίσθητοι δείκτες οστικής απορρόφησης είναι τα παράγωγα του πυριδινίου και τα τελοπεπτίδια αποικοδόμησης του κολλαγόνου τύπου I<sup>8, 23, 107</sup>.

Οι πιο ειδικοί δείκτες οστικής παραγωγή είναι η OK και η οστική ΑΦ<sup>9</sup> (Πίν. 4).

Πίνακας 4: Ειδικότητα των βιοχημικών δεικτών οστικής παραγωγής και απορρόφησης<sup>9</sup>

Βιοχημικοί Δείκτες	Χαμηλή	Μέτρια	Υψηλή
<b>Πα ρ α γ ω γ ή ς</b>			
Οστικό Ισοένζυμο Αλκαλικής Φωσφατάσης			+
Οστεοκαλσίνη			+
Πεπτίδια του Προκολλαγόνου	+		
<b>Α πο ρ ρ ό φ η σ η ς</b>			
Υδροξυπρολίνη	+		
Γαλακτοσουλδροξυλυσίνη		+	
Πυριδινολίνη		+	
Δεοξυπυριδινολίνη			+
N- τελοπεπτίδιο πυριδινολίνης			+
C- τελοπεπτίδιο πυριδινολίνης		+	

Οι πιο ειδικοί δείκτες οστικής απορρόφησης είναι η Pγr-D και το N-τελοπεπίδιο της Pγr<sup>9</sup> (Πίν. 4).

## ΑΝΟΡΓΑΝΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ ΠΟΥ ΑΝΙΧΝΕΥΟΝΤΑΙ ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΚΑΙ ΣΤΑ ΟΥΡΑ

Η φυσιολογική συγκέντρωση τόσο του Ca, όσο και του Pi, είναι αποφασιστικής σημασίας για τη σωστή ασβεστοποίηση των οστών (bone mineralization). Καθοριστικό ρόλο στην ομοίωση και των δύο μετάλλων παίζει η PTH και η 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Και οι δύο ορμόνες δρουν στα ίδια όργανα-στόχους που είναι κυρίως το γαστρεντερικό, οι νεφροί και τα οστά<sup>161</sup>.

### 1. ΑΣΒΕΣΤΙΟ (Calcium: Ca)

Το Ca αποτελεί το πέμπτο σε ποσότητα στοιχείο (περίπου 1-2 Kg στον ενήλικο) και το αφθονότερο κατιόν του ανθρώπινου οργανισμού. Το 99% βρίσκεται στα οστά και τα

Πίνακας 5: Κατανομή Ασβεστίου στον Ανθρώπινο Οργανισμό<sup>165</sup>

Μορφή	Εντόπιση	Ποσοστό (% του συνόλου)	Λειτουργικότητα
<b>Ενδοκυττάριο</b>			
Διαλυτό	Κυτταρόπλασμα Πυρήνας	0.2mg	Νευρομυική διεγερσιμότητα Κινητικότητα Κυτταρική Διείσδυση Έκκριση Ορμονών Μεταβολισμός Γλυκογόνου
Αδιάλυτο	Κυτταρική Μembrάνη Ενδοπλασματικό Δίκτυο Μιτοχόνδρια Άλλα Οργανίδια	9g (0.9%)	Δομική Ακεραιότητα Αποθήκευση
<b>Εξωκυττάριο</b>			
Διαλυτό	Εξωκυττάριο Υγρό	1g (0.1%)	Πήξη Αίματος Ρύθμιση Δυναμικού Κυτταρικής Μembrάνης Νευρομυική Διεγερσιμότητα
Αδιάλυτο	Οστά και Δόντια	1-2 Kg (99%)	Προστασία Κίνηση Αποθήκευση Πρόσληψη Τροφής

δόντια, με τη μορφή μικρών κρυστάλλων υδροξυαπατίτη  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ . Το υπόλοιπο βρίσκεται στα κύτταρα, κυρίως στα μιτοχόνδρια και στο εξωκυττάριο υγρό<sup>152,162</sup> (Πίν. 5).

Η διατήρηση φυσιολογικών συγκεντρώσεων Ca εξαρτάται από την επαρκή διατροφική πρόσληψη, απορρόφηση και απέκκρισή του<sup>151</sup>. Κύριες πηγές Ca αποτελούν το γάλα και τα προϊόντα του<sup>163</sup>. Οι ανάγκες είναι μεγαλύτερες κατά τη διάρκεια της κύησης, γαλουχίας και αύξησης<sup>163</sup>. Οι ημερήσιες ανάγκες εξαρτώνται από την ηλικία (2-8 ετών: 1.000 mg/24ωρο, 9-17 ετών: 1.600 mg/24ωρο, 18-30 ετών: 1.100 mg/24ωρο)<sup>164</sup>.

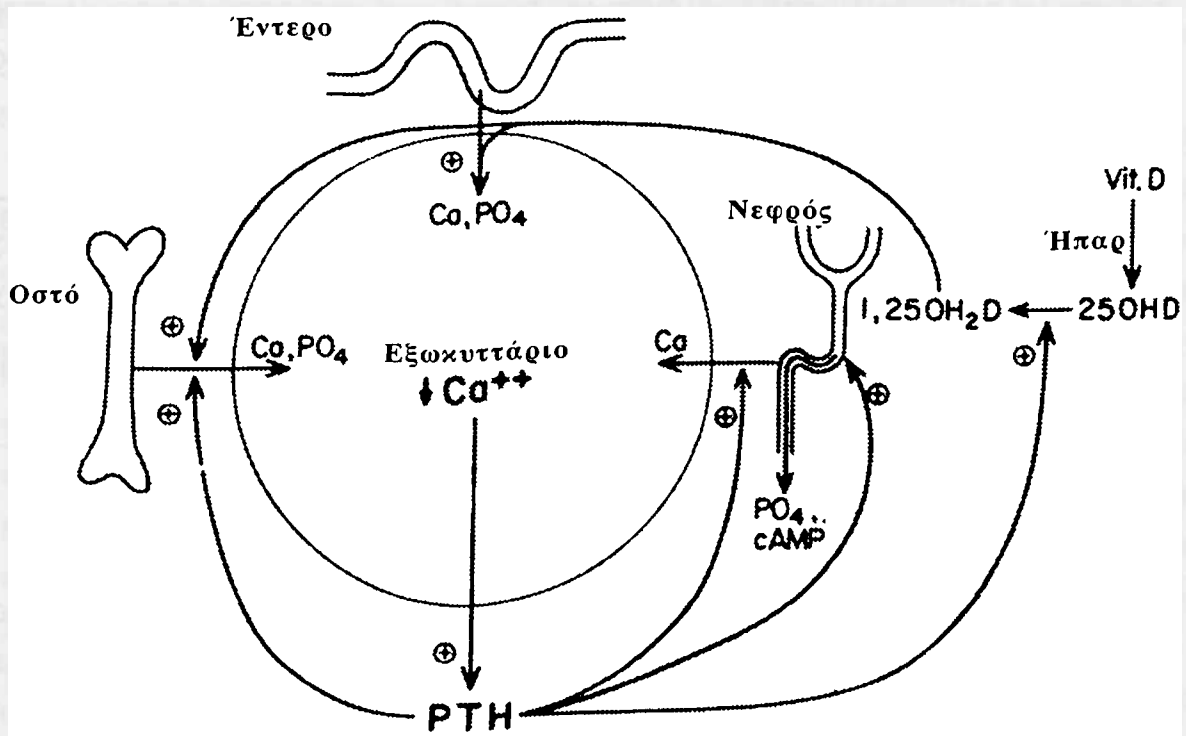
**Απορροφάται** ενεργητικά στο δωδεκαδάκτυλο και στον ειλεό κάτω από την επίδραση της  $1,25(\text{OH})_2\text{D}^{166}$ , αλλά και μέσω παθητικής διάχυσης<sup>162,167</sup>.

Το Ca του πλάσματος σε ποσοστό 40-50% βρίσκεται σε ιονισμένη μορφή, 40% συνδεδεμένο με πρωτεΐνες, κυρίως λευκωματίνη, και 10-20% σε μορφή χυλικών ενώσεων, συνδεδεμένο με διττανθρακικά, φωσφορικά και κιτρικά άλατα. Το ιονισμένο Ca αποτελεί το μεταβολικά δραστικό κλάσμα<sup>147</sup>. Η οξέωση ελαττώνει την επαναρρόφηση του Ca στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, ενώ η αλκάλωση την αυξάνει<sup>151</sup>. Η υπολευκωματιναιμία οδηγεί σε ασυμπτωματική υπασβεστιαμία, λόγω ελάττωσης μόνο του συνδεδεμένου Ca<sup>147</sup>.

**Στους νεφρούς** επαναρροφάται το 98% του Ca που διηθείται στο σπείραμα<sup>168</sup>. Η επαναρρόφηση πραγματοποιείται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (60-70%), στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle (20%) και στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο (5-10%). Η επαναρρόφηση του Ca στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και στην αγκύλη του Henle, συμπίπτει με την επαναρρόφηση του νατρίου, ενώ στο άπω εξαρτάται από τη δράση της PTH<sup>168</sup>. Η συνολική απέκκρισή του στα ούρα 24ώρου σε φυσιολογικές συνθήκες είναι χαμηλότερη από 4 mg/Kg/24ωρο. Επίσης η απέκκριση του Ca εκτός από την απέκκριση του νατρίου σχετίζεται και με την απέκκριση του μαγνησίου. Έτσι η απέκκριση του Ca αυξάνεται μετά από παρεντερική φόρτιση με μαγνήσιο και η απέκκριση του μαγνησίου αυξάνεται μετά από φόρτιση με Ca<sup>169</sup>.

Στην ομοίωση του ιονισμένου εξωκυττάριου ( $\text{Ca}^{++}$ ), συμμετέχουν τα ευαισθητοποιημένα στο  $\text{Ca}^{++}$  κύτταρα, τα οποία εκκρίνουν τις καλσιοτρόπες ορμόνες (PTH: έκκριση από τα θεμέλια κύτταρα των παραθυρεοειδών αδένων, καλσιτονίνη: έκκριση από τα C κύτταρα του θυρεοειδούς αδένου,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ : έκκριση από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια). Οι καλσιοτρόπες ορμόνες στη συνέχεια δρουν σε ιστούς στόχους και κυρίως το έντερο, τα οστά και τους νεφρούς, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την ομοίωση του εξωκυττάριου  $\text{Ca}^{++}$ <sup>161,170,171</sup> (Εικ 7).

**Η ελάττωση των επιπέδων του εξωκυττάριου  $\text{Ca}^{++}$** , οδηγεί εντός δευτερολέπτων, σε αύξηση της έκκρισης προσχηματισμένης PTH από τους παραθυρεοειδείς



Εικ. 7: Σχηματικό διάγραμμα του ρόλου της PTH στην ομοίωση του εξωκυττάρου  $\text{Ca}^{++}$  και  $\text{PO}_4$ . Ακόμη και μικρή ελάττωση του εξωκυττάρου  $\text{Ca}^{++}$  διεγείρει την έκκριση PTH η οποία επιδρά στη λειτουργία των νεφρών, οστών και [έμμεσα μέσω επαγωγής της σύνθεσης  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ] εντέρου, με σκοπό τη διατήρηση φυσιολογικών συγκεντρώσεων εξωκυττάρου  $\text{Ca}^{++}$  και  $\text{PO}_4$  (Braun EM, 1991).

αδένες<sup>165,172</sup>. Μετά την οξεία αυτή απάντηση, ακολουθεί σε μερικές ώρες αύξηση της έκφρασης των υπεύθυνων για την παραγωγή της γονιδίων, ενώ η παραμονή της υπασβεστιαμίας για εβδομάδες ή μήνες οδηγεί και σε υπερπλασία των κυττάρων των παραθυρεοειδών αδένων<sup>165,171,173</sup>. Μετά την έκκρισή της, η PTH επιδρά στα όργανα-στόχους μέσω ειδικών και υψηλής συγγένειας υποδοχέων<sup>174</sup> και επάγει τη σύνθεση της  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , μέσω διέγερσης του ενζύμου 1α-υδροξυλάση<sup>175,176</sup>.

Η απελευθέρωση Ca από τα οστά, ως αποτέλεσμα της δράσης της  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  και PTH<sup>177</sup>, σε συνδυασμό με την αυξημένη εντερική απορρόφηση του Ca μέσω δράσης της  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ <sup>166</sup> και την αυξημένη επαναρρόφησή του από τους νεφρούς, μέσω δράσης της PTH<sup>162</sup>, οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων του εξωκυττάρου  $\text{Ca}^{++}$ <sup>171</sup>.

Η αύξηση των επιπέδων του εξωκυττάρου  $\text{Ca}^{++}$  οδηγεί σε αναστολή της έκκρισης PTH, της παραγωγής  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  και σε διέγερση της έκκρισης καλσιτονίνης<sup>165,172</sup>. Η αναστολή της έκκρισης PTH γίνεται μέσω δράσης σε υποδοχείς των παραθυρεοειδικών κυττάρων και όχι μέσω ελάττωσης των επιπέδων του PTHmRNA, ο ακριβής όμως μηχανισμός δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως επί του παρόντος<sup>171,173</sup>. Η καλσιτονίνη δεν



φαίνεται να παίζει πρωτεύοντα ρόλο στην προστασία από την υπερασβεστιαμία στους ενήλικες, εντούτοις σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις ελαττώνει την επαναρρόφηση Ca από τους νεφρούς, ενώ σε υψηλότερες συγκεντρώσεις αναστέλλει την απελευθέρωσή του από τα οστά<sup>171,172,178</sup>.

Η ελάττωση των επιπέδων της PTH, οδηγεί σε απώλεια Ca από τους νεφρούς, κατακράτηση Pi και σε ελάττωση της απελευθέρωσης μετάλλων από τα οστά. Επιπρόσθετα, λόγω ελάττωσης της σύνθεσης 1,25(OH)<sub>2</sub>D υπάρχει και ελάττωση της απορρόφησης των μετάλλων από το έντερο<sup>165</sup>.

## 2. ΦΩΣΦΟΡΟΣ (Phosphorus:Pi)

Ο Pi αποτελεί το έκτο σε ποσότητα στοιχείο του ανθρώπινου οργανισμού. Στους ενήλικες υπάρχουν 700-800 gr Pi με τη μορφή των φωσφορικών ιόντων, από τα οποία το 85% βρίσκεται στα οστά και το υπόλοιπο στους ιστούς, μεγάλο μέρος του οποίου εντοπίζεται στα ερυθροκύτταρα<sup>147,172,179</sup>. Ο εξωκυττάριος Pi αντιπροσωπεύει το 1% του συνολικού, ενώ ο ενδοκυττάριος (αναφέρεται και ως οργανικός) αποτελεί το κυριότερο ανιόν υπό μορφή φωσφορικών. Για το λόγο αυτό η μέτρηση των επιπέδων του Pi στον ορό δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη των συγκεντρώσεών του στον οργανισμό<sup>180</sup>.

Τροφές πλούσιες σε Pi αποτελούν το γάλα και τα προϊόντα του, οι σπόροι, τα δημητριακά, το κρέας και τα αβγά<sup>163</sup>.

**Ως προς τον λειτουργικό του ρόλο**, ο Pi μαζί με το Ca αντιπροσωπεύουν τα κύρια μέταλλα που συμμετέχουν στην ασβεστοποίηση των οστών, ενώ αποτελεί σημαντικό στοιχείο της κυτταρικής φωσφολιποειδικής μεμβράνης, των νουκλεϊκών οξέων, των φωσφολιποπρωτεϊνών και διάφορων άλλων ενδοκυττάρων οργανιλίων. Η ενδοκυττάρια δεξαμενή του Pi συμμετέχει στο διάμεσο μεταβολισμό των πρωτεϊνών, λιπών και υδατανθράκων και σε ενζυμικές αντιδράσεις, όπως η γλυκογονόλυση, 1-υδροξυλίωση της 25OHD, αμμωνιαγένεση και η σύνθεση του 2, 3-διφωσφογλυκερινικού (2,3-DPG). Επιπρόσθετα, ο Pi αποτελεί πηγή των υψηλής ενέργειας δεσμών ATP, οι οποίοι συμμετέχουν σε ποικίλες φυσιολογικές διαδικασίες, όπως συστατικότητα μυών, νευρολογικές λειτουργίες, μεταφορά ηλεκτρολυτών και άλλες βιοχημικές αντιδράσεις<sup>153,179</sup>.

Η φυσιολογική συγκέντρωσή του εξαρτάται από την ηλικία. Είναι υψηλότερη κατά τη βρεφική ηλικία και φτάνει στα επίπεδα των ενηλίκων μετά την εφηβεία<sup>110</sup>. Η συγκέντρωση του ενδοκυττάριου Pi ρυθμίζεται από την οξεοβασική ισορροπία, την ινσουλίνη και το ρυθμό γλυκόλυσης<sup>181</sup>. Στον ορό μετريέται μόνο ο ανόργανος Pi, ο οποίος υπάρχει ελεύθερος (85-90%) ή συνδεδεμένος με πρωτεΐνες (10-15%). Ο

ελεύθερος Pi απαντάται ως μονοσθενής ρίζα ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ) και δισθενής ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ) σε αναλογία 1:4. Η διαίτα περιέχει 800-1600mg/24ωρο Pi τόσο σε οργανική όσο και σε ανόργανη μορφή, από το οποίο το 70-80% απορροφάται.

**Η απορρόφησή** του γίνεται κυρίως στη νήστιδα και στον ειλεό και λιγότερο στο δωδεκαδάκτυλο, σε αντίθεση με την απορρόφηση του Ca, η οποία είναι μεγαλύτερη στο δωδεκαδάκτυλο και στον ειλεό και μικρότερη στη νήστιδα. Στο έντερο ο οργανικός διασπάται σε ανόργανο Pi που αποτελεί και την απορροφήσιμη μορφή<sup>179-181</sup>, ενώ ένα ποσοστό 30-40% αποβάλλεται στα κόπρανα και στην αποβολή αυτή συμμετέχει και η εντερική έκκριση Pi<sup>179,181</sup>. Παράλληλα με την ενεργητική απορρόφηση του Ca στο έντερο από την επίδραση της  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , γίνεται και παθητική μεταφορά του Pi<sup>166</sup>, ενώ η  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  συμβάλλει και στην ενεργητική του απορρόφηση<sup>182</sup>. Η απορρόφηση ελαττώνεται, όταν αυξάνεται η συγκέντρωση του Ca ή του μαγνησίου στον αυλό του εντέρου<sup>181</sup>. Η απορρόφηση του Pi από το έντερο είναι ταχύτατη και γι'αυτό επιβάλλεται η λήψη αίματος μετά από νηστεία<sup>163</sup>.

**Στους νεφρούς** διηθείται το 90% του Pi και επαναρροφάται το 85-90% αυτού<sup>153,172,179,180</sup>. Η επαναρρόφηση γίνεται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (60%), στο ευθύ τμήμα της αγγύλης του Henle (15-20%) και στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο<sup>180</sup>. Η αυξητική ορμόνη, ο IGF-I, οι θυρεοειδικές ορμόνες και η  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  αυξάνουν την επαναρρόφηση του Pi, ενώ η PTH, η καλσιτονίνη, ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας-α (TGF-α) και τα ΚΣ την αναστέλλουν. Οι νεφροί γενικά είναι το όργανο που ρυθμίζει τα επίπεδα του Pi στην κυκλοφορία<sup>147,153,179-181,183</sup>. Η ελαττωμένη απέκκριση Pi οδηγεί σε υπερφωσφαταιμία και μπορεί να οφείλεται σε αύξηση του ρυθμού της σωληναριακής επαναρρόφησης, είτε λόγω ανεπαρκούς παραγωγής PTH, είτε λόγω ενδογενούς διαταραχής των νεφρικών σωληναρίων. Αντίθετα η αυξημένη απέκκριση του Pi οδηγεί σε υποφωσφαταιμία και μπορεί να οφείλεται σε ελάττωση του ρυθμού της επαναρρόφησης του από το νεφρικό σωληνάριο, είτε λόγω αυξημένης ευαισθησίας των σωληναριακών κυττάρων στη δράση της PTH, είτε λόγω αυξημένων επιπέδων ή ακόμη και σε ενδογενή σωληναριακή δυσλειτουργία<sup>184</sup>.

**Η παρατεινόμενη απώλεια Pi**, οδηγεί σε αύξηση της σύνθεσης  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , ανεξάρτητα από την επαγωγή αυτής μέσω PTH, με αποτέλεσμα την αυξημένη εντερική απορρόφηση Pi<sup>185, 186</sup>.

**Η αύξηση των επιπέδων του Pi** οδηγεί σε άμεση αναστολή της σύνθεσης  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ <sup>185,186</sup> και σε ελάττωση των επιπέδων του Ca λόγω σχηματισμού φωσφορικού ασβεστίου, που εναποτίθεται στα οστά και στους μαλακούς ιστούς, και λόγω ελάττωσης της οστικής απορρόφησης<sup>173,187</sup>.

**Ο λόγος της μέγιστης σωληναριακής επαναρρόφησης του Pi στους νεφρούς προς το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης (Maximum Tubular Reabsorption of Pi:**

**TmP/GFR**), αποτελεί έμμεσο δείκτη της απέκκρισης Pi. Είναι ηλικιοεξαρτώμενος (μεγαλύτερος στην παιδική ηλικία-ελαττώνεται μετά την εφηβεία), αυξάνεται από την 1,25(OH)<sub>2</sub>D και την αυξητική, ενώ ελαττώνεται από την PTH, την καλσιτονίνη και τα οιστρογόνα. Η υψηλή νεφρική ουδός Pi στα παιδιά αποτελεί σημαντικό παράγοντα για τη σωστή ασβεστοποίηση των οστών, γιατί διατηρεί αυξημένα επίπεδα εξωκυττάρου Pi, κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης<sup>188, 189</sup>. Ο υπολογισμός γίνεται σύμφωνα με τον τύπο<sup>189</sup>:

$$\text{TmP/GFR} = \text{Pi ορού} \times \left( 1 - \frac{\text{Pi ούρων} \times \text{Cr ορού}}{\text{Pi ορού} \times \text{Cr ούρων}} \right)$$

και εκφράζεται σε mg Pi/dl GF, όπου GF: Σπειραματική Διήθηση

Συμπερασματικά στην ομοιόσταση του Pi συμμετέχουν η πρόσληψή του με την τροφή, η εντερική απορρόφηση και κυρίως η νεφρική του επαναρρόφηση<sup>179-181</sup>. Αντίθετα στην ομοιόσταση του Ca τον κύριο ρόλο ασκεί η εντερική του απορρόφηση<sup>153</sup>. Τέλος η κινητοποίηση του Pi από τα οστά συμμετέχει ελαφρώς στην ομοιόστασή του<sup>179</sup>, σε αντίθεση με τη νεφρική λειτουργία που παίζει τον πρωτεύοντα ρόλο<sup>184</sup>.

## ΚΑΛΣΙΟΤΡΟΠΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ

### 1. ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗ (Parathroid Hormone:PTH)

Η PTH συντίθεται στα ριβοσωμάτια των παραθυροειδών κυττάρων ως προορμόνη και αναγνωρίζεται ως ένα πεπτίδιο μονής αλυσίδας, 84 αμινοξέων (PTH 1-84)<sup>170,190</sup>. Η έκκρισή της επηρεάζεται από τα επίπεδα του εξωκυττάρου ιονισμένου Ca και του μαγνησίου<sup>170</sup>. Η συγκέντρωσή της στον ορό δεν μεταβάλλεται με την ηλικία (μη ηλικιοεξαρτώμενη)<sup>188</sup>.

Η ολική PTH ασκεί δράση στο νεφρό αλλά για να μπορέσει να δράσει και στα οστά απαιτείται η μετατροπή της στο ήπαρ στο κλάσμα 1-34 ή αμινικό τελικό τμήμα<sup>184</sup>. Το καρβοξυλικό-τελικό τμήμα φαίνεται να μην είναι δραστικό<sup>172</sup>.

Η PTH δρα σε όργανα στόχους μέσω ειδικών και υψηλής συγγένειας υποδοχέων<sup>171,174</sup> και διεγείρει την αδενυλκυκλάση η οποία συνθέτει c-AMP, που είναι υπεύθυνο για την τελική της δράση στα όργανα<sup>184</sup> (Εικ. 7).

**PTH και νεφρό:** Δρα ταχύτατα (εντός λεπτών) στο εγγύς εσπειραμένο και στο ευθύ τμήμα της αγκύλης του Henle και ελαττώνει, μέσω του c-AMP, την επαναρρόφηση του

Pi<sup>183</sup>, ενώ αυξάνει την επαναρρόφηση του Ca στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, μέσω ανεξάρτητου από το c-AMP μηχανισμού<sup>162</sup>. Αποτέλεσμα των ανωτέρω δράσεων είναι η αύξηση των επιπέδων του ιονισμένου εξωκυττάριου Ca και η ελάττωση των επιπέδων του Pi<sup>172,180,191</sup>.

**PTH και οστό:** Μέσα σε 1-2 ώρες από την έκκρισή της αυξάνει την απελευθέρωση Ca από τα οστά και αναστέλλει την οστική παραγωγή μέσω άμεσης δράσης στους OB<sup>165,171</sup>. Για τη δράση αυτή της PTH στο οστό μεσολαβεί και η 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sup>177</sup>. Η άμεση δράση της PTH στους OKL αμφισβητείται και υπάρχουν δεδομένα σύμφωνα με τα οποία η διέγερση της δραστηριότητας των OKL είναι έμμεση, μέσω δράσης της στους OB, οι οποίοι ελευθερώνουν τις ιντερλευκίνες 6 και 11 που διεγείρουν τη δραστηριότητα των OKL<sup>84,89,90</sup>. Πρέπει να σημειωθεί ότι η φωσφατουρική της δράση υπερβαίνει την προκαλούμενη κινητοποίηση του Pi από τα οστά και έτσι το τελικό αποτέλεσμα είναι η ελάττωση των επιπέδων του στην κυκλοφορία<sup>165,171,172</sup>.

**PTH και 1,25(OH)<sub>2</sub>D:** Διεγείρει εντός ωρών τη μετατροπή από την 1α-υδροξυλάση της 25OHD σε 1,25(OH)<sub>2</sub>D η οποία στη συνέχεια αυξάνει την απορρόφηση Ca και Pi από το έντερο<sup>165,171,176,187</sup>. Η 1α-υδροξυλίωση βρίσκεται κάτω από την άμεση δράση της PTH<sup>175</sup>, αλλά και την έμμεση, μέσω της ελάττωσης των επιπέδων του Pi στον ορό<sup>176, 186</sup>. Επιπρόσθετα αναστέλλει την επαναρρόφηση HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> και την ανταλλαγή ιόντων νατρίου-υδρογόνου στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο<sup>192</sup>.

**PTH και έντερο:** Δρα έμμεσα στην αύξηση της απορρόφησης Pi και Ca<sup>193</sup>, μέσω της επαγωγής της σύνθεσης 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sup>175</sup>.

## 2. BITAMINH D

Ο όρος βιταμίνη D περιλαμβάνει μια ομάδα ενώσεων που εμφανίζουν χημική συγγένεια με τα στεροειδή. Υπάρχουν δύο φυσικές μορφές βιταμίνης D: η D<sub>2</sub> (εργοκαλσιφερόλη) και η D<sub>3</sub> (χοληκαλσιφερόλη)<sup>175</sup>.

Η βιταμίνη D<sub>2</sub> απαντάται σε μικρές ποσότητες στα φυτά ή σχηματίζεται από την περιεχόμενη στους μύκητες εργοστερόλη, υπό την επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας<sup>185</sup>.

Η βιταμίνη D<sub>3</sub> παράγεται στο δέρμα από την προβιταμίνη D<sub>3</sub> ή 7-διυδροχοληστερόλη με την επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας. Στη συνέχεια μεταφέρεται συνδεδεμένη με ειδικές πρωτεΐνες στην κυκλοφορία και αποθηκεύεται στο ήπαρ και στον λιπώδη ιστό<sup>194</sup>.

Έτσι στον ανθρώπινο οργανισμό η βιταμίνη D προέρχεται από την ενδογενή παραγωγή στο δέρμα, από τη διατροφική πρόσληψη και από διαιτητικά συμπληρώματα<sup>185</sup>.

Ο μεταβολισμός και η δράση και των δύο τύπων βιταμίνης D ( $D_2$ ,  $D_3$ ) δεν διαφέρουν μεταξύ τους<sup>195</sup>. Στο ήπαρ η βιταμίνη D υδροξυλιώνεται στη θέση 25 και μετατρέπεται σε **25-υδροξυχοληκαλσιφερόλη** ( $25\text{OHD}$ )<sup>194</sup>, η οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες εμφανίζει μειωμένη δράση, αλλά αποτελεί την πρόδρομη μορφή του δραστικού μεταβολίτη της καλσιτριόλης. Η υδροξυλίωση αυτή επιτυγχάνεται με τη δράση του μιτοχονδριακού ενζύμου της 25-υδροξυλάσης και ρυθμίζεται από τα επίπεδα της κυκλοφορούσας βιταμίνης D<sup>196</sup>.

Η συγκέντρωση της  $25\text{OHD}$  στην κυκλοφορία αντανακλά την επάρκεια του οργανισμού σε βιταμίνη D και γι' αυτό προσδιορίζεται, όταν πρόκειται να υπολογισθούν οι διατροφικές ανάγκες σε βιταμίνη D<sup>153</sup> (Πίν. 6).

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ο μεταβολίτης αυτός διαπερνά τον πλακούντα και μετατρέπεται σε καλσιτριόλη από το έμβρυο, αποτελώντας έτσι την κύρια πηγή καλσιτριόλης στην εμβρυϊκή ζωή. Ωστόσο ένα μέρος της καλσιτριόλης του εμβρύου προέρχεται από άμεση μεταφορά μέσω του πλακούντα της μητρικής καλσιτριόλης, και έτσι η ασβεστοποίηση του σκελετού του εμβρύου εξαρτάται από την πλακουντιακή δίοδο Ca, Pi, βιταμίνης D και μεταβολιτών της<sup>87, 197</sup>.

Σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις Ca και Pi, το μεγαλύτερο μέρος της  $25\text{OHD}$ , υφίσταται υδροξυλίωση στην θέση 24, υπό την επίδραση της 24-υδροξυλάσης και μετατρέπεται σε **24,25 διυδροξυχοληκαλσιφερόλη**:  $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Η μετατροπή αυτή συμβαίνει στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια<sup>198</sup> και στο βλεννογόνο του λεπτού εντέρου<sup>199</sup>. Τόσο η  $25\text{OHD}$  όσο και η καλσιτριόλη μπορούν να υποστούν την υδροξυλίωση στη θέση 24<sup>195</sup>. Ο ρόλος αυτού του μεταβολίτη δεν έχει διευκρινισθεί, η προτίμηση όμως του ενζύμου 24-υδροξυλάσης για την καλσιτριόλη παρά για την  $25\text{OHD}$ , φαίνεται να δείχνει ότι αποτελεί οδό για την απενεργοποίηση του δραστικού μεταβολίτη της καλσιτριόλης<sup>195, 200</sup> (Πίν. 6).

Κάτω από συνθήκες υπασβεστιαϊμίας ή υποφωσφαταιμίας, η  $25\text{OHD}$  κυρίως μετατρέπεται σε καλσιτριόλη ή **1,25-διυδροξυχοληκαλσιφερόλη** [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ]. Η μετατροπή αυτή πραγματοποιείται στα κύτταρα των δύο πρώτων τμημάτων των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων, με την επίδραση του μιτοχονδριακού ενζύμου 1α-υδροξυλάσης<sup>201</sup>. Η παραγωγή της διεγείρεται από την PTH<sup>175</sup>, την υπασβεστιαϊμία και υποφωσφαταιμία<sup>186</sup>, την προλακτίνη και την αυξητική ορμόνη<sup>202</sup>. Καθώς η  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  είναι λιποδιαλυτή, διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη στα όργανα στόχους και συνδέεται με κυτταροπλασματικούς υποδοχείς. Στη συνέχεια τα συμπλέγματα ορμόνης-υποδοχέα μεταφέρονται στον πυρήνα, όπου παίρνουν μέρος στη γονιδιακή ρύθμιση της παραγωγής πρωτεϊνών<sup>153, 171, 195, 200</sup> (Πίν. 6).

Πρωταρχικός ρόλος της βιταμίνης D είναι η σταθεροποίηση των συγκεντρώσεων Ca και Pi στο αίμα, ώστε να υπάρχει επάρκεια για τη φυσιολογική μετάλλωση των

οστών<sup>185,186,203</sup>. Οι μεταβολές στη συγκέντρωσή της, όπως και της PTH, αλλά και η ανεπάρκεια των υποδοχέων της στα όργανα στόχους, οδηγούν σε διαταραχές της ομοιόστασης του Ca<sup>186</sup>.

Το ένζυμο 1α-υδροξυλάση ανιχνεύεται επίσης στα κερατινοκύτταρα της επιδερμίδας και στα ενεργοποιημένα μακροφάγα και έτσι η 1,25(OH)<sub>2</sub>D εμφανίζει άμεση δράση στα κύτταρα του ανοσοποιητικού<sup>153, 200</sup>.

**Πίνακας 6:** Χρόνος ημιζωής, αποθέματα και μεταβολισμός της βιταμίνης D και των μεταβολιτών<sup>195</sup>

Μεταβολίτης	Χρόνος ημιζωής στον ορό (ημέρες)	Αποθέματα στο σώμα (μg)	Μεταβολισμός στο σώμα (μg/d)
D <sub>3</sub>	30	1000	30
25OHD	15	500	15
24,25(OH) <sub>2</sub> D	2	10	10
1,25(OH) <sub>2</sub> D	0.2	0.5	1

**Καλσιτριόλη και έντερο:** Η πιο σημαντική φυσιολογική της δράση είναι να διεγείρει την ενεργητική απορρόφηση Ca από το έντερο<sup>166</sup>. Παράλληλα με το Ca μεταφέρεται παθητικά και ο Pi, ενώ επιπρόσθετα η βιταμίνη D κινητοποιεί και μια άλλη ενεργό μεταφορά του Pi στο έντερο, που είναι ανεξάρτητη από αυτή του Ca<sup>182</sup>.

**Καλσιτριόλη και νεφρό:** Η παρουσία της D-εξαρτώμενης πρωτεΐνης σύνδεσης του Ca στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο (θέση ενεργού μεταφοράς Ca) δείχνει έμμεσα δράση της βιταμίνης D στο τμήμα αυτό του νεφρού<sup>204</sup>. Επίσης φαίνεται να επηρεάζει την επαναρρόφηση του Pi<sup>183</sup>. Ωστόσο η συμβολή της καλσιτριόλης στην επαναρρόφηση του Ca και Pi είναι ελάχιστη σε σχέση με εκείνη της PTH<sup>178</sup>.

**Καλσιτριόλη και οστό:** Η δράση της βιταμίνης D στο οστό δεν είναι τόσο διευκρινισμένη όσο η δράση της στο έντερο<sup>186</sup>. Η βιταμίνη D, σε συνέργεια με την PTH, κινητοποιεί Ca από τα οστά<sup>177</sup> και ο μηχανισμός αυτός αντιπροσωπεύει έναν από τους σπουδαιότερους μηχανισμούς ρύθμισης των συγκεντρώσεων του Ca<sup>185</sup>, ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι συμμετέχει στη διαφοροποίηση των ΟΚΛ<sup>186</sup>. Επίσης, συμβάλλει στην απελευθέρωση των παραγόντων διέγερσης των αποικιών και κυτταροκινών από τους ΟΒ, με επακόλουθο τη διέγερση των ΟΚΛ<sup>84, 89, 90</sup>.

**Καλσιτριόλη και PTH:** Αναστέλλει την παραγωγή της PTH από τους παραθυρεοειδείς αδένες, μέσω ελάττωσης των επιπέδων του PTH-mRNA, όπως έχει φανεί από μελέτες in vitro<sup>205</sup>.

## Δ. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΣΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Μεταξύ των δεκαετιών 1940-1950, τα ΚΣ εισήχθησαν στην κλινική πράξη ως «σωτήρια» θεραπευτικά φάρμακα για την αντιμετώπιση αλλεργικών (βρογχικό άσθμα) και ρευματολογικών νοσημάτων (νόσοι κολλαγόνου, αρθρίτιδες)<sup>1,4</sup>.

Όστόσο, διαπιστώθηκε μερικά χρόνια αργότερα πρόκληση «εύκολων» καταγμάτων, ακόμη και μετά από μικροτραυματισμούς, σε ασθενείς που λάμβαναν ΚΣ για μεγάλο χρονικό διάστημα<sup>5,6</sup>. Έτσι, έγινε αντιληπτό το πρόβλημα της οστεοπόρωσης στους ενήλικες<sup>18</sup> και της καθυστέρησης της σωματικής ανάπτυξης στα παιδιά από τη χρήση των ΚΣ<sup>19,20</sup>. Η καθυστέρηση αυτή στα παιδιά διαπιστώθηκε μετά από χορήγηση μπεκλομεθαζόνης σε εισπνοές (400mg/24ωρο), για 6-7 μήνες<sup>19,20</sup>. Αν και η επιβλαβής δράση των ΚΣ στα οστά είναι δοσοεξαρτώμενη και χρονοεξαρτώμενη<sup>1,15,18</sup>, όπως φαίνεται από ιστομορφομετρικές μελέτες, η συσχέτιση δεν είναι απόλυτη και πιθανόν να συμμετέχουν και άλλοι παράγοντες στην πρόκληση της βλαπτικής αυτής επίδρασης<sup>1,15</sup>. Επιπλέον, αν και δεν είναι βέβαιο ότι υπάρχει ασφαλής δόση η οποία δεν προκαλεί οστική απώλεια, φαίνεται πως δόση μικρότερη ή ίση των 7.5-8.5 mg/24ωρο, πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ΚΣ από το στόμα σε ενήλικες, δεν επιφέρει σημαντική οστική απώλεια, ακόμη και όταν χορηγείται για μεγάλο χρονικό διάστημα (6.5-8.5 χρόνια)<sup>206</sup>.

### **Πίνακας 7:** Συνέπειες της δράσης των ΚΣ που οδηγούν σε οστική απώλεια<sup>17</sup>

---

1. Υπερασβεστιουρία
  2. Αναστολή της εντερικής απορρόφησης ασβεστίου
  3. Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός λόγω της υπερασβεστιουρίας και της αναστολής της εντερικής απορρόφησης ασβεστίου
  4. Αύξηση των επιδράσεων της παραθορμόνης και της καλσιτριόλης στην ανακατασκευή του οστού
  5. Αναστολή της τοπικής παραγωγής από τα οστά των αυξητικών παραγόντων: ινσουλινομόρφου (IGF-I) και μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα (TGF-β)
  6. Καταστολή της έκκρισης γοναδοτρόπων ορμονών
  7. Αναστολή της αναδίπλωσης και των σύνθετων λειτουργιών των οστεοβλαστών
  8. Αύξηση της οστικής απορρόφησης
  9. Μυοπάθεια
-



Οι συνέπειες από τη χρήση των ΚΣ που οδηγούν σε οστική απώλεια συνοψίνονται στον πίνακα 7. Επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου στην ανάπτυξη της οστικής απώλειας αποτελούν το κάπνισμα, η ανεπάρκεια των ορμονών του φύλου και το οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης<sup>4</sup>.

## I. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΚΣ

### 1. Στην εντερική απορρόφηση Ca

Από μελέτες με χρήση ραδιοϊσοτοπικών μεθόδων, έχει βρεθεί ότι τα ΚΣ ελαττώνουν την εντερική απορρόφηση  $\text{Ca}^{24,207,208}$  και, σε συνδυασμό και με την ελάττωση της νεφρικής του επαναρρόφησης<sup>51,208,209</sup>, οδηγούν σε αρνητικό ισοζύγιο  $\text{Ca}^{17}$ . Η ελάττωση είναι δόσοεξαρτώμενη (χορήγηση πρεδνιζόνης 15-100 mg/24ωρο)<sup>207</sup> και γίνεται εμφανής μετά από τουλάχιστον δύο εβδομάδες θεραπείας<sup>24,207</sup>. Η χορήγηση χαμηλότερων δόσεων πρεδνιζόνης (8-10 mg/24ωρο) δεν προκαλεί παρόμοια ελάττωση<sup>207</sup>.

Οι υπεύθυνοι μηχανισμοί που αναστέλλουν την εντερική απορρόφηση του Ca δεν είναι πλήρως διευκρινισμένοι<sup>1,17</sup>. Στη μελέτη των Klein και συν.<sup>207</sup> διαπιστώθηκε πως η ελάττωση της εντερικής απορρόφησης Ca συνδυαζόταν και με ελάττωση των επιπέδων της 25OHD, ενώ η χορήγηση 1.25(OH)<sub>2</sub>D οδήγησε σε μερική αύξηση της εντερικής του απορρόφησης. Ωστόσο σε άλλη μελέτη των Hahn και συν.<sup>24</sup>, στην οποία επίσης διαπιστώθηκε ελάττωση της εντερικής απορρόφησης του Ca από τη χρήση ΚΣ, δεν διαπιστώθηκε αντίστοιχη ελάττωση των επιπέδων της 25OHD και 24,25(OH)<sub>2</sub>D. Αντίθετα τα επίπεδα της 1.25(OH)<sub>2</sub>D βρέθηκαν υψηλότερα από τα βασικά, γεγονός που οδήγησε στην υπόθεση ότι η ελάττωση της εντερικής απορρόφησης Ca πιθανά να μην είναι αποκλειστικό αποτέλεσμα της επίδρασης των ΚΣ στα επίπεδα της βιταμίνης D και

**Πίνακας 8:** Μηχανισμοί δράσης των ΚΣ που ενοχοποιούνται για την ελαττωμένη εντερική απορρόφηση του ασβεστίου<sup>211</sup>

1. Μείωση της ενεργού διακυτταρικής μεταφοράς ασβεστίου
2. Μείωση σύνθεσης της δεσμεύουσας το ασβέστιο πρωτεΐνης
3. Δυσχέρεια στην απελευθέρωση του ασβεστίου στα μιτοχόνδρια
4. Αύξηση της επαναφοράς του ασβεστίου παρακυττάρια στον αυλό του εντέρου
5. Αυξημένη αποικοδόμηση της 1,25(OH)<sub>2</sub>D πάνω στο κύτταρο του εντερικού βλεννογόνου.
6. Αλλαγές των επιπέδων των μεταβολιτών της βιταμίνης D στην κυκλοφορία
7. Μεταβολές στην ανταπόκριση του εντερικού βλεννογόνου στις δράσεις της βιταμίνης D



των μεταβολιτών της<sup>24,210</sup>. Οι ενοχοποιούμενοι μηχανισμοί, μέσω των οποίων τα ΚΣ ελαττώνουν την εντερική απορρόφηση Ca συνοψίζονται στον πίνακα 8.

## 2. Στη νεφρική απέκκριση Ca και Pi

Η υπερασβεστιουρία είναι συνήθης στους ασθενείς που λαμβάνουν ΚΣ, και οφείλεται στην αυξημένη κινητοποίηση του Ca από τα οστά και στην ελαττωμένη νεφρική επαναρρόφησης του, ως αποτέλεσμα άμεσης δράσης των ΚΣ στους νεφρούς και στην οστική απορρόφηση<sup>51,208,209</sup>, η οποία εγκαθίσταται μετά από χορήγηση ΚΣ για τουλάχιστον τρεις ημέρες<sup>51</sup>.

Η αύξηση της νεφρικής απέκκρισης Ca είναι αποτέλεσμα:

- α. Αυξημένης κινητοποίησής του από τα οστά, ως αποτέλεσμα του προκαλούμενου δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού<sup>51,209,212-214</sup>.
- β. Αύξησης των υποδοχέων της  $1.25(\text{OH})_2\text{D}$  στους ΟΒ και συνακόλουθα αύξησης της παραγωγής κυτταροκινών που διεγείρουν τη δραστηριότητα των ΟΚΛ<sup>84,89,90</sup>.
- γ. Ελάττωσης της νεφρικής του επαναρρόφησης, ως αποτέλεσμα άμεσης δράσης των ΚΣ στους νεφρούς<sup>51,208,209</sup>. Η άμεση αυτή δράση εξηγεί την ελάττωση της νεφρικής απέκκρισης του Ca, παρά την ύπαρξη αυξημένων επιπέδων PTH που γενικά αυξάνει την σωληναριακή επαναρρόφηση του Ca<sup>191</sup>.

Η χορήγηση ΚΣ εκτός από την επίδρασή της στο ισοζύγιο Ca, οδηγεί και σε αρνητικό ισοζύγιο Pi ως αποτέλεσμα ελάττωσης της σωληναριακής επαναρρόφησης<sup>213</sup>, ενώ υπάρχουν δεδομένα αναστολής και της εντερικής απορρόφησης του<sup>215</sup>. Ωστόσο η ελάττωση της εντερικής απορρόφησης του Pi δεν είναι τόσο εμφανής όσο του Ca<sup>215</sup>.

Η σωληναριακή επαναρρόφηση του Pi ελαττώνεται από τα ΚΣ ως αποτέλεσμα:

- α. Άμεσης δράσης των ΚΣ στους νεφρούς, με συνέπεια την ελάττωση της επαναρρόφησης του Pi<sup>51,210</sup>, η οποία λαμβάνει χώρα ταχύτατα (εντός 2 ωρών από τη χορήγηση ΚΣ ενδοφλεβίως)<sup>51</sup>.
- β. Ύπαρξης δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού<sup>183,213</sup>. Λόγω του ότι η φωσφατουρική δράση της PTH υπερισχύει της κινητοποίησης του Pi από τα οστά, το τελικό αποτέλεσμα είναι η ελάττωση των επιπέδων του στον ορό<sup>165,172</sup>.

## 3. Στην Παραθορμόνη (PTH)

Τα επίπεδα της PTH στον ορό έχουν βρεθεί φυσιολογικά<sup>11,15,25,216,217</sup> ή αυξημένα, τόσο μετά από χρόνια χορήγηση (μεγαλύτερης ενός μήνα)<sup>26,209,212,213</sup>, όσο και μετά από βραχύτερη χορήγηση ΚΣ ενδοφλεβίως (2 εβδομάδες)<sup>51</sup>. Οι λόγοι της διαφορετικής

επίδρασης των ΚΣ, χορηγούμενων για μεγάλο χρονικό διάστημα, στα επίπεδα της ΡΤΗ μπορεί να οφείλονται στη χρησιμοποίηση διαφορετικών τεχνικών μέτρησης<sup>26,51</sup>, αλλά και στο γεγονός ότι σε ορισμένες μελέτες δε συμπεριλήφθηκαν μάρτυρες, με συνέπεια στα αποτελέσματά τους να επέδρασαν και παράγοντες των ασθενών, όπως η υποκείμενη νόσος και η λήψη φαρμάκων<sup>26</sup>.

Αν και δεν έχει καθοριστεί πλήρως η δόση και η διάρκεια χορήγησης των ΚΣ, που απαιτείται για την εμφάνιση δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, φαίνεται πως είναι καθοριστικοί και οι δύο αυτοί παράγοντες. Στη μελέτη των Suzuki και συν.<sup>209</sup> διαπιστώθηκε πως οι περισσότεροι ασθενείς ανέπτυξαν δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό μετά από χορήγηση πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ΚΣ, σε δόση μεγαλύτερη των 10 mg/24ωρο, για τουλάχιστον 2 μήνες. Αντίθετα στις περισσότερες μελέτες με χορήγηση ΚΣ από το στόμα για διάστημα μικρότερο των 2 εβδομάδων, δεν αυξήθηκαν τα επίπεδα της ΡΤΗ στον ορό<sup>24,28,30,33</sup>.

Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός είναι αποτέλεσμα:

- α. Άμεσης επίδρασης των ΚΣ στην έκκριση ΡΤΗ από τους παραθυρεοειδείς αδένες, όπως έχει φανεί από μελέτες *in vivo*<sup>212</sup>, αλλά και *in vitro*<sup>205</sup>.
- β. Έμμεσης παροδικής μείωσης των επιπέδων του Ca στον ορό, λόγω ελάττωσης της εντερικής απορρόφησης από τα ΚΣ<sup>24,207,208</sup> και σωληναριακής επαναρρόφησης του<sup>51, 208, 209</sup>, που οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της ΡΤΗ πριν γίνει ανιχνεύσιμη η ελάττωση των επιπέδων του Ca<sup>209,212,213</sup>.

Αντιρροπιστικά η ΡΤΗ στη συνέχεια αυξάνει την κινητοποίηση Ca από τα οστά, σε συνέργεια με την 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sup>177</sup>, ελαττώνει την νεφρική απέκκρισή του<sup>162,191</sup>, ενώ παράλληλα διεγείρει το ένζυμο 1α-υδροξυλάση που επάγει τη μετατροπή της 25OHD σε 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sup>175,176</sup>. Το τελικό αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας είναι η διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων Ca<sup>1</sup>.

Ο ρόλος του αρνητικού ισοζυγίου Ca στην πρόκληση δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού επιβεβαιώθηκε από τις μελέτες των Lukert και συν.<sup>213</sup>, όπου διαπιστώθηκε ότι σε ασθενείς με δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, λόγω μακροχρόνιας λήψης ΚΣ, η χορήγηση Ca ενδοφλεβίως οδήγησε σε ελάττωση των επιπέδων της ΡΤΗ.

Εκτός από την αύξηση των επιπέδων της ΡΤΗ, τα ΚΣ αυξάνουν την ευαισθησία των ΟΒ και των νεφρικών σωληναρίων στη δράση της<sup>209,218</sup>. Αυτό είναι αποτέλεσμα άμεσης διέγερσης της παραγωγής c-AMP από τους νεφρούς<sup>209</sup>, το οποίο σχετίζεται με τη δράση της σε αυτούς<sup>171,172,180,191</sup>. Η αυξημένη ευαισθησία των ΟΒ στην ΡΤΗ έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση έμμεσα και της οστικής απορρόφησης, λόγω αυξημένης

παραγωγής ιντερλευκινών 6 και 11 από τους OB, οι οποίες διεγείρουν τη δραστηριότητα των ΟΚΛ<sup>84,89,90</sup>. Με τον τρόπο αυτό πιθανόν να αυξάνεται η προκαλούμενη από την ΡΤΗ οστική απορρόφηση, ακόμη και όταν τα επίπεδά της δεν είναι αυξημένα<sup>214</sup>.

#### 4. Στη βιταμίνη D

Η επίδραση των ΚΣ στο μεταβολισμό της βιταμίνης D, μετά από πολλά χρόνια μελέτης, δεν έχει αποσαφηνιστεί<sup>1,17</sup>, είναι δε λίγα τα δεδομένα που επιβεβαιώνουν ότι οι αλλαγές των συγκεντρώσεων των μεταβολιτών της βιταμίνης D συμβάλλουν σημαντικά στην παθογένεια της οστεοπόρωσης από τη χρήση των ΚΣ<sup>4</sup>.

Τα επίπεδα της **25OHD** έχουν βρεθεί ελαττωμένα<sup>207, 216</sup>, μετά από χορήγηση υψηλών δόσεων ΚΣ (πρεδνιζόνη >10mg/24ωρο)<sup>207</sup> αλλά και φυσιολογικά σε νεότερες μελέτες<sup>15,25,217</sup>. Αν και σε παλαιότερες μελέτες είχε θεωρηθεί ότι τα ΚΣ αναστέλλουν τη μετατροπή της βιταμίνης D στο ήπαρ σε 25OHD<sup>219</sup>, μεταγενέστερες μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι δεν επιδρούν στο μεταβολισμό της<sup>220</sup>. Πιθανόν τα διαφορετικά αυτά αποτελέσματα να είναι συνέπεια διαφορών στη διατροφή ή στην έκθεση στο ηλιακό φως, και όχι αποτέλεσμα της επίδρασης των ΚΣ στην απορρόφηση ή το μεταβολισμό της βιταμίνης D<sup>17</sup>.

Τα επίπεδα της **1,25(OH)<sub>2</sub>D** έχουν βρεθεί χαμηλότερα σε παιδιά με παθήσεις των σπειραμάτων (νεφρωσικό σύνδρομο, νεφρίτιδα του συστηματικού ερυθματώδους λύκου, εστιακή σπειραματοσκλήρυνση), που έλαβαν ΚΣ για τουλάχιστον ένα χρόνο, συγκρινόμενα με παιδιά με παθήσεις των σπειραμάτων χωρίς ΚΣ<sup>221</sup>. Ο υπεύθυνος μηχανισμός δεν ήταν γνωστός στους ερευνητές τότε και θεώρησαν πιθανή την ελαττωμένη παραγωγή ή τον αυξημένο καταβολισμό της 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sup>221</sup>. Αντίθετα, σε άλλες νεότερες μελέτες τα επίπεδα έχουν βρεθεί φυσιολογικά, μετά από μακροχρόνια χορήγηση ΚΣ<sup>11,15,25,122,216</sup>. Υπάρχουν όμως και μελέτες στις οποίες έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα 1,25(OH)<sub>2</sub>D, μετά από μακρόχρονη<sup>214</sup>, ή βραχύχρονη χορήγηση<sup>24,27,30,51</sup>. Τα ΚΣ οδηγούν σε αύξηση των επιπέδων της 1,25(OH)<sub>2</sub>D μέσω:

- α. άμεσης επαγωγής της δραστηριότητας του ενζύμου 1α-υδροξυλάση, που μετατρέπει την 25OHD σε 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sup>46,51,210</sup>.
- β. του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, διότι η ΡΤΗ διεγείρει το ένζυμο 1α-υδροξυλάση<sup>175,176</sup>.
- γ. των ελαττωμένων επιπέδων της ΟΚ που δρα μέσω μηχανισμού αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης, διότι η παραγωγή της βρίσκεται κάτω από τον έλεγχο της 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sup>127,128</sup>.

δ. των ελαττωμένων επιπέδων του Ρι στον ορό που διεγείρουν τη σύνθεση της 1,25(OH)<sub>2</sub>D, η οποία στη συνέχεια αυξάνει την εντερική απορρόφηση του Ρι<sup>172,210</sup>.

Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι σε *in vitro* μελέτες τα ΚΣ βρέθηκαν να αυξάνουν τον αριθμό των υποδοχέων της 1,25(OH)<sub>2</sub>D στους ΟΒ και την ευαισθησία τους στη δράση της ορμόνης<sup>222-224</sup>. Αποτέλεσμα αυτών είναι η απελευθέρωση κυτταροκινών από τους ΟΒ, που στη συνέχεια ενεργοποιούν την δραστηριότητα των ΟΚΛ<sup>84,89,90</sup>, με συνέπεια την επιβλαβή δράση στο οστό, λόγω αύξησης της οστικής απορρόφησης<sup>17</sup>.

## 5. Στους αυξητικούς παράγοντες

Η επίδραση των ΚΣ στον IGF-I και τους υποδοχείς του στους ΟΒ είναι διφασική<sup>97,225,226</sup>. Προσθήκη φυσιολογικών συγκεντρώσεων δεξαμεθαζόνης (130nM) σε κυτταροκαλλιέργειες ποντικών, για 3-5 μέρες, οδηγεί σε αύξηση των υποδοχέων του IGF-I στους ΟΒ, με αποτέλεσμα αύξηση της σύνθεσης κολλαγόνου σε 24 ώρες<sup>97, 225</sup>. Υψηλά επίπεδα κορτιζόλης, αντίθετα, αναστέλλουν τη σύνθεση του IGF-I στα ποντίκια<sup>226</sup>, ενώ οι μηχανισμοί παραμένουν άγνωστοι επί του παρόντος<sup>227</sup>. Φαίνεται, ωστόσο, ότι τα ΚΣ έχουν άμεση δράση στον IGF-I και στην οικογένεια των δεσμευτικών πρωτεϊνών του (IGFBPs)<sup>95,226,228</sup>. Οι πρωτείνες IGFBP-1, 3, 4, 5, 6 απελευθερώνονται από τους ΟΒ και έχει βρεθεί ότι τα ΚΣ ελαττώνοντας τα επίπεδα του IGFBP-3 mRNA, προκαλούν δόσοεξαρτώμενη και χρονοεξαρτώμενη ελάττωση των IGFBP 3, 4 και 5, σε ΟΒ υγιών εθελοντών<sup>95</sup>. Εντούτοις σε ασθενείς που παίρνουν ΚΣ τα επίπεδα στον ορό της αυξητικής ορμόνης και του IGF-I έχουν βρεθεί φυσιολογικά<sup>229,230</sup>, ενώ η βιολογική δραστηριότητα του IGF-I ελαττωμένη<sup>231</sup>. Αυτό έχει αποδοθεί στην ύπαρξη ενός αναστολέα του IGF-I στον ορό παιδιών που λαμβάνουν ΚΣ<sup>231</sup>.

## II. ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΚΣ ΣΤΟ ΟΣΤΟ

Οι ακριβείς μηχανισμοί μέσω των οποίων τα ΚΣ επιδρούν στο μεταβολισμό των οστών, τόσο *in vitro*, όσο και *in vivo*, δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί<sup>1,4</sup>. Σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις (1-100 nM) και μετά από βραχύχρονη έκθεση (24 ωρών), η κορτιζόλη διεγείρει *in vitro* τη σύνθεση του κολλαγόνου από τους ΟΒ<sup>18, 232, 233</sup> και αυξάνει την ευαισθησία των ΟΒ στη δράση της ΡΤΗ<sup>218</sup>, ενώ σε μεγαλύτερες δόσεις (1-10 μM, για 24 ώρες) ή σε παρατεταμένη έκθεση (96 ωρών και δόση 0,1-10 μM,) ασκεί ανασταλτική δράση στη σύνθεση κολλαγόνου και μη κολλαγονούχων πρωτεϊνών<sup>232-234</sup>. Αυτό οφείλεται στην αναστολή της διαφοροποίησης και του πολλαπλασιασμού των

κυττάρων του περιόστεου, τα οποία είναι προγονικά κύτταρα των OB και ευοδώνουν τον πολλαπλασιασμό τους<sup>233,234</sup>.

### **1. Στην οστική παραγωγή (bone formation)**

Τα ΚΣ προκαλούν άμεση αναστολή της λειτουργίας των OB και αύξηση της ευαισθησίας τους στη δράση της PTH<sup>209,218</sup>,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ <sup>223,224</sup>, των προσταγλανδινών και αυξητικών παραγόντων<sup>1,211</sup>. Υποδοχείς για τα ΚΣ εμφανίζουν τόσο τα κύτταρα οστικής παραγωγής (OB)<sup>235</sup>, όσο και απορρόφησης (ΟΚΛ)<sup>1</sup>. Μέσω των υποδοχέων αυτών τα ΚΣ προκαλούν ελάττωση του πολλαπλασιασμού των ώριμων OB<sup>236</sup>.

Η αυξημένη ευαισθησία των OB στην PTH οφείλεται στην αύξηση της παραγωγής του c-AMP<sup>209</sup>, στην ελάττωση της αδρανοποίησής του από την φωσφοδιεστεράση και στην αύξηση της δραστηριότητας της πρωτεϊνικής κινάσης, η οποία εξαρτάται από τη δράση του c-AMP<sup>237</sup>.

Η ελάττωση της οστικής παραγωγής και της χρονικής περιόδου μεταξύ των κύκλων οστικής ανακατασκευής γίνεται εμφανής από ιστομορφομετρικές μελέτες, μετά από χορήγηση ΚΣ για τουλάχιστον 3-6 μήνες, τόσο σε ανθρώπους<sup>11,13-15</sup>, όσο και σε ζώα<sup>16</sup>.

Εργαστηριακά η ελάττωση της οστικής παραγωγής διαπιστώνεται με την ελάττωση βιοχημικών παραμέτρων της οστεοβλαστικής δραστηριότητας, μετά από μακροχρόνια χορήγηση ΚΣ, όπως των επιπέδων της ΟΚ στον ορό<sup>16,29,122,213,238</sup>, της ΑΦ<sup>122</sup>, του IGF-I<sup>239</sup> και των αμινοτελικών πεπτιδίων του προκολλαγόνου τύπου I<sup>49</sup>.

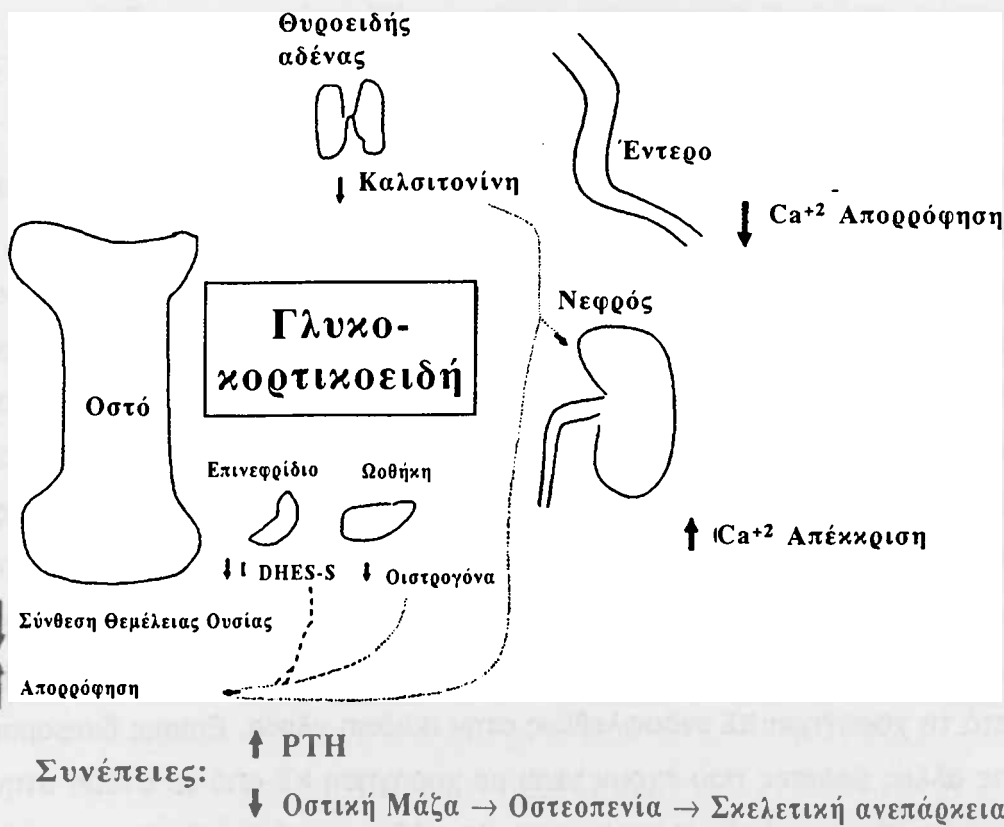
### **2. Στην οστική απορρόφηση (bone resorption)**

Η άμεση δράση των ΚΣ στους ΟΚΛ αμφισβητείται<sup>4, 17, 240</sup> και ιστομορφομετρικές μελέτες, επίσης, δείχνουν αντιφατικά αποτελέσματα, είτε αύξησης της οστικής απορρόφησης<sup>11-14,25</sup> είτε όχι<sup>15,16</sup>. Οι βιοχημικές παράμετροι της οστικής απορρόφησης σε ανθρώπους σε άλλες μελέτες έχουν βρεθεί φυσιολογικές<sup>29,49,51,122</sup> και σε άλλες αυξημένες<sup>26,51,209</sup>. Συνεπώς από τα μέχρι τώρα δεδομένα η αύξηση της οστικής απορρόφησης από τα ΚΣ δεν είναι πλήρως αποδεδειγμένη, σε αντίθεση με την κατηγορηματική ελάττωση της οστικής παραγωγής. Αυτό συμφωνεί και με την ιστολογική εικόνα των ασθενών που λαμβάνουν ΚΣ, στους οποίους το δοκιδώδες οστό φαίνεται κυρίως λεπτότερο, παρά διάτρητο<sup>4</sup>.

Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί αύξησης της οστικής απορρόφησης από τα ΚΣ δεν έχουν διευκρινισθεί πλήρως, ενοχοποιούνται οι ακόλουθοι:

- α. Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός<sup>26, 51, 212-214</sup>.
- β. Αύξηση του αριθμού των υποδοχέων της  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  στους ΟΒ<sup>222-224</sup>, με αποτέλεσμα αύξηση της παραγωγής των κυτταροκινών και της δραστηριότητας των ΟΚΛ<sup>84,89,90</sup>.
- γ. Αύξηση της σύνδεσης των μακροφάγων στο οστό<sup>241</sup>, λόγω αλλοίωσης από τα ΚΣ των ολιγοσακχαριτών της επιφανείας τους<sup>240</sup>.

Συμπερασματικά φαίνεται ότι οι συστηματικές επιδράσεις των ΚΣ, οι οποίες προκαλούν ανωμαλίες στην έκκριση των γοναδοτρόπων ορμονών, στην απορρόφηση του Ca και στη νεφρική ρύθμισή του, σε συνδυασμό με την ειδική δράση τους στα οστά, έχουν ως συνολικό αποτέλεσμα την οστική απώλεια<sup>17</sup> (Εικ. 8).



Εικ. 8: Επίδραση των Γλυκοκορτικοειδών στο μεταβολισμό των οστών<sup>1</sup>

## Ε. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Τα τελευταία χρόνια με τη χρήση των νεότερων δεικτών του οστικού μεταβολισμού (της οστικής παραγωγής και απορρόφησης), περισσότερο ειδικών και ευαίσθητων, έγινε αντιληπτό ότι ακόμη και η βραχεία χορήγηση ΚΣ από το στόμα<sup>24-37</sup> ή ενδοφλεβίως<sup>32,45-52</sup> ασκεί αρνητική επίδραση στον οστικό μεταβολισμό ενηλίκων (ελάττωση της οστικής παραγωγής), ενώ δεν έχει αποδειχθεί αντίστοιχη αύξηση της οστικής απορρόφησης.

Στην παιδική ηλικία, ωστόσο, υπάρχει μικρός αριθμός μελετών του μεταβολισμού των οστών μετά από βραχύχρονη χορήγηση ΚΣ από το στόμα<sup>40-43</sup>, ενώ δεν έχει πραγματοποιηθεί αντίστοιχη μελέτη μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, παρόλο που είναι ιδιαίτερα συνηθισμένη στην καθημερινή παιδιατρική πράξη.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση βιοχημικών δεικτών του μεταβολισμού των οστών (οστικής παραγωγής και απορρόφησης), του IGF-I, IGFBP-3 και των καλσιοτρόπων ορμονών: PTH και μεταβολιτών της βιταμίνης D, σε παιδιά που νοσηλεύτηκαν στην Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική λόγω βρογχιολίτιδας, συρίπτουσας αναπνοής μετά από λοίμωξη και λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας και έλαβαν ΚΣ ενδοφλεβίως για 3-5 ημέρες. Επίσης, έγινε σύγκριση της επίδρασης στον οστικό μεταβολισμό των δύο συχνότερα χρησιμοποιούμενων ΚΣ, υδροκορτιζόνης(ΥΚ) και μεθυλπρεδνιζολόνης (ΜΠ) και εκτιμήθηκε η επίδραση των ΚΣ ξεχωριστά στα βρέφη, νήπια και παιδιά σχολικής ηλικίας. Η ιδιαιτερότητα της παρούσας μελέτης έγκειται στο γεγονός ότι για πρώτη φορά εκτιμήθηκε ο μεταβολισμός των οστών κατά τη διάρκεια και μετά τη χορήγηση ΚΣ ενδοφλεβίως στην παιδική ηλικία. Επίσης διαφοροποιήθηκε από τις άλλες μελέτες που έχουν γίνει με χορήγηση ΚΣ από το στόμα στην παιδική ηλικία, διότι συμπεριλήφθηκε ικανοποιητικός αριθμός παιδιών, ιδιαίτερα μικρής ηλικίας (βρεφών και νηπίων).

## ΣΤ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ



## A. ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Για την πραγματοποίηση της παρούσας μελέτης συλλέχθηκαν δείγματα αίματος και ούρων από 49 παιδιά, ηλικίας 2 μηνών έως 10 ετών, (Μέσος Όρος:  $MO \pm SEM$ :  $2.4 \pm 0.4$  έτη) (Πιν. 9), που εισήχθησαν στην Παιδιατρική Κλινική με κρίση βρογχιολίτιδας, συρίπτουσας αναπνοής μετά από λοίμωξη και λαρυγγίτιδας (λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας) (Πιν. 10).

**Πίνακας 9:** Αριθμός (N), Φύλο και Μέσος Όρος (MO) Ηλικίας παιδιών που έλαβαν ΚΣ και Ομάδας Ελέγχου.

	Ασθενείς	Ομάδα Ελέγχου	p
<b>N</b>	49	51	
<b>Αγόρια</b>	32	29	
<b>Κορίτσια</b>	17	22	
<b>MO Ηλικίας (έτη <math>\pm</math> SEM)</b>	$2.4 \pm 0.4$	$3.3 \pm 0.4$	NS

**Πίνακας 10:** Αριθμός (N) και Μέσος Όρος (MO) Ηλικίας παιδιών που έλαβαν ΚΣ με τα αντίστοιχα νοσήματα.

Νόσος	N	Ηλικία	MO (έτη $\pm$ SEM)
Βρογχιολίτιδα	20	2-17 μηνών	$0.6 \pm 0.1$
Συρίπτουσα Αναπνοή μετά από Λοίμωξη	14	2-10 ετών	$5.2 \pm 0.8$
Λαρυγγίτιδα	15	0.4-6 ετών	$2.2 \pm 0.4$

Η διάγνωση των τριών νοσημάτων στηρίχθηκε κατά κύριο λόγο στην κλινική εικόνα των ασθενών. Ωστόσο, σε όλα τα παιδιά έγινε εργαστηριακός έλεγχος στα πλαίσια διερεύνησης για πιθανή μικροβιακή λοίμωξη ανώτερου ή κατώτερου αναπνευστικού.

**Ομάδα Βρογχολίτιδας:** Αποτελούνταν από 20 βρέφη και πολύ μικρά νήπια, ΜΟ ηλικίας  $0.6 \pm 0.1$  έτη (Πιν. 10), τα οποία παρουσίαζαν τυπική κλινική εικόνα βρογχολίτιδας<sup>53,242</sup>. Αναλυτικά, όλα τα παιδιά εμφάνιζαν ρινίτιδα, βήχα και αναπνευστική δυσχέρεια ήπιας ή μέτριας βαρύτητας, ενώ πυρετική κίνηση εμφάνιζαν 6 από αυτά. Σε κανένα δεν υπήρχε οικογενειακό ιστορικό βρογχικού άσματος ή πυρετού εκ χόρτου. Κατά τη μελέτη, 17 παιδιά εμφάνιζαν για πρώτη φορά βρογχολίτιδα και μόνο 3 είχαν εμφανίσει στο παρελθόν 1-2 άλλα επεισόδια. Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε ότι 6 παιδιά εμφάνιζαν απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων (ΑΑΟΠ)  $>5000/\text{mm}^3$ , ενώ 3 εμφάνιζαν ουδετεροπενία ( $314/\text{mm}^3$ ,  $816/\text{mm}^3$  και  $970/\text{mm}^3$ ). Επίσης 1 παιδί εμφάνιζε CRP  $>10$  mg/l, ενώ ΤΚΕ  $>20$  mm/1η ώρα διαπιστώθηκε σε 5 παιδιά. Αριθμός αιμοπεταλίων  $<150.000/\text{mm}^3$  δεν παρατηρήθηκε σε κανένα παιδί, ενώ  $>400.000/\text{mm}^3$  ανευρέθηκε σε 11 από αυτά. Ακτινογραφία θώρακα έγινε σε 16 παιδιά και μόνο 1 εμφάνιζε διάσπαρτες βρογχοπνευμονικές εστίες.

**Ομάδα Συρίπτουσας Αναπνοής μετά από Λοίμωξη:** Η ομάδα αυτή αφορούσε 14 νήπια και παιδιά, ΜΟ ηλικίας  $5.2 \pm 0.8$  έτη. (Πίν. 10) Η διάγνωση της νόσου έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια που αναφέρονται στον πίνακα 11. Κανένα από τα παιδιά δεν είχε οικογενειακό ιστορικό άσματος και δεν παρουσίαζε ατοπικές εκδηλώσεις, επίμονο νυχτερινό βήχα ή βρογχόσπασμο μετά από κόπωση. Κατά τη μελέτη 7 παιδιά εμφάνιζαν για πρώτη φορά επεισόδιο συρίπτουσας αναπνοής μετά από λοίμωξη, ενώ τα υπόλοιπα 7 παιδιά είχαν εμφανίσει στο παρελθόν 1-3 παρόμοια επεισόδια. Σε όλα συνυπήρχε κλινική εικόνα λοίμωξης ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (ρινίτιδα, βήχας), ενώ 5 παιδιά εμφάνιζαν πυρετική κίνηση. Από τον εργαστηριακό έλεγχο κανένα παιδί δεν παρουσίαζε ηωσινοφιλία (ο απόλυτος αριθμός ηωσινοφίλων ήταν  $<300/\text{mm}^3$ ). Μέτρηση των επιπέδων της ανοσοσφαιρίνης IgE, που αναφέρεται φυσιολογική στα παιδιά με συρίπτουσα αναπνοή μετά από λοίμωξη, έγινε μόνο στα 3 μεγαλύτερα παιδιά της ομάδας (ηλικίας 9, 9.5 και 10 ετών) και βρέθηκε σε 2 παιδιά  $<150$  iu/ml, ενώ σε 1 αυξημένη (965 iu/ml) (ΦΤ για την ηλικία αυτή έως 570 iu/ml)<sup>243</sup>. Αυτό το παιδί όμως, ηλικίας 10

ετών, εμφάνιζε για πρώτη φορά επεισόδιο βρογχόσπασμου και πληρούσε όλα τα υπόλοιπα κριτήρια για να θεωρηθεί το επεισόδιο ως συρίττουσα αναπνοή μετά από λοίμωξη και έτσι δεν αποκλείστηκε από τη μελέτη. ΑΑΟΠ >5.000/mm<sup>3</sup> εμφάνιζαν 10 παιδιά. ΤΚΕ >20 mm/1ώρα εμφάνιζαν 3 και CRP >10 mg/lit επίσης 3 παιδιά. Αριθμός αιμοπεταλίων <150.000/mm<sup>3</sup> δεν σημειώθηκε σε κανένα παιδί, ενώ >400.000/mm<sup>3</sup> διαπιστώθηκε σε 2 παιδιά. Ακτινογραφία θώρακος έγινε σε 9 παιδιά, σε 2 από τα οποία αναδείχθηκαν διάσπαρτες βρογχοπνευμονικές εστίες.

**Πίνακας 11:** Κλινικά και Εργαστηριακά Κριτήρια Συρίττουσας Αναπνοής μετά από Λοίμωξη<sup>244</sup>

Κλινικά Κριτήρια	Εργαστηριακά Κριτήρια
Λοίμωξη Ανώτερου Αναπνευστικού	Απουσία Ηωσινοφιλίας
Απουσία Ατοπίας	Φυσιολογικά Επίπεδα IgE
Απουσία Επίμονου Νυκτερινού Βήχα	
Απουσία Βρογχόσπασμου μετά από κόπωση	

**Ομάδα Λαρυγγίτιδας:** Αποτελούνταν από 15 παιδιά, ΜΟ ηλικίας 2.2±0.4 έτη (Πίν. 10), με κλινική εικόνα συμβατή οξείας λαρυγγίτιδας<sup>53,62,245-247</sup>. Αναλυτικά όλα παρουσίαζαν ρινίτιδα, υλακώδη βήχα, εισπνευστικό σιγμό και 7 εμφάνιζαν πυρετική κίνηση. Τα 11 εμφάνιζαν για πρώτη φορά λαρυγγίτιδα και τα 4 είχαν παρουσιάσει 1-2 παρόμοια επεισόδια στο παρελθόν. Από τον εργαστηριακό έλεγχο, ΑΑΟΠ > 5.000/mm<sup>3</sup> εμφάνιζαν 8 παιδιά, ΤΚΕ >20 mm/1ώρα παρουσίαζε 1 παιδί, ενώ CRP >10 mg/lit δεν ανευρέθηκε σε κανένα από τα παιδιά της ομάδας. Αριθμός αιμοπεταλίων <150.000/mm<sup>3</sup> δε διαπιστώθηκε σε κανένα παιδί, ενώ >400.000/mm<sup>3</sup> ανευρέθηκε σε 4 παιδιά. Οκτώ παιδιά υποβλήθηκαν σε ακτινογραφία θώρακος και δεν παρατηρήθηκαν φλεγμονώδη παθολογικά στοιχεία στους πνεύμονες.

Σε όλα τα παιδιά της μελέτης χορηγήθηκε υδροκορτιζόνη (ΥΚ) (10mg/Kgr/24ωρο) ή μεθυλπρεδνιζολόνη (ΜΠ) (2 mg/Kgr/24ωρο), σε 4 δόσεις για διάστημα 3-5 ημερών, ανάλογα με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Η επιλογή των παιδιών που έλαβαν το ένα ή το άλλο ΚΣ ήταν τυχαία. (Πίν. 12) Τις 2 πρώτες ημέρες τα ΚΣ

δόθηκαν στη δόση που προαναφέρθηκε, ενώ στη συνέχεια σε μερικά παιδιά έγινε μείωση της δόσης κατά το ήμισυ, ενώ σε άλλα άμεση διακοπή, ανάλογα με την κλινική τους ανταπόκριση.

Παράλληλα με τα ΚΣ, χορηγήθηκαν κατά περίπτωση αντιβιοτικά ενδοφλεβίως (αμπικιλλίνη ή αμοξυκυλλίνη με κλαβουλανικό οξύ) και βρογχοδιασταλτικά φάρμακα (σαλβουταμόλη), με τη μορφή νεφελοποιημένων εισπνοών ή σιροπιού (στα πολύ μικρά βρέφη), ενώ σε σοβαρά επεισόδια βρογχόσπασμου έγινε και χρήση θεοφυλλίνης από το στόμα ή ενδοφλεβίως. Επίσης, σε όλα τα παιδιά χορηγήθηκε υγροποιημένο O<sub>2</sub>, με τέντα ή μάσκα, για διάρκεια ανάλογη της βαρύτητας των συμπτωμάτων.

**Πίνακας 12:** Είδος ΚΣ, Δοσολογικό Σχήμα, αντίστοιχος Αριθμός Παιδιών (N) που το έλαβαν και διάρκεια αγωγής.

Είδος	Δόση	N	Ηλικία (έτη±SEM)	p
Υδροκορτιζόνη	10mg/Kgr/24ωρο	28	2.2±0.5	NS
Μεθυλπρεδνιζολόνη	2mg/Kgr/24ωρο	21	2.6±0.6	

Διάρκεια αγωγής: 3-5 ημέρες

Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από 51 παιδιά συγκρίσιμης ηλικίας και φύλου με τα παιδιά που έλαβαν ΚΣ (ΜΟ ηλικίας 3.3±0.4 έτη) (Πίν. 9), τα οποία εισήχθησαν στην Παιδιατρική Κλινική, στα πλαίσια ελέγχου νοσημάτων ουροποιητικού συστήματος, επεισοδίων πυρετικών-απύρετων σπασμών, απώλειας συνείδησης, καρδιακών φυσημάτων και κεφαλαλγιών. (Πίν. 13) Τα παιδιά της ομάδας ελέγχου ήταν χωρίς κλινικά συμπτώματα κατά τη συλλογή των δειγμάτων και δεν έπαιρναν φάρμακα.

Τονίζεται ότι κανένα από τα παιδιά που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη δεν είχε πάρει στο παρελθόν ΚΣ για διάστημα μεγαλύτερο της μίας εβδομάδας, ενώ από την τελευταία χορήγηση, είχε παρέλθει χρονικό διάστημα τουλάχιστον 2 μηνών. Επίσης σε κανένα από τα παιδιά της μελέτης δεν αναφερόταν, αλλά ούτε ήταν κλινικά εμφανές, χρόνιο νόσημα.

Οι σωματομετρικές παράμετροι ύψους και βάρους σώματος καταγράφηκαν τόσο

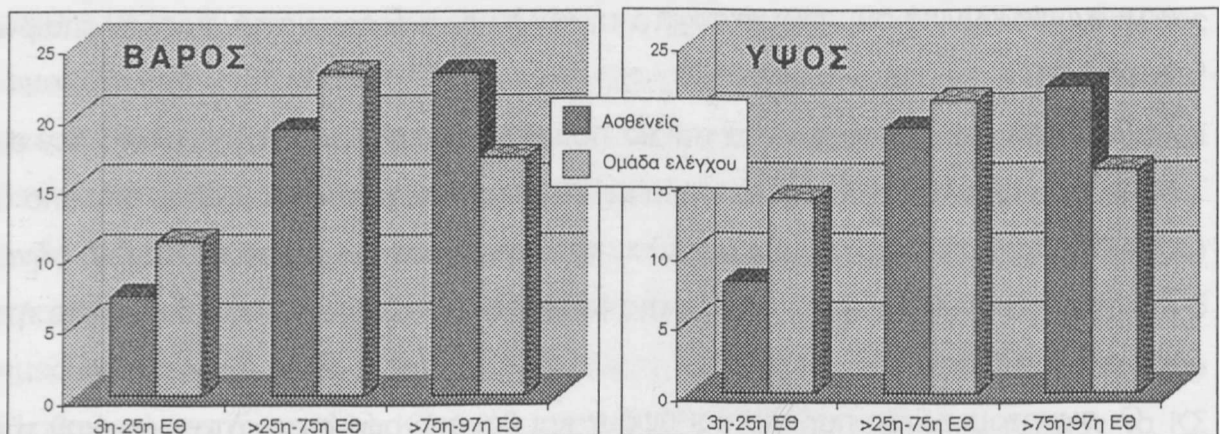
στα παιδιά που έλαβαν ΚΣ, όσο και στην ομάδα ελέγχου. Όλα βρίσκονταν μεταξύ 3ης και 97ης Εκατοστιαίας Θέσης (ΕΘ) ως προς το ύψος και βάρος σώματος. (Πίν. 14)

**Πίνακας 13** Αίτια νοσηλείας των παιδιών που χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου.

Αίτια Νοσηλείας Ομάδας Ελέγχου	Αριθμός
Νοσήματα Ουροποιητικού Συστήματος	21
Σπασμοί-Επεισόδια Απώλειας Συνείδησης	14
Καρδιακά Φυσήματα	13
Επεισόδια Κεφαλαλιών	3

**Πίνακας 14:** Εκατοστιαίες θέσεις (ΕΘ) βάρους και ύψους σώματος των ασθενών που έλαβαν ΚΣ και της ομάδας ελέγχου

	Βάρος		Ύψος	
	Ασθενείς	Ομάδα Ελέγχου	Ασθενείς	Ομάδα Ελέγχου
3η-25η ΕΘ	7	11	8	14
>25η-75η ΕΘ	19	23	19	21
>75η-97η ΕΘ	23	17	22	16



## Β. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

### Ι. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: Περιγραφή του τρόπου συλλογής των δειγμάτων από τους ασθενείς και την ομάδα ελέγχου.

Δείγματα αίματος και ούρων συλλέγονταν αμέσως μετά την εισαγωγή των παιδιού στο Νοσοκομείο (ημέρα 1η) και πριν την χορήγηση των ΚΣ, μετά από 2 ημέρες αγωγής (ημέρα 3η) και τη 15η ημέρα από την έναρξη της αγωγής (ημέρα 15η), δηλαδή 10-12 ημέρες μετά το τέλος της θεραπείας, και την ίδια πάντα ώρα με την ώρα συλλογής του δείγματος της 1ης ημέρας. Τα παιδιά παρέμεναν νηστικά για τουλάχιστον 3 ώρες πριν τη συλλογή των δειγμάτων. (Πίν. 15)

**Πίνακας 15:** Πρωτόκολλο συλλογής δειγμάτων αίματος και ούρων των παιδιών που έλαβαν ΚΣ και της ομάδας ελέγχου.

Ασθενείς με ΚΣ	Ομάδας Ελέγχου
Ημέρα εισαγωγής (ημέρα 1η)	Ημέρα εισαγωγής
Μετά 2 ημέρες χορήγησης ΚΣ (ημέρα 3η)	
Μετά 15 ημέρες από την χορήγηση ΚΣ (ημέρα 15η)	
(10-12 ημέρες από τη διακοπή των ΚΣ)	

Τα δείγματα της ομάδας ελέγχου συλλέχθηκαν στο ίδιο χρονικό διάστημα με τα υπό μελέτη παιδιά και τους ίδιους περίπου μήνες. (Πίν. 16)

**Πίνακας 16:** Εποχιακή κατανομή ασθενών και ομάδας ελέγχου που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

Εποχή	Ασθενείς	Ομάδα Ελέγχου
Χειμώνας	20	18
Άνοιξη	16	17
Καλοκαίρι	-	4
Φθινόπωρο	13	12

Το αίμα υποβάλλονταν σε φυγοκέντρηση αμέσως και ο ορός μαζί με τα δείγματα των ούρων διατηρούνταν σε θερμοκρασία  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Η λήψη των δειγμάτων για τη μελέτη γινόταν μετά από προφορική συγκατάθεση των γονέων.

**Προσδιορίστηκαν** οι βιοχημικοί δείκτες της οστικής παραγωγής στον ορό: οστεοκαλσίνη (OK) και αλκαλική φωσφατάση (ΑΦ), οι βιοχημικοί δείκτες της οστικής απορρόφησης στα ούρα: σχέση απέκκρισης ασβεστίου προς κρεατινίνη (Ca/Cr), σχέση απέκκρισης ολικής υδροξυπρολίνης προς κρεατινίνη (OHPr/Cr), σχέση απέκκρισης δεοξυπυριδινολίνης (Pyr-D/Cr) και πυριδινολίνης προς κρεατινίνη (Pyr/Cr). Υπολογίσθηκε επίσης η σχέση της μέγιστης σωληναριακής επαναρρόφησης του Pi από τους νεφρούς προς το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης (TmP/GFR). Επιπρόσθετα προσδιορίστηκαν στον ορό οι συγκεντρώσεις του ολικού ασβεστίου (Ca), του ανόργανου φωσφόρου (Pi), της ολικής παραθορμόνης (iPTH) και των μεταβολιτών της βιταμίνης D [25OHD, 24,25(OH)<sub>2</sub>D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D], τα επίπεδα του ινσουλινομορφου αυξητικού παράγοντα I (IGF-I) και της κύριας δεσμευτικής του πρωτεΐνης (IGFBP-3). Τέλος, μετρήθηκαν τα επίπεδα της κορτιζόλης στον ορό. (Πίν. 17)

**Πίνακας 17:** Βιοχημικοί παράμετροι του μεταβολισμού των οστών που προσδιορίστηκαν στον ορό και τα ούρα ασθενών και ομάδας ελέγχου.

ΟΡΟΣ	ΟΥΡΑ
Οστεοκαλσίνη (OK)	Ασβέστιο προς Κρεατινίνη (Ca/Cr)
Αλκαλική Φωσφατάση (ΑΦ)	Υδροξυπρολίνη προς Κρεατινίνη (OHPr/Cr)
Ασβέστιο (Ca)	Δεοξυπυριδινολίνη προς Κρεατινίνη (Pyr-D/Cr)
Φωσφόρος (Pi)	Πυριδινολίνη προς Κρεατινίνη (Pyr/Cr)
Ολικής Παραθορμόνη (iPTH)	Μέγιστη Σωληναριακή Επαναρρόφηση
25-υδροξυχοληκαλσιφερόλη (25OHD)	του Pi προς το Ρυθμό της Σπειραματικής
24,25-διυδροξυχοληκαλσιφερόλη [24,25(OH) <sub>2</sub> D]	Διήθησης (TmP/GFR)
1,25-διυδροξυχοληκαλσιφερόλη [1,25(OH) <sub>2</sub> D]	
Ινσουλινομορφος Αυξητικός Παράγοντας I (IGF-I)	
Δεσμευτική Πρωτεΐνη του IGF-I (IGFBP-3)	
Κορτιζόλη	

## II. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΜΕΝΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ

### 1. Προσδιορισμός της Οστεοκαλσίνης (ΟΚ)

Η ΟΚ μετρήθηκε με ραδιοανοσολογική μέθοδο και χρησιμοποιήθηκε κιτ της Incstar Corp., Stillwater, Minn<sup>248</sup>. Για τον ποσοτικό προσδιορισμό της στον ορό χρησιμοποιήθηκαν πρότυπα διαλύματα ΟΚ βοδιού και αντισώματα κουνελιού σε βόεια ΟΚ.

Η μέθοδος περιλαμβάνει ταυτόχρονη προσθήκη δείγματος, αντισώματος και ιχνηθετημένης με <sup>125</sup>I ΟΚ και ακολουθείται από ολονύχτια επώαση στους 4°C.

Ο διαχωρισμός των δύο φάσεων, δεσμευμένης και μη ΟΚ, επιτυγχάνεται με την προσθήκη συμπλέγματος αντιορού κασίικας σε ορό κουνελιού και πολυαιθυλενογλυκόλης. Στη συνέχεια γίνεται φυγοκέντρηση, απόχυση του υπερκείμενου και η ραδιενέργεια του ιζήματος μετράται σε μετρητή γ-ακτινοβολίας.

Με βάση την πρότυπη καμπύλη συγκέντρωσης, υπολογίζονται οι συγκεντρώσεις των δειγμάτων σε ng/ml ΟΚ.

### 2. Προσδιορισμός Αλκαλικής Φωσφατάσης (ΑΦ)

Η δραστηριότητα της ΑΦ προσδιορίσθηκε με κινητική φωτομετρική μέθοδο<sup>249</sup> και με αντιδραστήρια από κιτ της εταιρείας Elitech Diagnostics, Sées, France.

Η αρχή της μεθόδου βασίζεται στη διάσπαση του υποστρώματος παρανιτροφαινολοφωσφορικού οξέος από το ένζυμο, σε ελεύθερη παρανιτροφαινόλη και φωσφορικό οξύ.

Σε αλκαλικό περιβάλλον η παρα-νιτροφαινόλη μετατρέπεται στο ιόν του παρανιτροφαινοξειδίου, που έχει κίτρινο χρώμα. Η μεταβολή με το χρόνο της έντασης του χρώματος, που μετράται φασματοφωτομετρικά στα 405 nm, είναι ανάλογη με τη δραστηριότητα του ενζύμου. Η δραστηριότητα της ΑΦ εκφράζεται σε διεθνείς μονάδες ανά λίτρο (U/l). Ο ορισμός μιας διεθνούς μονάδας είναι η δραστηριότητα του ενζύμου που μετατρέπει 1 μmol υποστρώματος ανά λεπτό σε 1 μmol προϊόντος στους 37 °C.

### 3. Προσδιορισμός Ασβεστίου (Ca)

Το Ca στον ορό και τα ούρα μετρήθηκε με τιτλοδότησή του έναντι EGTA και



ανιχνεύθηκε φθορισμομετρικά στο όργανο Calcette model 4008, Precision System Inc Mass.

Αρχή της μεθόδου είναι η τιτλοδότηση του Ca του ορού, με EGTA, παρουσία καλσεΐνης σε αλκαλικό περιβάλλον<sup>250</sup>. Αναλυτικότερα, όταν ένα διάλυμα που περιέχει ασβέστιο προστεθεί σε αλκαλικό διάλυμα (KOH 1N) καλσεΐνης, σχηματίζεται σύμπλοκο καλσεΐνης-ασβεστίου, που είναι πρασινωπό και φθορίζει. Όταν το EGTA, που συνδέεται ισχυρότατα με το ασβέστιο, προστεθεί στο διάλυμα, πραγματοποιείται σύνδεση EGTA-ασβεστίου και η καλσεΐνη απελευθερώνεται. Η ελεύθερη καλσεΐνη δεν έχει φθορισμό και από την ποσότητα του EGTA που απαιτείται για την τιτλοδότηση, υπολογίζεται η ποσότητα του Ca στο δείγμα. Τα αποτελέσματα εκφράζονται σε mg Ca ανά dl ορού.

Η περιεκτικότητα των ούρων σε Ca προσδιορίσθηκε με την ίδια τεχνική που χρησιμοποιήθηκε και για τον ορό του αίματος.

#### **4. Προσδιορισμός ανόργανου φωσφόρου (Pi)**

Ο ανόργανος Φωσφόρος (Pi) προσδιορίσθηκε σύμφωνα με τη μέθοδο των Challa και συνεργατών<sup>251</sup>. Βασική αρχή της μεθόδου είναι αυτή των Fiske και Subbarow<sup>252</sup>, με ορισμένες βελτιώσεις.

Στον ορό γίνεται αποπρωτεϊνοποίηση με ψυχρό υπερχλωρικό οξύ και, μετά από φυγοκέντρηση, στο υπερκείμενο επιτυγχάνεται αντίδραση των φωσφορικών ιόντων, με οξυνισμένο με HCL μολυβδαινικό αμμώνιο, και σχηματίζεται φωσφομολυβδαινικό σύμπλοκο. Το σύμπλοκο αυτό μετά την εκχύλισή του με ισοβουτανόλη ανάγεται στη συνέχεια με χλωριούχο κασσίτερο και δίνει μπλε χρώμα. Η ένταση του χρώματος είναι ανάλογη της περιεκτικότητας σε ανόργανα φωσφορικά και μετράται φωτομετρικά στα 623nm.

Με τη βοήθεια πρότυπης καμπύλης υπολογίζεται η ποσότητα των φωσφορικών ιόντων, εκφρασμένη σε mg φωσφόρου ανά dl ορού.

Ο προσδιορισμός των φωσφορικών στα ούρα έγινε με την ίδια τεχνική που χρησιμοποιήθηκε και για τον ορό του αίματος, προηγήθηκε όμως αραιώση των ούρων κατά 5 φορές.

### 5. Υπολογισμός της σχέσης Μέγιστης Σωληναριακής Επαναρρόφησης του Ρι από τους νεφρούς προς το ρυθμό της Σπειραματικής Διήθησης (TmP/GFR).

Ο υπολογισμός έγινε σύμφωνα με τον παρακάτω τύπο<sup>189</sup> :

$$TmP/GFR = P_i \text{ ορού} \times TRP$$

$$\text{όπου } TRP = 1 - \frac{P_i \text{ ούρων} \times \text{κρεατινίνη ορού}}{P_i \text{ ορού} \times \text{κρεατινίνη ούρων}}$$

Εκφράζεται σε mg Pi/dl GF  
(GF=Σπειραματική Διήθηση).

### 6. Προσδιορισμός Ολικής Παραθορμόνης (iPTH)

Μετρήθηκε το ολικό μόριο της PTH (intact PTH:iPTH), που αποτελεί και το μεγαλύτερο μέρος της κυκλοφορούσης βιολογικώς ενεργού PTH<sup>253</sup>. Έγινε ποσοτικός προσδιορισμός της διά της ανοσοραδιομετρικής (IRMA) μεθόδου, με τη χρήση του κιτ της Diagnostic Product, CA<sup>254,255</sup>.

Η μέθοδος αυτή είναι ανοσοραδιομετρική στερεάς φάσης και χρησιμοποιεί ιχνηθετημένα με <sup>125</sup>I πολυκλωνικά αντισώματα κασίικας στο τμήμα του μορίου της PTH (1-34) σε υγρή φάση, σε συνδυασμό με πολυκλωνικά αντισώματα στο τμήμα του μορίου της PTH (44-84), τα οποία είναι δεσμευμένα στο τοίχωμα του σωληναρίου από πολυστεράνιο. Μετά από επώαση 22 ωρών, το ολικό μόριο της PTH δεσμεύεται μεταξύ των δύο αντισωμάτων από τα δύο άκρα και η περίσσεια ιχνηθετημένου αντι-PTH αντισώματος απομακρύνεται με έκχυση και έκπλυση. Η συγκέντρωση της PTH είναι ευθέως ανάλογη του μετρούμενου ραδιενεργού ισότοπου, που βρίσκεται στο σωλήνα μετά την έκπλυση. Η ραδιενέργεια μετριέται σε μετρητή γ-ακτινοβολίας και η συγκέντρωση της PTH στο δείγμα υπολογίζεται με τη βοήθεια πρότυπης καμπύλης.

Η συγκέντρωση των δειγμάτων εκφράζεται σε pg/ml.

### 7. Προσδιορισμός μεταβολιτών της βιταμίνης D: 25-υδροξυχοληκασιφερόλη (25OHD), 24,25-διυδροξυχοληκασιφερόλη [24,25(OH)<sub>2</sub>D], 1,25-διυδροξυχοληκασιφερόλη [1,25(OH)<sub>2</sub>D]

Οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών της βιταμίνης D στον ορό μετρήθηκαν παράλληλα στο ίδιο δείγμα, με τη μέθοδο Μουλά και συν<sup>256</sup> που είναι τροποποίηση παλαιότερων μεθόδων<sup>257,258</sup>.

Η μέθοδος απαρτίζεται από δύο χρωματογραφικά στάδια και ραδιοανοσο-

λογικούς προσδιορισμούς των τριών μεταβολιτών ξεχωριστά. Το πρώτο στάδιο πραγματοποιείται σε κλώνα χρωματογραφίας C-18 sep-pak, για το μερικό καθαρισμό του δείγματος, μετά την αποπρωτεϊνοποίηση με ακετονιτρίλιο, και το δεύτερο σε υψηλής πίεσης υγρή χρωματογραφία (HPLC), με κλώνα Zorbax Sil, για το διαχωρισμό των τριών μεταβολιτών. Από την αρχή χρησιμοποιούνται ιχνηθετημένοι με τρίτιο [ $^3\text{H}$ ] μεταβολίτες, ως εσωτερικά πρότυπα, για τον υπολογισμό της ανάκτησης των μεταβολιτών της βιταμίνης D, μετά τη χρωματογραφική τους απομόνωση.

Στη συνέχεια για τους ποσοτικούς προσδιορισμούς των 25OHD και 24,25(OH) $_2$ D, χρησιμοποιήθηκε η ραδιοανοσολογική μέθοδος ανταγωνιστικής δέσμευσης της δεσμευτικής πρωτεΐνης της βιταμίνης D, με τη χρήση φυσιολογικού ορού ανθρώπου, σε αραιώση 1:50.000. Ο διαχωρισμός μεταξύ της δεσμευμένης και μη ραδιενεργού  $^3\text{H}$ -25OHD γίνεται με την προσθήκη ενεργού άνθρακα και φυγοκέντρηση. Η ραδιενέργεια του υπερκείμενου μετράται σε μετρητή β-ακτινοβολίας και είναι αντιστρόφως ανάλογη της συγκέντρωσης του δείγματος σε μεταβολίτη.

Και για τους δύο μεταβολίτες χρησιμοποιήθηκε η πρότυπη καμπύλη της 25OHD $_3$ , γιατί η 24,25(OH) $_2$ D παρουσιάζει την ίδια ικανότητα με αυτή της 25-OHD στο να εκτοπίζει την [ $^3\text{H}$ ]25OHD $_3$  από τα σημεία πρόσδεσής της με τη δεσμευτική πρωτεΐνη της βιταμίνης D του ανθρώπινου ορού.

Η συγκέντρωση των 25OHD και 24,25(OH) $_2$ D εκφράζεται σε ng/ml ορού.

Τα επίπεδα της 1,25(OH) $_2$ D μετρήθηκαν με ραδιοανοσολογική μέθοδο, με τη χρήση υποδοχέα θύμου αδένου μόσχου, της Incstar Corp, Stillwater, Minn, αφού έγινε η συνιστώμενη αραιώση.

Ο υπολογισμός της συγκέντρωσης των δειγμάτων έγινε βάσει πρότυπης καμπύλης, μετά από σχετική διόρθωση για την ανάκτηση και τον αρχικό όγκο των δειγμάτων.

Η περιεκτικότητα των δειγμάτων εκφράστηκε σε pg/ml ορού.

## 8. Προσδιορισμός Κρεατινίνης (Cr)

Ο προσδιορισμός της Cr στον ορό και τα ούρα έγινε με τη μέθοδο πολωμένου ανοσοφθορισμού στο όργανο TDx της Abbott.

Η αρχή της μεθόδου βασίζεται στην αντίδραση Jaffe της κρεατινίνης με πικρικό

οξύ σε αλκαλικό περιβάλλον, κατά την οποία προκύπτει φθορίζον σύμπλεγμα. Η ένταση του φθορίζοντος συμπλέγματος είναι ανάλογη με την ποσότητα της κρεατινίνης. Το αποτέλεσμα εκφράζεται σε mg ανά dl ορού. Τα ούρα συνήθως αραιώνονται 10 φορές, πριν την επεξεργασία.

#### **9. Προσδιορισμός της σχέσης Ολικής Υδροξυπρολίνης προς Κρεατινίνη (OHPr/Cr)**

Η σχέση OHPr/Cr προσδιορίσθηκε φασματοφωτομετρικά με τη μέθοδο των Prockor και Undefrend<sup>149</sup>. Η μέθοδος αυτή απαιτεί πρώτα υδρόλυση όλων των πεπτιδίων που περιέχουν υδροξυπρολίνη με πυκνό υδροχλωρικό οξύ (HCl) στους 110°C, η οποία και απελευθερώνεται. Στη συνέχεια οξειδώνεται με Chloramine T για να μετατραπεί σε πυρρόλη. Αυτή με τη σειρά της αντιδρά με το αντιδραστήριο Ehrlich (παραδιμεθυλαμινοβενζαλδεύδη), που δίνει κόκκινο χρώμα. Η ένταση του χρώματος μετράται στο φωτόμετρο στα 546 nm και η συγκέντρωσή της εκφράζεται σε mg ανά dl ούρων, αφού υπολογισθεί με τη βοήθεια πρότυπης καμπύλης ούρων.

#### **10. Προσδιορισμός της σχέσης Απέκκρισης Πυριδινολίνης και Δεοξυπυριδινολίνης προς Κρεατινίνη (Pyr/Cr, Pyr-D/Cr)**

Οι σχέσεις Pyr/Cr και Pyr-D/Cr προσδιορίσθηκαν με ανοσοενζυμικές μεθόδους (ELISA), και με τη χρήση των αντίστοιχων μονοκλωνικών αντισωμάτων (Metra Biosystems, CA). Πρόκειται για διασταυρούμενους δεσμούς πυριδινίου, οι οποίοι προσδίδουν τη δυσκαμψία και ανθεκτικότητα στο ώριμο κολλαγόνο τύπου I των οστών. Κατά την αποικοδόμηση του κολλαγόνου, οι πυριδινολίνες απελευθερώνονται με τη δράση του ενζύμου λυσυλοξειδάση επί των αμινοξέων λυσίνης και υδροξυλυσίνης και απεκκρίνονται στα ούρα χωρίς να επαναχρησιμοποιούνται στην αναβολική διαδικασία.

Οι συγκεντρώσεις εκφράζονται σε nM Pyr/mM Cr και nm Pyr-D/mM Cr αντίστοιχα.

#### **11. Προσδιορισμός του Ινσουλινόμορφου Αυξητικού Παράγοντα I (IGF-I)**

Ο προσδιορισμός του IGF-I έγινε με ραδιοανοσολογική μέθοδο (RIA) και με τη χρήση μονοκλωνικού αντισώματος κουνελιού που περιέχεται στο κιτ της εταιρείας Nichols Institute Diagnostics, CA.

Επειδή οι δεσμευτικές πρωτεΐνες του IGF-I έχουν βρεθεί να επηρεάζουν τον απευθείας προσδιορισμό του IGF-I στον ορό, προηγείται αποσύνδεση και

διαχωρισμός τους με χρωματογραφία σε μικροστήλες πυριτίου (C-18 Sep-Pak). Γι' αυτό γίνεται οξύνιση των δειγμάτων ορού με 0.5N υδροχλωρικού οξέος (HCL) και προσθήκη ραδιενεργού προτύπου 125I IGF-I) για τον υπολογισμό της ανάκτησης του μεταβολίτη μετά από τη χρωματογραφία, που κυμαίνεται στο 50-70%.

Το εκχύλισμα του μεταβολίτη IGF-I, που παραλαμβάνεται από τις στήλες με μεθανόλη, προωθείται για τον ραδιοανοσολογικό προσδιορισμό.

Οι συγκεντρώσεις του IGF-I υπολογίζονται σε ng/ml, βάσει πρότυπης καμπύλης.

## **12. Προσδιορισμός της Δεσμευτικής Πρωτεΐνης του Ινσουλινόμορφου Αυξητικού Παράγοντα I (IGFBP-3)**

Ο προσδιορισμός των επιπέδων της πρωτεΐνης IGFBP-3 έγινε με ραδιοανοσολογική μέθοδο και πολυκλωνικό αντίσωμα κουνελιού απευθείας σε δείγμα ορού με κιτ της Nichols Institute Diagnostics, CA.

Οι συγκεντρώσεις της IGFBP-3 υπολογίζονται σε μg/ml με τη βοήθεια πρότυπης καμπύλης.

## **13. Προσδιορισμός Κορτιζόλης**

Η κορτιζόλη μετρήθηκε με τη μέθοδο του πολωμένου ανοσοφθορισμού στο όργανο TDx της Abbott.

## **Γ. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ**

Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε σε υπολογιστή Apple Macintosh LC, με τη χρήση του προγράμματος Statview SE+Graphics, Abacus Concepts, Inc. Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της ανάλυσης της μεταβλητότητας κατά μία διεύθυνση (ANOVA).

Ως όριο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε η τιμή του  $p < 0.05$ , που σημαίνει ότι η διαφορά που προκύπτει από τη σύγκριση έχει πιθανότητα μικρότερη του 5% να είναι ψευδής, δηλαδή να οφείλεται σε τυχαίο γεγονός. Η τιμή του  $p < 0.01$  θεωρείται στατιστικά «πλέον» σημαντική, ενώ του  $p < 0.001$  «λίαν» σημαντική. Τιμή του  $p$  μεγαλύτερη του 0.05 αλλά μικρότερη του 0.10 ( $0.05 < p < 0.10$ ) αν και δεν είναι στατιστικά σημαντική, υποδηλώνει μία τάση σημαντικότητας.

## Ζ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το πρώτο αποτέλεσμα της έρευνας είναι η ανίχνευση της ύπαρξης των οργανικών ουσιών στην ύδατος, οι οποίες προέρχονται από την αποικοδόμηση των οργανικών υλικών που εισέρχονται στο σύστημα. Η παρουσία αυτών των ουσιών είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση οσμής και γεύσης, καθώς και στην ανάπτυξη βακτηριακών πληθυσμών.

Το δεύτερο αποτέλεσμα είναι η ανίχνευση της ύπαρξης των ανόργανων ουσιών, οι οποίες προέρχονται από την αποικοδόμηση των οργανικών υλικών που εισέρχονται στο σύστημα. Η παρουσία αυτών των ουσιών είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση οσμής και γεύσης, καθώς και στην ανάπτυξη βακτηριακών πληθυσμών.

Παραμέτρος	Μονάδα	Αποτέλεσμα
Βιολογικό Οξυγόνο (ΒΟ)	mg/l	120
Χημικό Οξυγόνο (ΧΟ)	mg/l	150
Αζώτο	mg/l	0,5
Φωσφόρο	mg/l	0,2

**I. Αποτελέσματα της επίδρασης των ΚΣ στις βιοχημικές παραμέτρους του μεταβολισμού των οστών στο σύνολο των παιδιών με βρογχιολίτιδα, συρίπτουσα αναπνοή μετά από λοίμωξη και λαρυγγίτιδα.**

Τα επίπεδα της **οστεοκαλσίνης (ΟΚ)** στον ορό μειώθηκαν στατιστικώς σημαντικά, 2 ημέρες μετά τη χορήγηση των ΚΣ σε σχέση με τα βασικά ( $9.1 \pm 0.6$ ,  $p < 0.001$ , έναντι  $12.0 \pm 0.6$  ng/ml πριν τη θεραπεία). Παρά την ελάττωση όμως, τα επίπεδα παρέμειναν-στο σύνολο των παιδιών-εντός των φυσιολογικών ορίων, με βάση τις τιμές αναφοράς του εργαστηρίου (0.9-20 ng/ml) για αντίστοιχες ηλικίες με αυτές των παιδιών της μελέτης. Επίσης δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των επιπέδων της ΟΚ πριν τη χορήγηση ΚΣ με αυτά της ομάδας ελέγχου. Οι αντίστοιχες τιμές ήταν:  $12.0 \pm 0.6$  και  $10.6 \pm 0.7$  ng/ml. Τη 15η ημέρα, δηλαδή 10-12 ημέρες μετά τη διακοπή της χορήγησης ΚΣ, τα επίπεδα βρέθηκαν υψηλότερα από τα βασικά ( $14.8 \pm 0.5$ ,  $p < 0.01$ , έναντι  $12.0 \pm 0.6$  ng/ml πριν τη θεραπεία), αλλά και από αυτά της ομάδας ελέγχου ( $14.8 \pm 0.5$ ,  $p < 0.001$ , έναντι  $10.6 \pm 0.7$  ng/ml της ομάδας ελέγχου). (Πίν. 18, Εικ. 9)

Τα επίπεδα της **αλκαλικής φωσφατάσης (ΑΦ)** στον ορό παρουσίασαν στατιστικώς σημαντική ελάττωση την 3η ημέρα και παρέμειναν περίπου στα ίδια επίπεδα μέχρι τη 15η ημέρα (3η ημέρα:  $279 \pm 18$ ,  $p < 0.05$ , 15η ημέρα:  $278 \pm 16$ ,  $p < 0.05$ , έναντι  $331 \pm 18$  IU/L πριν τη θεραπεία). Παρά την ελάττωση όμως 2 ημέρες μετά τη χορήγηση των ΚΣ, τα επίπεδα παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων σε όλα τα παιδιά, πλην ενός, με βάση τις τιμές αναφοράς του εργαστηρίου (60-480 IU/L) για παιδιά συγκρίσιμης ηλικίας. Σημειώνεται ότι τα επίπεδα πριν, μετά τη χορήγηση ΚΣ

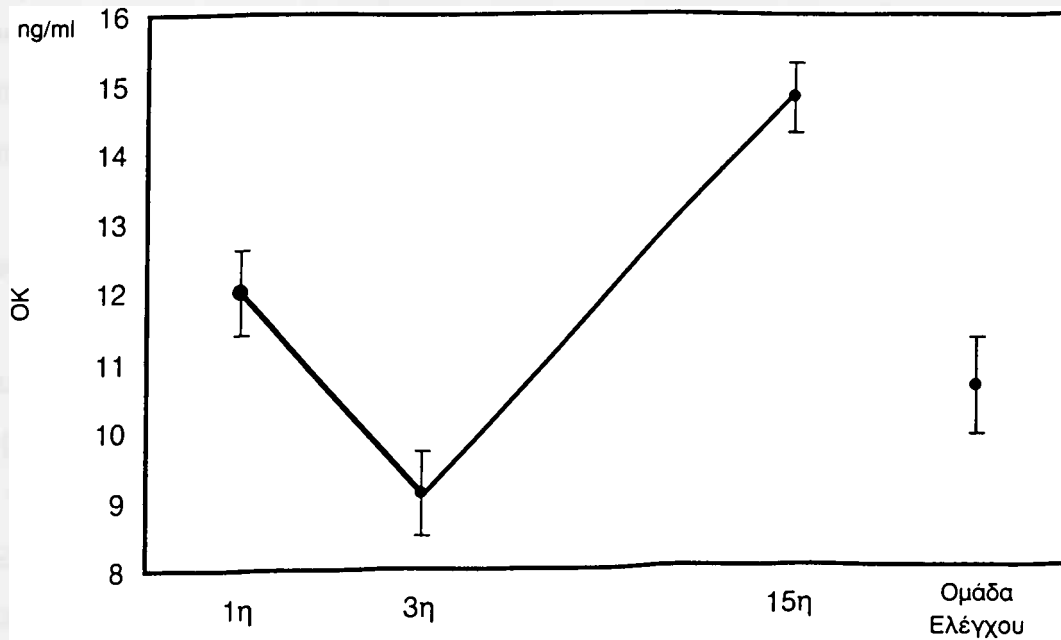
**Πίνακας 18:** Μέσες τιμές των συγκεντρώσεων της Οστεοκαλσίνης (ΟΚ) και Αλκαλικής Φωσφατάσης (Α.Φ.) στον ορό στα παιδιά που έλαβαν ΚΣ και στην ομάδα ελέγχου.

Ημέρες	Ασθενείς			Ομάδα Ελέγχου	Τιμές Αναφοράς
	1η	3η	15η		
ΟΚ (ng/ml)	$12.0 \pm 0.6$	$9.1 \pm 0.6^{***}$	$14.8 \pm 0.5^{**c}$	$10.6 \pm 0.7^d$	0.9-20
Α.Φ. (IU/l)	$331 \pm 18^c$	$279 \pm 18^c$	$278 \pm 16^c$	$189 \pm 13^d$	60-480

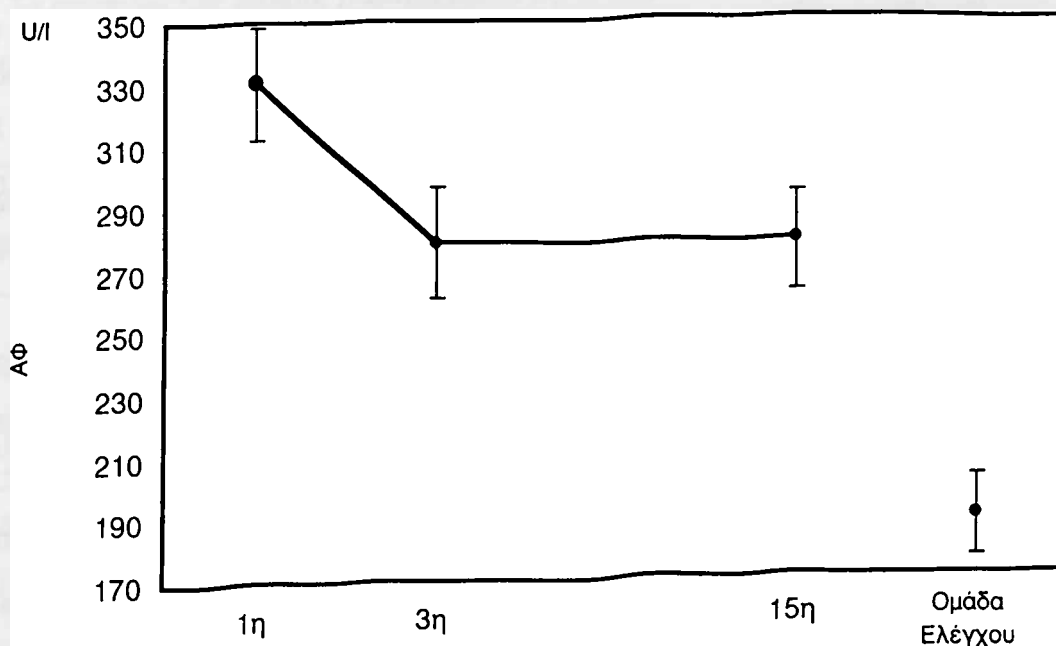
\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$  σε σύγκριση με το 1ο δείγμα (πριν τη θεραπευτική αγωγή)

c vs d,  $p < 0.001$ , σύγκριση ασθενών με ομάδα ελέγχου

και μετά την διακοπή αυτών, ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα από τα αντίστοιχα της ομάδας ελέγχου ( $331 \pm 18$ ,  $p < 0.001$ ,  $279 \pm 18$ ,  $p < 0.001$ ,  $278 \pm 16$ ,  $p < 0.001$ , έναντι  $189 \pm 13$  IU/L της ομάδας ελέγχου). (Πίν. 18, Εικ. 10)



Εικ. 9: Σχηματική απεικόνιση των μέσων όρων των επιπέδων της OK στα παιδιά πριν τη χορήγηση ΚΣ (ημέρα 1η), κατά τη χορήγηση (ημέρα 3η) και μετά τη διακοπή αυτών (ημέρα 15η) και στην ομάδα ελέγχου.



Εικ. 10: Σχηματική απεικόνιση των μέσων όρων των συγκεντρώσεων της ΑΦ στα παιδιά πριν τη χορήγηση ΚΣ (ημέρα 1η), κατά τη χορήγηση (ημέρα 3η) και μετά τη διακοπή αυτών (ημέρα 15η) και στην ομάδα ελέγχου.



Τα επίπεδα του **ασβεστίου (Ca)** στον ορό δεν παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές πριν τη θεραπεία και 2 ημέρες μετά από αυτή. Οι αντίστοιχες τιμές ήταν:  $9.6 \pm 0.1$ , έναντι  $9.4 \pm 0.1$  mg/dl πριν τη θεραπεία. Επίσης δε διαπιστώθηκε διαφορά στα επίπεδα των ασθενών πριν και μετά τη χορήγηση ΚΣ με αυτά της ομάδας ελέγχου. Η αντίστοιχη τιμή για την ομάδα ελέγχου ήταν:  $9.3 \pm 0.1$  mg/dl. Οι τιμές αναφοράς ήταν: 8.5-11 mg/dl. Διαπιστώθηκε, όμως, στατιστικώς σημαντική αύξηση στα επίπεδα των ασθενών 10-12 ημέρες μετά τη διακοπή των ΚΣ σε σχέση με αυτά της ομάδας ελέγχου ( $9.8 \pm 0.1$ ,  $p < 0.01$ , έναντι  $9.3 \pm 0.1$  mg/dl της ομάδας ελέγχου) και τάση αύξησης σε σχέση με τα βασικά ( $9.8 \pm 0.1$ ,  $p < 0.1$ , έναντι  $9.4 \pm 0.1$  mg/dl πριν τη θεραπεία). (Πίν. 19)

Οι συγκεντρώσεις του **φωσφόρου (Pi)** στον ορό μειώθηκαν σημαντικά 2 ημέρες μετά τη χορήγηση ΚΣ ( $3.7 \pm 0.1$ ,  $p < 0.001$ , έναντι  $4.8 \pm 0.1$  mg/dl πριν τη θεραπεία). Την 3η ημέρα 18 παιδιά (ποσοστό 37%) εμφάνιζαν συγκεντρώσεις Pi στον ορό μικρότερες του 3.5 mg/dl, ενώ πριν τη χορήγηση ΚΣ παρόμοιες συγκεντρώσεις εμφάνιζαν μόνο 3 παιδιά (ποσοστό 7%). Σημειώνεται ότι οι τιμές αναφοράς του εργαστηρίου για την αντίστοιχη ηλικία παιδιών ήταν: 3.5-6.5 mg/dl. Επαναφορά στα προ θεραπείας επίπεδα σημειώθηκε τη 15η ημέρα ( $4.5 \pm 0.1$  mg/dl). Δε διαπιστώθηκε διαφορά στα επίπεδα του Pi στον ορό πριν τη χορήγηση ΚΣ με αυτά της ομάδας

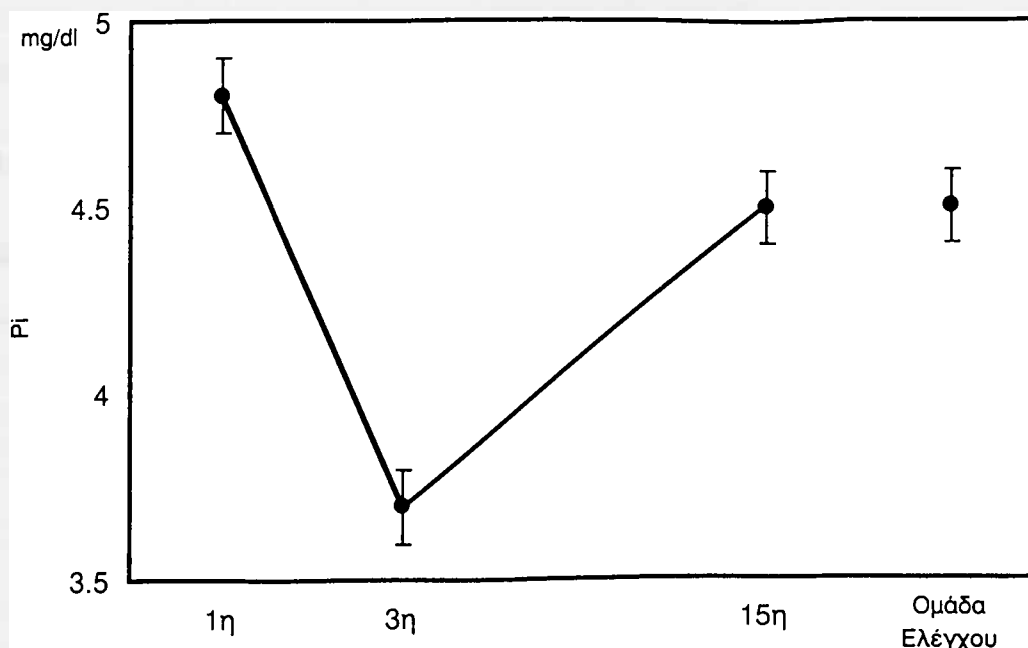
**Πίνακας 19:** Μέσες τιμές των συγκεντρώσεων Ασβεστίου (Ca), Φωσφόρου (Pi), Ολικής Παραθορμόνης (iPTH), στον ορό και των τιμών του δείκτη Μέγιστης Σωληναριακής Επαναρρόφησης του Pi από τους νεφρούς (TmP/GFR) στα παιδιά που έλαβαν ΚΣ και στην ομάδα ελέγχου.

Ημέρες	Ασθενείς			Ομάδα Ελέγχου	Τιμές Αναφοράς
	1η	3η	15η		
Ca (mg/dl)	$9.4 \pm 0.1$	$9.6 \pm 0.1$	$9.8 \pm 0.1$ <sup>b</sup>	$9.3 \pm 0.1$ <sup>d</sup>	8.5-11
Pi (mg/dl)	$4.8 \pm 0.1$	$3.7 \pm 0.1$ <sup>*** c</sup>	$4.5 \pm 0.1$	$4.5 \pm 0.1$ <sup>d</sup>	3.5-6.5
iPTH (pg/ml)	$16.2 \pm 2.9$	$18.6 \pm 2.6$	$20.9 \pm 2.7$	$23.3 \pm 3.9$	5.5-55
TmP/GFR (mg/dl GF)	$4.2 \pm 0.1$	$2.9 \pm 0.2$ <sup>*** c</sup>	$3.7 \pm 0.2$	$3.9 \pm 0.2$ <sup>d</sup>	3.5-6.5

\*\*\*  $p < 0.001$  σε σύγκριση με το 1ο δείγμα (πριν τη θεραπευτική αγωγή)

<sup>b</sup> vs <sup>d</sup>,  $p < 0.01$ , <sup>c</sup> vs <sup>d</sup>,  $p < 0.001$ , σύγκριση ασθενών με ομάδα ελέγχου

ελέγχου. Οι αντίστοιχες τιμές ήταν  $4.8 \pm 0.1$  και  $4.5 \pm 0.1$  mg/dl. Η ελάττωση των επιπέδων την 3η ημέρα ήταν στατιστικώς σημαντική όχι μόνο σε σχέση με τα προ της θεραπείας επίπεδα, αλλά και με αυτά της ομάδας ελέγχου ( $3.7 \pm 0.1$ ,  $p < 0.001$ , έναντι  $4.5 \pm 0.1$  mg/dl της ομάδας ελέγχου). (Πίν. 19, Εικ. 11)

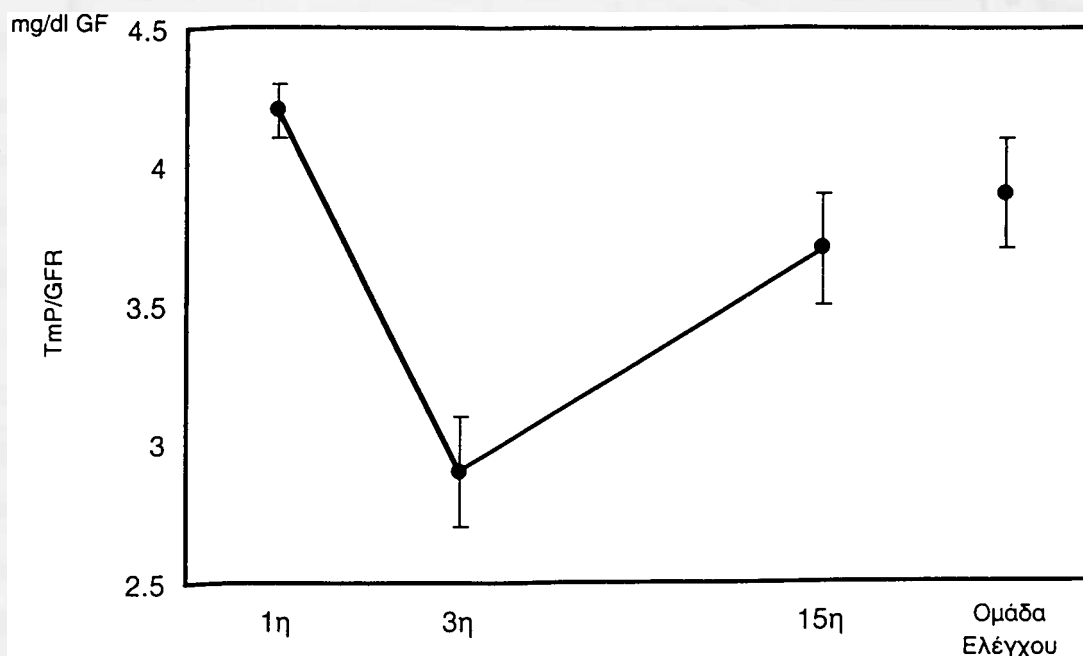


**Εικ. 11:** Σχηματική απεικόνιση των μέσων τιμών των συγκεντρώσεων Pi στα παιδιά πριν τη χορήγηση ΚΣ (ημέρα 1η), κατά τη χορήγηση (ημέρα 3η) και μετά τη διακοπή αυτών (ημέρα 15η) και στην ομάδα ελέγχου.

Τα επίπεδα της **ολικής παραθορμόνης (iPTH)** στον ορό δε μεταβλήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και δεν παρουσίασαν διαφορές από της ομάδας ελέγχου. Οι αντίστοιχες τιμές ήταν για τα παιδιά που έλαβαν ΚΣ:  $16.2 \pm 2.9$ ,  $18.6 \pm 2.6$ ,  $20.9 \pm 2.7$  pg/ml και για την ομάδα ελέγχου:  $23.3 \pm 3.9$  pg/ml. Οι τιμές αναφοράς με τη μέθοδο προσδιορισμού που χρησιμοποιήθηκε ήταν: 5.5-55 pg/ml. (Πίν. 19)

Οι τιμές της σχέσης της **μέγιστης σωληναριακής επαναρρόφησης του Pi από τους νεφρούς προς το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης (TmP/GFR)** βρέθηκε να μειώνονται σημαντικά 2 ημέρες μετά τη χορήγηση των ΚΣ ( $2.9 \pm 0.2$ ,  $p < 0.001$ , έναντι  $4.2 \pm 0.1$  mg/dl GF πριν τη θεραπεία). Την 3η ημέρα 21 παιδιά εμφάνιζαν τιμές μικρότερες του 3.5 mg/dl GF (ποσοστό 70%), ενώ πριν τη χορήγηση ΚΣ παρόμοιες τιμές εμφάνιζαν μόνο 3 παιδιά (ποσοστό 12%). Σημειώνεται ότι οι τιμές αναφοράς για την αντίστοιχη ηλικία παιδιών ήταν 3.5-6.5 mg/dl GF. Τη 15η ημέρα σημειώθηκε σχετική επάνοδος προς τις αρχικές τιμές ( $3.7 \pm 0.2$  mg/dl GF). Δεν υπήρχαν διαφορές στις τιμές του δείκτη TmP/GFR πριν τη χορήγηση ΚΣ και της ομάδας

ελέγχου. Οι αντίστοιχες τιμές ήταν:  $4.2 \pm 0.1$  και  $3.9 \pm 0.2$  mg/dl GF. Η ελάττωση των επιπέδων την 3η ημέρα ήταν στατιστικώς σημαντική όχι μόνο σε σχέση με τα προ θεραπείας επίπεδα, αλλά και με τα αντίστοιχα της ομάδας ελέγχου ( $2.9 \pm 0.2$ ,  $p < 0.001$ , έναντι  $3.9 \pm 0.2$  mg/dl GF της ομάδας ελέγχου). (Πίν. 19, Εικ. 12)

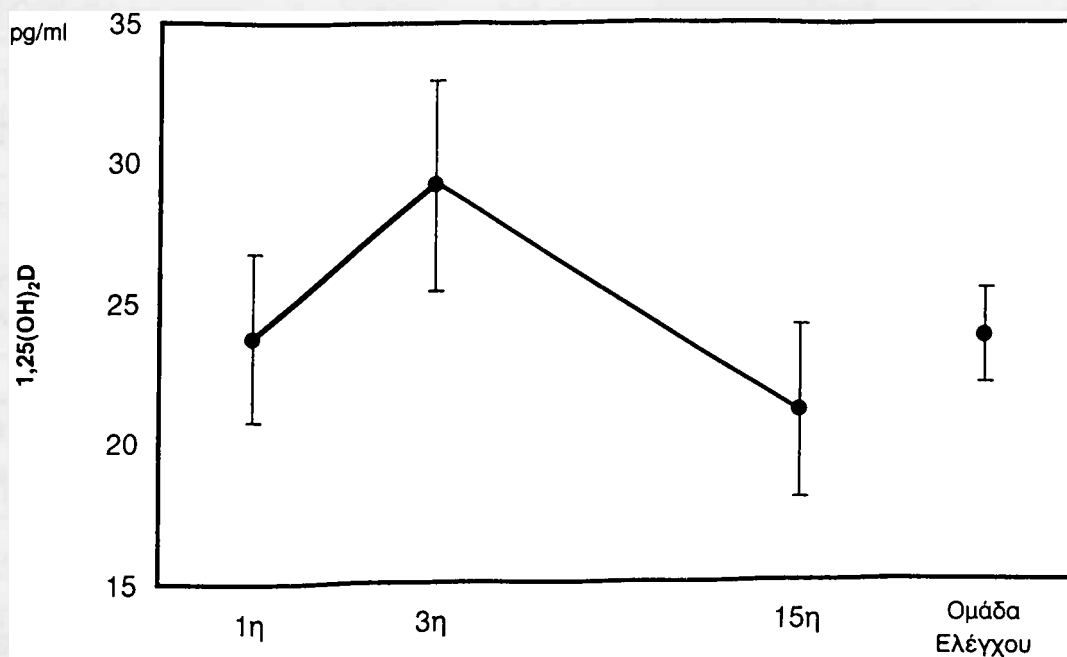


Εικ. 12: Σχηματική απεικόνιση των μέσων τιμών της σχέσης μέγιστης σωληναριακής επαναρρόφησης του Ρί από τους νεφρούς προς το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης (TmP/GFR) στα παιδιά πριν τη χορήγηση ΚΣ (ημέρα 1η), κατά τη χορήγηση (ημέρα 3η) και μετά τη διακοπή αυτών (ημέρα 15η) και στην ομάδα ελέγχου.

Τα επίπεδα της **25OH**D δε μεταβλήθηκαν στη διάρκεια της μελέτης ( $28.7 \pm 3.7$ ,  $27.4 \pm 4.0$ ,  $28.2 \pm 4.7$  ng/ml) και δε διέφεραν από της ομάδας ελέγχου ( $23.4 \pm 2.3$  ng/ml). Οι τιμές αναφοράς ήταν 10-40 ng/ml. Χωρίς ουσιαστική μεταβολή παρέμειναν και τα επίπεδα της **24,25(OH)<sub>2</sub>D**:  $2.5 \pm 0.4$ ,  $1.9 \pm 0.4$ ,  $1.7 \pm 0.3$  ng/ml και χωρίς σημαντικές διαφορές από τα αντίστοιχα επίπεδα της ομάδας ελέγχου ( $1.7 \pm 0.2$  ng/ml). Οι τιμές αναφοράς ήταν 1-4 ng/ml. Τα επίπεδα της **1,25(OH)<sub>2</sub>D** παρουσίασαν τάση αύξησης την 3η ημέρα που δεν ήταν σημαντική στατιστικώς ( $29.2 \pm 3.8$ , έναντι  $23.8 \pm 3.0$  pg/ml πριν τη θεραπεία), ενώ τη 15η ημέρα επανήλθαν στα βασικά επίπεδα ( $21.1 \pm 3.1$  pg/ml). Τα αντίστοιχα επίπεδα της ομάδας ελέγχου ήταν:  $23.8 \pm 1.7$  pg/ml. Οι τιμές αναφοράς ήταν 12-40 pg/ml. (Πίν. 20, Εικ. 13)

**Πίνακας 20:** Μέσες τιμές των συγκεντρώσεων των μεταβολιτών της βιταμίνης D: 25OHD, 24,25(OH)<sub>2</sub>D και 1,25(OH)<sub>2</sub>D στα παιδιά που έλαβαν ΚΣ και στην ομάδα ελέγχου.

Ημέρες	Ασθενείς			Ομάδα Ελέγχου	Τιμές Αναφοράς
	1η	3η	15η		
25 OHD (ng/ml)	28.7±3.7	27.4±4.0	28.2±4.7	23.4±2.3	10-40
24,25 (OH) <sub>2</sub> D (ng/ml)	2.5±0.4	1.9±0.4	1.7±0.3	1.7±0.2	1-4
1,25(OH) <sub>2</sub> D (pg/ml)	23.8±3.0	29.2±3.8	21.1±3.1	23.8±1.7	12-40



**Εικ. 13:** Σχηματική απεικόνιση των μέσων τιμών των συγκεντρώσεων της 1,25(OH)<sub>2</sub>D στα παιδιά πριν τη χορήγηση ΚΣ (ημέρα 1η), κατά τη χορήγηση (ημέρα 3η) και μετά τη διακοπή αυτών (ημέρα 15η) και στην ομάδα ελέγχου.

Οι τιμές της σχέσης **απέκκρισης του ασβεστίου προς κρεατινίνη (UCa/UCr)** δεν παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές κατά τη διάρκεια της χορήγησης των ΚΣ, σε σχέση με τις βασικές. Οι αντίστοιχες τιμές ήταν: 0.12±0.02, 0.15±0.03, 0.15±0.03 mg/mg. Επίσης δεν υπήρχαν διαφορές στις τιμές πριν τη χορήγηση ΚΣ με αυτές της ομάδας ελέγχου. Η αντίστοιχη τιμή για την ομάδα ελέγχου ήταν 0.08±0.02 mg/mg. Οι τιμές όμως την 3η και τη 15η ημέρα βρέθηκαν να είναι στατιστικώς σημαντικά

υψηλότερες σε σχέση με της ομάδας ελέγχου ( $0.15 \pm 0.03$ ,  $p < 0.05$ , έναντι  $0.08 \pm 0.02$  mg/mg της ομάδας ελέγχου). Οι τιμές αναφοράς ήταν:  $< 0.18$  mg/mg. (Πίν. 21)

Οι τιμές της σχέσης **απέκκρισης της υδροξυπρολίνης προς κρεατινίνη (OHPr/Cr)** δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δειγμάτων πριν και μετά τη θεραπεία, καθώς και της ομάδας ελέγχου. Οι αντίστοιχες τιμές ήταν:  $0.07 \pm 0.01$ ,  $0.06 \pm 0.01$ ,  $0.08 \pm 0.02$  mg/mg και  $0.04 \pm 0.01$  mg/mg της ομάδας ελέγχου. Τη 15η ημέρα σημειώθηκε τάση αύξησης σε σχέση με τις τιμές της ομάδας ελέγχου ( $0.08 \pm 0.02$ ,  $p < 0.1$ , έναντι  $0.04 \pm 0.01$  mg/mg της ομάδας ελέγχου). Οι τιμές αναφοράς ήταν  $< 0.125$  mg/mg. (Πίν. 21)

Η μελέτη νεότερων δεικτών οστικής απορρόφησης, όπως της σχέσης **απέκκρισης των πυριδινολινών προς κρεατινίνη (Pyr-D/Cr, Pyr/Cr)**, δεν ανέδειξε σημαντικές μεταβολές των τιμών σε σχέση με τις βασικές και της ομάδας ελέγχου. Οι αντίστοιχες τιμές ήταν για την Pyr-D/Cr:  $21.1 \pm 2.9$ ,  $23.0 \pm 3.4$ ,  $18.0 \pm 2.1$  nM/mM και  $24.9 \pm 2.5$  nM/mM της ομάδας ελέγχου και για την Pyr/Cr:  $125 \pm 20$ ,  $135 \pm 21$ ,  $104 \pm 14$  nM/mM και  $132 \pm 13$  nM/mM της ομάδας ελέγχου. (Πίν. 21)

**Πίνακας 21:** Μέσες τιμές της σχέσης απέκκρισης Ασβεστίου προς κρεατινίνη (UCa/UCr), Υδροξυπρολίνης προς κρεατινίνη (OHPr/Cr), Δεοξυπυριδινολίνης (Pyr-D/Cr) και Πυριδινολίνης προς κρεατινίνη (Pyr/Cr), στα παιδιά που έλαβαν ΚΣ και στην ομάδα ελέγχου.

Ημέρες	Ασθενείς			Ομάδα Ελέγχου	Τιμές Αναφοράς
	1η	3η	15η		
UCa/UCr (mg/mg)	$0.12 \pm 0.02$	$0.15 \pm 0.03^a$	$0.15 \pm 0.03^a$	$0.08 \pm 0.02^d$	$< 0.18$
OHPr/Cr (mg/mg)	$0.07 \pm 0.01$	$0.06 \pm 0.01$	$0.08 \pm 0.02$	$0.04 \pm 0.01$	$< 0.125$
Pyr-D/Cr (nM/mM)	$21.1 \pm 2.9$	$23.0 \pm 3.4$	$18.0 \pm 2.1$	$24.9 \pm 2.5$	—
Pyr/Cr (nM/mM)	$125 \pm 20$	$135 \pm 21$	$104 \pm 14$	$132 \pm 13$	—

a vs d,  $p < 0.05$ , σύγκριση ασθενών με ομάδα ελέγχου

Η μελέτη του **ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα (IGF-I)** και της **δεσμευτικής του πρωτεΐνης (IGFBP-3)** δεν ανέδειξε μεταβολές την 3η ημέρα, αλλά και διαφορές σε σχέση με τα επίπεδα της ομάδας ελέγχου. Οι αντίστοιχες τιμές ήταν για το IGF-I:  $130 \pm 17$ , έναντι  $135 \pm 20$  ng/ml πριν τη θεραπεία και  $124 \pm 21$  ng/ml της ομάδας ελέγχου και για το IGFBP-3:  $1.8 \pm 0.2$ , έναντι  $2.2 \pm 0.3$  μg/ml πριν τη θεραπεία και

1.8±0.2 µg/ml της ομάδας ελέγχου. Τη 15η ημέρα όμως σημειώθηκε τάση αύξησης, μη σημαντική στατιστικώς, των επιπέδων του IGF-I σε σχέση με τα βασικά (184±30, έναντι 135±20 ng/ml πριν τη θεραπεία) και επίσης τάση αύξησης σε σχέση με της ομάδας ελέγχου (184±30, p<0.1, έναντι 124±21 ng/ml της ομάδας ελέγχου). Επίσης τη 15η ημέρα σημειώθηκε τάση αύξησης, μη σημαντική στατιστικώς, και των επιπέδων του IGFBP-3, σε σχέση με τα βασικά (2.5±0.3, έναντι 2.2±0.3 µg/ml πριν τη θεραπεία) και σημαντική αύξηση σε σχέση με της ομάδας ελέγχου (2.5±0.3, p<0.05, έναντι 1.8±0.2 ng/ml της ομάδας ελέγχου). Οι τιμές αναφοράς ήταν για το IGF-I: 20-500 ng/ml και για το IGFBP-3: 0.7-4.7 µg/ml. (Πίν. 22)

**Πίνακας 22:** Μέσες τιμές των συγκεντρώσεων του Ινσουλινομορφου Αυξητικού Παράγοντα (IGF-I) και της Δεσμευτικής του Πρωτεΐνης (IGFBP-3) στα παιδιά που έλαβαν ΚΣ και στην ομάδα ελέγχου.

Ημέρες	Ασθενείς			Ομάδα Ελέγχου	Τιμές Αναφοράς
	1η	3η	15η		
IGF-1 (ng/ml)	135±20	130±17	184±30	124±21	20-500
IGFBP-3 (µg/ml)	2.2±0.3	1.8±0.2	2.5±0.3 <sup>a</sup>	1.8±0.2 <sup>d</sup>	0.7-4.7

a vs d, p<0.05, σύγκριση ασθενών με ομάδα ελέγχου

Τα επίπεδα της ενδογενούς κορτιζόλης στον ορό, πριν τη χορήγηση ΚΣ, δε διέφεραν σημαντικά από της ομάδας ελέγχου (18.9±1.9 και 24.8±3.3 µg/dl αντίστοιχα), ήταν όμως αυξημένα και στις δύο ομάδες, σε σχέση με τις αντίστοιχες τιμές αναφοράς (3-15 µg/dl). Περαιτέρω όμως αύξηση σημειώθηκε 2 ημέρες μετά τη χορήγηση των ΚΣ (36.4±7.4, p<0.01, έναντι 18.9±1.9 µg/dl, πριν τη θεραπεία), ενώ

**Πίνακας 23:** Μέσες τιμές των συγκεντρώσεων της Κορτιζόλης στον ορό στα παιδιά που έλαβαν ΚΣ και στην ομάδα ελέγχου.

Ημέρες	Ασθενείς			Ομάδα Ελέγχου	Τιμές Αναφοράς
	1η	3η	15η		
Κορτιζόλη (µg/dl)	18.9±1.9	36.4±7.4**	8.7±1.3 <sup>a</sup>	24.8±3.3 <sup>d</sup>	3-15

\*\* p<0.01 σε σύγκριση με το 1ο δείγμα (πριν τη θεραπευτική αγωγή)

a vs d p<0.05, σύγκριση ασθενών με ομάδα ελέγχου.

στη συνέχεια ελαττώθηκαν 10-12 ημέρες μετά τη διακοπή. Αν και η ελάττωση δεν ήταν στατιστικώς σημαντική σε σχέση με τα προ της θεραπείας επίπεδα ( $8.7 \pm 1.3$ , έναντι  $18.9 \pm 1.9$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  πριν τη θεραπεία), ήταν όμως στατιστικώς σημαντική σε σχέση με τα αντίστοιχα της ομάδας ελέγχου ( $8.7 \pm 1.3$ ,  $p < 0.05$ , έναντι  $24.8 \pm 3.3$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  της ομάδας ελέγχου). Επιπλέον τα επίπεδα τη 15η ημέρα βρίσκονταν πλέον εντός των φυσιολογικών ορίων με βάση τις τιμές αναφοράς (3-15  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ). (Πίν. 23)

## **II. Αποτελέσματα της επίδρασης των δύο ΚΣ (ΥΚ και ΜΠ) στις βιοχημικές παραμέτρους του μεταβολισμού των οστών.**

Με σκοπό να αξιολογηθεί ξεχωριστά η επίδραση των δύο ΚΣ (ΥΚ και ΜΠ) στις προαναφερόμενες βιοχημικές παραμέτρους, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, με βάση το είδος του ΚΣ που έλαβαν. Η ομάδα της ΥΚ αποτελούνταν από 28 παιδιά, μέσης ηλικίας  $2.2 \pm 0.5$  έτη, ενώ η ομάδα της ΜΠ από 21 παιδιά, συγκρίσιμης ηλικίας ( $2.6 \pm 0.6$  έτη). (Πίν. 12) Αν και ο αριθμός των παιδιών στην κάθε ομάδα ήταν σχετικά περιορισμένος, διαπιστώθηκαν οι ακόλουθες μεταβολές, με βάση το χρησιμοποιούμενο ΚΣ.

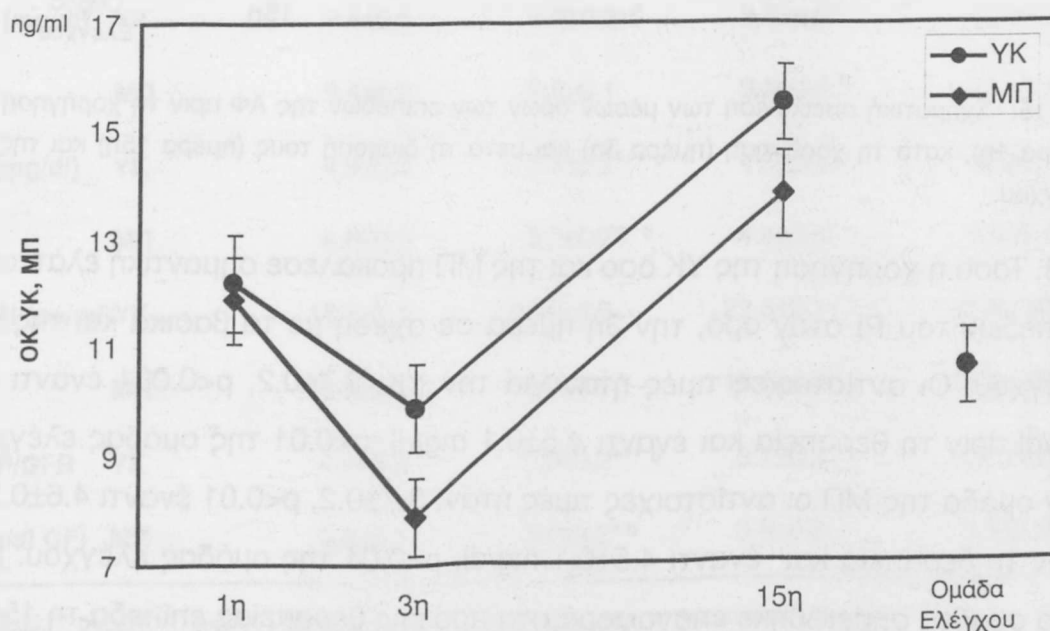
1. Τα επίπεδα της **ΟΚ** στον ορό ελαττώθηκαν σημαντικά και στις δύο ομάδες σε σχέση με τα βασικά. Οι αντίστοιχες τιμές για την ΥΚ ήταν:  $9.9 \pm 0.8$ ,  $p < 0.05$ , έναντι  $12.2 \pm 0.9$   $\text{ng}/\text{ml}$  πριν τη θεραπεία, ενώ για τη ΜΠ ήταν:  $7.9 \pm 0.7$ ,  $p < 0.01$ , έναντι  $11.9 \pm 0.8$   $\text{ng}/\text{ml}$  πριν τη θεραπεία. Στην ομάδα της ΜΠ η ελάττωση ήταν σημαντική σε σχέση με τα επίπεδα της ομάδας ελέγχου ( $7.9 \pm 0.7$ ,  $p < 0.05$ , έναντι  $10.6 \pm 0.7$   $\text{ng}/\text{ml}$  της ομάδας ελέγχου), αλλά όχι στην ομάδα της ΥΚ ( $9.9 \pm 0.8$ , έναντι  $10.6 \pm 0.7$   $\text{ng}/\text{ml}$  της ομάδας ελέγχου). Τη 15η ημέρα στην ομάδα της ΥΚ σημειώθηκε αύξηση των επιπέδων σε σχέση με τα βασικά ( $15.5 \pm 0.7$ ,  $p < 0.01$ , έναντι  $12.2 \pm 0.9$   $\text{ng}/\text{ml}$  πριν τη θεραπεία και έναντι  $10.6 \pm 0.7$   $\text{ng}/\text{ml}$ ,  $p < 0.001$  της ομάδας ελέγχου). Στην ομάδα της ΜΠ η αύξηση των επιπέδων τη 15η ημέρα ήταν λιγότερο εμφανής σε σχέση με της ΥΚ. Έτσι δεν ήταν σημαντική σε σχέση με τα βασικά επίπεδα ( $13.8 \pm 0.8$ , έναντι  $11.9 \pm 0.8$   $\text{ng}/\text{ml}$  πριν τη θεραπεία), αλλά μόνο σε σχέση με αυτά της ομάδας ελέγχου ( $13.8 \pm 0.8$ ,  $p < 0.05$ , έναντι  $10.6 \pm 0.7$   $\text{ng}/\text{ml}$  της ομάδας ελέγχου). (Πίν. 24) (Εικ. 14)

**Πίνακας 24:** Μέσες τιμές των συγκεντρώσεων της Οστεοκαλσίνης (ΟΚ) και Αλκαλικής Φωσφατάσης (ΑΦ) στις δύο ομάδες παιδιών, ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο κορτικοστεροειδές [Υδροκορτιζόνη (ΥΚ), Μεθυλπρεδνιζολόνη (ΜΠ)] και σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Ημέρες	Ασθενείς			Ομάδα
	1η	3η	15η	Ελέγχου
ΟΚ (ng/ml) ΥΚ	12.2±0.9	9.9±0.8*	15.5±0.7** c	10.6±0.7 d
	11.9±0.8	7.9±0.7** a	13.8±0.8 a	10.6±0.7 d
ΑΦ (IU/L) ΥΚ	331±25 c	264±23* b	290±21 b	189±13 d
	330±27 c	299±30 c	263±26 a	189±13 d

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , σε σύγκριση με το 1ο δείγμα (πριν τη θεραπευτική αγωγή)

a vs d  $p < 0.05$ , b vs d  $p < 0.01$ , c vs d  $p < 0.001$ , σύγκριση ασθενών με ομάδα ελέγχου

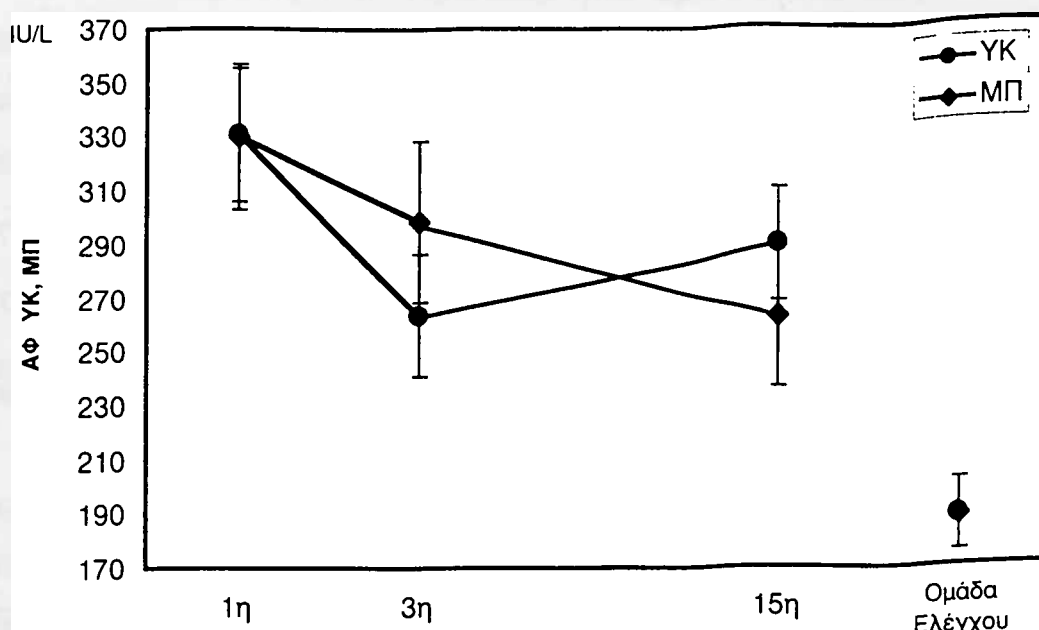


**Εικ. 14:** Σχηματική απεικόνιση των μέσων όρων των επιπέδων της ΟΚ πριν τη χορήγηση ΥΚ, ΜΠ (ημέρα 1η), κατά τη χορήγηση (ημέρα 3η) και μετά τη διακοπή τους (ημέρα 15η) και της ομάδας ελέγχου.

2. Η χορήγηση της ΥΚ προκάλεσε σημαντική ελάττωση των επιπέδων της ΑΦ την 3η ημέρα ( $264 \pm 23$ ,  $p < 0.05$ , έναντι  $331 \pm 25$  U/l πριν τη θεραπεία), ενώ τη 15η ημέρα παρουσίασαν τάση μείωσης, μη σημαντική στατιστικώς σε σχέση με τα βασικά ( $290 \pm 21$ , έναντι  $331 \pm 25$  U/l πριν τη θεραπεία). Με τη χορήγηση ΜΠ τα επίπεδα δε μεταβλήθηκαν σημαντικά την 3η ημέρα ( $299 \pm 30$ , έναντι  $330 \pm 27$  U/l πριν τη



θεραπεία), αλλά έδειξαν τάση μείωσης μη σημαντική στατιστικώς τη 15η ημέρα σε σχέση με τα βασικά ( $263 \pm 26$ , έναντι  $330 \pm 27$  U/l πριν τη θεραπεία). (Πίν. 24) (Εικ. 15)



Εικ. 15: Σχηματική απεικόνιση των μέσων όρων των επιπέδων της ΑΦ πριν τη χορήγηση YK, MΠ (ημέρα 1η), κατά τη χορήγηση (ημέρα 3η) και μετά τη διακοπή τους (ημέρα 15η) και της ομάδας ελέγχου.

3. Τόσο η χορήγηση της YK όσο και της MΠ προκάλεσε σημαντική ελάττωση των επιπέδων του **Pi** στον ορό, την 3η ημέρα σε σχέση με τα βασικά και της ομάδας ελέγχου. Οι αντίστοιχες τιμές ήταν για την YK:  $3.7 \pm 0.2$ ,  $p < 0.001$  έναντι  $4.9 \pm 0.2$  mg/dl πριν τη θεραπεία και έναντι  $4.5 \pm 0.1$  mg/dl,  $p < 0.01$  της ομάδας ελέγχου. Για την ομάδα της MΠ οι αντίστοιχες τιμές ήταν:  $3.7 \pm 0.2$ ,  $p < 0.01$  έναντι  $4.6 \pm 0.2$  mg/dl, πριν τη θεραπεία και έναντι  $4.5 \pm 0.1$  mg/dl,  $p < 0.01$  της ομάδας ελέγχου. Και στις δύο ομάδες σημειώθηκε επαναφορά στα προ της θεραπείας επίπεδα τη 15η ημέρα (YK:  $4.5 \pm 0.2$  έναντι  $4.9 \pm 0.2$  mg/dl πριν την θεραπεία και MΠ:  $4.4 \pm 0.3$  έναντι  $4.6 \pm 0.2$  mg/dl πριν τη θεραπεία). (Πίν. 25) (Εικ. 16)

4. Τόσο η χορήγηση της YK όσο και της MΠ προκάλεσε σημαντική ελάττωση των τιμών της σχέσης **TmP/GFR** την 3η ημέρα, σε σχέση με τις βασικές τιμές αλλά και της ομάδας ελέγχου. Οι αντίστοιχες τιμές για την YK ήταν:  $2.9 \pm 0.2$ ,  $p < 0.001$  έναντι  $4.4 \pm 0.2$  mg/dl GF, πριν τη θεραπεία και έναντι  $3.9 \pm 0.2$  mg/dl,  $p < 0.01$  της ομάδας ελέγχου. Για την ομάδα της MΠ ήταν:  $3.1 \pm 0.2$ ,  $p < 0.05$  έναντι  $3.9 \pm 0.1$  mg/dl GF πριν τη θεραπεία και έναντι  $3.9 \pm 0.2$  mg/dl,  $p < 0.01$  της ομάδας ελέγχου. Τη 15η ημέρα

σημειώθηκε επαναφορά στις αρχικές τιμές στην ομάδα της ΜΠ  $3.8 \pm 0.2$  έναντι  $3.9 \pm 0.1$  mg/dl GF πριν τη θεραπεία. Στην ομάδα της ΥΚ παρόλο που οι τιμές της σχέσης TmP/GFR της 15η ημέρα αυξήθηκαν σε σχέση με την 3η, ωστόσο υπήρχε ακόμη διαφορά σε σχέση με τις βασικές ( $3.7 \pm 0.3$ ,  $p < 0.05$ , έναντι  $4.4 \pm 0.2$  mg/dl πριν τη θεραπεία). (Πίν. 25) (Εικ. 17)

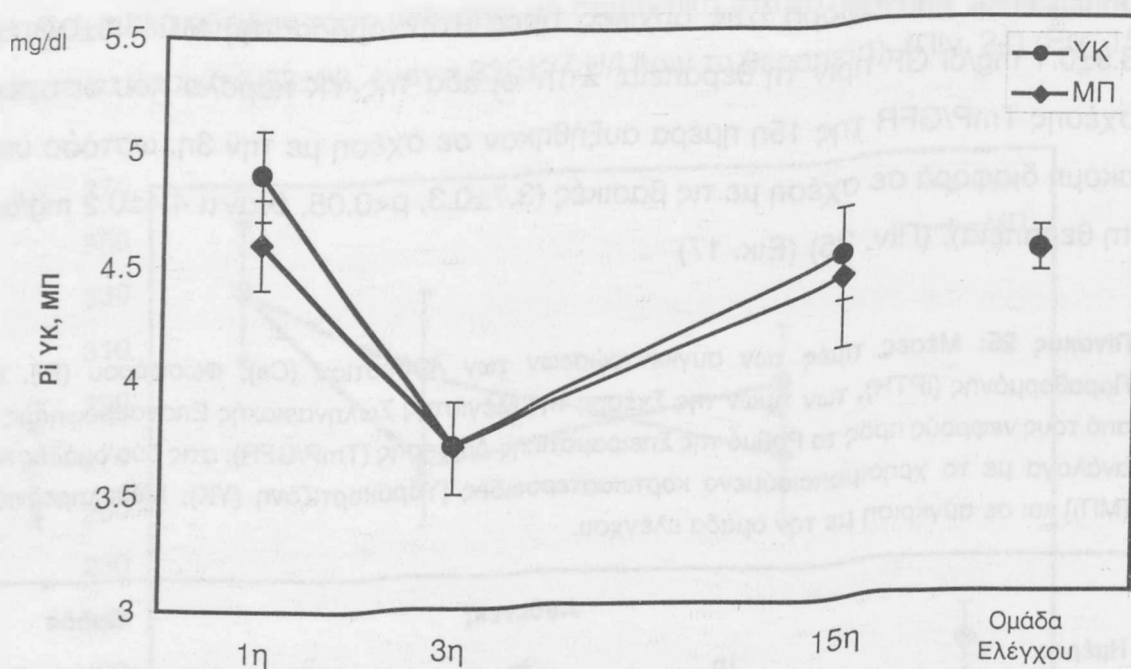
**Πίνακας 25:** Μέσες τιμές των συγκεντρώσεων των Ασβεστίου (Ca), Φωσφόρου (Pi), Ολικής Παραθορμόνης (iPTH), των τιμών της Σχέσης της Μέγιστης Σωληναριακής Επαναρρόφησης του Pi από τους νεφρούς προς το Ρυθμό της Σπειραματικής Διήθησης (TmP/GFR), στις δύο ομάδες παιδιών ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο κορτικοστεροειδές [Υδροκορτιζόνη (ΥΚ), Μεθυλπρεδνιζολόνη (ΜΠ)] και σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Ημέρες	Ασθενείς			Ομάδα
	1η	3η	15η	Ελέγχου
Ca (mg/dl) ΥΚ	$9.4 \pm 0.2$	$9.5 \pm 0.2$	$9.8 \pm 0.2^a$	$9.3 \pm 0.1^d$
	ΜΠ	$9.4 \pm 0.2$	$9.7 \pm 0.1$	$9.8 \pm 0.2^a$
Pi (mg/dl) ΥΚ	$4.9 \pm 0.2$	$3.7 \pm 0.2^{***b}$	$4.5 \pm 0.2$	$4.5 \pm 0.1^d$
	ΜΠ	$4.6 \pm 0.2$	$3.7 \pm 0.2^{**b}$	$4.4 \pm 0.3$
iPTH (pg/ml) ΥΚ	$18.7 \pm 5.4$	$20.2 \pm 3.5$	$22.6 \pm 3.1$	$23.3 \pm 3.9$
	ΜΠ	$13.7 \pm 2.3$	$16.9 \pm 4.1$	$19.2 \pm 4.7$
TmP/GFR (mg/dl GF) ΥΚ	$4.4 \pm 0.2$	$2.9 \pm 0.2^{***b}$	$3.7 \pm 0.3^*$	$3.9 \pm 0.2^d$
	ΜΠ	$3.9 \pm 0.1$	$3.1 \pm 0.2^{*b}$	$3.8 \pm 0.2$

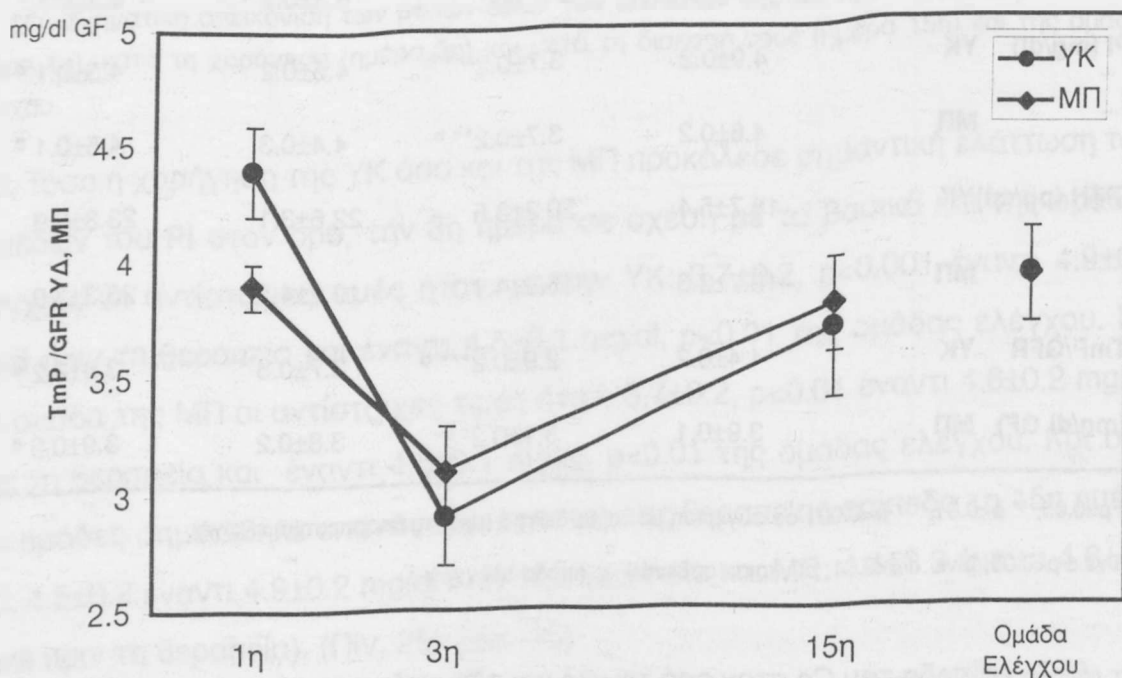
\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$  σε σύγκριση με το 1ο δείγμα (πριν τη θεραπευτική αγωγή)

a vs d  $p < 0.05$ , b vs d  $p < 0.01$ , σύγκριση ασθενών με ομάδα ελέγχου

5. Τα επίπεδα του Ca στον ορό την 3η και 15η ημέρα παρέμειναν χωρίς ουσιαστικές μεταβολές σε σχέση με τα βασικά και στις δύο ομάδες ΚΣ. Οι αντίστοιχες τιμές ήταν για την ομάδα της ΥΚ:  $9.4 \pm 0.2$ ,  $9.5 \pm 0.2$ ,  $9.8 \pm 0.2$  mg/dl και για την ομάδα της ΜΠ:  $9.4 \pm 0.2$ ,  $9.7 \pm 0.1$ ,  $9.8 \pm 0.2$  mg/dl. Τη 15η ημέρα και στις δύο ομάδες σημειώθηκε σημαντική αύξηση των επιπέδων σε σχέση με της ομάδας ελέγχου. Στην ομάδα της ΥΚ οι τιμές ήταν:  $9.8 \pm 0.2$ ,  $p < 0.05$ , έναντι  $9.3 \pm 0.1$  mg/dl της ομάδας ελέγχου και στην ομάδα της ΜΠ ήταν:  $9.8 \pm 0.2$ ,  $p < 0.05$ , έναντι  $9.3 \pm 0.1$  mg/dl της ομάδας ελέγχου. (Πίν. 25)



Εικ. 16: Σχηματική απεικόνιση των μέσων όρων των επιπέδων Pi πριν τη χορήγηση YK, MΠ (ημέρα 1η), κατά τη χορήγηση (ημέρα 3η) και μετά τη διακοπή τους (ημέρα 15η) και της ομάδας ελέγχου.



Εικ. 17: Σχηματική απεικόνιση των μέσων τιμών του δείκτη TmP/GFR πριν τη χορήγηση YK, MΠ (ημέρα 1η), κατά τη χορήγηση (ημέρα 3η) και μετά τη διακοπή τους (ημέρα 15η) και της ομάδας ελέγχου.

6. Τα επίπεδα της **iPTH** δε μεταβλήθηκαν σε σχέση με τα βασικά και της ομάδας ελέγχου σε καμία από τις δύο ομάδες των ΚΣ. Οι αντίστοιχες τιμές ήταν για την ομάδα της YK:  $18.7 \pm 5.4$ ,  $20.2 \pm 3.5$ ,  $22.6 \pm 3.1$  pg/ml και  $23.3 \pm 3.9$  pg/ml της ομάδας

ελέγχου και για την ομάδα της ΜΠ:  $13.7 \pm 2.3$ ,  $16.9 \pm 4.1$ ,  $19.2 \pm 4.7$  pg/ml και  $23.3 \pm 3.9$  pg/ml της ομάδας ελέγχου. (Πίν. 25)

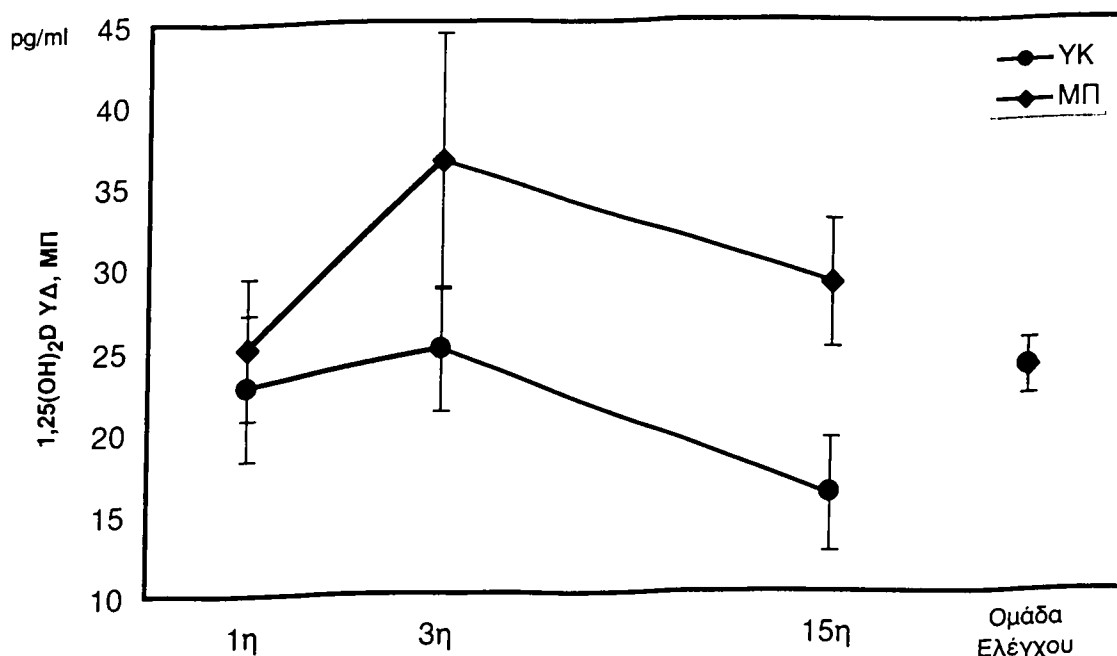
7. Στην ομάδα της ΜΠ σημειώθηκε τάση αύξησης των επιπέδων της **1,25 (OH)<sub>2</sub>D** την 3η ημέρα σε σχέση με τα βασικά ( $36.5 \pm 7.8$ ,  $p < 0.1$ , έναντι  $25.1 \pm 4.3$  pg/ml πριν τη θεραπεία) και στατιστικώς σημαντική σε σχέση με της ομάδας ελέγχου ( $36.5 \pm 7.8$ ,  $p < 0.05$ , έναντι  $23.8 \pm 1.7$  pg/ml της ομάδας ελέγχου). Στην ομάδα της ΥΚ δε σημειώθηκαν παρόμοιες μεταβολές ( $24.9 \pm 3.7$  την 3η ημέρα, έναντι  $22.7 \pm 4.5$  pg/ml πριν τη θεραπεία και  $23.8 \pm 1.7$  pg/ml της ομάδας ελέγχου). (Πίν. 26) (Εικ. 18) Δε διαπιστώθηκε επίσης σημαντική μεταβολή στις τιμές των άλλων δύο μεταβολιτών της βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της μελέτης και με τα δύο ΚΣ. (Πίν 26)

**Πίνακας 26:** Μέσες τιμές των συγκεντρώσεων των μεταβολιτών της βιταμίνης D: 25OHD, 24,25(OH)<sub>2</sub>D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D σε σχέση με το χρησιμοποιούμενο κορτικοστεροειδές [Υδροκορτιζόνη (ΥΚ), Μεθυλπρεδνιζολόνη (ΜΠ)] και σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Ημέρες		Ασθενείς			Ομάδα Ελέγχου
		1η	3η	15η	
25OHD (ng/ml)	ΥΚ	$26.6 \pm 4.7$	$25.7 \pm 5.4$	$28.8 \pm 4.8$	$23.4 \pm 2.3$
	ΜΠ	$31.4 \pm 6.0$	$29.9 \pm 6.2$	$27.4 \pm 9.4$	$23.4 \pm 2.3$
24,25(OH) <sub>2</sub> D (ng/ml)	ΥΚ	$2.2 \pm 0.5$	$1.7 \pm 0.5$	$1.2 \pm 0.3$	$1.7 \pm 0.2$
	ΜΠ	$2.9 \pm 0.5$	$2.2 \pm 0.6$	$2.4 \pm 0.7$	$1.7 \pm 0.2$
1,25(OH) <sub>2</sub> D (pg/ml)	ΥΚ	$22.7 \pm 4.5$	$24.9 \pm 3.7$	$16.0 \pm 3.5$	$23.8 \pm 1.7$
	ΜΠ	$25.1 \pm 4.3$	$36.5 \pm 7.8^a$	$28.9 \pm 3.9$	$23.8 \pm 1.7^d$

a vs d,  $p < 0.05$ , σε σχέση με το 1ο δείγμα (πριν τη θεραπευτική αγωγή)

8. Στην ομάδα της ΥΚ σημειώθηκε τάση αύξησης μη σημαντική στατιστικώς των τιμών της σχέσης **UCa/UCr**, τη 15η ημέρα, σε σχέση με τις βασικές ( $0.17 \pm 0.05$ , έναντι  $0.12 \pm 0.02$  mg/mg πριν τη θεραπεία) και στατιστικώς σημαντική αύξηση σε σχέση με της ομάδας ελέγχου ( $0.17 \pm 0.05$ ,  $p < 0.05$ , έναντι  $0.08 \pm 0.02$  mg/mg της ομάδας ελέγχου). Στην ομάδα αντίθετα της ΜΠ δε διαπιστώθηκαν παρόμοια ευρήματα ( $0.14 \pm 0.04$ , έναντι  $0.12 \pm 0.03$  πριν τη θεραπεία και  $0.08 \pm 0.02$  mg/mg της ομάδας ελέγχου). (Πίν. 27)



Εικ. 18: Σχηματική απεικόνιση των μέσων όρων των επιπέδων της 1,25(OH)<sub>2</sub>D πριν τη χορήγηση YK, MΠ (ημέρα 1η), κατά τη χορήγηση (ημέρα 3η) και μετά τη διακοπή τους (ημέρα 15η) και της ομάδας ελέγχου.

9. Στην ομάδα τόσο της YK όσο και της MΠ σημειώθηκε τάση αύξησης των τιμών της σχέσης **OHP<sub>r</sub>/Cr** τη 15η ημέρα σε σχέση με της ομάδας ελέγχου ( $0.08 \pm 0.02$ ,  $p < 0.1$ , έναντι  $0.04 \pm 0.01$  της ομάδας ελέγχου). (Πίν. 27)

10. Στην ομάδα της MΠ παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική ελάττωση των τιμών της σχέσης **Pyr-D/Cr** τη 15η ημέρα σε σχέση με της ομάδας ελέγχου. Οι αντίστοιχες τιμές ήταν:  $14.4 \pm 3.2$ ,  $p < 0.05$ , έναντι  $24.9 \pm 2.5$  nM/mM της ομάδας ελέγχου και τάση μείωσης, μη σημαντική στατιστικώς, σε σχέση με τις βασικές ( $14.4 \pm 3.2$ , έναντι  $20.6 \pm 4.7$  nM/mM πριν τη θεραπεία). Στην ομάδα της YK δε βρέθηκαν παρόμοιες μεταβολές ( $21.3 \pm 2.6$  τη 15η ημέρα, έναντι  $24.9 \pm 2.5$  nM/mM της ομάδας ελέγχου). (Πίν. 27)

11. Δεν παρατηρήθηκαν ιδιαίτερες μεταβολές στα επίπεδα του **IGF-I** την 3η και 15η ημέρα και στις δύο ομάδες ΚΣ. Οι αντίστοιχες τιμές ήταν για την YK:  $154 \pm 32$ ,  $140 \pm 25$ ,  $187 \pm 36$  ng/ml και για τη MΠ:  $110 \pm 19$ ,  $117 \pm 23$ ,  $179 \pm 55$  ng/ml και  $124 \pm 21$  ng/ml της ομάδας ελέγχου. Τα επίπεδα του **IGFBP-3** επίσης δε μεταβλήθηκαν σε σχέση με τα βασικά την 3η και 15η ημέρα και με τα δύο χρησιμοποιούμενα ΚΣ. Οι αντίστοιχες τιμές ήταν για την ομάδα της YK:  $2.6 \pm 0.4$ ,  $2.1 \pm 0.3$ ,  $2.7 \pm 0.4$  μg/ml και για τη MΠ:  $1.7 \pm 0.1$ ,  $1.4 \pm 0.2$ ,  $2.1 \pm 0.4$  μg/ml. Στην ομάδα όμως της YK τα επίπεδα του

IGFBP-3 την 1η και 15η ημέρα ήταν σημαντικά υψηλότερα από της ομάδας ελέγχου (1η ημέρα:  $2.6 \pm 0.4$ ,  $p < 0.05$  και 15η ημέρα:  $2.7 \pm 0.4$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $p < 0.05$  έναντι  $1.8 \pm 0.2$   $\mu\text{g/ml}$  της ομάδας ελέγχου). (Πιν. 28)

**Πίνακας 27:** Μέσες τιμές της σχέσης απέκκρισης Ασβεστίου προς κρεατινίνη (UCa/Ucr), Υδροξυπρολίνης προς κρεατινίνη (OHPr/Cr), Δεοξυπυριδινολίνης (Pyr-D/Cr) και Πυριδινολίνης προς κρεατινίνη (Pyr/Cr), σε παιδιά ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο κορτικοστεροειδές [Υδροκορτιζόνη (ΥΚ), Μεθυλπρεδνιζολόνη (ΜΠ)] και σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Ημέρες		Ασθενείς			Ομάδα
		1η	3η	15η	Ελέγχου
UCa/Ucr	ΥΚ	$0.12 \pm 0.02$	$0.14 \pm 0.03$	$0.17 \pm 0.05^a$	$0.08 \pm 0.02^d$
(mg/mg)	ΜΠ	$0.12 \pm 0.03$	$0.16 \pm 0.05$	$0.14 \pm 0.04$	$0.08 \pm 0.02$
OHPr/Cr	ΥΚ	$0.05 \pm 0.01$	$0.07 \pm 0.02$	$0.08 \pm 0.02$	$0.04 \pm 0.01$
(mg/mg)	ΜΠ	$0.10 \pm 0.02^a$	$0.05 \pm 0.02$	$0.08 \pm 0.02$	$0.04 \pm 0.01^d$
Pyr-D/Cr	ΥΚ	$21.6 \pm 3.7$	$21.8 \pm 3.4$	$21.3 \pm 2.6$	$24.9 \pm 2.5$
(nM/mM)	ΜΠ	$20.6 \pm 4.7$	$24.2 \pm 6.0$	$14.4 \pm 3.2^a$	$24.9 \pm 2.5^d$
Pyr/Cr	ΥΚ	$107 \pm 19$	$123 \pm 27$	$107 \pm 16$	$132 \pm 13$
(nM/mM)	ΜΠ	$140 \pm 35$	$145 \pm 32$	$101 \pm 24$	$132 \pm 13$

a vs d  $p < 0.05$ , σύγκριση ασθενών με ομάδα ελέγχου

**Πίνακας 28:** Μέσες τιμές των συγκεντρώσεων του Ινσουλινομόρφου Αυξητικού Παράγοντα (IGF-I) και της Δεσμευτικής του Πρωτεΐνης (IGFBP-3) στα παιδιά ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο κορτικοστεροειδές [Υδροκορτιζόνη (ΥΚ), Μεθυλπρεδνιζολόνη (ΜΠ)] και σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Ημέρες		Ασθενείς			Ομάδα
		1η	3η	15η	Ελέγχου
IGF-I	ΥΚ	$154 \pm 32$	$140 \pm 25$	$187 \pm 36$	$124 \pm 21$
(ng/ml)	ΜΠ	$110 \pm 19$	$117 \pm 23$	$179 \pm 55$	$124 \pm 21$
IGFBP-3	ΥΚ	$2.6 \pm 0.4^a$	$2.1 \pm 0.3$	$2.7 \pm 0.4^a$	$1.8 \pm 0.2^d$
( $\mu\text{g/ml}$ )	ΜΠ	$1.7 \pm 0.1$	$1.4 \pm 0.2$	$2.1 \pm 0.4$	$1.8 \pm 0.2$

a vs d  $p < 0.05$ , σύγκριση ασθενών με ομάδα ελέγχου

12. Τα επίπεδα της **ενδογενούς κορτιζόλης** στον ορό ελαττώθηκαν, μη σημαντικά στατιστικώς, την 3η ημέρα, στην ομάδα της ΜΠ σε σχέση με τα βασικά ( $6.6 \pm 2.9$ , έναντι  $19.6 \pm 2.9$   $\mu\text{g/dl}$ , πριν τη θεραπεία) και σημαντικά σε σχέση με της ομάδας ελέγχου ( $6.6 \pm 2.9$ ,  $p < 0.05$ , έναντι  $24.8 \pm 3.3$   $\text{mg/dl}$  της ομάδας ελέγχου). Στην ομάδα της ΥΚ όμως έδειξαν να αυξάνονται σημαντικά ( $58.7 \pm 11.0$ ,  $p < 0.001$ , έναντι  $18.5 \pm 2.4$   $\mu\text{g/dl}$ , πριν τη θεραπεία). Και στις δύο ομάδες τα επίπεδα ελαττώθηκαν, αν και μη σημαντικά στατιστικώς, 10-12 ημέρες μετά τη διακοπή των ΚΣ, σε σχέση με τα προ της θεραπείας επίπεδα. Οι αντίστοιχες τιμές ήταν για την ΥΚ:  $7.0 \pm 1.5$ , έναντι  $18.5 \pm 2.4$   $\mu\text{g/dl}$  πριν τη θεραπεία, ενώ για την ΜΠ:  $10.8 \pm 2.1$ , έναντι  $19.6 \pm 2.9$   $\mu\text{g/dl}$  πριν τη θεραπεία. Στην ομάδα της ΥΚ η ελάττωση των επιπέδων τη 15η ημέρα ήταν στατιστικώς σημαντική σε σχέση με τα επίπεδα της 3ης ημέρας ( $7.0 \pm 1.5$ ,  $p < 0.001$ , έναντι  $58.7 \pm 11$   $\mu\text{g/dl}$  την 3η ημέρα). (Πίν. 29)

**Πίνακας 29:** Μέσες τιμές των συγκεντρώσεων της κορτιζόλης, σε σχέση με το χρησιμοποιούμενο κορτικοστεροειδές [Υδροκορτιζόνη (ΥΚ), Μεθυλπρεδνιζολόνη (ΜΠ)] και σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου

Ημέρες		Ασθενείς			Ομάδα
		1η	3η	15η	Ελέγχου
Κορτιζόλη	ΥΚ	$18.5 \pm 2.4$	$58.7 \pm 11.0^{*** c}$	$7.0 \pm 1.5^a$	$24.8 \pm 3.3^d$
( $\mu\text{g/dl}$ )	ΜΠ	$19.6 \pm 2.9$	$6.6 \pm 2.9^a$	$10.8 \pm 2.1$	$24.8 \pm 3.3^d$

\*\*\*  $p < 0.001$  σε σύγκριση με το 1ο δείγμα (πριν τη θεραπευτική αγωγή)

a vs d  $p < 0.05$ , c vs d  $p < 0.001$ , σύγκριση ασθενών με ομάδα ελέγχου

### III. Αποτελέσματα της επίδρασης των ΚΣ στις βιοχημικές παραμέτρους του μεταβολισμού των οστών, στα βρέφη, νήπια και παιδιά σχολικής ηλικίας.

Προκειμένου να εκτιμηθεί η επίδραση των ΚΣ ξεχωριστά στα μικρότερης και μεγαλύτερης ηλικίας παιδιά, οι ασθενείς και η αντίστοιχης ηλικίας ομάδα ελέγχου χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες. Η πρώτη αποτελούνταν από 26 βρέφη, ηλικίας μικρότερης των 17 μηνών (ΜΟ±SEM: 0.6±0.1 έτη) και από 25 παιδιά ομάδας ελέγχου, μέσης ηλικίας 1.1±0.2 έτη. Από τα παιδιά αυτά 20 εμφάνιζαν βρογχιολίτιδα και 6 λαρυγγίτιδα. Αντιμετωπίστηκαν με ΚΣ ενδοφλεβίως: τα 11 με ΜΠ και τα 15 με ΥΚ. Η δεύτερη ομάδα αποτελούνταν από 16 νήπια, ηλικίας 2-5 ετών (ΜΟ: 2.8±0.2 έτη) και από 15 παιδιά ομάδας ελέγχου, μέσης ηλικίας 3.6±0.2 έτη. Στη δεύτερη ομάδα τα 8 έπασχαν από συρίττουσα αναπνοή μετά από λοίμωξη και τα 8 από λαρυγγίτιδα. Αντιμετωπίστηκαν τα 6 με ΜΠ και τα 10 με ΥΚ ενδοφλεβίως. Η τρίτη ομάδα αποτελούνταν από 7 παιδιά ηλικίας 5.5-10 ετών (ΜΟ: 7.8±0.7 έτη) και από 11 παιδιά ομάδας ελέγχου μέσης ηλικίας 7.9±0.4 έτη. Στην τρίτη ομάδα το 1 παιδί (ηλικίας 6 ετών) εμφάνιζε λαρυγγίτιδα και τα υπόλοιπα 6 συρίττουσα αναπνοή μετά από λοίμωξη. Στα 4 χορηγήθηκε ΜΠ και στα 3 ΥΚ ενδοφλεβίως. (Πίν.30)

**Πίνακας 30:** Αριθμός (N) και Μέσος Όρος Ηλικίας (ΜΟ) βρεφών, νηπίων και παιδιών σχολικής ηλικίας που έλαβαν ΚΣ και αντίστοιχης ομάδας ελέγχου.

Ημέρες	N	ΜΟ ηλικία (έτη±SEM)
Βρέφη	26	0.6±0.1
Ομάδα Ελέγχου	25	1.1±0.2
Νήπια	16	2.8±0.2
Ομάδα Ελέγχου	15	3.6±0.2
Σχολικής Ηλικίας	7	7.8±0.7
Ομάδα Ελέγχου	11	7.9±0.4



Τα επίπεδα της **OK** στον ορό, στην ομάδα των βρεφών, δεν παρουσίασαν σημαντική μεταβολή, 2 ημέρες μετά τη χορήγηση των ΚΣ ( $10.0 \pm 0.8$ , έναντι  $11.6 \pm 0.9$  ng/ml πριν τη θεραπεία). Τη 15η ημέρα τα επίπεδα παρουσίασαν τάση αύξησης σε σχέση με τα βασικά ( $13.9 \pm 0.9$ ,  $p < 0.1$  έναντι  $11.6 \pm 0.9$  ng/ml πριν τη θεραπεία). Στα νήπια αντίθετα, τα επίπεδα παρουσίασαν στατιστικώς σημαντική ελάττωση 2 ημέρες μετά τη χορήγηση των ΚΣ ( $7.6 \pm 0.9$ ,  $p < 0.01$ , έναντι  $12.0 \pm 0.9$  ng/ml πριν τη θεραπεία). Τη 15η ημέρα τα επίπεδα ήταν σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με τα βασικά ( $15.8 \pm 0.7$ ,  $P < 0.05$ , έναντι  $12.0 \pm 0.9$  ng/ml πριν τη θεραπεία). Στα παιδιά σχολικής ηλικίας επίσης τα επίπεδα της OK ελαττώθηκαν σημαντικά την 3η ημέρα ( $9.0 \pm 2.1$ ,  $p < 0,05$ , έναντι  $13.8 \pm 1.8$  ng/ml πριν τη θεραπεία), ενώ τη 15η ημέρα τα επίπεδα δε διέφεραν σημαντικά από τα βασικά ( $14.4 \pm 1.5$ , έναντι  $13.8 \pm 1.8$  ng/ml πριν τη θεραπεία). (Πίν. 31)

**Πίνακας 31:** Μέσες τιμές των συγκεντρώσεων της Οστεοκαλσίνης (OK) και Αλκαλικής Φωσφατάσης (ΑΦ) σε βρέφη, νήπια και παιδιά σχολικής ηλικίας που έλαβαν ΚΣ και σε αντίστοιχη ομάδα ελέγχου.

Ημέρες		Ασθενείς			Ομάδα
		1η	3η	15η	Ελέγχου
OK (ng/ml)	Βρέφη	$11.6 \pm 0.9$	$10.0 \pm 0.8$	$13.9 \pm 0.9$	$11.8 \pm 1.0$
	Νήπια	$12.0 \pm 0.9$	$7.6 \pm 0.9$ **	$15.8 \pm 0.7$ *	$8.7 \pm 1.2$
	Σχολικής Ηλικίας	$13.8 \pm 1.8$	$9.0 \pm 2.1$ *	$14.4 \pm 1.5$	$10.8 \pm 1.1$
ΑΦ (IU/L)	Βρέφη	$389 \pm 25$	$328 \pm 30$	$305 \pm 27$ *	$194 \pm 19$
	Νήπια	$275 \pm 20$	$227 \pm 17$	$271 \pm 24$	$189 \pm 29$
	Σχολικής Ηλικίας	$266 \pm 54$	$224 \pm 34$	$235 \pm 36$	$179 \pm 20$

\*  $p < 0.05$  \*\*  $p < 0.01$  σε σύγκριση με το 1ο δείγμα (πριν τη θεραπευτική αγωγή)

Τα επίπεδα της **ΑΦ** στον ορό δεν παρουσίασαν σημαντική μεταβολή την 3η ημέρα σε καμιά από τις τρεις ηλικιακές ομάδες. Στα βρέφη οι αντίστοιχες τιμές ήταν:  $328 \pm 30$ , έναντι  $389 \pm 25$  IU/L πριν τη θεραπεία. Τη 15η ημέρα τα επίπεδα ήταν σημαντικά ελαττωμένα σε σχέση με τα βασικά ( $305 \pm 27$ ,  $p < 0.05$ , έναντι  $389 \pm 25$

IU/L). Στα νήπια οι αντίστοιχες τιμές ήταν:  $227 \pm 17$ , έναντι  $275 \pm 20$  IU/L πριν τη θεραπεία και  $271 \pm 24$  IU/L τη 15η ημέρα, ενώ στα παιδιά σχολικής ηλικίας:  $224 \pm 34$ , έναντι  $266 \pm 54$  IU/L πριν τη θεραπεία και  $235 \pm 36$  IU/L τη 15η ημέρα. (Πίν. 31)

Στην ομάδα των βρεφών τα επίπεδα του **Pi** στον ορό παρουσίασαν στατιστικώς σημαντική ελάττωση την 3η ημέρα ( $4.1 \pm 0.2$ ,  $p < 0.001$ , έναντι  $5.2 \pm 0.2$  mg/dl πριν τη θεραπεία). Τη 15η ημέρα τα επίπεδα είχαν επανέλθει στα αρχικά ( $5.2 \pm 0.2$  mg/dl).

Στην ομάδα των νηπίων τα επίπεδα επίσης παρουσίασαν στατιστικώς σημαντική ελάττωση την 3η ημέρα ( $3.3 \pm 0.2$ ,  $p < 0.001$ , έναντι  $4.3 \pm 0.2$  mg/dl πριν τη θεραπεία), ενώ έδειξαν επανάκαμψης προς τα βασικά τη 15η ημέρα ( $3.9 \pm 0.2$  mg/dl). Στα παιδιά σχολικής ηλικίας επίσης τα επίπεδα παρουσίασαν σημαντική ελάττωση ( $3.2 \pm 0.3$ ,  $p < 0.05$ , έναντι  $4.3 \pm 0.2$  mg/dl πριν τη θεραπεία), ενώ τη 15η ημέρα τα επίπεδα δε

διέφεραν από τα αρχικά ( $4.3 \pm 0.2$ , έναντι  $4.3 \pm 0.2$  mg/dl πριν τη θεραπεία). (Πίν. 32)

Οι τιμές της σχέσης **TmP/GFR** στην ομάδα των βρεφών παρουσίασε σημαντική μείωση, 2 ημέρες μετά τη χορήγηση των ΚΣ ( $3.4 \pm 0.2$ ,  $P < 0.05$ , έναντι  $4.5 \pm 0.3$  mg/dl GF πριν τη θεραπεία). Τη 15η ημέρα υπήρχε τάση αύξησης και η διαφορά των τιμών σε σχέση με τα βασικά δεν ήταν σημαντική στατιστικά ( $3.7 \pm 0.5$ , έναντι  $4.5 \pm 0.3$

**Πίνακας 32:** Μέσες τιμές των συγκεντρώσεων του Φωσφόρου (Pi) στον ορό και των τιμών της σχέσης της Μέγιστης Σωληναριακής Επαναρρόφησης του από τους νεφρούς προς το Ρυθμό της Σπειραματικής Διήθησης (TmP/GFR) σε βρέφη, νήπια και παιδιά σχολικής ηλικίας που έλαβαν ΚΣ και σε αντίστοιχη ομάδα ελέγχου.

Ημέρες		Ασθενείς			Ομάδα
		1η	3η	15η	Ελέγχου
Pi (mg/dl)	Βρέφη	$5.2 \pm 0.2$	$4.1 \pm 0.2$ ***	$5.2 \pm 0.2$	$4.5 \pm 0.2$
	Νήπια	$4.3 \pm 0.2$	$3.3 \pm 0.2$ ***	$3.9 \pm 0.2$	$4.6 \pm 0.3$
	Σχολικής Ηλικίας	$4.3 \pm 0.2$	$3.2 \pm 0.3$ *	$4.3 \pm 0.2$	$4.4 \pm 0.1$
TmP/GFR (mg/dl GF)	Βρέφη	$4.5 \pm 0.3$	$3.4 \pm 0.2$ *	$3.7 \pm 0.5$	$3.4 \pm 0.3$
	Νήπια	$4.1 \pm 0.3$	$2.8 \pm 0.2$ ***	$3.7 \pm 0.2$	$4.7 \pm 0.5$
	Σχολικής Ηλικίας	$3.9 \pm 0.1$	$2.5 \pm 0.4$ **	$3.8 \pm 0.4$	$3.7 \pm 0.3$

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$  σε σχέση με το 1ο δείγμα (πριν τη θεραπευτική αγωγή)

mg/dl GF πριν τη θεραπεία). Στην ομάδα των νηπίων επίσης διαπιστώθηκε σημαντική μείωση των τιμών του δείκτη TmP/GFR, 2 ημέρες μετά τη χορήγηση των ΚΣ ( $2.8 \pm 0.2$ ,  $p < 0.001$ , έναντι  $4.1 \pm 0.3$  mg/dl GF πριν τη θεραπεία), ενώ τη 15η ημέρα σημειώθηκε επάνοδος προς τις αρχικές τιμές ( $3.7 \pm 0.2$  mg/dl GF). Στα παιδιά σχολικής ηλικίας, σημειώθηκε μείωση, στατιστικώς σημαντική ( $2.5 \pm 0.4$ ,  $p < 0.01$ , έναντι  $3.9 \pm 0.1$  mg/dl GF πριν τη θεραπεία), ενώ και πάλι τη 15η ημέρα οι τιμές είχαν επανέλθει στις αρχικές ( $3.8 \pm 0.3$  mg/dl GF). (Πίν. 32)

Τα επίπεδα του Ca στον ορό στην ομάδα των βρεφών δεν παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές την 3η ημέρα. Οι αντίστοιχες τιμές ήταν:  $9.6 \pm 0.2$ , έναντι  $9.2 \pm 0.2$  πριν τη θεραπεία. Τη 15η ημέρα τα επίπεδα ήταν σημαντικά υψηλότερα από τα αρχικά ( $9.8 \pm 0.2$ ,  $p < 0.05$ , έναντι  $9.2 \pm 0.2$  mg/dl πριν τη θεραπεία). Τα επίπεδα του Ca στον ορό επίσης δε μεταβλήθηκαν από τη θεραπεία και παρέμειναν σταθερά μέχρι τη 15η ημέρα, στα νήπια και τα παιδιά σχολικής ηλικίας. Οι αντίστοιχες τιμές ήταν στα νήπια:  $9.4 \pm 0.2$ ,  $9.4 \pm 0.2$ ,  $9.7 \pm 0.2$  mg/dl και στα παιδιά σχολικής ηλικίας:  $10.2 \pm 0.4$ ,  $9.9 \pm 0.3$ ,  $9.9 \pm 0.3$  mg/dl. (Πίν. 33)

**Πίνακας 33:** Μέσες τιμές των συγκεντρώσεων Ασβεστίου (Ca) και ολικής Παραθορμόνης (iPTH) στον ορό σε βρέφη, νήπια και παιδιά σχολικής ηλικίας που έλαβαν ΚΣ και σε αντίστοιχη ομάδα ελέγχου.

Ημέρες		Ασθενείς			Ομάδας
		1η	3η	15η	Ελέγχου
Ca (mg/dl)	Βρέφη	$9.2 \pm 0.2$	$9.6 \pm 0.2$	$9.8 \pm 0.2^*$	$9.4 \pm 0.2$
	Νήπια	$9.4 \pm 0.2$	$9.4 \pm 0.2$	$9.7 \pm 0.2$	$9.1 \pm 0.1$
	Σχολικής Ηλικίας	$10.2 \pm 0.4$	$9.9 \pm 0.3$	$9.9 \pm 0.3$	$9.2 \pm 0.2$
PTH (pg/ml)	Βρέφη	$27.1 \pm 11.5$	$28.3 \pm 4.7$	—	$22.8 \pm 5.7$
	Νήπια	$12.8 \pm 2.4$	$14.2 \pm 3.2$	$20.6 \pm 3.6$	$14.3 \pm 6.6$
	Σχολικής Ηλικίας	$14.1 \pm 1.7$	$16.7 \pm 3.6$	$23.6 \pm 5.2$	$35.6 \pm 6.1$

\* $p < 0.05$ , σε σχέση με το 1ο δείγμα (πριν τη θεραπευτική αγωγή)

Τα επίπεδα της iPTH στον ορό δε μεταβλήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε καμία από τις τρεις ομάδες. Οι αντίστοιχες τιμές ήταν στην ομάδα των βρεφών:  $27.1 \pm 11.5$ ,  $28.3 \pm 4.7$  pg/ml, στην ομάδα των νηπίων:  $12.8 \pm 2.4$ ,  $14.2 \pm 3.2$ ,  $20.6 \pm 3.6$

pg/ml και στην ομάδα των παιδιών σχολικής ηλικίας:  $14.1 \pm 1.7$ ,  $16.7 \pm 3.6$ ,  $23.6 \pm 5.2$  pg/ml. (Πίν. 33)

Οι τιμές της σχέσης **UCa/UCr** δεν παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές κατά τη διάρκεια, αλλά και μετά τη χορήγηση των ΚΣ, σε καμία από τις 3 ομάδες. Οι αντίστοιχες τιμές ήταν για την ομάδα των βρεφών:  $0.16 \pm 0.03$ ,  $0.18 \pm 0.05$ ,  $0.17 \pm 0.12$  mg/mg. Για την ομάδα των νηπίων ήταν:  $0.09 \pm 0.02$ ,  $0.12 \pm 0.03$ ,  $0.15 \pm 0.04$  mg/mg και για την ομάδα των παιδιών σχολικής ηλικίας:  $0.10 \pm 0.04$ ,  $0.13 \pm 0.06$ ,  $0.15 \pm 0.05$  mg/mg. (Πίν. 34)

Οι τιμές της σχέσης **OHPr/Cr** στην ομάδα των βρεφών δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές 2 ημέρες μετά τη χορήγηση ΚΣ ( $0.10 \pm 0.03$ , έναντι  $0.10 \pm 0.03$  mg/mg πριν τη θεραπεία). Τη 15η όμως ημέρα οι τιμές ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με τις βασικές ( $0.17 \pm 0.06$ ,  $p < 0.05$ , έναντι  $0.10 \pm 0.03$  mg/mg πριν τη θεραπεία). Στην ομάδα των νηπίων και των παιδιών σχολικής ηλικίας δε διαπιστώθηκαν παρόμοιες διαφορές. Οι αντίστοιχες τιμές για τα νήπια ήταν:  $0.06 \pm 0.01$ ,  $0.04 \pm 0.01$ ,  $0.07 \pm 0.01$  mg/mg, ενώ για τα παιδιά σχολικής ηλικίας:  $0.03 \pm 0.01$ ,  $0.03 \pm 0.01$ ,  $0.04 \pm 0.01$  mg/mg. (Πίν. 34)

**Πίνακας 34:** Μέσες τιμές της σχέσης απέκκρισης Ασβεστίου προς κρεατινίνη (UCa/UCr) και Υδροξυπρολίνης προς κρεατινίνη (OHPr/Cr) σε βρέφη, νήπια και παιδιά σχολικής ηλικίας που έλαβαν ΚΣ και σε αντίστοιχη ομάδα ελέγχου.

Ημέρες		Ασθενείς			Ομάδα
		1η	3η	15η	Ελέγχου
UCa/UCr (mg/mg)	Βρέφη	$0.16 \pm 0.03$	$0.18 \pm 0.05$	$0.17 \pm 0.12$	$0.08 \pm 0.03$
	Νήπια	$0.09 \pm 0.02$	$0.12 \pm 0.03$	$0.15 \pm 0.04$	$0.13 \pm 0.04$
	Σχολικής Ηλικίας	$0.10 \pm 0.04$	$0.13 \pm 0.06$	$0.15 \pm 0.05$	$0.05 \pm 0.02$
OHPr/Cr (mg/mg)	Βρέφη	$0.10 \pm 0.03$	$0.10 \pm 0.03$	$0.17 \pm 0.06^*$	$0.05 \pm 0.01$
	Νήπια	$0.06 \pm 0.01$	$0.04 \pm 0.01$	$0.07 \pm 0.01$	$0.05 \pm 0.03$
	Σχολικής Ηλικίας	$0.03 \pm 0.01$	$0.03 \pm 0.01$	$0.04 \pm 0.01$	$0.03 \pm 0.01$

\*  $p < 0.05$  σε σχέση με το 1ο δείγμα (πριν τη θεραπευτική αγωγή)

Οι τιμές των σχέσεων **Pyr-D/Cr** και **Pyr/Cr**, δεν παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε καμιά από τις τρεις ομάδες. Στην ομάδα των βρεφών οι αντίστοιχες τιμές ήταν για την Pyr-D/Cr:  $36.6 \pm 4.5$ ,  $43.4 \pm 8.5$ ,  $29.0 \pm 1.8$  nM/mM και για την Pyr/Cr:  $243 \pm 42$ ,  $253 \pm 33$ ,  $186 \pm 28$  nM/mM. Στην ομάδα των νηπίων οι αντίστοιχες τιμές για την Pyr-D/Cr ήταν:  $19.1 \pm 3.7$ ,  $17.8 \pm 2.4$ ,  $18.5 \pm 2.6$  nM/mM και για την Pyr/Cr:  $102 \pm 19$ ,  $99 \pm 15$ ,  $93 \pm 15$  nM/mM. Τέλος στην ομάδα των παιδιών σχολικής ηλικίας ήταν για την Pyr-D/Cr:  $11.9 \pm 3.1$ ,  $15.6 \pm 4.2$ ,  $9.8 \pm 2.7$  nM/mM και για την Pyr/Cr:  $63 \pm 15$ ,  $96 \pm 39$ ,  $65 \pm 15$  nM/mM. (Πίν. 35)

**Πίνακας 35:** Μέσες τιμές της σχέσης απέκκρισης της Δεοξυπυριδινολίνης προς κρεατινίνη (Pyr-D/Cr) και της Πυριδινολίνης προς κρεατινίνη (Pyr/Cr), σε βρέφη, νήπια και παιδιά σχολικής ηλικίας που έλαβαν ΚΣ και σε αντίστοιχη ομάδα ελέγχου.

Ημέρες		Ασθενείς			Ομάδα
		1η	3η	15η	Ελέγχου
Pyr-D/Cr (nM/mM)	Βρέφη	$36.6 \pm 4.5$	$43.4 \pm 8.5$	$29.0 \pm 1.8$	$32.3 \pm 3.8$
	Νήπια	$19.1 \pm 3.7$	$17.8 \pm 2.4$	$18.5 \pm 2.6$	$29.6 \pm 6.0$
	Σχολικής Ηλικίας	$11.9 \pm 3.1$	$15.6 \pm 4.2$	$9.8 \pm 2.7$	$15.8 \pm 1.8$
Pyr/Cr (nM/mM)	Βρέφη	$243 \pm 42$	$253 \pm 33$	$186 \pm 28$	$145 \pm 18$
	Νήπια	$102 \pm 19$	$99 \pm 15$	$93 \pm 15$	$131 \pm 28$
	Σχολικής Ηλικίας	$63 \pm 15$	$96 \pm 39$	$65 \pm 15$	$123 \pm 23$

Από τη μελέτη των επιπέδων του **IGF-I** και του **IGFBP-3** στην ομάδα των βρεφών δε διαπιστώθηκαν μεταβολές κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι αντίστοιχες τιμές για το IGF-I ήταν:  $79 \pm 16$ ,  $61 \pm 9$ ,  $87 \pm 17$  ng/ml και για το IGFBP-3:  $1.6 \pm 0.4$ ,  $1.2 \pm 0.1$ ,  $1.6 \pm 0.2$  μg/ml. Στην ομάδα των νηπίων, οι αντίστοιχες τιμές για το IGF-I ήταν:  $167 \pm 40$ ,  $152 \pm 28$ ,  $211 \pm 44$  ng/ml και για το IGFBP-3 :  $3.0 \pm 0.4$ ,  $2.4 \pm 0.3$ ,  $3.1 \pm 0.5$  μg/ml. Στην ομάδα, τέλος, των παιδιών σχολικής ηλικίας οι αντίστοιχες τιμές ήταν για το IGF-I:  $184 \pm 18$ ,  $237 \pm 17$ ,  $294 \pm 89$  ng/ml και για το IGFBP-3:  $1.7 \pm 0.1$ ,  $2.2 \pm 0.5$ ,  $2.9 \pm 0.6$  μg/ml. (Πίν. 36)

**Πίνακας 36:** Μέσες τιμές των συγκεντρώσεων του Ινσουλινόμορφου Αυξητικού Παράγοντα (IGF-I) και της Δεσμευτικής του Πρωτεΐνης (IGFBP-3) σε βρέφη, νήπια και παιδιά σχολικής ηλικίας που έλαβαν ΚΣ και σε αντίστοιχη ομάδα ελέγχου.

Ημέρες		Ασθενείς			Ομάδα
		1η	3η	15η	Ελέγχου
IGF-I (ng/ml)	Βρέφη	79±16	61±9	87±17	94±12
	Νήπια	167±40	152±28	211±44	97±21
	Σχολικής Ηλικίας	184±18	237±17	294±89	262±102
IGFBP-3 (μg/ml)	Βρέφη	1.6±0.4	1.2±0.1	1.6±0.2	1.7±0.2
	Νήπια	3.0±0.4	2.4±0.3	3.1±0.5	1.8±0.3
	Σχολικής Ηλικίας	1.7±0.1	2.2±0.5	2.9±0.6	2.2±0.5

#### IV. Αποτελέσματα της επίδρασης των ΚΣ στις βιοχημικές παραμέτρους του μεταβολισμού των οστών, σε κάθε νόσο.

Προκειμένου να εκτιμηθεί η επίδραση των ΚΣ στις τρεις νόσους ξεχωριστά, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες. Η πρώτη αποτελούνταν από 20 παιδιά με βρογχιολίτιδα, ΜΟ 0.6±0.1 έτη και από αντίστοιχο αριθμό παιδιών ομάδας ελέγχου,

**Πίνακας 37:** Αριθμός (N) και Μέσος Όρος (ΜΟ) Ηλικίας παιδιών που έλαβαν ΚΣ σε κάθε νόσο και αντίστοιχης ομάδας ελέγχου.

Ημέρες	N	ΜΟ ηλικία (έτη ±SEM)
Βρογχιολίτιδα	20	0.6±0.1
Ομάδα Ελέγχου	20	0.8±0.1
Συρίττουσα αναπνοή	14	5.2±0.8
Ομάδα Ελέγχου	16	6.4±0.5
Λαρυγγίτιδα	15	2.2±0.4
Ομάδα Ελέγχου	15	3.5±0.5

μέσης ηλικίας  $0.8 \pm 0.1$  έτη. Αντιμετωπίστηκαν τα 7 με ΜΠ και τα 13 με ΥΚ ενδοφλεβίως. Η δεύτερη ομάδα αποτελούνταν από 14 παιδιά με συρίπτουσα αναπνοή μετά από λοίμωξη, ΜΟ ηλικίας  $5.2 \pm 0.8$  έτη και από 16 παιδιά ομάδας ελέγχου, μέσης ηλικίας  $6.4 \pm 0.5$  έτη. Τα 6 έλαβαν ΜΠ και τα 8 ΥΚ ενδοφλεβίως. Η τρίτη ομάδα αποτελούνταν από 15 παιδιά με λαρυγγίτιδα, ΜΟ ηλικίας  $2.2 \pm 0.4$  έτη και 15 παιδιά ομάδας ελέγχου, μέσης ηλικίας  $3.5 \pm 0.5$  έτη. Αντιμετωπίστηκαν 8 με ΜΠ και 7 με ΥΚ ενδοφλεβίως. (Πίν. 37)

Τα επίπεδα της ΟΚ στον ορό στην ομάδα της βρογχιολίτιδας δε μεταβλήθηκαν σημαντικά την 3η ημέρα ( $9.9 \pm 0.9$ , έναντι  $11.3 \pm 0.9$  ng/l πριν τη χορήγηση ΚΣ), ενώ τη 15η ημέρα παρουσίασαν τάση αύξησης σε σχέση με τα βασικά ( $13.9 \pm 0.8$ ,  $p < 0.1$ , έναντι  $11.3 \pm 0.9$  ng/ml πριν τη θεραπεία). Στην ομάδα της συρίπτουσας αναπνοής μετά από λοίμωξη τα επίπεδα ελαττώθηκαν σημαντικά την 3η ημέρα ( $9.0 \pm 1.2$ ,  $p < 0.01$ , έναντι  $13.6 \pm 1.2$  ng/ml πριν τη θεραπεία) ενώ τη 15η ημέρα δεν υπήρχε σημαντική διαφορά σε σχέση με τα βασικά ( $16.1 \pm 0.6$ , έναντι  $13.6 \pm 1.2$  ng/ml πριν τη θεραπεία). Στην ομάδα της λαρυγγίτιδας επίσης τα επίπεδα ελαττώθηκαν σημαντικά την 3η ημέρα ( $8.0 \pm 0.9$ ,  $p < 0.05$ , έναντι  $11.7 \pm 1.0$  ng/ml πριν τη θεραπεία),

**Πίνακας 38:** Μέσες τιμές των συγκεντρώσεων της Οστεοκαλσίνης (ΟΚ) και Αλκαλικής Φωσφατάσης (ΑΦ) σε παιδιά με βρογχιολίτιδα, συρίπτουσα αναπνοή μετά από λοίμωξη και λαρυγγίτιδα που έλαβαν ΚΣ και σε αντίστοιχη ομάδα ελέγχου.

Ημέρες		Ασθενείς			Ομάδα
		1η	3η	15η	Ελέγχου
ΟΚ (ng/ml)	Βρογχιολίτιδα	$11.3 \pm 0.9$	$9.9 \pm 0.9$	$13.9 \pm 0.8$	$12.2 \pm 1.2$
	Συρίπτουσα Αναπνοή	$13.6 \pm 1.2$	$9.0 \pm 1.2$ **	$16.1 \pm 0.6$	$10.1 \pm 0.8$
	Λαρυγγίτιδα	$11.7 \pm 1.0$	$8.0 \pm 0.9$ *	$13.9 \pm 1.3$	$9.1 \pm 1.3$
ΑΦ (IU/L)	Βρογχιολίτιδα	$404 \pm 24$	$358 \pm 29$	$304 \pm 30$ *	$199 \pm 22$
	Συρίπτουσα Αναπνοή	$254 \pm 21$	$215 \pm 18$	$262 \pm 25$	$181 \pm 20$
	Λαρυγγίτιδα	$315 \pm 37$	$239 \pm 32$ *	$274 \pm 31$	$185 \pm 29$

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  σε σχέση με το 1ο δείγμα (πριν τη θεραπευτική αγωγή)

αλλά τη 15η ημέρα τα επίπεδα δε διέφεραν σημαντικά από τα βασικά ( $13.9 \pm 1.3$  ng/ml). (Πιν. 38)

Τα επίπεδα της **ΑΦ** δε μεταβλήθηκαν σημαντικά σε σχέση με τα βασικά την 3η ημέρα, τόσο στην ομάδα της βρογχιολίτιδας ( $358 \pm 29$ , έναντι  $404 \pm 24$  IU/L πριν τη θεραπεία), όσο και της συρίπτουσας αναπνοής μετά από λοίμωξη ( $215 \pm 18$ , έναντι  $254 \pm 21$  IU/L πριν τη θεραπεία). Ωστόσο στην ομάδα της βρογχιολίτιδας τα επίπεδα ελαττώθηκαν σε σχέση με τα βασικά τη 15η ημέρα ( $304 \pm 30$ ,  $p < 0.05$ , έναντι  $404 \pm 24$  IU/L, την 1η ημέρα). Στην ομάδα της λαρυγγίτιδας τα επίπεδα ελαττώθηκαν σημαντικά 2 ημέρες μετά τη χορήγηση ΚΣ ( $239 \pm 32$ ,  $p < 0.05$ , έναντι  $315 \pm 37$  IU/L πριν τη θεραπεία). Τη 15η ημέρα τα επίπεδα επανήλθαν προς τις αρχικές τιμές ( $274 \pm 31$  IU/L). (Πιν. 38)

Τα επίπεδα του **Pi** στον ορό ελαττώθηκαν σημαντικά την 3η ημέρα και επανήλθαν στα αρχικά τη 15η ημέρα και στις 3 ομάδες. Για την ομάδα της βρογχιολίτιδας οι αντίστοιχες τιμές ήταν :  $4.2 \pm 0.2$ ,  $p < 0.001$ , έναντι  $5.4 \pm 0.3$  πριν τη θεραπεία και  $5.3 \pm 0.2$  mg/dl τη 15η ημέρα. Για την ομάδα της συρίπτουσας αναπνοής μετά από λοίμωξη ήταν:  $3.4 \pm 0.2$ ,  $p < 0.01$ , έναντι  $4.4 \pm 0.2$  πριν τη θεραπεία και  $4.1 \pm 0.2$  mg/dl τη

**Πίνακας 39:** Μέσες τιμές των συγκεντρώσεων του Φωσφόρου (Pi) στον ορό και των τιμών της σχέσης της Μέγιστης Σωληναριακής Επαναρρόφησης του από τους νεφρούς (TmP/GFR), σε παιδιά με βρογχιολίτιδα, συρίπτουσα αναπνοή μετά από λοίμωξη και λαρυγγίτιδα που έλαβαν ΚΣ και σε αντίστοιχη ομάδα ελέγχου.

Ημέρες	Ασθενείς	Ομάδα			
		1η	3η	15η	Ελέγχου
Pi (mg/dl)	Βρογχιολίτιδα	$5.4 \pm 0.3$	$4.2 \pm 0.2$ ***	$5.3 \pm 0.2$	$4.6 \pm 0.3$
	Συρίπτουσα Αναπνοή	$4.4 \pm 0.2$	$3.4 \pm 0.2$ **	$4.1 \pm 0.2$	$4.4 \pm 0.2$
	Λαρυγγίτιδα	$4.5 \pm 0.2$	$3.5 \pm 0.2$ ***	$4.1 \pm 0.2$	$4.5 \pm 0.2$
TmP/GFR (mg/dl GF)	Βρογχιολίτιδα	$4.4 \pm 0.3$	$3.4 \pm 0.2$ *	$3.7 \pm 0.5$	$3.8 \pm 0.3$
	Συρίπτουσα Αναπνοή	$4.1 \pm 0.2$	$2.8 \pm 0.3$ ***	$3.8 \pm 0.3$	$4.1 \pm 0.4$
	Λαρυγγίτιδα	$4.1 \pm 0.2$	$2.8 \pm 0.3$ **	$3.5 \pm 0.3$	$3.8 \pm 0.4$

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$  σε σύγκριση με το 1ο δείγμα (πριν τη θεραπευτική αγωγή)



15η ημέρα και για την ομάδα της λαρυγγίτιδας ήταν:  $3.5 \pm 0.2$ ,  $p < 0.001$ , έναντι  $4.5 \pm 0.2$  πριν τη θεραπεία και  $4.1 \pm 0.2$  mg/dl τη 15η ημέρα. (Πιν.39)

Οι τιμές της σχέσης **TmP/GFR** στην ομάδα της βρογχιολίτιδας παρουσίασαν σημαντική ελάττωση την 3η ημέρα ( $3.4 \pm 0.2$ ,  $p < 0.05$ , έναντι  $4.4 \pm 0.3$  mg/dl, πριν τη θεραπεία). Επίσης στην ομάδα της συρίπτουσας αναπνοής μετά από λοίμωξη οι τιμές ελαττώθηκαν σημαντικά την 3η ημέρα ( $2.8 \pm 0.3$ ,  $p < 0.001$ , έναντι  $4.1 \pm 0.2$  mg/dl, πριν τη θεραπεία). Στατιστικώς σημαντική ελάττωση σημειώθηκε και στην ομάδα της λαρυγγίτιδας ( $2.8 \pm 0.3$ ,  $p < 0.01$ , έναντι  $4.1 \pm 0.2$  πριν τη θεραπεία). Τη 15η ημέρα οι τιμές και στις 3 ομάδες παρουσίασαν σχετική επαναφορά προς τις βασικές. Οι αντίστοιχες τιμές ήταν:  $3.7 \pm 0.5$ , έναντι  $4.4 \pm 0.3$  mg/dl,  $3.8 \pm 0.3$ , έναντι  $4.1 \pm 0.2$  mg/dl και  $3.5 \pm 0.3$ , έναντι  $4.1 \pm 0.2$  mg/dl πριν τη θεραπεία. (Πιν. 39)

Τα επίπεδα του **Ca** στον ορό δεν παρουσίασαν μεταβολές 2 ημέρες μετά τη χορήγηση ΚΣ σε καμιά από τις ομάδες. Οι αντίστοιχες τιμές για την ομάδα της βρογχιολίτιδας ήταν:  $9.7 \pm 0.2$ , έναντι  $9.1 \pm 0.2$  mg/dl πριν τη θεραπεία, για την ομάδα της συρίπτουσας αναπνοής μετά από λοίμωξη ήταν:  $9.7 \pm 0.2$ , έναντι  $9.8 \pm 0.2$  mg/dl πριν τη θεραπεία και για την ομάδα της λαρυγγίτιδας ήταν:  $9.4 \pm 0.3$ , έναντι  $9.5 \pm 0.2$  mg/dl πριν τη θεραπεία. Στην ομάδα της βρογχιολίτιδας τα επίπεδα τη 15η ημέρα

**Πίνακας 40:** Μέσες τιμές των συγκεντρώσεων του Ασβεστίου (Ca) και ολικής Παραθορμόνης (iPTH) στον ορό, σε παιδιά με βρογχιολίτιδα, συρίπτουσα αναπνοή μετά από λοίμωξη και λαρυγγίτιδα που έλαβαν ΚΣ και σε αντίστοιχη ομάδα ελέγχου.

Ημέρες		Ασθενείς			Ομάδα
		1η	3η	15η	Ελέγχου
Ca (mg/dl)	Βρογχιολίτιδα	$9.1 \pm 0.2$	$9.7 \pm 0.2$	$9.9 \pm 0.2$ *	$9.4 \pm 0.2$
	Συρίπτουσα Αναπνοή	$9.8 \pm 0.2$	$9.7 \pm 0.2$	$9.8 \pm 0.2$	$8.9 \pm 0.1$
	Λαρυγγίτιδα	$9.5 \pm 0.2$	$9.4 \pm 0.3$	$9.6 \pm 0.3$	$9.4 \pm 0.2$
iPTH (pg/ml)	Βρογχιολίτιδα	$27.1 \pm 11.5$	$28.3 \pm 4.7$	—	$24.9 \pm 11.4$
	Συρίπτουσα Αναπνοή	$15.5 \pm 2.0$	$17.4 \pm 2.3$	$22.9 \pm 3.6$	$28.6 \pm 6.2$
	Λαρυγγίτιδα	$9.4 \pm 1.0$	$11.3 \pm 4.9$	$19.5 \pm 5.1$	$15.9 \pm 3.9$

\*  $p < 0.05$ , σε σύγκριση με το 1ο δείγμα (πριν τη θεραπευτική αγωγή)

ήταν στατιστικώς σημαντικά αυξημένα σε σχέση με τα βασικά ( $9.9 \pm 0.2$ ,  $p < 0.05$ , έναντι  $9.1 \pm 0.2$  mg/dl πριν τη θεραπεία). (Πίν. 40)

Τα επίπεδα της **iPTH** στον ορό δε μεταβλήθηκαν με τη χορήγηση ΚΣ σε καμία από τις ομάδες. Οι αντίστοιχες τιμές για την ομάδα της βρογχιολίτιδας ήταν:  $27.1 \pm 11.5$ ,  $28.3 \pm 4.7$  pg/ml, για την ομάδα της συρίπτουσας αναπνοής μετά από λοίμωξη ήταν:  $15.5 \pm 2.0$ ,  $17.4 \pm 2.3$ ,  $22.9 \pm 3.6$  pg/ml και για την ομάδα της λαρυγγίτιδας ήταν:  $9.4 \pm 1.0$ ,  $11.3 \pm 4.9$ ,  $19.5 \pm 5.1$  pg/ml. (Πίν. 40)

Επίσης από τη μελέτη προέκυψε ότι οι τιμές της σχέσης **UCa/UCr** στα ούρα δε μεταβλήθηκαν σε καμία από τις τρεις ομάδες. Οι αντίστοιχες τιμές για την ομάδα της βρογχιολίτιδας ήταν:  $0.16 \pm 0.04$ ,  $0.17 \pm 0.07$ ,  $0.17 \pm 0.12$  mg/mg, για την ομάδα της συρίπτουσας αναπνοής μετά από λοίμωξη ήταν:  $0.11 \pm 0.03$ ,  $0.14 \pm 0.04$ ,  $0.18 \pm 0.04$  mg/mg και για την ομάδα της λαρυγγίτιδας ήταν:  $0.10 \pm 0.03$ ,  $0.13 \pm 0.03$ ,  $0.10 \pm 0.04$  mg/mg. (Πίν. 41)

Οι τιμές της σχέσης **OHPr/Cr** την 3η ημέρα επίσης δε μεταβλήθηκαν και στις 3 ομάδες των ασθενών που εξετάστηκαν. Οι αντίστοιχες τιμές για την ομάδα της βρογχιολίτιδας ήταν:  $0.07 \pm 0.02$ ,  $0.11 \pm 0.04$  mg/mg, για την ομάδα της συρίπτουσας αναπνοής μετά από λοίμωξη ήταν:  $0.04 \pm 0.01$ ,  $0.04 \pm 0.01$  mg/mg και για την ομάδα

**Πίνακας 41:** Μέσες τιμές της σχέσης απέκκρισης του Ασβεστίου προς κρεατινίνη (UCa/UCr) και Υδροξυπρολίνης προς κρεατινίνη (OHPr/Cr), σε παιδιά με βρογχιολίτιδα, συρίπτουσα αναπνοή μετά από λοίμωξη και λαρυγγίτιδα που έλαβαν ΚΣ και σε αντίστοιχη ομάδα ελέγχου.

Ημέρες		Ασθενείς			Ομάδα
		1η	3η	15η	Ελέγχου
UCa/UCr (mg/mg)	<b>Βρογχιολίτιδα</b>	$0.16 \pm 0.04$	$0.17 \pm 0.07$	$0.17 \pm 0.12$	$0.09 \pm 0.03$
	<b>Συρίπτουσα Αναπνοή</b>	$0.11 \pm 0.03$	$0.14 \pm 0.04$	$0.18 \pm 0.04$	$0.08 \pm 0.03$
	<b>Λαρυγγίτιδα</b>	$0.10 \pm 0.03$	$0.13 \pm 0.03$	$0.10 \pm 0.04$	$0.06 \pm 0.02$
OHPr/Cr (mg/mg)	<b>Βρογχιολίτιδα</b>	$0.07 \pm 0.02$	$0.11 \pm 0.04$	$0.17 \pm 0.06$ **	$0.05 \pm 0.02$
	<b>Συρίπτουσα Αναπνοή</b>	$0.04 \pm 0.01$	$0.04 \pm 0.01$	$0.05 \pm 0.01$	$0.05 \pm 0.02$
	<b>Λαρυγγίτιδα</b>	$0.09 \pm 0.03$	$0.05 \pm 0.02$	$0.07 \pm 0.01$	$0.03 \pm 0.01$

\*  $p < 0.05$ , σε σύγκριση με το 1ο δείγμα (πριν τη θεραπευτική αγωγή)

της λαρυγγίτιδας ήταν:  $0.09 \pm 0.03$ ,  $0.05 \pm 0.02$  mg/mg. Τη 15η ημέρα στην ομάδα της βρογχιολίτιδας τα επίπεδα ήταν στατιστικώς σημαντικά αυξημένα σε σχέση με τα βασικά ( $0.17 \pm 0.06$ ,  $p < 0.01$ , έναντι  $0.07 \pm 0.02$  πριν τη θεραπεία). (Πιν 41)

Από τη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η σχέση **Pyr-D/Cr** στα ούρα δε μεταβλήθηκε σε καμιά από τις ομάδες των ασθενών. Οι αντίστοιχες τιμές για την ομάδα της βρογχιολίτιδας ήταν:  $31.1 \pm 0.7$ ,  $35.8 \pm 2.6$ ,  $28.7 \pm 2.5$  nM/mM, για την ομάδα της συρίπτουσας αναπνοής μετά από λοίμωξη ήταν:  $17.2 \pm 3.7$ ,  $15.2 \pm 2.9$ ,  $13.9 \pm 2.9$  nM/mM και για την ομάδα της λαρυγγίτιδας ήταν:  $22.8 \pm 5.8$ ,  $28.9 \pm 7.3$ ,  $19.9 \pm 3.1$  nM/mM. (Πιν. 42)

**Πίνακας 42:** Μέσες τιμές της σχέσης απέκκρισης της Δεοξυπυριδινολίνης προς κρεατινίνη (Pyr-D/Cr) και της Πυριδινολίνης προς κρεατινίνη (Pyr/Cr) στα ούρα, σε παιδιά με βρογχιολίτιδα, συρίπτουσα αναπνοή μετά από λοίμωξη και λαρυγγίτιδα που έλαβαν ΚΣ και σε αντίστοιχη ομάδα ελέγχου.

Ημέρες	Ασθενείς			Ομάδα	
	1η	3η	15η	Ελέγχου	
<b>Pyr-D/Cr</b> (nM/mM)	<b>Βρογχιολίτιδα</b>	$31.1 \pm 0.7$	$35.8 \pm 2.6$	$28.7 \pm 2.5$	$35.5 \pm 4.2$
	<b>Συρίπτουσα Αναπνοή</b>	$17.2 \pm 3.7$	$15.2 \pm 2.9$	$13.9 \pm 2.9$	$19.3 \pm 3.9$
	<b>Λαρυγγίτιδα</b>	$22.8 \pm 5.8$	$28.9 \pm 7.3$	$19.9 \pm 3.1$	$23.9 \pm 3.2$
<b>Pyr/Cr</b> (nM/mM)	<b>Βρογχιολίτιδα</b>	$175 \pm 6$	$221 \pm 48$	$194 \pm 39$	$162 \pm 19$
	<b>Συρίπτουσα Αναπνοή</b>	$96 \pm 19$	$78 \pm 16$	$76 \pm 14$	$136 \pm 24$
	<b>Λαρυγγίτιδα</b>	$142 \pm 46$	$173 \pm 37$	$104 \pm 20$	$102 \pm 17$

Επίσης δε μεταβλήθηκε η σχέση **Pyr/Cr** σε καμιά από τις ομάδες. Οι αντίστοιχες τιμές στην ομάδα της βρογχιολίτιδας ήταν:  $175 \pm 6$ ,  $221 \pm 48$ ,  $194 \pm 39$  nM/mM, στην ομάδα της συρίπτουσας αναπνοής μετά από λοίμωξη ήταν:  $96 \pm 19$ ,  $78 \pm 16$ ,  $76 \pm 14$  nM/mM και στην ομάδα της λαρυγγίτιδας ήταν:  $142 \pm 46$ ,  $173 \pm 37$ ,  $104 \pm 20$  nM/mM. (Πιν. 42)

Αλλά και τα επίπεδα του **IGF-I** στον ορό δε μεταβλήθηκαν σε καμιά από τις ομάδες. Οι αντίστοιχες τιμές για την ομάδα της βρογχιολίτιδας ήταν:  $87 \pm 23$ ,  $52 \pm 10$ ,

87±23 ng/ml, για την ομάδα της συρίττουσας αναπνοής μετά από λοίμωξη ήταν: 195±40, 192±29, 278±53 ng/ml και για την ομάδα της λαρυγγίτιδας ήταν: 100±18, 119±24, 139±38 ng/ml. (Πίν. 43)

**Πίνακας 43:** Μέσες τιμές των συγκεντρώσεων του Ινσουλινόμορφου Αυξητικού Παράγοντα (IGF-I) και της Δεσμευτικής του Πρωτεΐνης (IGFBP-3) σε παιδιά με βρογχολίτιδα, συρίττουσα αναπνοή μετά από λοίμωξη και λαρυγγίτιδα που έλαβαν ΚΣ και σε αντίστοιχη ομάδα ελέγχου.

Ημέρες		Ασθενείς			Ομάδα
		1η	3η	15η	Ελέγχου
IGF-I (ng/ml)	Βρογχολίτιδα	87±23	52±10	87±23	76±9
	Συρίττουσα Αναπνοή	195±40	192±29	278±53	121±39
	Λαρυγγίτιδα	100±18	119±24	139±38	186±54
IGFBP-3 (μg/ml)	Βρογχολίτιδα	1.8±0.5	1.1±0.1	1.5±0.2	1.5±0.2
	Συρίττουσα Αναπνοή	2.7±0.4	2.2±0.4	3.2±0.5	1.6±0.2
	Λαρυγγίτιδα	2.0±0.3	2.2±0.3	2.5±0.5	2.4±0.4

Επίσης δε διαπιστώθηκε καμιά μεταβολή στα επίπεδα του **IGFBP-3** σε καμιά από τις ομάδες των ασθενών. Οι αντίστοιχες τιμές για την ομάδα της βρογχολίτιδας ήταν: 1.8±0.5, 1.1±0.1, 1.5±0.2 μg/ml, για την ομάδα της συρίττουσας αναπνοής μετά από λοίμωξη ήταν: 2.7±0.4, 2.2±0.4, 3.2±0.5 μg/ml και για την ομάδα της λαρυγγίτιδας ήταν: 2.0±0.3, 2.2±0.3, 2.5±0.5 μg/ml. (Πίν. 43)

## Η. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη εκτιμήθηκαν βιοχημικοί δείκτες μεταβολισμού των οστών (οστικής παραγωγής και απορρόφησης) σε παιδιά που έλαβαν υψηλές δόσεις ΚΣ ενδοφλεβίως, για βραχύ χρονικό διάστημα.

Η ελάττωση των επιπέδων της οστεοκαλσίνης (ΟΚ) σε αυτή τη μελέτη συμφωνεί με τα ευρήματα άλλων μελετών μετά από βραχύχρονη λήψη ΚΣ, τόσο σε ενήλικες μετά ενδοφλέβια<sup>47-52</sup>, ή από του στόματος χορήγηση<sup>27-31,34-37</sup>, όσο και σε παιδιά μετά από του στόματος χορήγηση<sup>40,42,43</sup>. Σε όλες, τις παραπάνω μελέτες, όπως και στην παρούσα, η ελάττωση των επιπέδων της ΟΚ αποδόθηκε στην ελάττωση της παραγωγής της από τους ΟΒ λόγω της προκαλούμενης από τα ΚΣ αναστολής της δραστηριότητας των ΟΒ.

Οι περισσότερες μελέτες με ενδοφλέβια χορήγηση ΚΣ που έγιναν σε ενήλικες αφορούσαν ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα<sup>47-50</sup>. Στη μελέτη των Ekenstam και συν.<sup>52</sup> όμως συμπεριλήφθησαν ενήλικες ασθενείς με βρογχικό άσθμα που έλαβαν βηταμεθαζόνη ενδοφλεβίως σε συνεχή έγχυση για 24ώρες (0.65 mg/ώρα) και παρατηρήθηκε ελάττωση των επιπέδων της ΟΚ από  $2.6 \pm 0.3$  σε  $1.2 \pm 0.3$  ng/ml ( $p < 0.001$ ), μετά από χορήγηση του ΚΣ για περίπου 13 ώρες. Στη μελέτη των Cosman και συν.<sup>51</sup> σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση βρέθηκε ελάττωση των επιπέδων από  $0.46 \pm 0.03$  σε  $0.14 \pm 0.01$  nml/L ( $p < 0.0002$ ), μετά από 3 ημέρες χορήγησης ΚΣ ενδοφλεβίως σε υψηλές δόσεις (1 gr/24ωρο).

Μόνο σε μία μελέτη των Morrison και συν.<sup>259</sup> δε διαπιστώθηκε ελάττωση των επιπέδων της ΟΚ σε ενήλικες με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, μετά από χορήγηση πρεδνιζολόνης από το στόμα (20 mg/24ωρο, για 4 εβδομάδες). Το εύρημα αυτό ήταν μη αναμενόμενο και σύμφωνα με τους ερευνητές πιθανόν να οφειλόταν στις ήδη χαμηλές συγκεντρώσεις της ΟΚ πριν τη χορήγηση ΚΣ<sup>259</sup>. Επιπρόσθετα όμως, πρέπει να σημειωθεί και ο μικρός αριθμός των ασθενών (10), που συμπεριλήφθηκαν σ' αυτή τη μελέτη.

Η μείωση των επιπέδων της ΟΚ που σημειώθηκε στην παρούσα μελέτη ( $9.1 \pm 0.6$ ,  $p < 0.001$ , έναντι  $12.0 \pm 0.6$  ng/ml πριν τη θεραπεία) ήταν παρόμοια με την πτώση που

παρατηρήθηκε στη μελέτη των Wolthers και συν.<sup>40</sup> σε 11 παιδιά με βρογχικό άσθμα, ηλικίας 7-11 ετών. Οι χορηγούμενες δόσεις ήταν 2.5 και 5 mg πρεδνιζολόνης από το στόμα για 14 ημέρες και η παρατηρούμενη ελάττωση ήταν δοσοεξαρτώμενη. Στις περιπτώσεις που χρησιμοποιήθηκε η δόση των 5 mg πρεδνιζολόνης η μείωση ήταν  $31.7 \pm 4.0$ ,  $p=0.04$ , έναντι  $39.2 \pm 3.2$  ng/ml. Ελαφρώς μεγαλύτερη ήταν η πτώση των επιπέδων της OK στη μελέτη των Niu και συν.<sup>42</sup> ( $11.74 \pm 3.32$ ,  $p=0.0001$ , έναντι  $18.65 \pm 5.78$  ng/ml), σε 10 παιδιά με βρογχικό άσθμα, ηλικίας 6-8 ετών, που έλαβαν παρόμοια δόση ΚΣ (πρεδνιζόνη 2.5 mg/24ωρο από το στόμα για 14 ημέρες). Αντίθετα στη μελέτη των Hedlin και συν.<sup>43</sup>, που πραγματοποιήθηκε επίσης σε 9 παιδιά με βρογχικό άσθμα, ηλικίας 1-3 ετών, η ελάττωση των επιπέδων της OK ήταν σημαντικά υψηλότερη τόσο από αυτή στην παρούσα μελέτη, όσο και από των Wolthers και συν.<sup>40</sup> και Niu και συν.<sup>42</sup> ( $5.5$ ,  $p<0.05$ , έναντι  $31.4$  ng/ml). Στη μελέτη των Hedlin και συν.<sup>43</sup> όμως χορηγήθηκε βηταμεθαζόνη από το στόμα για 3 ημέρες (σε δόσεις των 6mg, 4mg, 2mg, για κάθε ημέρα), η οποία αντιστοιχεί σε συνολικά υψηλότερη δόση ΥΚ και ΜΠ, με τη χρησιμοποιούμενη κατά την παρούσα και τις άλλες μελέτες, ενώ ο αριθμός των παιδιών που μελετήθηκε ήταν ιδιαίτερα περιορισμένος.

Στην παρούσα μελέτη, παρόλο που χορηγήθηκαν κατά πολύ υψηλότερες δόσεις ΚΣ σε σχέση με των Wolthers και συν.<sup>40</sup> και Niu και συν.<sup>42</sup>, η ελάττωση των επιπέδων της OK δεν ήταν, όπως ήδη αναφέρθηκε, μεγαλύτερη από αυτή των μελετών. Η διαφοροποίηση αυτή πιθανόν είναι αποτέλεσμα της μικρής ηλικίας των παιδιών που συμπεριλήφθησαν, (κατά το ήμισυ βρέφη), διότι στην παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι τα ΚΣ δεν προκαλούν αναστολή της οστικής παραγωγής στη βρεφική ηλικία, σε αντίθεση με τα νήπια και τα παιδιά σχολικής ηλικίας. Το εύρημα αυτό πιθανόν να είναι αποτέλεσμα του εντονότερου οστικού ανασχηματισμού που επικρατεί στη βρεφική ηλικία<sup>260-263</sup>.

Η επιβεβαίωση της ελαττωμένης οστικής παραγωγής μετά από μακροχρόνια χορήγηση ΚΣ (χορήγηση για τουλάχιστον 3-6 μήνες) έχει διαπιστωθεί και με ιστομορφομετρικές μελέτες σε οστικό ιστό *in vitro*, τόσο σε ανθρώπους<sup>11,13-15</sup>, όσο και σε ζώα<sup>16</sup>. Ωστόσο, δεν υπάρχουν, τουλάχιστον επί του παρόντος, αντίστοιχες μελέτες κατά τη διάρκεια βραχύχρονης χορήγησης ΚΣ. Στην πρόσφατη βιβλιογραφία έχει καταγραφεί μία μελέτη των Lo Cascio και συν.<sup>33</sup> με χορήγηση ΚΣ για 2 εβδομάδες, όπου έγινε ιστομορφομετρική εκτίμηση. Σ' αυτή παρόλο που σημειώθηκε ελάττωση των επιπέδων OK και ΑΦ, η ιστολογική εικόνα των ασθενών δεν ανέδειξε αναστολή της λειτουργίας των ΟΒ. Το εύρημα αυτό αποδόθηκε από

τους ερευνητές στην ύπαρξη πιθανόν πολύ μικρών μεταβολών, που δεν μπορούσαν να ανιχνευθούν με τις χρησιμοποιούμενες μεθόδους.

Βέβαια οι ακριβείς μηχανισμοί, μέσω των οποίων τα ΚΣ ασκούν επίδραση στη δραστηριότητα των ΟΒ και συνεπώς στην οστική παραγωγή, δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί τόσο από μελέτες *in vitro*, όσο και *in vivo*<sup>1,4</sup>. Έχει βρεθεί όμως ότι η επίδραση των ΚΣ στην οστική παραγωγή είναι διφασική και εξαρτάται από τη δόση και τη διάρκεια χορήγησης των ΚΣ. Έτσι φυσιολογικές συγκεντρώσεις κορτιζόλης (1-100 nM), και μετά από βραχύχρονη χορήγηση (24 ωρών), διεγείρουν *in vitro* τη σύνθεση του κολλαγόνου από τους ΟΒ<sup>218,232,233</sup> και αυξάνουν την ευαισθησία των ΟΒ στη δράση της ΡΤΗ<sup>218</sup>. Σε μεγαλύτερες όμως δόσεις (1-10 μM) για 24 ώρες ή σε παρατεταμένη έκθεση (96 ωρών και δόση 0,1-10 μM) ασκείται ανασταλτική επίδραση στη σύνθεση κολλαγονούχων και μη κολλαγονούχων πρωτεϊνών<sup>232-234</sup>. Η δράση τους αυτή φαίνεται να ασκείται μέσω αναστολής της διαφοροποίησης και του πολλαπλασιασμού των κυττάρων του περιόστεου, τα οποία είναι προγονικά κύτταρα των ΟΒ και ευοδώνουν τον πολλαπλασιασμό τους<sup>233,234</sup>. Επιπλέον, οι ΟΒ διαθέτουν υποδοχείς για τα ΚΣ<sup>235</sup>, μέσω των οποίων προκαλείται και άμεση ελάττωση του πολλαπλασιασμού των ώριμων ΟΒ<sup>236</sup>.

**Στην παρούσα μελέτη σημειώθηκε αύξηση των επιπέδων της ΟΚ 10-12 ημέρες μετά τη διακοπή των ΚΣ, σε σχέση με τα επίπεδα πριν τη χορήγηση ΚΣ αλλά και της ομάδας ελέγχου.** Η παρατήρηση αυτή θα μπορούσε να αποδοθεί σε κάποια υπερδραστηριότητα των ΟΒ, η οποία λαμβάνει χώρα μετά την άρση της αναστολής που προκάλεσαν τα ΚΣ. Στη μελέτη των Hedlin και συν.<sup>43</sup> σε παιδιά με βρογχικό άσθμα, όπου η επανεκτίμηση των επιπέδων γινόταν στο ίδιο περίπου χρονικό διάστημα από τη διακοπή των ΚΣ με την παρούσα μελέτη, δε βρέθηκε παρόμοια αύξηση των επιπέδων. Σ' αυτά τα παιδιά όμως είχε χορηγηθεί βηταμεθαζόνη, η οποία είναι μακράς δράσης, σε σχέση με τη χρησιμοποιούμενη στην παρούσα μελέτη ΥΚ και ΜΠ (κατά 4.5 και 1.5 φορές αντίστοιχα). Επίσης η ισοδύναμη δόση ΚΣ ήταν μεγαλύτερη από την χρησιμοποιηθείσα κατά την παρούσα μελέτη. Έτσι η ελάττωση των επιπέδων της ΟΚ ήταν μεγαλύτερη και, σε συνδυασμό με τον μεγαλύτερο χρόνο δράσης της βηταμεθαζόνης, η επανεκτίμηση των επιπέδων μετά 12-14 ημέρες από τη διακοπή της θεραπείας έδειξε επαναφορά στα αρχικά επίπεδα, χωρίς όμως να σημειωθεί αύξηση αυτών σε σχέση με τα βασικά<sup>43</sup>. Εξάλλου και στην παρούσα μελέτη, εκτιμώντας ξεχωριστά την επίδραση των δύο χρησιμοποιούμενων ΚΣ (ΥΚ και ΜΠ), παρατηρήθηκε ότι, παρόλο που ελάττωση των επιπέδων της ΟΚ σημειώθηκε και στις δύο ομάδες, αυξημένα επίπεδα τη 15η ημέρα

σε σχέση με τα βασικά παρατηρήθηκαν εμφανώς στην ομάδα της ΥΚ. Η ΥΚ χαρακτηρίζεται από μικρότερο χρόνο ημιζωής στο πλάσμα (90 λεπτά) σε σχέση με την ΜΠ (180 λεπτά)<sup>3,64,66</sup>. Συνεπώς η απομάκρυνσή της από την κυκλοφορία είναι ταχύτερη, γεγονός που πιθανώς επιτρέπει την αυξημένη αυτή δραστηριότητα των ΟΒ, 10-12 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ίσως ο προσδιορισμός των επιπέδων της ΟΚ λίγες ημέρες αργότερα, να οδηγούσε σε παρόμοια αύξηση και στην ομάδα της ΜΠ.

Αν και η ΟΚ αποβάλλεται από τους νεφρούς<sup>130</sup>, η ελάττωση των επιπέδων της δεν φαίνεται να είναι αποτέλεσμα της επίδρασης των ΚΣ στην απέκκρισή της. Έχει διαπιστωθεί ότι η βραχεία χορήγηση ΚΣ ελαττώνει τόσο τα επίπεδα της ΟΚ, όσο και ενός άλλου, επίσης ειδικού δείκτη της οστικής παραγωγής, του καρβοξυλικού πεπτιδίου του προκολλαγόνου Ι<sup>8,23,107</sup>. Το πεπτίδιο αυτό αποβάλλεται από το ήπαρ<sup>145</sup> και λόγω του μεγέθους του δε διηθείται από τους νεφρούς<sup>9</sup>. Συνεπώς, η ελάττωσή του είναι αποτέλεσμα της ελαττωμένης παραγωγής του και συμβαδίζει με την ελάττωση των επιπέδων της ΟΚ, όπως έχει διαπιστωθεί από μελέτες σε ενήλικες<sup>31,35,48-50</sup>.

Τα επίπεδα της ολικής ΑΦ στον ορό, που επίσης μετρήθηκαν στην παρούσα μελέτη, βρέθηκαν να ελαττώνονται σημαντικά, παράλληλα με αυτά της ΟΚ, 2 ημέρες μετά τη χορήγηση ΚΣ. Η ΑΦ όπως και το καρβοξυλικό πεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου Ι, μεταβολίζεται στο ήπαρ και δεν αποβάλλεται από τους νεφρούς<sup>109</sup>. Συνεπώς, η ελάττωση των επιπέδων της είναι αποτέλεσμα της επίδρασης των ΚΣ στην παραγωγή της από τους ΟΒ και όχι στη σπειραματική διήθηση. Παράλληλη ελάττωση των δύο δεικτών της οστικής παραγωγής (ΑΦ και ΟΚ) εκτός από την παρούσα, έχει βρεθεί και σε άλλες μελέτες, που αφορούσαν σε ενήλικες ασθενείς<sup>28,33,48,52</sup>, ενώ ελάττωση τριών δεικτών (ΑΦ, ΟΚ, PICP) έχει βρεθεί επίσης σε ενήλικες, κατά την ενδοφλέβια χορήγηση ΚΣ<sup>48,49</sup>.

Πιο συγκεκριμένα στη μελέτη των Nielsen και συν.<sup>28</sup> η χορήγηση 40 mg πρεδνιζόνης από το στόμα για 5 ημέρες σε υγιείς εθελοντές, οδήγησε σε ελάττωση των επιπέδων τόσο της ΟΚ, όσο και της ΑΦ. Η πτώση όμως των επιπέδων της ΟΚ ήταν μεγαλύτερη από την αντίστοιχη της ΑΦ, εύρημα που συμφωνεί και με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης. Παρόμοια ήταν και τα ευρήματα των Ekenstan και συν.<sup>52</sup> σε 9 ενήλικες ασθενείς με βρογχικό άσθμα, στους οποίους χορηγήθηκε βηταμεθαζόνη ενδοφλεβίως σε έγχυση 24 ωρών (0.65 mg/ώρα). Και σ' αυτή τη μελέτη η ελάττωση των επιπέδων της ΟΚ ήταν μεγαλύτερη από της ΑΦ.

Η ταχεία ελάττωση των επιπέδων της ΟΚ, όπως διαπιστώθηκε στην παρούσα



αλλά και σε άλλες μελέτες, οφείλεται στο μικρό χρόνο ημιζωής της, ο οποίος σε ανθρώπους κυμαίνεται στα όρια ωρών (9-16 ώρες) κατά τους Ekenstan και συν.<sup>52</sup>, ή λεπτών (10-70 λεπτά) κατά τους Nielsen και συν<sup>131</sup>. Αρκετές μελέτες σε ενήλικες έχουν δείξει την ευαισθησία της ΟΚ κατά τη συστηματική χρήση ΚΣ. Συγκεκριμένα, οι Ekenstan και συν.<sup>52</sup> διαπίστωσαν ότι η έγχυση βηταμεθαζόνης IV (0.65 mg/h για 24-48 ώρες) σε ενήλικες με βρογχικό άσθμα, προκαλεί ταχεία ελάττωση των επιπέδων της ΟΚ, με τα κατώτερα επίπεδα να εμφανίζονται στις 24 ώρες, να παραμένουν στα ίδια για άλλες 24 ώρες μετά τη διακοπή των ΚΣ, και να επανέρχονται στα πρότερα σε 4 ημέρες από την ολοκλήρωση των εγχύσεων. Στην ανωτέρω μελέτη<sup>52</sup> η συνέχιση της αγωγής σε μερικούς ασθενείς μετά την εμφάνιση των κατώτερων επιπέδων, για άλλες 24 ώρες, δεν προκάλεσε περαιτέρω ελάττωση. Οι Chertok και συν.<sup>47</sup> διαπίστωσαν ότι έγχυση 250 mg/24ωρο πρεδνιζολόνης για 3 ημέρες, σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, προκάλεσε ελάττωση των επιπέδων ΟΚ 24 ώρες μετά την πρώτη έγχυση και επαναφορά στα αρχικά 7 ημέρες μετά την ολοκλήρωση των εγχύσεων. Οι Peretz και συν.<sup>50</sup> διαπίστωσαν ότι η εφάπαξ έγχυση (1 gr) ΜΠ IV σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, προκαλεί ελάττωση των επιπέδων της ΟΚ μετά από 6 ώρες, με εμφάνιση των κατώτερων επιπέδων στις 24 ώρες και επαναφορά στα αρχικά σε 72 ώρες. Περισσότερο ενδεικτική για την ευαισθησία της ΟΚ ήταν η μελέτη των Nielsen και συν.<sup>27</sup>, στην οποία βρέθηκε ότι η χορήγηση σε ενήλικες εθελοντές πρεδνιζόνης (2.5 ή 10 mg εφάπαξ), προκάλεσε ελάττωση των επιπέδων της ΟΚ μετά από 3-4 ώρες, με εμφάνιση των κατώτερων επιπέδων μετά από 7-10 ώρες. Επαναφορά στα αρχικά επίπεδα σημειώθηκε μετά από 6 ώρες με τη δόση των 2.5 mg και 12 ώρες με τη δόση των 10 mg.

Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη ο σκοπός δεν ήταν να διαπιστωθεί το ελάχιστο χρονικό διάστημα που απαιτείται για τη μείωση των επιπέδων της ΟΚ, γιατί κάτι τέτοιο θα απαιτούσε πολλαπλές αιμοληψίες σε παιδικό πληθυσμό, διαδικασία δύσκολη και επίπονη. Στόχος ήταν να μελετηθεί η ΟΚ και άλλοι δείκτες του μεταβολισμού των οστών, μετά από χορήγηση υψηλών δόσεων ΚΣ ενδοφλεβίως για βραχύ χρονικό διάστημα και ενώ τέτοια θεραπευτικά σχήματα χορήγησης ΚΣ είναι πολύ συνηθισμένα στην καθημερινή παιδιατρική πράξη, δεν έχει εκτιμηθεί η επίδρασή τους στο μεταβολισμό των οστών.

Εκτός των όσων αναφέρθηκαν για την επίδραση των συστηματικώς χορηγούμενων ΚΣ στα επίπεδα της ΟΚ, είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον το γεγονός ότι ελάττωση των επιπέδων στους ενήλικες παρατηρείται και μετά από βραχύχρονη

χορήγηση εισπνεόμενων ΚΣ, είτε σε υψηλές (>1000 μg/24ωρο)<sup>30,34,38,264</sup>, είτε σε χαμηλές δόσεις (400 μg/24ωρο)<sup>38</sup>.

Για τα παιδιά, όμως, υπάρχουν αντικρουόμενες μελέτες, σχετικά με την επίδραση των εισπνεόμενων ΚΣ στο μεταβολισμό των οστών, τόσο μετά από βραχύχρονη χορήγηση υψηλών δόσεων, όσο και μετά από μακροχρόνια χορήγηση χαμηλών αλλά και υψηλών δόσεων. Έτσι, ενώ σε μία Ελληνική μελέτη των Βοσκάκη-Βούλγαρη και συν.<sup>265</sup> έχει βρεθεί δοσοεξαρτώμενη ελάττωση των επιπέδων της ΟΚ, μετά από μακροχρόνια χορήγηση εισπνοών μπεκλομεθαζόνης (180-790 μg/m<sup>2</sup>/24ωρο, για 6-48 μήνες), σε άλλες μελέτες, με παρόμοια δόση και για παρόμοιο χρονικό διάστημα (300-800 μg/24ωρο, για 6-25 μήνες), δε διαπιστώθηκαν ανάλογα ευρήματα<sup>20,266</sup>. Από την άλλη πλευρά, διαπιστώθηκε χαμηλός ρυθμός αύξησης σε παιδιά με βρογχικό άσθμα, μετά από τη χρήση της ίδια δόσης και για τό ίδιο χρονικό διάστημα (μπεκλομεθαζόνη 400μg/24ωρο, για 6-7 μήνες)<sup>19,20</sup>. Αντιφατικά, επίσης, είναι τα αποτελέσματα και από τη χορήγηση βουδεσονίδης σε εισπνοές. Άλλες μελέτες έδειξαν ότι τα επίπεδα ΟΚ δεν επηρεάστηκαν μετά από βραχύχρονη χορήγηση βουδεσονίδης (800-1600 μg/24ωρο για 10-14 ημέρες)<sup>40,43</sup>, ενώ άλλες ότι ελαττώθηκαν, αν και χρησιμοποιήθηκε ίδια δόση για επίσης σχετικά βραχύ χρονικό διάστημα (800μg/24ωρο, για 14-30 ημέρες)<sup>42,267</sup>. Σε μερικές όμως από τις προαναφερόμενες μελέτες τα επίπεδα της ΟΚ ήταν εξ αρχής χαμηλότερα από την ομάδα ελέγχου, γεγονός που αποδόθηκε σε πιθανή καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης που εμφανίζουν τα παιδιά με βρογχικό άσθμα<sup>42,266</sup>, διότι η ΟΚ αποτελεί και ευαίσθητο δείκτη της οστικής ανάπτυξης στην παιδική ηλικία<sup>133</sup>. Οι λόγοι της σωματικής καθυστέρησης κατά τους ερευνητές δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί, ενοχοποιήθηκαν όμως η ελαττωμένη δραστηριότητα, οι συχνές λοιμώξεις, η δυσκολία στη σίτιση και το stress της νόσου<sup>42</sup>. Προκειμένου λοιπόν να αποφευχθεί η επίδραση των ανωτέρω παραγόντων στα επίπεδα της ΟΚ στην παρούσα μελέτη αποκλείστηκαν παιδιά με χρόνια νοσήματα (δεν συμπεριλήφθηκαν παιδιά με βρογχικό άσθμα, αλλά παιδιά με οξέα σποραδικά επεισόδια συρίττουςας αναπνοής μετά από λοίμωξη, βρογχιολίτιδας και λαρυγγίτιδας). Είναι επομένως πιθανόν να μη διαπιστώθηκε διαφορά στα βασικά επίπεδα της ΟΚ μεταξύ αυτής της ομάδας παιδιών και της ομάδας ελέγχου για το λόγο αυτό.

Οι λόγοι των αντικρουόμενων αποτελεσμάτων από την επίδραση των εισπνεόμενων ΚΣ στα επίπεδα της ΟΚ στην παιδική ηλικία, ακόμη και μετά από χρήση του ίδιου ΚΣ, στην ίδια δόση και για το ίδιο χρονικό διάστημα χορήγησης,

δεν έχουν διευκρινισθεί. Παρόλο που η βουδεσονίδη σε σύγκριση με την μπεκλομεθαζόνη εμφανίζει ισχυρότερη αντιφλεγμονώδη δράση (1 και 0.4), μικρότερη συστηματική δράση (1 και 3.5) και μεγαλύτερο λόγο τοπικής προς συστηματική δράση (1 και 0.11) αντίστοιχα<sup>79</sup>, η χρήση της στην ίδια δόση και για το ίδιο χρονικό διάστημα σε μερικές μελέτες οδηγεί σε ελάττωση των επιπέδων της ΟΚ<sup>267</sup> και σε άλλες όχι<sup>40,43</sup>. Για την κατανόηση της επίδρασης των ΚΣ στο μεταβολισμό των οστών, πρέπει να τονιστεί ότι στην παιδική ηλικία, σε αντίθεση με την ενήλικη ζωή, κυριαρχεί η διαδικασία της αναπτυξιακής οστικής ανακατασκευής (modelling), όπου οι ΟΒ και οι ΟΚΛ δεν βρίσκονται σε δυναμική ισορροπία, αλλά η οστική παραγωγή υπερβαίνει την απορρόφηση και το τελικό αποτέλεσμα είναι η αύξηση της οστικής μάζας<sup>9</sup>. Πιθανώς λοιπόν, η ΟΚ να μην αποτελεί τόσο ευαίσθητο δείκτη της οστεοβλαστικής δραστηριότητας κατά τη διάρκεια της μικρής συστηματικής απορρόφησης των εισπνεόμενων ΚΣ στην παιδική ηλικία, όπου φυσιολογικά δεσπόζει η οστεοβλαστική δραστηριότητα, άποψη που έχει διατυπωθεί και από άλλους ερευνητές<sup>41,266</sup>. Η διαφοροποίηση όμως αυτή παύει να υφίσταται όταν χρησιμοποιούνται ΚΣ συστηματικά, οπότε διαπιστώνεται ελάττωση των επιπέδων της ΟΚ, όπως φαίνεται από τις μελέτες των Wolthers και συν.<sup>41</sup> και Hedlin και συν.<sup>43</sup>, αλλά και από την παρούσα μελέτη, καθώς και από την ελάττωση των άλλων δεικτών της οστικής παραγωγής, όπως του καρβοξυλικού πεπτιδίου του προκολλαγόνου τύπου Ι<sup>41</sup>.

Η ελάττωση των επιπέδων της αλκαλικής φωσφατάσης (**ΑΦ**), που παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη, φαίνεται ότι οφείλεται στην άμεση αναστολή της δραστηριότητας των ΟΒ εξαιτίας των ΚΣ, όπως και στην περίπτωση της ΟΚ. Το οστικό ισοένζυμο της ΑΦ παράγεται από τους ΟΒ και βρίσκεται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη αυτών, απ' όπου αποδεσμεύεται μηχανικά και απελευθερώνεται στην κυκλοφορία<sup>8,22</sup>. Ελάττωση των επιπέδων της ΑΦ έχει επίσης αναφερθεί και σε άλλες μελέτες, μετά από χορήγηση ΚΣ από το στόμα (πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης 20-30 mg/24ωρο, για 2 εβδομάδες) σε ενήλικες με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια<sup>33,259</sup>, αλλά και για μικρότερο χρονικό διάστημα (πρεδνιζόνη 40 mg/24ωρο, για 5 ημέρες) σε ενήλικες εθελοντές<sup>28</sup>. Ελάττωση, επίσης, διαπιστώθηκε και μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ΜΠ (1 gr, σε 3 εγχύσεις παρήμερα) σε ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα<sup>46</sup> ή βηταμεθαζόνης (0.65 mg/h, για 24-48 ώρες) σε ενήλικες με βρογχικό άσθμα<sup>52</sup>. Τέλος, ελάττωση όχι όμως στατιστικώς σημαντική, παρατηρήθηκε και μετά από έγχυση δεξαμεθαζόνης (200 mg ΜΠΜ, σε 3 εγχύσεις) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα<sup>48,49</sup>. Η

ελάττωση σε όλες τις ανωτέρω μελέτες αποδόθηκε από τους ερευνητές στην αναστολή από τα ΚΣ της δραστηριότητας των ΟΒ, όπως και στην παρούσα μελέτη<sup>28,33,46,52,259</sup>.

Υπάρχουν όμως και μελέτες, παρόμοιες με τις προαναφερόμενες ως προς τη δόση των ΚΣ και το χρονικό διάστημα χορήγησής τους, στις οποίες δεν αναφέρεται ελάττωση των επιπέδων. Τέτοιες μελέτες αφορούν τη χορήγηση πρεδνιζολόνης ΡΟ (15 mg/24ωρο, για 7 ημέρες), σε ενήλικες εθελοντές<sup>34</sup>, αλλά και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε ενήλικες με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή και εθελοντές (20-60 mg/24ωρο, για 2-8 εβδομάδων)<sup>29,30</sup>. Τέλος, σε παιδιά με βρογχικό άσθμα τα επίπεδα της ΑΦ μετά από χορήγηση πρεδνιζολόνης (2.5-5 mg/24ωρο, για 2 εβδομάδες) δε διαπιστώθηκε ότι επηρεάζονται<sup>40</sup>.

Τόσο στην παρούσα μελέτη όσο και σε άλλες, η ελάττωση των επιπέδων της ΟΚ ήταν μεγαλύτερη από την αντίστοιχη ελάττωση της ΑΦ<sup>28,48,52</sup>. Αυτό οφείλεται στο ότι η ολική ΑΦ, που προσδιορίζεται συνήθως, αποτελείται από τα βασικά ισοένζυμα ήπατος, οστών, νεφρών, εντέρου<sup>108</sup> και δεν αντιπροσωπεύει ειδικό δείκτη της οστικής παραγωγής<sup>8,9,22</sup>. Επιπρόσθετα, δεν αποτελεί ευαίσθητο δείκτη της οστικής παραγωγής, λόγω του μεγαλύτερου χρόνου ημιζωής της (24-48 ώρες) σε σχέση με αυτόν της ΟΚ<sup>109</sup>. Εκτός αυτών των διαφορών πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι οι τρεις βασικοί δείκτες της οστικής παραγωγής (ΟΚ, ΑΦ, καρβοξυλικό πεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου Ι) προέρχονται από διαφορετικά στάδια διαφοροποίησης των ΟΒ<sup>9</sup>, γεγονός που, πιθανόν, διαφοροποιεί την επίδραση των ΚΣ σε αυτούς, ανάλογα με τη δόση και τη διάρκεια χορήγησής τους, άποψη που έχει διατυπωθεί και από άλλους ερευνητές<sup>35</sup>.

Με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, όπου τα επίπεδα της ΑΦ ελαττώθηκαν αλλά σε μικρότερο βαθμό από της ΟΚ, φαίνεται ότι ο σημαντικότερος παράγοντας της διαφοροποίησης μεταξύ των δύο δεικτών της οστικής παραγωγής (ΟΚ και ΑΦ) οφείλεται στο μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής της ΑΦ, ο οποίος δεν επιτρέπει σημαντική και ταχεία ελάττωση των επιπέδων της<sup>109</sup>. Αυτό επιβεβαιώνεται και από μελέτες με εκτίμηση του οστικού ισοενζύμου, που, αν και αποτελεί ειδικό δείκτη της οστικής παραγωγής<sup>8,23,107</sup>, δεν επηρεάστηκε από τη χορήγηση ΚΣ<sup>35,50</sup>, λόγω του μεγαλύτερου χρόνου ημιζωής. Αυτό το χαρακτηριστικό τον καθιστά λιγότερο ευαίσθητο δείκτη σε σχέση με την ΟΚ, παρά το γεγονός ότι είναι δείκτης με μεγάλη ευαισθησία.<sup>109</sup>

Ακριβώς, επειδή η ολική ΑΦ δεν είναι ιδιαίτερα ειδικός και ευαίσθητος δείκτης

οστικής παραγωγής, όταν τα επίπεδα εκτιμήθηκαν στην παρούσα μελέτη σε μικρότερο αριθμό παιδιών, όπως στις ομάδες των βρεφών, νηπίων και παιδιών σχολικής ηλικίας, δεν παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές. Αντίθετα τα επίπεδα της ΟΚ ελαττώθηκαν και στις ομάδες αυτές, παρά τον μικρό αριθμό των παιδιών που συμπεριλήφθηκε.

Κατά την παρούσα μελέτη το χρονικό διάστημα χορήγησης ΚΣ ήταν βέβαια μικρό, αλλά πιθανόν η παρατηρούμενη μείωση των επιπέδων της ΑΦ να ήταν συνάρτηση τόσο του τρόπου χορήγησης όσο και των υψηλών δόσεων. Η θεωρία αυτή ενισχύεται από την παρατήρηση ότι σε όσες μελέτες χορηγήθηκαν ΚΣ ενδοφλεβίως και εκτιμήθηκαν τα επίπεδα της ΑΦ, αυτά εμφάνισαν σημαντική ελάττωση<sup>46,52</sup> ή παρουσίασαν τάση ελάττωσης<sup>48,49</sup>, εκτός από την μελέτη των Peretz και συν.<sup>50</sup>, όπου μάλιστα μετρήθηκε το οστικό ισοένζυμο της ΑΦ και βρέθηκε αμετάβλητο. Η μελέτη όμως αυτή αφορούσε μία μόνο εφάπαξ χορήγηση 1 gr ΜΠ ενδοφλεβίως σε ενήλικες.

Εξετάζοντας ξεχωριστά την επίδραση της ΥΚ και ΜΠ στα επίπεδα της ΑΦ, διαπιστώθηκε ελάττωση των επιπέδων της μόνο στην ομάδα της ΥΚ, εύρημα που πιθανώς να υποδεικνύει εντονότερη αναστολή της οστικής παραγωγής από την ΥΚ ή να είναι αποτέλεσμα του ταχύτερου χρόνου δράσης της ΥΚ<sup>3,64,66</sup>, δεδομένου ότι η παραγωγή της ΑΦ πραγματοποιείται σε πρωιμότερα στάδια της διαφοροποίησης των ΟΒ σε σχέση με της ΟΚ<sup>9</sup>.

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι τα επίπεδα της ΑΦ, αν και ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων με βάση τις τιμές αναφοράς του εργαστηρίου, εμφανίζονταν σημαντικά υψηλότερα από της αντίστοιχης ομάδας ελέγχου. Τόσο οι ασθενείς όσο και η ομάδα ελέγχου ήταν συγκρίσιμης ηλικίας και φύλου, οι ώρες αιμοληψιών ήταν παρόμοιες και η τεχνική μέτρησης της ΑΦ η ίδια και στις δύο ομάδες. Το εύρημα αυτό πιθανόν να οφείλεται στο ότι τα παιδιά που έλαβαν ΚΣ ήταν κυρίως παιδιά με λοιμώξεις, δεδομένου ότι η ΑΦ μπορεί να αυξηθεί σε μικροβιακές ή ιογενείς λοιμώξεις, για λόγους που δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί<sup>268-270</sup>. Η θεωρία αυτή φαίνεται να επιβεβαιώνεται από το γεγονός ότι τα υψηλότερα επίπεδα σημειώθηκαν την ημέρα εισαγωγής στο Νοσοκομείο, όταν δηλαδή η λοίμωξη βρισκόταν στην έναρξη, ενώ στατιστικώς σημαντική ελάττωση των επιπέδων σε σχέση με τα αρχικά παρατηρήθηκε 15 ημέρες περίπου μετά την έναρξη της λοίμωξης· παρά την ελάττωση όμως τα επίπεδα παρέμειναν υψηλότερα από εκείνα της ομάδας ελέγχου, γεγονός που δείχνει ότι πιθανόν απαιτείται μεγαλύτερο χρονικό διάστημα για την πλήρη επαναφορά. Η θεωρία ότι τα επίπεδα της ΑΦ

απαιτούν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα για την επαναφορά στα αρχικά, σε σχέση με της ΟΚ, αναφέρεται και στη μελέτη των Ekenstan και συν.<sup>52</sup>, όπου η χορήγηση ΚΣ (βηταμεθαζόνη 0.65 mg/ώρα, για 24-48 ώρες) σε ενήλικες οδηγεί σε ελάττωση των επιπέδων της ΑΦ και της ΟΚ κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και ενώ την 7η ημέρα τα επίπεδα της ΟΚ επανέρχονται στο φυσιολογικό, της ΑΦ παραμένουν ελαττωμένα. Για το λόγο αυτό η παρατηρούμενη στη παρούσα μελέτη μείωση των επιπέδων της ΑΦ, δύο ημέρες από την έναρξη της λοίμωξης, αντικατοπτρίζει μόνο την αναστολή της δραστηριότητας των ΟΒ και όχι σταδιακή μείωση από την αποδρομή της λοίμωξης, η οποία αναμένεται αργότερα.

Στην παρούσα μελέτη επίσης δε σημειώθηκε αλλαγή στα επίπεδα του ασβεστίου (Ca) στον ορό. Όπως είναι γνωστό, τα ΚΣ προκαλούν ελάττωση της εντερικής απορρόφησης  $\text{Ca}^{24,207,208}$ , μέσω μηχανισμών που δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί<sup>17</sup>. Η ελάττωση αυτή παραμένει ακόμη και όταν υπάρχουν αυξημένα επίπεδα  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  και φαίνεται να οφείλεται στην άμεση δράση των ΚΣ στα κύτταρα του εντέρου<sup>24</sup>. Η ελάττωση όμως γίνεται εμφανής μετά τις δύο πρώτες εβδομάδες από την χορήγηση ΚΣ<sup>24,207</sup>. Επιπρόσθετα, τα ΚΣ προκαλούν και υπερασβεστιουρία λόγω άμεσης αύξησης της οστικής απορρόφησης, με επακόλουθο την αυξημένη κινητοποίηση του Ca από τα οστά, και άμεσης ελάττωσης της σωληναριακής επαναρρόφησης του<sup>12,51,208,209</sup>. Ο συνδυασμός ελαττωμένης εντερικής απορρόφησης και νεφρικής επαναρρόφησης ασβεστίου έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία αρνητικού ισοζυγίου και την εμφάνιση δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού<sup>12,51,209,212, 213</sup>.

Ο λόγος που τα επίπεδα του Ca στον ορό και η απέκκριση αυτού στα ούρα δεν μεταβλήθηκαν στην παρούσα μελέτη, οφείλεται στο ότι οι ανωτέρω μηχανισμοί, που οδηγούν σε αρνητικό ισοζύγιο Ca, δεν εγκαθίστανται σε τόσο μικρό χρονικό διάστημα. Πιο αναλυτικά η υπερασβεστιουρία, ως αποτέλεσμα άμεσης επίδρασης των ΚΣ στους νεφρούς και η αυξημένη κινητοποίησή του από τα οστά εμφανίζονται μετά από χορήγηση ΚΣ για τουλάχιστον 3 ημέρες<sup>28,51</sup>, ενώ η ελάττωση της εντερικής απορρόφησης του τουλάχιστον μετά από 14 ημέρες<sup>24,207</sup>.

Απουσία σημαντικών μεταβολών στα επίπεδα του Ca έχει επίσης παρατηρηθεί και σε άλλες μελέτες χορήγησης ΚΣ σε ενήλικες, για βραχύ χρονικό διάστημα, τόσο ενδοφλεβίως<sup>47,51,52</sup>, όσο και από το στόμα<sup>24-26, 28,30, 32, 33, 35, 259</sup>. Ωστόσο, στα παιδιά, σε αντίστοιχες μελέτες<sup>40-43</sup>, δεν εκτιμήθηκαν τα επίπεδα του Ca στον ορό έτσι ώστε να υπάρχει δυνατότητα σύγκρισης με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης.

Η ελάττωση των επιπέδων του φωσφόρου (**Pi**) στον ορό που παρατηρήθηκε στη μελέτη, φαίνεται να οφείλεται στην αυξημένη από τα ΚΣ νεφρική απέκκρισή του, όπως αποδεικνύεται και από την παράλληλη ελάττωση του δείκτη της μέγιστης σωληναριακής επαναρρόφησής του από τους νεφρούς (TmP/GFR), 2 ημέρες μετά την αγωγή.

Είναι γνωστό ότι τα ΚΣ ελαττώνουν τη σωληναριακή επαναρρόφηση του Pi τόσο λόγω προκαλούμενου δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού<sup>183, 213</sup> μέσω δράσης του c-AMP στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο<sup>191</sup>, όσο και λόγω άμεσης ελάττωσης της επαναρρόφησης του Pi<sup>51, 210</sup>. Επιπρόσθετα υπάρχουν και δεδομένα αναστολής της εντερικής απορρόφησης του Pi εξαιτίας των ΚΣ<sup>215</sup>. Η άμεση επίδραση των ΚΣ στους νεφρούς εξηγεί τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, όπου τα επίπεδα του δείκτη TmP/GFR βρέθηκαν ελαττωμένα, χωρίς όμως να υπάρχει δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, διότι τα επίπεδα της PTH δε βρέθηκαν να μεταβάλλονται.

Ελάττωση των επιπέδων του Pi αναφέρεται και στη μελέτη των Cosman και συν.<sup>51</sup> μετά από εφάπαξ έγχυση ΜΠ (1 gr) ενδοφλεβίως σε ενήλικες με πολλαπλή σκλήρυνση, όπου τα επίπεδα του Pi στον ορό και του δείκτη TmP/GFR παρουσίασαν ελάττωση 2 ώρες μετά την έγχυση, ενώ τα επίπεδα της PTH δε μεταβλήθηκαν. Από τα ανωτέρω προκύπτει το συμπέρασμα ότι υπάρχει άμεση επίδραση των ΚΣ στους νεφρούς, η οποία οδηγεί σε ελάττωση της επαναρρόφησης του Pi, όπως ήδη αναφέρθηκε. Η φωσφατουρία, ως αποτέλεσμα άμεσης επίδρασης των ΚΣ στους νεφρούς, εγκαθίσταται πολύ νωρίτερα της υπερασβεστιουρίας, σε 2 ώρες από τη λήψη τους και πριν εγκατασταθεί δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός<sup>51</sup>. Η ελάττωση αυτή φαίνεται να εξαρτάται από τη δόση των χορηγούμενων ΚΣ, διότι η χορήγηση χαμηλότερων δόσεων ΚΣ ενδοφλεβίως σε ενήλικες (ΜΠ 250 mg, σε 3 εγχύσεις ή βηταμεθοζόνης 0.65 mg/h, για 24-48 ώρες)<sup>47, 52</sup>, δεν προκάλεσε αντίστοιχη ελάττωση των επιπέδων του Pi.

Στη μελέτη των Gennari και συν.<sup>26</sup>, η χορήγηση πρεδνιζόνης από το στόμα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (20 mg/24ωρο, για 4 εβδομάδες) σε ενήλικες με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, οδήγησε επίσης στην ελάττωση των επιπέδων του Pi, στην οποία όμως συνέβαλε και ο παρατηρούμενος δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, ως αποτέλεσμα της για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα χορήγησης ΚΣ.

Πρέπει να σημειωθεί ότι στις περισσότερες μελέτες με χορήγηση ΚΣ από το στόμα (πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης 20-40 mg/24ωρο, για 1-2 εβδομάδες), δεν διαπιστώθηκε ελάττωση των επιπέδων του Pi<sup>25, 28, 33, 259</sup>. Αυτό φαίνεται να

οφείλεται στο ότι η εκτίμηση των επιπέδων του Ρi σε όλες σχεδόν τις παραπάνω μελέτες γινόταν μετά από αρκετές ημέρες χορήγησης ΚΣ (περισσότερο της μιας εβδομάδας), όπου πλέον αρχίζει να αυξάνεται η απελευθέρωση Ρi από τα οστά ως αποτέλεσμα άμεσης αύξησης της οστικής απορρόφησης εξαιτίας των ΚΣ. Η θεωρία αυτή προτάθηκε και επιβεβαιώθηκε από τους Cosman και συν.<sup>51</sup> στη μελέτη των οποίων διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα του Ρi, ενώ στις 3 ημέρες ήταν ελαττωμένα, στις 14 ημέρες είχαν επανέλθει στο φυσιολογικό, παρά τη συνέχιση χορήγησης ΚΣ και παρά το γεγονός ότι ο δείκτης TmP/GFR παρέμεινε ελαττωμένος. Το εύρημα αυτό αποδόθηκε στην προκαλούμενη από τα ΚΣ αυξημένη κινητοποίηση του Ρi από τα οστά, με αποτέλεσμα τα επίπεδα στον ορό να βρίσκονται εντός φυσιολογικών ορίων παρά την συνέχιση της φωσφατουρίας εξαιτίας των ΚΣ. Στην παρούσα μελέτη επειδή το χρονικό διάστημα χορήγησης των Κ.Σ. ήταν μικρό, οι τιμές του δείκτη TmP/GFR επανήλθαν στις βασικές τιμές τη 15η ημέρα, τόσο στα βρέφη νήπια όσο και στα μεγαλύτερα παιδιά. Επιπλέον σε όσες από τις ανωτέρω μελέτες εκτιμήθηκαν τα επίπεδα της ΡΤΗ, διαπιστώθηκε ότι στο χρονικό διάστημα των 1-2 εβδομάδων δεν είχε εγκατασταθεί δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός<sup>28,33</sup>, ο οποίος θα οδηγούσε σε φωσφατουρία και άρα ελάττωση των επιπέδων του Ρi. Η φωσφατουρική δράση της ΡΤΗ φαίνεται να υπερβαίνει την προκαλούμενη κινητοποίηση του Ρi από τα οστά και συνεπώς το τελικό αποτέλεσμα είναι η ελάττωση των επιπέδων του Ρi<sup>165,171,172</sup>.

Εντούτοις, στις μελέτες σε παιδιά που τους χορηγήθηκαν ΚΣ για βραχύ χρονικό διάστημα δεν εκτιμήθηκαν τα επίπεδα του Ρi<sup>40-43</sup>, για να υπάρχει δυνατότητα σύγκρισης με την παρούσα εργασία.

Εξετάζοντας ξεχωριστά την επίδραση των δύο χρησιμοποιούμενων ΚΣ στα επίπεδα του Ρi και του δείκτη TmP/GFR, αν και ο αριθμός των παιδιών στις δύο ομάδες ήταν σχετικά περιορισμένος, δεν σημειώθηκαν αξιολογικές διαφορές μεταξύ τους. Ωστόσο η χορήγηση ΥΚ οδήγησε σε εντονότερη ελάττωση των τιμών του δείκτη TmP/GFR. Τη 15η ημέρα αν και οι τιμές αυτού του δείκτη δεν είχαν επανέλθει στις αρχικές στην ομάδα της ΥΚ, βρισκόταν όμως εντός των φυσιολογικών ορίων και ήταν παρόμοιες με τις αντίστοιχες φυσιολογικές τιμές της ομάδας της ΜΠ. Συνεπώς, το εύρημα αυτό, σε συνδυασμό με το μικρό αριθμό των παιδιών που συμπεριλήφθη στις 2 ομάδες και το γεγονός ότι οι τιμές στην ομάδα της ΥΚ πριν τη χορήγηση ΚΣ ήταν υψηλότερες ( $4.4 \pm 0.2$  mg/dl GF) από τις αντίστοιχες στην ομάδα της ΜΠ ( $3.9 \pm 0.1$  mg/dl GF) δε φαίνεται να είναι κλινικά αξιολογίσιμο.



Τα επίπεδα της **25OHD** δε βρέθηκαν να μεταβάλλονται κατά τη διάρκεια της μελέτης. Παρόμοιο εύρημα έχει αναφερθεί και σε άλλες μελέτες σε ενήλικες, μετά από χορήγηση ΚΣ, για βραχύ χρονικό διάστημα, τόσο ενδοφλέβια (ΜΠ 1 gr , σε 3-10 εγχύσεις)<sup>45, 51</sup> όσο και από το στόμα (πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη 20-40 mg/24ωρο για 1-2 εβδομάδες)<sup>24,25,28,35</sup>, αλλά και σε παιδιά μετά από του στόματος χορήγηση ΚΣ για βραχύ χρονικό διάστημα (πρεδνιζολόνη 2.5-5 mg/24ωρο, για 2 εβδομάδες)<sup>40</sup>. Αν και σε παλαιότερες μελέτες είχε θεωρηθεί ότι τα ΚΣ αναστέλλουν τη μετατροπή στο ήπαρ της βιταμίνης D σε 25OHD<sup>219</sup>, μεταγενέστερες μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι δε δρουν στο μεταβολισμό της<sup>220</sup>. Πιθανόν τα διαφορετικά αυτά αποτελέσματα να είναι συνέπεια διαφορών στη διατροφή ή στην έκθεση στο ηλιακό φώς, παρά αποτέλεσμα της επίδρασης των ΚΣ στην απορρόφηση ή στο μεταβολισμό της βιταμίνης D<sup>17</sup>. Σε αντίθεση με τη μη μεταβολή των επιπέδων της 25OHD, τα επίπεδα της **1,25(OH)<sub>2</sub>D** παρουσίασαν τάση αύξησης, δύο ημέρες μετά τη χορήγηση των ΚΣ. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα ΚΣ οδηγούν σε αύξηση των επιπέδων της 1,25(OH)<sub>2</sub>D μέσω:

- α. Άμεσης επαγωγής της δραστηριότητας του ενζύμου 1α-υδροξυλάση, που μετατρέπει την 25OHD σε 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sup>46,51,210</sup>.
- β. Δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού<sup>212</sup>, διότι η PTH διεγείρει το ένζυμο 1α-υδροξυλάση<sup>175</sup>.
- γ. Ελάττωσης των επιπέδων της OK που δρά μέσω μηχανισμού αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης, διότι η παραγωγή της βρίσκεται κάτω από τον έλεγχο της 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sup>127,128</sup>.
- δ. Ελάττωσης των επιπέδων του Pi στον ορό<sup>210</sup> που διεγείρει τη σύνθεση της 1,25(OH)<sub>2</sub>D, η οποία στη συνέχεια αυξάνει την εντερική απορρόφηση Pi<sup>186</sup>.

Ενδεικτικά αναφέρεται ότι η άμεση επίδραση των ΚΣ στο ένζυμο 1α-υδροξυλάση φαίνεται από μία μελέτη των Cosman και συν <sup>51</sup>, όπου η PTH αυξάνεται μετά από δύο εβδομάδες χορήγησης ΚΣ, ενώ η 1,25(OH)<sub>2</sub>D μετά από τρεις ημέρες. Η αύξηση αυτή δεν φαίνεται να είναι αποτέλεσμα της επίδρασης των ΚΣ στη νεφρική κάθαρση της 1,25(OH)<sub>2</sub>D, όπως έχει δείξει μελέτη της νεφρικής κάθαρσής της με χρήση ραδιοϊσότοπων<sup>216</sup>. Από όλους τους προαναφερθέντες μηχανισμούς, αυτοί που πιθανόν ενοχοποιούνται για την τάση αύξησης των επιπέδων της 1,25(OH)<sub>2</sub>D, στην παρούσα μελέτη, είναι η άμεση επίδραση των ΚΣ στη δραστηριότητα του ενζύμου 1α-υδροξυλάσης και τα ελαττωμένα επίπεδα του Pi και της OK. Τα επίπεδα της PTH δεν αυξήθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης και συνεπώς δεν μπορεί να ενέχονται στην παρατηρούμενη αυτή μικρή αύξηση των επιπέδων της 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

Η αύξηση των επιπέδων της  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , στην παρούσα μελέτη, συμφωνεί και με μελέτες χορήγησης ΚΣ ενδοφλεβίως για βραχύ χρονικό διάστημα σε ενήλικες<sup>32,46,51</sup>. Η αύξηση μάλιστα έχει βρεθεί ότι εγκαθίσταται ταχύτατα (εντός 2-6 ωρών από την χορήγηση 1 gr ΜΠ εφάπαξ), με εμφάνιση των μέγιστων επιπέδων εντός 8-24 ωρών από τη χορήγηση<sup>46,51</sup>. Η επαναφορά στα αρχικά επίπεδα ήταν ταχεία, εντός 36-48 ωρών, από τη διακοπή της θεραπείας<sup>32,46</sup>. Αύξηση των επιπέδων σημειώθηκε επίσης και σε ενήλικες, μετά από του στόματος χορήγηση (πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης 20-40 mg/24ωρο για 1-2 εβδομάδες)<sup>24,25,28,30</sup>, αλλά και μετά από εφάπαξ χορήγηση μίας μόνο δόσης ΚΣ (πρεδνιζολόνης 40 mg)<sup>37</sup>. Ωστόσο, σε παιδιά δε διαπιστώθηκε μεταβολή των επιπέδων της  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , μετά από χορήγηση ΚΣ από το στόμα για βραχύ χρονικό διάστημα (πρεδνιζολόνη 2.5-5 mg/24ωρο, για 2 εβδομάδες)<sup>40</sup>. Οι μεταβολές των επιπέδων της κυκλοφορούσας  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , σε αντίθεση με της 25OHD, φαίνεται να είναι αποτέλεσμα του μικρού χρόνου ημιζωής του μεταβολίτη (0.2 ημέρες). Ο αντίστοιχος χρόνος ημιζωής της 25OHD και  $24,25(\text{OH})_2\text{D}$  είναι 15 και 2 ημέρες αντίστοιχα<sup>195</sup>.

Κατά την παρούσα μελέτη δεν σημειώθηκε αύξηση των επιπέδων της ολικής παραθορμόνης (**PTH**), εύρημα που συμφωνεί με άλλα βιβλιογραφικά δεδομένα, σύμφωνα με τα οποία ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός εγκαθίσταται μετά από μακροχρόνια χορήγηση ΚΣ<sup>205,209,212,213</sup>. Τόσο η δόση του ΚΣ, όσο και η διάρκεια χορήγησής του, αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες για την πρόκληση του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού<sup>209</sup>. Χαρακτηριστικό είναι ότι στη μελέτη των Suzuki και συν.<sup>209</sup> δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό ανέπτυξαν οι περισσότεροι ασθενείς μετά τη χορήγηση πρεδνιζολόνης 10mg/24ωρο για 2 μήνες τουλάχιστον.

Καθώς η έκκριση της PTH διεγείρεται από την ελάττωση των επιπέδων του Ca στον ορό<sup>17</sup>, η μη μεταβολή των επιπέδων του, στην παρούσα μελέτη, εξηγεί και τη διατήρηση των επιπέδων της PTH χωρίς αλλαγές, παρατηρήσεις που επίσης διατυπώθηκαν και από άλλους ερευνητές<sup>32</sup>. Επιπρόσθετα η παρατηρούμενη σχετική αύξηση της  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  πιθανόν να αναστέλλει την έκκριση PTH και η αναστολή πραγματοποιείται γρήγορα (εντός 48 ωρών), όπως έχει φανεί από μελέτες *in vitro*<sup>205</sup>.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η ευαισθησία των OB και των νεφρικών σωληναρίων στην PTH<sup>209,218</sup> αυξάνεται από τα ΚΣ, ως αποτέλεσμα διέγερσης της παραγωγής cAMP από τους νεφρούς<sup>209</sup>, μέσω του οποίου δρα η PTH στα νεφρικά κύτταρα<sup>171,172,180,191</sup>. Η αυξημένη ευαισθησία των OB στην PTH, έχει ως

αποτέλεσμα την έμμεση αύξηση της οστικής απορρόφησης, λόγω αυξημένης παραγωγής ιντερλευκινών 6 και 11 από τους ΟΒ, οι οποίες διεγείρουν τη δραστηριότητα των ΟΚΛ<sup>84,89,90</sup>. Με τον τρόπο αυτό αυξάνεται η προκαλούμενη από την ΡΤΗ οστική απορρόφηση, ακόμη και όταν τα επίπεδά της δεν είναι αυξημένα<sup>214</sup>.

Αμετάβλητα επίπεδα ΡΤΗ αναφέρονται και σε άλλες μελέτες χορήγησης ΚΣ ενδοφλεβίως για 3 ημέρες σε ενήλικες<sup>32,47</sup>, ενώ η χορήγηση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (2 εβδομάδες), προκάλεσε αύξηση των επιπέδων<sup>51</sup>. Γενικότερα και άλλες μελέτες με χορήγηση ΚΣ από το στόμα έχουν δείξει ότι τόσο η εφάπαξ χορήγηση μίας δόσης ΚΣ (πρεδνιζολόνη 40 mg/24ωρο)<sup>37</sup>, όσο και η βραχεία χορήγηση πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης ΡΟ (20-40 mg/24ωρο, για 1-2 εβδομάδες) σε ενήλικες, συνοδεύονται από φυσιολογικά επίπεδα ΡΤΗ<sup>24,28,30,33</sup>, ενώ η χορήγηση πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης (20mg/24ωρο) για 4 εβδομάδες άλλοτε οδηγεί σε δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό<sup>26</sup> και άλλοτε όχι<sup>29</sup>.

Στην παρούσα μελέτη δε διαπιστώθηκε αύξηση των τιμών του δείκτη απέκκρισης Ca στα ούρα (**UCa/UCr**) σε σύγκριση με τα προ θεραπείας επίπεδα. Υπερασβεστιουρία μπορεί να προκληθεί από την άμεση αναστολή από τα ΚΣ της σωληναριακής επαναρρόφησης του Ca και την αυξημένη απελευθέρωσή του από τα οστά λόγω άμεσης αύξησης της οστικής απορρόφησης. Η απέκκριση του Ca δε μεταβλήθηκε, επειδή οι δράσεις αυτές γίνονται εμφανείς μετά 3 ημέρες από τη χορήγηση των ΚΣ<sup>28,51</sup>. Παρόμοια ευρήματα διαπιστώθηκαν και σε άλλες μελέτες χορήγησης τόσο ενδοφλεβίως ΜΠ (1 gr εφ'άπαξ)<sup>51</sup> ή ισοδύναμων δόσεων δεξαμεθαζόνης (200 mg/24ωρο, σε 3 εγχύσεις)<sup>49</sup>, όσο και από το στόμα (πρεδνιζολόνη 40-100 mg, για 1-3 ημέρες)<sup>32,37</sup>. Αντίθετα, μετά από χορήγηση ΚΣ για διάστημα μεγαλύτερο των 7 ημερών, τόσο ενδοφλεβίως<sup>51</sup>, όσο και από το στόμα (πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη 20-40 mg/24ωρο για 1-2 εβδομάδες) σημειώθηκε αύξηση των τιμών του δείκτη UCa/UCr<sup>20,26,30,259</sup>. Σε άλλες μελέτες, ωστόσο, με χρήση ΚΣ στην ίδια δόση και για το ίδιο χρονικό διάστημα, οι τιμές δε μεταβλήθηκαν<sup>33,35</sup>.

Οι τιμές του δείκτη απέκκρισης υδροξυπρολίνης (**OHPr/Cr**) στα ούρα επίσης δεν επηρεάστηκε από την αγωγή. Το εύρημα αυτό συμφωνεί και με άλλες μελέτες σε ενήλικες μετά από χορήγηση ΚΣ ενδοφλεβίως (ΜΠ 1 gr σε 1-3 εγχύσεις)<sup>32,51</sup> ή ισοδύναμων δόσεων δεξαμεθαζόνης (200 mg σε 3 εγχύσεις)<sup>49</sup>. Από υπάρχουσες μελέτες σε ενήλικες φαίνεται ότι απαιτείται χρονικό διάστημα τουλάχιστον 2 εβδομάδων για την αύξηση των τιμών του λόγου OHPr/Cr<sup>28,32,35</sup>. Έτσι έχει βρεθεί ότι η χορήγηση πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης 20-40 mg/24ωρο, για 2-4 εβδομάδες

από το στόμα άλλοτε συνοδεύεται από αύξηση της  $\text{OHPr/Cr}^{26,30,259}$  και άλλοτε όχι<sup>33</sup>.

Τα αντικρουόμενα αυτά αποτελέσματα, όπως προκύπτουν από τις παραπάνω μελέτες, δείχνουν ότι τόσο η απέκκριση της  $\text{OHPr}$ , όσο και του  $\text{Ca}$  στα ούρα, δεν αποτελούν ειδικούς και ευαίσθητους δείκτες της οστικής απορρόφησης, κατά τη διάρκεια βραχύχρονης χορήγησης  $\text{KΣ}^{8,147}$ . Επίσης η αύξηση των δύο αυτών δεικτών φαίνεται να λαμβάνει χώρα μετά από χορήγηση  $\text{KΣ}$  για τουλάχιστον 1-2 εβδομάδες.

Στην παιδική ηλικία, μόνο σε μία μελέτη εκτιμήθηκαν οι παραπάνω δείκτες και τα αποτελέσματα ήταν συγκρίσιμα κατά ένα μέρος με τα αντίστοιχα των ενηλίκων. Οι  $\text{Wolthers}$  και συν.<sup>40</sup> διαπίστωσαν ότι μετά από χορήγηση σε παιδιά με βρογχικό άσθμα, πρεδνιζολόνης από το στόμα (2.5-5 mg/24ωρο, για 2 εβδομάδες), οι τιμές του δείκτη  $\text{OHPr/Cr}$  ελαττώθηκαν, ενώ του  $\text{UCa/UCr}$  δεν άλλαξαν. Η ελάττωση αυτή αποδόθηκε στην προκαλούμενη από τα  $\text{KΣ}$  αναστολή του οστικού ανασχηματισμού, που αφορά τόσο στην οστεοβλαστική (όπως φαίνεται από την ελάττωση των επιπέδων της  $\text{OK}$ ), όσο και την οστεοκλαστική δραστηριότητα. Η μη μεταβολή της απέκκρισης του  $\text{Ca}$  στα ούρα στην ανωτέρω μελέτη, αποδόθηκε στο ότι είναι λιγότερο ευαίσθητος δείκτης οστικής απορρόφησης<sup>40</sup>.

Η παρατηρούμενη στην παρούσα μελέτη στατιστικώς σημαντική αύξηση των τιμών του  $\text{UCa/UCr}$  τη 15η ημέρα, σε σχέση με της ομάδας ελέγχου, πιθανώς δείχνει αυξημένο οστικό ανασχηματισμό, συνδυαζόμενη και με την αντίστοιχη αύξηση των επιπέδων  $\text{OK}$ ,  $\text{Ca}$ ,  $\text{IGF-I}$ ,  $\text{IGFBP-3}$  και των τιμών του δείκτη  $\text{UCa/UCr}$  και  $\text{OHPr/Cr}$ , σε σχέση με τα βασικά ή και της ομάδας ελέγχου.

**Η μελέτη νεότερων δεικτών της οστικής απορρόφησης όπως της απέκκρισης της πυριδινολίνης ( $\text{Pyr/Cr}$ ) και δεοξυπυριδινολίνης ( $\text{Pyr-D/Cr}$ ) στα ούρα, επίσης δεν ανέδειξε επηρεασμό από τη θεραπεία.** Τα παράγωγα του πυριδινίου απελευθερώνονται κατά την αποικοδόμηση του κολλαγόνου από τους  $\text{OKL}$ , απεκκρίνονται στα ούρα χωρίς να μεταβολίζονται<sup>23,157</sup> και θεωρούνται πιο ευαίσθητοι δείκτες οστικής απορρόφησης από την απέκκριση του  $\text{Ca}$  και της  $\text{OHPr}^{9,22}$ . Ειδικότερη για το οστό θεωρείται η  $\text{Pyr-D}$ , η οποία βρίσκεται μόνο στο κολλαγόνο τύπου I του οστού<sup>52</sup>, ενώ η  $\text{Pyr}$  εκτός από το κολλαγόνο τύπου I, βρίσκεται και στο κολλαγόνο τύπου II των χόνδρων και λιγότερο σε άλλους συνδετικούς ιστούς<sup>21,156</sup>.

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν και με εκείνα άλλων μελετών, κατά τις οποίες εκτιμήθηκαν οι ανωτέρω δείκτες, σε ενήλικες με πολλαπλή σκλήρυνση στους οποίους χορηγήθηκαν  $\text{KΣ}$  ενδοφλεβίως<sup>51</sup>, αλλά και μετά από του

στόματος<sup>37</sup>, όπως και σε παιδιά με βρογχικό άσθμα που έλαβαν εισπνεόμενα ΚΣ για 6 μήνες<sup>20</sup>, ή για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (έως 48 μήνες)<sup>265</sup>.

Συνολικά, από τα αποτελέσματα των βιοχημικών δεικτών της οστικής απορρόφησης, όπως παρουσιάζονται στην παρούσα μελέτη, γίνεται εμφανές ότι αυτή δεν αυξήθηκε, στο μικρό χρονικό διάστημα των 2 ημερών, παρά τη χρησιμοποίηση υψηλών δόσεων ΚΣ. Γενικά όμως η αύξηση της οστικής απορρόφησης από τα ΚΣ είναι λιγότερο επιβεβαιωμένη από την αντίστοιχη της οστικής παραγωγής. Ενδιαφέρον είναι ότι και οι ιστομορφομετρικές μελέτες έχουν δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα αύξησης<sup>11,13,14,25</sup> ή μη<sup>15,16</sup> της οστικής απορρόφησης ακόμη και μετά από μακροχρόνια χορήγηση ΚΣ.

**Στην παρούσα μελέτη εκτιμήθηκαν επίσης ο ινσουλινομορφος αυξητικός παράγοντας Ι (IGF-I ή σωματομεδίνη C) και η δεσμευτική του πρωτεΐνη (IGFBP-3) και διαπιστώθηκε ότι δεν επηρεάστηκαν από τη θεραπεία.**

Το πολυπεπτίδιο IGF-I συντίθεται από τα οστικά κύτταρα και διεγείρει την αναδίπλωση των κυττάρων οστεοβλαστικής προέλευσης και τη σύνθεση του κολλαγόνου τύπου Ι<sup>91,96</sup>, μέσω της σύνδεσής του με ειδικούς υποδοχείς των ΟΒ<sup>97</sup>. Επειδή δεν κυκλοφορεί ως ελεύθερο πεπτίδιο, στην κατανόηση της δράσης του σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η οικογένεια των δεσμευτικών πρωτεϊνών του (IGF-binding proteins: **IGFBP** 1-6), οι οποίες τροποποιούν τη βιοδιαθεσιμότητα και δραστηριότητά του στο οστό<sup>95</sup>. Από μελέτες έχει βρεθεί ότι η κορτιζόλη αναστέλλει τη σύνθεση του IGF-I *in vitro*<sup>226</sup> και μάλιστα μετά από εξαιρετικά μικρό χρονικό διάστημα χορήγησης (8 ώρες μετά τη χορήγηση και για τουλάχιστον 24 ώρες)<sup>227</sup>. Οι ακριβείς πάντως μηχανισμοί δράσης παραμένουν άγνωστοι επί του παρόντος, φαίνεται όμως ότι υπάρχει άμεση επίδραση των ΚΣ στη σύνθεση του IGF-I και των δεσμευτικών του πρωτεϊνών<sup>95,96,228</sup>.

Ωστόσο, σε αντίθεση με τις μελέτες *in vitro*, μελέτες *in vivo* σε ανθρώπους έδειξαν ότι η χορήγηση ΚΣ για βραχύ χρονικό διάστημα τόσο σε ενήλικες εθελοντές (60 mg/24ωρο πρεδνιζόνης για 4 ημέρες)<sup>230</sup>, όσο και σε παιδιά (2.5-5mg/24ωρο πρεδνιζολόνης για 2 εβδομάδες<sup>41</sup>, ή βουδεσονίδης 800mg/24ωρο σε εισπνοές για 18 ημέρες<sup>44</sup>) δεν επηρεάζει τα επίπεδα του IGF-I και των IGFBPs. Ακόμη και μετά από μακροχρόνια χορήγηση (πρεδνιζόνη 0.1-2mg/Kg/d, για 1 μήνα έως 14 χρόνια) τα επίπεδα δε μεταβλήθηκαν<sup>229</sup>.

Ενδιαφέρον είναι ότι μελέτη που έχει γίνει σε παιδιά με νεφρική μεταμόσχευση, τα οποία λάμβαναν ΜΠ (0.25-1.05 mg/24ωρο, παρήμερα), έδειξε ελάττωση της βιοδραστικότητας του IGF-I, 6 ώρες μετά τη λήψη του ΚΣ και επαναφορά στα

φυσιολογικά επίπεδα μετά από 24 ώρες. Στις ημέρες που δε λάμβαναν ΚΣ, η βιοδραστικότητα ήταν εντός φυσιολογικών ορίων<sup>231</sup>. Το εύρημα αυτό αποδόθηκε στην ύπαρξη αναστολέων του IGF-I στα παιδιά που λαμβάνουν ΚΣ, η οποία προκαλεί ελάττωση της βιοδραστικότητάς του, ενώ η συγκέντρωσή του παραμένει εντός φυσιολογικών ορίων<sup>231</sup>. Σε μια νεότερη μελέτη των Wolthers και συν<sup>41</sup>, σε παιδιά με βρογχικό άσθμα, διαπιστώθηκε αύξηση μη σημαντική στατιστικώς στη δεσμευτική πρωτεΐνη IGFBP-3, εύρημα που οδήγησε στη θεωρία, ότι η μικρή αυτή αύξηση δρα ανταγωνιστικά στη δράση του IGF-I, παρόλο που τα επίπεδά του παραμένουν αμετάβλητα. Στην παρούσα όμως εργασία δε διαπιστώθηκαν μεταβολές των επιπέδων του IGF-I και IGFBP-3 κατά τη χορήγηση των ΚΣ, αλλά μία τάση αύξησης αυτών τη 15η ημέρα σε σχέση με τα βασικά, πιθανόν στα πλαίσια του αυξημένου οστικού ανασχηματισμού που ήδη περιγράφηκε.

Επειδή σε καμία από τις υπάρχουσες μελέτες με χορήγηση ΚΣ ενδοφλεβίως δεν εκτιμήθηκε ο IGF-I και η δεσμευτική του πρωτεΐνη IGFBP-3<sup>32,45-48,50-52</sup> δεν υπάρχει δυνατότητα άμεσης σύγκρισης με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης.

Τέλος, διαπιστώθηκε αύξηση των επιπέδων της **ενδογενούς κορτιζόλης** στον ορό 2 ημέρες μετά τη χορήγηση των ΚΣ. Δεν υπήρχε επίσης διαφορά στα επίπεδα της κορτιζόλης των ασθενών, πριν και κατά τη θεραπεία, με τα επίπεδα της ομάδας ελέγχου, τα οποία ήταν επίσης αυξημένα σε σύγκριση με τις τιμές αναφοράς. Αυτό το γεγονός πιθανόν να οφείλεται στο ότι τόσο οι ασθενείς που έλαβαν ΚΣ, όσο και η ομάδα ελέγχου, ήταν παιδιά που εισήχθησαν στο Νοσοκομείο και βρίσκονταν υπό αυξημένο stress. Είναι γνωστό ότι το stress αυξάνει τα επίπεδα της ενδογενούς κορτιζόλης<sup>271</sup> και γι' αυτό τα επίπεδα τόσο των ασθενών, πριν λάβουν ΚΣ, όσο και της ομάδας ελέγχου, ήταν υψηλότερα σε σχέση με τις τιμές αναφοράς. Η θεωρία αυτή ενισχύεται και από την παρατηρούμενη στη μελέτη μας ελάττωση των επιπέδων της κορτιζόλης στους μικρούς ασθενείς, 10 ημέρες μετά την έξοδό τους από το Νοσοκομείο, όταν ανυποψίαστοι προσέρχονταν για την αιμοληψία με τους γονείς τους στα εξωτερικά ιατρεία της Παιδιατρικής Κλινικής· τα επίπεδα αυτά συμφωνούν με τα αναφερόμενα φυσιολογικά επίπεδα της βιβλιογραφίας για την αντίστοιχη ώρα λήψης των δειγμάτων.

Εξετάζοντας ξεχωριστά την επίδραση των δύο χρησιμοποιούμενων ΚΣ στα επίπεδα της ενδογενούς κορτιζόλης, διαπιστώθηκε ότι στην ομάδα της ΜΠ τα επίπεδα ελαττώθηκαν, αν και μη σημαντικά στατιστικώς, τη 2η ημέρα, ενώ αυξήθηκαν σημαντικά στην ομάδα της ΥΚ. Η παρατηρούμενη αυτή αύξηση πιθανόν

οφείλεται σε διασταυρούμενη αντίδραση κατά τον προσδιορισμό των επιπέδων της ενδογενούς κορτιζόλης με την εξωγενώς χορηγούμενη ΥΚ<sup>272</sup>. Επιπρόσθετα, το Νοσοκομειακό stress μπορεί να επηρεάζει τα επίπεδα και για το λόγο αυτό η ελάττωση στην ομάδα της ΜΠ τη 2η ημέρα δεν ήταν στατιστικώς σημαντική.

Παρόλο που δεν έχει διευκρινιστεί η ελάχιστη δόση και το ελάχιστο χρονικό διάστημα χορήγησης ΚΣ που απαιτείται για να επέλθει καταστολή του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια, από μελέτες φαίνεται ότι η χορήγηση 20-30mg/24ωρο πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ΚΣ, για περισσότερο από 5 ημέρες, οδηγεί σε καταστολή<sup>64</sup>.

Μελέτες, που σκοπό είχαν την εκτίμηση των επιπέδων της ενδογενούς κορτιζόλης κατά τη διάρκεια εξωγενούς χορήγησης ΚΣ σε ενήλικες, έχουν δείξει αναστολή της ενδογενούς παραγωγής, ακόμη και μετά από βραχύχρονη χορήγηση (πρεδνιζολόνης 5-20 mg/24ωρο, για 4 ημέρες)<sup>36</sup>. Αλλά και η χορήγηση εφάπαξ μπεκλομεθαζόνης (1000μg) υπό μορφή εισπνοών ακολουθείται από ελάττωση των επιπέδων της κορτιζόλης στον ορό<sup>39</sup>. Πρέπει να σημειωθεί, όμως, ότι σε όλες τις ανωτέρω μελέτες οι ασθενείς ήταν ενήλικες και, κατά συνέπεια, η καλή συνεργασία τους κατά τη διάρκεια των αιμοληψιών ελαχιστοποιούσε την επίδραση του stress στα επίπεδα της ενδογενούς κορτιζόλης, σε αντίθεση με τα παιδιά της παρούσας μελέτης.

Από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση έχει προκύψει μόνο μία μελέτη των Hedlin και συν.<sup>43</sup>, στην οποία εκτός από τους βιοχημικούς δείκτες του μεταβολισμού των οστών εκτιμήθηκαν και τα επίπεδα της ενδογενούς κορτιζόλης στον ορό. Σε αυτή βρέθηκε ότι η χορήγηση σε παιδιά με βρογχικό άσθμα, βηταμεθαζόνης από το στόμα για 3 ημέρες (1η ημέρα: 6 mg, 2η ημέρα: 4 mg, 3η ημέρα: 2 mg) οδηγεί σε ελάττωση των επιπέδων της ενδογενούς κορτιζόλης, μετά από 3 ημέρες θεραπείας. Η επανεκτίμηση 11 ημέρες μετά τη διακοπή έδειξε επαναφορά στα πρότερα επίπεδα<sup>43</sup>. Αξίζει να σημειωθεί, όμως, ότι στη μελέτη αυτή οι ασθενείς, που ήταν παιδιά και μάλιστα μικρής ηλικίας (1-3 ετών), αντιμετωπίστηκαν σαν εξωνοσοκομειακοί ασθενείς, γεγονός που ενισχύει την άποψη ότι πιθανόν το Νοσοκομειακό stress στην παρούσα μελέτη επηρέασε τα επίπεδα της ενδογενούς κορτιζόλης.

**Εκτιμώντας την επίδραση των ΚΣ στους βιοχημικούς δείκτες του μεταβολισμού των οστών σε βρέφη, νήπια και παιδιά σχολικής ηλικίας, διαπιστώθηκε ότι στη βρεφική ηλικία τα ΚΣ δεν προκάλεσαν ελάττωση της οστικής παραγωγής, όπως φάνηκε από την απουσία σημαντικών μεταβολών στα επίπεδα της ΟΚ και ΑΦ, σε**

αντίθεση με τη νηπιακή και σχολική ηλικία, όπου σημειώθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων της ΟΚ. Η διαφοροποίηση αυτή φαίνεται να είναι αποτέλεσμα του αυξημένου ρυθμού οστικού ανασχηματισμού που χαρακτηρίζει τη βρεφική ηλικία. Από μελέτες έχει βρεθεί ότι στη βρεφική και εφηβική ηλικία εμφανίζονται τα μέγιστα επίπεδα των βιοχημικών δεικτών τόσο οστικής παραγωγής (οστικό ισοένζυμο ΑΦ, ΟΚ και καρβοξυλικό πεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου Ι)<sup>260-262</sup>, όσο και απορρόφησης (απέκκριση πυριδινολινών στα ούρα)<sup>261</sup>. Επίσης μία μελέτη κινητικής Ca σε υγιή παιδιά βρεφικής έως εφηβικής ηλικίας έδειξε ότι ο μέγιστος ρυθμός μετάλλωσης του σκελετού λαμβάνει χώρα στη βρεφική ηλικία καθώς και πριν την εμφάνιση της έμμηνης ρύσης στα κορίτσια<sup>263</sup>.

Σχετικά με τα επίπεδα της ΑΦ πρέπει να σημειωθεί ότι όταν αυτά εκτιμήθηκαν στο συνολικό αριθμό των παιδιών της μελέτης βρέθηκαν ελαττωμένα, δύο ημέρες μετά τη χορήγηση των ΚΣ· όταν όμως τα παιδιά χωρίστηκαν σε ομάδες με βάση την ηλικία τους αυτά δε μεταβλήθηκαν, σε αντίθεση με τα επίπεδα της ΟΚ. Η διαφορά αυτή οφείλεται μάλλον στο ότι η ΑΦ δεν είναι ιδιαίτερα ειδικός και ευαίσθητος δείκτης οστικής παραγωγής, καθώς επίσης και στο μικρότερο αριθμό παιδιών στις υποομάδες. Επίσης όπως ήδη αναφέρθηκε, τα επίπεδα της ΑΦ στο σύνολο των παιδιών, πριν τη χορήγηση ΚΣ, ήταν υψηλότερα από την ομάδα ελέγχου, εύρημα που αποδόθηκε στη λοίμωξη που παρουσίαζαν αυτά τα παιδιά, ενώ η ελάττωση που σημειώθηκε τη 15η ημέρα αποδόθηκε στην αποδρομή της λοίμωξης. Ωστόσο τα επίπεδα της ΑΦ παρουσίασαν σημαντική ελάττωση τη 15η ημέρα μόνο στην ομάδα των βρεφών, εύρημα που δε μπορεί να εξηγηθεί με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης. Κάποιος ρόλος του χρησιμοποιούμενου ΚΣ ως προς τα αποτελέσματα πρέπει να αποκλεισθεί, διότι και στις 3 ομάδες ο αριθμός των παιδιών ήταν παρόμοιος για τα δύο ΚΣ (ΥΚ, ΜΠ).

Ενδεικτική του αυξημένου οστικού ανασχηματισμού που χαρακτηρίζει τη βρεφική ηλικία είναι η αύξηση των επιπέδων του Ca και της ΟΗPr/Cr τη 15η ημέρα, σε σχέση με τα βασικά επίπεδα, μόνο στην ομάδα των βρεφών. Ωστόσο, τη 15η ημέρα στην ομάδα των βρεφών δεν υπήρχε δυνατότητα μέτρησης των επιπέδων της ΡΤΗ.

Τα επίπεδα του Ρi στον ορό και οι τιμές του δείκτη TmP/GFR ελαττώθηκαν σε όλες τις ηλικίες, αποδεικνύοντας ότι η άμεση επίδραση των ΚΣ στους νεφρούς δεν επηρεάζεται από την ηλικία των παιδιών. Τα επίπεδα του Ca, της ΡΤΗ και οι τιμές της απέκκρισης στα ούρα ΟΗPr, Ca και πυριδινολινών, καθώς και τα επίπεδα του IGF-I, IGFBP-3, δεν παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές από την επίδραση των ΚΣ



σε καμία ηλικιακή ομάδα, όπως, εξάλλου, και όταν εκτιμήθηκαν στο συνολικό αριθμό των παιδιών της μελέτης.

**Εκτιμώντας την επίδραση των ΚΣ στους βιοχημικούς δείκτες του μεταβολισμού των οστών, ξεχωριστά σε κάθε νόσημα,** διαπιστώθηκε ότι η υποκείμενη νόσος δεν τροποποιεί την επίδραση των ΚΣ στο μεταβολισμό των οστών. Στην ομάδα των παιδιών με λαρυγγίτιδα, που στην πλειονότητά της αντιπροσωπεύονταν από νήπια, και στην ομάδα των παιδιών με συρίττουσα αναπνοή μετά από λοίμωξη, που κυρίως αποτελούνταν από παιδιά σχολικής ηλικίας, η επίδραση των ΚΣ στο μεταβολισμό των οστών δε φάνηκε να αλλάζει, παρά τη διαφορετική ηλικία των παιδιών. Αντίθετα στα παιδιά με βρογχιολίτιδα τα ΚΣ δε προκάλεσαν ελάττωση της οστικής παραγωγής, όπως αναφέρθηκε. Η διαφοροποίηση αυτή όμως ουσιαστικά δεν ήταν αποτέλεσμα της νόσου, δεδομένου ότι τα παιδιά με βρογχιολίτιδα ήταν όλα μικρά βρέφη, στα οποία, λόγω του έντονου ρυθμού οστικού ανασχηματισμού, δεν καθίσταται εμφανής η επίδραση των ΚΣ στην οστική παραγωγή.

**Συμπερασματικά,** με βάσει τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης φάνηκε ότι η βραχύχρονη χορήγηση ΚΣ στην παιδική ηλικία, επιδρά αρνητικά στο μεταβολισμό των οστών και οδηγεί σε μερική και προσωρινή αναστολή της οστικής παραγωγής, σε αρνητική επίδραση στην ομοίσταση του  $P_i$ , ενώ δεν επηρεάζει την οστική απορρόφηση. Το κλινικό ενδιαφέρον της παρούσας μελέτης έγκειται στο ότι η επίδραση των συστηματικώς χορηγούμενων ΚΣ στο μεταβολισμό των οστών και στην ομοίσταση του  $P_i$ , θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αντιμετώπιση των νοσημάτων του αναπνευστικού, δεδομένης της μεγάλης συχνότητας με την οποία εμφανίζονται στην παιδική ηλικία και των πολλών υποτροπών τους. Οι πιθανές επιπτώσεις από την αθροιστική επίδραση της βραχύχρονης χορήγησης ΚΣ στον ταχέως αναπτυσσόμενο σκελετό των παιδιών χρειάζεται περαιτέρω μελέτη.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Η βραχύχρονη (2 ημέρες) χορήγηση ΚΣ ενδοφλεβίως:

α. Προκάλεσε μερική και παροδική αναστολή της οστικής παραγωγής, όπως φάνηκε από τη σημαντική ελάττωση των επιπέδων ΟΚ και ΑΦ.

β. Δεν επηρέασε την οστική απορρόφηση, όπως διαπιστώθηκε από την απουσία σημαντικών μεταβολών των δεικτών απέκκρισης ασβεστίου, υδροξυπρολίνης και πυριδινολινών στα ούρα (UCa/UCr, OHPr/Cr, Pyr-D/Cr, Pyr/Cr).

γ. Επηρέασε σημαντικά, αλλά πρόσκαιρα την ομοιόσταση του Ρi (ελάττωση των επιπέδων του Ρi και των τιμών του δείκτη μέγιστης σωληναριακής επαναρρόφησης του από τους νεφρούς: TmP/GFR).

2. Η σημαντική αύξηση των επιπέδων ΟΚ και η τάση αύξησης των επιπέδων Ca, IGF-I και IGFBP-3 τη 15η ημέρα, σε σχέση με τα βασικά επίπεδα μπορεί να αποδοθεί στον αυξημένο οστικό ανασχηματισμό (turnover) τουλάχιστον τις πρώτες εβδομάδες μετά τη χορήγηση ΚΣ. Οι μεταβολές των ανωτέρω παραμέτρων τη 15η ημέρα ήταν σημαντικές σε σχέση και με τα επίπεδα της ομάδας ελέγχου.

**Η αξιολόγηση της επίδρασης των δύο ΚΣ (ΥΚ, ΜΠ) ξεχωριστά στους βιοχημικούς δείκτες του μεταβολισμού των οστών οδήγησε στα παρακάτω συμπεράσματα:**

1. Η ΥΚ προκάλεσε σχετικά εντονότερη αναστολή στην οστική παραγωγή (σημαντική ελάττωση τόσο των επιπέδων ΟΚ, όσο και ΑΦ), σε σχέση με τη ΜΠ που επηρέασε μόνο τα επίπεδα της ΟΚ, στον σχετικά περιορισμένο αριθμό παιδιών που μελετήθηκε.

2. Δεν φάνηκε να υπάρχει διαφορά μεταξύ των δύο χρησιμοποιούμενων ΚΣ, ως προς την επίδρασή τους στην ομοιόσταση του Ρi. Διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση τόσο της ΥΚ όσο και της ΜΠ προκάλεσε σημαντική ελάττωση στα επίπεδα του Ρi στον ορό. Ωστόσο η χορήγηση ΥΚ προκάλεσε εντονότερη ελάττωση των τιμών του δείκτη TmP/GFR και τη 15η ημέρα δεν είχαν επανέλθει πλήρως στις βασικές τιμές, βρισκόταν όμως εντός των φυσιολογικών ορίων.

3. Η αυξημένη οστεοβλαστική δραστηριότητα τη 15η ημέρα ήταν περισσότερο εμφανής στην ομάδα της ΥΚ που παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των επιπέδων ΟΚ σε σχέση με τα βασικά επίπεδα και αυτά της ομάδας ελέγχου. Αντίθετα στην ομάδα της ΜΠ τα επίπεδα αυξήθηκαν μόνο σε σχέση με της ομάδας ελέγχου και όχι με τα βασικά. Αν και ο αριθμός των παιδιών που μελετήθηκε ήταν σχετικά περιορισμένος, πιθανόν η διαφοροποίηση αυτή είναι αποτέλεσμα του ταχύτερου καταβολισμού και της ταχύτερης απέκκρισης της ΥΚ από τον οργανισμό. Αυτό επιτρέπει στους ΟΒ των παιδιών που έλαβαν ΥΚ, να παρουσιάσουν αυξημένη δραστηριότητα, μετά τη διακοπή της χορήγησής της, νωρίτερα από τους ΟΒ των παιδιών της ομάδας που έλαβε ΜΠ.

#### **Η μελέτη της επίδρασης των ΚΣ σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες έδειξε ότι:**

1. Η αναστολή της οστικής παραγωγής από τα ΚΣ δεν φάνηκε να συμβαίνει κατά τη διάρκεια της βρεφικής ηλικίας. Το συμπέρασμα αυτό προκύπτει από την απουσία σημαντικών μεταβολών στα επίπεδα της ΟΚ και ΑΦ στα βρέφη, σε αντίθεση με τα μεγαλύτερης ηλικίας παιδιά, στα οποία σημειώθηκε σημαντική ελάττωση των επιπέδων της ΟΚ. Το φαινόμενο αυτό πιθανόν να είναι αποτέλεσμα εντονότερης οστεοβλαστικής δραστηριότητας στη βρεφική ηλικία.

2. Η αρνητική επίδραση των ΚΣ στην ομοιόσταση του Ρi, διαπιστώθηκε και στις 3 ηλικιακές ομάδες παιδιών (βρέφη, νήπια και παιδιά σχολικής ηλικίας).

3. Τόσο στα βρέφη, όσο και στα μεγαλύτερα παιδιά δε διαπιστώθηκε αύξηση της οστικής απορρόφησης από τη χρήση ΚΣ, όπως φάνηκε από την απουσία ουσιαστικών μεταβολών στις τιμές των δεικτών απέκκρισης ασβεστίου, υδροξυπρολίνης και πυριδινολινών στα ούρα (UCa/UCr, OHPr/Cr, Pyr-D/Cr, Pyr/Cr).

4. Οι παράγοντες που τροποποίησαν εν μέρει την επίδραση των ΚΣ στο μεταβολισμό των οστών φάνηκε να είναι η ηλικία των παιδιών και πιθανόν το χρησιμοποιούμενο ΚΣ και όχι η υποκείμενη νόσος.

## Θ1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η συστηματική χορήγηση των κορτικοστεροειδών (ΚΣ) για μεγάλο χρονικό διάστημα είναι γνωστό ότι οδηγεί σε οστική απώλεια, με συνέπεια την εμφάνιση οστεοπόρωσης στους ενήλικες και καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης στα παιδιά. Τα τελευταία, σχετικά, χρόνια αρκετές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί με σκοπό την εκτίμηση της επίδρασης των ΚΣ στο μεταβολισμό των οστών, όχι μόνο μετά από μακροχρόνια, αλλά και μετά από βραχύχρονη χορήγηση. Ωστόσο, οι περισσότερες από αυτές αφορούσαν ενήλικες ασθενείς που έλαβαν ΚΣ από το στόμα ή ενδοφλεβίως. Οι αντίστοιχες μελέτες στα παιδιά είναι ελάχιστες και αφορούσαν χορήγηση ΚΣ από το στόμα.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η επίδραση των ΚΣ στο μεταβολισμό των οστών, στη βρεφική, νηπιακή και παιδική ηλικία, χορηγούμενων ενδοφλεβίως σε υψηλές δόσεις, για βραχύ χρονικό διάστημα. Επιλέχθηκαν 49 παιδιά ηλικίας 0.2-10 ετών ( $MO \pm SEM$ :  $2.4 \pm 0.4$  έτη) τα οποία εισήχθησαν στην Παιδιατρική Κλινική λόγω επεισοδίων βρογχιολίτιδας (20 παιδιά), συρίπτουσας αναπνοής μετά από λοίμωξη (14 παιδιά) και λαρυγγίτιδας (15 παιδιά). Τα παιδιά αυτά αντιμετωπίστηκαν με χορήγηση ΚΣ ενδοφλεβίως, για βραχύ χρονικό διάστημα (3-5 ημέρες). Τα ΚΣ που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η υδροκορτιζόνη (ΥΚ) σε δόση 10 mg/Kg/24ωρο (χορηγήθηκε σε 28 παιδιά) και η μεθυλπρεδνιζολόνη (ΜΠ) σε δόση 2 mg/Kg/24ωρο (χορηγήθηκε σε 21 παιδιά). Η επιλογή των παιδιών που λάμβαναν τα δύο ΚΣ ήταν τυχαία. Δείγματα αίματος και ούρων συλλέχθηκαν αμέσως μετά την εισαγωγή στο Νοσοκομείο και πριν τη χορήγηση ΚΣ (ημέρα 1η), μετά από 2 ημέρες χορήγησής τους (ημέρα 3) και 10-12 ημέρες μετά τη διακοπή τους (ημέρα 15η). Η ομάδα ελέγχου αντιπροσωπεύτηκε από 51 παιδιά συγκρίσιμης ηλικίας ( $MO \pm SEM$   $3.3 \pm 0.4$  έτη) και φύλου τα οποία εισήχθησαν στο Νοσοκομείο στα πλαίσια επανελέγχου. Τα παιδιά αυτά ήταν χωρίς κλινικά συμπτώματα και δε λάμβαναν φάρμακα.

Τόσο στους ασθενείς που έλαβαν ΚΣ, όσο και στα παιδιά της ομάδας ελέγχου εκτιμήθηκαν βιοχημικοί δείκτες της οστικής παραγωγής στον ορό, οστεοκαλσίνη (ΟΚ), αλκαλική φωσφατάση (ΑΦ), και της οστικής απορρόφησης στα ούρα (σχέση απέκκρισης ασβεστίου προς κρεατινίνη (UCa/UCr), υδροξυπρολίνης προς

κρεατινίνη (OHPr/Cr), δεοξυπυριδινολίνης (Pyr-D/Cr) και πυριδινολίνης προς κρεατινίνη (Pyr/Cr). Εκτιμήθηκε επίσης ο δείκτης της μέγιστης σωληναριακής επαναρόφησης του Pi από τους νεφρούς προς το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης (TmP/GFR). Ακόμη μετρήθηκαν τα κύρια μέταλλα του οστού στον ορό: ασβέστιο (Ca) και φωσφόρος (Pi), οι καλσιοτρόπες ορμόνες: παραθορμόνη (PTH) και μεταβολίτες της βιταμίνης D: 25-υδροξυχοληκαλσιφερόλη (25OHD), 24, 25 διυδροξυχοληκαλσιφερόλη [24, 25 (OH)<sub>2</sub>D] και 1,25 διυδροξυχοληκαλσιφερόλη [1,25(OH)<sub>2</sub>D], καθώς και ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας I (IGF-I) και η κύρια δεσμευτική πρωτεΐνη αυτού (IGFBP-3).

Οι βασικές τιμές των βιοχημικών δεικτών στα παιδιά πριν τη χορήγηση ΚΣ δε διέφεραν από αυτές των παιδιών της ομάδας ελέγχου. Ωστόσο, μετά από χορήγηση ΚΣ για 2 ημέρες διαπιστώθηκε μερική, αλλά παροδική αναστολή της οστικής παραγωγής: σημαντική ελάττωση των επιπέδων της OK ( $p < 0.001$ ) και ΑΦ ( $p < 0.05$ ) σε σχέση με τα βασικά επίπεδα, ενώ οι δείκτες της οστικής απορρόφησης (UCa/UCr, OHPr/Cr, Pyr-D/Cr, Pyr/Cr) δεν ανέδειξαν σημαντικές μεταβολές. Τα επίπεδα του Pi στον ορό και οι τιμές του δείκτη TmP/GFR επίσης παρουσίασαν σημαντική ελάττωση 2 ημέρες μετά τη χορήγηση των ΚΣ, σε σχέση με τα βασικά επίπεδα ( $p < 0.001$ ) και της ομάδας ελέγχου ( $p < 0.001$ ). Οι συγκεντρώσεις του Ca, της PTH, της 25OHD και της 24,25(OH)<sub>2</sub>D δε μεταβλήθηκαν σημαντικά, ενώ τα επίπεδα της 1,25(OH)<sub>2</sub>D παρουσίασαν μία τάση αύξησης σε σχέση με τα βασικά και αυτά της ομάδας ελέγχου. Τα επίπεδα του IGF-I και της δεσμευτικής του πρωτεΐνης IGFBP-3 δε μεταβλήθηκαν μετά από 2 ημέρες χορήγησης ΚΣ.

Η διακοπή της χορήγησης των ΚΣ οδήγησε σε αυξημένο οστικό ανασχηματισμό (turnover) τη 15η ημέρα. Συγκεκριμένα διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση των επιπέδων της OK σε σχέση με τα βασικά ( $p < 0.01$ ) και τα επίπεδα της ομάδας ελέγχου ( $p < 0.001$ ). Επίσης τάση αύξησης παρατηρήθηκε στις συγκεντρώσεις του Ca, IGF-I και IGFBP3 σε σχέση με τα βασικά επίπεδα. Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου βρέθηκε σημαντική αύξηση των επιπέδων του Ca ( $p < 0.01$ ) και της IGFBP-3 ( $p < 0.05$ ), καθώς και τάση αύξησης των επιπέδων IGF-I. Τα επίπεδα του Pi και οι τιμές του δείκτη TmP/GFR που ήταν σημαντικά ελαττωμένα την 3 ημέρα, επανήλθαν στα αρχικά τη 15η ημέρα και δε διέφεραν από αυτά της ομάδας ελέγχου.

Στην παρούσα μελέτη επίσης αξιολογήθηκε η επίδραση των δύο ΚΣ (ΥΚ και ΜΠ) ξεχωριστά στους βιοχημικούς δείκτες του μεταβολισμού των οστών. Διαπιστώθηκε ότι η ΥΚ προκάλεσε σημαντική ελάττωση τόσο των επιπέδων της OK ( $p < 0.05$ ) όσο και της ΑΦ ( $p < 0.05$ ), σε σχέση με τα βασικά επίπεδα, ενώ η ΜΠ επηρέασε μόνο τα

επίπεδα της ΟΚ ( $p < 0.01$ ). Η επίδραση των δύο ΚΣ στο μεταβολισμό του Ρi δε διέφερε μεταξύ τους (προκάλεσαν σημαντική ελάττωση των επιπέδων του Ρi τόσο η ΥΚ ( $p < 0.001$ ), όσο και η ΜΠ ( $p < 0.01$ ). Η επίδραση όμως της ΥΚ στις τιμές του δείκτη TmP/GFR ήταν μεγαλύτερη ( $p < 0.001$ ) από της ΜΠ ( $p < 0.05$ ). Ωστόσο, τη 15η ημέρα οι τιμές και στις δύο ομάδες επανήλθαν στα φυσιολογικά όρια. Τα επίπεδα του Ca, της PTH, των μεταβολιτών της βιταμίνης D, οι τιμές των δεικτών της οστικής απορρόφησης και τα επίπεδα του IGF-I και της δεσμευτικής του πρωτεΐνης IGFBP-3 δε μεταβλήθηκαν σημαντικά και στις δύο ομάδες των ΚΣ. Αυξημένος οστικός σχηματισμός τη 15η ημέρα ήταν κυρίως εμφανής στην ομάδα της ΥΚ. Συγκεκριμένα στην ομάδα της ΥΚ τα επίπεδα της ΟΚ τη 15η ημέρα παρουσιάστηκαν σημαντικά αυξημένα σε σχέση με τα βασικά ( $p < 0.01$ ) και της ομάδας ελέγχου ( $p < 0.001$ ), ενώ οι τιμές του δείκτη UCa/UCr παρουσίασαν τάση αύξησης σε σχέση με τις βασικές και σημαντική αύξηση ( $p < 0.05$ ) σε σχέση με της ομάδας ελέγχου. Αντίθετα στην ομάδα της ΜΠ τα επίπεδα της ΟΚ παρουσίασαν σημαντική αύξηση μόνο σε σχέση με της ομάδας ελέγχου ( $p < 0.05$ ) και δε διέφεραν σημαντικά από τα αρχικά, ενώ οι τιμές του δείκτη UCa/UCr δεν παρουσίασαν καμιά σημαντική μεταβολή.

Αξιολογώντας την επίδραση των ΚΣ στις βιοχημικές παραμέτρους του μεταβολισμού των οστών σε σχέση με την ηλικία των παιδιών, παρατηρήθηκε ότι η αναστολή της οστικής παραγωγής εξαιτίας των ΚΣ, λαμβάνει χώρα στη νηπιακή και μεγαλύτερη ηλικία και όχι στη βρεφική ηλικία. Το συμπέρασμα αυτό απορρέει από τη την απουσία σημαντικών μεταβολών στα επίπεδα της ΟΚ και ΑΦ στα βρέφη, σε αντίθεση με τα μεγαλύτερης ηλικίας παιδιά, στα οποία βρέθηκε σημαντική ελάττωση των επιπέδων της ΟΚ (νήπια:  $p < 0.01$ , σχολικής ηλικίας:  $p < 0.05$ ). Το ανωτέρω συμπέρασμα ενισχύθηκε επίσης από την παρατήρηση ότι όταν τα παιδιά εκτιμήθηκαν με βάση τη νόσο τους, τα επίπεδα της ΟΚ δε μεταβλήθηκαν στα παιδιά με βρογχιολίτιδα, ενώ ελαττώθηκαν στα παιδιά με συρίπτουσα αναπνοή μετά από λοίμωξη ( $p < 0.01$ ) και λαρυγγίτιδα ( $p < 0.05$ ). Πιο προσεκτική αξιολόγηση αυτών των αποτελεσμάτων οδήγησε στη διαπίστωση ότι τα παιδιά με βρογχιολίτιδα ήταν όλα βρέφη, ενώ τα παιδιά με λαρυγγίτιδα και συρίπτουσα αναπνοή ήταν μεγαλύτερης ηλικίας. Ο παράγοντας λοιπόν που τροποποίησε την επίδραση των ΚΣ ήταν και εδώ η ηλικία και όχι η υποκείμενη νόσος. Αντίθετα με τα επίπεδα της ΟΚ, τα επίπεδα του Ρi και οι τιμές του δείκτη TmP/GFR μεταβλήθηκαν παράλληλα την 3η και τη 15η ημέρα και στις τρεις ηλικιακές ομάδες, ενώ οι δείκτες της οστικής απορρόφησης επίσης δε μεταβλήθηκαν σε καμιά από τις τρεις ομάδες.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι η

βραχύχρονη χορήγηση ΚΣ οδηγεί σε μερική και αναστρέψιμη αναστολή της οστικής παραγωγής, σε αρνητική επίδραση στην ομοιόσταση του Ρi, ενώ δεν επηρεάζει την οστική απορρόφηση. Παρατηρήθηκε επίσης για πρώτη φορά, με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα, ότι η επίδραση των ΚΣ στη βρεφική ηλικία δε συνοδεύεται από αναστολή της οστικής παραγωγής, όπως συμβαίνει στις μεγαλύτερες ηλικίες, πιθανά λόγω του πολύ έντονου οστικού ανασχηματισμού που λαμβάνει χώρα κατά τη βρεφική ηλικία. Συνεπώς, καθίσταται εμφανής η αναγκαιότητα να λαμβάνονται υπόψη οι αρνητικές αυτές επιδράσεις των ΚΣ στον μεταβολισμό των οστών και του φωσφόρου, ακόμη και αν η χορήγηση αφορά τόσο μικρό χρονικό διάστημα. Η κλινική σημασία των ανωτέρω ευρημάτων καθίσταται ακόμη περισσότερο σημαντική, λόγω του ότι η χορήγηση ΚΣ ενδοφλεβίως σε υψηλές δόσεις είναι ιδιαίτερα συχνή και αναγκαία στην καθημερινή παιδιατρική πράξη. Αν και με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης φάνηκε ότι οι αρνητικές συνέπειες στους βιοχημικούς δείκτες του μεταβολισμού των οστών γρήγορα αποκαθίστανται, οι πιθανές επιπτώσεις από την αθροιστική επίδραση της βραχύχρονης χορήγησης ΚΣ στον ταχέως αυξανόμενο σκελετό των παιδιών χρειάζεται περαιτέρω μελέτη.



## ⊖<sub>2</sub>. ABSTRACT

### **EFFECT OF SHORT TERM GLYCOCORTICOSTEROID ADMINISTRATION ON THE BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE METABOLISM IN CHILDREN**

**EKATERINI SIOMOU M.D.**

Systemic corticosteroid administration has long been known to lead in bone loss, with the consequences of causing osteoporosis in adults and growth retardation in children. Several studies have been carried out in recent years examining the effects of corticosteroids after long or short-term administration. However most of them were on adults who received corticosteroids per os or intravenously (IV). Studies in children are few and only after per os administration.

The purpose of the present investigation was to study the short-term effects of high dose IV administered corticosteroids on some parameters of bone metabolism in infants and children. The number of the children under study was 49 and their age range 0.2-10 years ( $2.4 \pm 0.4$  yrs, Mean  $\pm$  SEM). They had attended the Paediatric Clinic after episodes of bronchiolitis ( $n=20$ ), wheezing after infection ( $n=14$ ) and laryngitis ( $n=15$ ). Their treatment consisted of IV administration of corticosteroids for 3-5 days. The steroids used were either hydrocortisone (10mg/Kg/day) in 28 children or methylprednisolone (2mg/Kg/day) in 21 and they were given in a random order. Samples of blood and 3hr fasting urine were collected on the day of admission and before therapy started (Day 1), after 2 days of therapy (Day 3) and 10-12 days after therapy had stopped (Day 15). Another group of healthy children of similar age and gender, who had come to the Clinic for reassessment, was used as controls.

In both groups of children the parameters determined were: the bone formation markers of osteocalcin (OK) and total alkaline phosphatase (SAP) in serum and the bone resorption markers of UCa/UCr (ratio of Calcium to Creatinine), OHPr/Cr (ratio of Hydroxy-proline to Creatinine), Pyr/Cr (ratio of Pyridinoline to Creatinine) and Pyr-D/Cr (ratio of Deoxy-Pyridinoline to Creatinine) in urine. In addition serum calcium (Ca), phosphorus (Pi), parathyroid hormone (PTH), the vitamin D metabolites of 25 hydroxy-cholecalciferol (25OHD), 24,25 dihydroxycholecalciferol [ $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ ] and 1,25



dihydroxycholecalciferol [1,25(OH)<sub>2</sub>D] as well as the insulin-like growth factor I (IGF I) and its main binding protein (IGFBP-3) were determined. The index of maximum renal phosphate reabsorption (TmP/GFR) was also calculated.

The basal values of the parameters determined in the study children did not differ from those of the controls. However two days after the steroid administration a suppression of bone formation markers (OK  $p < 0.001$  and SAP  $p < 0.05$ ) was observed while the bone resorption markers examined (UCa/UCr, OHPr/Cr, Pyr/Cr, Pyr-D/Cr) did not show any changes. Significant decreases were seen in the values of serum Pi and TmP/GFR in comparison both to the basal ( $p < 0.001$ ) and the control values ( $p < 0.001$ ). No changes were noticed in the circulating levels of Ca, PTH, 25OHD and 24,25(OH)<sub>2</sub>D while a trend for increase was demonstrated in the 1,25(OH)<sub>2</sub>D levels.

Nearly two weeks after the end of therapy the increase of OK to higher levels than the basal ( $p < 0.01$ ) and those of the controls ( $p < 0.001$ ), indicated a probable activation of osteoblasts for bone synthesis. An increasing trend was also observed in the concentrations of Ca, IGF-I and IGFBP-3 in relation to the basal levels. In comparison to the controls significant rises were observed in the serum Ca ( $p < 0.01$ ) and IGFBP-3 ( $p < 0.05$ ) and less in the IGF-I levels. Serum Pi and the values of the TmP/GFR index that had significantly decreased by day 3, recovered by day 15 and were comparable to those of the controls.

The effects of each of the two corticosteroids separately were also assessed on the biochemical bone markers. Hydrocortisone (HC) caused significant decreases to both OK and SAP ( $p < 0.05$ ) while methylprednisolone (MP) only to OK ( $p < 0.01$ ). No differences were found in the effects of the two steroids on serum Pi that decreased in both (HC  $p < 0.001$ , MP  $p < 0.01$ ). However the decrease in the TmP/GFR values was greater after HC ( $p < 0.001$ ) rather than MP ( $p < 0.05$ ) administration, but on day 15 they had returned to normal range. Serum Ca, PTH, vitamin D metabolites, IGF I, IGFBP-3 and the biochemical indices of bone resorption did not show any changes during the study for either steroid. By day 15 bone turnover seemed to be higher in the HC group, with increased serum OK levels in comparison to the basal ( $p < 0.01$ ) and to the controls ( $p < 0.001$ ), and a trend for increase in the UCa/UCr index, that was higher than in controls ( $p < 0.05$ ). In contrast in the MP group the OK levels were found higher by day 15 only in comparison to the controls ( $p < 0.05$ ) and not to the basal, while the UCa/UCr index did not show any changes.

Assessing the effects of the corticosteroids on the biochemical bone markers in relation to age or the disease of the children, it was observed that the inhibition on the

bone synthesis was detectable after the infantile age. No changes were observed in OK & SAP of the infants while there was a significant fall of the serum OK in the older ages ( $p < 0.01$  in preschool and  $p < 0.05$  in school age children). Similarly the infants who had mainly bronchiolitis did not show any changes, while the children with wheezing after infection and laryngitis showed decreases in OK ( $p < 0.01$  and  $p < 0.05$  respectively). In contrast to the OK, serum Pi and the TmP/GFR index values of all three age groups demonstrated parallel changes on days 3 and 15. No changes were noted in the osteoclastic bone markers studied.

In conclusion, the findings of the present study showed that short-term IV administration of corticosteroids leads to partial and reversible inhibition of bone synthesis, has adverse effects on phosphate homeostasis but does not affect bone resorption. For the first time in the scientific literature it was noted that the inhibition on the bone synthesis was detectable in the children and not in the infants. This might be explained from the fact that the bone turnover in the infants is much higher than in the children.

It is noteworthy while using corticosteroids, even for short-term therapy, to take into account their adverse effects on bone and phosphate metabolism. The clinical significance of the present results becomes more important from the fact that the use of IV steroids in high doses is very common and necessary in the pediatric clinical practice. Even though these effects are reversible, any possible effects from repeating therapeutic regimes on the fast growing skeleton of the children have to be further investigated.

### Θ3. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Bockman RS, Weinerman S: Steroid-induced osteoporosis. *Orthop Clin North Am* 1990; 21: 97-104.
- 2 Goulding NJ. Corticosteroids-a case of mistaken identity? *Br J Rheumatol* 1998; 37: 477-483.
- 3 Goldfien A. Adrenocorticosteroids and adrenocortical antagonists. In: Katzung BG, ed. *Basic and Clinical Pharmacology*. 5th ed. Prentice-Hall International Inc, 1992: 543-558.
- 4 Reid IR. Glucocorticoid osteoporosis-mechanisms and management. *Eur J Endocrinol* 1997; 137: 209-217.
- 5 Curtiss PH, Clark WS, Herndon CH. Vertebral fractures resulting from prolonged cortisone and corticotropine therapy. *JAMA* 1954; 156: 467-469.
- 6 Badley BWD, Ansell BM. Fractures in Still's disease. *Ann Rheum Dis* 1960; 19: 135-141.
- 7 Forre O, Sorskaar D. Κυτοκίνες και οστικός μεταβολισμός. *Οστούν* 1995; 6: 225-227.
- 8 Christenson RH. Biochemical markers of bone metabolism: an overview. *Clin Biochem* 1997; 30: 573-593.
- 9 Schönau E, Rauch F. Markers of bone and collagen metabolism-problems and perspectives in paediatrics. *Horm Res* 1997; 48 (suppl 5): 50-59.
- 10 Braun JJ, Birkenhager-Frenkel DH, Rietveld Jr AH, Visser JTJ, Birkenhager JC. Influence of 1 $\alpha$ -(OH)D<sub>3</sub> administration on bone and mineral metabolism in patients on chronic glucocorticoid treatment: a double-blind controlled study. *Clin Endocrinol* 1983; 18: 265-273.
- 11 Lund B, Storm TL, Lund B, Melsen F, Mosekilde L, Andersen RB, Egmose C, Sorensen OH. Bone mineral loss, bone histomorphometry and vitamin D metabolism in patients with rheumatoid arthritis on long-term glucocorticoid treatment. *Clin Rheumatol* 1985; 4: 143-149.

- 12 Reid IR, Katz JM, Ibbertson HK, Gray DH. The effects of hydrocortisone, parathyroid hormone and the bisphosphonate, APD, on bone resorption in neonatal mouse calvaria. *Calcif Tissue Int* 1986; 38: 38-43.
- 13 Aaron JE, Francis RM, Peacock M, Makins NB. Contrasting microanatomy of idiopathic and corticosteroid-induced osteoporosis. *Clin Orthop* 1989; 243: 294-305.
- 14 Dempster DW. Bone histomorphometry in glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 137-141.
- 15 LoCascio V, Bonucci E, Imbimbo B, Ballanti P, Adami S, Milani S, Tartarotti D, DellaRocca C. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone Miner* 1990; 8: 39-51.
- 16 Chavassieux P, Pastoureau P, Chapuy MC, Delmas PD, Meunier PJ. Glucocorticoid-induced inhibition of osteoblastic bone formation in ewes: A biochemical and histomorphometric study. *Osteoporosis Int* 1993; 3: 97-102.
- 17 Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporosis* 1994; 20: 629-650.
- 18 Sambrook PN, Jones G. Corticosteroid osteoporosis. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 8-12.
- 19 Doull IJM, Freezer NJ, Holgate ST. Growth of prepubertal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1715-1719.
- 20 Doull I, Freezer N, Holgate S. Osteocalcin, growth, and inhaled corticosteroids: a prospective study. *Arch Dis Child* 1996; 74: 497-501.
- 21 Delmas PD. Clinical Use of Biochemical Markers of bone remodeling in osteoporosis. *Bone* 1992; 13: S17-S21.
- 22 Taylor AK, Lueken SA, Libanati C, Baylink DJ. Biochemical Markers of Bone Turnover for the Clinical Assessment of Bone Metabolism. *Osteoporosis* 1994; 20: 589-607.
- 23 Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. Application for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 303-323.
- 24 Hahn TJ, Halstead LR, Baran DT. Effects of short term glucocorticoid administration on intestinal calcium absorption and circulating vitamin D metabolite concentrations in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 111-115.

- 25 Brawn JJ, Juttman JR, Vissen TJ, Birkenhäger JL. Short-term effect of prednisone on serum 1,25-dihydroxyvitamin D in normal individuals and in hyper- and hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol* 1982; 17: 21-28.
- 26 Gennari C, Imbimbo B, Montagnani M, Bernini M, Nardi P, Avioli LV. Effects of prednisone and deflazacort on mineral metabolism and parathyroid hormone activity in humans. *Calcif Tissue Int* 1984; 36: 245-252.
- 27 Nielsen HK, Charles P, Mosekilde L. The effect of single oral doses of prednisone on the circadian rhythm of serum osteocalcin in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1025-1030.
- 28 Nielsen HK, Thomsen K, Eriksen EF, Charles P, Storm T, Mosekilde L. The effects of high-dose glucocorticoid administration on serum bone gamma carboxyglutamic acid-containing protein, serum alkaline phosphatase and vitamin D metabolites in normal subjects. *Bone Miner* 1988; 4:105-113.
- 29 Peretz A, Praet J-P, Bosson D, Rozenberg S, Bourdoux P. Serum osteocalcin in the assessment of corticosteroid induced osteoporosis. Effect of long and short term corticosteroid treatment. *J Rheumatol* 1989; 16: 363-367.
- 30 Hodsman AB, Toogood JH, Jennings B, Fraher LJ, Baskerville JC. Differential effects of inhaled budesonide and oral prednisolone on serum osteocalcin. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 530-540.
- 31 Oikarinen A, Autio P, Vuori J, Väänänen K, Risteli L, Kiistala U, Risteli J. Systemic glucocorticoid treatment decreases serum concentrations of carboxyterminal propeptide of type I procollagen and aminoterminal propeptide of type III procollagen. *Br J Dermatol* 1992; 126: 172-178.
- 32 Van Der Veen MJ, Bijlsma JWJ. Effects of different regimes of corticosteroid treatment on calcium and bone metabolism in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1992; 11: 388-392.
- 33 Lo Cascio V, Kanis JA, Beneton MNC, Bertoldo F, Adami S, Poggi G, Zanolin ME. Acute effects of deflazacort and prednisone on rates of mineralization and bone formation. *Calcif Tissue Int* 1995; 56: 109-112.
- 34 Meeran G, Hattersley A, Burrin J, Shiner R, Ibbertson K. Oral and inhaled corticosteroids reduce bone formation as shown by plasma osteocalcin levels. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 333-336

- 35 Gram J, Junker P, Nielsen HK, Bollerslev J. Effects of short-term treatment with prednisolone and calcitriol on bone and mineral metabolism in normal men. *Bone* 1998; 23: 297-302.
- 36 Wilson AM, McFarlane LC, Lipworth BJ. Systemic bioactivity profiles of oral prednisolone and nebulized in adult asthmatics. *Chest* 1998; 114:1022-1027.
- 37 Yonemura K, Hishida A, Kimura M, Watanabe T, Kumagai H. Prednisolone induces increase in serum calcium concentration: Possible involvement of the kidney, the bone and intestine. *Calcif Tissue* 1999; 65: 567-571.
- 38 Teelucksingh S, Padfield PJ, Tibi L, Cough KJ, Hoef PR. Inhaled corticosteroids formation and osteocalcin. *Lancet* 1991; 338: 60-61.
- 39 Nielsen HK, Pedersen B, Brixen K, Dahn R, Charles P. The effect of single doses of inhaled beclomethasone dipropionate on the circadian rhythm in serum osteocalcin in normals. *Acta Endocrinol* 1993; 128: 263-267.
- 40 Wolthers OD, Rilis BJ, Pedersen S. Bone turnover in asthmatic children treated with oral prednisolone or inhaled budesonide. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 341-346.
- 41 Wolthers OD, Juul A, Hansen M, Müller J, Pedersen S. The insulin-like growth factor axis and collagen turnover during prednisolone treatment. *Arch Dis Child* 1994; 71: 409-413.
- 42 Niu CK, Huang SC, Huang CB. Effect of short-course budesonide on the bone turnover of asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 290-294.
- 43 Hedlin G, Svedmyr J, Ryden A-C. Systemic effects of a short course of betamethasone compared with high-dose inhaled budesonide in early childhood asthma. *Acta Paediatr* 1999; 88: 48-51.
- 44 Wolthers OD, Juul A, Hansen M, Müller J, Pedersen S. The insulin-like growth factor axis and collagen turnover in asthmatic children treated with inhaled budesonide. *Acta Paediatr* 1995; 84: 393-397.
- 45 Bijlsma JWJ, Duursma SA, Huber-Bruning O. Bone metabolism during methylprednisolone pulse therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 757-760.
- 46 Bijlsma JWJ, Duursma SA, Bosch R, Raymakers JA, Huber-Bruning O. Acute changes in calcium and bone metabolism during methylprednisolone pulse therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1988; 27: 215-219.

- 47 Chertok P, Leroux JL, Blotman F, Colette C. High-dose intravenous methylprednisolone treatment and serum bone Gla-protein. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1487
- 48 Lems WF, Jacobs JWG, Van Den Brink HR, Van Rijn HJM, Bijlsma JWJ. Transient decrease in osteocalcin and markers of type 1 collagen turnover, during high-dose corticosteroid pulse therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 787-789.
- 49 Lems WF, Gerrits MI, Jacobs JW, van Vugt RM, van Rijn HJM, Bijlsma JWJ. Changes in (markers of) bone metabolism during high dose corticosteroid pulse treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 288-293.
- 50 Peretz A, Moris M, Willems D, Bergmann P. Is bone alkaline phosphatase an adequate marker of bone metabolism during acute corticosteroid treatment. *Clin Chem* 1996; 42: 102-103.
- 51 Cosman F, Nieves J, Herbert J, Shen V, Lindsay R. High-dose glucocorticoids in multiple sclerosis patients exert direct effects on the kidney and skeleton. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1097-1105.
- 52 Ekenstam E, Stalenheim G, Hällgren R. The acute effect of high dose corticosteroid treatment on serum osteocalcin. *Metabolism* 1988; 37: 141-144
- 53 Klassen TP. Recent advances in the treatment of bronchiolitis and laryngitis. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 249-261.
- 54 Welliver RC. Therapy for bronchiolitis: help wanted. *J Pediatr* 1997; 130: 170-172.
- 55 Deshpande A, McKenzie SA. Short course of steroids in home treatment of children with acute asthma. *BMJ* 1986; 293: 169-171.
- 56 Gleeson JGA, Loftus BG, Price JF. Placebo controlled trial of systemic corticosteroids in acute childhood asthma. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 1052-1058.
- 57 Connett GJ, Warde C, Wooler E, Lenney W. Prednisolone and salbutamol in the hospital treatment of acute asthma. *Arch Dis Child* 1994; 70: 170-173.
- 58 De Benedictis FM, Canny GJ, Levison H. The role of corticosteroids in respiratory diseases of children. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 44-57.
- 59 Demoly P, Chung KF. Pharmacology of corticosteroids. *Respir Med* 1998; 92: 385-394.

- 60 Tibbali J, Shann FA, Landau LI. Placebo-controlled trial of prednisolone in children intubated for croup. *Lancet* 1992; 340: 745-748.
- 61 Geelhoed GC, Macdonald WBG. Oral dexamethasone in the treatment of croup: 0.15 mg/Kg versus 0.3 mg/Kg versus 0.6 mg/Kg. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20: 362-368.
- 62 MacDonald WBG, Geelhoed GC. Management of childhood croup. *Thorax* 1997; 52: 757-759.
- 63 Ausejo M, Saeur A, Pham Ba, Kellner JD, Johnson DW, Moher D, Klassen TP. The effectiveness of glucocorticoid in treating croup: meta-analysis. *BMJ* 1999; 319: 595-607.
- 64 Axelrod L. Glucocorticoids. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. *Textbook of Rheumatology*. 2th ed. W.B. Saunders Company, 1985: 815-832.
- 65 Szefer SJ. Glucocorticoid therapy for asthma: Clinical pharmacology. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 147-165.
- 66 Garber EK, Fan PT, Bluestone R. Realistic guidelines fo corticosteroid therapy in rheumatic disease. *Semin Arthritis Rheum* 1981; 11: 231-256.
- 67 Russell G. Inhaled corticosteroid therapy in children: an assessment of the potential for side effects. *Thorax* 1994; 49: 1185-1188.
- 68 Barnes PJ, Adcock I. Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14: 436-441.
- 69 Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM, Wilson SJ, Walls AF, Roche WR, Howarth PH, Holgate ST. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 669-674.
- 70 Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide and a b<sub>2</sub>-agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: A randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 32-40.
- 71 Cohan VL, Udem BJ, Fox CC, Adkinson NF, Lichtenstein LM, Schleimer RP. Dexamethasone does not inhibit the release of mediators from human mast cells residing in airway, intestine, or skin. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 951-954.
- 72 Peers SH, Flower RJ. The role of lipocortin in corticosteroid actions. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: S18-S21.



- 73 Manso G, Baker AJ, Taylor IK, Fuller RW. In vivo and in vitro effects of glucocorticosteroids on arachidonic acid metabolism and monocyte function in nonasthmatic humans. *Eur Respir J* 1992; 5: 712-716.
- 74 Boschetto P, Rogers DF, Fabbri LM, Barnes PJ. Corticosteroid inhibition of airway microvascular leakage. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 605-609.
- 75 Shimura S, Sasaki T, Ikeda K, Yamauchi K, Sasaki H, Takishima T. Direct inhibitory action of glucocorticoid on glycoconjugate secretion from airway submucosal glands. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1044-1049.
- 76 Svedmur N. Action of corticosteroids on beta-adrenergic receptors. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141 (Suppl 2): S31-S38.
- 77 Barnes PJ. Effect of corticosteroids on airway hyperresponsiveness. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: S70-S76.
- 78 Storr J, Barry W, Barrell E, Lenney W. Effect of a single oral dose of prednisolone in acute childhood asthma. *Lancet* 1987; 1: 879-881.
- 79 König P. Inhaled corticosteroids. Their present and future role in the management of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 297-306.
- 80 Hannania NA, Chapman KR. Adverse effects of inhaled corticosteroids. *Am J Med* 1995; 98: 196-208.
- 81 Wong CA, Walsh LJ, Smith CJP, Wisniewski AF, Lewis SA, Hubbard R, Cawte S, Green DJ, Pringle M, Tattersfield AE. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet* 2000; 355: 1399-1403.
- 82 Zora JA, Zimmerrman D, Carret TL, O'Connell EJ, Yunginger JW. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression after short-term, high-dose glucocorticoid therapy in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 76: 9-13.
- 83 Dolan LM, Kesarwala HH, Holroyde JC, Fischer TJ. Short-term, high-dose, systemic steroids in children with asthma: The effect on hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 81-87.
- 84 Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines and bone remodeling. *N Engl J Med* 1995; 332: 305-311.
- 85 Prockop DJ, Kivirikko KI, Tuderman L, Guzman NA. The biosynthesis of collagen and its disorders (second of two parts). *N Engl J Med* 1979; 301: 13-22.
- 86 Prockop DJ, Kivirikko KI, Tuderman L, Guzman NA. The biosynthesis of collagen and its disorders (first of two parts). *N Engl J Med* 1979; 301: 77-85

- 87 Λαπατσάνης ΠΔ. Σκελετικό σύστημα. Στο: Βασική Παιδιατρική. 1988 Λίτσας. Αθήνα: 241-247.
- 88 Zaidi M, Παζιάνας Μ. Οι λειτουργίες της οστεοκλάστης. Οστούν 1994; 5: 212-214.
- 89 Horowitz MC, Coleman DL, Flood PM, Kupper TS, Jilka RL. Parathyroid hormone and lipopolysaccharide induce murine osteoblast-like cells to secrete a cytokine indistinguishable from granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. J Clin Invest 1988; 83: 149-157.
- 90 Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. N Engl J Med 1995; 333: 166-174.
- 91 Canalis E, McCarthy T, Centrella M. Growth factors and the regulation of bone remodeling. J Clin Invest 1988; 81: 277-281.
- 92 Schwander JC, Hauri C, Zapf J, Froesch ER. Synthesis and secretion of insulin-like growth factor and its binding protein by the perfused rat liver: dependence on growth hormone status. Endocrinology 1983; 113: 297-305
- 93 Han VKM, D'Ercole AJ, Lund PK. Cellular localization of somatomedin (insulin-like growth factor) messenger RNA in the human fetus. Science 1987; 236: 193-197.
- 94 McCarthy TL, Centrella M, Canalis E. Parathyroid hormone enhances the transcript and polypeptide levels of insulin-like growth factor I in osteoblast-enriched cultures from fetal rat bone. Endocrinology 1989; 124: 1247-1253.
- 95 Okazaki R, Riggs BL, Conover CA. Glucocorticoid regulation of insulin-like growth factor-binding protein expression in normal human osteoblast-like cells. Endocrinology 1994; 134: 126-132.
- 96 McCarthy TL, Centrella M, Canalis E. Regulatory effects of insulin-like growth factor I and II on bone collagen synthesis in rat calvarial cultures. Endocrinology 1989; 124: 301-309
- 97 Bennett A, Chen T, Feldman D, Hintz RL, Rosenfeld RG. Characterization of insulin-like growth factor I receptors on cultured rat bone cells: regulation of receptor concentration by glucocorticoids. Endocrinology 1984; 115: 1577-1583.
- 98 Mayer PW, Schalch DS. Somatomedin synthesis by a subclone of buffalo rat liver cells: characterization and evidence for immediate secretion of de novo synthesized hormone. Endocrinology 1983; 113: 588-595.

- 99 Frolik CA, Ellis LF, Williams DC. Isolation and characterization of insulin-like growth factor II from human bone. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 151: 1011-1018.
- 100 Canalis E, Lorenzo J, Burgess WH, Maciag T. Effects of endothelial cell growth factor on bone remodeling in vitro. *J Clin Invest* 1987; 79: 52-58.
- 101 Seyedin SM, Thompson AY, Bentz H, Rosen DM, McPherson JM, Conti A, Siegel NR, Galluppi GR, Piez KA. Cartilage inducing factor. Apparent identity to transforming growth factor-beta. *J Biol Chem* 1986; 261: 5693-5695.
- 102 Centrella M, Massague J, Canalis E. Human platelet-derived transforming growth factor- $\beta$  stimulates parameters of bone growth in fetal rat calvarie. *Endocrinology* 1986; 119: 2306-2312.
- 103 Centrella M, McCarthy T, Canalis E. Transforming growth factor  $\beta$  is a bifunctional regulator of replication and collagen synthesis in osteoblast enriched cell cultures from fetal rat bone. *J Biol Chem* 1987; 262: 2869-2874.
- 104 Canalis E, McCarthy T, Centrella M. A bone-derived growth factor isolated from rat calvariae is Beta<sub>2</sub> microglobulin. *Endocrinology* 1987; 121: 1198-1200.
- 105 Canalis E. Effect of platelet-derived growth factor on DNA and protein synthesis in cultured rat calvaria. *Metabolism* 1981; 30: 970-977.
- 106 Tashjian AH, Hohmann EL, Antoniades HN, Levine L. Platelet-derived growth factor stimulates bone resorption via a prostaglandin-mediated mechanism. *Endocrinology* 1982; 111: 118-124.
- 107 Raun P, Clemmensen B, Christiansen C, for the Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. *Bone* 1999; 24: 237-244.
- 108 Moss DW. Alkaline phosphatase isoenzymes. *Clin Chem* 1982; 28: 2007-2016.
- 109 Posen S, Grunstein HS. Turnover Rate of Skeletal Alkaline Phosphatase in Humans. *Clin Chem* 1982; 28: 153-154.
- 110 Arnaud SB, Goldsmith RS, Stickler GB, McCall JT, Arnaud CD. Serum parathyroid hormone and blood minerals: interrelationships in normal children. *Pediatr Res* 1973; 7: 485-493.
- 111 Round JM. Plasma calcium, magnesium, phosphorus, and alkaline phosphatase levels in normal British school children. *Br Med J* 1973; 3: 137-140.
- 112 Schiele F, Henny J, Hitz J, Petitclerc C, Gueguen R, Siest G. Total bone and liver alkaline phosphatases in plasma: biological variations and reference limits. *Clin Chem* 1983; 29: 634-641.

- 113 Rosalki SB, Foo Y. Two new methods for separating and quantifying bone and liver alkaline phosphatase isoenzymes in plasma. *Clin Chem* 1984; 30: 1182-1186.
- 114 Gomez B, Ardakani S, Ju J, Jenkins D, Cerelli MJ, Daniloff GY, Kung VT. Monoclonal antibody assay for measuring bone-specific alkaline phosphatase activity in serum. *Clin Chem* 1995; 41: 1560-1566.
- 115 Stepan JJ, Pospichal J, Presl J, Pacovsky V. Bone loss and biochemical indices of bone remodeling in surgically induced postmenopausal women. *Bone* 1987; 8: 279-284.
- 116 Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to aledronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1693-1700.
- 117 Russell RGG, Beard DJ, Cameron EC, Dangles DC, Forrest ARW, Guiland-Cumming D, Paterson AD, Poser J, Preston LJ, Milford-Ward A, Woodhead S, Kanis JA. Biochemical markers of bone turnover in Paget's disease. *Metab Bone Dis Rel Res* 1981; 485: 255-262.
- 118 Robins SP, Black D, Paterson CR, Reid DM, Duncan A, Seibel MJ. Evaluation of urinary hydroxypyridinium crosslink measurements as resorption markers in metabolic bone diseases. *Eur J Clin Invest* 1991; 21: 310-315.
- 119 Lapatsanis PD, Deliyanni V, Doxiadis S. Vitamin D deficiency rickets in Greece. *J Pediatr* 1968; 73: 195-202.
- 120 Nielsen HK, Brixen K, Bouillon R, Mosekilde L. Changes in Biochemical markers of osteoblastic activity during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1431-1437.
- 121 Rodin A, Duncan A, Quartero HWP, Pistofidis G, Mashiter G, Whitaker K, Crook D, Stevenson JC, Chapman MG, Fogelman I. Serum concentrations of alkaline phosphatase isoenzymes and osteocalcin in normal pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 1123-1126.
- 122 Prummel MF, Wiersinga WM, Lips P, Sanders GTB, Sauerwein HP. The course of biochemical parameters of bone turnover during treatment with corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 382-386.

- 123 Kyeyune-Nyombi E, Lau KH, Baylink DJ, Strong DD. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> stimulates both alkaline phosphatase gene transcription and mRNA stability in human bone cells. *Arch Biochem Biophys* 1991; 291: 316-325.
- 124 Charles P, Hasling C, Risteli L, Risteli J, Mosekilde L, Eriksen EF. Assessment of bone formation by biochemical markers in metabolic bone disease: Separation between osteoblastic activity at the cell and tissue level. *Calcif Tissue Int* 1992; 51: 406-411.
- 125 Mosekilde L, Thomsen K, Charles P, Nielsen HK, Eriksen EF. Serum osteocalcin in normal subjects with special reference to peri-menopausal, diurnal and seasonal variations (abstract). *Calcif Tissue Int* 1986; 39(S I): 205a.
- 126 Price PA, Parthemore JG, Deftos LJ. New biochemical marker for bone metabolism. Measurement by radioimmunoassay of bone GLA protein in the plasma of normal subjects and patient with bone disease. *J Clin Invest* 1980; 66: 878-883.
- 127 Skjodt H, Gallagher JA, Beresford JN, Couch M, Poser JW, Russell RGG. Vitamin D metabolites regulate osteocalcin synthesis and proliferation of human bone cells in vitro. *J Endocrinol* 1985; 105: 391-396.
- 128 Markowitz ME, Gundeberg CM, Rosen JF. The circadian rhythm of serum osteocalcin concentrations: effects of 1,25 Dihydroxyvitamin D administration. *Calcif Tissue Int* 1987; 40: 179-183.
- 129 Price PA, Williamson MK, Lothringer JW. Origin of the vitamin K-dependent bone protein found in plasma and its clearance by kidney and bone. *J Biol Chem* 1981; 256: 12760-12766.
- 130 Charles P, Poser JW, Mosekilde L, Jensen FT. Estimation of bone turnover evaluated by <sup>47</sup>Ca-kinetics: Efficiency of serum bone gamma-carboxyglutamic acid-containing protein, serum alkaline phosphatase and urinary hydroxyproline excretion. *J Clin Invest* 1985; 76: 2254-2258.
- 131 Nielsen HK, Brixen K, Kassem M, Charles P, Mosekilde L. Inhibition of the morning cortisol peak abolishes the expected morning decrease in serum osteocalcin in normal males: evidence of a controlling effect of serum cortisol on the circadian rhythm in serum osteocalcin. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1410-1414.

- 132 Cole DEC, Carpenter TO, Gundberg CM. Serum osteocalcin concentrations in children with metabolic bone disease. *J Pediatr* 1985; 106: 770-776.
- 133 Johansen JS, Giwercman A, Hartwell D, Nielsen CT, Price PA, Christiansen PC, Skakcebaek NF. Serum bone gla-protein as a marker of bone growth in children and adolescents: correlation with age, height, serum insulin-like growth factor I and serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 273-278.
- 134 Boskey AL, Gadaleta S, Gundberg C, Doty SB, Ducy P, Karsenty G. Fourier transform infrared microspectroscopic analysis of bones of osteocalcin-deficient mice provides insight into the function of osteocalcin. *Bone* 1998; 23: 187-196.
- 135 Gundberg CM, Lian JB, Gallop PM, Steinberg JJ. Urinary  $\gamma$ -carboxyglutamic acid and serum osteocalcin as bone markers: studies in osteoporosis and Paget's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 1221-1225.
- 136 Brown JP, Delmas PD, Malaval L, Edouard MC, Chapuy MC, Meunier PJ. Serum bone gla-protein: A specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1984; 8386: 1091-1093.
- 137 Deftos LJ, Parthemore JG, Price PA. Changes in plasma bone GLA protein during treatment of bone disease. *Calcif Tissue Int* 1982; 34: 121-124.
- 138 Jowell PS, Epstein S, Fallon MD, Reinhardt TA, Ismail F. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> modulates glucocorticoid-induced alteration in serum bone gla protein and bone histomorphometry. *Endocrinology* 1987; 120: 531-536.
- 139 Kruse K, Kracht U. Evaluation of serum osteocalcin as an index of altered bone metabolism. *Eur J Pediatr* 1986; 145: 27-33.
- 140 Gundberg CM, Markowitz ME, Mizuchi M, Rosen JF. Osteocalcin in human serum: A circadian rhythm. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 736-739.
- 141 Nielsen HK, Brixen K, Mosekilde L. Diurnal rhythm and 24-Hour integrated concentrations of serum osteocalcin in normals: influence of age, sex, season and smoking habits. *Calcif Tissue Int* 1990; 47: 284-290.
- 142 Nielsen HK, Laurberg P, Brixen K, Mosekilde L. Relations between diurnal variations in serum osteocalcin, cortisol, parathyroid hormone, and ionized calcium in normal individuals. *Acta Endocrinol* 1991; 124: 391-398.
- 143 Lueken SA, Arnaud SB, Taylor AK, Baylink DJ. Changes in markers of bone formation and resorption in a bed model of weightlessness. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1433-1438.

- 144 Miyahara M, Njieha FK, Prockop DJ. Formation of collagen fibrils in vitro by cleavage of procollagen with procollagen proteinases. *J Biol Chem* 1982; 257: 8442-8448.
- 145 Smedsrod B, Melkko J, Risteli L, Risteli J. Circulating C-terminal propeptide of type I procollagen is cleared via the mannose receptor in liver endothelial cells. *Biochem J* 1990; 271: 345-350.
- 146 Risteli J, Elomaa I, Niemi S, Novamo A, Risteli L. Radioimmunoassay for the pyridinoline cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type I collagen: A new serum marker of bone collagen degradation. *Clin Chem* 1993; 39: 635-640.
- 147 Fairney A. The use of biochemical tests in the diagnosis of disorders of calcium metabolism. *Ann Clin Biochem* 1980; 17: 161-169.
- 148 Wilson PS, Kleerekoper M, Bone H, Parfitt AM. Urinary total hydroxyproline measures by HPLC: comparison of spot and timed urine collections. *Clin Chem* 1990; 36: 388-389.
- 149 Prockop DJ, Udenfriend J. A specific method for the analysis of hydroxyproline in tissues and urine. *Anal Biochem* 1960; 1: 228-234.
- 150 Mbuyi JM, Dequeker J, Teblich M, Merlevede M. Relevance of urinary excretion of alcian blue-glycosaminoglycans complexes and hydroxyproline to disease activity in rheumatoid arthritis. *J Reumatol* 1982; 9: 579-583.
- 151 Nordin BE, Peacock M. Role of kidney in regulation of plasma-calcium. *Lancet* 1969; 2: 1280-1283.
- 152 Lemann J, Adams ND, Gray RW. Urinary calcium excretion in human beings. *N Engl J Med* 1979; 301: 535-541.
- 153 Gertner JM. Disorders of calcium and phosphorus homeostasis. *Pediatr Clin North Am* 1990; 37: 1441-1465.
- 154 Eyre D. Collagen Cross-linking amino acids. *Methods Enzymol* 1987; 144: 115-139.
- 155 Eyre DR, Dickson IR, Van Ness K. Collagen cross-linking in human bone and articular cartilage. Age-related changes in the content of mature hydroxypyridinium residues. *Biochem J* 1988; 252: 495-500.
- 156 Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP. Urinary pyridinium crosslinks of collagen. *Trends Endocrinol Metab* 1992; 3: 263-270.



- 157 Seyedin SM, Kung VT, Daniloff YN, Hesley RP, Gomez B, Nielsen LA, Rosen HN, Zuk RF. Immunoassay for urine pyridinoline: the new marker of bone resorption. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 635-641.
- 158 Aoshima H, Kushida K, Takahashi M, Ohishi T, Suzuki M, Inoue T. Circadian variation of urinary type I collagen crosslinked c-telopeptide and free and peptide-bound forms of pyridinium crosslinks. *Bone* 1988; 22: 73-78.
- 159 Oelzner P, Müller A, Deschwer E, Hüller P, Abendroth K, Hein G, Stein G. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 1998; 62: 193-198.
- 160 Siamopoulou A, Challa A, Mavridis AK, Kapoglou P, Cholevas V, Lapatsanis PD. Effect of intranasal calcitonin on bone metabolism of children with severe juvenile chronic arthritis. *First International Conference on Children's Bone Health* 1999: 69 (Abstract P2).
- 161 Arnaud CD. Calcium homeostasis: regulatory elements and their integration. *Federation Proc* 1978; 37: 2557-2560.
- 162 Bringhurst FR, Potts JT. Calcium and phosphate distribution, turnover, and metabolic actions. In: De Groot LJ, ed. *Endocrinology*, vol 2. Philadelphia: Saunders WB 1989: 551-585.
- 163 Λαπατσάνης ΠΔ. Ισοζύγιον ασβεστίου, φωσφόρου και μαγνησίου επί βρεφών πασχόντων εκ ραχίτιδος. Διατριβή επί υφηγεσίας. Αθήναι 1970.
- 164 Heaney RP. Bone mass, nutrition and other lifestyle factors. *Am J Med* 1993; 95 (S 5A): 29S-33S.
- 165 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* 1991; 71: 371-411.
- 166 Hurwitz S, Stacey RE, Bronner F. Role of vitamin D in plasma calcium regulation. *Am J Physiol* 1969; 216: 254-262.
- 167 Wasserman RH. Intestinal absorption of calcium and phosphorus. *Federation Proc* 1981; 40: 68-72.
- 168 Suki WN. Calcium transport in the nephron. *Am J Physiol* 1979; 237: F1-F6.
- 169 Bronner F, Thompson DD. Renal transtubular flux of electrolytes in dogs with special reference to calcium. *J Physiol* 1961; 157: 232-250.



- 170 Arnaud CD, Littledike T. Calcium homeostasis, parathyroid hormone, and calcitonin: preliminary report. *Mayo Clin Proc* 1970; 45: 125-131.
- 171 Brown EM. Physiology and pathophysiology of the extracellular calcium-sensing receptor. *Am J Med* 1999; 106: 238-253.
- 172 Kruse K. Entocrine control and disturbances of calcium and phosphate metabolism in children. *Eur J Pediatr* 1987; 146: 346-353.
- 173 Marks KH, Kilav R, Naveh-Many T, Silver J. Calcium, phosphate, vitamin D, and the parathyroid. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 364-367.
- 174 Bringhurst FR, Juppner H, Guo J, Urena P, Potts JT, Kronenberg HM, Abou-Samra AB, Segre GV. Cloned, stably expressed parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptors activate multiple messenger signals and biological responses. *Endocrinology* 1993; 132: 2090-2098.
- 175 MacIntyre I. The action and control of the calcium-regulating hormones. *J Endocrinol Invest* 1978; 1: 277-284.
- 176 Kawashima H, Kurokawa K. Metabolism and sites of action of vitamin D in the kidney. *Kidney Int* 1986; 29: 98-107.
- 177 Carlsson A. Tracer experiments on the effect of vitamin D on the skeletal metabolism of calcium and phosphorus. *Acta Physiol Scand* 1952; 26: 212-220.
- 178 Kainer G, Chan JCM. Hypocalcemic and hypercalcemic disorders in children. *Curr Probl Pediatr* 1989; 9:497-545.
- 179 Stoff JS. Phosphatate homeostasis and hypophosphatemia. *Am J Med* 1982; 72: 489-495.
- 180 Rasmussen H, Tenenhouse HS. Mendelian Hypophosphatemias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *Textbook of The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, Inc, 1995: 3717-3745.
- 181 Wesson LG. Homeostasis of phosphate revisited. *Nephron* 1997; 77: 249-266.
- 182 Chen TC, Castillo L, Korycka-Dahl M, De Luca HF. Role of vitamin D metabolites in phosphate transport of rat intestine. *J Nutr* 1974; 104: 1056-1060.
- 183 Puschett JB, Beck WS, Jelonek A. Parathyroid hormone and 25-hydroxy vitamin D<sub>3</sub>: Synergistic and antagonistic effects on renal phosphate transport. *Science* 1975; 190: 473-475.

- 184 Παπαδοπούλου-Κουλουμπή Ζ. Κληρονομικές διαταραχές της λειτουργίας των ουροφόρων σωληναρίων. Στο: Νεφρολογία Παπαδημητρίου ΜΓ και συν. 1992. Σιώκη Α. Θεσ/κη: 1029-1055.
- 185 DeLuca HF, Holick MF. Vitamin D: biosynthesis, metabolism and mode of action. In: De Groot LJ, ed. Endocrinology, vol 2. Philadelphia: Saunders WB 1989: 653-668.
- 186 DeLuca HF, Schnoes HK. Vitamin D: recent advances. *Ann Rev Biochem* 1983; 52: 411-439.
- 187 Spiegel AM, Weinstein LS. Pseudohypoparathyroidism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *Textbook of The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, Inc, 1995: 3073-3089.
- 188 Kruse K, Kracht U, Göpfert G. Renal threshold phosphate concentration (TmPO<sub>4</sub>/GFR). *Arch Dis Child* 1982; 57: 217-223.
- 189 Payne RB. Renal tubular reabsorption of phosphate (TmP/GFR): indication and interpretation. *Ann Clin Biochem* 1998; 35: 201-206.
- 190 Arnaud CD, Sizemore GW, Oldham SB, Fischer JA, Tsao HS, Littledike ET. Human parathyroid hormone: glandular and secreted molecular species. *Am J Med* 1971; 50: 630-638.
- 191 Morel F. Sites of hormone action in the mammalian nephron. *Am J Physiol* 1981; 240: F159-F164.
- 192 McKinney TD, Myers P. Bicarbonate transport by proximal tubules: effect of parathyroid hormone and dibutyryl cyclic AMP. *Am J Physiol* 1980; 238: F166-F174.
- 193 Bronner F. *Mineral metabolism*. New York, and London. Academic Press, 1964.
- 194 Ponchon G, DeLuca HF. The role of the liver in the metabolism of vitamin D. *J Clin Invest* 1969; 48: 1273-1279.
- 195 Marx SJ. Vitamin D and other calciferols. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *Textbook of The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, Inc, 1995: 3091-3107.
- 196 Bhattacharyya MH, De Luca HF. The regulation of rat liver calciferol-25-hydroxylase. *J Biol Chem* 1973; 248: 2969-2973
- 197 Tsang RL. The quandary of vitamin D in the newborn infant. *Lancet* 1983; 1 (8338): 1370-1372.

- 198 Carabedian M, Bailly Du Bois M, Corvol MT, Pezant E, Balsan S. Vitamin D and cartilage I. In vitro metabolism of 25-hydroxycholecalciferol by cartilage. *Endocrinology* 1978; 102: 1262-1268.
- 199 Kumar R, Schnoes HK, DeLuca HF. Rat intestinal 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-24-hydroxylase. *J Biol Chem* 1978; 253: 3804-3809.
- 200 Zehnder D, Hewison M. The renal function of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -hydroxylase. *Mol Cell Endocrinol* 1999; 151: 213-220.
- 201 Fraser DR, Kodicek E. Unique biosynthesis by kidney of a biologically active vitamin D metabolite. *Nature* 1970; 228: 764-766.
- 202 Brown DJ, Spanos E, MacIntyre I. Role of pituitary hormones in regulating renal vitamin D metabolism in man. *Br Med J* 1980; 280: 277-278.
- 203 DeLuca HF, Krisinger J, Darwish H. The vitamin D system: 1990. *Kidney Intern* 1990; 38 (S 29): S 2-S 8.
- 204 Gran FC. The retention of parenterally injected calcium in rachitic dogs. *Acta Physiol Scand* 1960; 50: 132-139.
- 205 Sugimoto T, Brown AJ, Ritter C, Morrissey T, Slatopolsky E, Martin KJ. Combined effects of dexamethasone and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on parathyroid hormone secretion in cultured bovine parathyroid cells. *Endocrinology* 1989; 125: 638-641.
- 206 Sambrook PN, Eisman JA, Yeates MG, Pocock NA, Seberl S, Champion GD. Osteoporosis in rheumatoid arthritis. Safety of low dose corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 950-953.
- 207 Klein RG, Arnaud SB, Gallagher JC, DeLuca HF, Riggs B L. Intestinal calcium absorption in exogenous hypercortisonism. Role of 25-hydroxyvitamin D and corticosteroid dose. *J Clin Invest* 1977; 60: 253-259
- 208 Adams JS, Wahl TO, Lukert BP. Effects of hydrochlorothiazide and dietary sodium restriction on calcium metabolism in corticosteroid treated patients. *Metabolism* 1981; 30: 217-221.
- 209 Suzuki Y, Ichikawa Y, Saito E, Homma M. Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. *Metabolism* 1983; 32: 151-156.

- 210 Findling JW, Adams ND, Lemann J, Gray RW, Thomas CJ, Tyrrell JB. Vitamin D metabolites and parathyroid hormone in cushing's syndrome: relationship to calcium and phosphorus homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 1039-1044.
- 211 Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990; 112: 352-364.
- 212 Fucik RF, Kukreja SC, Hargis GK, Bowser EN, Henderson WJ, Williams GA. Effect of glucocorticoids on function of the parathyroid glands in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40: 152-155
- 213 Lukert BP, Adams JS. Calcium and phosphorus homeostasis in man: Effect of corticosteroids. *Arch Intern Med* 1976; 136: 1249-1253.
- 214 Bikle DD, Halloran B, Fong L, Steinbach L, Shellito J. Elevated 1,25-dihydroxyvitamin D levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with prednisone. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 76: 456-461.
- 215 Caniggia A, Lore F, Nuti R, Vattimo A. Glucocorticoids and intestinal absorption of calcium and phosphate. *Adv Exp Med Biol* 1984; 171: 91-100.
- 216 Seeman E, Kumar R, Hunder GG, Scott M, Heath H, Riggs BL. Production, degradation and circulating levels of 1,25-dihydroxyvitamin D in health and in chronic glucocorticoid excess. *J Clin Invest* 1980; 66: 664-669.
- 217 Slovik DM, Neer RM, Ohman JL, Lowell FC, Clark MB, Segre GV, Potts JT. Parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D levels in glucocorticoid-treated patients. *Clin Endocrinol* 1980; 12: 243-248.
- 218 Hahn TJ, Westbrook SL, Halstead L. Cortisol modulation of osteoblast metabolic activity in culture neonatal rat bone. *Endocrinology* 1984; 114:1864-1870.
- 219 Avioli LV, Birge SJ, Lee SW. Effects of prednisone on vitamin D metabolism in man. *J Clin Endocr* 1968; 28: 1341-1346.
- 220 Carré M, Ayigbedé O, Miravet L, Rasmussen H. The effect of prednisolone upon the metabolism and action of 25-hydroxy- and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Proc Natl Acad Sci* 1974; 71: 2996-3000.
- 221 Chesney RW, Mazess RB, Hamstra A, Deluca HF. Reduction of serum 1,25-dihydroxyvitamin-D<sub>3</sub> in children receiving glucocorticoids. *Lancet* 1978; 1123-1125.

- 222 Chen TL, Cone CM, Morey-Holton E, Feldman D. Glucocorticoid regulation of 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>2</sub> receptors in cultured mouse bone cells. *J Biol Chem* 1982; 257: 13564-13569.
- 223 Chen TL, Cone CM, Morey-Holton E, Feldman D. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors in cultured rat osteoblast-like cells. *J Biol Chem* 1983; 258: 4350-4355.
- 224 Chen TL, Hauschka PV, Feldman D. Dexamethasone increases 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor levels and augments bioresponses in rat osteoblast-like cells. *Endocrinology* 1986; 118:1119-1126.
- 225 Kream BE, Petersen DN, Raisz LG. Cortisol enhances the anabolic effects of insulin-like growth factor I on collagen synthesis and procollagen messenger ribonucleic acid levels in cultured 21-day fetal rat calvariae. *Endocrinology* 1990; 126: 1576-1583.
- 226 McCarthy TL, Centrella M, Canalis E. Cortisol inhibits the synthesis of insulin-like growth factor-I in skeletal cells. *Endocrinology* 1990; 126: 1569-1575.
- 227 Delany AM, Canalis E. Transcriptional repression of insulin-like growth factor I by glucocorticoids in rat bone cells. *Endocrinology* 1995; 136:4776-4781.
- 228 Conover CA, Kiefer MC. Regulation and biological effect of endogenous insulin-like growth factor binding protein-5 in human osteoblastic cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1153-1159.
- 229 Gourmelen M, Girard F, Binoux M. Serum somatomedin/insulin-like growth factor (IGF) and IGF carrier levels in patients with cushing's syndrome or receiving glucocorticoid therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 885-892.
- 230 Kaufmann S, Jones KL, Wehrenberg WB, Culler FL. Inhibition by prednisone of growth hormone (GH) Response to GH-releasing hormone in norman men. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1258-1261.
- 231 Unterman TG, Phillips LS. Glucocorticoid effects on somatomedins and somatomedin inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 618-625.
- 232 Canalis E. Effect of glucocorticoids on type I collagen synthesis, alkaline phosphatase activity and deoxyribonucleic acid content in cultured rat calvariae. *Endocrinology* 1983; 112: 931-939.
- 233 Canalis E. Effect of cortisol on periosteal and nonperiosteal collagen and DNA synthesis in cultured rat calvariae. *Calcif Tissue Int* 1984; 36: 158-166.

- 234 Chyun YS, Kream BE, Raisz LG. Cortisol decreases bone formation by inhibiting periosteal cell proliferation. *Endocrinology* 1984; 114:477-480.
- 235 Yoshioka T, Sato B, Matsumoto K, Ono K. Steroid receptors in osteoblasts. *Clin Orthop* 1980; 148: 297-303.
- 236 Hodge BO, Kream BE. Variable effects of dexamethasone on protein synthesis in clonal rat osteosarcoma cells. *Endocrinology* 1988; 122: 2127-2133.
- 237 Zajac JD, Livesey SA, Michelangeli VP, Rodan SB, Rodan GA, Martin TJ. Glucocorticoid treatment facilitates cyclic adenosine 3'5'-monophosphate-dependent protein kinase response in parathyroid hormone-responsive osteogenic sarcoma cells. *Endocrinology* 1986; 118: 2059-2064.
- 238 Montecucco C, Baldi F, Fortina A, Tomassini G, Caporali R, Cherie-Ligniere EL, Fratino P. Serum osteocalcin (bone gla-protein) following corticosteroid therapy in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. Comparison of the effect of prednisone and deflazacort. *Clin Reumatol* 1988; 7: 366-371.
- 239 Chen TL, Mallory JB, Hintz RL. Dexamethasone and 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D<sub>3</sub> modulate the synthesis of insulin-like growth factor-I in osteoblast-like cells. *Calcif Tissue Int* 1991; 48: 278-282.
- 240 Bar-Shavit Z, Kahn AJ, Pegg LE, Stone KR, Teitelbaum SL. Glucocorticoids modulate macrophage surface oligosaccharides and their bone binding activity. *J Clin Invest* 1984; 73: 1277-1283.
- 241 Teitelbaum SL, Malone JD, Kahn AJ. Glucocorticoid enhancement of bone resorption by rat peritoneal macrophages in vitro. *Endocrinology* 1981; 108: 795-799.
- 242 Rakshi K, Couriel JM. Management of acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1994; 71: 463-469.
- 243 Schamber PC. Immunology. In: Siberry GK, Iannone R, eds. *The Harriet Lane Handbook*. 5th ed. New York: Mosby, 2000: 333-344.
- 244 Stevenson EC, Turner G, Heaney LG, Schock BC, Taylor R, Gallagher T, Ennis M, Shields MD. Bronchoalveolar lavage findings suggest two different forms of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1027-1035.
- 245 McDonogh AJ. The use of steroids and nebulized adrenaline in the treatment of viral croup over a seven year period at a District Hospital. *Anaesth Intens Care* 1994; 22: 175-178.
- 246 DeBoeck K. Croup: a review. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 432-436.

- 247 Van Bever HP, Wieringa MH, Weyler JJ, Nelen VJ, Fortuin M, Vermeire PA. Croup and recurrent croup: their association with asthma and allergy. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 253-257.
- 248 Gundberg CM, Wilson PS, Gallop PM, Parfitt AM. Determination of osteocalcin in human serum: Results with two hits compared with those by a well characterized assay. *Clin Chem* 1985; 31: 1720-1723.
- 249 Bowers GN, Mc Comb RB. A direct spectrophotometric assay for serum alkaline phosphatase (monoester phosphohydrolase). *Clin Chem* 1964; 10: 636-642.
- 250 Kleimann N. The calcett automatic calcium analyzer-clinical evaluation of the direct fluometric determination of calcium. (1974) Presented at the 26th National Meeting of the American Association of Clinical Chemists, Las Vegas Nevada.
- 251 Challa A, Bevington A, Angier CM, Asbury AJ, Preston CJ, Russel RGG. A technique for the measurement of orthophosphate in human erythrocytes and some studies of its determinants. *Clin Sci (Glch)* 1985; 69: 429-434.
- 252 Fiske CH, Subbarow Y. The colorimetric determination of phosphorus. *J Biol Chem* 1925; 66: 375-400.
- 253 Kao PC, Grant CS, Klee GG, Khosla S. Clinical performance of parathyroid hormone immunometric assays. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 637-645.
- 254 Dudley RA, Edwards P, Ekins RP, Finney DJ, McKenrie GM, Raab GM, Rodbard D, Rodgers RPC. Guidelines for immunoassay data reduction. *Clin Chem* 1985; 31: 1264-1271.
- 255 Lepage R, Whittom S, Bertrand S, Bahsali G, D'Amour P. Superiority of dynamic over static reference intervals for intact, midmolecule and C-terminal parathyrin in evaluating calcenic disorders. *Clin Chem* 1992; 38: 2129-2135.
- 256 Μουλάς Α, Χάλλα Α, Λαπατσάνης ΠΔ. Μέθοδοι προσδιορισμού των επιπέδων των μεταβολιτών της βιταμίνης D, 25OHD, 24,25(OH)<sub>2</sub>D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D στο ίδιο δείγμα ορού ή πλάσματος. *Οστούν* 1996; 7: 17-24.
- 257 Shepard RM, Horst RL, Hamstra AJ, Deluca HF. Determination of vitamin D and its metabolites in plasma from normal and anefric man. *Biochem J* 1979; 182: 55-69.

- 258 Reinhardt TA, Horst RL, Littledike ET, Beitz DC. 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor in bovine thymus gland. *Biochem Biophys Res Commun* 1982; 106: 1012-1018.
- 259 Morrison D, Ali NJ, Routledge PA, Capewell S. Bone turnover during short course prednisolone treatment in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1992; 47: 418-420.
- 260 Lieuw-A-Fa M, Sierra RI, Specker BL. Carboxy-terminal propeptide of human type I collagen and pyridinium cross-links as markers of bone growth in infants 1 to 18 months of age. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 849-853.
- 261 Zanze M, Souberbielle JC, Kindermans C, Rossignol C, Garabedian M. Procollagen propeptide and pyridinium cross-links as markers of type I collagen turnover: sex-and age-related changes in healthy children. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2971-2977.
- 262 Tobiume H, Kanzaki S, Hida S, Ono T, Moriwake T, Yamauchi S, Tanaka H, Seino Y. Serum bone alkaline phosphatase isoenzyme levels in normal children and children with growth hormone (GH) deficiency: A potential marker for bone formation and response to GH therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2056-2061.
- 263 Abrams SA. Insights into bone metabolism from calcium kinetic studies in children. *Adv Exp Med Biol* 1998; 445: 283-291.
- 264 Puolijoki H, Liippo K, Herrala J, Salmi J, Tala E. Inhaled beclomethasone decreases serum osteocalcin in postmenopausal asthmatic women. *Bone* 1992; 13: 285-288.
- 265 Βοσκάκη-Βούλγαρη Ε, Πρίφτης Κ, Αθανασοπούλου Ε, Παπαδημητρίου Α, Σαξώνη-Παπαγεωργίου Φ, Αναγνωστάκης Ι. Επίδραση των μακροχρόνια χορηγούμενων εισπνεόμενων στεροειδών στο μεταβολισμό των οστών σε ασθματικά παιδιά. *Οστούν* 1994; 5: 296 (περίληψη)
- 266 König P, Hillman L, Cervantes C, Levine C, Maloney C, Douglass B, Johnson L, Allen S. Bone metabolism in children with asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *J Pediatr* 1993; 122: 219-226
- 267 Sorva R, Turpeinen M, Juntunen-Backman K, Karonen S-L, Sorva A. Effects of inhaled budesonide on serum markers of bone metabolism in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 808-815.



- 268 Lockitch G, Pudek MR, Halstead AC. Isolated elevation of serum alkaline phosphatase. *J Pediatr* 1984; 105: 773-775.
- 269 Oggero R, Montert M, Spinello M, Iavarone A, Buffa J. Transient hyperphosphatasemia of infancy. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 257-259.
- 270 Griffiths J, Vernocchi A, Simoni E. Transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood. A study of serum alkaline phosphatase by electrofocusing techniques. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 784-789.
- 271 Laboratory Test Handbook. In: Jacobs DS, Demmott WR, Finley PR, Horvat RT, Kasten BL, Tilzer LL, eds. 3th ed. Cleveland: Lexi-Comp Inc Hudson, 1994: 191-193.
- 272 Bruton J, Li TK, Smith GD. Comparison of results by four different procedures for determination of 17-hydroxycorticosteroids. *Clin Chem* 1973; 19: 748-752.



1. Πίνακας με τα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα των παιδιών που έλαβαν ΚΣ ενδοφλεβίως

ΑΑ	Φύλο	Ηλικία Έτη	Διάγνωση	Βήχας	Ρινίτιδα	Πυρετός	Παρόμοια Επεισόδια	ΑΑΟΠ (mm <sup>3</sup> )	Αριθμός Αιμοπεταλίων (mm <sup>3</sup> )	ΤΚΕ (mm) (1η ώρα)	CRP (mg/lit)	Ακτινογραφία Θώρακος	Είδος ΚΣ
1	Θήλυ	1.3	Βρογχολίτιδα	+	+	-	0	6.975	710.000	13	(-)	Φυσιολογική	ΥΚ
2	Θήλυ	0.4	Βρογχολίτιδα	+	+	-	0	0.970	352.000	3	(-)	Φυσιολογική	ΜΠ
3	Θήλυ	1.4	Βρογχολίτιδα	+	+	+	1	8.957	535.000	60	(-)	Φυσιολογική	ΜΠ
4	Άρρεν	0.6	Βρογχολίτιδα	+	+	-	0	2.500	475.000	5	(-)	Φυσιολογική	ΥΚ
5	Άρρεν	0.3	Βρογχολίτιδα	+	+	-	0	1.540	287.000	22	(-)	Φυσιολογική	ΜΠ
6	Άρρεν	0.8	Βρογχολίτιδα	+	+	+	2	8.721	378.000	20	(-)	Φυσιολογική	ΜΠ
7	Άρρεν	0.9	Βρογχολίτιδα	+	+	-	0	3.780	345.000	8	(-)	Φυσιολογική	ΥΚ
8	Άρρεν	0.3	Βρογχολίτιδα	+	+	-	0	2.880	364.000	5	(-)	Φυσιολογική	ΜΠ
9	Άρρεν	0.5	Βρογχολίτιδα	+	+	-	0	0.314	267.000	5	(-)	Φυσιολογική	ΜΠ
10	Άρρεν	0.4	Βρογχολίτιδα	+	+	-	0	2.279	684.000	6	(-)	-	ΥΚ
11	Άρρεν	0.6	Βρογχολίτιδα	+	+	+	2	3.520	285.000	7	(-)	Φυσιολογική	ΜΠ
12	Άρρεν	0.3	Βρογχολίτιδα	+	+	+	0	9.800	423.000	12	12	Φυσιολογική	ΥΚ
13	Θήλυ	1.0	Βρογχολίτιδα	+	+	-	0	7.520	475.000	1	(-)	Φυσιολογική	ΥΚ
14	Θήλυ	0.2	Βρογχολίτιδα	+	+	-	0	0.816	364.000	13	(-)	-	ΥΚ
15	Θήλυ	0.8	Βρογχολίτιδα	+	+	+	0	9.747	357.000	28	6	Βρογχοπν. εστίες	ΥΚ
16	Άρρεν	0.3	Βρογχολίτιδα	+	+	-	0	3.111	489.000	22	(-)	Φυσιολογική	ΥΚ
17	Άρρεν	0.2	Βρογχολίτιδα	+	+	-	0	3.675	433.000	10	(-)	Φυσιολογική	ΥΚ
18	Θήλυ	0.5	Βρογχολίτιδα	+	+	-	0	3.520	432.000	15	(-)	Φυσιολογική	ΥΚ
19	Άρρεν	0.2	Βρογχολίτιδα	+	+	-	0	1.292	551.000	5	(-)	-	ΥΚ
20	Άρρεν	0.2	Βρογχολίτιδα	+	+	+	0	2.789	496.000	38	(-)	-	ΥΚ
21	Θήλυ	2.8	Συριττ. αναπνοή	+	+	-	3	7.624	376.000	10	(-)	-	ΥΚ
22	Άρρεν	2.6	Συριττ. αναπνοή	+	+	-	0	3.619	322.000	14	(-)	-	ΜΠ
23	Άρρεν	4.3	Συριττ. αναπνοή	+	+	+	2	13.776	324.000	16	(-)	Φυσιολογική	ΜΠ
24	Άρρεν	5.5	Συριττ. αναπνοή	+	+	-	1	8.892	431.000	5	(-)	Φυσιολογική	ΜΠ
25	Άρρεν	10.0	Συριττ. αναπνοή	+	+	-	0	12.496	347.000	27	(-)	Φυσιολογική	ΜΠ

ΑΑ	Φύλο	Ηλικία Έτη	Διάγνωση	Βήχας	Ρινίτιδα	Πυρετός	Παρόμοια Επεισόδια	ΑΑΟΠ (mm <sup>3</sup> )	Αριθμός Αιμοπεταλίων (mm <sup>3</sup> )	ΤΚΕ (mm) (1η ώρα)	CRP (mg/l)	Ακτινογραφία Θώρακος	Είδος ΚΣ
26	Άρρεν	9	Συριττ. αναπνοή	+	+	+	0	1.400	297.000	30	12	Φυσιολογική	ΜΠ
27	Άρρεν	2.2	Συριττ. αναπνοή	+	+	—	0	15.247	412.000	12	(-)	Φυσιολογική	ΜΠ
28	Άρρεν	8.2	Συριττ. αναπνοή	+	+	—	0	14.864	213.000	15	24	Φυσιολογική	ΥΚ
29	Άρρεν	2	Συριττ. αναπνοή	+	+	+	0	2.912	369.000	15	(-)	—	ΥΚ
30	Θήλυ	6.6	Συριττ. αναπνοή	+	+	—	3	5.184	355.000	15	(-)	Φυσιολογική	ΥΚ
31	Θήλυ	9.5	Συριττ. αναπνοή	+	+	+	2	6.318	223.000	20	11	Βρογχοπν. εστίες	ΥΚ
32	Θήλυ	4	Συριττ. αναπνοή	+	+	—	1	9.520	380.000	17	(-)	Βρογχοπν. εστίες	ΥΚ
33	Άρρεν	4	Συριττ. αναπνοή	+	+	—	0	4.600	325.000	13	(-)	—	ΥΚ
34	Άρρεν	2	Συριττ. αναπνοή	+	+	—	2	21.508	378.000	28	(-)	—	ΥΚ
35	Θήλυ	1.3	Λαρυγγίτιδα	+	+	+	0	5.830	471.000	10	(-)	Φυσιολογική	ΜΠ
36	Θήλυ	4	Λαρυγγίτιδα	+	+	+	2	8.979	282.000	3	(-)	Φυσιολογική	ΜΠ
37	Άρρεν	4.3	Λαρυγγίτιδα	+	+	—	1	7.504	390.000	3	(-)	Φυσιολογική	ΥΚ
38	Θήλυ	2.7	Λαρυγγίτιδα	+	+	—	0	15.123	448.000	20	(-)	—	ΥΚ
39	Θήλυ	0.4	Λαρυγγίτιδα	+	+	—	0	2.180	400.000	—	(-)	Φυσιολογική	ΜΠ
40	Άρρεν	1.8	Λαρυγγίτιδα	+	+	+	0	4.346	281.000	—	(-)	Φυσιολογική	ΜΠ
41	Θήλυ	0.9	Λαρυγγίτιδα	+	+	—	0	2.782	272.000	70	(-)	—	ΜΠ
42	Άρρεν	2.2	Λαρυγγίτιδα	+	+	—	0	15.552	452.000	12	(-)	Φυσιολογική	ΜΠ
43	Άρρεν	0.4	Λαρυγγίτιδα	+	+	—	0	9.500	385.000	5	(-)	—	ΜΠ
44	Άρρεν	2	Λαρυγγίτιδα	+	+	+	1	4.266	274.000	7	(-)	—	ΥΚ
45	Άρρεν	1.2	Λαρυγγίτιδα	+	+	—	0	2.800	375.000	10	(-)	—	ΥΚ
46	Θήλυ	6	Λαρυγγίτιδα	+	+	—	2	4.312	288.000	16	(-)	—	ΜΠ
47	Άρρεν	2	Λαρυγγίτιδα	+	+	+	0	12.096	304.000	5	(-)	—	ΥΚ
48	Άρρεν	2.7	Λαρυγγίτιδα	+	+	+	0	6.032	497.000	15	6	Φυσιολογική	ΥΚ
49	Άρρεν	1	Λαρυγγίτιδα	+	+	+	0	1.876	217.000	16	(-)	Φυσιολογική	ΥΚ

ΑΑΟΠ = Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β

1. Πίνακας με αναλυτικά αποτελέσματα των Βιοχημικών Δεικτών Μεταβολισμού των Οστών που προσδιορίστηκαν στον Ορό, σε παιδιά που έλαβαν ΚΣ ενδοφλεβίως.

a/a	Φύλο	Ηλικία (Ετη)	Διάγνωση	Ημέρες	OK (ng/ml)	AΦ (U/L)	Ca (mg/dl)	Pi (mg/dl)	IGF-I (ng/ml)	IGFBP3 (μg/ml)	Κορτιζόλη (μg/dl)
1	Θήλυ	1.3	Λαρυγγίτιδα	1η	16.7	498	Ξ	4.3	54	1.75	28.2
				3η	8.9	233	10.4	4.1	68	1.78	6.4
				15η	16.4	363	11.2	4.2	95	2.18	6.8
2	Θήλυ	2.8	Συρ. Αναπνοή	1η	16.2	314	10.5	3.6	555	3.88	37.7
				3η	9.4	277	10.2	2.7	291	2.94	64.3
				15η	16.4	271	9.9	3.7	552	4.49	8.6
3	Θήλυ	1.3	Βρογχιολίτιδα	1η	13.1	288	9.8	4.7	46	1.54	19.9
				3η	10.1	303	10.6	4.2	45	1.48	109.2
				15η	16.1	228	10.2	4.8	133	1.53	0.9
4	Θήλυ	0.4	Βρογχιολίτιδα	1η	10.9	321	9.7	4.4	34	1.55	6.0
				3η	6.3	356	10.3	3.6	32	0.82	8.1
				15η	12.7	228	9.6	3.7	58	Ξ	1.7
5	Άρρεν	2.6	Συρ. Αναπνοή	1η	12.7	228	9.6	3.7	58	Ξ	1.7
				3η	10.2	199	10.2	3.2	42	1.05	0.2
				15η	14.4	214	10.4	4.4	Ξ	1.20	3.4
6	Θήλυ	1.4	Βρογχιολίτιδα	1η	4.5	291	10.4	3.2	98	1.19	8.9
				3η	7.3	251	10.3	2.7	41	1.10	4.1
				15η	11.4	214	10.3	Ξ	62	1.30	25.9
7	Άρρεν	4.3	Συρ. Αναπνοή	1η	15.5	348	10.0	3.4	206	3.02	21.1
				3η	2.9	145	9.6	3.2	250	1.54	2.4
				15η	13.8	151	9.6	2.9	251	3.05	4.7
8	Άρρεν	5.5	Συρ. Αναπνοή	1η	15.9	118	10.6	3.9	222	1.91	24.5
				3η	6.0	114	9.9	3.4	200	1.77	2.2
				15η	13.5	107	10.5	4.2	217	2.11	3.1
9	Άρρεν	10.0	Συρ. Αναπνοή	1η	10.9	207	9.9	4.2	Ξ	Ξ	0.8
				3η	6.9	158	9.7	2.6	Ξ	Ξ	2.5
				15η	14.4	171	9.7	3.7	Ξ	Ξ	5.6
10	Θήλυ	4.0	Λαρυγγίτιδα	1η	10.4	204	9.5	3.8	145	2.05	59.5
				3η	3.8	173	10.0	2.7	114	1.20	4.2
				15η	8.5	158	9.8	2.8	45	0.67	4.4
11	Άρρεν	4.3	Λαρυγγίτιδα	1η	14.7	188	11.0	3.3	203	3.73	17.9
				3η	10.2	158	11.5	2.9	253	1.46	6.3
				15η	17.3	166	11.2	4.0	350	3.58	6.7
12	Θήλυ	2.7	Λαρυγγίτιδα	1η	7.7	213	9.6	3.9	163	2.47	22.2
				3η	3.6	184	9.3	1.9	123	2.77	119.5
				15η	15.9	236	10.5	3.6	241	4.72	6.8
13	Θήλυ	0.4	Λαρυγγίτιδα	1η	14.3	200	10.2	5.1	Ξ	Ξ	20.2
				3η	12.6	200	10.2	3.6	Ξ	Ξ	5.4
				15η	8.3	284	9.8	4.3	Ξ	Ξ	10.4
14	Άρρεν	1.8	Λαρυγγίτιδα	1η	8.3	284	9.8	4.3	Ξ	Ξ	10.4
				3η	5.3	245	10.5	3.6	Ξ	Ξ	1.6
				15η	17.8	262	10.4	4.5	623	3.01	1.0
15	Θήλυ	0.9	Βρογχιολίτιδα	1η	5.0	341	7.8	Ξ	Ξ	Ξ	35.4
				3η	10.8	337	7.8	Ξ	Ξ	Ξ	1.7
				15η	14.1	248	8.3	4.0	228	1.49	27.9
16	Άρρεν	9.0	Συρ. Αναπνοή	1η	14.1	248	8.3	4.0	228	1.49	27.9
				3η	8.8	282	9.5	3.6	207	1.10	1.5
				15η	17.8	262	10.4	4.5	623	3.01	1.0
17	Άρρεν	2.2	Συρ. Αναπνοή	1η	7.6	281	8.7	Ξ	67	1.57	26.2
				3η	7.7	293	8.8	4.3	107	1.87	7.8
				15η	16.8	317	9.1	4.0	217	3.37	21.1

α/α	Φύλο	Ηλικία (Ετη)	Διάγνωση	Ημέρες	OK (ng/ml)	AΦ (U/L)	Ca (mg/dl)	Pi (mg/dl)	IGF-I (ng/ml)	IGFBP3 (μg/ml)	Κορτιζόλη (μg/dl)	
18	Άρρεν	0.6	Βρογχολίτιδα	1η	16.7	378	8.4	5.9	≡	≡	7.2	
				3η	13.2	374	8.6	3.6	≡	≡	25.7	
19	Άρρεν	0.3	Βρογχολίτιδα	1η	13.2	265	8.7	4.6	≡	≡	8.7	
				3η	5.8	292	9.0	3.6	≡	≡	5.5	
				15η	14.2	306	11.1	5.8	≡	≡	18.6	
20	Άρρεν	0.8	Βρογχολίτιδα	1η	9.3	347	8.5	5.5	46	2.10	13.6	
				3η	7.8	259	10.0	3.8	43	1.05	2.0	
				15η	12.7	222	8.4	4.5	44	1.47	18.7	
21	Άρρεν	0.9	Βρογχολίτιδα	1η	5.9	329	8.2	≡	208	0.22	6.5	
				3η	3.6	347	9.0	2.9	116	0.71	36.6	
				15η	9.3	170	10.9	4.5	59	0.77	6.2	
22	Άρρεν	0.4	Λαρυγγίτιδα	1η	16.2	546	10.1	5.8	86	1.37	30.2	
				3η	15.3	576	9.4	5.4	125	1.80	2.6	
				15η	16.8	458	8.8	≡	≡	1.42	7.5	
23	Άρρεν	0.3	Βρογχολίτιδα	1η	14.6	502	10.4	6.6	≡	≡	7.7	
				3η	14.8	373	10.0	5.4	≡	≡	2.6	
24	Άρρεν	0.5	Βρογχολίτιδα	1η	11.2	487	8.8	5.2	47	1.65	13.5	
				3η	6.1	425	10.5	4.1	38	1.11	8.8	
				15η	12.3	419	9.5	6.0	68	1.38	12.7	
25	Άρρεν	0.4	Βρογχολίτιδα	1η	10.8	507	9.3	5.9	168	6.05	2.8	
				3η	7.9	350	10.0	4.5	70	2.00	181.6	
				15η	16.2	435	9.3	5.6	204	3.05	13.7	
26	Άρρεν	2.2	Λαρυγγίτιδα	1η	10.8	275	8.6	4.1	≡	≡	22.5	
				3η	4.1	377	9.1	3.2	≡	≡	63.2	
27	Άρρεν	0.6	Βρογχολίτιδα	1η	12.2	411	9.2	6.4	≡	1.03	30.7	
				3η	8.1	694	8.8	4.8	≡	0.68	2.9	
				15η	15.8	328	9.8	5.5	≡	0.78	6.4	
28	Άρρεν	0.3	Βρογχολίτιδα	1η	10.7	371	9.5	≡	≡	≡	27.4	
				3η	11.9	286	10.3	4.1	≡	≡	101.8	
29	Θήλυ	1.0	Βρογχολίτιδα	1η	0.8	≡	≡	≡	≡	≡	24.1	
				3η	2.4	73	8.4	3.5	≡	≡	115.0	
30	Θήλυ	0.2	Βρογχολίτιδα	1η	14.8	397	≡	≡	≡	≡	4.8	
				3η	13.3	374	9.8	4.6	≡	≡	1.16	175.9
				15η	17.3	312	9.9	5.7	≡	≡	1.89	8.8
31	Θήλυ	0.8	Λαρυγγίτιδα	1η	14.4	189	9.5	4.1	≡	≡	13.3	
				3η	12.3	38	9.5	4.4	≡	≡	5.6	
32	Άρρεν	0.3	Βρογχολίτιδα	1η	14.6	341	9.7	6.3	≡	≡	22.6	
				3η	13.2	281	9.3	5.7	≡	≡	147.8	
33	Άρρεν	2	Λαρυγγίτιδα	1η	13.3	496	9.6	3.6	≡	3.40	≡	
				3η	7.2	339	9.0	3.0	≡	1.69	15.8	
				15η	17.6	436	9.8	4.2	≡	1.75	9.7	
34	Άρρεν	0.2	Βρογχολίτιδα	1η	14.5	551	9.3	6.3	≡	≡	20.5	
				3η	16.3	429	10.7	5.3	≡	≡	12.9	
35	Θήλυ	0.5	Βρογχολίτιδα	1η	13.4	≡	10.3	≡	≡	≡	48.4	
				3η	9.9	≡	11.8	4.6	≡	≡	51.6	
36	Άρρεν	8.3	Συρ. Αναπνοή	1η	5.7	217	10.9	≡	179	1.61	21.0	
				3η	3.9	181	9.8	1.8	293	1.55	5.0	
				15η	16.2	239	9.3	3.6	333	2.12	2.0	
37	Άρρεν	2.0	Συρ. Αναπνοή	1η	17.1	370	10.1	4.4	49	1.76	9.6	
				3η	7.2	274	10.2	3.8	64	1.53	3.5	
				15η	16.2	366	11.0	3.3	102	1.79	4.8	
38	Θήλυ	6.6	Συρ. Αναπνοή	1η	14.5	369	11.2	4.7	157	1.85	6.0	
				3η	20.7	358	11.7	4.5	231	3.35	3.1	
				15η	16.8	369	10.5	4.9	122	1.92	2.9	
39	Θήλυ	9.5	Συρ. Αναπνοή	1η	20.2	166	10.3	4.0	≡	≡	17.0	
				3η	10.1	166	10.0	3.3	≡	≡	163.0	

α/α	Φύλο	Ηλικία (Ετη)	Διάγνωση	Ημέρες	OK (ng/ml)	ΑΦ (U/L)	Ca (mg/dl)	Pi (mg/dl)	IGF-I (ng/ml)	IGFBP3 (μg/ml)	Κορτιζόλη (μg/dl)
40	Άρρεν	0.2	Βρογχιολίτιδα	1η	11.5	554	8.7	5.6	49	1.26	26.1
				3η	11.8	539	8.5	3.9	33	0.60	3.6
				15η	14.3	411	9.8	5.2	42	1.07	0.7
41	Άρρεν	0.2	Βρογχιολίτιδα	1η	17.5	584	7.7	4.5	≡	≡	0.8
				3η	17.6	470	8.5	4.1	≡	≡	0.4
				15η	14.8	422	9.4	5.1	364	6.51	3.8
42	Θήλυ	4	Συρ. Αναπνοή	1η	10.6	159	8.9	5.7	317	5.07	12.6
				3η	12.4	200	9.0	4.8	360	4.95	29.6
				15η	14.8	422	9.4	5.1	364	6.51	3.8
43	Άρρεν	1.2	Λαρυγγίτιδα	1η	12.4	259	8.7	5.0	75	0.69	17.4
				3η	8.0	229	8.5	4.5	53	1.38	6.5
				15η	5.6	232	≡	≡	≡	≡	≡
44	Θήλυ	6	Λαρυγγίτιδα	1η	15.1	539	10.0	4.8	134	1.77	13.3
				3η	6.8	307	9.0	3.4	254	3.28	2.1
				15η	7.7	260	9.1	4.8	173	5.27	21.9
45	Άρρεν	3.8	Συρ. Αναπνοή	1η	20.4	248	9.2	5.2	221	5.61	13.8
				3η	14.3	192	8.7	3.3	156	3.65	77.0
				15η	21.2	275	9.2	4.6	100	5.79	1.7
46	Άρρεν	2	Λαρυγγίτιδα	1η	6.9	280	8.8	4.8	26	1.05	39.8
				3η	5.2	201	7.7	2.7	51	4.51	65.4
				15η	14.5	274	8.7	3.9	82	2.00	11.5
47	Άρρεν	2	Συρ. Αναπνοή	1η	8.5	277	8.7	5.9	87	2.00	43.9
				3η	6.2	178	8.6	3.6	99	0.78	54.7
				15η	16.7	246	9.0	5.0	174	2.77	5.2
48	Άρρεν	2.7	Λαρυγγίτιδα	1η	11.4	243	8.2	5.5	73	3.45	9.0
				3η	11.6	198	8.3	3.8	71	3.15	6.5
				15η	17.2	258	8.4	4.2	56	1.32	28.0
49	Άρρεν	1	Λαρυγγίτιδα	1η	2.7	≡	≡	4.9	38	0.50	6.8
				3η	5.3	123	8.0	2.8	74	1.00	57.1
				15η	15.7	170	8.9	5.1	74	2.14	4.9



2. Πίνακας με αναλυτικά αποτελέσματα των Ορμονών του Μεταβολισμού των Οστών στον Ορό, σε παιδιά που έλαβαν ΚΣ ενδοφλεβίως.

a/a	Φύλο	Ηλικία (Ετη)	Διάγνωση	Ημέρες	iPTH (pg/ml)	25OHD (ng/ml)	24,25(OH) <sub>2</sub> D (ng/ml)	1,25(OH) <sub>2</sub> D (pg/ml)
2	Θήλυ	2.8	Συρ. Αναπνοή	1η	≡	34.2	1.7	26.3
				3η	≡	21.4	2.0	28.9
				15η	≡	26.3	1.8	19.5
3	Θήλυ	1.3	Βρογχιολίτιδα	1η	≡	27.9	4.0	21.8
				3η	≡	28.3	2.9	45.0
				15η	≡	31.5	2.5	41.0
5	Άρρεν	2.6	Συρ. Αναπνοή	1η	≡	20.2	2.7	14.2
				3η	≡	27.0	4.7	12.2
				15η	≡	32.2	2.5	21.7
7	Άρρεν	4.3	Συρ. Αναπνοή	1η	≡	36.1	1.3	44.1
				3η	≡	22.7	0.8	53.0
				15η	≡	23.4	1.6	39.6
8	Άρρεν	5.5	Συρ. Αναπνοή	1η	13.0	≡	≡	≡
				3η	10.0	≡	≡	≡
				15η	11.5	≡	≡	≡
9	Άρρεν	10.0	Συρ. Αναπνοή	1η	19.0	11.8	0.8	≡
				3η	24.0	15.8	0.8	≡
				15η	32.5	10.5	1.0	≡
10	Θήλυ	4.0	Λαρυγγίτιδα	1η	8.3	20.1	3.7	24.1
				3η	5.3	19.9	3.4	41.9
				15η	7.0	8.9	2.0	15.5
11	Άρρεν	4.3	Λαρυγγίτιδα	1η	12.5	≡	≡	≡
				3η	7.5	22.7	0.0	24.2
				15η	27.0	27.2	0.1	12.0
12	Θήλυ	2.7	Λαρυγγίτιδα	1η	8.7	5.1	0.4	≡
				3η	21.0	6.7	0.1	13.7
				15η	28.5	≡	0.1	≡
16	Άρρεν	9.0	Συρ. Αναπνοή	1η	11.3	≡	≡	≡
				3η	11.3	≡	≡	≡
				15η	18.3	≡	≡	≡
17	Άρρεν	2.2	Συρ. Αναπνοή	1η	11.0	≡	≡	≡
				3η	≡	≡	≡	≡
				15η	34.0	≡	≡	≡
20	Άρρεν	0.8	Βρογχιολίτιδα	1η	≡	28.2	3.9	29.0
				3η	≡	38.5	2.7	52.6
				15η	≡	15.8	0.3	39.6
21	Άρρεν	0.9	Βρογχιολίτιδα	1η	≡	45.1	3.7	47.0
				3η	≡	65.1	4.0	28.0
				15η	≡	36.9	2.6	19.9
22	Άρρεν	0.4	Λαρυγγίτιδα	1η	≡	56.3	3.6	19.5
				3η	≡	63.3	2.6	46.5
				15η	≡	20.5	4.9	25.6
23	Άρρεν	0.3	Βρογχιολίτιδα	1η	25.0	≡	≡	≡
				3η	32.0	≡	≡	≡
25	Άρρεν	0.4	Βρογχιολίτιδα	1η	≡	17.7	3.9	≡
				3η	≡	13.5	0.6	26.0
				15η	≡	57.5	1.2	14.5



a/a	Φύλο	Ηλικία (Έτη)	Διάγνωση	Ημέρες	ΙPTH (pg/ml)	25OHD (ng/ml)	24,25(OH) <sub>2</sub> D (ng/ml)	1,25(OH) <sub>2</sub> D (pg/ml)
27	Άρρεν	0.6	Βρογχιολίτιδα	1η	8.3	47.1	4.2	19.5
				3η	19.0	22.1	0.3	12.7
				15η	12.2	80.6	4.6	31.2
32	Άρρεν	0.3	Βρογχιολίτιδα	1η	48.0	≡	≡	≡
				3η	34.0	≡	≡	≡
33	Άρρεν	2	Λαρυγγίτιδα	1η	≡	23.8	0.4	17.6
				3η	≡	21.7	0.1	13.0
				15η	≡	22.1	0.7	13.3
37	Άρρεν	0.9	Συρ. Αναπνοή	1η	26.1	14.9	0.2	18.6
				3η	18.6	9.0	0.0	42.0
				15η	17.2	4.5	0.1	11.2
38	Θήλυ	6.6	Συρ. Αναπνοή	1η	13.0	≡	≡	≡
				3η	21.7	≡	≡	≡
				15η	32.3	≡	≡	≡
42	Θήλυ	4	Συρ. Αναπνοή	1η	≡	22	3	18
				3η	≡	29.4	4.0	15.1
				15η	≡	18.7	1.0	8.1
45	Άρρεν	3.8	Συρ. Αναπνοή	1η	14.8	48.8	2.7	9.4
				3η	18.7	39.5	3.6	12.7
				15η	14.9	34.6	2.3	4.6
46	Άρρεν	2	Λαρυγγίτιδα	1η	8.1	≡	≡	≡
				3η	≡	≡	≡	≡
				15η	15.6	≡	≡	≡

3. Πίνακας με αναλυτικά αποτελέσματα των Βιοχημικών Δεικτών Μεταβολισμού των Οστών που προσδιορίστηκαν στα Ούρα, σε παιδιά που έλαβαν ΚΣ ενδοφλεβίως.

α/α	Φύλο	Ηλικία (Ετη)	Διάγνωση	Ημέρες	TmP/GFR (mg/dl GF)	UCa/UCr (mg/mg)	OHPr/Cr (mg/mg)	Pyr-D (nM/mM)	Pyr (nM/mM)
1	Θήλυ	1.3	Λαρυγγίτιδα	1η	≡	≡	≡	35.4	369
				3η	≡	≡	≡	32.4	282
				15η	≡	≡	≡	30.1	162
5	Άρρεν	2.6	Συρ. Αναπνοή	1η	3.3	0.02	0.07	7.5	42
				3η	3.1	0.04	0.06	12	40
				15η	4.2	0.03	0.12	9	30
7	Άρρεν	4.3	Συρ. Αναπνοή	1η	3.2	0.10	0.10	29.7	101
				3η	2.7	0.12	0.05	13.3	64
				15η	2.7	0.38	0.05	12.5	84
8	Άρρεν	5.5	Συρ. Αναπνοή	1η	3.8	0.11	0.02	6	26
				3η	3.1	0.09	0.03	4.9	28
				15η	3.9	0.27	0.03	6.8	28
9	Άρρεν	10	Συρ. Αναπνοή	1η	4.1	0.01	0.05	3.8	58
				3η	2.5	0.02	0.02	6.1	59
				15η	3.5	0.11	0.06	1.1	68
10	Θήλυ	4	Λαρυγγίτιδα	1η	3.5	0.05	0.04	11.3	58
				3η	3.5	0.07	0.01	18.8	100
				15η	3.6	0.03	0.07	15	61
11	Άρρεν	4.3	Λαρυγγίτιδα	1η	3.1	0.18	0.09	8.2	36
				3η	2.7	0.33	0.04	14.2	56
				15η	3.5	0.26	0.06	7.9	32
12	Θήλυ	2.7	Λαρυγγίτιδα	1η	3.6	0.08	0.04	8	38
				3η	0.8	0.09	0.03	19.2	136
				15η	2.7	0.13	0.06	21.5	125
13	Θήλυ	0.4	Λαρυγγίτιδα	1η	4.1	0.09	0.20	≡	≡
				3η	2.6	0.25	0.04	≡	≡
14	Άρρεν	1.8	Λαρυγγίτιδα	1η	3.6	0.06	0.06	≡	≡
				3η	3	0.04	0.02	≡	≡
16	Άρρεν	9	Συρ. Αναπνοή	1η	3.6	0.26	0.05	25.3	132
				3η	1.4	0.49	0.03	22	100
				15η	≡	0.08	0.04	8	36
17	Άρρεν	2.2	Συρ. Αναπνοή	1η	≡	≡	≡	12.6	191
				3η	≡	≡	≡	16.7	169
				15η	≡	≡	≡	15.4	138

α/α	Φύλο	Ηλικία (Έτη)	Διάγνωση	Ημέρες	TmP/GFR (mg/dl GF)	UCa/UCr (mg/mg)	OHPr/Cr (mg/mg)	Pyr-D (nM/mM)	Pyr (nM/mM)
20	Άρρεν	0.8	Βρογχιολίτιδα	1η	4.6	0.31	0.14	30	180
				3η	3.1	0.14	0.01	31	150
				15η	3.8	0.07	0.19	33	270
21	Άρρεν	0.9	Βρογχιολίτιδα	1η	≡	0.19	0.01	30.9	164
				3η	2.2	0.03	0.04	36.5	202
				15η	2.4	0.03	0.09	28.5	143
22	Άρρεν	0.4	Λαρυγγίτιδα	1η	5	0.06	0.32	54	320
				3η	4	0.16	0.19	77	318
				15η	≡	≡	≡	≡	≡
23	Άρρεν	0.3	Βρογχιολίτιδα	1η	≡	0.33	0.16	≡	≡
				3η	4.8	0.51	0.18	≡	≡
25	Άρρεν	0.4	Βρογχιολίτιδα	1η	5.1	0.04	0.01	32.5	182
				3η	3.2	0.51	0.06	40	312
				15η	4.2	0.53	0.09	24.5	170
26	Άρρεν	2.2	Λαρυγγίτιδα	1η	3.8	0.14	0.01	≡	≡
				3η	2.6	0.08	0.02	≡	≡
30	Θήλυ	0.2	Βρογχιολίτιδα	1η	≡	0.20	0.09	≡	≡
				3η	3.6	0.10	0.02	≡	≡
				15η	≡	≡	≡	≡	≡
32	Άρρεν	0.3	Βρογχιολίτιδα	1η	4.8	0.04	0.10	≡	≡
				3η	3.9	0.04	0.20	≡	≡
35	Θήλυ	0.5	Βρογχιολίτιδα	1η	≡	0.24	0.04	≡	≡
				3η	2.7	0.03	0.01	≡	≡
36	Άρρεν	8.3	Συρ. Αναπνοή	1η	≡	0.09	0.02	14.2	59
				3η	1.5	0.09	0.01	11.2	52
				15η	2.3	0.31	0.02	9	62
38	Θήλυ	6.6	Συρ. Αναπνοή	1η	4.2	0.19	0.03	11	41
				3η	4.2	0.18	0.04	17.4	52
				15η	4.3	0.01	0.03	21.1	68
39	Θήλυ	9.5	Συρ. Αναπνοή	1η	3.7	0.04	0.02	≡	≡
				3η	1.6	0.03	0.04	≡	≡
40	Άρρεν	0.2	Βρογχιολίτιδα	1η	4	0.10	0.03	≡	≡
				3η	3.5	0.02	0.11	≡	≡
				15η	4.5	0.06	0.32	≡	≡

α/α	Φύλο	Ηλικία (Ετη)	Διάγνωση	Ημέρες	TmP/GFR (mg/dl GF)	UCa/UCr (mg/mg)	OHPr/Cr (mg/mg)	Pyr-D (nM/mM)	Pyr (nM/mM)
41	Άρρεν	0.2	Βρογχιολίτιδα	1η	3.6	0.02	0.06	≡	≡
				3η	3.8	0.19	0.33	≡	≡
42	Θήλυ	4	Συρ. Αναπνοή	1η	5.6	0.04	0.06	9.5	≡
				3η	4.6	0.19	0.04	12.1	≡
				15η	4.9	0.24	0.05	13.3	≡
44	Θήλυ	6	Λαρυγγίτιδα	1η	4.2	0.02	0.04	11	66
				3η	3.4	0.02	0.05	32	286
				15η	4.8	0.11	0.06	13	131
45	Άρρεν	3.8	Συρ. Αναπνοή	1η	4.9	0.32	0.06	25.6	123
				3η	3.1	0.09	0.03	12	54
				15η	4.6	0.31	0.04	19.4	88
46	Άρρεν	2	Λαρυγγίτιδα	1η	4.5	0.05	0.06	23.6	98
				3η	2.7	0.11	0.03	22.4	109
				15η	3.6	0.06	0.06	26.8	≡
47	Άρρεν	2	Συρ. Αναπνοή	1η	4.9	0.06	0.03	43.8	184
				3η	2.8	0.25	0.07	40	166
				15η	4.1	0.04	0.09	37	163
48	Άρρεν	2.7	Λαρυγγίτιδα	1η	5.4	0.02	0.07	30.7	150
				3η	2.5	0.09	0.06	14.9	94
				15η	2.9	0.02	0.09	25.4	113
49	Άρρεν	1	Λαρυγγίτιδα	1η	≡	0.31	0.02	≡	≡
				3η	≡	0.17	0.06	≡	≡
				15η	≡	≡	≡	≡	≡

4. Πίνακας με αναλυτικά αποτελέσματα των Βιοχημικών Δεικτών Μεταβολισμού των Οστών που προσδιορίστηκαν στον Ορό, στην ομάδα ελέγχου.

a/a	Φύλο	Ηλικία (Έτη)	Ημέρες	ΟΚ (ng/ml)	ΑΦ (U/L)	Ca (mg/dl)	Pi (mg/dl)	IGF-I (ng/ml)	IGFBP3 (μg/ml)	Κορτιζόλη (μg/dl)
1	Άρρεν	1.4	M	6.8	247	8.8	4.5	26	0.93	13.1
2	Θήλυ	0.3	M	20.2	255	11.9	4.8	56	2.58	24.8
3	Άρρεν	3.6	M	6.3	125	9.0	4.7	158	4.60	12.1
4	Άρρεν	0.2	M	4.1	101	≡	3.3	35	0.69	≡
5	Θήλυ	3.0	M	≡	164	9.5	3.0	118	2.33	≡
6	Άρρεν	1.0	M	≡	154	9.4	≡	147	1.34	≡
7	Άρρεν	8.0	M	10.1	248	10.1	4.2	≡	≡	8.7
8	Θήλυ	2.8	M	6.9	97	≡	≡	172	1.08	≡
9	Άρρεν	3.6	M	2.3	100	8.9	≡	34	≡	≡
10	Άρρεν	1.7	M	6.5	60	10.5	≡	128	1.41	45.3
11	Θήλυ	0.8	M	11.0	149	8.6	≡	96	1.82	12.9
12	Άρρεν	4.0	M	≡	305	9.5	6.5	113	2.00	≡
13	Άρρεν	2.6	M	13.8	136	9.7	5.3	190	3.10	52.2
14	Άρρεν	0.5	M	9.3	244	10.9	≡	96	1.22	18.8
15	Θήλυ	6.0	M	9.4	131	9.7	4.3	221	2.29	≡
16	Άρρεν	2.2	M	10.9	137	8.7	4.5	210	4.51	≡
17	Θήλυ	8.4	M	7.0	159	9.5	≡	≡	≡	≡
18	Θήλυ	0.5	M	10.7	136	10.3	≡	≡	1.90	7.7
19	Θήλυ	3.2	M	14.8	207	9.4	4.1	204	2.91	11.6
20	Άρρεν	0.4	M	≡	109	8.9	3.4	80	2.00	≡
21	Θήλυ	0.1	M	17.5	345	10.2	6.5	≡	≡	≡
22	Άρρεν	3.4	M	4.1	477	9.4	≡	67	0.78	≡
23	Άρρεν	1.2	M	16.5	195	9.2	≡	59	0.87	≡
24	Άρρεν	8.6	M	11.0	289	8.5	4.7	202	2.20	8.4
25	Άρρεν	0.7	M	13.4	≡	≡	≡	24	≡	≡
26	Άρρεν	1.5	M	12.5	121	9.0	4.3	53	1.56	35.0
27	Άρρεν	1.8	M	9.2	204	8.6	4.6	86	0.88	42.0
28	Άρρεν	0.2	M	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
29	Άρρεν	4.7	M	14.5	288	8.7	3.9	32	1.41	13.2
30	Θήλυ	4.7	M	5.6	92	8.7	3.2	27	0.53	≡
31	Θήλυ	3.6	M	11.5	245	≡	≡	≡	≡	40.4
32	Θήλυ	5.0	M	10.6	92	8.8	4.4	83	1.96	17.4
33	Θήλυ	3.0	M	4.2	174	8.8	≡	17	0.58	49.5
34	Θήλυ	7.0	M	5.6	131	8.7	≡	50	1.33	≡
35	Άρρεν	3.0	M	≡	≡	10.0	3.9	≡	≡	≡
36	Θήλυ	1.7	M	14.6	445	9.7	4.9	107	1.07	20.9
37	Θήλυ	4.6	M	5.8	200	9.4	5.3	≡	1.50	64.3
38	Θήλυ	2.7	M	12.8	120	8.7	5.2	43	1.24	≡
39	Άρρεν	7.0	M	≡	139	9.1	≡	83	1.50	≡
40	Άρρεν	0.2	M	7.4	244	8.4	4.2	101	0.60	≡
41	Άρρεν	2.0	M	13.9	347	10.4	4.7	224	2.76	34.7
42	Άρρεν	7.7	M	13.5	244	≡	4.7	44	0.91	6.2
43	Άρρεν	2.6	M	6.3	89	≡	≡	200	0.83	22.9
44	Θήλυ	1.1	M	12.1	265	≡	≡	≡	3.59	≡
45	Θήλυ	0.2	M	16.2	147	9.2	≡	77	1.40	≡
46	Άρρεν	9.6	M	16.5	212	10.2	≡	783	4.60	7.2
47	Θήλυ	9.0	M	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
48	Θήλυ	10.0	M	13.2	140	8.4	3.9	449	2.55	≡
49	Άρρεν	2.6	M	8.0	121	8.5	4.6	24	1.38	29.9
50	Άρρεν	0.2	M	20.2	166	8.7	5.2	47	1.38	22.1
51	Θήλυ	6.0	M	11.1	98	8.6	4.6	≡	≡	≡

**5. Πίνακας με αναλυτικά αποτελέσματα των Ορμονών του Μεταβολισμού των Οστών στον Ορό, στην ομάδα ελέγχου.**

α/α	Φύλο	Ηλικία (Ετη)	Ημέρες	ΙΡΤΗ (pg/ml)	25ΟΗD (ng/ml)	24,25(ΟΗ) <sub>2</sub> D (ng/ml)	1,25(ΟΗ) <sub>2</sub> D (pg/ml)
1	Άρρεν	1.4	M	Ξ	56.3	4.0	20.4
4	Άρρεν	0.2	M	Ξ	22.6	0.5	26.0
5	Θήλυ	3.0	M	21.0	6.8	1.1	21.5
6	Άρρεν	1.0	M	Ξ	6.7	0.7	13.4
8	Θήλυ	2.8	M	18.2	13.4	0.5	26.0
9	Άρρεν	3.6	M	8.4	Ξ	Ξ	Ξ
10	Άρρεν	1.7	M	5.2	35.0	2.6	21.2
12	Άρρεν	4.0	M	Ξ	22.2	1.5	34.8
13	Άρρεν	2.6	M	Ξ	40.1	2.6	20.1
15	Θήλυ	6.0	M	40.5	23.1	1.1	18.6
17	Θήλυ	8.4	M	Ξ	19.2	2.0	10.1
19	Θήλυ	3.2	M	8.0	16.6	0.7	29.2
22	Άρρεν	3.4	M	Ξ	12.5	1.0	48.6
23	Άρρεν	1.2	M	30.2	Ξ	Ξ	Ξ
24	Άρρεν	8.6	M	37.8	25.1	0.8	10.4
26	Άρρεν	1.5	M	Ξ	22.5	1.2	33.2
27	Άρρεν	1.8	M	9.5	Ξ	Ξ	Ξ
29	Άρρεν	4.7	M	40.7	34.1	3.4	20.4
30	Θήλυ	4.7	M	Ξ	20.8	1.6	16.7
31	Θήλυ	3.6	M	Ξ	12.2	1.6	33.0
32	Θήλυ	5.0	M	5.9	22.0	1.6	22.0
33	Θήλυ	3.0	M	8.5	Ξ	Ξ	Ξ
34	Θήλυ	7.0	M	Ξ	17.5	3.0	28.2
36	Θήλυ	1.7	M	Ξ	36.6	1.8	17.8
39	Άρρεν	7.0	M	Ξ	10.3	1.2	27.7
41	Άρρεν	2.0	M	31.8	Ξ	Ξ	Ξ
42	Άρρεν	7.7	M	18.0	25.5	1.6	23.8
43	Άρρεν	2.6	M	Ξ	Ξ	Ξ	Ξ
44	Θήλυ	1.1	M	Ξ	44.5	0.6	33.2
46	Άρρεν	9.6	M	Ξ	22.2	2.3	22.0
47	Θήλυ	9.0	M	Ξ	26.7	3.1	27.6
48	Θήλυ	10.0	M	46.0	Ξ	Ξ	Ξ
49	Άρρεν	2.6	M	11.3	Ξ	Ξ	Ξ
50	Άρρεν	0.2	M	54.9	Ξ	Ξ	Ξ
51	Θήλυ	6.0	M	Ξ	13.7	1.1	12.0

6. Πίνακας με αναλυτικά αποτελέσματα των Βιοχημικών Δεικτών Μεταβολισμού των Οστών που προσδιορίστηκαν στα Ούρα, στην ομάδα ελέγχου.

a/a	Φύλο	Ηλικία (Ετη)	Ημέρες	TmP/GFR (mg/dl GF)	UCa/UCr (mg/mg)	OHPr/Cr (mg/mg)	Pyr-D (nM/mM)	Pyr (nM/mM)
5	Θήλυ	3	M	2.6	0.05	0.05	20	94
6	Άρρεν	1	M	3.6	0.23	0.06	26.8	121
7	Άρρεν	8	M	Ξ	0.17	Ξ	5.5	97
9	Άρρεν	3.6	M	Ξ	Ξ	0.07	21	68
11	Θήλυ	0.8	M	Ξ	0.01	0.03	29.8	94
12	Άρρεν	4	M	6.3	0.18	0.22	58.3	256
13	Άρρεν	2.6	M	5.1	0.01	0.03	34	191
14	Άρρεν	0.5	M	Ξ	0.19	0.15	45.3	190
15	Θήλυ	6	M	4.1	0.04	0.06	21	97
16	Άρρεν	2.2	M	2.9	0.04	0.03	22	82
17	Θήλυ	8.4	M	Ξ	0.01	0.04	14.4	52
19	Θήλυ	3.2	M	3.5	0.13	0.01	35.2	162
20	Άρρεν	0.4	M	3.1	0.02	0.01	19.2	250
24	Άρρεν	8.6	M	4.6	0.01	0.01	18	68
27	Άρρεν	1.8	M	Ξ	0.19	0.02	37.7	156
28	Άρρεν	0.2	M	3.8	0.01	0.04	Ξ	Ξ
30	Θήλυ	4.7	M	Ξ	0.26	0.05	17	100
34	Θήλυ	7	M	3.6	0.02	0.02	14.6	294
35	Άρρεν	3	M	3.7	0.02	0.01	9.5	43
36	Θήλυ	1.7	M	4.7	0.05	0.06	39	145
37	Θήλυ	4.6	M	4.9	0.16	0.01	32.4	96
39	Άρρεν	7	M	3.3	0.01	0.06	24	164
42	Άρρεν	7.7	M	Ξ	0.05	0.01	9.1	99
44	Θήλυ	1.1	M	Ξ	0.01	Ξ	51	177
46	Άρρεν	9.6	M	Ξ	0.01	0.07	17.4	79
47	Θήλυ	9	M	4.7	0.02	0.03	10.2	46
48	Θήλυ	10	M	2.1	0.04	0.05	25	130
51	Θήλυ	6	M	3.8	0.15	0.02	14.2	227