

Κωνσταντίνος Τζιρογιάννης

Διαβητολογικό Κέντρο, Γενικό Νοσοκομείο «Τζάνειο», Πειραιάς

Παραπομπή

Κ. Τζιρογιάννης. Βραχείες βιβλιογραφικές ενημερώσεις. Επιστημονικά Χρονικά 2013;18(4): 261-266

Η απόσπαση της προσοχής κατά την οδήγηση και η σχέση της με τα τροχαία ατυχήματα σε αρχάριους και έμπειρους οδηγούς.

Sheila G. Klauer, Ph.D., Feng Guo, Ph.D., Bruce G. Simons-Morton, Ed.D., M.P.H., Marie Claude Ouimet, Ph.D., Suzanne E. Lee, Ph.D., and Thomas A. Dingus, Ph.D.

[N Engl J Med 2014; 370:54-59 January 2, 2014 DOI: 10.1056/NEJMsa120414](https://doi.org/10.1056/NEJMsa120414)

Εισαγωγή

Η απόσπαση της προσοχής λόγω ενασχόλησης με άλλες δραστηριότητες αποτελεί κύρια αιτία τροχαίων ατυχημάτων στους εφήβους όσο και σε ενήλικες πεπειραμένους οδηγούς.

Υλικά και Μέθοδοι

Διεξήχθησαν δύο μελέτες προκειμένου να διερευνηθεί η σχέση ανάμεσα στην ενασχόληση με άλλες δραστηριότητες όπως η χρήση κινητών τηλεφώνων και του κινδύνου τροχαίων ατυχημάτων ή παρ' ολίγο τροχαίων ατυχημάτων. Προκειμένου η παραπάνω σχέση να διερευνηθεί αντικειμενικά τοποθετήθηκαν ταχογράφοι, κάμερες, συσκευές GPS και λοιποί αισθητήρες σε 42 οχήματα νεαρών οδηγών (ηλικίας 16.3-17 ετών) και 109 οχήματα ενηλίκων με μεγαλύτερη εμπειρία οδήγησης.

Αποτελέσματα

Κατά την διάρκεια της μελέτης παρατηρήθηκαν 167 τροχαία ατυχήματα και παρ' ολίγο τροχαία ατυχήματα σε νεαρούς οδηγούς και 518 τροχαία ατυχήματα και παρ' ολίγο ατυχήματα σε περισσότερο έμπειρους ενήλικες οδηγούς. Ο κίνδυνος τροχαίου ή παρ' ολίγο τροχαίου ατυχήματος αυξήθηκε σημαντικά όταν οι οδηγοί πληκτρολογούσαν έναν αριθμό στο κινητό τους τηλέφωνο (odds ratio, 8.32; 95% confidence interval CI, 2.83 to 24.42), έψαχναν για το κινητό τους τηλέφωνο (odds ratio, 7.05; 95% CI, 2.64 to 18.83), έστελναν ή διάβαζαν μηνύματα στο κινητό τους (odds ratio, 3.87; 95% CI, 1.62 to 9.25), έψαχναν για άλλα αντικείμενα εκτός από το κινητό τους (odds ratio, 8.00; 95% CI, 3.67 to 17.50), παρατηρούσαν αντικείμενα στην άκρη του δρόμου (odds ratio, 3.90; 95% CI, 1.72 to 8.81), ή έτρωγαν (odds ratio, 2.99; 95% CI, 1.30 to 6.91). Στους έμπειρους οδηγούς η πληκτρολόγηση ενός αριθμού στο κινητό τους τηλέφωνο συνδέθηκε με σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο τροχαίου ή παρ' ολίγο τροχαίου (odds ratio, 2.49; 95% CI, 1.38 to 4.54) και ο κίνδυνος που σχετιζόταν με την πληκτρολόγηση μηνυμάτων ή την πλοήγηση στο διαδίκτυο δεν μελετήθηκε

σε αυτή την ομάδα πληθυσμού. Ο επιπολασμός επικέντρωσης της προσοχής σε άλλες δραστηριότητες εκτός της οδήγησης αυξήθηκε με τον χρόνο στους νεαρούς οδηγούς αλλά όχι στους ενήλικες περισσότερο έμπειρους οδηγούς.

Συμπεράσματα

Ο κίνδυνος τροχαίων ατυχημάτων και παρ' ολίγο ατυχημάτων αυξάνεται σημαντικά με την ενασχόληση με άλλες δραστηριότητες όπως η αποστολή και ανάγνωση μηνυμάτων και η κλήση τηλεφωνικών αριθμών. (Χρηματοδότηση από το Ίδρυμα Eunice Kennedy Shriver National Institute για την Υγεία των Παιδιών και την Πρόοδο των Γυναικών και την Εθνική Διοίκηση για την Ασφάλεια Κυκλοφορίας Εθνικών Οδών).

Η χορήγηση Romosozumab σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλή οστική πυκνότητα

Michael R. McClung, M.D., Andreas Grauer, M.D., Steven Boonen, M.D., Ph.D., Michael A. Bolognese, M.D., Jacques P. Brown, M.D., Adolfo Diez-Perez, M.D., Ph.D., Bente L. Langdahl, Ph.D., D.M.Sc., Jean-Yves Reginster, M.D., Ph.D., Jose R. Zanchetta, M.D., Scott M. Wasserman, M.D., Leonid Katz, M.D., Judy Maddox, D.O., Yu-Ching Yang, Ph.D., Cesar Libanati, M.D., and Henry G. Bone, M.D.

January 1, 2014 DOI: 10.1056/NEJMoa1305224

Εισαγωγή

Η σκληροστίνη παράγεται από τα οστεοκύτταρα και αναστέλλει την δράση των οστεοκλαστών. Το μονοκλωνικό αντίσωμα romosozumab προσδένεται στην σκληροστίνη και αυξάνει τον σχηματισμό νέου οστού.

Υλικά και Μέθοδοι

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της Romosozumab αξιολογήθηκε με μία σταδίου 2 διεθνή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, με ομάδα ελέγχου μελέτη παράλληλων ομάδων που περιελάμβανε 8 ομάδες. Η μελέτη είχε διάρκεια 12 μηνών και συμπεριέλαβε 419 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 55-85 ετών με χαμηλή οστική πυκνότητα (T score -2 ή μικρότερο στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, στο ισχίο ή στον αυχένα του μηριαίου οστού και -3.5 ή μεγαλύτερο σε καθένα από τα τρία σημεία). Οι συμμετέχουσες τυχαιοποιήθηκαν σε 8 ομάδες που έλαβαν romosozumab μηνιαίως υποδοριώς σε δόση 70 mg, 140 mg, ή 210 mg ή δόση 140 ή 210 mg κάθε τρίμηνο, placebo υποδοριώς ή ουσίες προς σύγκριση με γνωστή αποτελεσματικότητα όπως από του στόματος alendronate σε δόση 70 mg την εβδομάδα ή teriparatide υποδοριώς σε δόση 20 μg ημερησίως. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η ποσοστιαία αλλαγή, σε σχέση με τις αρχικές τιμές, της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης στους 12 μήνες. Δευτερεύοντα τελικά σημεία περιελάμβαναν τις ποσοστιαίες αλλαγές στην οστική πυκνότητα σε άλλα σημεία και αλλαγές σε δείκτες μεταβολισμού και ανακύκλωσης των οστών.

Αποτελέσματα

Η χορήγηση Romosozumab σε όλες τις δόσεις συνοδεύτηκε από σημαντική αύξηση της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης συμπεριλαμβανομένης αύξησης κατά 11.3% με την δόση των 210 mg μηνιαίως σε σχέση με την μείωση κατά 0.1% με την χορήγηση placebo και την αύξηση κατά 4.1% με την χορήγηση alendronate και κατά 7.1% με την χορήγηση teriparatide. Η χορήγηση Romosozumab συνοδεύτηκε επίσης από αύξηση της οστικής πυκνότητας στο ισχίο και στον αυχένα του μηριαίου οστού όπως και από αντίστοιχες παροδικές αυξήσεις στους δείκτες αναβολισμού των οστών και μειώσεις στους δείκτες καταβολισμού. Με την εξαίρεση των ήπιων αντιδράσεων στις θέσεις των ενέσεων που γενικά δεν επανελήφθησαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες μεταξύ των διαφόρων υποομάδων στην μελέτη.

Συμπεράσματα

Η χορήγηση Romosozumab σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλή οστική πυκνότητα αυξάνει τον σχηματισμό νέου οστού και την οστική πυκνότητα και μειώνει την απορρόφηση οστίτη ιστού. (Χρηματοδότηση από Amgen and UCB Pharma; αριθμός μελέτης [NCT00896532](#))

Η αναστολή της σκληροστίνης για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης - Μία νέα προσέγγιση

Carolyn B. Becker, M.D.

January 1, 2014 DOI: 10.1056/NEJMe1315500

Η ανάγκη για νέες αποτελεσματικές θεραπείες για την οστεοπόρωση είναι ακόμα έντονη σήμερα. Το 2002 η εισαγωγή της teriparatide, ενός ανασυνδυασμένου αναλόγου της παραθορμόνης (PTH [1-34]), άνοιξε ένα νέο ενδιαφέρον και πολλά υποσχόμενο κεφάλαιο στην θεραπεία της οστεοπόρωσης. Για πρώτη φορά ήταν διαθέσιμος στην θεραπευτική ένας αναβολικός παράγοντας που αύξανε σημαντικά την οστική πυκνότητα, μείωνε τον κίνδυνο καταγμάτων και αποκαθιστούσε την αρχιτεκτονική των οστών στο φυσιολογικό ή σχεδόν στο φυσιολογικό. Παρά τις εντυπωσιακές της δράσεις όμως η teriparatide δεν έτυχε ευρείας εφαρμογής στην θεραπευτική και επομένως και κλινικού ελέγχου στην πράξη λόγω κυρίως της ανάγκης χορήγησης της καθημερινά υποδορίως, της προειδοποίησης για σαρκώματα σε αρουραίους και του υψηλού της κόστους. Σήμερα η ανάγκη ανεύρεσης νέων αποτελεσματικών θεραπειών για την οστεοπόρωση είναι επιτακτική δεδομένου ότι οι διαθέσιμες θεραπείες που καταστέλλουν την απορρόφηση του οστίτη ιστού δεν αποκαθιστούν στο φυσιολογικό την αρχιτεκτονική των οστών και επιπλέον έχουν και σημαντικούς περιορισμούς.

Τα αποτελέσματα της μελέτης των McClung et al. που παραθέεται παραπάνω αποτελούν μια σημαντική ανακάλυψη στην θεραπευτική της οστεοπόρωσης. Η παραπάνω μελέτη εισάγει στην κλινική πράξη την romosozumab, που είναι εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα που στρέφεται εναντίον της σκληροστίνης μίας γλυκοπρωτεΐνης που παράγεται

από τους οστεοκλάστες. Οι άνθρωποι με γενετικά ελλείμματα στο γονίδιο της σκληροστίνης και ποντίκια στα οποία το γονίδιο της σκληροστίνης έχει εξαλειφθεί (*Sost* ποντίκια) εμφανίζουν μειωμένη μηχανική αντοχή των οστών και αυξημένη επιδεκτικότητα σε κατάγματα. Η σκληροστίνη δρα αναστέλλοντας την Wnt και τις πρωτεϊνικές οδούς σηματοδότησης της οστικής μορφογένεσης που είναι ζωτικής σημασίας για τον πολλαπλασιασμό και την δραστηριότητα των οστεοκλαστών. Η αναστολή της σκληροστίνης από την romosozumab οδηγεί σε αυξημένη οστεοβλαστική δραστηριότητα.

Στην τυχαίοποιημένη αυτή μελέτη που περιελάμβανε και ομάδα ελέγχου ελέγχθηκαν οι δράσεις της romosozumab σε σχέση με δύο άλλες ουσίες αναφοράς. Η μελέτη είναι μία σταδίου 2 κλινική μελέτη στην οποία συμπεριλήφθησαν μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπενία οι οποίες τυχαίοποιήθηκαν σε 8 ομάδες που έλαβαν romosozumab υποδοριώς μηνιαίως ή κάθε 3 μήνες σε διαφορετικές δόσεις, alendronate από το στόμα εβδομαδιαίως σε δόση 70 mg , teriparatide υποδοριώς σε δόση 20 μg ημερησίως και ενέσεις placebo μηνιαίως ή κάθε 3 μήνες. Τα κύρια και δευτερεύοντα τελικά σημεία περιελάμβαναν αλλαγές στην οστική πυκνότητα σε σχέση με το placebo, αλλαγές στους δείκτες μεταβολισμού των οστών και σύγκριση της romosozumab με τις alendronate και teriparatide.

Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν εντυπωσιακά. Η χορήγηση romosozumab σε όλες τις δόσεις συνοδεύτηκε από αύξηση της οστικής πυκνότητας σε όλα τα μελετηθέντα σημεία με την εξαίρεση του απώτερου τριτημορίου της κερκίδας όπου παρέμεινε αμετάβλητη. Όταν χορηγήθηκε στην υψηλότερη μηνιαία δόση η romosozumab αύξησε ταχέως την οστική πυκνότητα στην οπονδυλική στήλη και στο ισχίο και οι παρατηρούμενες αυξήσεις ήταν μεγαλύτερες από εκείνες στην ομάδα της alendronate και teriparatide στους 6 μήνες και ακόμα πιο σημαντικά το αποτέλεσμα παρέμεινε και κατά τον τερματισμό της μελέτης.

Οι δείκτες σχηματισμού νέου οστού αυξήθηκαν ταχύτατα μετά την πρώτη δόση romosozumab και στην συνέχεια μειώθηκαν. Στους 6 μήνες οι αναβολικοί δείκτες ήταν σχεδόν στα επίπεδα στην αρχή της μελέτης παρά την συνεχή χορήγηση του φαρμάκου. Αντίθετα οι δείκτες καταβολισμού και απορρόφησης των οστών ήταν σημαντικά μειωμένοι από την πρώτη βδομάδα θεραπείας και παρέμειναν σε αυτά τα επίπεδα καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Οι παρατηρούμενες αλλαγές στους μεταβολικούς δείκτες των οστών μετά την έναρξη θεραπείας με romosozumab που συνίστανται σε βραχεία διέγερση των δεικτών αναβολισμού σε συνδυασμό με χρόνια καταστολή των δεικτών καταβολισμού είναι μοναδικές και αναφέρονται για πρώτη φορά. Οι ισχυροί αντικαταβολικοί θεραπευτικοί παράγοντες όπως τα διφωσφονικά και η denosumab καταστέλλουν τόσο τους αναβολικούς όσο και τους καταβολικούς μεταβολικούς δείκτες. Η teriparatide αυξάνει τους αναβολικούς δείκτες αρχικά αλλά μετά μικρό χρονικό διάστημα διεγείρει επίσης και τους καταβολικούς δείκτες. Η παραπάνω διέγερση και των καταβολικών δεικτών μπορεί να 'σφραγίζει' πρώιμα το αναβολικό παράθυρο που διανοίγεται από την teriparatide μπλοκάροντας έτσι, μέσω της αυξημένης οστικής απορρόφησης, τις αναβολικές δράσεις του φαρμάκου στα οστά. Η σχετιζόμενη με την παραθορμόνη πρωτεΐνη ή πειπτιδίο (PTH-rP) είναι ένας ακόμα αναβολικός παράγοντας με πιθανή θεραπευτική εφαρμογή που πρόσφατα καταδείχτηκε ότι δρα με τον ίδιο τρόπο όπως η παραθορμόνη. Η Odanacatib, ένας αναστολέας της κατεψίνης K αρχικά καταστέλλει τόσο τον σχηματισμό νέου οστού όσο και την απορρόφηση του οστού αλλά οι αναβολικοί δείκτες αυξάνουν πίσω στα φυσιολογικά επίπεδα ένα χρόνο μετά την έναρξη της θεραπείας.

Είναι δυνατόν να αναπαραγάγουμε τις δράσεις της romosozumab στην αναδιαμόρφωση των οστών χρησιμοποιώντας τις υπάρχουσες θεραπείες για την οστεοπόρωση? Αποτελέσματα από μικρές μελέτες υποδηλώνουν ότι κάτι τέτοιο είναι πιθανό. Συνδυασμένη θεραπεία με teriparatide και ισχυρούς παράγοντες που αναστέλλουν την απορρόφηση των οστών όπως το ζολενδρονικό οξύ ή η denosumab και η οποιοί χορηγούνται διαλειπόντως μία ή δύο φορές το έτος φαίνεται να είναι πολλά υποσχόμενη. Μικρότερης διάρκειας κύκλοι θεραπείας με παραθορμόνη που ακολουθούνται από θεραπεία με διφωσφονικά από του στόματος μπορεί επίσης να αυξήσουν τον σχηματισμό νέου οστού χωρίς να διεγείρουν την απορρόφηση του.

Πολλά ερωτήματα που αφορούν την θεραπεία με romosozumab παραμένουν. Θα μεταφραστούν οι αυξήσεις στην οστική πυκνότητα σε σημαντική προστατευτική δράση ενάντια στα κατάγματα? Είναι η θεραπεία ασφαλής για μεγάλο χρονικό διάστημα? Στην πρώτη κλινική μελέτη δεν αναφέρθηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες με την εξαίρεση του ερεθισμού στα σημεία των ενέσεων. Περισσότερο μακροχρόνια θεραπεία (πάνω από 1 έτος) θα συνοδεύεται από επιπλοκές όπως παραλύσεις κρανιακών νεύρων ή στένωση του νωτιαίου σωλήνα? Ποια διάρκεια θεραπείας είναι ασφαλής για μεγάλα χρονικά διαστήματα? Γιατί δεν βελτιώνεται η οστική πυκνότητα στον καρπό? Μια μελέτη φάσης 3 με χορήγηση romosozumab αναμένεται σε πληθυσμό μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με οστεοπόρωση (NCT01631214) και πιθανόν θα δώσει απαντήσεις σε αυτά τα ερωτήματα. Επί του παρόντος, περισσότερο από μία δεκαετία μετά την εισαγωγή στην θεραπευτική της teriparatide, επιτέλους φαίνεται να υπάρχει συνέχεια στο κεφάλαιο των αναβολικών οστικών ουσιών.

Τοποθέτηση stent και ιατρική θεραπεία για την στένωση των νεφρικών αρτηριών αθηρωματικής αιτιολογίας

Christopher J. Cooper, M.D., Timothy P. Murphy, M.D., Donald E. Cutlip, M.D., Kenneth Jamerson, M.D., William Henrich, M.D., Diane M. Reid, M.D., David J. Cohen, M.D., Alan H. Matsumoto, M.D., Michael Steffes, M.D., Michael R. Jaff, D.O., Martin R. Prince, M.D., Ph.D., Eldrin F. Lewis, M.D., Katherine R. Tuttle, M.D., Joseph I. Shapiro, M.D., M.P.H., John H. Rundback, M.D., Joseph M. Massaro, Ph.D., Ralph B. D'Agostino, Sr., Ph.D., and Lance D. Dworkin, M.D. for the CORAL Investigators

N Engl J Med 2014; 370:13-22 [January 2, 2014](#) DOI: 10.1056/NEJMoa1310753

Εισαγωγή

Η αθηρωματική στένωση των νεφρικών αρτηριών αποτελεί συχνό πρόβλημα σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας. Παρά τα αποτελέσματα δύο τυχαιοποιημένων μελετών που δεν έδειξαν οφέλη από την τοποθέτηση stents στις νεφρικές αρτηρίες σε σχέση με τη νεφρική λειτουργία, η χρησιμότητα των stents στις νεφρικές αρτηρίες για την πρόληψη μειζόνων νεφρικών και καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι άγνωστη.

Ασθενείς και μέθοδοι

947 ασθενείς με στένωση νεφρικών αρτηριών αθηρωματικής αιτιολογίας και είτε συστολική υπέρταση ενώ ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή με 2 ή περισσότερα φάρμακα είτε χρόνια

νεφρική νόσο τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν ιατρική συντηρητική θεραπεία και τοποθέτηση stent στις πάσχουσες νεφρικές αρτηρίες ή μόνο συντηρητική αγωγή. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για την επίπτωση καρδιαγγειακών και νεφρικών συμβαμάτων (θάνατος από καρδιαγγειακά ή νεφρικά αίτια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νοσηλεία για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια ή ανάγκη υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας).

Αποτελέσματα

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές σε σχέση με την συχνότητα των συμπλόκων τελικών σημείων μεταξύ των ασθενών που έλαβαν μόνο συντηρητική θεραπεία και των ασθενών που έλαβαν συντηρητική θεραπεία και τοποθέτηση stent (35.1% vs 35.8%, αναλογία κινδύνου για την διπλή θεραπεία 0.94, 95% CI 0.76 to 1.17, P=0.58) για μέσο χρόνο παρακολούθησης 43 μήνες. Δεν παρατηρήθηκαν επίσης σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων για τις μεμονωμένες επιμέρους παραμέτρους των συμπλόκων καταληκτικών σημείων και στην θνησιμότητα από όλες τις αιτίες. Κατά την διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων της συστολικής αρτηριακής πίεσης στην ομάδα των ασθενών που υπεβλήθησαν σε τοποθέτηση stent στις νεφρικές αρτηρίες (-2.3 mm Hg; 95% CI, -4.4 to -0.2; P=0.03).

Συμπεράσματα

Η τοποθέτηση stent στις νεφρικές αρτηρίες δεν προσφέρει σημαντικά οφέλη σε σχέση με την πρόληψη των κλινικών συμβαμάτων όταν προστίθεται στην συντηρητική πολυπαραγοντική ιατρική θεραπεία σε ασθενείς με στένωση των νεφρικών αρτηριών αθηρωματικής αιτιολογίας και αρτηριακή υπέρταση ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. (Χρηματοδότηση από το Εθνικό Ίδρυμα Καρδιακών, Πνευμονικών Νόσων και Νόσων του Αίματος, αριθμός μελέτης [NCT00081731](#).)

Citation

C. Tzirogiannis. Brief literature reports. *Scientific Chronicles* 2013;18(4): 261-266