

## **ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΤΗ ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ** **Σύνταξη κειμένου: Καλλισθένη Φαρμάκη**

Η υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο είναι αυτή που ευθύνεται κυρίως για τις ενδοκρινολογικές επιπλοκές στη β-Μεσογειακή Αναιμία. Όσο αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσης και η ηλικία, τόσο αυξάνει και η συχνότητα εμφάνισης ενδοκρινολογικών επιπλοκών που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στη νοσηρότητα της νόσου όσο και στη Ποιότητα ζωής των Θαλασσαιμικών ασθενών.

Ένεκα του ότι οι περισσότερες εξ' αυτών είναι αρχικά υποκλινικές, η συστηματική διερεύνησή τους συνεισφέρει στην πρόληψη, στην έγκαιρη αντιμετώπισή τους με θεραπείες υποκατάστασης ή άλλες και ενδεχομένως στην ανατροπή τους με την επιλογή της καταλληλότερης και αποτελεσματικότερης θεραπείας αποσιδήρωσης. Αυτό είναι εφικτό μόνο με την επίτευξη αρνητικού ισοζυγίου σιδήρου και με τη χρήση χηλικών παραγόντων που είναι ικανοί να διαπερνούν τη κυτταρική μεμβράνη, να κινητοποιούν το σίδηρο από την τρανσφερίνη (υποδοχείς τρανσφερίνης στην υπόφυση) & ενδεχομένως να διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

### **ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ & ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗ ΕΦΗΒΕΙΑ**

Γούλα Αναστασία, παιδίατρος, Μ.Μ.Α. Γ. Ν. Καβάλλας

#### **Η υπολειπόμενη ανάπτυξη**

Είναι πολύ συχνό φαινόμενο στα παιδιά με MA, παρουσιάζεται ως καθυστέρηση του ρυθμού αύξησης και συχνά ως επίτευξη κοντού τελικού αναστήματος. Η αιτιολογία της είναι πολυπαραγοντική: χρόνια υποξία ένεκα της αναιμίας, υπερφόρτωση με σίδηρο του οργανισμού, ηπατοπάθεια, έλλειψη φυλλικού οξέος και Zn, τοξικότητα από δεσφεριοξαμίνη, διαταραχές στον άξονα της αυξητικής ορμόνης καθώς και η συνύπαρξη άλλων ενδοκρινοπαθειών.

Η παρουσία της MA δεν αποκλείει το ενδεχόμενο συνύπαρξης άλλων αιτίων υπολειπόμενης ανάπτυξης που παρατηρούνται και στον γενικό πληθυσμό. Η παρακολούθηση ενός παιδιού με MA γίνεται με βάση τις πρότυπες καμπύλες ανάπτυξης του Ελληνικού πληθυσμού, λαμβάνοντας πάντα υπ' όψιν το ύψος των γονιών του. Επί αποκλίσεως από το φυσιολογικό (οι πρώτες ενδείξεις συνήθως εμφανίζονται στην ηλικία των 8-9 ετών), ο έλεγχος του παιδιού με MA που παρουσιάζει υπολειπόμενη ανάπτυξη πρέπει να περιλαμβάνει επιπλέον του κλασικού παιδιατρικού ελέγχου αναστολής της αύξησης τα εξής:

1. ακριβή μέτρηση του ύψους (όρθια και καθιστή θέση)
2. εκτίμηση της βαρύτητας της οστικής δυσπλασίας από τοξικότητα δεσφεριοξαμίνης (α/α ΣΣ, εξέταση μεταφύσεων)
3. μέτρηση οστικής ηλικίας (α/α αριστερού καρπού) με βάση τους ειδικούς παιδο ενδοκρινολογικούς άτλαντες
4. αξιολόγηση της έναρξης και προόδου της ήβης με καθορισμό σταδίου Tanner (πίνακας 1) κάθε χρόνο από την ηλικία των 10 ετών.
5. έλεγχος λειτουργίας του θυρεοειδούς
6. εκτίμηση της λειτουργίας των παραθυρεοειδών αδένων
7. έλεγχος μεταβολισμού της Γλυκόζης
8. αξιολόγηση έκκρισης αυξητικής ορμόνης

9. διερεύνηση άλλων πιθανών αιτίων καθυστέρησης της ανάπτυξης (ρόλος της διατροφής, της άσκησης και ενδεχομένως ψυχολογικών παραγόντων)

Πίνακας 1: Εκτίμηση εφηβείας σύμφωνα με τη σταδιοποίηση κατά Tanner

<b>Ανάπτυξη όρχεων</b>	<b>Ανάπτυξη μαστών</b>	<b>Τρίχωση εφηβαίου</b>
P1: Προεφηβεία	B1: Προεφηβεία	PH1: Προεφηβεία
P2: Πρώιμη ήβη (αύξηση οσχέου & όρχεων, ελάχιστη ή καθόλου ανάπτυξη πέους)	B2: Πρώιμη ήβη (αρχόμενος σχηματισμός μαστών)	PH2: Πρώιμη ήβη (αραιή ανάπτυξη)
P3: Ενδιάμεση ήβη (αύξηση οσχέου & όρχεων -12ml.-, μεγέθυνση πέους)	B3: Ενδιάμεση ήβη (μεγέθυνση μαστών & άλους θηλής)	PH3: Ενδιάμεση ήβη (το τριχωτό εκτείνεται πάνω από την ηβική σύμφυση)
P4: Προχωρημένη ήβη (αύξηση οσχέου & όρχεων -15-25ml.- & αύξηση χρώσης, μεγέθυνση πέους σε μήκος & διάμετρο)	B4: Προχωρημένη ήβη (άλως & θηλή προεξέχουν από το περίγραμμα μαστών)	PH4: Προχωρημένη ήβη (ανάπτυξη τριχωτού παρόμοια ενηλίκων αλλά λιγότερο εκτεταμένο)
P5: Ενήλικας	B5: Ενήλικας (πλήρης ανάπτυξη μαστών)	PH5: Ενήλικας

Η θεραπευτική παρέμβαση περιλαμβάνει:

- επανεκτίμηση του σχήματος των μεταγγίσεων και της επάρκειας του στη διόρθωση της αναιμίας του ασθενούς
- επανεκτίμηση της χρήσης και της δοσολογίας της δεσφεριοξαμίνης με στόχο τον περιορισμό της τοξικότητας της
- αντιμετώπιση των λοιπών ενδοκρινοπαθειών που παρεμβαίνουν στην διαδικασία της ανάπτυξης
- αξιολόγηση του ενδεχομένου θεραπείας υποκατάστασης με αυξητική ορμόνη δεδομένου ότι πολλές φορές το βασικό πρόβλημα δεν είναι η έκκριση της αλλά η αντίσταση στη δράση της. Η απόφαση όπως ισχύει και για τις περισσότερες θεραπευτικές αγωγές, πρέπει να εξατομικεύεται και να προηγείται έλεγχος και αποκατάσταση τυχόν υπογοναδισμού.
- καθοδήγηση στον τομέα διατροφή και άσκηση
- ουσιαστική ψυχολογική κάλυψη και στήριξη του παιδιού και της οικογένειάς του.

**Διαταραχές στην ενήβωση:**

Η ήβη είναι μια από τις σημαντικότερες περιόδους της ζωής του ανθρώπου. Κατά την εποχή της ήβης εμφανίζεται για πρώτη φορά στον ανθρώπινο οργανισμό μια λειτουργία, η οποία προκαλεί θεαματικές μορφολογικές και λειτουργικές μεταβολές, που δίνουν σε μερικά χρόνια την τελική ώριμη μορφή του ατόμου.

Διαταραχές στην ενήβωση εμφανίζονται σε ένα πολύ μεγάλο ποσοστό πασχόντων από MA. Εκδηλώνονται ως καθυστέρηση της ήβης, δηλαδή μη εμφάνιση σημείων εφηβείας έως την ηλικία των 13 ετών στα κορίτσια και των

14 ετών στα αγόρια, ή ως αναστολή της ήβης, δηλαδή απουσία εξέλιξης των σταδίων της εφηβείας για διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους.

Η εναπόθεση του σιδήρου στα γοναδοτρόφα κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης οδηγεί στην διαταραχή της παραγωγής των γοναδοτροφινών και στην πρόκληση υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού. Στη πλειοψηφία των ασθενών η λειτουργία των γονάδων είναι φυσιολογική, αν και η εναπόθεση σιδήρου μπορεί να συμβεί και σε αυτούς τους ιστούς και να επηρεάσει την σύνθεση των στεροειδών του φύλου. Επίσης η δράση της αυξητικής ορμόνης και η ομαλή λειτουργία του θυρεοειδούς αδένα παίζουν καθοριστικό ρόλο στην έναρξη και την εξέλιξη της εφηβείας. Το ψυχολογικό stress είναι παράγοντας που οφείλουμε πάντα να συνυπολογίζουμε

Η διερεύνηση των διαταραχών της ενήβωσης περιλαμβάνει:

- κλινική εξέταση και σταδιοποίηση κατά Tanner των χαρακτηριστικών του φύλου.
- Παρακολούθηση και καταγραφή του ρυθμού σωματικής αύξησης και της αναμενόμενης εμφάνισης του growth spurt. (ενήβωσης)
- εκτίμηση οστικής ηλικίας με α/α αριστεράς άκρας χειρός με βάση τους ειδικούς παιδο-ενδοκρινολογικούς άτλαντες
- μέτρηση των στεροειδών του φύλου (E2, τεστοστερόνη)
- εκτίμηση του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες (FSH, LH σε βασικές τιμές αλλά και σε μετά από διέγερση με GnRH-test)
- απεικόνιση των έσω γεννητικών οργάνων με υπερηχογράφημα πυέλου
- εκτίμηση της έκκρισης και της δράσης της αυξητικής ορμόνης
- έλεγχος της θυρεοειδικής λειτουργίας

Οι στόχοι της θεραπευτικής παρέμβασης είναι:

- **εντατικοποίηση της θεραπείας αποσιδήρωσης**
- η εμφάνιση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, συμπεριλαμβανομένου της εμμηναρχής
- η επαγωγή του pubertal growth spurt (εφηβικού άλματος ανάπτυξης)
- η επίτευξη της κορυφαίας οστικής μάζας
- η επαρκής ανάπτυξη της μήτρας για το ενδεχόμενο κυοφορίας

Η επαγωγή της εφηβείας χρειάζεται χαμηλές δόσεις στεροειδών του φύλου (οιστρογόνων ή τεστοστερόνης) και πρέπει να εξελίσσεται με ρυθμό παρόμοιο με αυτό της φυσιολογικής εφηβείας. Η επιλογή του θεραπευτικού σχήματος πρέπει να εξατομικεύεται και η δοσολογία να σταθμίζεται ούτως ώστε ούτε οι μεγάλες δόσεις να μειώνουν το τελικό ανάστημα μέσω της σύγκλισης των επιφύσεων,

ούτε οι μικρές δόσεις να είναι ανεπαρκείς για την ολοκληρωμένη ανάπτυξη της μήτρας και την επίτευξη κορυφαίας οστικής μάζας. Η διαδερμική χορήγησή τους φαίνεται να υπερέχει γιατί προκαλεί μικρότερη ηπατική επιβάρυνση και έχει ηπιότερες επιπτώσεις στην αρτηριακή πίεση, τους δείκτες φλεγμονής και το λιπιδαιμικό προφίλ του ασθενούς. Η εν συνεχεία αντιμετώπιση εξαρτάται από πολλούς παράγοντες: αυτόματη ήβη, ωρίμανση του υποθάλαμο-υποφυσιακού-γοναδικού άξονα, συνυπάρχουσες παθήσεις, συμμόρφωση στη θεραπευτική αγωγή. Το ψυχολογικό stress είναι παράγοντας που οφείλουμε πάντα να συνυπολογίζουμε.

## Πίνακας 2.Στάδια εφηβικής ανάπτυξης

### ΑΓΟΡΙΑ

Στάδιο	Τρίχωση εφηβαίου	Πέος	Όρχεις
1	Πλήρης απουσία	Προεφηβική εμφάνιση	Προεφηβική εμφάνιση
2	Αραιές,μακριές,ανοικτόχρωμες τρίχες	Μικρή αύξηση μεγέθους	Αύξηση του μεγέθους του οσχέου , ερυθρό δέρμα, όχι λείο
3	Λίγες,σκούρες βοστρυχωτές τρίχες	Αύξηση μήκους	Αύξηση μεγέθους
4	Πολλές,σκούρες,βοστρυχωτές τρίχες – επέκταση στην ηβική σύμφυση	Αύξηση διαμέτρου	Αύξηση μεγέθους Σκοτεινόχροο όσχεο
5	Πολλές,σκούρες,βοστρυχωτές τρίχες – επέκταση στους μηρούς	Μέγεθος ενηλίκου	Μέγεθος ενηλίκου

### ΚΟΡΙΤΣΙΑ

Στάδιο	Τρίχωση εφηβαίου	Μαστοί
1	Πλήρης απουσία	Προεφηβική εμφάνιση
2	Αραιές,μακριές,ανοικτόχρωμες έπαρμα τρίχες κατά μήκος των μεγάλων χειλέων	Μικρό
3	Λίγες,σκούρες,βοστρυχωτές τρίχες τους	Αύξηση του μεγέθους των μαστών και της θηλαίας άλω χωρίς διαχωρισμό
4	Πολλές,σκούρες,βοστρυχωτές τρίχες – επέκταση στην ηβική σύμφυση μαστό	Η άλως και η θηλή προβάλλουν με σαφή διάκριση από τον υπόλοιπο
5	Πολλές,σκούρες,βοστρυχωτές τρίχες – επέκταση στους μηρούς	Πλήρης ανάπτυξη. Η θηλή προέχει και η άλως έρχεται στο ύψος της περιφέρειας

## ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ

Dr ΦΑΡΜΑΚΗ Καλλισθένη, Αιματολόγος, Δ/ντρια Μ.Μ.Α. Γ. Ν. Κορίνθου

Οι θυρεοειδικές ορμόνες είναι καθοριστικής σημασίας για τη σωματική & πνευματική ανάπτυξη των παιδιών και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη μεταβολική δραστηριότητα των ενηλίκων, επηρεάζοντας τη λειτουργία σχεδόν όλων των οργάνων. Η διάγνωση του Υποθυρεοειδισμού βασίζεται κυρίως σε εργαστηριακά ευρήματα καθότι η συμπτωματολογία δεν είναι τυπική και ορισμένα συμπτώματα όπως η κόπωση, η δυσανεξία στο κρύο, η αύξηση βάρους, η δυσκοιλιότητα, οι μυαλγίες και η αραιοαμηνόρροια ενδεχομένως να παρουσιάζονται και σε φυσιολογικά άτομα.

Η συχνότητά του στη Θαλασσαιμία ποικίλει από 5-30% ανάλογα με τις χώρες και τα εφαρμοζόμενα πρωτόκολλα αποσιδήρωσης. Ένεκα της εναπόθεσης σιδήρου μπορεί να είναι πρωτοπαθής από βλάβη του θυρεοειδή αδένος ή κεντρικός από βλάβη του άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης. Στη τελευταία περίπτωση είναι συχνότερος σε ασθενείς με υπολειπόμενη ανάπτυξη ή/και με άλλες ενδοκρινοπάθειες. Σπανίως συνυπάρχουν αντι-θυρεοειδικά αντισώματα στον Υποθυρεοειδισμό της Θαλασσαιμίας. Ένεκα του ότι η εμφάνισή του στη πλειοψηφία των θαλασσαιμικών είναι υποκλινική, συνίσταται συστηματικός εργαστηριακός έλεγχος. Ιδιαίτερα σημαντικός είναι στη παιδική ηλικία και κατά την εγκυμοσύνη.

### Εργαστηριακή Διερεύνηση:

- Ετήσιος έλεγχος TSH, FT4, T3.

#### Τα κριτήρια για τη διάγνωση Υποθυρεοειδισμού:

- τιμές TSH > 5 μIU/ml
- περαιτέρω έλεγχος με δυναμικό TRH test: μετρήσεις TSH στα 0', 30', 60' & 90' μετά IV έγχυση 200mcg TRH. Ορισμένοι αμφισβητούν τη διαγνωστική του αξία. Πρόκειται όμως για ένα test που αποκαλύπτει την «εν δυνάμει» ικανότητα του θυρεοειδή να ανταποκριθεί στις προκλήσεις της καθημερινής ζωής και είναι πολύ πιο ευαίσθητο στην ανίχνευση της δυσλειτουργίας του κυρίως όταν οι τιμές TSH & FT4 είναι οριακές. Στη περίπτωση υποθυρεοειδισμού παρατηρείται μία αύξηση των τιμών της TSH κατά τη διάρκεια του test πάνω από 20 μIU/ml από τη βασική τιμή και η συνολική έκκριση της TSH μπορεί να αποδοθεί με τον υπολογισμό της περιοχής κάτω από τη καμπύλη (AUC TSH). Με το TRH test μπορούμε να διαφοροδιαγνώσουμε τον πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό από τον κεντρικό και κυρίως βλάβη της υπόφυσης από αυτής του υποθαλάμου. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Στους ασθενείς υπό θεραπεία T4, αν η διερεύνηση με δυναμικό TRH test θεωρηθεί απαραίτητη, θα πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία 30-45 ημέρες πριν το test.
- Μειωμένες τιμές FT4, T3 συνηγορούν υπέρ ήδη εγκατεστημένου Υποθυρεοειδισμού

Πίνακας 1: Ερμηνεία εργαστηριακών ευρημάτων διερεύνησης Θυρεοειδή (UpToDate, 2008)

TSH	Free T4	T3	Αποτίμηση
-----	---------	----	-----------

Φυσιολογική Υψηλή	Φυσιολογική Φυσιολογική	Φυσιολογική Φυσιολογική	Ευθυρεοειδισμός Υποκλινικός Υποθυρεοειδισμός
Φυσιολογική	χαμηλή	Φυσιολογική ή Χαμηλή	Υποθυρεοειδισμός αντιρροπούμενος
Υψηλή	χαμηλή	Φυσιολογική ή Χαμηλή	Πρωτοπαθής Υποθυρεοειδισμός
Φυσιολογική ή Χαμηλή ή ελαφρώς Υψηλή	Φυσιολογική ή Χαμηλή	Φυσιολογική ή Χαμηλή	Κεντρικός Υποθυρεοειδισμός

- Συμπληρωματικοί έλεγχοι σε περίπτωση διαπίστωσης Υποθυρεοειδισμού:
  - Λιπαιδικό προφίλ: Ολική χολεστερόλη, LDL, HDL, Τριγλυκερίδια, apoproteins  
Σε περίπτωση υποθυρεοειδισμού είναι αυξημένα, σε διπλάσια συχνότητα από τον κανονικό πληθυσμό, ενώ αναφέρεται ότι μειώνονται μετά θεραπεία υποκατάστασης με T4.
  - Υπονατριαιμία συνοδευόμενη από κατακράτηση υγρών που και αυτή, όπως αναφέρεται μειώνεται μετά θεραπεία υποκατάστασης με T4.

#### Αντιμετώπιση:

1. **Τίθεται το ερώτημα κατά πόσο ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός θα πρέπει να θεραπεύεται με υποκατάσταση (T4) ώστε να αποφευχθεί η εξέλιξη σε έκδηλο υποθυρεοειδισμό?**
  - Η σύσταση εμπειρογνομώνων (μελών της Endocrine Society, American Thyroid Association & American Association of Clinical Endocrinologists) είναι για το γενικό πληθυσμό, σε περίπτωση υποκλινικού υποθυρεοειδισμού με επίπεδα TSH μεγαλύτερα από 10 mU/L, να θεραπεύεται με T4.
  - Όσον αφορά στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό στη Θαλασσαιμία, η απόφαση για θεραπεία θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με το κλινικό ιστορικό του ασθενή και σε συνεργασία του ενδοκρινολόγου με τον θεράποντα ιατρό. Για παράδειγμα σε περιπτώσεις:
    - εύκολης κόπωσης ή κατακράτησης υγρών ή κατάθλιψη
    - υπερλιπιδαιμίας και οικογενειακού ιστορικού αθηρωμάτωσης
    - συνυπάρχουσας καρδιακής ανεπάρκειας
    - συνυπάρχοντος Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου I ή II
    - εγκυμοσύνης, καθότι ο υποθυρεοειδισμός αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ανεπαρκή ανάπτυξη του εμβρύου κυρίως πνευματική που επισυμβαίνει κατά το 2<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης. Τα παιδιά υποθυρεοειδικών θαλασσαιμικών μητέρων θα πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά.
  - Σε θαλασσαιμικούς ασθενείς μεγάλης ηλικίας με αρρυθμίες, σεσημασμένη οστεοπόρωση και σε θεραπεία με ιντερφερόνη, η ένδειξη θεραπείας πρέπει να τίθεται με ιδιαίτερη προσοχή.
2. **Στον έκδηλο υποθυρεοειδισμό τίθεται το ερώτημα εξατομίκευσης και προσαρμογής της δοσολογίας βάση συστηματικής παρακολούθησης**
  - Επαρκής θεωρείται η θεραπεία που μειώνει τα συμπτώματα και τις τιμές της TSH. Η εκτίμηση της TSH θα πρέπει να γίνεται στους υπό θεραπεία ασθενείς κάθε 6-12 μήνες.

- Ορισμένες περιπτώσεις όπως η δίαιτα με φυτικές ίνες, η λήψη καφεΐνης, η συγχορήγηση ασβεστίου, οιστρογόνων, σαλικυλικού οξέως, διουρητικών όπως η furosemide, η αύξηση του σωματικού βάρους ή και η μη συμμόρφωση στη καθημερινή θεραπεία μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη αποτελεσματικότητα.
- Υπερδοσολογία της T4 ενδεχομένως να προκαλέσει καρδιακές αρρυθμίες και επιδείνωση της οστεοπόρωσης.
- Στον κεντρικό υποθυρεοειδισμό δεν είναι δυνατή η παρακολούθηση με τις τιμές της TSH και θα πρέπει να γίνεται με εκτίμηση των τιμών της T4 που πρέπει να φθάνουν στα ανώτερα φυσιολογικά όρια. Επίσης θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη συνυπάρχουσες ενδοκρινολογικές διαταραχές κατά τη χορήγηση της T4, όπως η μη διαγνωσμένη δευτεροπαθής επινεφριδική ανεπάρκεια που ενδεχομένως να οδηγήσει σε οξεία επινεφριδική κρίση. Γι' αυτό πριν την έναρξη θεραπείας με T4 θα πρέπει να εκτιμάται η ελεύθερη κορτιζόλη ούρων 24ώρου ή/και να πραγματοποιείται test σιέλου κορτιζόλης (ELISA) ή/και δυναμικό test ACTH και σε περίπτωση απόκλισης να συγχορηγείται θεραπεία με κορτικοειδή.

**3. Στους καλά αποσιδηρωμένους θαλασσαιμικούς που μείωσαν σε φυσιολογικά όρια το ολικό φορτίο σιδήρου του οργανισμού (Φερριτίνη<100μg/l, MRI T2\*H>22 ms, T2\*L>20 ms, LIC<0,8 mg/g dw) τίθεται το ερώτημα της δυνατής ανατροπής κατ' ελάχιστο του υποκλινικού ή/και αντιρροπούμενου πρωτοπαθούς υποθυρεοειδισμού και διακοπής της θεραπείας με T4.**

Επανεκτιμάται η κλινική κατάσταση και οι μετρήσεις TSH, FT4 και συγκρίνονται με των προηγούμενων χρόνων. Η επίτευξη φυσιολογικών τιμών και η διαπίστωση σημαντικής μείωσης της TSH και αύξησης της FT4 σε βάθος χρόνου οδηγεί στη μείωση της δόσολογίας στο ήμισυ και επανεκτίμηση των μετρήσεων σε 4-6 εβδομάδες. Εάν οι τιμές εξακολουθούν να είναι σε φυσιολογικά επίπεδα, μειώνεται και πάλι η δόσολογία στο ήμισυ και επαναλαμβάνεται η εκτίμηση TSH, FT4 στο ίδιο χρονικό διάστημα μέχρι τη διακοπή της θεραπείας με T4. Εάν ένα μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας οι τιμές TSH, FT4 παραμένουν σε φυσιολογικά επίπεδα τότε η θεραπεία με T4 διακόπτεται οριστικά και η ανατροπή του υποθυρεοειδισμού από αιμοσιδήρωση επικυρώνεται.

**4. Η προσθήκη βιταμινών ή ιχνοστοιχείων βελτιώνει τη λειτουργία του θυρεοειδή?**

- Το σελήνιο (selenium) είναι ένα ιχνοστοιχείο που δρά στην αναγωγή των αντιοξειδωτικών ενζύμων καθώς και των θυρεοειδικών ορμονών. Περιέχεται στο κρέας, στο ψάρι, τα αυγά, τα καρύδια, το μπρόκολο, το κρεμμύδι, το σκόρδο, τα ραπανάκια και τα μανιτάρια. Μπορεί να χορηγηθεί και ως συμπλήρωμα διατροφής, κυρίως σε άτομα με αυτοάνοσο υποθυρεοειδισμό μειώνοντας τους φλεγμονώδεις παράγοντες.
- Η βιταμίνη E ενισχύει τη δράση του σεληνίου, έχει επίσης ισχυρές αντιοξειδωτικές ικανότητες, εμποδίζει την υπεροξειδωση των λιπαρών οξέων μειώνοντας αισθητά τα επίπεδα της LDL στο αίμα, τονώνει το ανοσοποιητικό σύστημα και θεωρείται ως «η ασπίδα των κυττάρων». Τα φυτικά έλαια, τα αμύγδαλα, τα ψάρια, το σπανάκι είναι πλούσια σε βιταμίνη E. Μπορεί να χορηγηθεί και ως συμπλήρωμα διατροφής.

## ΥΠΟΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΣ

Βήνη Δήμητρα, Παιδίατρος, Επιμελήτρια Α΄, ΜΜΑ Γ. Κρατικού Πειραιά

Ο Υποπαραθυρεοειδισμός στη Θαλασσαιμία θεωρείται ως αποτέλεσμα εναπόθεσης σιδήρου στους παραθυρεοειδείς αδένες και η υποασβεστιαϊμία ένεκα υποπαραθυρεοειδισμού θεωρείται μια καθυστερημένη ενδοκρινολογική επιπλοκή της αιμοσιδήρωσης. Η συχνότητά του υπολογίζεται περίπου στο 3,6%. Συνήθως συνοδεύεται και από άλλες ενδοκρινολογικές ή και καρδιολογικές επιπλοκές. Δεν έχει αποδειχτεί σαφής συσχέτιση των επιπέδων φερριτίνης του ορού και του υποπαραθυρεοειδισμού υποστηρίζοντας έτσι την υπόθεση ύπαρξης ατομικής ευαισθησίας στην τοξικότητα του σιδήρου, ή πρώιμης καταστροφής του αδένου πριν την έναρξη της αποσιδήρωσης. Επιπλέον το γεγονός ότι δεν έχουν διαγνωσθεί νέα περιστατικά μετά την εφαρμογή αποτελεσματικής αποσιδήρωσης, μας κάνει να ελπίζουμε ότι η αποσιδήρωση θα προλαμβάνει στο μέλλον την εμφάνιση του υποπαραθυρεοειδισμού .

Το πρώτο βήμα στην αξιολόγηση του πάσχοντα με υποασβεστιαϊμία είναι η μέτρηση λευκωματίνης του ορού. Το ασβέστιο στον ορό είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες κυρίως δε με την αλβουμίνη. Έτσι το ολικό ασβέστιο του ορού σε ασθενείς με χαμηλή λευκωματίνη μπορεί να μην αντανακλά το σημαντικό ιονισμένο ασβέστιο. Για κάθε μείωση 1g/dl στη συγκέντρωση λευκωματίνης έχουμε αντίστοιχα πτώση 0,4mg/dl Ca χωρίς να επηρεάζεται το ιονισμένο ασβέστιο. Επιπρόσθετα απαιτούνται επανειλημμένες μετρήσεις για να επαληθευτεί η διάγνωση της υποασβεστιαϊμίας. Ο υποπαραθυρεοειδισμός συνδυάζεται με χαμηλές ή στα κατώτερα φυσιολογικά τιμές PTH ή και υπομαγνησισμιά . Κάποιοι ασθενείς με δυσαπορρόφηση ή αλκοολισμό μπορεί να έχουν φυσιολογικές τιμές μαγνησίου στον ορό , αλλά έλλειψή του στους ιστούς. Κλινικά μπορεί να υπάρχει λανθάνουσα τετανία, αναφερόμενες κράμπες ή μουδιάσματα, και σημεία chvostek, trousseau, ακόμη και σπασμοί και καρδιακή ανεπάρκεια.

### **Εργαστηριακή παρακολούθηση**

Από την ηλικία των 16 ετών πρέπει να αρχίζει ο έλεγχος που θα περιλαμβάνει:

- *Στον ορό:* albumin, Ca, ιονισμένο Ca, P, Mg, PTH INTACT, κρεατινίνη, βιταμίνη D calcidiol (250 H-D), Calcitriol (1,25 OH<sub>2</sub>D η δραστική βιταμίνη D) αλκαλική φωσφατάση, BALP, BGP οστεοκαλσίνη, Zn.
  - *Στα ούρα:* Ca, P, Mg.
- Το δείγμα αίματος λαμβάνεται το πρωί της ημέρας κατά την οποία προσκομίζει τα ούρα του ο ασθενής.
- *Ακτινολογικά:* αλλοιώσεις στα οστά στις οποίες συμπεριλαμβάνεται οστεοπόρωση με καταστροφή των δοκίδων, και αλλοιώσεις στους σπόνδυλους

### **Θεραπεία**

- Βιταμίνη D ή τα ανάλογα της: Καλσιτριόλη 0,25-1μg δις ημερησίως είναι αρκετή για να αποκαταστήσει στα φυσιολογικά τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου του πλάσματος. Μερικοί ασθενείς χρήζουν υψηλών δόσεων βιταμίνης D, ώστε να αποκατασταθούν στο φυσιολογικό τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό. Στην αρχή της θεραπείας να γίνεται μέτρηση ασβεστίου/φωσφόρου αίματος κάθε εβδομάδα και στη συνέχεια μέτρηση ασβεστίου/φωσφόρου στα ούρα 24ωρου κάθε 3 μήνες. Χρειάζεται στενή παρακολούθηση καθότι η υπερασβεστιαϊμία είναι συνήθης



- επιπλοκή της θεραπείας. Σε ασθενείς με επιμένοντα υψηλά επίπεδα φωσφόρου ένας δεσμευτικός παράγοντας του φωσφόρου (όχι αλουμίνιο) μπορεί να χρειαστεί.
- Σε περιπτώσεις σοβαρής υποασβεστιαϊμίας με συμπτώματα τετανίας η καρδιακής ανεπάρκειας απαιτούνται υψηλές δόσεις ενδοφλέβιας χορήγησης ασβεστίου υπό παρακολούθηση με καρδιακό μόνιτορ, η οποία ακολουθείται από χορήγηση βιταμίνης D από το στόμα.
  - Σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν οι διατροφικές συνήθειες καθώς και η άσκηση (μυική ενδυνάμωση).
  - Στη περίπτωση συγχορήγησης γαστροπροστασίας, θα πρέπει να γίνεται προσαρμογή της δοσολογίας καθώς δεν απορροφούνται τα διάφορα ιχνοστοιχεία.

## **ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ**

ΜΙΧΟΣ Αντρέας, Παθολόγος-Διαβητολόγος, Δ/ντής Μ.Μ.Α. Γ. Ν. Κέρκυρας

Ο στόχος είναι να μπορούμε να ανιχνεύσουμε εγκαίρως τις διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων στη θαλασσαιμία, να τις μελετήσουμε, να βρούμε όλους τους τρόπους αντιμετώπισης τους όπως και τους τρόπους παρακολούθησης των θαλασσαιμικών διαβητικών ασθενών. Θα πρέπει να θεωρήσουμε πως σημαντικά έχει διαφοροποιηθεί η αιτιολογία του Διαβήτη στις ομάδες των θαλασσαιμικών σήμερα, δεδομένης της κατακόρυφης αύξησης της επιβίωσης αλλά και της επίδρασης και άλλων παραγόντων, όπως η παχυσαρκία και γενικά ο τρόπος ζωής. Από την άλλη, είναι επιβεβλημένη η ανάγκη αυστηρότερου ελέγχου των διαβητικών θαλασσαιμικών, καθώς η αύξηση της επιβίωσης και ο τρόπος ζωής ( life style ) έχουν αυξήσει τις πιθανότητες τόσο μικρο- όσο και μακροαγγειακών επιπλοκών.

### **Αιτιολογία του ΣΔ στη Θαλασσαιμία:**

Ο Σ.Δ είναι αφενός αποτέλεσμα τόσο της υπερφόρτωσης του οργανισμού με σίδηρο και της προοδευτικής καταστροφής των β – νησιδιακών κυττάρων του παγκρέατος όσο και πλήθος άλλων παραγόντων, όπως χρόνιες ηπατοπάθειες (ίνωση και χρόνια ηπατίτιδα), παχυσαρκία και καθιστική ζωή (life style) που αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη καθώς και γενετικών παραγόντων (κληρονομικότητα), ιογενών λοιμώξεων, φαρμάκων όπως τα κορτικοειδή και θεραπείας ορμονικής αποκατάστασης, όπως η χορήγηση αυξητικής ορμόνης.

### **Διάγνωση του Σακχαρώδη Διαβήτη:**

Η φυσιολογική τιμή γλυκόζης νηστείας είναι < 99 mgr/dl. Για τη διάγνωση του Διαβήτη, θα πρέπει να ισχύει ένα από τα παρακάτω:

- 1) Γλυκόζη νηστείας πλάσματος  $\geq 126$  mgr/dl σε τουλάχιστον 2 μετρήσεις, ιδίως όταν οι τιμές βρίσκονται κοντά σε αυτά τα όρια.
- 2) Γλυκόζη πλάσματος  $\geq 200$  mgr/dl, 2 ώρες μετά τη φόρτιση με 75 γρ υδατικού διαλύματος γλυκόζης, κατά τη διενέργεια δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη.
- 3) Γλυκόζη > 200 mgr/dl σε τυχαία λήψη, όταν συνδυάζεται και με κάποιο από τα συμπτώματα του Διαβήτη.

### **Συμπτώματα Σακχαρώδη Διαβήτη:**

Τα κλασικά συμπτώματα του διαβήτη, είναι: Πολυδιψία, πολυφαγία και μη επιθυμητή απώλεια σωματικού βάρους.

### **Δοκιμασία ανοχής:**

Είναι σωστό να λαμβάνεται σε συνδυασμό με προσδιορισμό ινσουλίνης καθώς και C – πεπτιδίου προ και μετά τη φόρτιση. παραμένει σημαντική εξέταση στη θαλασσαιμία και

επαναλαμβάνεται ανά έτος από την ηλικία 10 ετών. Για την πραγματοποίηση μιας καμπύλης, απαραίτητη προϋπόθεση είναι η τουλάχιστον 8ωρη ανάπαυση και νηστεία, η εξέταση να γίνεται το πρωί, να μην έχουν καταναλωθεί καφές ή άλλες ουσίες που μπορούν να επηρεάσουν το μεταβολισμό των υδατανθράκων και τέλος κατά τη διάρκεια της καμπύλης να εφαρμόζεται πλήρης ανάπαυση. Λαμβάνουμε δείγματα φλεβικού αίματος σε χρόνους 0', 30', 60', 120' και 180'. Στα δείγματα αυτά προσδιορίζουμε τη γλυκόζη καθώς επίσης επίπεδα ινσουλίνης και C – πεπτιδίου σε χρόνους 0' και 120'.

Τα αποτελέσματα που θα λάβουμε, θα αξιολογηθούν ως εξής:

1. Φυσιολογική καμπύλη: Σάκχαρο νηστείας έως 99 mgr/dl και σάκχαρο 120' min έως 139 mgr/dl.
2. Επηρεασμένη καμπύλη: Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας ( IGF ) ή/και διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη ( IGT ) : Σάκχαρο νηστείας 100 – 125 mgr/dl και/ή σάκχαρο 120' 140 – 199 mgr/dl.
3. Σακχαρώδης διαβήτης: Σάκχαρο νηστείας >126 και/ή σάκχαρο >200 στα 120' ή σε οποιαδήποτε μέτρηση.

Ταυτόχρονα θα παρατηρήσουμε και θα αξιολογήσουμε τις σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα της μετρούμενης ινσουλίνης ορού που ενδεχομένως να αφορά και σε αυτή της νηστείας, ως επακόλουθο της περιφερικής αντίστασης, απόρροια της σημαντικής αιμοσιδήρωσης των οργάνων – στόχων, όπως είναι το ήπαρ.

Για πρώτη φορά, θα πρέπει να υιοθετηθεί ο όρος 'Προ – διαβήτη': Ως προδιαβήτη ορίζεται η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας ή η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη που παρατηρείται στη διενέργεια καμπύλης γλυκόζης μετά από φόρτιση με 75 γρ υδατικού διαλύματος γλυκόζης..

<b>ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗΣ:</b>	
Σάκχαρο νηστείας:	<b>100 – 125 mgr/dl IFG</b>
ή /και 2 ώρες μετά φόρτιση:	<b>140 – 199 mgr/dl IGT</b>
<b>ΔΙΑΒΗΤΗΣ:</b>	
Σάκχαρο νηστείας:	<b>&gt;126 mgr/dl</b>
Σάκχαρο τυχαίο:	<b>&gt; 200mgr/dl</b>

Αυτό το ενδιάμεσο στάδιο προδιαβήτη, είναι εξαιρετικά σημαντικό, διότι η εξέλιξη ενός ασθενή με IFG σε ΣΔ είναι 6 έως 10% ανά έτος, ενώ για ασθενείς με ταυτόχρονα IFG και IGT η εξέλιξη αυτή είναι στα 5 χρόνια > 65%.

### Πως παρακολουθούμε ένα διαβητικό θαλασσαιμικό ασθενή:

- Αξονική τομογραφία παγκρέατος με λεπτές τομές εφάπαξ.
- Έλεγχος θρομβοφιλίας εφάπαξ.
- Ο προσδιορισμός της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, στην παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της χορηγούμενης θεραπείας, όπως αυτή έχει καθιερωθεί από κοινού από την αμερικανική και ευρωπαϊκή διαβητολογική εταιρεία ( ADA, EASD ) αλλά και από τον παγκόσμιο οργανισμό για το Διαβήτη ( IDF ), **δεν έχει θέση** στο θαλασσαιμικό πάσχοντα. Ο προσδιορισμός όμως της **φρουκτοζαμίνης** έχει σημαντική θέση διότι αντανακλά τη ρύθμιση του Διαβήτη στο διάστημα των 14 – 21 προηγούμενων ημερών. Δεν είναι ευρέως εφαρμόσιμη.

- Ο αυτοέλεγχος του πάσχοντα με συχνούς ( τουλάχιστον 2 ) προσδιορισμούς γλυκόζης τριχοειδικού αίματος μέσω μετρητή, που θα αφορούν τόσο σε προγευματική όσο και σε 2 ώρες μετά το κύριο γεύμα τιμή. Είναι σημαντικό, να γνωρίζει ο πάσχοντας, πως οι πρωινές τιμές γλυκόζης τριχοειδικού αίματος είναι απόρροια της βασικής ινσουλίνης ενώ οι μεταγευματικές τιμές αφορούν στη δράση των αντιδιαβητικών δισκίων.
- Ανά μήνα, έλεγχος του ίδιου του μετρητή σακχάρου τριχοειδικού αίματος και εκτίμηση των μέσων όρων προγευματικών και μεταγευματικών τιμών γλυκόζης. Εκτίμηση του BMI.
- Ανά 3μηνο βιοχημικός έλεγχος λιπιδίων αίματος, ηπατικών και νεφρικών τιμών και λευκωμάτων ορού.
- Ανά 6μηνο βυθοσκόπηση και προσδιορισμό μικροαλβουμίνης ούρων 24ώρου.
- Ανά έτος καρδιολογικό έλεγχο, πέρα από αυτό που είναι στο πλάνο παρακολούθησης θαλασσαιμικού, που θα περιλαμβάνει ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και το οικογενειακό ιστορικό, ενδεχομένως Test κοπώσεως η/και scan μυοκαρδίου.

### **Αντιμετώπιση:**

1. Παρέμβαση στα αρχικά στάδια της διαταραχής του μεταβολισμού των υδατανθράκων, με
  - a. α) Αλλαγή των συνηθειών της ζωής με μείωση του σωματικού βάρους (BMI 20 – 25 ), αύξηση της σωματικής άσκησης, διακοπή καπνίσματος.
  - b. β) Έναρξη χορήγησης ευαισθητοποιητών ινσουλίνης όπως η μετφορμίνη μετά τα γεύματα.
2. Η χορήγηση γλιταζονών όπως pioglitazone και rosiglitazone, θα πρέπει να αποφεύγεται αφενός διότι δε φαίνεται να υπερέχουν σε σχέση με τη μετφορμίνη στο αποτέλεσμα του ελέγχου της ινσουλινοαντίστασης, αφετέρου συσχετίζονται με την επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας ακόμη και του σταδίου 1 κατά NYHA ( rosiglitazone – Avandia ).  
 Η χορήγηση περαιτέρω φαρμακευτικής αγωγής περιλαμβάνει εκκριταγωγά δισκία όπως σουλφονουλιδίες 2<sup>ης</sup> γενιάς.  
 Οι αναστολείς DPP – 4, ίσως θα πρέπει να αναμένουν, παρά τα καλά αποτελέσματά τους και την εύκολη χορήγησή τους, σύμφωνα και με τα consensus των Διαβητολογικών Εταιρειών, μέχρι να αποδείξουν αυτά που υπόσχονται. Ερώτημα παραμένει πάντα, η επίδρασή τους στο ανοσοποιητικό σύστημα.  
 Στους ευαισθητοποιητές GLP – 1, υπάρχει σήμερα η Exenatide ( Byetta 5 & 10 μgr ) είναι δυνατόν να συνδυαστούν τόσο με μετφορμίνη όσο και με σουλφονουλιδία και πιογλιταζόνη. Όμως είναι αφενός ενέσιμα δύο φορές την ημέρα και αφετέρου συσχετίζονται με σημαντικά ποσοστά ιλίγγου έως και 40 %. Σπάνια έχουν αναφερθεί επεισόδια νεκρωτικής και αιμορραγικής παγκρεατίτιδας. Είναι όμως σε θέση να μειώσουν σχετικά το βάρος στους υπέρβαρους διαβητικούς. Δεν προκαλούν υπογλυκαιμία, εκτός αν συνδυαστούν με σουλφονουλιδία.
3. Παραμένει σαφώς σαν το καλύτερο φάρμακο για το διαβήτη, η ινσουλίνη. Προτιμάμε τη γρήγορη έναρξη χορήγησης ινσουλινοθεραπείας ακολουθώντας κάποιο από τα αναγνωρισμένα σχήματα συνδυαστικής θεραπείας με βασική δόση ανάλογου ινσουλίνης και κάποιο εκκριταγωγό σε συνδυασμό με μετφορμίνη. Εναλλακτικά θα πρέπει να ακολουθηθεί ένα σχήμα πολλαπλών ενέσεων ινσουλίνης όπως μείγματα αναλόγων 25/75 ή 30/70 δύο ή τρεις φορές

την ημέρα, ή 50/50 σε τρεις χορηγήσεις την ημέρα προγευματικά με ή χωρίς μετορμίνη ή τέλος τετραπλό σχήμα basal / bolus με βασική δόση νυκτερινής ανάλογου ινσουλίνης βραδείας δράσης και 3 δόσεις προγευματικά ανάλογου υπερταχείας ινσουλίνης.

Συνιστάται η έναρξη ινσουλινοθεραπείας, όταν στην ακολουθούμενη p .os. θεραπεία, οι τιμές μεταγευματικής γλυκόζης είναι σταθερά > 170 mgr/dl.

## ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΟΠΟΥΛΟΥ Μαρία, Ενδοκρινολόγος, Ν. Αθηνών Αλεξάνδρα

Η υπογονιμότητα είναι η πιο συχνή ενδοκρινική επιπλοκή της θαλασσαιμίας. Η επίπτωση του υπογοναδισμού και στα δύο φύλα, κυμαίνεται σε διάφορες μελέτες από 32% έως και πάνω από 50% και ελαφρά υπεροχή στα αγόρια.

Η κύρια αιτιολογία του υπογοναδισμού στη β-Μεσογειακή Αναιμία φαίνεται να είναι η εναπόθεση σιδήρου στα γοναδοτρόφα κύτταρα της υπόφυσης ή/και στον υποθάλαμο στο πλαίσιο αιμοσιδήρωσης, με αποτέλεσμα χαμηλές τιμές γοναδοτροφινών (FSH,LH), δηλ. πρόκειται για υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό.

### **Κλινικές εκδηλώσεις υπογοναδισμού στη β-OMA**

#### Άρρενες

- Καθυστέρηση ή απουσία ήβης
- Διαταραχές στη βιοσύνθεση τεστοστερόνης
- Διαταραχές σπερματογένεσης και στύσης

#### Θήλεις

- Καθυστέρηση ή απουσία ήβης
- Πρωτοπαθής αμηνόρροια =απουσία εμμ.ρύσεως έως την ηλικία των 16 ετών (~ 2/3 των πασχόντων)
- Δευτεροπαθής αμηνόρροια = απουσία εμμ.ρύσεως για μια περίοδο 6 μηνών,οποιαδήποτε χρονική στιγμή μετά την εμμηναρχή (1-15 έτη μετά την εμμηναρχή, μέσος χρόνος ~ 4 έτη)

Θα υποψιαστούμε υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό αν ένα αγόρι πάνω από 14 ετών,ή ένα κορίτσι πάνω από 13,έχει ένα από τα παρακάτω κριτήρια:

1. Βρίσκεται σε στάδιο I σύμφωνα με την κατάταξη κατά Marshall and Tanner
2. Η ανάπτυξη του/της δεν είναι ανάλογη της σκελετικής ηλικίας
3. Αν έχει αυξημένη στον ορό την DHEAS (φυσιολογική αδρεναρχή) με χαμηλές όμως τις FSH, LH και τα στεροειδή του φύλου (καθυστερημένη γοναδαρχή) και
4. Αν κατά τη διάρκεια των 3-6 μηνών μετά τη θεραπεία με στεροειδή (το μέγιστο 2 κύκλους), δεν εμφανιστεί αυτόματη εφηβεία, ή αν οι συγκεντρώσεις των γοναδοτροπινών στο πλάσμα και η τεστοστερόνη στα αγόρια και η οιστραδιόλη στα κορίτσια δεν αυξηθούν στις αναμενόμενες για την εφηβεία τιμές.

### **Εκτίμηση υποφυσιακής και γοναδικής λειτουργίας**

Ο αρχικός έλεγχος περιλαμβάνει:

- FSH και LH και για τα δύο φύλα συν
- E2 στα κορίτσια και
- Ελεύθερη τεστοστερόνη στα αγόρια

- GnRH test όπου χρειάζεται
- Σπερμοδιάγραμμα (στα αγόρια)

Αν η LH και/ή η FSH δεν είναι φυσιολογικές, εφαρμόζεται διέγερση GnRH. Αρχικά γίνεται στα 12 στα κορίτσια και στα 14 στα αγόρια. (ισχύει και για τη μεσογειακή??)

Δοκιμασία GnRH (στη β-OMA συχνά ανεπαρκής απάντηση ως προς την έκκριση LH, FSH 0', 20', 60', 90' μετά από 2.5 μg/kg GnRH i.v. - max 100 μg)

Εκτίμηση επεισοδιακής έκκρισης LH και FSH προ και μετά χορήγηση GnRH

(διαδοχικές μετρήσεις κατά τις νυκτερινές ώρες και τον ύπνο)

Ασθενείς οι οποίοι δεν εμφάνιζαν καμία παλμική έκκριση των γοναδοτροφινών, δεν ανταποκρίθηκαν στην παλμική χορήγηση GnRH, γεγονός που υποδηλώνει την μη αναστρέψιμη καταστροφή της υπόφυσης

Δοκιμασία hCG: Επίπεδα τεστοστερόνης 0' και 72h μετά από χορήγηση 2000 U Hcg

### **Ορμονικοί χειρισμοί**

Οι γονάδες μπορούν να διεγερθούν μέσω εξωγενούς χορήγησης γοναδοτροπινών (hCG, hMG, rhFSH, rhLH) προς επίτευξη ικανοποιητικής σεξουαλικής ανάπτυξης και γονιμότητας

Σε ασθενείς, ωστόσο, που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά μπορεί να υπάρχει σοβαρή πρωτοπαθής βλάβη των γονάδων, λόγω σιδήρωσης

### **Καθυστέρηση ήβης**

Στεροειδή του φύλου για επαγωγή της ήβης

- Depo-testosterone i.m., 25-50 mg/μήνα επί 4 - 6 μήνες (στα αγόρια)
- Ethinyl estradiol p.o., 2.5-5 μg/ημέρα επί 4 - 6 μήνες (στα κορίτσια)

και προσδιορισμός LH, FSH, στεροειδών φύλου ανά 3 μήνες

Αν δεν επιτευχθεί αυτόνομη εφηβεία εντός 6-9 μηνών → αγωγή υποκατάστασης

- Depo-testosterone, IM, 50 - 100 mg x 2/μήνα (ή testosterone patches)
- Ethinyl estradiol, per os, 10 μg/ημέρα
- +/- medroxyprogesterone, per os, 5 mg/ημέρα κατά τις τελευταίες 12H του κύκλου επί 12 μήνες

Αν δεν επιτευχθεί αιμόρροια εντός 12 μηνών → αγωγή υποκατάστασης με μικρές δόσεις οιστρογόνων-προγεστερόνης

- Ορμονική υποκατάσταση

## Υποκατάσταση με οιστρογόνα και προγεστερόνη στις θήλυς

- Αιθινιλ-οιστραδιόλη ή συνεζευγμένα οιστρογόνα(1η-28η ημέρα του κύκλου)
- Προσθήκη προγεστερονοειδούς (μεθοξυπρογεστερόνη) στη β'φάση του κύκλου (από τη 15η -28η ημ.του κύκλου).Το προγεσταγόνο προστίθεται για να:
  - Εξασφαλισθεί φυσιολογική έμμηνος ρύση
  - Να αποφευχθεί ο κίνδυνος υπερπλασίας του ενδομητρίου και
  - Να περιοριστεί ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου της μήτρας

### Οδός χορήγησης

- Με τη μορφή δισκίων (p.os αγωγή)
- Διαδερμικά αυτοκόλλητα,με τα ίδια θεραπευτικά αποτελέσματα
- Στις γυναίκες με β-Ο.ΜΑ προτιμώνται τα διαδερμικά αυτοκόλλητα επειδή παρακάμπτουν το μεταβολισμό από το συκώτι.

Σημ: Μερικοί συγγραφείς υποστηρίζουν ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος θρόμβωσης με τη χρήση αντισυλληπτικών σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή, λόγω του αυξημένου αριθμού των αιμοπεταλίων που παρατηρείται σε αυτές τις περιπτώσεις. Επειδή όμως το θέμα αυτό είναι αμφιλεγόμενο, οι περισσότεροι δεν θεωρούν αντένδειξη τη σπληνεκτομή για τη χορήγηση αντισυλληπτικών, με την προϋπόθεση βέβαια της τακτικής παρακολούθησης των αιμοπεταλίων.

*Οι αντενδείξεις στη χορήγηση των (από του στόματος) αντισυλληπτικών είναι αυτές που ισχύουν και για το γενικό πληθυσμό και συμπεριλαμβάνουν:*

- εγκυμοσύνη
- σακχαρώδη διαβήτη
- ηπατική νόσος
- δυσλιπιδαιμία
- ιστορικό θρομβώσεως
- στεφανιαία νόσος και
- δρεπανοκυτταρική αναιμία
- Ασθενείς με κατάθλιψη, ημικρανίες ή βαριές καπνίστριες πρέπει να παρακολουθούνται πιο συχνά.

### Υποκατάσταση στους άρρενες:

#### Θεραπεία εκλογής (στους άρρενες)

- Πριν το 1990,η ενδομυϊκή χορήγηση τεστοστερόνης αποτελούσε τον πρωταρχικό χειρισμό ορμονικής υποκατάστασης σε υπογοναδικούς άρρενες. Αν και ήταν αποτελεσματική, δεν είχε το φυσιολογικό φαρμακοκινητικό προφίλ.
- Τα τελευταία χρόνια, είναι διαθέσιμη η τεστοστερόνη σε διαδερμική μορφή τόσο σε αυτοκόλλητα όσο και σε gel.Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η υποκατάσταση με διαδερμική μορφή τεστοστερόνης, είναι φυσιολογική, αποτελεσματική και ασφαλής.
- Βελτιώνει την οστική μάζα, μειώνει το λιπώδη ιστό και έχει θετική επίδραση τόσο στη διάθεση του ασθενούς όσο και στην σεξουαλική του λειτουργία. Δεν έχει αρνητική επίδραση στον προστάτη ούτε στα λιπίδια αντίθετα με την ενδομυϊκή χορήγηση που αυτές οι παρενέργειες υπάρχουν και είναι δοσοεξαρτώμενες.

Ακμή, πολυκυτταραιμία και γυναικομαστία είναι λιγότερο συχνές παρενέργειες επίσης σχετικά με την ενδομυϊκή χορήγηση.

Η συστηματική αποσιδήρωση κατά τα φαινόμενα προστατεύει από την δυσλειτουργία των όρχεων

Σε ασθενείς χωρίς δυσλειτουργία των όρχεων η θεραπεία με hCG μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση του υπογοναδισμού

Για τους ασθενείς με δυσλειτουργία των όρχεων η αγωγή υποκατάστασης με τεστοστερόνη αποτελεί τη θεραπεία εκλογής

## **ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ**

ΚΑΡΓΑΚΟΥ Μάγδα, Γυναικολόγος, Μαιευτήριο ΕΛΕΝΑ

Το ενδιαφέρον για καλή αναπαραγωγική λειτουργία και υγιή σεξουαλική ζωή, ομολογουμένως μοιάζει να αυξάνεται συνεχώς άσχετα από την απουσία ή την παρουσία χρόνιας νόσου. Παραδοσιακά, ενήλικες με χρόνια νόσο που τους παρουσιάστηκε στην παιδική ηλικία θεωρούνται σεξουαλικοί. Ωστόσο, οφείλουμε να παραδεχτούμε ότι η αναπαραγωγή και η σεξουαλικότητα παίζουν τον κεντρικό ρόλο στην ενήλικη ζωή, επηρεάζοντας την ταυτότητα, την αυτοεκτίμηση, τον ρόλο στην κοινωνία και το σχεδιασμό οικογένειας.

Έφηβοι και νέοι ενήλικες με β-ομόζυγη Μεσογειακή αναιμία παρουσιάζουν την ίδια ανησυχία με τους συνομήλικούς τους, επιπρόσθετα όμως συμπεριλαμβάνονται οι ειδικές επιπλοκές της νόσου και η θεραπεία της.

Οι επιπλοκές αυτές συνήθως απορρέουν από τη χρόνια φύση της νόσου, την πολυπλοκότητα της θεραπείας και την επίπτωση του υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού. Η μειωμένη γονιμότητα αποτελεί σύνθηρες φαινόμενο μεταξύ των ασθενών με β-ομόζυγη μεσογειακή αναιμία. Ενώ μερικοί ασθενείς μπορεί να μην είναι γόνιμοι, κάποιοι άλλοι μπορούν να αποκτήσουν παιδιά με τη βοήθεια τεχνητής γονιμοποίησης και άλλων θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Επιπρόσθετα, υπάρχουν και κάποιοι ασθενείς με θαλασσαιμία που μπορούν να αποκτήσουν βιολογικά παιδιά φυσιολογικά και χωρίς καμία ιατρική παρέμβαση.

### **Αιτίες μειωμένης γονιμότητας**

Η γονιμότητα επηρεάζεται από την ικανότητα του ωαρίου ή του σπερματοζωαρίου να ωριμάσουν και να γονιμοποιηθούν. Στις γυναίκες επηρεάζεται επίσης από την σεξουαλική ωρίμανση και την ικανότητα της μήτρας να φέρει εις πέρας μια εγκυμοσύνη.

Μερικές γυναίκες με β-θαλασσαιμία έχουν πρωτοπαθή αμηνόρροια. Αυτό πρέπει να διορθώνεται και η έμμηνος ρύση να αρχίζει ώστε να μπορεί μια τέτοια γυναίκα να συλλάβει και να τεκνοποιήσει. Το ίδιο ισχύει και για τις γυναίκες με β-παθή αμηνόρροια, δηλ.στις γυναίκες που προηγουμένως είχαν περίοδο ενώ δεν έχουν πια.

Η μειωμένη γονιμότητα στη θαλασσαιμία κυρίως οφείλεται στην αιμοσιδήρωση ενός ή περισσότερων οργάνων ή αδένων που συμβάλλουν στην ανάπτυξη του ωαρίου ή του

σπέρματος. Στις γυναίκες, τα ωάρια στην ωοθήκη, ωριμάζουν στην απάντηση της απελευθέρωσης ορμονών από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Η υπόφυση λαμβάνει σήματα να απελευθερώσει (ή να σταματήσει να απελευθερώνει) αυτές τις ορμόνες από τον υποθάλαμο, ο οποίος με τη σειρά του λαμβάνει σήμα από τις ωοθήκες. Στους άντρες το σπέρμα παράγεται στους όρχεις. Όπως οι ωοθήκες έτσι και οι όρχεις λαμβάνουν ορμονικά σήματα από τον υποθάλαμο. Η γονιμότητα μπορεί να μειωθεί από την υπερφόρτωση σιδήρου στην υπόφυση. Η καταστροφή που προκαλείται αποτρέπει την απελευθέρωση ορμονών από την υπόφυση σε απάντηση των σημάτων από τον υποθάλαμο. Η υπερφόρτωση σιδήρου μπορεί επίσης να εμφανιστεί στον υποθάλαμο. Στειρότητα μπορεί να προκληθεί όταν η υπερφόρτωση σιδήρου στις ωοθήκες ή τους όρχεις προκαλέσει καταστροφή των ωαρίων ή των σπερματικών κυττάρων.

### **Θεραπεία της υπογονιμότητας στους θαλασσαιμικούς ασθενείς**

Υπάρχουν αναφορές αυτόματης σύλληψης σε γυναίκες ασθενείς με ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους. Αν και οι περισσότερες βιβλιογραφικές αναφορές επίτευξης ωοθυλακιορρηξίας σε γυναίκες με β-ομόζυγη Μεσογειακή αναιμία, αφορούν μικρή σειρά ασθενών, η χορήγηση και των δύο γοναδοτροφινών θεωρείται απαραίτητη και αποτελεί το «χρυσό κανόνα».

Μελέτες σε ασθενείς με υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό (ΥΥ) άλλης αιτιολογίας, αποδεικνύουν τη συνεργική δράση της θυλακιοτρόπου (FSH) και της ωχρινοποιητικής (LH) για την παραγωγή ώριμου ωοθυλακίου, την εξασφάλιση επαρκούς οιστρογονικής δραστηριότητας (δεκτικότητα μήτρας) και την υποστήριξη της ωχρινικής λειτουργίας.

Κλασική θεραπεία αποτελεί η χρήση μεικτών σκευασμάτων ανθρώπινων γοναδοτροφινών από μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (μετά από χημική επεξεργασία) σε διάφορες αναλογίες περιεκτικότητας FSH/LH, καθώς και οι πιο πρόσφατες υψηλής καθαρότητας και μεγαλύτερης δραστηριότητας (High purified) γοναδοτροφίνες.

Πραγματική επανάσταση όμως προκάλεσε η διάθεση ανασυνδυασμένων ορμονών (αρχικά της rec-FSH και πολύ πρόσφατα της rec-LH) με καλύτερα αποτελέσματα και δυνατότητες ρύθμισης των δόσεων ανάλογα των αναγκών και της απαντητικότητας κάθε ασθενούς.

Σύμφωνα με τις περισσότερες μελέτες σε ΥΥ, η ωρίμανση υγιούς ωαρίου απαιτεί εξωγενή εξασφάλιση LH-δραστηριότητας (ως ανασυνδυασμένη LH, χορειακή γοναδοτροφίνη HCG ή μεικτό σκεύασμα FSH/LH) περίπου 75 IU/ημέρα.

Οι ανάγκες για FSH καθορίζονται κυρίως από την αύξηση/ωρίμανση των ωοθυλακίων και συνήθως προσαρμόζονται στο ρυθμό απαντητικότητας κάθε ασθενούς. Η αιχμή της LH, απαραίτητη για την ωοθυλακιορρηξία, επιτυγχάνεται με άπαξ δόση χορειακής γοναδοτροφίνης (5000-10000 IU) όταν τα ορμονολογικά και απεικονιστικά δεδομένα καταγράψουν ικανοποιητική ωοθυλακική ωρίμανση.

Η πρώτη περίπτωση υποβοηθούμενης τεκνοποίησης σε ομόζυγο ασθενή περιγράφηκε το 1989 από τους Mordel και συνεργάτες στο Ισραήλ, ενώ η πρώτη δίδυμη κύηση σε μεταγγιζόμενη ασθενή με in vitro fertilization (IVF) από τον Seracchioli το 1994. Το ίδιο έτος αναφέρθηκε επιτυχής γονιμοποίηση με ωάρια δότριας, μετά από επανειλημμένες ανεπιτυχείς προσπάθειες γονιμοποίησης των ωαρίων της ασθενούς, τονίζοντας ότι ακόμα και σε ωορρηκτικούς κύκλους, τα παραγόμενα ωάρια ίσως παρουσιάζουν μειωμένη δυνατότητα γονιμοποίησης.



Πρόσφατα αποδείχτηκε η ύπαρξη γονιδιακών βλαβών και στο DNA σπερματοζωαρίων ασθενών με β-OMA, σχετιζόμενες με την οξειδωτική δράση του σιδήρου, που προκαλούν μείωση στην κινητικότητα και τη γονιμοποιητική ικανότητα του σπέρματος. Η πιθανότητα μετάδοσης τέτοιων διαταραχών με μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σε β-OMA πρέπει να λαμβάνεται πάντα υπόψη, όταν πρόκειται για oligo-ασθενο-τερατοσπερμία λόγω αιμοσιδήρωσης και η απόφαση να λαμβάνεται με τον απαραίτητο σεβασμό.

Στους άντρες, είναι αναγκαία η χορήγηση και των δύο γοναδοτροφινών, όπου η LH επάγει τη στεροειδογένεση και τον ανδρικό φαινότυπο (ανδρογενή χαρακτηριστικά), ενώ η FSH τη σπερματογένεση και τη γονιμότητα. Η σπουδαιότητα των ανδρογόνων εξασφαλίζεται με την υποκατάσταση τεστοστερόνης (ενέσιμη, διαδερμική ή per os), ενώ σε περίπτωση επιθυμίας τεκνοποίησης χορηγούνται και οι δύο γοναδοτροφίνες.

Η δοσολογία εξαρτάται από την ύπαρξη αιμοσιδήρωσης και την απαντητικότητα των όρχεων, καθώς και από το σωματότυπο του ασθενούς.

Το συνηθέστερο πρωτόκολλο περιλαμβάνει χορήγηση FSH (μέση δόση 150-250 IU) τρεις φορές την εβδομάδα σε συνδυασμό με χορειακή γοναδοτροφίνη (HCG), για διάστημα 6-20 μηνών. Σημειώνεται ότι η αποτελεσματικότητα της θεραπείας είναι χρονο-εξαρτώμενη και θα πρέπει να εκτιμάται αργότερα σε σχέση με το μοντέλο του ΥΥ, όπου η απαντητικότητα των κυττάρων Sertoli και Leydig είναι λογικά ταχύτερη.

Μεγάλες σειρές δεν είναι διαθέσιμες στη βιβλιογραφία, όμως τα μέχρι τώρα αποτελέσματα είναι αρκετά ενθαρρυντικά για την επίτευξη ικανού αριθμού και καλής ποιότητας σπερματοζωαρίων, ώστε να επιτευχθεί αυτόματη σύλληψη, σπερματέγχυση ή ICSI. Η χρήση ανασυνδυασμένης LH δεν έχει εγκριθεί ακόμα για τον ανδρικό πληθυσμό.

Η μεταμόσχευση μυελού, ακόμα και όταν λαμβάνει χώρα νωρίς, δεν έχει αποδειχθεί ότι προλαμβάνει την εκδήλωση υπογοναδισμού στους ασθενείς με β-OMA. Ελπιδοφόρα (αν και ακόμη πρόωρα) αποτελέσματα φαίνεται να έχουν τόσο η κατάψυξη-διατήρηση σπέρματος όσο και οι τεχνικές διατήρησης ωθηθικού ιστού, που εφαρμόζονται σε μικρότερες ηλικίες (με λιγότερες ιστικές βλάβες) για μελλοντική γονιμοποίηση.

## **Πρόληψη της υπογονιμότητας**

Φαίνεται πως η καλύτερη προσέγγιση στην προσπάθεια πρόληψης της μειωμένης γονιμότητας ή της στειρότητας είναι τα ελεγχόμενα επίπεδα σιδήρου. Το σώμα δεν είναι ικανό να απαλλαχθεί από την περίσσεια σιδήρου που συσσωρεύεται από τις χρόνιες μεταγγίσεις αίματος. Μελέτες με Desferal έχουν δείξει ότι η αποσιδήρωση με αυτό τον τρόπο μπορεί να οδηγήσει σε φυσιολογική σεξουαλική ωρίμανση. Οι ασθενείς που ξεκίνησαν την αποσιδήρωση νωρίς, έχουν καλύτερα αποτελέσματα. Ωστόσο υπάρχουν και ασθενείς που έχουν υψηλά επίπεδα φερριτίνης για μεγάλο χρονικό διάστημα της ζωής τους και παρόλα αυτά δεν έχει επηρεαστεί η γονιμότητά τους.

Είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι οι τιμές της φερριτίνης δε είναι η απόλυτη ένδειξη του φορτίου σιδήρου στον οργανισμό, επειδή αυτές οι τιμές μπορεί να επηρεαστούν και από άλλες καταστάσεις, ιδιαίτερα ηπατική νόσο. Η μόνη θετική μέθοδος μέτρησης της εναπόθεσης σιδήρου είναι η βιοψία ήπατος.

Η εγκυμοσύνη στις πάσχουσες από β-ΟΜΑ δεν είναι κάτι σπάνιο, ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια. Για εκείνες τις περιπτώσεις που δεν μπορεί να επιτευχθεί αυτόματη σύλληψη (κορίτσια με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή αμηνόρροια) άλλες μέθοδοι όπως σπερματέγχυση ή IVF έχουν εξίσου καλά αποτελέσματα με την προϋπόθεση βέβαια ότι όλες οι υποψήφιες μητέρες πληρούν τα κριτήρια να φέρουν εις πέρας μια εγκυμοσύνη.

Η συστηματική αποσιδήρωση και τα χαμηλά επίπεδα φεριπτίνης πριν την εγκυμοσύνη αποτελούν αναγκαία προϋπόθεση για την ομαλή πρόοδο και έκβαση του τοκετού.

Οι θαλασσαιμικές ασθενείς που ενδιαφέρονται να τεκνοποιήσουν πρέπει να έχουν την ενημέρωση και την καθοδήγηση τόσο από τον αιματολόγο τους όσο και από μια ομάδα γιατρών που ασχολούνται με προβλήματα που προκύπτουν από τη νόσο ή σχετίζονται με αυτή. Η ενημέρωση αυτή πρέπει να ξεκινά πριν ακόμα συμβεί η σύλληψη και να γνωρίζουν οι μελλοντικοί γονείς όλα τα θέματα που αφορούν τόσο την υγεία της μητέρας όσο και την υγεία του νεογνού. Είναι σημαντικό να υπολογίζουμε ότι το φυσιολογικό stress που συνοδεύει κάθε εγκυμοσύνη, σε μια γυναίκα με μεσογειακή, μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα της νόσου, συγκριτικά με μια απολύτως υγιή μέλλουσα μητέρα.

Η καρδιά, το συκώτι και το ενδοκρινικό σύστημα είναι ιδιαίτερα ευπαθή σε μια έγκυο γυναίκα με θαλασσαιμία. Η εκτίμηση αυτών των συστημάτων τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι πολύ σημαντική. Εννοείται πως είναι αναγκαία η συνεχής παρακολούθηση από αιματολόγο τόσο για τη ρύθμιση των μεταγγίσεων (αυξάνονται οι απαιτήσεις κατά την κύηση) όσο και για τη χορήγηση και τη δοσολογία αποσιδήρωσης όσο και όταν χρειάζεται. Την κύρια ευθύνη βέβαια, φέρει κάποιος εξειδικευμένος γυναικολόγος που θα παρακολουθεί τόσο τη μητέρα όσο και το νεογνό.

### **1. Σχετικά με την αποσιδήρωση**

Οι αυξημένες ανάγκες σε μεταγγίσεις κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να αυξάνουν την ανάγκη για αποσιδήρωση. Ωστόσο, η ασφάλεια της δεσφεριοξαμίνης (Desferal) κατά τη διάρκεια της κύησης, δεν έχει αποδειχθεί. Μερικοί υποστηρίζουν ότι η εγκυμοσύνη από μόνη της αποτελεί έναν αποδεσμευτή σιδήρου, μέσω της πρόσληψης του ελεύθερου σιδήρου από το αναπτυσσόμενο έμβρυο. Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις συνέχισης του Desferal κατά την διάρκεια της κύησης, είτε γιατί η ασθενής δεν γνώριζε ότι ήταν έγκυος (στο 1<sup>ο</sup> τρίμηνο) είτε κυρίως στο τελευταίο τρίμηνο αν ο γιατρός έκρινε ότι η επιβάρυνση της εγκύου με σίδηρο ήταν πολύ μεγάλη και προφανώς επικίνδυνη. Σε όλες αυτές-τις λίγες-περιπτώσεις δεν αναφέρθηκαν επιπλοκές από τη δεσφεριοξαμίνη τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο. Παρόλα αυτά, επίσημα συνιστάται η διακοπή κάθε μορφής αποσιδήρωσης πριν από την εγκυμοσύνη και από κει και πέρα κάθε περίπτωση εξατομικεύεται.

### **2. Καρδιακή λειτουργία και ανάγκες μετάγγισης**

Κατά την εγκυμοσύνη, τα υγρά που συναπαρτίζουν το αίμα φυσιολογικά αυξάνουν. Αυτό μπορεί να αυξήσει το βαθμό της αναιμίας με αποτέλεσμα συχνότερες μεταγγίσεις. Μεγαλύτερη αναιμία κάνει την καρδιά να εργάζεται σε πιο σκληρούς ρυθμούς για να προμηθεύσει επαρκές οξυγόνο σε όλους τους ιστούς. Αυξημένος όγκος αίματος μπορεί επίσης να προσθέσει stress στην καρδιά. Στην θαλασσαιμία, η καρδιά μπορεί να βρίσκεται νωρίτερα κάτω από συνθήκες stress εξαιτίας της καταστροφικής επίδρασης του σιδήρου. Επομένως, τα καλύτερα μέτρα πρόληψης μιας πιθανής καρδιακής επιπλοκής είναι ο έλεγχος της καρδιακής λειτουργίας από τον ειδικό τόσο πριν όσο και

κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς επίσης η αναπροσαρμογή-όπου χρειάζεται της συχνότητας των μεταγγίσεων

### **3. Ηπατική λειτουργία**

Παλαιότερα, η βιοψία ήπατος αποτελούσε τη μέθοδο εκλογής για την εκτίμηση του φορτίου σιδήρου στο συκώτι σε μια γυναίκα με β-OMA που επιθυμούσε εγκυμοσύνη. Ευτυχώς σήμερα έχουμε τη δυνατότητα επίσης αξιόπιστων αποτελεσμάτων με μη επεμβατικές μεθόδους. Η μαγνητική τομογραφία (MRI) ήπατος είναι μια καλή μέθοδος εκτίμησης του φορτίου του σιδήρου ιδιαίτερα όταν εφαρμόζεται η τεχνική T2 που έχει την ικανότητα ποσοτικού υπολογισμού του σιδήρου στους ιστούς.

Τελευταία το fibroscan αποτελεί την πρώτη και μόνη, μη επεμβατική ιατρική συσκευή για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της ηπατικής ίνωσης. Είναι μια νέα, γρήγορη, αξιόπιστη εξέταση για την καλύτερη διαχείριση του ασθενούς, χωρίς να έχει αντενδείξεις για τους ασθενείς και με άριστη συμμόρφωση.

Εξυπακούεται φυσικά ότι ο έλεγχος των τρανσαμινασών και η φερριτίνη σε διαδοχικές μετρήσεις αποτελούν απαραίτητες εξετάσεις σε κάθε ασθενή με μεσογειακή αναιμία.

### **3.Ενδοκρινική λειτουργία**

Άτομα με β-OMA, παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση ινσουλινο-εξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη σαν αποτέλεσμα υπερφόρτωσης σιδήρου. Το stress της εγκυμοσύνης μπορεί να επιδεινώσει αυτή την κατάσταση και να καταστεί επιζήμιο για την υγεία της μητέρας και την ανάπτυξη του εμβρύου. Είναι σημαντικό να σταθεροποιηθεί ο διαβήτης πριν μείνει έγκυος η ασθενής και να ακολουθεί τη σωστή θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Η θυρεοειδική λειτουργία επίσης μπορεί να επηρεαστεί στις γυναίκες με θαλασσαιμία, επίσης λόγω υπερφόρτωσης σιδήρου. Αυτό αντιμετωπίζεται είτε με έναρξη αγωγής ή στην περίπτωση που η ασθενής ήδη λαμβάνει, το πιθανότερο να χρειαστεί αναπροσαρμογή της δόσης.

Οι ανάγκες πρόσληψης ασβεστίου και βιταμίνης D αυξάνονται όπως και σε κάθε εγκυμοσύνη γι αυτό και η συμβουλή του ενδοκρινολόγου είναι επίσης σημαντική όχι μόνο πριν την εγκυμοσύνη, αλλά και κατά τη διάρκεια αυτής.

Αν η ασθενής λαμβάνει ειδική θεραπεία για την οστεοπόρωση (π.χ διφωσφονικά), πρέπει να διακοπεί η χορήγηση πριν μείνει έγκυος.

### **4.Λειτουργία του σπλήνα**

Ο σπλήνας απομακρύνει ανώμαλα ερυθρά αιμοσφαίρια από την κυκλοφορία και έχει επίσης σημαντική ανοσοποιητική δράση. Άτομα με θαλασσαιμία, έχουν συνήθως μεγάλο αριθμό ανώμαλων ερυθροκυττάρων. Ο σπλήνας γίνεται πολύ ενεργός στην απομάκρυνση αυτών των κυττάρων με αποτέλεσμα να μεγαλώνει σε μέγεθος στην προσπάθειά του να απομακρύνει όσο το δυνατόν μεγαλύτερο αριθμό, προκαλώντας αιμολυτική αναιμία. Κατά την εγκυμοσύνη, υπάρχει μεγαλύτερη ανάγκη για αιμοσφαιρίνη για την ανάπτυξη του εμβρύου αλλά και για το γεγονός ότι ο όγκος αίματος της μητέρας αυξάνεται δραματικά. Αυτό έχει σαν συνέπεια την αυξημένη συχνότητα μεταγγίσεων στην έγκυο μητέρα ιδίως κατά το τελευταίο τρίμηνο. Αν οι μεταγγίσεις είναι επαρκείς, καταστέλλεται ο μυελός των οστών και μπορεί να μειωθεί το έργο του σπλήνα. Περιστασιακά, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του μεγέθους του σπλήνα και της δράσης του.

### **5.Διατροφικές ανάγκες**

Οι γυναικολόγοι σε κάθε έγκυο συνιστούν συμπληρώματα βιταμινών, τα περισσότερα από τα οποία περιέχουν και σίδηρο. Στις θαλασσαιμικές έγκυες κάτι τέτοιο θα πρέπει να αποφεύγεται.

### **6.Φυλλικό οξύ**

Είναι απαραίτητο για την ανάπτυξη των κυττάρων γι αυτό και αυξάνονται οι ανάγκες στην εγκυμοσύνη. Συμπλήρωμα φυλλικού οξέος προτείνεται 1 μήνα πριν τη σύλληψη και τουλάχιστον μέχρι την 8<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης σε θαλασσαιμικές γυναίκες σαν πρόληψη μεγαλοβλαστικής αναιμίας.

### **7.Βιταμίνη C**

Η βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ) χορηγείται σε συνδυασμό με την αποσιδήρωση (συνήθως σε δόση 100-250 mg την ημέρα) για να αυξήσει την αποβολή του σιδήρου. Υψηλές δόσεις βιταμίνης C μπορεί να απελευθερώσουν μεγάλη ποσότητα ιονισμένου σιδήρου και να προκαλέσουν ιστική καταστροφή ιδίως στην καρδιά. Κατά την εγκυμοσύνη χορηγείται βιταμίνη C μόνο αν γίνεται αποσιδήρωση. Μεγαλύτερες δόσεις πρέπει να αποφεύγονται.

### **8.Θαλασσαιμία και κίνδυνοι για το έμβρυο**

Για μια γυναίκα με β-OMA μπορεί να υπάρχει πιθανότητα το έμβρυο να πάσχει από θαλασσαιμία ή άλλη κληρονομική αιματολογική νόσο. Αυτό εξαρτάται από τον τύπο της αιμοσφαιρίνης του συντρόφου. Το έμβρυο μπορεί να βρίσκεται σε κίνδυνο αν ο πατέρας του έχει και ο ίδιος θαλασσαιμία ή δρεπανοκυτταρική νόσο. Συνηθέστερα, κίνδυνος για το έμβρυο εμφανίζεται όταν ο πατέρας είναι φορέας μιας κληρονομικής αιμοσφαιρινοπάθειας. Αυτές συμπεριλαμβάνουν β-OMA, αιμοσφαιρινοπάθεια E, δρεπανοκυτταρική νόσο ή άλλες. Ένας γενετικός σύμβουλος αφού εξετάσει τον τύπο αιμοσφαιρίνης του πατέρα, μπορεί να εξηγήσει στο ζευγάρι αν υπάρχει κίνδυνος ή όχι. Αν ένα ζευγάρι βρεθεί ότι έχει αυξημένο κίνδυνο να γεννήσει παιδί με θαλασσαιμία ή άλλη αιματολογική νόσο, αυτό θα διευκρινιστεί με ειδικές εξετάσεις πριν από τη γέννηση. Πλέον μπορεί πρώιμα να τεθεί μια τέτοια διάγνωση περίπου τη δέκατη εβδομάδα της κύησης.

Αυτά τα tests μπορούν να πουν με μεγάλη ακρίβεια αν ένα έμβρυο πάσχει από θαλασσαιμία. Επειδή όμως είναι επεμβατικά, δεν είναι ελεύθερα κινδύνου. Ο σύμβουλος γενετικής μπορεί να εξηγήσει τους κινδύνους και τα οφέλη που σχετίζονται με αυτά. Η επιλογή ή η άρνηση προγεννητικού ελέγχου είναι προσωπική υπόθεση και εξαρτάται από τα πιστεύω και τις αξίες του ζευγαριού. Ο ρόλος του γενετικού συμβούλου είναι να έχει ενημερώσει σωστά για τον κίνδυνο που ενέχεται τόσο από την ίδια την εξέταση όσο και από την άρνηση ενός προγεννητικού ελέγχου.

### **9.Κίνδυνοι για τη μητέρα με θαλασσαιμία**

Από διάφορες μελέτες είναι γνωστό ότι η χρόνια αναιμία της μητέρας, οδηγεί σε ανεπαρκή κυκλοφορία του οξυγόνου στο έμβρυο. Μια τέτοια υποξία μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα καθυστερημένης ενδομήτριας εμβρυϊκής ανάπτυξης, αποβολή της κύησης και πρόωρο τοκετό. Σε άλλες μελέτες όπου η αναιμία της μητέρας αντιμετωπίζεται πολύ καλά, δεν αναφέρεται κίνδυνος για τις παραπάνω επιπλοκές. Αυτό δίνει έμφαση ξανά, στη σημασία της συνεχούς παρακολούθησης μιας

θαλασσαιμικής γυναίκας καθ'ολη τη διάρκεια της κύησης. Η καισαρική τομή προτιμάται για διάφορους λόγους (με ή χωρίς επισκληρίδια αναισθησία). Ο κυριότερος από αυτούς είναι ότι συνήθως οι γυναίκες με τη νόσο αυτή είναι μικρόσωμες (τείνουν να είναι πιο κοντές συγκριτικά με τα υγιή αδέρφια τους). Τα αντίστοιχα μικρά οστά της λεκάνης μπορεί να συμβάλλουν στην αυξημένη πιθανότητα μιας καισαρικής τομής. Ενώ κάθε γυναίκα μπορεί να αναπτύξει σακχαρώδη διαβήτη, οι γυναίκες με β-OMA έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες λόγω υπερφόρτωσης σιδήρου. Ο μητρικός διαβήτης ιδίως ο ινσουλινοεξαρτώμενος, είναι γνωστό ότι αυξάνει τον κίνδυνο επιπλοκών σε μια εγκυμοσύνη, τόσο πριν όσο και κατά τον τοκετό. Καλός έλεγχος της γλυκόζης του αίματος ιδίως κατά τα πρώτα στάδια της εγκυμοσύνης καθώς και στενή παρακολούθηση από τον ειδικό γιατρό, βοηθούν στο να μειωθεί ο κίνδυνος επιπλοκών.

## **10.Κίνδυνοι σχετικά με τη φαρμακευτική αγωγή.**

Είναι σημαντικό για κάθε έγκυο να συμβουλευτείται τον γιατρό της πριν από τη χρήση οποιουδήποτε φαρμάκου, λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών που μπορεί να έχουν στην ανάπτυξη του εμβρύου. Οι πιθανοί κίνδυνοι για το έμβρυο εξαρτώνται από τον τύπο του φαρμάκου, τη δοσολογία καθώς και από την περίοδο της εγκυμοσύνης που θα ληφθεί. Αρκετά φάρμακα επίσης μπορεί να εμφανίζονται στο γάλα και να προκαλέσουν βλάβη στο νεογέννητο.

Μια γυναίκα με θαλασσαιμία μπορεί να λαμβάνει ένα ή περισσότερα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων αποσιδήρωσης ή κάποια αντιϊική θεραπεία αν πάσχει από κάποια λοίμωξη (π.χ Ηπατίτιδα C). Αυτά τα φάρμακα θα πρέπει να διακοπούν ή τουλάχιστον αν είναι απαραίτητο να γίνει αναπροσαρμογή της δόσης πριν η ασθενής μείνει έγκυος. Η δεσφεριοξαμίνη (Desferal) είναι το πιο συνηθισμένο φάρμακο που χρησιμοποιείται από αυτές τις γυναίκες επειδή έχει αποδειχτεί η αποτελεσματικότητά του στην αποσιδήρωση και στις βλαβερές της συνέπειες. Η πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση του σε εγκυμοσύνη, έχει μελετηθεί σε πειραματόζωα τα οποία εμφάνισαν οστικές ανωμαλίες όταν σε αυτά χορηγήθηκαν δόσεις ίδιες με των ανθρώπων. Όσες αναφορές υπάρχουν σε γυναίκες που έλαβαν Desferal κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καμία δεν έλαβε το φάρμακο πέρα από το 1<sup>ο</sup> τρίμηνο. Δεν υπήρξε απόδειξη μεταξύ αυτών των νεογνών ότι παρουσίασαν παρενέργειες από το Desferal. Υπάρχουν επίσης κάποιες άλλες αναφορές σε γυναίκες που έλαβαν Desferal αργά στην εγκυμοσύνη επειδή η υπερφόρτωση σιδήρου ήταν μεγάλη. Τουλάχιστον μια περίπτωση νεογνού αναφέρεται να γεννήθηκε με έλλειψη σιδήρου που αποδόθηκε στη θεραπεία της μητέρας με Desferal. Σαν γενικό όμως συμπέρασμα πρέπει να κρατήσουμε πως ο αριθμός δημοσιευμένων περιπτώσεων γυναικών που έλαβαν Desferal στην εγκυμοσύνη είναι περιορισμένος και δεν αρκεί για να εδραιωθεί η ασφάλεια του φαρμάκου στην κύηση. Όσον αφορά στο θηλασμό, υπάρχει μεγαλύτερη ασφάλεια, δεδομένου ότι το Desferal έχει πτωχή απορρόφηση από το έντερο της μητέρας. Ωστόσο, δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για τη χορήγησή του κατά τη διάρκεια του θηλασμού, οπότε τα αναμενόμενα οφέλη και οι κίνδυνοι από τη συνέχιση της δεσφεριοξαμίνης κατά τη διάρκεια της κύησης ή κατά τον θηλασμό, πρέπει να συζητούνται με τον γιατρό που έχει η κάθε ασθενής. Το ίδιο ισχύει και για οποιοδήποτε άλλο φάρμακο χρειάζεται να λάβει η έγκυος ασθενής με μεσογειακή αναιμία.

## **11.Κίνδυνοι σχετικά με λοιμωξιογόνους παράγοντες**

Ο έλεγχος για λοιμωξιόγόνους παράγοντες είναι πολύ σημαντικός και πρέπει να γίνεται σε όλες τις εγκύους. Αρκετοί τύποι τέτοιων παραγόντων μπορεί να μεταδοθούν στο έμβρυο ή να έχουν ανεπιθύμητη δράση στην υγεία του. Οι επιδράσεις αυτές και η πιθανότητα ενδομήτριας ή περιγεννητικής λοίμωξης εξαρτάται από αρκετούς παράγοντες: τον τύπο του ιού, τη σοβαρότητα της μητρικής λοίμωξης, την ποσότητα στην οποία ανευρίσκεται ο ιός, τη συνύπαρξη άλλων ιογενών παραγόντων, το στάδιο της εγκυμοσύνης και το είδος του τοκετού. Παρόλο που στις μέρες μας ο έλεγχος των μεταγγίσεων είναι αρκετά ασφάλης, δεν παύει η μετάγγιση να θεωρείται ένας παράγοντας κινδύνου για κάποια επίκτητη σοβαρή λοίμωξη. Γυναίκες με μεσογειακή αναιμία που επιθυμούν εγκυμοσύνη, πρέπει να ελέγχονται για όλους τους τύπους Ηπατίτιδας C καθώς και για τον ιό HIV πριν τη σύλληψη. Αν αναγνωριστεί κάποια από αυτές τις λοιμώξεις, πρέπει να δοθούν οι κατάλληλες συμβουλές από τον γιατρό σχετικά με την υγεία του νεογνού και τις πιθανότητες μετάδοσης του ιού σε αυτό. Σε μερικές περιπτώσεις, κάποια προληπτική θεραπεία ή ο τοκετός με καισαρική θεωρητικά μπορούν να μειώσουν το κίνδυνο μετάδοσης στο μωρό.

## **ΟΣΤΕΟΠΕΝΙΑ – ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ**

ΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ Νικόλαος, Ενδοκρινολόγος, Καβάλα

**Η αιτιοπαθογένεια** της οστεοπόρωσης στην θαλασσαιμία είναι πολυπαραγοντική, πολύπλοκη, και όχι ακόμα πλήρως κατανοητή. Σημαντικότερος παράγοντας φαίνεται να είναι ο υπογοναδισμός μαζί με την τοξική δράση του σιδήρου (αιμοσιδήρωση). Η συνύπαρξη άλλων ενδοκρिनοπαθειών (δυσθυρεοειδισμός, υποβιταμίνωση D και C, υπασβεστιαίμια, έλλειψη αυξητικής ορμόνης, διαβήτης) αλλά και η χρήση χηλικών παραγόντων, η έλλειψη άσκησης και επαρκούς μυικής μάζας, συμβάλουν στην ανάπτυξη της νόσου. Υπάρχουν μελέτες που συσχετίζουν συγκεκριμένα γονίδια που εμπλέκονται σε μοριακούς μηχανισμούς οστεοπόρωσης, με συγκεκριμένους υπότυπους μεσογειακής αναιμίας και τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης αλλά τα αποτελέσματα βρίσκονται ακόμα σε επίπεδο ερευνών.

### **Εκτίμηση οστικής νόσου**

Στον γενικό πληθυσμό, όπου η πλειονότητα των οστεοπορωτικών ασθενών είναι γυναίκες λογο μεταεμμηνοπαυσιακής οιστρογονοπενίας, η κλασική μέθοδος DEXA (απορρόφηση ακτινών διπλής ενέργειας) είναι ο κατεξοχήν τρόπος εκτίμησης και παρακολούθησης. Αν και αυτή η μέθοδος χρησιμοποιείται και στην θαλασσαιμία, υπάρχουν αρκετές διαφορές που αποτελούν συχνά σημαντικό περιορισμό στην χρησιμότητα της. Η μέθοδος DEXA εκτιμά μόνο την οστική πυκνότητα και όχι την αρχιτεκτονική και υπάρχουν μελέτες που καταδεικνύουν ότι θαλασσαιμικοί ασθενείς με «οστεοπορωτικές» τιμές DEXA δεν εμφανίζουν τόσο συχνά κατάγματα, όσο τα άτομα του γενικού πληθυσμού με αντίστοιχες τιμές. Η ειδική για τη νόσο οστική μορφολογία (πλατυσπονδυλία, εξωμυελικές εστίες αιμοποίησης, διεύρυνση του μυελού των οστών) επηρεάζουν σαφώς τα αποτελέσματα που μας δίνει η μέθοδος DEXA. Αντίθετα, πληθαίνουν μελέτες που ενισχύουν την θέση της υπολογιστικής αξονικής τομογραφίας (Qct) στην πιο ενδελεχή εκτίμηση τόσο της πυκνότητας όσο και της μορφολογίας των οστών (ξεχωριστές μετρήσεις για την φλοιώδη αλλά και την σπογγώδη μοίρα των

σπονδύλων). Η μέθοδος DEXA παραμένει παρόλα αυτά η πιο φθηνή και η πιο εύκολη στην καθημερινή χρήση μεθοδος, τουλάχιστον για την συγκριτική παρακολούθηση των ασθενών. Σημαντικές πληροφορίες παρέχουν και οι δείκτες απορρόφησης των οστών, που εκτιμώνται τόσο στον ορό όσο και σε 24ωρη συλλογή ούρων (N-terminal telopeptide, cross laps, d-pyridinyls, οστεοκαλσίνη, οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης). Οι δείκτες αυτοί είναι σημαντικοί και για την παρακολούθηση της δραστηριότητας των αντι-οστεοκλαστικών θεραπειών στους ασθενείς.

### **Αντιμετώπιση**

Η πρόληψη, θα στηριχθεί κυρίως στην συχνή παρακολούθηση (ετήσιος η και κατά περίπτωση συχνότερος έλεγχος) αλλά και στην τήρηση γενικότερων οδηγιών, όπως η διατήρηση ισορροπημένης διατροφής, σωστού σωματικού βάρους (ασθενείς είναι συχνά λιποβαρείς). Σημειώνεται πως, όπως και στις άλλες ενδοκρινοπάθειες, όσο και μεγαλώνει ο αριθμός των μελετών που υποστηρίζουν ότι η εμφάνιση μιας επιπλοκής (εν προκειμένω της οστικής νόσου) δεν μπορεί να προβλεφθεί από τις τιμές της φερριτίνης των ασθενών. Βέβαια, επιδημιολογικά δεδομένα έχουν αποδείξει ότι οι ασθενείς με καλό επίπεδο πρωτογενούς φροντίδας (μεταγγίσεις, καλή αποσιδήρωση) διατρέχουν μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρότερων επιπλοκών (κατάγματα). Ο ρόλος της συμπληρωματικής χορήγησης ασβεστίου και βιταμίνης D είναι αναμφίβολος στον γενικό πληθυσμό και φαίνεται να βρίσκει εφαρμογή και στην θαλασσαιμία, απαιτείται όμως συχνή εκτίμηση των επιπέδων ασβεστίου στο αίμα (ολικό και ιονισμένο ασβέστιο) αλλά και στην συνολική 24ωρη απέκκρισή του, ώστε να αποφεύγεται η ασβεστιουρία-νεφρολιθίαση. Είναι λοιπόν σημαντικό να εκτιμάται η λειτουργία των παραθυρεοειδών αδένων, αλλά και η γνώση κάθε άλλης θεραπευτικής προσέγγισης που θα μπορούσε να επηρεάσει τα επίπεδα του ασβεστίου (διγοξίνη, αντιυπερτασικά, διουρητικά). Ιδιαίτερα σε ασθενείς με πλήρη ή «λειτουργικό» υποπαραθυρεοειδισμό μπορεί η χορήγηση ασβεστίου να συνδυάζεται με διουρητικά που μειώνουν την ουρική απέκκριση του, όπως η υδροχλωροθειαζίδη. Η εξασφάλιση επαρκούς αποκατάστασης των στεροειδών του φύλλου θεωρείται η βασικότερη προϋπόθεση για την προστασία των οστών.

Οι επιμέρους φαρμακευτικές αγωγές που έχουν χρησιμοποιηθεί σαν μέσα αντιμετώπισης στην θαλασσαιμία είναι κυρίως τα διφωσφονικά με σκοπό την αναστολή της οστεοκλαστικής δραστηριότητας (μείωση του ρυθμού απορρόφησης τους). Παρόλα αυτά, μακροχρόνιες μελέτες που να αποδεικνύουν την ευεργετική τους δράση στην μείωση των καταγμάτων, απουσιάζουν. Υπάρχουν στοιχεία για την αύξηση της οστικής πυκνότητας με τις ουσίες αυτές, αλλά το γεγονός αυτό από μόνο του δεν τα κατατάσσει μοιραία σαν θεραπεία πρώτης επιλογής. Στοιχεία για πιθανή μακροχρόνια αρνητική επίδραση στην αρχιτεκτονική (άρα και στην δυναμική) των οστών, καθώς και επίσης δεδομένα ασφάλειας δεν υπάρχουν-έχουν δε αναφέρει περιπτώσεις επιδείνωσης προϋπάρχουσας υπασβεστιαϊμίας σε ασθενείς που χορηγήθηκαν, ακριβώς λόγω του τρόπου δράσης τους.