



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Ο ρόλος του φωσφόρου στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια»

Βλάχου Παρασκευή
Διαιτολόγος - Διατροφολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής
Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής
Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας -Νεφρολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2021



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE



The role of phosphorus in the chronic kidney disease

Περιεχόμενα

Περιεχόμενα	3
Πρόλογος – Ευχαριστίες	5
Εισαγωγή.....	10
Θεωρητικό Μέρος	12
Κεφάλαιο 1 Χρόνια Νεφρική Νόσος	12
1.1 Ορισμός.....	12
1.2 Επιδημιολογία	12
1.3 Διάγνωση.....	13
1.4 Στάδια Χρόνιας Νεφρικής Νόσου.....	14
1.5 Επιπλοκές	14
Κεφάλαιο 2.....	16
2.1 Φώσφορος	16
2.2 Φωσφορικό άλας και Διατροφή	16
2.3 Χρόνια νεφρική νόσος και Φώσφορος.....	17
2.4 Χρόνια Νεφρική Νόσος και Υπερφωσφαταιμία	19
2.5 Δείκτες υπερφωσφαταιμίας: Αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών 23	20
2.6 Αντιμετώπιση Υπερφωσφαταιμίας	20
2.7 Είδη δεσμευτικών φωσφόρου	22
2.7.1 Σουκροφερίκο οξύ – υδροξείδιο	22
2.7.2 Σεβελαμέρη	23
2.7.3 Bixalomer	23
Κεφάλαιο 3 Σκοπός.....	25
Κεφάλαιο 4 Μεθοδολογία.....	26
Κεφάλαιο 5 Αποτελέσματα.....	30
5.1 Φώσφορος και Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια.....	30

5.2 Επίδραση διάφορων θεραπειών στα επίπεδα φωσφόρου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	51
Κεφάλαιο 6 Συζήτηση- Συμπεράσματα	72
Βιβλιογραφία.....	79

Πρόλογος – Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή της διπλωματικής μου εργασίας κ. Ελευθεριάδη για την πολύτιμη καθοδήγηση του και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον Καθηγητή Παθολογίας – Γαστρεντερολογίας κ. Καψωριτάκη και τον Καθηγητή Παθολογίας – Νεφρολογίας κ. Στεφανίδη.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την πολύτιμη στήριξη και συμπαράσταση που μου παρείχε.

Περίληψη

Εισαγωγή: Η χρόνια νεφρική νόσος είναι ένα μεγάλο πρόβλημα δημόσιας υγείας σε παγκόσμιο πρόβλημα που επηρεάζει σημαντικό μέρος του ενήλικου πληθυσμού. Ένα βασικό χαρακτηριστικό της χρόνιας νεφρικής νόσου είναι η ανώμαλη ομοιόσταση του φωσφόρου. Η υπερφωσφαταιμία παραμένει ένα συχνό και άλυτο κλινικό πρόβλημα μεταξύ των ασθενών με νεφρική νόσο, και επιδημιολογικά δεδομένα έχουν δείξει την ύπαρξη στενής σχέσης ανάμεσα στα υψηλότερα επίπεδα φωσφόρου και στον αριθμό των νοσηλειών και στη θνησιμότητα.

Σκοπός: Βασικός σκοπός της παρούσας διπλωματικής ήταν η διερεύνηση του ρόλου του φωσφόρου στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και η διερεύνηση των νεότερων εξελίξεων που έχουν σημειωθεί τόσο ως προς τον ρόλο του όσο και ως προς τον περιορισμό του μέσω διάφορων θεραπειών.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε μία συστηματική ανασκόπηση, όπου αναλύθηκαν τα ευρήματα των μελετών των τελευταίων χρόνων που σχετίζονται με το θέμα της εργασίας. Για την εύρεση των πιο κατάλληλων μελετών, πραγματοποιήθηκε αναζήτηση έγκυρων, επιστημονικών άρθρων στις έγκυρες βάσεις δεδομένων Pubmed και Google Scholar, και κατά την αναζήτηση αυτή, αξιοποιήθηκε συνδυασμός, με τις λέξεις AND και OR, συγκεκριμένων λέξεων – κλειδιών, όπως είναι οι ακόλουθες: phosphorus, P, phosphate, chronic kidney disease, kidney failure, renal failure, ESRF, End – stage renal failure, dialysis. Αφού εφαρμόστηκαν τα παραπάνω κριτήρια και προέκυψε ένα σύνολο ερευνών, εξετάστηκαν οι εναπομείνουσες μελέτες ως προς την καταλληλότητά τους για την παρούσα ανασκόπηση από άποψη περιεχομένου, και αναλύθηκαν μόνο εκείνες που εξυπηρετούσαν τους στόχους της παρούσας μελέτης.

Αποτελέσματα: Συνολικά, εντοπίστηκαν 24 μελέτες, εκ των οποίων οι 13 μελέτες αφορούσαν στο ρόλο του φωσφόρου στη χρόνια νεφρική νόσο και οι 11 μελέτες αφορούσαν στην επίδραση διάφορων θεραπειών στα επίπεδα φωσφόρου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Το συνολικό φορτίο της υπερφωσφαταιμίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο φαίνεται πως σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα και δυσμενή έκβαση, και σημαντική διαφορά εντοπίζεται ακόμα και για την αύξηση των επιπέδων φωσφόρου του ορού κατά 1 mg / dl. Οι ανωμαλίες του φωσφόρου μπορεί να έχουν αρνητική επίδραση στην εναπομείνουσα νεφρική λειτουργία και στην πρόγνωση των διαφορετικών ομάδων των ασθενών με χρόνια

νεφρική νόσο, ενώ τα κυκλοφορούντα επίπεδα φωσφόρου συνδέονται ισχυρά με την αναιμία σε ασθενείς με προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Ο διαιτητικός περιορισμός του φωσφόρου είναι εφικτός και έχει θετικές επιδράσεις στην ομοιόσταση του φωσφόρου, ενώ μία δημοφιλής μέθοδος διαχείρισης των υψηλών επιπέδων φωσφόρου είναι η χρήση δεσμευτικών φωσφόρου. Οι ασθενείς που λαμβάνουν δεσμευτικά φωσφόρου τείνουν να παρουσιάζουν χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν δεσμευτικά φωσφόρου, και πολύ αποτελεσματικά και ασφαλή δεσμευτικά είναι η σεβελαμέρη και το σουκροφερικό οξύ – υδροξείδιο.

Συμπεράσματα: Τα υψηλά επίπεδα φωσφόρου είναι ιδιαίτερα επικίνδυνα για τους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, αφού αυξάνουν τον κίνδυνο επιπλοκών και θνησιμότητας, ενώ διατίθενται ποικίλα δεσμευτικά φωσφόρου που προσφέρουν ασφαλή και αποτελεσματική μείωση των επιπέδων φωσφόρου, χωρίς να απαιτείται ο διατροφικός περιορισμός του φωσφόρου από τους ασθενείς που είναι πολύ δύσκολος και χωρίς να υφίστανται οι ασθενείς πολλές και σοβαρές παρενέργειες.

Λέξεις – Κλειδιά: φώσφορος, χρόνια νεφρική νόσος, υπερφωσφαταιμία

Abstract

Introduction: Chronic kidney disease is a major public health problem affecting a significant part of the adult population. One basic characteristic of chronic kidney disease is abnormal homeostasis of phosphorus. Hyperphosphataemia remains a common and unsolved clinical problem among patients with kidney disease, and epidemiological data have shown the presence of a close relationship between higher levels of phosphorus and the number of hospitalizations and mortality.

Aim: The main purpose of this project was the investigation of the role of phosphorus in chronic kidney disease and the investigation of the latest developments noted both in terms of its role and its limitation through various treatments.

Methodology: A systematic review was conducted, where the findings of the studies of the latest years related to the topic of this project were analyzed. In order to find the most suitable studies, valid, scientific articles were searched in the valid databases Pubmed and Google Scholar, and during this search, a combination of the words AND and OR, and some keywords was used. These keywords were the following ones: P, Phosphorus, phosphate, chronic kidney disease, kidney failure, renal failure, ESRF, End – stage renal failure, dialysis. After the implementation of the above criteria, a set of studies emerged, these studies were reviewed for their relevance for this review, only those serving the objectives of the present study were analyzed.

Results: A total of 24 studies were identified, from which, 13 studies were related to the role of phosphorus in chronic kidney disease and 11 studies concerned the effect of several treatments on phosphorus levels among patients with chronic renal failure. The overall burden of hyperphosphataemia among patients with chronic kidney disease appears to be associated with increased mortality and adverse outcome, and a significant difference was found even in the increase of the phosphorus levels by 1mg / dl. The abnormalities of phosphorus could have a negative effect on residual renal function and the prognosis of different groups of patients with chronic kidney disease, while the circulating phosphorus levels are strongly associated with anemia in patients with advanced chronic kidney disease who do not undergo dialysis. The dietary phosphorus restriction is feasible and has positive effects on the phosphorus homeostasis, while a popular method for managing high phosphorus levels is the

use of phosphorus binders. Patients taking phosphorus binders tend to have a lower risk of mortality compared to patients who did not take phosphorus binders, and some very effective and safe binders are sucrose oxy – hydroxide and sevelamer.

Conclusions: High levels of phosphorus are particularly dangerous for patients with chronic kidney disease, as they increase the risk of complications and mortality, while there are various available phosphorus binders offering safe and effective reduction of phosphorus levels, without requiring dietary restriction of phosphorus, which is very difficult for patients, and without requiring serious side effects.

Keywords: phosphorus, chronic kidney disease, hyperphosphatemia

Εισαγωγή

Η χρόνια νεφρική νόσος είναι ένα μεγάλο πρόβλημα δημόσιας υγείας σε παγκόσμιο πρόβλημα που επηρεάζει το 8% έως 16% του ενήλικου πληθυσμού και πρόκειται για την 11^η κυρίαρχη αιτία θνησιμότητας (Da *et al*, 2015). Πρόκειται για μία χρόνια νόσο που διακρίνεται σε 5 επιμέρους στάδια, όπου στο 1^ο στάδιο, η νεφρική λειτουργία είναι ακόμα φυσιολογική, ενώ στο 5^ο και τελευταίο στάδιο, παρατηρείται πλήρης νεφρική ανεπάρκεια (Webster *et al*, 2017). Η χρόνια νεφρική νόσος σχετίζεται με θνησιμότητα, ενώ, παράλληλα, οδηγεί σε σημαντική νοσηρότητα και αναπηρία. Για το λόγο αυτό, έως σήμερα, έχουν διερευνηθεί ποικίλα διαφορετικά χαρακτηριστικά της νόσου, προκειμένου να βελτιωθεί η θεραπεία των ασθενών και να αποφευχθούν οι δυσάρεστες συνέπειες της νόσου (Ng & Li, 2018).

Ένα βασικό χαρακτηριστικό της χρόνιας νεφρικής νόσου είναι η ανώμαλη ομοιόσταση του φωσφόρου (Da *et al*, 2015). Ο φώσφορος είναι ένα εξαιρετικά σημαντικό αμέταλλο χημικό στοιχείο που παίζει σημαντικό ρόλο στον ενεργειακό μεταβολισμό, στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, στο μεταβολισμό των νουκλεϊκών οξέων και στην κυτταρική σηματοδότηση (Murtaugh *et al*, 2012). Δεδομένου ότι ο φώσφορος υπάρχει σε πάρα πολλά τρόφιμα και αποβάλλεται από τους νεφρούς, ο έλεγχος του φωσφόρου είναι ένα σοβαρό πρόβλημα στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και τρέφονται καλά (Lewis *et al*, 2015). Στη χρόνια νεφρική νόσο, τα αυξημένα επίπεδα φωσφόρου προκαλούν αγγειακή ασβεστοποίηση, καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα, κι έτσι, η υπερφωσφαταιμία παραμένει ένα συχνό και άλυτο κλινικό πρόβλημα μεταξύ των ασθενών με νεφρική νόσο (Salomo *et al*, 2017; Tao *et al*, 2019).

Βασικός σκοπός της παρούσας διπλωματικής είναι η διερεύνηση του ρόλου του φωσφόρου στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και η διερεύνηση των νεότερων εξελίξεων που έχουν σημειωθεί τόσο ως προς τον ρόλο του όσο και ως προς τον περιορισμό του μέσω διάφορων θεραπειών. Στο πλαίσιο αυτό, αρχικά, στο θεωρητικό μέρος, παρουσιάζονται κάποιες πληροφορίες για τη χρόνια νεφρική νόσο, το φώσφορο και το ρόλο του φωσφόρου στη χρόνια νεφρική νόσο, ενώ στο ειδικό μέρος, πραγματοποιείται μία συστηματική ανασκόπηση των μελετών της τελευταίας 10ετίας που διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ του φωσφόρου και της χρόνιας νεφρικής νόσου ή / και την επίδραση διάφορων θεραπειών στα επίπεδα φωσφόρου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Θεωρητικό Μέρος

Κεφάλαιο 1 Χρόνια Νεφρική Νόσος

1.1 Ορισμός

Η χρόνια νεφρική νόσος ορίζεται ως «η παρουσία νεφρικής βλάβης ή μίας μείωσης στη νεφρική λειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης μικρότερος από 60 mL/ min / 1,73 m², αλβουμινουρία με αναλογία αλβουμίνης προς κρεατινίνη μεγαλύτερη από 30 mg / g) για 3 ή περισσότερους μήνες, ανεξαρτήτως αιτίου» (Said *et al*, 2015).

1.2 Επιδημιολογία

Η χρόνια νεφρική νόσος είναι ένα μεγάλο πρόβλημα δημόσιας υγείας σε παγκόσμιο πρόβλημα που επηρεάζει το 8% έως 16% του ενήλικου πληθυσμού και πρόκειται για την 11^η κυρίαρχη αιτία θνησιμότητας (Da *et al*, 2015). Στην Κίνα, ο επιπολασμός της χρόνιας νεφρικής νόσου είναι ίσος με 10,8% και υπολογίζεται ότι περίπου 119,5 εκατομμύρια άτομα νοσούν από την εν λόγω ασθένεια (Zhang *et al*, 2012). Στην Ευρώπη, η χρόνια νεφρική νόσο επηρεάζει τουλάχιστον 1 στους 10 ευρωπαίους (Wilkinson *et al*, 2016). Στη Γαλλία, σήμερα, ο επιπολασμός της χρόνιας νεφρικής νόσου ανέρχεται περίπου στο 5% και τείνει να αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου, ενώ η Ελλάδα σημειώνει ένα από τα πιο υψηλά ποσοστά επίπτωσης νεφρικής νόσου και νεφρικής ανεπάρκειας, μεταξύ των δυτικών χωρών, και συγκεκριμένα, βρίσκεται στην 8^η θέση επίπτωσης σε όλον τον κόσμο (Sombolos *et al*, 2014; Verhelst, 2018).

Η ετήσια επίπτωση της χρόνιας νεφρικής νόσου έχει αυξηθεί κατά 89% τα τελευταία 27 χρόνια, κυρίως λόγω του βελτιωμένου κοινωνικοδημογραφικού δείκτη και του προσδόκιμου ζωής, ενώ την ίδια περίοδο, ο επιπολασμός της νόσου αυξήθηκε κατά 87%. Ωστόσο, τις τελευταίες δεκαετίες, το ποσοστό θνησιμότητας μειώθηκε σημαντικά, τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και στους πληθυσμούς με χρόνια νεφρική νόσο, λόγω μίας μείωσης

στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα και στη θνησιμότητα λόγω μολυσματικών ασθενειών (Provenzano *et al*, 2019).

Η χρόνια νεφρική νόσος επηρεάζεται από ποικίλους παράγοντες κινδύνου, όπως είναι το φύλο, η ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η υπερουρικαιμία, η οικονομική κατάσταση, το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και η περιοχή κατοικίας (Zhang *et al*, 2012). Συγκεκριμένα, ο επιπολασμός της χρόνιας νεφρικής νόσου τείνει να είναι υψηλότερος στις υψηλότερες ηλικίες και στις γυναίκες, και η μεγαλύτερη διαφορά στον επιπολασμό μεταξύ των δύο φύλων εντοπίζεται σε συγκεκριμένες χώρες, όπως η Γαλλία, η Τουρκία, η Πορτογαλία και η Ταϊλάνδη (Carrero *et al*, 2018). Η διαβητική νεφροπάθεια είναι το πιο συχνό αίτιο νεφρικής νόσου στις ΗΠΑ και στο Ηνωμένο Βασίλειο που οδηγεί σε θεραπεία νεφρικής αντικατάστασης, ενώ στην Κίνα, το κύριο αίτιο νεφρικής ανεπάρκειας είναι η πρωτογενής σπειραματονεφρίτιδα (Ng & Li, 2018).

1.3 Διάγνωση

Η διάγνωση της χρόνιας νεφρικής νόσου πραγματοποιείται όταν πληρείται ένα ή και τα δύο από τα ακόλουθα κριτήρια, για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 3 μηνών (Webster *et al*, 2017):

1. Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) μικρότερος από 60 mL / min / 1,73 m².
2. Η ύπαρξη ενός ή περισσότερων από τους παρακάτω δείκτες νεφρικής καταστροφής:
 - Ιστολογικές ανωμαλίες
 - Ιστορικό μεταμόσχευσης νεφρού
 - Δομικές ανωμαλίες που ανιχνεύονται μέσω απεικονιστικών μεθόδων
 - Ηλεκτρολυτική ή άλλη ανωμαλία λόγω σωληναριακής διαταραχής
 - Ανωμαλία ιζήματος ούρων
 - Αλβουμινουρία (αναλογία αλβουμίνης: κρεατινίνης μεγαλύτερη ή ίση με 30 mg / g)

1.4 Στάδια Χρόνιας Νεφρικής Νόσου

Η χρόνια νεφρική νόσος διακρίνεται σε 5 επιμέρους στάδια. Στο 1^ο στάδιο, η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική ή υψηλή και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης είναι υψηλότερος από 90mL / min / 1,73 m², ενώ στο 2^ο στάδιο, η νεφρική λειτουργία είναι ελαφρώς μειωμένη και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης κυμαίνεται μεταξύ 60 και 89mL / min / 1,73 m². Το 3^ο στάδιο διακρίνεται σε δύο επιμέρους υποστάδια, το στάδιο 3α, το οποίο χαρακτηρίζεται από ήπια έως μέτρια μειωμένη νεφρική λειτουργία και στο οποίο, ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης κυμαίνεται μεταξύ 45 και 59mL / min / 1,73 m² και το στάδιο 3β, το οποίο χαρακτηρίζεται από μέτρια έως σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης κυμαίνεται μεταξύ 30 και 44mL / min / 1,73 m². Στο 4^ο στάδιο, η νεφρική λειτουργία είναι σοβαρά μειωμένη και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης κυμαίνεται μεταξύ 15 και 29mL / min / 1,73 m², ενώ το 5^ο και τελευταίο στάδιο αποτελεί τη νεφρική ανεπάρκεια, όπου πλέον δεν υπάρχει καθόλου νεφρική λειτουργία, και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης είναι μικρότερος από 15mL / min / 1,73 m² (Webster *et al*, 2017).

Επίσης, βάσει της θεραπείας που ακολουθείται, οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο μπορούν να διακριθούν σε 3 βασικές κατηγορίες (Wilkinson *et al*, 2016):

1. Στην κατηγορία των ασθενών πριν την θεραπεία νεφρικής αντικατάστασης
2. Στην κατηγορία των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία νεφρικής αντικατάστασης, και
3. Στη κατηγορία των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού.

1.5 Επιπλοκές

Η χρόνια νεφρική νόσος σχετίζεται με θνησιμότητα, ενώ, παράλληλα, οδηγεί σε σημαντική νοσηρότητα και αναπηρία. Ο επιπολασμός των αυτοαναφερόμενων δυσκολιών στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής ήταν σημαντικά υψηλότερος στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν παρουσιάζουν χρόνια νεφρική νόσο (Ng & Li, 2018). Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο πολλών συννοσηροτήτων και επιπλοκών, όπως η καρδιαγγειακή νόσος, η ενδοθηλιακή

δυσλειτουργία και η μυϊκή σπατάλη (Wilkinson *et al*, 2016). Άλλες χρόνιες ασθένειες με τις οποίες συνυπάρχει συχνά η χρόνια νεφρική νόσος είναι ο διαβήτης, η υπέρταση, η άνοια, οι χρόνιες νόσοι του ήπατος και η νόσος του Parkinson (Ng & Li, 2018).

Κεφάλαιο 2

2.1 Φώσφορος

Ο φώσφορος είναι ένα εξαιρετικά σημαντικό αμέταλλο χημικό στοιχείο που παίζει ζωτικό ρόλο στον ενεργειακό μεταβολισμό, στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, στο μεταβολισμό των νουκλεϊκών οξέων και στην κυτταρική σηματοδότηση. Ένα μέσο ενήλικο άτομο περιέχει λιγότερο από 1 κιλό φωσφόρου στο σώμα του, ενώ το 85% του φωσφόρου αυτού βρίσκεται στα οστά και στα δόντια με τη μορφή απατίτη, και από την εναπομείνουσα ποσότητα, το μεγαλύτερο μέρος του φωσφόρου εντοπίζεται στο εσωτερικό των κυττάρων των μαλακών ιστών. Περίπου το 0,1% το συνολικού φωσφόρου του σώματος κυκλοφορεί στο αίμα, ενώ ένας υγιής ενήλικας που τρέφεται καλά καταναλώνει περίπου 1,5 γραμμάρια φωσφόρου ανά ημέρα και περίπου τα 2/3 αυτού εκκρίνεται μέσα των ούρων και το υπόλοιπο μέσω των κοπράνων (Murtaugh *et al*, 2012).

Τα επίπεδα φωσφόρου του ορού επηρεάζονται από τη διατροφική πρόσληψη, τη γαστρεντερική απορρόφηση και τη διανομή στα τμήματα του σώματος, συμπεριλαμβανομένης της πρόσληψης στα οστά και της απέκκρισης. Η ρύθμιση των επιπέδων φωσφόρου στον ορό περιλαμβάνει τη βιταμίνη D, τον ινοβλαστικό αυξητικό παράγοντα FGF- 23 (“Fibroblast-DerivedGrowthFactor - 23”) και την παραθυρεοειδή ορμόνη (Murtaugh *et al*, 2012).

2.2 Φωσφορικό άλας και Διατροφή

Το φωσφορικό άλας είναι ένα φυσικό συστατικό των τροφίμων που είναι πλούσιες σε πρωτεΐνες και οι μικτές διατροφές συνήθως περιέχουν 12 – 14 mg ανά γραμμάριο πρωτεΐνης. Η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη για τη διατήρηση της ισορροπίας των φωσφορικών αλάτων και των φυσιολογικών επιπέδων φωσφορικών στον ορό είναι 700 mgανά ημέρα για τους υγιείς ενήλικες και άνω των 1.250 mgανά ημέρα για τα μεγαλύτερα παιδιά και για τις γυναίκες σε κύηση (Elder *et al*, 2018).

Οι περισσότερες μελέτες υποδεικνύουν ότι η πρόσληψη πρωτεϊνών κατά 0,6 γραμμάρια ανά κιλό ανά ημέρα είναι επαρκής, με το 50% τουλάχιστον της πρόσληψης αυτής να είναι πρωτεΐνη υψηλής βιολογικής αξίας, δηλαδή που περιέχει απαραίτητα αμινοξέα σε αναλογία παρόμοια με εκείνη που απαιτείται από το ανθρώπινο σώμα, και με πρόσληψη θερμίδων που είναι επαρκείς για τη διατήρηση του σωματικού βάρους. Ωστόσο, υψηλότερες προσλήψεις πρωτεΐνης από 0,75 γραμμάρια ανά κιλό ανά ημέρα έχουν συσταθεί για τους ενεργούς νέους άνδρες και γυναίκες, καθώς και για τους ηλικιωμένους που αξιοποιούν λιγότερο αποτελεσματικά την πρωτεΐνη και έχουν χαμηλότερη άλιπη μάζα. Επίσης, οι συγκεκριμένες συστάσεις ισχύουν και για τους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (Elder *et al*, 2018).

2.3 Χρόνια νεφρική νόσος και Φώσφορος

Η ανώμαλη ομοιόσταση του φωσφόρου είναι ένα βασικό χαρακτηριστικό της χρόνιας νεφρικής νόσου. Τα επίπεδα φωσφόρου του ορού χρησιμοποιούνται ως βιοδείκτης της ομοιόστασης του φωσφόρου και έχει αναφερθεί ότι είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την καρδιαγγειακή θνησιμότητα και για τη θνησιμότητα όλων των αιτιών μεταξύ ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο (Da *et al*, 2015). Στη χρόνια νεφρική νόσο, τα αυξημένα επίπεδα φωσφόρου προκαλούν αγγειακή ασβεστοποίηση, καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα, ο φωσφόρος είναι ο κύριος παράγοντας για την έκκριση του ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα 23 (“FibroblastGrowthFactor - 23”, FGF - 23), ενώ οι παρεμβάσεις που στοχεύουν στη μείωση της πρόσληψης φωσφόρου από τον γαστρεντερικό σωλήνα μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα του FGF – 23 στον ορό, να μειώσουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και να βελτιώσουν την επιβίωση (Salomo *et al*, 2017).

Σύμφωνα με μεγάλες πληθυσμιακές συγχρονικές μελέτες, η μέση τιμή του ανόργανου φωσφόρου στον ορό παραμένει σχεδόν σταθερή στα 3,8 mg / dL στα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, και το ίδιο συμβαίνει και στα άτομα με βλάβη στη νεφρική λειτουργία, μέχρι ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) να πέσει κάτω από την τιμή 30 mL/min/1,73m², δηλαδή μέχρι να φτάσουν στο 4^ο στάδιο της χρόνιας νεφρικής νόσου. Σε αυτό το σημείο, τα επίπεδα του φωσφόρου στον ορό αρχίζουν να αυξάνονται και συνεχίζουν

να αυξάνονται καθώς το άτομο φτάνει στο 5^ο και τελικό στάδιο, στη νεφρική ανεπάρκεια (Suki & Moore, 2016).

Η ρύθμιση των επιπέδων του ανόργανου φωσφόρου στον ορό πραγματοποιείται από την αλληλεπίδραση ποικίλων παραγόντων, όπως είναι η βιταμίνη D, ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών 23 (FGF 23), η παραθυρεοειδής ορμόνη (PTH) και άλλοι παράγοντες που δρουν στα οστά, στους νεφρούς, στους παραθυρεοειδείς αδένες και στο έντερο (Stremke & Gallant, 2018; Suki & Moore, 2016). Στα υγιή άτομα, η κύρια περιοχή ρύθμισης της ομοιόστασης του φωσφόρου είναι οι νεφροί, ωστόσο, καθώς μειώνεται η νεφρική λειτουργία, η ικανότητα των νεφρών να εκκρίνουν επαρκώς τον φώσφορο μειώνεται (Stremke & Gallant, 2018). Η νεφρική απέκκριση του φωσφόρου στη χρόνια νεφρική νόσο διατηρείται μέσω της αυξημένης έκκρισης του παράγοντα FGF23, αλλά η επίδραση του FGF23 μειώνεται μέσω της καθοδικής ρύθμισης του συμπαραγόντα Klotho που είναι απαραίτητος για τη δέσμευση του FGF23 στους υποδοχείς του FGF. Επιπλέον, η εντερική απορρόφηση του φωσφόρου μειώνεται στη χρόνια νεφρική νόσο, εν μέρει λόγω των μειωμένων επιπέδων της 1,25 διϋδροξυβιταμίνης D (Felsenfeld *et al*, 2015). Η απορρύθμιση της ομοιόστασης του φωσφόρου που συμβαίνει στη χρόνια νεφρική νόσο οδηγεί σε ανάπτυξη της διαταραχής οστών και μετάλλων (“CKD – Mineral Bone Disorder”, CKD-MBD) ή / και σε υπερπαραθυρεοειδισμό, και συμβάλλει στην αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας της συγκεκριμένης ομάδας ασθενών (Lewis *et al*, 2015; Stremke & Gallant, 2018).

Στη χρόνια νεφρική νόσο, τα φυσιολογικά επίπεδα φωσφορικών στο πλάσμα διατηρούνται μέχρι ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης να μειωθεί κάτω από 25 – 30 ml /min σε κόστος των αυξημένων επιπέδων παραθυρεοειδούς ορμόνης και FGF – 23 στον ορό και των χαμηλών επιπέδων 1,25 (OH) 2 βιταμίνης D3. Στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, η τυπική κλινική προσέγγιση είναι οι διατροφικές συμβουλές, όπου η διεθνής σύσταση για την πρόσληψη φωσφόρου περιορίζεται στα 800 mg ανά ημέρα (Salomo *et al*, 2017). Ωστόσο, η αναπαραγωγή εκτίμηση της πρόσληψης φωσφόρου είναι μία δύσκολη διαδικασία, διότι οι μεμονωμένες μετρήσεις των φωσφορικών στο πλάσμα είναι ένας πτωχός δείκτης της διατροφικής πρόληψης του φωσφόρου, ενώ ως υποκατάστατος δείκτης για την απορρόφηση φωσφόρου, θα μπορούσε να αξιοποιηθεί η 24ωρη έκκριση του φωσφόρου από τα ούρα (Morimoto *et al*, 2014; Salomo *et al*, 2017).

2.4 Χρόνια Νεφρική Νόσος και Υπερφωσφαταιμία

Δεδομένου ότι ο φώσφορος υπάρχει σε πάρα πολλά τρόφιμα και αποβάλλεται από τους νεφρούς, ο έλεγχος του φωσφόρου είναι ένα σοβαρό πρόβλημα στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και τρέφονται καλά (Lewis *et al*, 2015). Η υπερφωσφαταιμία παραμένει ένα συχνό και άλυτο κλινικό πρόβλημα μεταξύ των ασθενών με νεφρική νόσο, και επιδημιολογικά δεδομένα έχουν δείξει την ύπαρξη στενής σχέσης ανάμεσα στα υψηλότερα επίπεδα φωσφόρου και στον αριθμό των νοσηλειών και στη θνησιμότητα (Tao *et al*, 2019). Συγκεκριμένα, οι αυξημένες συγκεντρώσεις φωσφόρου στον ορό σχετίζονται με αγγειακή ασβεστοποίηση και τη θνησιμότητα των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Η μείωση της διατροφικής πρόσληψης φωσφόρου από την αποφυγή τροφών που περιέχουν υψηλά επίπεδα φωσφόρου, όπως τα γαλακτοκομικά προϊόντα, κρίνεται κρίσιμης σημασίας για τον έλεγχο του φωσφόρου του ορού στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Έτσι, οι εθνικές οδηγίες συνιστούν μείωση της πρόσληψης διατροφικού φωσφόρου στους ασθενείς αυτούς (Murtaugh *et al*, 2012).

Καθώς ο ρυθμός πειραματικής διήθησης μειώνεται σε 40 – 45 mL / min / 1,73 m² περίπου, η απέκκριση του φωσφόρου από τα ούρα μειώνεται και τα επίπεδα φωσφόρου στον ορό ξεκινούν να αυξάνονται. Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, τα υψηλότερα επίπεδα φωσφόρου στον ορό συσχετίστηκαν με αυξημένη θνησιμότητα (Murtaugh *et al*, 2012). Παράλληλα, η υπερφωσφαταιμία είναι ένα σοβαρό πρόβλημα της προχωρημένης χρόνιας νεφρικής νόσου και ένας παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά γεγονότα, για ασβεστοποίηση των αγγείων και για αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή σε περιτοναϊκή κάθαρση (Floege *et al*, 2017). Μάλιστα, τα υψηλά επίπεδα φωσφόρου στον ορό ή η υπερφωσφαταιμία, όπως διαφορετικά ονομάζεται, αποτελεί έναν δείκτη πρόβλεψης της χειρότερης καρδιαγγειακής και όλων των αιτιών θνησιμότητας στον πληθυσμό με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (Bhandari *et al*, 2017).

Ιδίως στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο - διαταραχή οστών και μετάλλων (XNN – ΔΟΜ) (ChronicKidneyDisease–MineralandBoneDisorder, CKD - MBD), η υπερφωσφαταιμία αναφέρεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών γεγονότων που απορρέουν από την αγγειακή ασβεστοποίηση, επηρεάζει τις οστικές αλλοιώσεις και αυξάνει τη θνησιμότητα (Shima *et al*, 2018).

2.5 Δείκτες υπερφωσφαταιμίας: Αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών 23

Τα επίπεδα του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών 23 (“FibroblastGrowthFactor 23”, FGF23), μίας ενδοκρινούς ορμόνης που παίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό του φωσφόρου, αυξάνεται καθώς εξελίσσεται η χρόνια νεφρική νόσος. Ο παράγοντας FGF23 είναι ένας πρώιμος δείκτης του φορτίου του φωσφόρου που έχει λάβει αρκετή προσοχή ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά γεγονότα και για θνησιμότητα, παρόμοιος με τα επίπεδα φωσφόρου του ορού (Shima *et al*, 2018).

2.6 Αντιμετώπιση Υπερφωσφαταιμίας

Δεδομένου ότι η υπερφωσφαταιμία αποτελεί ένα συχνό πρόβλημα στον πληθυσμό με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, μέχρι σήμερα, έχουν αναζητηθεί ποικίλοι τρόποι επίλυσης, ή έστω μείωσης, του εν λόγω προβλήματος (Lewis *et al*, 2015). Οι προσπάθειες αυτές ελέγχου της υπερφωσφαταιμίας εστίασαν κυρίως στη διατροφή, στα δεσμευτικά φωσφόρου και στην αιμοκάθαρση (Tao *et al*, 2019). Ωστόσο, επειδή μία συμβατική αιμοκάθαρση που διεξάγεται 3 φορές την εβδομάδα αφαιρεί μόνο 2300 – 2600 mg φωσφορικών σε εβδομαδιαία βάση, η θεραπεία της υπερφωσφαταιμίας δεν τελει επιτυγχάνεται συνήθως με διατροφικό περιορισμό ή / και με χορήγηση παραγόντων δέσμευσης φωσφόρου (δεσμευτικά φωσφόρου) (Bhandari *et al*, 2017; Tao *et al*, 2019).

Αναλυτικότερα, η πιο συνήθης στρατηγική που επιλέγεται στις συγκεκριμένες περιπτώσεις ασθενών είναι ο διατροφικός περιορισμός του φωσφόρου, μέσω του περιορισμού της κατανάλωσης τροφίμων που είναι πλούσια σε φώσφορο, της προτίμησης πηγών φωσφόρου που προέρχονται από φυτά, της προτίμησης του βρασίματος για το μαγείρεμα των τροφών και της αποφυγής φαγητών περιέχουν πρόσθετα φωσφόρου (D’ Alessandro *et al*, 2015). Ο διατροφικός περιορισμός στοχεύει στον περιορισμό της πρόσληψης φωσφόρου χωρίς να διακυβεύεται η πρόσληψη πρωτεϊνών και άλλων θρεπτικών συστατικών. Ωστόσο, παρόλο που η αποφυγή τροφών που περιέχουν βασισμένα στο πολυφώσφορο προσθετικά μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τους ασθενείς, η αποφυγή οργανικών πηγών φωσφόρου μπορεί να βλάψει την επαρκή κατανάλωση πρωτεϊνών (Kendrick *et al*, 2019). Παράλληλα, ο διατροφικός περιορισμός του φωσφόρου είναι δύσκολο να επιτευχθεί σε πρακτικό επίπεδο για τους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο διότι απαιτεί τροποποίηση ολόκληρου του τρόπου

ζωής τους (Tao *et al*, 2019). Ο διαιτητικός περιορισμός είναι μία δύσκολη πρακτική, επειδή το υψηλό περιεχόμενο σε φώσφορο της τυπικής δυτικής διατροφής, μέσω των γαλακτοκομικών προϊόντων και των πηγών πρωτεΐνης, είναι πολύ υψηλό (Moe *et al*, 2011). Έτσι, περισσότερο από το 38% των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση σήμερα δεν έχουν συμμορφωθεί στον διατροφικό περιορισμό του φωσφόρου. Επιπλέον, μόνο η υιοθέτηση μίας διατροφής χαμηλής περιεκτικότητας σε φώσφορο δεν είναι επαρκής για τον έλεγχο των επιπέδων φωσφόρου στον ορό και δεν έχει συσχετιστεί με οφέλη επιβίωσης (Tao *et al*, 2019).

Για το λόγο αυτό, εκτός από τον διαιτητικό περιορισμό, έχουν αναζητηθεί και άλλες μέθοδοι που αποσκοπούν στη μη συσσώρευση φωσφόρου μεταξύ των ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Για παράδειγμα, σήμερα είναι διαθέσιμοι διάφοροι παράγοντες που είναι ικανοί να δεσμεύουν τον φώσφορο στον γαστρεντερικό σωλήνα και να αποτρέπουν την απορρόφησή του (Lewis *et al*, 2015). Δεδομένου ότι ο διατροφικός περιορισμός του φωσφόρου και η αιμοκάθαρση δεν μπορούν να παρέχουν μόνα τους επαρκή έλεγχο των επιπέδων φωσφόρου, η πλειοψηφία των ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια χρειάζονται και θεραπεία με δεσμευτικά φωσφόρου που λαμβάνονται από το στόμα. Σήμερα, διατίθενται ποικίλες επιλογές αναφορικά με τα δεσμευτικά φωσφόρου, μεταξύ των οποίων, τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα δεσμευτικά είναι τα δεσμευτικά που βασίζονται στο ασβέστιο και η σεβελαμέρη (Floege *et al*, 2017). Έτσι, σήμερα, τα δεσμευτικά φωσφόρου είναι η βασική φαρμακολογική θεραπεία για τη μείωση των επιπέδων φωσφόρου στους ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, αλλά πολλοί από αυτούς τους παράγοντες έχουν και περιορισμούς (Lewis *et al*, 2015; Sproendlin *et al*, 2019). Τα δεσμευτικά φωσφόρου που λαμβάνονται από το στόμα, τα οποία αναστέλλουν την εντερική απορρόφηση των φωσφορικών, κατέχουν σημαντικό ρόλο στη διαχείριση της υπερφωσφαταιμίας. Τα άλατα ασβεστίου, όπως το ανθρακικό ασβέστιο, το ένυδρο ανθρακικό άλας λανθανίου, ο κιτρικός σίδηρος και το σουκροφερικό οξύ – υδροξείδιο, μπορούν να είναι αποτελεσματικά αλλά μπορεί επίσης να οδηγήσουν σε συσσώρευση του ασβεστίου ή άλλων μετάλλων στον ιστό. Αντίθετα, άλλα δεσμευτικά φωσφόρου, όπως η σεβελαμέρη, δεν σχετίζονται με αυτούς τους κινδύνους (Akizawa *et al*, 2017).

Τα οφέλη των δεσμευτικών φωσφόρου έχει προταθεί ότι διορθώνουν μία πλειοτροπική κατάσταση και επεκτείνονται πέρα από το φαινόμενο μείωσης του φωσφόρου (Lopes *et al*, 2012). Συγκεκριμένα, η χρήση των δεσμευτικών αυτών φωσφόρου στον

πληθυσμό των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση έχει συσχετιστεί με βελτιωμένα αποτελέσματα και καλύτερη επιβίωση (Bhandari *et al*, 2017). Επιπλέον, τα δεσμευτικά φωσφόρου είναι ικανά να βελτιώσουν την υπερφωσφαταιμία και να μειώσουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών γεγονότων και της συνολικής θνησιμότητας (Shima *et al*, 2018). Η χρήση των δεσμευτικών φωσφόρου επιτρέπει μία μεγαλύτερη διατροφική ελευθερία στους ασθενείς με αιμοκάθαρση, και οι ασθενείς αυτοί έχουν καλύτερο έλεγχο του φωσφόρου στον ορό και καλύτερη θρεπτική κατάσταση. Έτσι, ακόμα και στους ασθενείς με περιορισμένη διαιτητική πρόσληψη φωσφόρου, δηλαδή μικρότερη από 1000mg ανά ημέρα, οι συνταγογραφήσεις για δεσμευτικά φωσφόρου θα πρέπει να μπορούν να δεσμεύουν περίπου 250 mg φωσφορικών ανά ημέρα προκειμένου να επιτευχθεί η ισορροπία φωσφορικών όταν λαμβάνουν τη συνήθη θεραπεία της αιμοκάθαρσης. Ωστόσο, ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών (περίπου 53%) επίσης δε συμμορφώνεται στα δεσμευτικά φωσφόρου, με αποτέλεσμα να στερούνται τα οφέλη της χρήσης τους (Tao *et al*, 2019).

Αναμφισβήτητα, στον πληθυσμό των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση, παρατηρούνται ποικίλες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την υπερφωσφαταιμία. Ωστόσο, μέχρι σήμερα, τα δεσμευτικά φωσφόρου δεν έχουν εγκριθεί από τον FDA για χρήση στον πληθυσμό των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο που δεν υποβάλλονται σε κάθαρση και πολύ λίγα από τα δεσμευτικά αυτά συνταγογραφούνται στην πραγματικότητα (Bhandari *et al*, 2017). Επιπλέον, αυξήσεις στα επίπεδα φωσφόρου στον ορό δεν είναι σπάνιο φαινόμενο και μεταξύ των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο πριν την θεραπεία της κάθαρσης, όπου τα επίπεδα αυτά σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών και θνησιμότητας (Sim *et al*, 2013).

Συνεπώς, η εύρεση στρατηγικών για τη βελτίωση των επιπέδων φωσφόρου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο είναι πολύ σημαντική διότι είναι πιθανόν να οδηγήσει σε καλύτερα αποτελέσματα και σε καλύτερη έκβαση των ασθενών αυτών (Bhandari *et al*, 2017).

2.7 Είδη δεσμευτικών φωσφόρου

2.7.1 Σουκροφερικό οξύ – υδροξείδιο

Το σουκροφερικό οξύ – υδροξειδίο είναι ένα νέο, μη βασισμένο στο ασβέστιο, δεσμευτικό φωσφόρου με μία μοναδική και πολύπλοκη δομή που περιλαμβάνει πολυπυρηνικό οξύ - υδροξειδίο σιδήρου (III) και υδατάνθρακα (Shima *et al*, 2018). Το συγκεκριμένο δεσμευτικό βασίζεται στο σίδηρο, έχει υψηλή ικανότητα δέσμευσης του φωσφόρου και ελάχιστη απελευθέρωση σιδήρου, ενώ έλαβε έγκριση για θεραπεία της υπερφωσφαταιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση λόγω της καλής ανοχής του από τον οργανισμό, της αποτελεσματικότητάς του και του χαμηλού φορτίου του χαπιού (Floege *et al*, 2017).

Το σουκροφερικό οξύ – υδροξειδίου περιλαμβάνει περίπου 20% σίδηρο και έχει αναφερθεί ότι επηρεάζει θετικά τη νεφρική αναιμία. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μακροπρόθεσμης χορήγησης του συγκεκριμένου δεσμευτικού έχει αποδειχθεί σε πολυάριθμες κλινικές μελέτες, ενώ σε μελέτες σε ζωικούς οργανισμούς, τα επίπεδα FGF23 ύστερα από τη χορήγηση σουκροφερικού οξύ – υδροξειδίου ήταν χαμηλότερα από εκείνα ύστερα από χορήγηση ανθρακικού λανθανίου. Ωστόσο, τα κλινικά δεδομένα για τη χορήγηση σουκροφερικού οξύ – υδροξειδίου σε πληθυσμούς ασθενών με διάφορα χαρακτηριστικά είναι αρκετά περιορισμένα έως σήμερα (Shima *et al*, 2018).

2.7.2 Σεβελαμέρη

Η υδροχλωρική σεβελαμέρη είναι ένα ελεύθερο από ασβέστιο, βασισμένο στη ρητίνη δεσμευτικό φωσφόρου που είναι διαθέσιμο από το 1998 και έχει πρόσφατα αντικατασταθεί από την ανθρακική σεβελαμέρη σε διάφορες χώρες. Η χρήση της σεβελαμέρης έχει τη δυνατότητα συμβολής τόσο στην πρόληψη της υπερβολικής φόρτωσης του ασβεστίου όσο και στη βελτίωση της υπερφωσφαταιμίας, ενώ και οι δύο αυτές καταστάσεις μπορεί να οδηγήσουν σε βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα (Komaba *et al*, 2017).

2.7.3 Bixalomer

Το Bixalomer είναι ελεύθερο από μέταλλα, μη απορροφήσιμο δεσμευτικό φωσφόρου που εγκρίθηκε πρόσφατα για τη θεραπεία της υπερφωσφαταιμίας στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Σε σύγκριση με άλλα δεσμευτικά

φωσφόρου, όπως είναι η υδροχλωρική σεβλαμέρη, το bicalomer είχε παρόμοια αποτελεσματικότητα στον έλεγχο των συγκεντρώσεων φωσφόρου του ορού, αλλά είχε μικρότερη επίπτωση γαστρεντερικών ανεπιθύμητων παρενεργειών στους ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση. Σύμφωνα με αποτελέσματα ερευνών, η θεραπεία με bicalomer για 12 εβδομάδες οδηγεί σε μεγαλύτερη μείωση της συγκέντρωσης φωσφόρου στον ορό, και θα μπορούσε να είναι μία εναλλακτική θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση της υπερφωσφαταιμίας μεταξύ ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο πριν ξεκινήσουν την αιμοκάθαρση (Akizawa *et al*, 2017).

Κεφάλαιο 3 Σκοπός

Βασικός σκοπός της παρούσας διπλωματικής είναι η διερεύνηση του ρόλου του φωσφόρου στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και η διερεύνηση των νεότερων εξελίξεων που έχουν σημειωθεί τόσο ως προς τον ρόλο του όσο και ως προς τον περιορισμό του.

Συγκεκριμένα, τα βασικά ερευνητικά ερωτήματα που επιχείρησε η παρούσα διπλωματική να απαντήσει είναι τα ακόλουθα:

- Ποια είναι τα νέα ευρήματα σχετικά με το ρόλο του φωσφόρου στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (σε επίπεδο μηχανισμών, επιπτώσεων, πρόγνωσης κ.α.);
- Ποιες είναι οι νέες μέθοδοι περιορισμού του φωσφόρου σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, και πόσο ασφαλείς και αποτελεσματικές είναι αυτές;
- Ποιοι παράγοντες θα μπορούσαν να αξιοποιηθούν για τη δέσμευση του φωσφόρου και την αποτροπή της απορρόφησής του μεταξύ ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια, ώστε να περιορίσουν τις επιπλοκές της συσσώρευσης φωσφόρου στους ασθενείς αυτούς, και πόσο ασφαλείς και αποτελεσματικοί είναι οι παράγοντες αυτοί;
- Πόσο αποτελεσματική και ασφαλής είναι η μέθοδος του περιορισμού της ποσότητας φωσφόρου μέσω του διαιτητικού περιορισμού για τους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια;
- Ποια είναι τα επίπεδα κατανάλωσης φωσφόρου στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ποιες είναι οι επιπτώσεις αυτές στον οργανισμό τους και σε ποιο βαθμό συμμορφώνονται οι ασθενείς αυτοί στον διαιτητικό περιορισμό ως προς τον φώσφορο;

Κεφάλαιο 4 Μεθοδολογία

Για τη μελέτη του ρόλου του φωσφόρου στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, πραγματοποιήθηκε μία συστηματική ανασκόπηση, όπου αναλύθηκαν τα ευρήματα των μελετών των τελευταίων χρόνων που σχετίζονται με το συγκεκριμένο θέμα. Για την εύρεση των πιο κατάλληλων μελετών για την εν λόγω ανασκόπηση, πραγματοποιήθηκε αναζήτηση έγκυρων, επιστημονικών άρθρων στις έγκυρες βάσεις δεδομένων Pubmed και GoogleScholar, και κατά την αναζήτηση αυτή, αξιοποιήθηκε συνδυασμός, με τις λέξεις AND και OR, συγκεκριμένων λέξεων – κλειδιών, όπως είναι οι ακόλουθες: phosphorus, P, phosphate, chronic kidney disease, kidney failure, renal failure, ESRF, End – stage renal failure, dialysis.

Εκτός από τις λέξεις – κλειδιά, για την επιλογή των καταλληλότερων μελετών, εφαρμόστηκαν και ορισμένα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού των ερευνών από την ανασκόπηση.

Συγκεκριμένα, τα κριτήρια εισαγωγής περιλάμβαναν τα εξής κριτήρια:

- Άρθρα που δημοσιεύθηκαν από το 2010 έως και το 2020.
- Άρθρα που σχετίζονταν άμεσα με τον ρόλο του φωσφόρου στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.
- Άρθρα που είναι γραμμένα στην αγγλική γλώσσα.
- Άρθρα που εστιάζουν στο ανθρώπινο είδος.
- Άρθρα που αφορούν σε πρωτογενείς μελέτες.

Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν τα εξής κριτήρια:

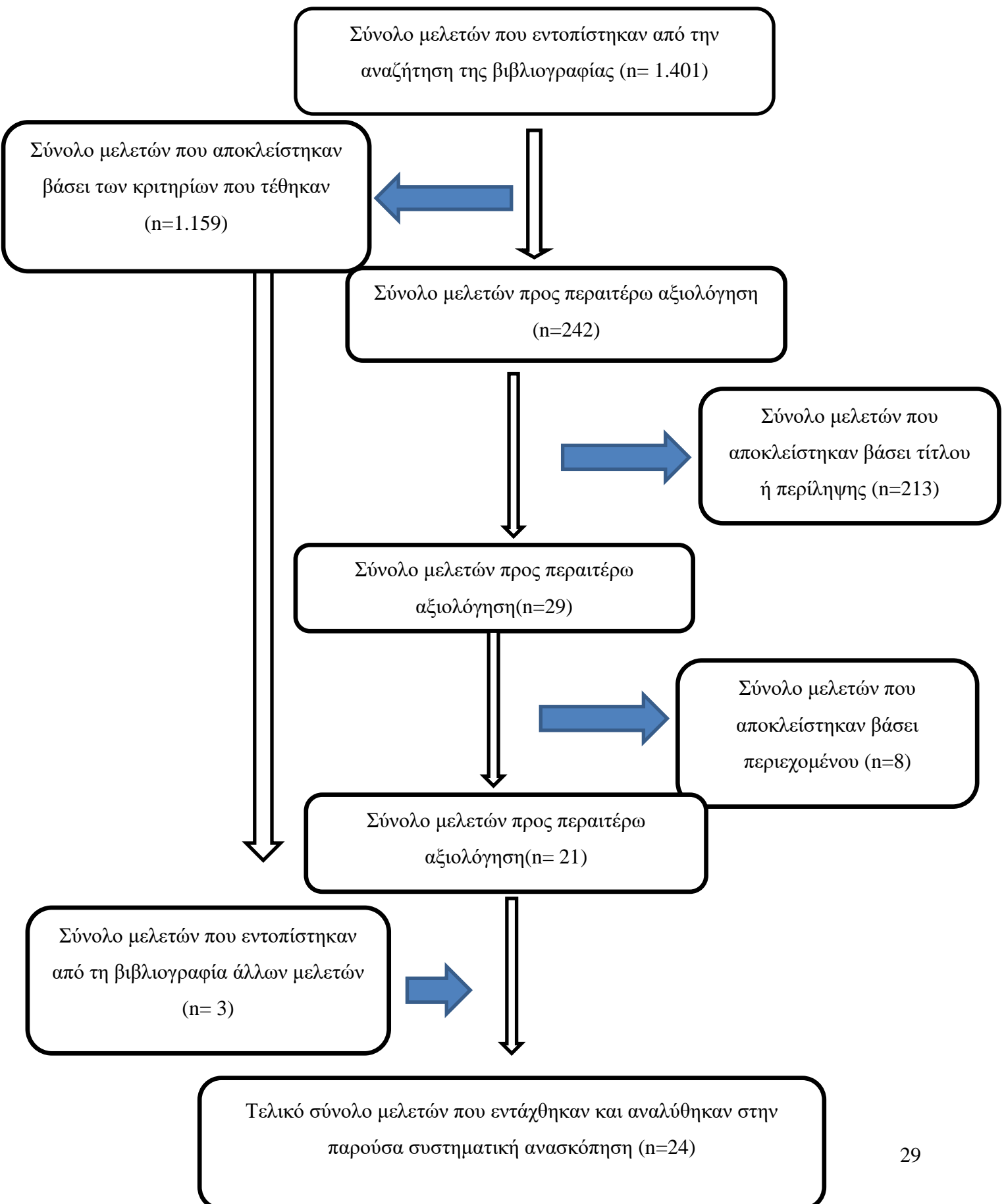
- Άρθρα που δημοσιεύθηκαν πριν το 2010.
- Άρθρα που δεν σχετίζονταν άμεσα με τον ρόλο του φωσφόρου στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.
- Άρθρα που είναι γραμμένα σε άλλη γλώσσα εκτός από την αγγλική.
- Άρθρα που εστιάζουν σε άλλα είδη εκτός του ανθρώπινου.
- Δευτερογενείς μελέτες, όπως ανασκοπήσεις και μετα - αναλύσεις, καθώς και αναφορές περιστατικών.

Αφού εφαρμόστηκαν τα παραπάνω κριτήρια και προέκυψε ένα σύνολο ερευνών, εξετάστηκαν οι εναπομείνουσες μελέτες ως προς την καταλληλότητά τους για την παρούσα ανασκόπηση από άποψη περιεχομένου, και αναλύθηκαν μόνο εκείνες που εξυπηρετούσαν τους στόχους της παρούσας μελέτης.

Πίνακας 1 Λέξεις – κλειδιά και αριθμός μελετών που βρέθηκαν κατά τη βιβλιογραφική αναζήτηση.

	Λέξεις - Κλειδιά αναζήτησης	Μελέτες που εντοπίστηκαν
Φώσφορος	1. Phosphorus	
	2. #1	101.241
Ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	3. Chronic kidney disease	
	4. Kidney failure	
	5. Renal failure	
	6. ESRF	
	7. End – stage renal failure	
	8. Dialysis	
	9. #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	319.543
	10. #2AND #9	4.944
	#2AND #9 (Μετά από φίλτρα)	1.401

Διάγραμμα 1. Διάγραμμα Ροής



Κεφάλαιο 5 Αποτελέσματα

5.1 Φώσφορος και Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια

Οι Kovesdy *et al*(2010) πραγματοποίησαν μία μελέτη προκειμένου να εξετάσουν τις σχέσεις μεταξύ των επιπέδων φωσφόρου του ορού, της κλίσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και της θνησιμότητας όλων των αιτιών. Το δείγμα αποτελούνταν από 713 άτομα αρσενικού φύλου που εμφάνιζαν χρόνια νεφρική νόσο αλλά δεν ήταν εξαρτημένοι από αιμοκάθαρση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα υψηλότερα επίπεδα φωσφόρου του ορού, τόσο στην αρχή όσο και ύστερα από χρόνο, συσχετίστηκαν με τη θνησιμότητα και τη σύνθετη έκβαση του ασθενούς. Η ύπαρξη κατά 1 mg / dl υψηλότερων επιπέδων φωσφόρου ορού ύστερα από χρόνο συσχετίστηκε με αυξημένη θνησιμότητα όλων των αιτιών, ενώ τα υψηλότερα επίπεδα φωσφόρου του ορού συσχετίστηκαν με μία πιο απότομη κλίση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, αλλά η συσχέτιση αυτή δεν ήταν σημαντική ύστερα από προσαρμογές στην πολυμεταβλητή ανάλυση. Συνεπώς, το συνολικό φορτίο της υπερφωσφαταιμίας συσχετίστηκε με αυξημένη θνησιμότητα στους ασθενείς με μέτρια και προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Kovesdy *et al*, 2010).

Κύριος σκοπός της προοπτικής, διαχρονικής μελέτης των Eddington *et al*(2010) ήταν η διερεύνηση του εάν τα επίπεδα φωσφορικών σχετίζονται με τον θάνατο μεταξύ ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Το δείγμα αποτελούνταν από 1.203 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, στους οποίους εκτιμήθηκαν τα επίπεδα φωσφορικών σε σχέση με το ρυθμό σπειραματικής διήθησης και τα μέσα επίπεδα φωσφορικών σε διάστημα 12 μηνών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, ο μέσος όρος του ρυθμού σπειραματικής διήθησης ήταν ίσος με 32 ± 15 ml / min / 1,73 m² και τα μέσα επίπεδα φωσφορικών ήταν ίσα με $1,2 \pm 0,3$ mmol / L (Eddington *et al*, 2010). Στους ασθενείς σταδίου 3 και 4, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος θνησιμότητας όλων των αιτιών και καρδιαγγειακής θνησιμότητας στο υψηλότερο τεταρτημόριο, σε σύγκριση με το χαμηλότερο τεταρτημόριο φωσφορικών, ενώ καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε στους ασθενείς σταδίου 5. Οι ασθενείς με τιμές πάνω από τους συνιστώμενους στόχους για τον έλεγχο των φωσφορικών παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας όλων των αιτιών και καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε σύγκριση με τους ασθενείς που βρίσκονταν κάτω από τον στόχο. Το υψηλότερο

τεταρτημόριο του μέσου όρου φωσφορικών σε διάστημα 12 μηνών συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας, σε σύγκριση με το χαμηλότερο τεταρτημόριο. Συνεπώς, στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3 και 4, υψηλότερα επίπεδα φωσφορικών συσχετίστηκαν με μία σταδιακή αύξηση της θνησιμότητας (Eddington *et al*, 2010).

Οι Staples *et al*(2010) πραγματοποίησαν μία αναδρομική μελέτη κοόρτης με σκοπό την περιγραφή των ρυθμών εξέλιξης και τον προσδιορισμό των παραγόντων που σχετίζονται με την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου. Για το σκοπό αυτό, αξιοποιήθηκε ένα σύνολο 4.166 παιδιατρικών ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου II έως IV, και βρέθηκε ότι η εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου σχετίζεται με το φύλο, την ηλικία, το στάδιο της χρόνιας νεφρικής νόσου, την πρωτογενή νόσο, τη φυλή, το έτος εγγραφής, τη χρήση συγκεκριμένων φαρμάκων, τον αιματοκρίτη, το διορθωμένο φώσφορο, το διορθωμένο ασβέστιο και την αλβουμίνη (Staples *et al*, 2010). Οι παράγοντες που παρέμειναν σημαντικοί στην πολυπαραγοντική ανάλυση ήταν η ηλικία, το μικρό ανάστημα, το στάδιο της χρόνιας νεφρικής νόσου, η πρωτογενής νόσος, το έτος εγγραφής, η υπέρταση, ο αιματοκρίτης, η χρήση φαρμάκων για την αναιμία, ο διορθωμένος φώσφορος, το διορθωμένο ασβέστιο και η αλβουμίνη. Συνεπώς, υπάρχουν πολυάριθμοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου στους παιδιατρικούς πληθυσμούς, και ο φώσφορος ανήκει μέσα στους σημαντικούς αυτούς παράγοντες που καθορίζουν την εξέλιξη της νόσου (Staples *et al*, 2010).

Στη μελέτη των Bellasi *et al*(2011), επιχειρήθηκε η διερεύνηση του εάν και σε ποιο βαθμό η υπερφωσφαταιμία σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση σε διαφορετικές ομάδες ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο. Για το σκοπό αυτό, αξιοποιήθηκαν δεδομένα από το μεγάλο έργο PIRP (“Prevenzione Insufficienza Renale Progressiva”) που διεξήχθη στην Ιταλία προκειμένου να αυξηθεί η γνώση για τις επιπλοκές της χρόνιας νεφρικής νόσου και να βελτιώσει τη φροντίδα των ασθενών αυτών. Έτσι, συγκεντρώθηκε ένα σύνολο 1.716 ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο που υποβλήθηκαν σε έλεγχο ρυθμού σπειραματικής διήθησης και σε εκτίμηση του φωσφόρου του ορού, και ελέγχθηκε εάν τα επίπεδα φωσφορικού άνω των 4,3 mg / dl σχετίζονται με κίνδυνο εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής νόσου ή με κίνδυνο θνησιμότητας όλων των αιτιών. Βάσει των αποτελεσμάτων, η μεγαλύτερη ηλικία και το αρσενικό φύλο συσχετίστηκαν με χαμηλότερα επίπεδα φωσφορικών (Bellasi *et al*, 2011). Αντίθετα, τα υψηλότερα επίπεδα φωσφορικών σημειώθηκαν στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ενώ

οι ασθενείς με επίπεδα φωσφορικών ίσα ή άνω των 4,3 mg / dl βρίσκονταν σε αυξημένο κίνδυνο έναρξης αιμοκάθαρσης ή κατάληξης. Τέλος, ο κίνδυνος που συσχετίστηκε με την υπερφωσφαταιμία ποίκιλε σημαντικά ανάλογα με την ηλικία, τον διαβήτη, το φύλο και τα διαφορετικά στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου. Οι αναλύσεις αυτές υποστήριξαν ότι οι ανωμαλίες του φωσφόρου μπορεί να έχουν αρνητική επίδραση στην εναπομείνουσα νεφρική λειτουργία και στην πρόγνωση των διαφορετικών ομάδων των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο, ωστόσο, ο κίνδυνος που σχετίζεται με την υπερφωσφαταιμία μπορεί να ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των διάφορων υποομάδων ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο (Bellasi *et al*, 2011).

Ο βασικός σκοπός της προοπτικής μελέτης παρατήρησης των Caravaca *et al*(2011) ήταν ο προσδιορισμός του εάν τα επίπεδα φωσφόρου στον ορό σχετίζονται με την εξέλιξη της νεφρικής ανεπάρκειας, ύστερα από προσαρμογή σε άλλους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Το δείγμα αποτελούνταν από 184 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3, 4 και 5, που βρίσκονταν στο στάδιο πριν την αιμοκάθαρση, και στους ασθενείς αυτούς, μετρήθηκε ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης και διάφοροι βιοχημικές μεταβλητές (Caravaca *et al*, 2011). Σύμφωνα με τις αναλύσεις της εν λόγω μελέτης, οι καλύτεροι παράγοντες που καθόρισαν τα επίπεδα φωσφόρου στον ορό ήταν ο δείκτης σπειραματικής διήθησης, τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό, τα επίπεδα αλβουμίνης στον ορό, η χρήση διουρητικών, ο ρυθμός καταβολισμού των πρωτεϊνών, τα επίπεδα διττανθρακικού στον ορό και το γυναικείο φύλο. Η κλίση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης ισούταν με $-0,198 \pm 0,376$ ml / min / μήνα, και οι καλύτεροι παράγοντες που καθόρισαν την κλίση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης ήταν ο βασικός ρυθμός σπειραματικής διήθησης, η πρωτεϊνουρία και τα επίπεδα φωσφόρου στον ορό. Τέλος, η συνολική απέκκριση φωσφόρου από τα ούρα δεν συσχετίστηκε σημαντικά με τον ρυθμό μείωσης της νεφρικής λειτουργίας. Συνεπώς, τα υψηλά επίπεδα φωσφόρου στον ορό συσχετίστηκαν ισχυρά και ανεξάρτητα με μία πιο γρήγορη πτώση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο (Caravaca *et al*, 2011).

Οι Murtaugh *et al*(2012) πραγματοποίησαν μία μελέτη προκειμένου να εξετάσουν τις συσχετίσεις μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης φωσφόρου και της θνησιμότητας μεταξύ ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο μέτριου σταδίου. Σε ένα δείγμα 1.105 ενήλικων ασθενών με χρόνια νεφρική νόσου, εκτιμήθηκε η διατροφική πρόσληψη φωσφόρου βάσει 24ωρης

καταγραφής της διατροφής από εκπαιδευμένο προσωπικό, και εξετάστηκε ο χρόνος έως τη θνησιμότητα. Η πρόσληψη του φωσφόρου ήταν ίση με 1.033 ± 482 mg ανά ημέρα, ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης ήταν ίσος με $49,3 \pm 9,5$ mL / min / $1,73$ m² και ο φώσφορος στον ορό ήταν ίσος με $3,5 \pm 0,5$ mg / dL (Murtaugh *et al*, 2012). Σε σύγκριση με τους ασθενείς στο κατώτερο τριτημόριο της πρόσληψης φωσφόρου, οι ασθενείς στο υψηλότερο τριτημόριο είχαν παρόμοια επίπεδα φωσφόρου στον ορό και μέτρια υψηλότερο σπειραματικό ρυθμό διήθησης. Ύστερα από προσαρμογή στα δημογραφικά χαρακτηριστικά, στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης, στις συννοσηρότητες, στην ενεργειακή πρόσληψη, στη σωματική δραστηριότητα και στις μεταβλητές διατροφής, η πρόσληψη του φωσφόρου δεν συσχετίστηκε σημαντικά με τη θνησιμότητα. Συνεπώς, η υψηλή πρόσληψη φωσφόρου μέσω της διατροφής δεν σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο μέτριων σταδίων, πιθανώς επειδή τα επίπεδα του φωσφόρου του ορού διατηρούνται σε φυσιολογικό εύρος σε αυτό το επίπεδο ρυθμού σπειραματικής διήθησης (Murtaugh *et al*, 2012).

Ο κύριος σκοπός της μη τυχαιοποιημένης, διαδοχικής μελέτης των DiIorio *et al*(2013) ήταν η εξέταση της υπόθεσης του ότι το φωσφορικό μεσολαβεί στην αντι – πρωτεϊνουρική απόκριση στη διατροφή πολύ χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες. Το δείγμα αποτελούνταν από 99 πρωτεϊνουρικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο που υποβλήθηκαν διαδοχικά σε διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες και σε διατροφή πολύ χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες με κετο – ανάλογα, καθεμία για περίοδο μεγαλύτερη από 1 έτος. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, τα επίπεδα φωσφορικού του ορού μειώθηκαν σημαντικά κατά τη διάρκεια της διατροφής πολύ χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες, σε σύγκριση με τη χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες διατροφή, μία επίδραση που ήταν παράλληλη με μία σημαντική μείωση της έκκρισης φωσφορικών. Η μέση πρωτεϊνουρία κατά τη διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες ήταν ίση με 1910 mg / 24h και μειώθηκε σε 987 mg / 24 h κατά τη διάρκεια της πολύ χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες διατροφής (DiIorio *et al*, 2013). Αντίθετα, καμία αλλαγή δεν παρατηρήθηκε στον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης και στις δύο διατροφές, ενώ σημαντική αλληλεπίδραση βρέθηκε να υπάρχει ανάμεσα στο φωσφορικό του ορού και στη φωσφατουρία με την αντιπρωτεϊνουρική απόκριση, στην πολύ χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες διατροφή. Η 24ωρη πρωτεϊνουρία μειώθηκε σε μέτριο βαθμό στους ασθενείς που διατήρησαν σχετικά υψηλότερα επίπεδα φωσφορικών στον ορό ή σχετικά υψηλότερη φωσφατουρία και μειώθηκε στο

μέγιστο βαθμό στα άτομα με τα χαμηλότερα επίπεδα φωσφορικών σε ορό και ούρα. Βάσει των παραπάνω, το φωσφορικό είναι ένας σημαντικός τροποποιητικός παράγοντας της αντι – πρωτεϊνουρικής απόκρισης στην πολύ χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες διατροφή, και η μείωση του φορτίου φωσφορικών σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο μπορεί να μειώσει την πρωτεϊνουρία και να επιβραδύνει την εξέλιξη της νεφρικής νόσου (DiIorio *et al*, 2013).

Οι Mehrotra *et al*(2013) πραγματοποίησαν μία μελέτη με σκοπό τη διερεύνηση του εάν τα υψηλότερα επίπεδα φωσφόρου στον ορό σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο θανάτου ή / και εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής νόσου και του εάν η συσχέτιση αυτή συγχέεται με την πρόσβαση και με τα εμπόδια στη φροντίδα των ασθενών. Για το σκοπό αυτό, συγκεντρώθηκαν δεδομένα από 10.672 άτομα με χρόνια νεφρική νόσο. Σε ένα μέσο διάστημα παρακολούθησης 2,3 ετών, δεν υπήρξε καμία συσχέτιση μεταξύ των τεταρτημορίων του φωσφόρου του ορού και της θνησιμότητας όλων των αιτιών. Τα άτομα στο υψηλότερο τεταρτημόριο για το φώσφορο ορού είχαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης σε νεφρική ανεπάρκεια, ωστόσο, ο κίνδυνος έγινε μη σημαντικός ύστερα από προσαρμογή στους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Τέλος, δεν υπήρξε αξιόλογη μεταβολή στην αναλογία κινδύνου όταν συμπεριλήφθησαν μεταβλητές που σχετίζονταν με την πρόσβαση και τα εμπόδια στη φροντίδα. Συνεπώς, δεν ήταν εφικτή η επιβεβαίωση μίας ανεξάρτητης συσχέτισης ανάμεσα στα επίπεδα φωσφόρου στον ορό και στον κίνδυνο θνησιμότητας ή στον κίνδυνο εξέλιξης της νεφρικής νόσου σε νεφρική ανεπάρκεια (Mehrotra *et al*, 2013).

Δεδομένου ότι τα υψηλά επίπεδα φωσφόρου θεωρούνται ένας σημαντικός καρδιαγγειακός παράγοντας κινδύνου και ότι η αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας μπορεί να εξυπηρετεί ως ένας άλλος πιθανός μηχανισμός της καρδιακής τοξικότητας του φωσφόρου, στη μελέτη των Zou *et al* (2016), αξιολογήθηκε η συσχέτιση του φωσφόρου ορού με την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας. Για το σκοπό αυτό, συγκεντρώθηκε ένα σύνολο 296 ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο πριν την υποβολή σε αιμοκάθαρση, που δεν είχαν συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια και δεν λάμβαναν καθόλου δεσμευτικά φωσφόρου. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, τα επίπεδα φωσφόρου του ορού, όπως και το φύλο, ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης και η συστολική αρτηριακή πίεση, ήταν ανεξάρτητος παράγοντας του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας (Zou *et al*, 2016). Επίσης, ο φώσφορος του ορού ήταν καθοριστικός παράγοντας για την τελική διαστολική διάσταση της αριστερής κοιλίας, αλλά όχι για το σχετικό πάχος του τοιχώματος. Από την πολυπαραγοντική

ανάλυση, προέκυψε ότι ο φώσφορος του ορού σχετίζεται σημαντικά και ανεξάρτητα με τον επιπολασμό της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, ενώ η συσχέτιση αυτή επιβεβαιώθηκε στην έκκεντρη αλλά όχι στην ομόκεντρη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Συνεπώς, τα επίπεδα φωσφόρου του ορού σχετίζονται σημαντικά και ανεξάρτητα με τον δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας και με τον επιπολασμό της έκκεντρης υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας μεταξύ νοσηλεύομενων ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο (Zou *et al*, 2016).

Οι Salomo *et al* (2017) πραγματοποίησαν μία μελέτη παρατήρησης με σκοπό την εκτίμηση της ημερήσιας διατροφικής πρόσληψης φωσφόρου σε σύγκριση με τις συστάσεις για τους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και την εκτίμηση της αναπαραγωγιμότητας της 24ωρης απέκκρισης φωσφόρου μέσω των ούρων. Το δείγμα αποτελούνταν από 20 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3 – 4 που συγκεντρώθηκαν από εξωτερική κλινική, εκ των οποίων συλλέχθηκαν ούρα για 24 ώρες και κρατήθηκαν αρχεία διατροφής για 3 συνεχόμενες ημέρες. Η μέση ημερήσια πρόσληψη φωσφόρου ήταν ίση με 1.367 ± 499 , 1642 ± 815 και 1.426 ± 706 mg ανά ημέρα, για τις τρεις ημέρες που καταγράφηκαν, ενώ η μέση απέκκριση φωσφόρου μέσω των ούρων ήταν ίση με 914 ± 465 , 954 ± 414 και 994 ± 479 , αντίστοιχα. Στον πληθυσμό αυτόν των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3 ή 4, η ημερήσια πρόσληψη φωσφόρου ήταν υψηλότερη από τη συνιστώμενη. Συνεπώς, η 24ωρη απέκκριση φωσφόρου μέσω ούρων ήταν αναπαραγώγιμη και τα δεδομένα έδειξαν ότι η 24ωρη συλλογή ούρων είναι επαρκής για να εκτιμηθεί η ατομική απέκκριση φωσφόρων (Salomo *et al*, 2017).

Στην αναδρομική μελέτη των Pires *et al* (2017), επιχειρήθηκε ο προσδιορισμός ορισμένων παθοφυσιολογικών μηχανισμών που διέπουν τις διαταραχές της ομοιόστασης του ασβεστίου και του φωσφόρου στη χρόνια νεφρική νόσο. Για το σκοπό αυτό, συλλέχθηκαν αναδρομικά δεδομένα από 2.507 ασθενείς με σταθερή χρόνια νεφρική νόσο που δεν βρίσκονταν σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν περιλάμβαναν τα επίπεδα 1,25 – διϋδροξυβιταμίνηςD, 25 – υδροξυβιταμίνηςD, φωσφόρου, ασβεστίου, παραθορμόνης και κρεατινίνης. Η ανάλυση της εν λόγω μελέτης έδειξε ότι στην πορεία ανάπτυξης χρόνιας νεφρικής νόσου, οι σχέσεις ανάμεσα στις εξεταζόμενες μεταβλητές ακολουθούν ένα μονότονο, διφασικό ή τριφασικό πρότυπο. Καθώς εξελίσσεται η χρόνια νεφρική νόσος, η ρύθμιση του μεταβολισμού του ασβεστίου / φωσφόρου εξελίσσεται μέσω διαφορετικών φάσεων. Αργότερα, παρατηρείται μία προοδευτική απώλεια της

ευαισθησίας του παραθυρεοειδούς αδένου στον έλεγχο από τις συγκεντρώσεις ασβεστίου και φωσφόρου του ορού. Η ευαισθησία στην ανασταλτική δράση της 1,25 διυδροξυβιταμίνης D μειώνεται μονότονα αλλά ποτέ δεν απελευθερώνει τον αδένου. Με αυτόν τον τρόπο, η ανάλυση των κλινικών δεδομένων της εν λόγω έρευνας επέτρεψε την απεικόνιση των υποκείμενων παθολογικών μηχανισμών της χρόνιας νεφρικής νόσου που σχετίζονται με την ομοίωση του ασβεστίου και του φωσφόρου (Pires *et al*, 2017).

Ο βασικός σκοπός της μελέτης των Boronat *et al*(2017) ήταν η εκτίμηση της σχέσης ανάμεσα στην αναιμία και ενός συνόλου βιοδεικτών της μεταβολικής οστικής νόσου σε ένα σύνολο ενήλικων ασθενών με προχωρημένη, μη εξαρτώμενη από αιμοκάθαρση, χρόνια νεφρική νόσο. Το δείγμα αποτελούνταν από 382 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, στους οποίους εκτιμήθηκαν η αναιμία, τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό, τα επίπεδα φωσφόρου, η αλκαλική φωσφατάση, η 25 – υδροξυβιταμίνη – D (25(OH)D3) και η παραθυρεοειδής ορμόνη (Boronat *et al*, 2017). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, τα επίπεδα ασβεστίου και 25(OH)D3 του ορού συσχετίστηκαν αρνητικά με την αναιμία, ενώ τα επίπεδα φωσφόρου στον ορό συσχετίστηκαν θετικά με την αναιμία. Η πιθανότητα ανάπτυξης αναιμίας ήταν ίση με 0,29 για κάθε 1 mg / dL αύξηση του ασβεστίου του ορού και 2,19 για κάθε 1 mg / dL αύξηση του φωσφόρου του ορού. Τα χαμηλότερα επίπεδα αλβουμίνης ορού και το γυναικείο φύλο συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με την αναιμία, ενώ η συμπερίληψη της αλβουμίνης στο προσαρμοσμένο μοντέλο αντικατέστησε τη σημασία της 25(OH)D3. Συνεπώς, τα κυκλοφορούντα επίπεδα φωσφόρου και ασβεστίου συνδέονται ισχυρά με την αναιμία σε ασθενείς με προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο που δεν εξαρτάται σε αιμοκάθαρση (Boronat *et al*, 2017).

Οι Stremke *et al*(2019) πραγματοποίησαν μία μελέτη με σκοπό τη σύγκριση της απορρόφησης του φωσφόρου από το έντερο σε υγιείς ενήλικες και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Το δείγμα αποτελείται από 10 υγιή άτομα και 10 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο μέτριου σταδίου, ηλικίας 30 έως 75 ετών, και καταγράφηκαν τα στοιχεία τους για 9 ημέρες, από τις οποίες, τις 7 ημέρες, οι ασθενείς ακολούθησαν μία διατροφή ελεγχόμενης πρόσληψης φωσφόρου των 1500 mg. Ύστερα από την ελεγχόμενη διατροφή, πραγματοποιήθηκαν δύο ημέρες ελέγχων απορρόφησης, όπου χρησιμοποιήθηκε ραδιοϊσοτοπικός φώσφορος για τη μέτρηση της αποτελεσματικότητας της κλασματικής απορρόφησης. Τα πρώτα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης έδειξαν κλασματική

απορρόφηση στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο μεσαίου σταδίου ίση με 0,375. Αυτή η απορρόφηση δεν ήταν σημαντικά διαφορετική από εκείνη των υγιών ατόμων, επομένως, η απορρόφηση φωσφόρου από το έντερο τείνει να είναι «ακατάλληλα» φυσιολογική στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, παρά την ύπαρξη αποδείξεων για μη φυσιολογικούς μηχανισμούς ομοίωσης φωσφόρου (Stremke *et al*, 2019).

Πίνακας 2 Φώσφορος και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια: Βασικά χαρακτηριστικά μελετών.

Μελέτη	Τύπος μελέτης	Χώρα όπου διεξήχθη η μελέτη	Σκοπός μελέτης	Δείγμα μελέτης	Μέτρα έκβασης / Εργαλεία μέτρησης	Βασικότερα Αποτελέσματα μελέτης
Kovesdy <i>et al</i> , 2010	-	ΗΠΑ	Η εξέταση των σχέσεων μεταξύ των επιπέδων φωσφόρου του ορού, της κλίσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και της θνησιμότητας όλων των αιτιών.	713 άτομα αρσενικού φύλου που εμφάνιζαν χρόνια νεφρική νόσο αλλά δεν ήταν εξαρτημένοι από αιμοκάθαρση	Επίπεδα φωσφόρου ορού, θνησιμότητα, κλίση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης	<p>Τόσο τα υψηλότερα επίπεδα φωσφόρου του ορού όσο στην αρχή όσο και ύστερα από χρόνο συσχετίστηκαν με τη θνησιμότητα και τη σύνθετη έκβαση του ασθενούς.</p> <p>Η ύπαρξη κατά 1 mg / dl υψηλότερων επιπέδων φωσφόρου ορού ύστερα από χρόνο συσχετίστηκε με αυξημένη θνησιμότητα όλων των αιτιών.</p> <p>Τα υψηλότερα επίπεδα φωσφόρου του ορού συσχετίστηκαν με μία πιο απότομη κλίση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, αλλά η</p>

						<p>συσχέτιση αυτή δεν ήταν σημαντική ύστερα από προσαρμογές στην πολυμεταβλητή ανάλυση.</p>
<p>Eddington <i>et al</i>, 2010</p>	<p>Προοπτική, διαχρονική μελέτη</p>	<p>Ηνωμένο Βασίλειο</p>	<p>Η διερεύνηση του εάν τα επίπεδα φωσφορικών σχετίζονται με τον θάνατο μεταξύ ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.</p>	<p>1.203 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο</p>	<p>Επίπεδα φωσφορικών σε σχέση με το ρυθμό σπειραματικής διήθησης, μέσα επίπεδα φωσφορικών σε διάστημα 12 μηνών</p>	<p>Τα μέσα επίπεδα φωσφορικών ήταν ίσα με $1,2 \pm 0,3$ mmol / L.</p> <p>Οι ασθενείς με τιμές πάνω από τους συνιστώμενους στόχους για τον έλεγχο των φωσφορικών παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας όλων των αιτιών και καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε σύγκριση με τους ασθενείς που βρίσκονταν κάτω από τον στόχο.</p> <p>Το υψηλότερο τεταρτημόριο του μέσου όρου φωσφορικών σε διάστημα 12 μηνών συσχετίστηκε με αυξημένο</p>

						κίνδυνο θνησιμότητας, σε σύγκριση με το χαμηλότερο τεταρτημόριο.
Staples <i>et al</i> , 2010	Αναδρομική μελέτη κοόρτης	ΗΠΑ	Η περιγραφή των ρυθμών εξέλιξης και τον προσδιορισμό των παραγόντων που σχετίζονται με την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου.	4.166 παιδιατρικοί ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου II έως IV	-	<p>Η εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου σχετίζεται με το φύλο, την ηλικία, το στάδιο της χρόνιας νεφρικής νόσου, την πρωτογενή νόσο, τη φυλή, το έτος εγγραφής, τη χρήση συγκεκριμένων φαρμάκων, τον αιματοκρίτη, το διορθωμένο φώσφορο, το διορθωμένο ασβέστιο και την αλβουμίνη.</p> <p>Οι παράγοντες που παρέμειναν σημαντικοί στην πολυπαραγοντική ανάλυση ήταν η ηλικία, το μικρό ανάστημα, το στάδιο της χρόνιας νεφρικής νόσου, η πρωτογενής νόσος, το έτος εγγραφής, η υπέρταση, ο</p>

						αιματοκρίτης, η χρήση φαρμάκων για την αναιμία, ο διορθωμένος φώσφορος, το διορθωμένο ασβέστιο και η αλβουμίνη.
Bellasi <i>et al</i> , 2011	-	Ιταλία	Η διερεύνηση του εάν και σε ποιο βαθμό η υπερφωσφαταιμία σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση σε διαφορετικές ομάδες ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο.	1.716 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο	Ρυθμός πειραματικής διήθησης, επίπεδα φωσφόρου στον ορό	<p>Η μεγαλύτερη ηλικία και το αρσενικό φύλο συσχετίστηκαν με χαμηλότερα επίπεδα φωσφορικών.</p> <p>Τα υψηλότερα επίπεδα φωσφορικών σημειώθηκαν στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ενώ οι ασθενείς με επίπεδα φωσφορικών ίσα ή άνω των 4,3 mg / dl βρίσκονταν σε αυξημένο κίνδυνο έναρξης αιμοκάθαρσης ή κατάληξης.</p> <p>Ο κίνδυνος που συσχετίστηκε με την υπερφωσφαταιμία ποίκιλε</p>

						σημαντικά ανάλογα με την ηλικία, τον διαβήτη, το φύλο και τα διαφορετικά στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου.
Caravaca <i>et al</i> , 2011	Προοπτική μελέτη παρατήρησης	Ισπανία	Ο προσδιορισμός του εάν τα επίπεδα φωσφόρου στον ορό σχετίζονται με την εξέλιξη της νεφρικής ανεπάρκειας, ύστερα από προσαρμογή σε άλλους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.	184 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3, 4 και 5, που βρίσκονταν στο στάδιο πριν την αιμοκάθαρση	Ρυθμός σπειραματικής διήθησης, διάφορες βιοχημικές μεταβλητές	Οι καλύτεροι παράγοντες που καθόρισαν τα επίπεδα φωσφόρου στον ορό ήταν ο δείκτης σπειραματικής διήθησης, τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό, τα επίπεδα αλβουμίνης στον ορό, η χρήση διουρητικών, ο ρυθμός καταβολισμού των πρωτεϊνών, τα επίπεδα διττανθρακικού στον ορό και το γυναικείο φύλο. Οι καλύτεροι παράγοντες που καθόρισαν την κλίση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης ήταν ο βασικός ρυθμός σπειραματικής διήθησης, η πρωτεϊνουρία και τα

						<p>επίπεδα φωσφόρου στον ορό.</p> <p>Η συνολική απέκκριση φωσφόρου από τα ούρα δεν συσχετίστηκε σημαντικά με τον ρυθμό μείωσης της νεφρικής λειτουργίας.</p>
<p>Murtaugh <i>et al</i>, 2012</p>	<p>Συγχρονική μελέτη</p>	<p>ΗΠΑ</p>	<p>Η εξέταση των συσχετίσεων μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης φωσφόρου και της θνησιμότητας μεταξύ ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο μέτριου σταδίου.</p>	<p>1.105 ενήλικες ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο</p>	<p>Διατροφική πρόσληψη φωσφόρου, χρόνος έως θνησιμότητα</p>	<p>Η πρόσληψη του φωσφόρου ήταν ίση με 1.033 ± 482 mg ανά ημέρα.</p> <p>Σε σύγκριση με τους ασθενείς στο κατώτερο τριτημόριο της πρόσληψης φωσφόρου, οι ασθενείς στο υψηλότερο τριτημόριο είχαν παρόμοια επίπεδα φωσφόρου στον ορό και μέτρια υψηλότερο πειραματικό ρυθμό διήθησης.</p> <p>Ύστερα από προσαρμογή στα δημογραφικά χαρακτηριστικά,</p>

						στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης, στις συννοσηρότητες, στην ενεργειακή πρόσληψη, στη σωματική δραστηριότητα και στις μεταβλητές διατροφής, η πρόσληψη του φωσφόρου δεν συσχετίστηκε σημαντικά με τη θνησιμότητα.
DiIorio <i>et al</i> , 2013	Τυχαιοποιημένη, διαδοχική μελέτη	Ιταλία	Η εξέταση της υπόθεσης του ότι το φωσφορικό μεσολαβεί στην αντι – πρωτεϊνουρική απόκριση στη διατροφή πολύ χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες.	99 πρωτεϊνουρικοί ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο	-	Τα επίπεδα φωσφορικού του ορού μειώθηκαν σημαντικά κατά τη διάρκεια της διατροφής πολύ χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες, σε σύγκριση με τη χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες διατροφή, μία επίδραση που ήταν παράλληλη με μία σημαντική μείωση της έκκρισης φωσφορικών. Σημαντική αλληλεπίδραση βρέθηκε να υπάρχει ανάμεσα στο

						<p>φωσφορικό του ορού και στη φωσφατουρία με την αντιπρωτεϊνουρική απόκριση στην πολύ χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες διατροφή.</p> <p>Η 24ωρη πρωτεϊνουρία μειώθηκε σε μέτριο βαθμό στους ασθενείς που διατήρησαν σχετικά υψηλότερα επίπεδα φωσφορικών στον ορό ή σχετικά υψηλότερη φωσφατουρία και μειώθηκε στο μέγιστο βαθμό στα άτομα με τα χαμηλότερα επίπεδα φωσφορικών σε ορό και ούρα.</p>
--	--	--	--	--	--	---

Mehrotra <i>et al</i> , 2013	-	ΗΠΑ	Η διερεύνηση του εάν τα υψηλότερα επίπεδα φωσφόρου στον ορό σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο θανάτου ή / και εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής νόσου και του εάν η συσχέτιση αυτή συγγέεται με την πρόσβαση και με τα εμπόδια στη φροντίδα των ασθενών.	10.672 άτομα με χρόνια νεφρική νόσο	Επίπεδα φωσφόρου ορού, κίνδυνος θνησιμότητας, κίνδυνος εξέλιξης χρόνιας νεφρικής νόσου σε νεφρική ανεπάρκεια	Δεν υπήρξε καμία συσχέτιση μεταξύ των τεταρτημορίων του φωσφόρου του ορού και της θνησιμότητας όλων των αιτιών. Τα άτομα στο υψηλότερο τεταρτημόριο για το φώσφορο ορού είχαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης σε νεφρική ανεπάρκεια, ωστόσο, ο κίνδυνος έγινε μη σημαντικός ύστερα από προσαρμογή στους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.
Zou <i>et al</i> , 2016	-	Κίνα	Η αξιολόγηση της συσχέτισης του φωσφόρου ορού με την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας.	296 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο πριν την υποβολή σε αιμοκάθαρση	Επίπεδα φωσφόρου, αναδιαμόρφωση αριστερής κοιλίας	Τα επίπεδα φωσφόρου του ορού ήταν ανεξάρτητος παράγοντας του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας. Ο φώσφορος του ορού ήταν καθοριστικός παράγοντας για την τελική διαστολική διάσταση της

						<p>αριστερής κοιλίας, αλλά όχι για το σχετικό πάχος του τοιχώματος.</p> <p>Ο φώσφορος του ορού σχετίζεται σημαντικά και ανεξάρτητα με τον επιπολασμό της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, ενώ η συσχέτιση αυτή επιβεβαιώθηκε στην έκκεντρη αλλά όχι στην ομόκεντρη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.</p>
Salomo <i>et al</i> , 2017	Μελέτη παρατήρησης	Δανία	<p>Η εκτίμηση της ημερήσιας διατροφικής πρόσληψης φωσφόρου σε σύγκριση με τις συστάσεις για τους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και η εκτίμηση της αναπαραγωγιμότητας της 24ωρης απέκκρισης φωσφόρου μέσω των</p>	20 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3 – 4	<p>Ημερήσια πρόσληψη φωσφόρου, ημερήσια έκκριση φωσφόρου μέσω ούρων / αρχεία καταγραφής διατροφής, συλλογή και ανάλυση ούρων</p>	<p>Η μέση ημερήσια πρόσληψη φωσφόρου ήταν ίση με 1.367 ± 499, 1642 ± 815 και 1.426 ± 706 mg ανά ημέρα, για τις τρεις ημέρες που καταγράφηκαν, ενώ η μέση απέκκριση φωσφόρου μέσω των ούρων ήταν ίση με 914 ± 465, 954 ± 414 και 994 ± 479,</p>

			ούρων.			αντίστοιχα. Στον πληθυσμό των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3 ή 4 που εξετάστηκε, η ημερήσια πρόσληψη φωσφόρου ήταν υψηλότερη από τη συνιστώμενη.
Pires <i>et al</i> , 2017	Αναδρομική μελέτη	Πορτογαλία	Ο προσδιορισμός ορισμένων παθοφυσιολογικών μηχανισμών που διέπουν τις διαταραχές της ομοιόστασης του ασβεστίου και του φωσφόρου στη χρόνια νεφρική νόσο.	2.507 ασθενείς με σταθερή χρόνια νεφρική νόσο που δεν βρίσκονταν σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης	1,25 – διϋδροξυβιταμίνηD, 25 – υδροξυβιταμίνηD, φώσφορος, ασβέστιο, παραθορμόνη και κρεατινίνη	Καθώς εξελίσσεται η χρόνια νεφρική νόσος, η ρύθμιση του μεταβολισμού του ασβεστίου / φωσφόρου εξελίσσεται μέσω διαφορετικών φάσεων. Αργότερα, παρατηρείται μία προοδευτική απώλεια της ευαισθησίας του παραθυροειδούς αδένου στον έλεγχο από τις συγκεντρώσεις ασβεστίου και φωσφόρου του ορού. Η ευαισθησία στην ανασταλτική δράση της 1,25 διϋδροξυβιταμίνηςD μειώνεται

						μονότονα αλλά ποτέ δεν απελευθερώνει τον αδένα.
Boronat <i>et al</i> , 2017	-	Ισπανία	Η εκτίμηση της σχέσης ανάμεσα στην αναιμία και ενός συνόλου βιοδεικτών της μεταβολικής οστικής νόσου σε ένα σύνολο ενήλικων ασθενών με προχωρημένη, μη εξαρτώμενη από αιμοκάθαρση, χρόνια νεφρική νόσο.	382 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο	Αναιμία, επίπεδα ασβεστίου στον ορό, επίπεδα φωσφόρου, αλκαλική φωσφατάση, η 25 – υδροξυβιταμίνη – D (25(OH)D3, παραθυρεοειδής ορμόνη	Τα επίπεδα φωσφόρου στον ορό συσχετίστηκαν θετικά με την αναιμία. Η πιθανότητα ανάπτυξης αναιμίας ήταν ίση με 2,19 για κάθε 1 mg / dl αύξηση του φωσφόρου του ορού.
Stremke <i>et al</i> , 2019	-	Ιντιάνα	Η σύγκριση της απορρόφησης του φωσφόρου από το έντερο σε υγιείς ενήλικες και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο.	10 υγιή άτομα και 10 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο μέτριου σταδίου	Έλεγχοι απορρόφησης φωσφόρου στο έντερο	Η κλασματική απορρόφηση στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο μεσαίου σταδίου ήταν ίση με 0,375. Αυτή η απορρόφηση δεν ήταν σημαντικά διαφορετική από εκείνη των υγιών ατόμων, επομένως, η απορρόφηση

						φωσφόρου από το έντερο τείνει να είναι «ακατάλληλα» φυσιολογική στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, παρά την ύπαρξη αποδείξεων για μη φυσιολογικούς μηχανισμούς ομοιόστασης φωσφόρου.
--	--	--	--	--	--	--

5.2 Επίδραση διάφορων θεραπειών στα επίπεδα φωσφόρου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Βασικός σκοπός της πολυκεντρικής, ανοιχτού τύπου μελέτης των Locatelli *et al*(2016) ήταν η διερεύνηση των μακροπρόθεσμων θεραπευτικών επιδράσεων του δεσμευτικού φωσφόρου colestilan μεταξύ ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο 5^{ου} σταδίου και υπερφωσφαταιμία. Το δείγμα αποτελούνταν από 116 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 5D με υπερφωσφαταιμία που λάμβαναν μία ευέλικτη δόση colestilan (6 έως 15 γραμάκια ημερήσια) για τη διατήρηση των επιπέδων φωσφόρου του ορού μεταξύ 3,5 και 5,5 mg / dl. Βασικά μέτρα έκβασης ήταν η ασφάλεια, η οποία εκτιμήθηκε μέσω των ανεπιθύμητων ενεργειών που προέκυψαν από τη θεραπεία, και η αποτελεσματικότητα, η οποία εκτιμήθηκε βάσει των αλλαγών στα επίπεδα του φωσφόρου του ορού, της HbA1c, του μεταβολισμού των μετάλλων, των δεικτών οστών και του ουρικού οξέος (Locatelli *et al*, 2016). Τα επίπεδα φωσφόρου του ορού μειώθηκαν σημαντικά κατά 1,18 mg / dl ύστερα από 52 εβδομάδες (από 6, 99 mg / dl σε 5,80 mg / dl). Η LDL χοληστερόλη μειώθηκε σημαντικά, όπως και το ουρικό οξύ, ενώ σημαντική αλλαγή παρατηρήθηκε μόνο σε ένα δείκτη οστών, τον δείκτη PINP. Οι περισσότερες παρενέργειες ήταν ήπιες ή μέτριας έντασης, ενώ οι πιο συχνές παρενέργειες ήταν η ναυτία, οι έμετοι και η διάρροια. Συνεπώς, η μακροπρόθεσμη ευέλικτη δόση colestilan μειώνει τα επίπεδα φωσφόρου του ορού και παρουσιάζει ένα αποδεκτό προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας (Locatelli *et al*, 2016).

Οι Floege *et al*(2017) διεξήγαγαν μία πολυκεντρική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη με σκοπό την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ανεκτικότητας της σεβελαμέρης και του σουκροφερικού οξυ – υδροξειδίου στον πληθυσμό των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση. Το δείγμα που ήταν διαθέσιμο για τη συγκεκριμένη μελέτη ήταν 84 ασθενείς που υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση, εκ των οποίων οι 56 ασθενείς λάμβαναν σουκροφερικό οξυ – υδροξείδιο και οι 28 λάμβαναν σεβελαμέρη. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, οι συγκεντρώσεις φωσφόρου στον ορό μειώθηκαν συγκρίσιμα και με τα δύο δεσμευτικά ύστερα από 12 εβδομάδες θεραπείας, και ύστερα από 52 εβδομάδες, το σουκροφερικό οξυ – υδροξείδιο μείωσε αποτελεσματικά τη συγκέντρωση φωσφόρου στον ορό σε παρόμοιο βαθμό με τη

σεβελαμέρη, και το 62,5% και το 64,3% των ασθενών ήταν αντίστοιχα κάτω από το εύρος του στόχου της πρωτοβουλίας “KidneyDiseaseOutcomesQualityInitiative”, δηλαδή κάτω από την τιμή 1,78 mmol / L (Floege *et al*, 2017). Αυτό επιτεύχθηκε με ένα χαμηλότερο φορτίο στο χάλπι του σουκροφερικού οξυ – υδροξειδίου, σε σύγκριση με τη σεβελαμέρη, ενώ τα ποσοστά συμμόρφωσης των ασθενών στο σουκροφερικό οξυ – υδροξείδιο και στη σεβελαμέρη ήταν ίσα με 91,2% και 79,3%, αντίστοιχα. Το ποσοστό των ασθενών που ανέφερε τουλάχιστον μία παρενέργεια από τη θεραπεία με το σουκροφερικό οξυ – υδροξείδιο και με τη σεβελαμέρη ήταν ίσο με 86% και 93,1%, αντίστοιχα, ενώ οι πιο συχνές ανεπιθύμητες παρενέργειες και στις δύο θεραπείες ήταν οι γαστρεντερικές επιπλοκές, όπως η διάρροια, ο αποχρωματισμός των κοπράνων, η δυσκοιλιότητα, οι έμετοι και η ναυτία. Συνολικά, η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι το σουκροφερικό οξυ – υδροξείδιο δεν είναι κατώτερο από τη σεβελαμέρη για τον έλεγχο του φωσφόρου ορού στους ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση, ενώ, παράλληλα, παρέχει ένα σχετικά χαμηλό φορτίο χαπιού και ένα υψηλό ποσοστό συμμόρφωσης των ασθενών στη θεραπεία (Floege *et al*, 2017).

Κύριος στόχος της αναδρομικής μελέτης κοόρτης των Bhandari *et al*(2017) ήταν η εκτίμηση της χρήσης των δεσμευτικών φωσφόρου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο με υπερφωσφαταιμία που δεν υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση και η σύγκριση του κινδύνου θνησιμότητας μεταξύ των ασθενών στους οποίους είχαν συνταγογραφηθεί δεσμευτικά και των ασθενών στους οποίους δεν είχαν συνταγογραφηθεί δεσμευτικά. Για το σκοπό αυτό, συγκεντρώθηκαν 10.165 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, εκ των οποίων οι 2.733 ασθενείς, δηλαδή το 27%, έλαβαν δεσμευτικά φωσφόρου. Σε σύγκριση με την ομάδα που δεν έλαβε δεσμευτικά φωσφόρου, η ομάδα που έλαβε δεσμευτικά είχαν θνησιμότητα ίση με 0,86. Επίσης, οι αναλύσεις ευαισθησίας, όταν αφαιρέθηκαν οι ασθενείς που δεν έλαβαν δεσμευτικά φωσφόρου για περισσότερες από 180 ημέρες ύστερα από την ημερομηνία – δείκτη, έδειξαν την απουσία στατιστικάσημαντικής διαφοράς ως προς τη θνησιμότητα μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών. Συνεπώς, τα ευρήματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι σε ένα κλινικό, πραγματικό περιβάλλον, το 27% των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο με υπερφωσφαταιμία δέχονται συνταγογράφηση δεσμευτικών φωσφόρου και παρουσιάζουν χαμηλότερο κίνδυνο

θνησιμότητας, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν δεσμευτικά φωσφόρου (Bhandari *et al*, 2017).

Στην πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη ανοιχτού τύπου των Lenglet *et al*(2017), εξετάστηκε εάν η νικοτιναμίδη, μία θεραπεία που έχει προταθεί ως εναλλακτική των δεσμευτικών φωσφόρου για την υπερφωσφαταιμία στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, είναι ανώτερη ή κατώτερη και ασφαλής σε σύγκριση με τη σεβελαμέρη, μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Το δείγμα αποτελούνταν από 100 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες θεραπείας, συνολικής διάρκειας 24 εβδομάδων: στην ομάδα που έλαβε νικοτιναμίδη και στην ομάδα που έλαβε σεβελαμέρη. Για τον έλεγχο της συμμόρφωσης των ασθενών, της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των θεραπειών, μετρήθηκαν διάφορα βιοχημικά στοιχεία στον ορό και ο κύριος μεταβολίτης της νικοτιναμίδης, η N – μεθυλ – 2 – πυριδονη – 5 - καρβοξαμίδιο (2PY). Ύστερα από 24 εβδομάδες, παρατηρήθηκε μία συγκρίσιμη μείωση στο φώσφορο του ορού μεταξύ των δύο ομάδων, με τη μεγαλύτερη μείωση να σημειώνεται στην ομάδα της σεβελαμέρης, αλλά χωρίς η διαφορά αυτή να είναι στατιστικά σημαντική (Lenglet *et al*, 2017). Ωστόσο, το κριτήριο της μη κατωτερότητας της θεραπείας της νικοτιναμίδης δεν τηρήθηκε λόγω του μικρότερου δείγματος ασθενών σε σύγκριση με τον αριθμό των ασθενών που είχε προγραμματιστεί αρχικά να συμμετέχει στην έρευνα. Η διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν κατά 1,6 φορές υψηλότερη στην ομάδα της νικοτιναμίδης σε σύγκριση με την ομάδα της σεβελαμέρης, η θρομβοκυτταροπενία παρατηρήθηκε σε 4 ασθενείς που έλαβαν νικοτιναμίδη, ενώ σημαντικά υψηλότερη αύξηση στα επίπεδα 2PY του ορού σημειώθηκε στην ομάδα της νικοτιναμίδης ύστερα από 24 εβδομάδες, σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε σεβελαμέρη. Συνεπώς, και τα δύο φάρμακα είναι εξίσου αποτελεσματικά στη μείωση του φωσφόρου του ορού, αλλά η ανοχή των ασθενών στην νικοτιναμίδη ήταν σημαντικά κατώτερη από εκείνη στη σεβελαμέρη. Στις παρενέργειες, μάλιστα, της νικοτιναμίδης μπορεί να συμβάλουν τα υπερβολικά υψηλά επίπεδα 2PY (Lenglet *et al*, 2017).

Οι Akizawa *et al*(2017) πραγματοποίησαν μία πολυκεντρική, ανοιχτού τύπου μελέτη φάσης 3 με σκοπό την εξέταση της μακροπρόθεσμης αποτελεσματικότητας

και ασφάλειας του bicalomeτσε ασθενείς με υπερφωσφαταιμία που δεν είχαν υποβληθεί ακόμα σε αιμοκάθαρση. Οι ασθενείς αυτοί λάμβαναν μία αρχική δόση 1.500 mgανά ημέρα, η οποία τιτλοδοτήθηκε σε μία μέγιστη δόση 7.500 mgανά ημέρα, ανάλογα με τις αποκρίσεις του φωσφόρου του ορού των ασθενών στο bicalomeτ, και το δείγμα αποτελούνταν από 105 ασθενείς, εκ των οποίων μόνο οι 39 ολοκλήρωσαν τη μελέτη (Akizawa *et al*, 2017). Οι μέσες συγκεντρώσεις φωσφόρου στον ορό μειώθηκαν από 5,15 mg / dLσε 4,67 mg / dL κατά την εβδομάδα 12 και μετά κυμάνθηκαν ελαφρά σε αυτό το επίπεδο, μέχρι που έφτασαν στο 4,58 mg / dL κατά την εβδομάδα 48. Το ποσοστό των συνολικών ασθενών που πέτυχαν τον στόχο της συγκέντρωσης του φωσφόρου του ορού αυξήθηκε ύστερα από τη θεραπεία στο 66,2% κατά την εβδομάδα 20 και ακολούθως μειώθηκε στο 51,3% κατά την εβδομάδα 48. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες παρενέργειες εμφανίστηκαν στις 12 πρώτες εβδομάδες θεραπείας, η επίπτωση των ανεπιθύμητων παρενεργειών δεν αυξήθηκε με τη μακροπρόθεσμη θεραπεία, ενώ συχνές παρενέργειες ήταν η φλεγμονή του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, η δυσκοιλιότητα και η ρινοφαρυγγίτιδα. Τα ευρήματα αυτά υπέδειξαν ότι η μακροπρόθεσμη θεραπεία με bicalomeτ είναι αποτελεσματική, καλά ανεκτή και δεν επιφέρει νέες ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια. Έτσι, το bicalomeτ είναι μία εναλλακτική θεραπευτική επιλογή για μακροπρόθεσμη διαχείριση της υπερφωσφαταιμίας στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (Akizawa *et al*, 2017).

Ο κύριος σκοπός της μελέτης των Komaba *et al*(2017) ήταν η εξέταση της υπόθεσης ότι η έναρξη της σεβελαμέρης σχετίζεται με βελτιωμένη επιβίωση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και λαμβάνουν βασισμένα σε ασβέστιο δεσμευτικά φωσφόρου. Το δείγμα αποτελούνταν από 12.564 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο στους οποίους είχαν συνταγογραφηθεί βασισμένα στο ασβέστιο δεσμευτικά φωσφόρου κατά την έναρξη της μελέτης ή πριν τη θεραπεία της σεβελαμέρης. Από το σύνολο των 12.564 ασθενών, οι 2.606 δέχθηκαν θεραπεία με υδροχλωρική σεβελαμέρη ή ανθρακική σεβελαμέρη. Ύστερα από την έναρξη θεραπείας με σεβελαμέρη, τα μέσα επίπεδα φωσφόρου ορού μειώθηκαν κατά 0,3 mg / dlκατά τους πρώτους 4 μήνες και εξακολούθησαν να μειώνονται σταδιακά. Οι ασθενείς που έλαβαν σεβελαμέρη παρουσίασαν 14% χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν είχαν λάβει ακόμη θεραπεία σεβελαμέρης. Συνεπώς, η χρήση της σεβελαμέρης ως επιπρόσθετη ή εναλλακτική

θεραπεία στα βασισμένα στο ασβέστιο δεσμευτικά φωσφόρου σχετίζεται με βελτιωμένη επιβίωση στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Komaba *et al*, 2017).

Οι Shima *et al*(2018) πραγματοποίησαν μία μελέτη προκειμένου να αξιολογήσουν την επίδραση του σουκροφερικό οξύ – υδροξείδιο (“SucroferricOxyhydroxide”), ενός σχετικά νέου φωσφορικού δεσμευτικού, στη χρόνια νεφρική νόσο – διαταραχή οστών και μετάλλων (XNN – ΔΟΜ), στη νεφρική αναιμία, στον αυξητικό παράγοντα ινοβλαστώνFGF23, και στις παραμέτρους που σχετίζονται με το σίδηρο, μεταξύ ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Για το σκοπό αυτό, σε 54 ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση και λάμβαναν φάρμακα για την υπερφωσφαταιμία με ανεπαρκές όφελος, χορηγήθηκε σουκροφερικό οξύ - υδροξείδιο με ή χωρίς ανθρακικό ασβέστιο για 16 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα επίπεδα του φωσφόρου στον ορό μειώθηκαν ραγδαία την εβδομάδα 8 και η μείωση αυτή διατηρήθηκε μέχρι και την εβδομάδα 16 (Shima *et al*, 2018). Ο FGF23 μειώθηκε και η αιμοσφαιρίνη αυξήθηκε, ενώ, παράλληλα, μειώθηκαν η αθροιστική δόση των παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης και ο ενδοφλέβιος σίδηρος. Όλες οι παρενέργειες του σουκροφερικού οξύ – υδροξειδίου ήταν ήπιες, με πιο συχνή τη διάρροια. Ως εκ τούτου, η υπερφωσφαταιμική θεραπεία με σουκροφερικό οξύ – υδροξείδιο μπορεί να βελτιώσει με ασφάλεια τα επίπεδα φωσφόρου του ορού, τη νεφρική αναιμία των παράγοντα FGF23 και άλλους παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Shima *et al*, 2018).

Στη μελέτη των Kalantar-Zadeh *et al*(2018), εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα του σουκροφερικού οξύ – υδροξειδίου στη μείωση του φωσφόρου του ορού και στο φορτίο του χαπιού του δεσμευτικού του φωσφόρου μεταξύ ενήλικων ασθενών που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση και λαμβάνουν σουκροφερικό οξύ – υδροξείδιο ως μέρος της φροντίδας ρουτίνας. Το δείγμα αποτελούνταν από 258 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο που υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση στους οποίους είχε συνταγογραφηθείσουκροφερικό οξύ – υδροξείδιο, και ως «στιγμή έναρξης» θεωρήθηκε η στιγμή 3 μήνες πριν τη συνταγογράφηση του σουκροφερικού οξύ – υδροξειδίου, ενώ μετέπειτα παρακολούθηση πραγματοποιήθηκε για διάστημα 6 μηνών ή μέχρι την ανανέωση του

σουκροφερικού οξυ – υδροξειδίου, την τροποποίηση της περιτοναϊκής κάθαρσης, τη συνταγογράφηση νέου δεσμευτικού φωσφόρου ή την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο. Κατά τη στιγμή έναρξης της μελέτης, τα μέσα επίπεδα φωσφόρου ήταν ίσα με 6,59mg / dL με 10 χάπια δεσμευτικού φωσφόρου ανά ημέρα (Kalantar-Zadeh *et al*, 2018). Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν το σωστό εύρος φωσφόρου στον ορό αυξήθηκε κατά 72% από τη στιγμή έναρξης έως τον 6^ο μήνα, και ο αριθμός των χαπιών ανά ημέρα μειώθηκαν κατά 57% μέσα στο συγκεκριμένο διάστημα. Το μέσο μήκος της μετέπειτα παρακολούθησης του σουκροφερικού οξυ – υδροξειδίου ήταν ίσο με 5,1 μήνες, και η μετέπειτα παρακολούθηση διακόπηκε στους 4, 5 ή 6 μήνες, είτε λόγω συνταγογράφησης άλλου δεσμευτικού φωσφόρου είτε λόγω της έλλειψης επιπλέον χαπιών. Στους ασθενείς με επίπεδα φωσφόρου άνω του 5,5 mg / dL που πέτυχαν επίπεδα φωσφόρου μέσα στο επιθυμητό εύρος κατά τη μετέπειτα παρακολούθηση, παρατηρήθηκε μία σημαντική βελτίωση στα επίπεδα φωσφόρου του ορού και μία μείωση κατά 53% στο φορτίο των χαπιών του δεσμευτικού φωσφόρου. Συνεπώς, μεταξύ ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση και λαμβάνουν σουκροφερικό οξυ – υδροξείδιο ως μέρος της φροντίδας ρουτίνας, παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις στον έλεγχο του φωσφόρου του ορού και πάνω από 50% μείωση στον αριθμό των χαπιών ανά ημέρα (Kalantar-Zadeh *et al*, 2018).

Βασικός σκοπός της τυχαιοποιημένης, διασταυρούμενης μελέτης των Salomo *et al*(2019) ήταν η διερεύνηση των βραχυπρόθεσμων επιδράσεων μίας τροποποιημένης διατροφής με μειωμένο φώσφορο (“NewNordicRenalDiet”, NNRD)στις παραμέτρους της ομοιόστασης του φωσφόρου μεταξύ ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο. Η διατροφή NNRDπεριλάμβανε συνολικά 850 mgφωσφόρου ανά ημέρα, ενώ το δείγμα αποτελούνταν συνολικά από 18 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3 και 4, οι οποίοι ακολούθησαν για μία εβδομάδα είτε τη διατροφή NNRD είτε τη συνήθη διατροφή. Τα δεδομένα λήφθηκαν τόσο στην αρχή της μελέτης όσο και κατά τη διάρκεια της μίας εβδομάδας της διατροφικής παρέμβασης, μέσω της λήψης δειγμάτων αίματος νηστείας και ούρων 24 ωρών (Salomo *et al*, 2019). Τα μέτρα έκβασης ήταν η διαφορά στην αλλαγή της έκκρισης φωσφόρου στα ούρα 24 ωρών από την αρχή έως την ημέρα 7 της παρέμβασης μεταξύ των δύο ομάδων, καθώς και οι αλλαγές στην κλασματική απέκκριση του φωσφόρου, στο φώσφορο πλάσματος και στον παράγοντα FGF23. Σε σύγκριση με τη φυσιολογική

διατροφή, η έκκριση φωσφόρου στα δείγματα ούρων 24 ωρών μειώθηκε στην ομάδα της διατροφής NNRD κατά 313 mg ανά ημέρα. Η μέση βασική τιμή φωσφόρου ήταν ίση με 875 ± 346 mg ανά ημέρα και μειώθηκε κατά 400 ± 256 mg ανά ημέρα στην ομάδα NNRD και κατά 87 ± 266 mg ανά ημέρα στην τυπική διατροφή. Η κλασματική απέκκριση φωσφόρου στα ούρα 24 ωρών μειώθηκε κατά 11%, ενώ τα επίπεδα του παράγοντα FGF23 μειώθηκαν κατά 30 pg ανά mL στην ομάδα NNRD, σε σύγκριση με την τυπική διατροφή. Τέλος, τα επίπεδα φωσφόρου στο πλάσμα δεν μεταβλήθηκαν. Η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι ο διαιτητικός περιορισμός του φωσφόρου στο πλαίσιο της διατροφής NNRD είναι εφικτός και έχει θετικές επιδράσεις στην ομοιόσταση του φωσφόρου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (Salomo *et al*, 2019).

Οι Spoenclin *et al* (2019) διεξήγαγαν μία παρατηρητική μελέτη κοόρτης στις ΗΠΑ με σκοπό τη σύγκριση των καρδιαγγειακών επεισοδίων και της θνησιμότητας μεταξύ ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και λαμβάνουν είτε σεβελαμέρη είτε οξικό ασβέστιο στην καθημερινή κλινική πρακτική. Το δείγμα αποτελούνταν από 4.704 ασθενείς 64 ετών και άνω με νεφρική ανεπάρκεια που είχαν ξεκινήσει αιμοκάθαρση μέσα στο τελευταίο μισό χρόνο, οι οποίοι διακρίνονταν σε δύο ομάδες ανάλογα με το εάν λάμβαναν σεβελαμέρη, ένα δεσμευτικό φωσφόρου που δεν περιέχει ασβέστιο (2.639 ασθενείς), ή οξικό ασβέστιο, δηλαδή ένα δεσμευτικό φωσφόρου με ασβέστιο (2.065 ασθενείς). Τα ποσοστά εμφάνισης των καρδιαγγειακών γεγονότων για τους ασθενείς που λάμβαναν σεβελαμέρη και οξικό ασβέστιο ήταν ίσα με 458 ανά 1.000 άτομα – έτη και 464 ανά 1.000 άτομα – έτη, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα ήταν συνεπή μέσα στις διαφορετικές ηλικιακές ομάδες των ασθενών και μεταξύ των δύο φύλων. Συνεπώς, δεν παρατηρείται αυξημένη καρδιαγγειακή ασφάλεια της σεβελαμέρης στην καθημερινή κλινική πρακτική στους ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, σε σύγκριση με το οξικό ασβέστιο (Spoenclin *et al*, 2019).

Ο βασικός σκοπός της μελέτης κοόρτης των Kendrick *et al* (2019) ήταν η εξέταση της πραγματικής αποτελεσματικότητας του σουκροφαιρικού οξυ – υδροξειδίου, ενός δεσμευτικού φωσφόρου με χαμηλό φορτίο χαπιού, στη διαχείριση του φωσφόρου του ορού σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση για χρονικό διάστημα πάνω από ένα έτος. Το δείγμα αποτελούνταν από 530 ασθενείς που

υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση, στους οποίους εκτιμήθηκαν τα επίπεδα φωσφόρου και ο μέσος αριθμός χαπιών δεσμευτικού φωσφόρου ανά ημέρα και πραγματοποιήθηκαν συγκρίσεις μεταξύ μίας περιόδου 91 ημερών και 3 διαδοχικών διαλειμμάτων 91 ημερών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το ποσοστό επίτευξης των επιπέδων φωσφόρου που είχαν τεθεί ως στόχος ένα χρόνο ύστερα από την αλλαγή της θεραπείας μεταβλήθηκε από το 17,7% που ήταν στην αρχή στο 24,5%, στο 30,5%, στο 36,4% και στο 36% κατά τα διαστήματα Q1 έως Q4, αντίστοιχα (Kendrick *et al*, 2019). Μειώσεις στα επίπεδα φωσφόρου του ορού παρατηρήθηκαν σε όλες τις στιγμές της μετέπειτα παρακολούθησης, ανεξάρτητα από τα επίπεδα φωσφόρου στην αρχή, ενώ από την αρχή, οι ασθενείς βίωσαν περίπου κατά 50% μείωση του φορτίου του χαπιού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σουκροφερικό οξύ - υδροξείδιο. Η πρόσληψη αλβουμίνης και πρωτεϊνών που ρυθμίζεται από το φώσφορο βελτιώθηκε σημαντικά ύστερα από τη μετάβαση στη θεραπεία με σουκροφερικό οξύ - υδροξείδιο, ενώ η αποτελεσματικότητα του σουκροφερικού οξύ - υδροξειδίου ήταν προφανής σε προκαθορισμένες υποομάδες ενδιαφέροντος, όπως οι γυναίκες, οι μαύροι / Αφρικάνοι - Αμερικάνοι ασθενείς, και οι Ισπανικοί / Λατίνοι ασθενείς. Συνεπώς, μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η μετάβαση στη θεραπεία με σουκροφερικό οξύ οδηγεί σε διπλάσια πιθανότητα επίτευξης των στόχων για τα επίπεδα φωσφόρου, με ταυτόχρονη μείωση στο μισό του ημερήσιου φορτίου χαπιού (Kendrick *et al*, 2019).

Πίνακας 3 Επίδραση θεραπειών στα επίπεδα φωσφόρου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια: Βασικά χαρακτηριστικά μελετών.

Μελέτη	Τύπος μελέτης	Χώραόπου διεξήχθη η μελέτη	Σκοπός μελέτης	Δείγμα μελέτης	Θεραπεία / Παρέμβαση	Μέτρα έκβασης / Εργαλεία μέτρησης	Βασικότερα Αποτελέσματα μελέτης
Locatelli <i>et al</i> , 2016	Πολυκεντρική, ανοιχτού τύπου μελέτη	Ιταλία	Η διερεύνηση των μακροπρόθεσμων θεραπευτικών επιδράσεων του δεσμευτικού φωσφόρου colestilan μεταξύ ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο 5 ^{ου} σταδίου και υπερφωσφαταιμία.	116 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 5D με υπερφωσφαταιμία	colestilan	Ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλαγές στα επίπεδα του φωσφόρου του ορού, της HbA1c, του μεταβολισμού των μετάλλων, των δεικτών οστών και του ουρικού οξέος	<p>Τα επίπεδα φωσφόρου του ορού μειώθηκαν σημαντικά κατά 1,18 mg / dl ύστερα από 52 εβδομάδες.</p> <p>Η LDL χοληστερόλη μειώθηκε σημαντικά, όπως και το ουρικό οξύ, ενώ σημαντική αλλαγή παρατηρήθηκε μόνο σε ένα δείκτη οστών, τον δείκτη PINP.</p> <p>Οι περισσότερες παρενέργειες ήταν ήπιες ή μέτριας έντασης, ενώ οι πιο συχνές παρενέργειες ήταν η ναυτία, οι έμετοι και η</p>

							διάρροια.
Floege <i>et al</i> , 2017	Πολυκεντρική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη	Γερμανία	Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ανεκτικότητας της σεβελαμέρης και του σουκροφερικού οξυ – υδροξειδίου στον πληθυσμό των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση.	84 ασθενείς που υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση	Σουκροφερικό οξύ – υδροξείδιο, σεβελαμέρη	Επίπεδα φωσφόρου ορού, φορτίο χαπιού, ποσοστό συμμόρφωσης, παρενέργειες	Οι συγκεντρώσεις φωσφόρου στον ορό μειώθηκαν συγκρίσιμα και με τα δύο δεσμευτικά ύστερα από 12 εβδομάδες θεραπείας. Ύστερα από 52 εβδομάδες, το σουκροφερικό οξύ – υδροξείδιο μείωσε αποτελεσματικά τη συγκέντρωση φωσφόρου στον ορό σε παρόμοιο βαθμό με τη σεβελαμέρη. Το χάπι του σουκροφερικού οξυ – υδροξειδίου είχε χαμηλότερο φορτίο, σε

σύγκριση με τη σεβελαμέρη.

Το ποσοστό των ασθενών που ανέφερε τουλάχιστον μία παρενέργεια από τη θεραπεία με το σουκροφερικό οξύ – υδροξείδιο και με τη σεβελαμέρη ήταν ίσο με 86% και 93,1%, αντίστοιχα.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες παρενέργειες και στις δύο θεραπείες ήταν οι γαστρεντερικές επιπλοκές, όπως η διάρροια, ο αποχρωματισμός των κοπράνων, η δυσκοιλιότητα, οι έμετοι και η ναυτία.

<p>Bhandari <i>et al</i>, 2017</p>	<p>Αναδρομική μελέτη κοόρτης</p>	<p>ΗΠΑ</p>	<p>Η εκτίμηση της χρήσης των δεσμευτικών φωσφόρου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο με υπερφωσφαταιμία που δεν υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση και η σύγκριση του κινδύνου θνησιμότητας μεταξύ των ασθενών στους οποίους είχαν συνταγογραφηθεί δεσμευτικά και των ασθενών στους οποίους δεν είχαν συνταγογραφηθεί δεσμευτικά.</p>	<p>10.165 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο</p>	<p>Δεσμευτικά φωσφόρου</p>	<p>Θνησιμότητα</p>	<p>Από το σύνολο των ασθενών, το 27%, έλαβε δεσμευτικά φωσφόρου. Σε σύγκριση με την ομάδα που δεν έλαβε δεσμευτικά φωσφόρου, η ομάδα που έλαβε δεσμευτικά είχαν χαμηλότερη θνησιμότητα (0,86).</p>
--	--------------------------------------	------------	--	---	----------------------------	--------------------	---

<p>Lenglet <i>et al</i>, 2017</p>	<p>Πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη ανοιχτού τύπου</p>	<p>Γαλλία</p>	<p>Η εξέταση του εάν η νικοτιναμίδη είναι ανώτερη ή κατώτερη και ασφαλής σε σύγκριση με τη σεβελαμέρη, μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.</p>	<p>100 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση</p>	<p>Νικοτιναμίδη, σεβελαμέρη</p>	<p>Επίπεδα φωσφόρου στον ορό, Επίπεδα 2PY στον ορό, συμμόρφωση ασθενών σε θεραπεία, παρενέργειες</p>	<p>Ύστερα από 24 εβδομάδες, παρατηρήθηκε μία συγκρίσιμη μείωση στο φώσφορο του ορού μεταξύ των δύο ομάδων, με τη μεγαλύτερη μείωση να σημειώνεται στην ομάδα της σεβελαμέρης, αλλά χωρίς η διαφορά αυτή να είναι στατιστικά σημαντική.</p> <p>Η διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν κατά 1,6 φορές υψηλότερη στην ομάδα της νικοτιναμίδης σε σύγκριση με την ομάδα της σεβελαμέρης.</p> <p>Σημαντικά υψηλότερη αύξηση στα επίπεδα 2PY του ορού σημειώθηκε στην</p>
---------------------------------------	---	---------------	--	--	-------------------------------------	--	---

							ομάδα της νικοτιναμίδης ύστερα από 24 εβδομάδες, σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε σεβελαμέρη.
Akizawa <i>et al</i> , 2017	Πολυκεντρική, ανοιχτού τύπου μελέτη φάσης 3	Ιαπωνία	Η εξέταση της μακροπρόθεσμης αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του bixalomer σε ασθενείς με υπερφωσφαταιμία που δεν είχαν υποβληθεί ακόμα σε αιμοκάθαρση.	39 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο πριν υποβληθούν σε αιμοκάθαρση	Bixalomer	Επίπεδα φωσφόρου ορού, ανεπιθύμητες ενέργειες	Οι μέσες συγκεντρώσεις φωσφόρου στον ορό μειώθηκαν από 5,15 mg / dL σε 4,67 mg / dL κατά την εβδομάδα 12. Το ποσοστό των συνολικών ασθενών που πέτυχαν τον στόχο της συγκέντρωσης του φωσφόρου του ορού αυξήθηκε ύστερα από τη θεραπεία στο 66,2% κατά την εβδομάδα 20 και ακολούθως μειώθηκε στο 51,3% κατά την εβδομάδα

							48. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες παρενέργειες εμφανίστηκαν στις 12 πρώτες εβδομάδες θεραπείας, η επίπτωση των ανεπιθύμητων παρενεργειών δεν αυξήθηκε με τη μακροπρόθεσμη θεραπεία, ενώ συχνές παρενέργειες ήταν η φλεγμονή του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, η δυσκοιλιότητα και η ρινοφαρυγγίτιδα.
Komaba <i>et al</i> , 2017	Προοπτική μελέτη κοόρτης	Ιαπωνία	Η εξέταση της υπόθεσης ότι η έναρξη της σεβελαμέρης σχετίζεται με βελτιωμένη επιβίωση σε ασθενείς που	12.564 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο	Βασισμένα στο ασβέστιο δεσμευτικά φωσφόρου, Σεβελαμέρη	Θνησιμότητα	Ύστερα από την έναρξη θεραπείας με σεβελαμέρη, τα μέσα επίπεδα φωσφόρου ορού μειώθηκαν κατά 0,3 mg / dl κατά τους πρώτους 4

			υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και λαμβάνουν βασισμένα σε ασβέστιο δεσμευτικά φωσφόρου.				μήνες και εξακολούθησαν να μειώνονται σταδιακά. Οι ασθενείς που έλαβαν σεβελαμέρη παρουσίασαν 14% χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν είχαν λάβει ακόμη θεραπεία σεβελαμέρης.
Shima <i>et al</i> , 2018	Προοπτική μελέτη	Ιαπωνία	Η αξιολόγηση της επίδρασης του σουκροφερικού οξυ – υδροξειδίου στη χρόνια νεφρική νόσο – διαταραχή οστών και μετάλλων (XNN – ΔΟΜ), στη νεφρική αναιμία, στον αυξητικό παράγοντα ινοβλαστώνFGF23, και στις παραμέτρους που	54 ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση	Δεσμευτικό φωσφόρου του σουκροφερικού οξυ - υδροξειδίου	Επίπεδα φωσφόρου στον ορό, επίπεδα FGF23, αιμοσφαιρίνης, σιδήρου & παραγόντων διέγερσης ερυθροποίησης,παρενέργειες	Τα επίπεδα του φωσφόρου στον ορό μειώθηκαν ραγδαία την εβδομάδα 8 και η μείωση αυτή διατηρήθηκε μέχρι και την εβδομάδα 16. Ο FGF23 μειώθηκε και η αιμοσφαιρίνη αυξήθηκε, ενώ, παράλληλα, μειώθηκαν η αθροιστική δόση των παραγόντων διέγερσης της

			σχετίζονται με το σίδηρο, μεταξύ ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.				ερυθροποίησης και ο ενδοφλέβιος σίδηρος. Όλες οι παρενέργειες του σουκροφερικού οξυ – υδροξειδίου ήταν ήπιες, με πιο συχνή τη διάρροια.
Kalantar–Zadeh <i>et al</i> , 2018	Μελέτη κοόρτης	ΗΠΑ	Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του σουκροφερικού οξυ – υδροξειδίου στη μείωση του φωσφόρου του ορού και στο φορτίο του χαπιού του δεσμευτικού του φωσφόρου μεταξύ ενήλικων ασθενών που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση και λαμβάνουν σουκροφερικό οξυ – υδροξείδιο ως μέρος της φροντίδας	258 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο που υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση	Σουκροφερικό οξυ – υδροξείδιο	Επίπεδα φωσφόρου ορού, φορτίο χαπιών	Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν το σωστό εύρος φωσφόρου στον ορό αυξήθηκε κατά 72% από τη στιγμή έναρξης έως τον 6 ^ο μήνα, και ο αριθμός των χαπιών ανά ημέρα μειώθηκαν κατά 57% μέσα στο συγκεκριμένο διάστημα. Στους ασθενείς με επίπεδα φωσφόρου άνω του 5,5 mg / dL που πέτυχαν επίπεδα φωσφόρου μέσα στο

			ρουτίνας.				επιθυμητό εύρος κατά τη μετέπειτα παρακολούθηση, παρατηρήθηκε μία σημαντική βελτίωση στα επίπεδα φωσφόρου του ορού και μία μείωση κατά 53% στο φορτίο των χαπιών του δεσμευτικού φωσφόρου.
Salomo <i>et al</i> , 2019	Τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη μελέτης	Δανία	Η διερεύνηση των βραχυπρόθεσμων επιδράσεων μίας τροποποιημένης διατροφής με μειωμένο φώσφορο (NNRD)στις παραμέτρους της ομοιόστασης του φωσφόρου μεταξύ ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο.	18 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3 και 4	Διατροφή NNRD	Διαφορά στην αλλαγή της έκκρισης φωσφόρου στα ούρα 24 ωρών από την αρχή έως την ημέρα 7 της παρέμβασης μεταξύ των δύο ομάδων, αλλαγές στην κλασματική απέκκριση του φωσφόρου, στο φώσφορο πλάσματος και στον παράγοντα FGF23	Σε σύγκριση με τη φυσιολογική διατροφή, η έκκριση φωσφόρου στα δείγματα ούρων 24 ωρών μειώθηκε στην ομάδα της διατροφής NNRD κατά 313 mgανά ημέρα. Η μέση βασική τιμή φωσφόρου μειώθηκε κατά 400 ± 256 mgανά ημέρα στην ομάδα NNRD και κατά 87 ± 266 mgανά ημέρα στην

							<p>τυπική διατροφή.</p> <p>Η κλασματική απέκκριση φωσφόρου στα ούρα 24 ωρών μειώθηκε κατά 11%, ενώ τα επίπεδα του παράγοντα FGF23 μειώθηκαν κατά 30 pg ανά mL στην ομάδα NNRD, σε σύγκριση με την τυπική διατροφή.</p>
Spoendlin <i>et al</i> , 2019	Παρατηρητική μελέτη κοόρτης	ΗΠΑ	<p>Η σύγκριση των καρδιαγγειακών επεισοδίων και της θνησιμότητας μεταξύ ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και λαμβάνουν είτε σεβελαμέρη είτε οξικό ασβέστιο στην</p>	<p>4.704 ασθενείς 64 ετών και άνω με νεφρική ανεπάρκεια που είχαν ξεκινήσει αιμοκάθαρση μέσα στο τελευταίο μισό χρόνο</p>	<p>Σεβελαμέρη, Οξικό ασβέστιο</p>	<p>Καρδιαγγειακά γεγονότα, θνησιμότητα</p>	<p>Τα ποσοστά εμφάνισης των καρδιαγγειακών γεγονότων για τους ασθενείς που λάμβαναν σεβελαμέρη και οξικό ασβέστιο ήταν ίσα με 458 ανά 1.000 άτομα – έτη και 464 ανά 1.000 άτομα – έτη, αντίστοιχα.</p> <p>Τα αποτελέσματα ήταν συνεπή μέσα στις</p>

			καθημερινή κλινική πρακτική.				διαφορετικές ηλικιακές ομάδες των ασθενών και μεταξύ των δύο φύλων.
Kendrick <i>et al</i> , 2019	-	ΗΠΑ	Η εξέταση της πραγματικής αποτελεσματικότητας του σουκροφερικού οξυ – υδροξειδίου, ενός δεσμευτικού φωσφόρου με χαμηλό φορτίο χαπιού, στη διαχείριση του φωσφόρου του ορού σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση για χρονικό διάστημα πάνω από ένα έτος.	530 ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση	Σουκροφερικό οξυ - υδροξείδιο	Επίπεδα φωσφόρου, αριθμός χαπιών	Το ποσοστό επίτευξης των επιπέδων φωσφόρου που είχαν τεθεί ως στόχος ένα χρόνο ύστερα από την αλλαγή της θεραπείας μεταβλήθηκε από το 17,7% που ήταν στην αρχή στο 24,5%, στο 30,5%, στο 36,4% και στο 36% κατά τα διαστήματα Q1 έως Q4, αντίστοιχα. Μειώσεις στα επίπεδα φωσφόρου του ορού παρατηρήθηκαν σε όλες τις

							<p>στιγμές της μετέπειτα παρακολούθησης, ανεξάρτητα από τα επίπεδα φωσφόρου στην αρχή, ενώ από την αρχή, οι ασθενείς βίωσαν περίπου κατά 50% μείωση του φορτίου του χαπιού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σουκροφερικό οξύ - υδροξείδιο.</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

Η πρόσληψη αλβουμίνης και πρωτεϊνών που ρυθμίζεται από το φώσφορο βελτιώθηκε σημαντικά ύστερα από τη μετάβαση στη θεραπεία με σουκροφερικό οξύ – υδροξείδιο.

Κεφάλαιο 6 Συζήτηση- Συμπεράσματα

Παρόλο που ένας μέσος ενήλικας παρουσιάζει πολύ μικρές πιθανότητες να βιώσει κρίσιμα υψηλά επίπεδα φωσφόρου, η υπερφωσφαταιμία είναι ένα πολύ συχνό πρόβλημα μεταξύ ασθενών με προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο ή νεφρική ανεπάρκεια (Joson *et al*, 2016). Τα υψηλά επίπεδα φωσφόρου έχουν συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών και με δυσμενή έκβαση, όπως είναι οι καρδιαγγειακές επιπλοκές, η σοβαρή νόσος των οστών και η θνησιμότητα, τόσο μεταξύ ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο όσο και μεταξύ ασθενών με μη χρόνιες μορφές νεφρικής νόσου (Elliott *et al*, 2015; Karavetian *et al*, 2014).

Παρόλο που υπάρχουν σήμερα ποικίλες διαθέσιμες στρατηγικές αντιμετώπισης της υπερφωσφαταιμίας, όπως ο διατροφικός περιορισμός, τα δεσμευτικά φωσφόρου και η αιμοκάθαρση, πολλές φορές η συμμόρφωση των ασθενών δεν είναι υψηλή, με αποτέλεσμα να παραμένει η υπερφωσφαταιμία ένα σοβαρό και συχνό πρόβλημα στον πληθυσμό των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο (Joson *et al*, 2016).

Τα αίτια πτωχού ελέγχου του φωσφόρου στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο είναι ποικίλα. Σημαντικοί παράγοντες πρόβλεψης της συμμόρφωσης είναι διάφορα κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά, όπως η φυλή και η ηλικία ενώ σημαντικός παράγοντας που συμβάλει στον πτωχό έλεγχο του φωσφόρου είναι το υψηλό φορτίο των φαρμάκων. Οι ανησυχίες σχετικά με τις παρενέργειες της αγωγής, η χαμηλή μόρφωση και το να ξεχνά κανείς τη λήψη των φαρμάκων είναι επίσης σημαντικά εμπόδια στη διαχείριση της υπερφωσφαταιμίας (Joson *et al*, 2016).

Βασικός σκοπός της παρούσας διπλωματικής ήταν η διερεύνηση του ρόλου του φωσφόρου στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και η διερεύνηση των νεότερων εξελίξεων που έχουν σημειωθεί τόσο ως προς τον ρόλο του όσο και ως προς τον περιορισμό του μέσω διάφορων θεραπειών. Για το σκοπό αυτό, αναλύθηκαν 24 μελέτες της τελευταίας 10ετίας που εστίασαν στο ρόλο του φωσφόρου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και στη χρήση διάφορων θεραπειών που στοχεύουν στη μείωση των επιπέδων του φωσφόρου στην ομάδα αυτή των ασθενών.

Σύμφωνα με τα ευρήματα της βιβλιογραφίας, το συνολικό φορτίο της υπερφωσφαταιμίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο φαίνεται πως σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα και δυσμενή έκβαση (Kovesdy *et al*, 2010). Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με μέτρια και προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, τα υψηλά επίπεδα φωσφόρου του ορού σχετίζονται με τη θνησιμότητα και την έκβαση, και σημαντική διαφορά εντοπίζεται ακόμα και για την αύξηση των επιπέδων φωσφόρου του ορού κατά 1 mg / dl, ενώ, παράλληλα, τα υψηλότερα επίπεδα φωσφόρου του ορού σχετίζονται με μία πιο απότομη κλίση του ρυθμού πειραματικής διήθησης (Kovesdy *et al*, 2010). Το εύρημα αυτό επιβεβαιώνεται και από άλλη μελέτη μετα – ανάλυσης, όπου βρέθηκε ότι κάθε αύξηση φωσφόρου στον ορό κατά 1 mg / dL σχετίζεται ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας και θνησιμότητας (Da *et al*, 2015).

Ο αυξημένος αυτός κίνδυνος θνησιμότητας όλων των αιτιών και καρδιαγγειακής θνησιμότητας παρατηρείται κυρίως στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3 και 4, αλλά όχι στους ασθενείς σταδίου 5 (Eddington *et al*, 2010). Αντίθετα, σε άλλες μελέτες, σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο μεσαίου σταδίου, η υψηλή πρόσληψη φωσφόρου μέσω της διατροφής δεν συσχετίστηκε με αυξημένη θνησιμότητα και με αυξημένο κίνδυνο αρνητικής εξέλιξης της νεφρικής νόσου, πιθανώς επειδή τα επίπεδα του φωσφόρου του ορού διατηρούνται σε φυσιολογικό εύρος σε αυτό το επίπεδο ρυθμού πειραματικής διήθησης (Mehrotra *et al*, 2013; Murtaugh *et al*, 2012).

Μέχρι σήμερα, έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες που εστίασαν στην αλληλεπίδραση των επιπέδων φωσφόρου και της χρόνιας νεφρικής νόσου. Καθώς εξελίσσεται η χρόνια νεφρική νόσος, η ρύθμιση του μεταβολισμού του φωσφόρου εξελίσσεται μέσω διαφορετικών φάσεων, ενώ, παρατηρήθηκε και μία προοδευτική απώλεια της ευαισθησίας του παραθυρεοειδούς αδένου στον έλεγχο από τις συγκεντρώσεις φωσφόρου του ορού (Pires *et al*, 2017). Δεδομένου ότι τα υψηλά επίπεδα φωσφόρου θεωρούνται ένας σημαντικός καρδιαγγειακός παράγοντας κινδύνου κα ότι η αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας μπορεί να εξυπηρετεί ως ένας άλλος πιθανός μηχανισμός της καρδιακής τοξικότητας του φωσφόρου, στη μελέτη των Zou *et al* (2016), αξιολογήθηκε η συσχέτιση του φωσφόρου ορού με την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας, και βρέθηκε ότι τα επίπεδα φωσφόρου του

ορού σχετίζονται σημαντικά και ανεξάρτητα με τον δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας και με τον επιπολασμό της έκκεντρης υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας μεταξύ νοσηλευόμενων ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο (Zou *et al*, 2016). Επιπλέον, τα κυκλοφορούντα επίπεδα φωσφόρου συνδέονται ισχυρά με την αναιμία σε ασθενείς με προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα φωσφόρου στον ορό σχετίζονται θετικά με την αναιμία, με την πιθανότητα ανάπτυξης αναιμίας να είναι ίση με 2,19 για κάθε 1 mg / dl αύξηση του φωσφόρου του ορού (Boronat *et al*, 2017).

Τόσο σε ενήλικες, όσο και σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, ο φώσφορος και ο έλεγχος των επιπέδων του αποτελεί σημαντικό παράγοντα που επηρεάζει την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου (Staples *et al*, 2010). Πράγματι, οι ανωμαλίες του φωσφόρου μπορεί να έχουν αρνητική επίδραση στην εναπομείνουσα νεφρική λειτουργία και στην πρόγνωση των διαφορετικών ομάδων των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο, ωστόσο, ο κίνδυνος που σχετίζεται με την υπερφωσφαταιμία μπορεί να ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των διάφορων υποομάδων ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο, ανάλογα με την ηλικία, τον διαβήτη, το φύλο και τα διαφορετικά στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου (Bellasi *et al*, 2011). Άλλοι σημαντικοί παράγοντες που καθορίζουν τα επίπεδα φωσφόρου στον ορό και, συνεπώς, την έκβαση των ασθενών, είναι ο δείκτης σπειραματικής διήθησης, τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό, τα επίπεδα αλβουμίνης στον ορό, η χρήση διουρητικών, ο ρυθμός καταβολισμού των πρωτεϊνών, τα επίπεδα διττανθρακικού στον ορό και το γυναικείο φύλο. Αντίθετα, η συνολική απέκκριση φωσφόρου από τα ούρα δεν φαίνεται πως σχετίζεται σημαντικά με τον ρυθμό μείωσης της νεφρικής λειτουργίας (Caravaca *et al*, 2011).

Δεδομένου ότι τα επίπεδα φωσφόρου επηρεάζουν την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου και την έκβαση των ασθενών, η μείωση των επιπέδων αυτών μπορεί να επιφέρουν καλύτερη εξέλιξη της νόσου και καλύτερη έκβαση των ασθενών. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι το φωσφορικό είναι ένας σημαντικός τροποποιητικός παράγοντας της αντι – πρωτεϊνουρικής απόκρισης στην πολύ χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες διατροφή, και η μείωση του φορτίου φωσφορικών σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο μπορεί να μειώσει την πρωτεϊνουρία και να επιβραδύνει την εξέλιξη της νεφρικής νόσου (DiIorio *et al*, 2013).

Σε πληθυσμό ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3 ή 4, η μέση ημερήσια πρόσληψη φωσφόρου των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο βρέθηκε να είναι περίπου ίση με 1.500 ± 600 mgανά ημέρα, ενώ η μέση απέκκριση φωσφόρου μέσω των ούρων είναι περίπου ίση με 930 ± 460 mgανά ημέρα, γεγονός που δείχνει ότι η ημερήσια πρόσληψη φωσφόρου τείνει να είναι υψηλότερη από τη συνιστώμενη (Salomo *et al*, 2017). Έτσι, μία συχνή μέθοδος που αξιοποιείται για τη μείωση των επιπέδων φωσφόρου στους ασθενείς αυτούς είναι ο διατροφικός περιορισμός. Μία τροποποιημένη διατροφή με μειωμένο φώσφορο (“NewNordicRenalDiet”, NNRD)περιλαμβάνει συνολικά 850 mgφωσφόρου ανά ημέρα, και σε σύγκριση με τη φυσιολογική διατροφή, οδηγεί σε μειωμένη έκκριση φωσφόρου στα δείγματα ούρων 24 ωρών κατά 313 mgανά ημέρα. Έτσι, ο διαιτητικός περιορισμός του φωσφόρου στο πλαίσιο της διατροφής NNRD είναι εφικτός και έχει θετικές επιδράσεις στην ομοιόσταση του φωσφόρου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (Salomo *et al*, 2019). Σε μελέτη συστηματικής ανασκόπησης και μετα – ανάλυσης παλαιότερων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών με στόχο την εκτίμηση της επίδρασης του περιορισμού των πρωτεϊνών στη διατροφή στη χρόνια νεφρική νόσο, βρέθηκε ότι ο διαιτητικός πρωτεϊνικός περιορισμός οδήγησε σε στατιστικά σημαντική διαφορά στις μεταβολές της συγκέντρωσης του φωσφόρου στον ορό σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, είτε εκείνοι υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση είτε όχι (Yan *et al*, 2018).

Εκτός από τον διατροφικό περιορισμό, ο οποίος είναι αρκετά δύσκολος και οι ασθενείς προσαρμόζονται δύσκολα σε αυτόν, κρίνονται αναγκαίες και άλλες μέθοδοι διαχείρισης των επιπέδων φωσφόρου στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Η πιο δημοφιλής μέθοδος διαχείρισης των υψηλών επιπέδων φωσφόρου είναι η χρήση δεσμευτικών φωσφόρου. Ωστόσο, σε ένα κλινικό, πραγματικό περιβάλλον, μόνο το 27% των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο με υπερφωσφαταιμία δέχονται συνταγογράφηση δεσμευτικών φωσφόρου και αυτοί οι ασθενείς τείνουν να παρουσιάζουν χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν δεσμευτικά φωσφόρου (Bhandari *et al*, 2017). Σε σχετική μελέτη, βρέθηκε ότι σε σύγκριση με την ομάδα που δεν έλαβε δεσμευτικά φωσφόρου, η ομάδα που έλαβε δεσμευτικά είχαν θνησιμότητα ίση με 0,86 (Bhandari *et al*, 2017). Επίσης, σύμφωνα με πρόσφατη σχετική συστηματική ανασκόπηση και μετα – ανάλυση, τα δεσμευτικά φωσφόρου που βασίζονται στο σίδηρο τείνουν να παρουσιάζουν υψηλότερη αποτελεσματικότητα, ενώ ως προς την ασφάλεια, όλα περίπου τα

δεσμευτικά είναι ισοδύναμα ως προς τη θνησιμότητα και ως προς τη διακοπή της θεραπείας για όλα τα αίτια (Yang *et al*, 2018).

Η χρήση της σεβελαμέρης ως επιπρόσθετη ή εναλλακτική θεραπεία στα βασισμένα στο ασβέστιο δεσμευτικά φωσφόρου σχετίζεται με βελτιωμένη επιβίωση στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Komaba *et al*, 2017; Sproendlin *et al*, 2019). Συγκεκριμένα, σε δείγμα ασθενών, ύστερα από την έναρξη θεραπείας με σεβελαμέρη, τα μέσα επίπεδα φωσφόρου ορού μειώθηκαν κατά 0,3 mg / dl κατά τους πρώτους 4 μήνες και εξακολούθησαν να μειώνονται σταδιακά, ενώ, παράλληλα, σημειώθηκε 14% χαμηλότερος κίνδυνος θνησιμότητας, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν είχαν λάβει ακόμη θεραπεία σεβελαμέρης (Komaba *et al*, 2017). Σε σύγκριση με το οξικό ασβέστιο, δεν παρατηρείται αυξημένη καρδιαγγειακή ασφάλεια της σεβελαμέρης στην καθημερινή κλινική πρακτική στους ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (Sproendlin *et al*, 2019).

Ένα άλλο δεσμευτικό φωσφόρου, το σουκροφερικό οξύ – υδροξείδιο, δεν είναι κατώτερο από τη σεβελαμέρη για τον έλεγχο του φωσφόρου ορού στους ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση, ενώ, παράλληλα, παρέχει ένα σχετικά χαμηλό φορτίο χαπιού και ένα υψηλό ποσοστό συμμόρφωσης των ασθενών στη θεραπεία (Floege *et al*, 2017). Συγκεκριμένα, μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η μετάβαση στη θεραπεία με σουκροφερικό οξύ οδηγεί σε διπλάσια πιθανότητα επίτευξης των στόχων για τα επίπεδα φωσφόρου, με ταυτόχρονη μείωση στο μισό του ημερήσιου φορτίου χαπιού, ενώ μεταξύ ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση και λαμβάνουν σουκροφερικό οξύ – υδροξείδιο ως μέρος της φροντίδας ρουτίνας, παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις στον έλεγχο του φωσφόρου του ορού και πάνω από 50% μείωση στον αριθμό των χαπιών ανά ημέρα (Kalantar-Zadeh *et al*, 2018; Kendrick *et al*, 2019). Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο – διαταραχή οστών και μετάλλων (XNN – ΔΟΜ) που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση, χορηγήθηκε σουκροφερικό οξύ - υδροξείδιο με ή χωρίς ανθρακικό ασβέστιο για 16 εβδομάδες και τα επίπεδα του φωσφόρου στον ορό μειώθηκαν ραγδαία την εβδομάδα 8 και η μείωση αυτή διατηρήθηκε μέχρι και την εβδομάδα 16 (Shima *et al*, 2018). Ο FGF23 μειώθηκε και η αιμοσφαιρίνη αυξήθηκε, ενώ, παράλληλα, μειώθηκαν η αθροιστική δόση των παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης και ο ενδοφλέβιος σίδηρος. Όλες οι

παρενέργειες του σουκροφαιρικού οξυ – υδροξειδίου ήταν ήπιες, με πιο συχνή τη διάρροια. Ως εκ τούτου, η υπερφωσφαταιμική θεραπεία με σουκροφαιρικό οξυ – υδροξείδιο μπορεί να βελτιώσει με ασφάλεια τα επίπεδα φωσφόρου του ορού, τη νεφρική αναιμία των παράγοντα FGF23 και άλλους παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Shima *et al*, 2018).

Δύο άλλα δεσμευτικά φωσφόρου που χρησιμοποιούνται είναι το colestilan και το bicalomer. Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο 5^{ου} σταδίου και υπερφωσφαταιμία, η μακροπρόθεσμη χορήγηση ευέλικτης δόσης colestilan μειώνει τα επίπεδα φωσφόρου του ορού και παρουσιάζει ένα αποδεκτό προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, με ήπιες ή μέτριες έντασης παρενέργειες και μείωση του φωσφόρου κατά 1,18 mg / dl ύστερα από 52 εβδομάδες (Locatelli *et al*, 2016). Επίσης, η μακροπρόθεσμη θεραπεία με bicalomere είναι αποτελεσματική, καλά ανεκτή και δεν επιφέρει νέες ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια. Έτσι, το bicalomer είναι μία εναλλακτική θεραπευτική επιλογή για μακροπρόθεσμη διαχείριση της υπερφωσφαταιμίας στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (Akizawa *et al*, 2017). Τέλος, μία θεραπεία που έχει προταθεί ως εναλλακτική των δεσμευτικών φωσφόρου για την υπερφωσφαταιμία στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο είναι η νικοτιναμίδη. Ύστερα από διάστημα 24 εβδομάδων, παρατηρείται μία συγκρίσιμη μείωση στο φώσφορο του ορού ύστερα από τη χορήγηση νικοτιναμίδης και ύστερα από τη χορήγηση σεβελαμέρης, αλλά παρά την συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα, η ανοχή των ασθενών στην νικοτιναμίδη ήταν σημαντικά κατώτερη από εκείνη στη σεβελαμέρη (Lenglet *et al*, 2017).

Συνολικά, λοιπόν, συμπεραίνεται ότι τα υψηλά επίπεδα φωσφόρου είναι ιδιαίτερα επικίνδυνα για τους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, αφού αυξάνουν τον κίνδυνο επιπλοκών και θνησιμότητας, ενώ διατίθενται ποικίλα δεσμευτικά φωσφόρου που προσφέρουν ασφαλή και αποτελεσματική μείωση των επιπέδων φωσφόρου, χωρίς να απαιτείται ο διατροφικός περιορισμός του φωσφόρου από τους ασθενείς που είναι πολύ δύσκολος και χωρίς να υφίστανται οι ασθενείς πολλές και σοβαρές παρενέργειες.

Όπως ήταν αναμενόμενο, η παρούσα μελέτη παρουσιάζει και ορισμένους περιορισμούς. Συγκεκριμένα, σημαντικοί περιορισμοί είναι ο μικρός αριθμός ασθενών που αξιοποιήθηκε στις περισσότερες μελέτες που αναλύθηκαν, ο οποίος δεν

επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, η χρήση διαφορετικών δειγμάτων ασθενών, ανάλογα με το στάδιο της νεφρικής νόσου και το εάν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή σε περιτοναϊκή κάθαρση, και τα διαφορετικά μέτρα έκβασης, τα πολλά διαφορετικά δεσμευτικά που αξιολογούνται και οι διαφορετικοί μέθοδοι μέτρησης που δεν επιτρέπουν την άμεση σύγκριση των ευρημάτων των διαφορετικών μελετών. Ως εκ τούτου, κρίνεται αναγκαία η διεξαγωγή περισσότερων μελετών, προκειμένου να διερευνηθεί περαιτέρω ο ρόλος του φωσφόρου στη χρόνια νεφρική νόσο και η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των δεσμευτικών φωσφόρου στον περιορισμό των επιπέδων του στοιχείου αυτού σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Επίσης, προτείνεται η διεξαγωγή μίας μελέτης με μεγάλο δείγμα ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο, ποικίλων σταδίων και ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και ασθενών που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση, ώστε να είναι δυνατή η άμεση σύγκριση των επιμέρους ομάδων ως προς τα επίπεδα φωσφόρου και την αποτελεσματικότητα των διάφορων δεσμευτικών φωσφόρου ή του διατροφικού περιορισμού.

Βιβλιογραφία

Akizawa, T., Tsukada, J., Kameoka, C., Kuroishi, K., Yamaguchi, Y. (2017). Long – term safety and efficacy of bicalomer in hyperphosphatemic patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Therapeutic apheresis and dialysis*, **21**(2), pp.173-179.

Bellasi, A., Mandreoli, M., Baldrati, L., Corradini, M., Di Nicolo, P., Malmusi, G., Santoro, A. (2011). Chronic kidney disease progression and outcome according to serum phosphorus in mild – to – moderate kidney dysfunction. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, **6**(4), pp.883-891.

Bhandari, S.K., Liu, I.L.A., Kujubu, D.A., Huynh, T., Behayaa, H., Kovesdy, C.P., Kalantar – Zadeh, K., Jacobsen, S.J., Sim, J.J. (2017). Use of phosphorus binders among non – dialysis chronic kidney disease patients and mortality outcomes. *American journal of nephrology*, **45**(5), pp.431-441.

Boronat, M., Santana, A., Bosch, E., Lorenzo, D., Riano, M., Garcia – Canton, C. (2017). Relationship between Anemia and Serum Concentrations of Calcium and Phosphorus in Advanced Non – Dialysis – Dependent Chronic Kidney Disease. *Nephron*, **135**(2), pp.97-104.

Caravaca, F., Villa, J., de Vinuesa, E.G., del Viejo, C.M., Gallardo, R.M., Macias, R., Ferreira, F., Cerezo, I., Hernandez – Gallego, R. (2011). Relationship between serum phosphorus and the progression of advanced chronic kidney disease. *Nefrologia*, **31**(6), pp.707-715.

Carrero, J.J., Hecking, M., Chesnaye, N.C., Jager, K.J. (2018). Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nature reviews. Nephrology*, **14**(3), pp.151-164.

D' Alessandro, C., Piccoli, G.B., Cupisti, A. (2015). The “Phosphorus pyramid”: A visual tool for dietary phosphate management in dialysis and CKD patients. *BMC Nephrology*, **16**, pp.9.

Da, J., Xie, X., Wolf, M., Disthabanchong, S., Wang, J., Zha, Y., Lv, J., Zhang, L., Wang, H. (2015). Serum phosphorus and progression of CKD and mortality: A meta – analysis of cohort studies. *American Journal of kidney diseases*, **66**(2), pp.258-265.

- Di Iorio, B.R., Bellizzi, V., Bellasi, A., Torraca, S., D' Arrigo, G., Tripepi, G., Zoccali, C. (2013). Phosphate attenuates the anti – proteinuric effect of vey low – protein diet in CKD patients. *Nephrology, dialysis, transplantation*, **28**(3), pp.632-640.
- Eddington, H., Hoefield, R., Sinha, S., Chrysochou, C., Lane, B., Foley, R.N., Hegarty, J., New, J., O' Donoghue, D.J., Middleton, R.J., Kalra, P.A. (2010). Serum phosphate and mortality in patients with chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **5**(12), pp.2251-2257.
- Elder, G.J., Malik, A., Lambert, K. (2018). Role of dietary phosphate restriction in chronic kidney disease. *Nephrology*, **23**(12), pp.1107-1115.
- Elliott, J.O., Ortman, C., Almaani, S., Lee, Y.H., Jordan, K. (2015). Understanding the associations between modifying factors, individual health beliefs, and hemodialysis patients' adherence to a low – phosphorus diet. *Journal of Renal Nutrition*, **25**(2), pp.111-120.
- Felsenfeld, A.J., Levine, B.S., Rodriguez, M. (2015). Pathophysiology of calcium, phosphorus, and magnesium dysregulation in chronic kidney disease. *Seminars in dialysis*, **28**(6), pp.564-577.
- Floege, J., Covic, A.C., Ketteler, M., Mann, J., Rastogi, A., Spinowitz, B., Rakov, V., Lisk, L.J., Sprague, S.M. (2017). One – year efficacy and safety of the iron – based phosphate binder sucroferric oxyhydroxide in patients on peritoneal dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation*, **32**(11), pp.1918-1926.
- Joson, C.G., Henry, S.L., Kim, S., Cheung, M.Y., Parab, P., Abcar, A.C., Jacobsen, S.J., Morisky, D.E., Sim, J.J. (2016). Patient – reported factors associated with poor phosphorus control in a maintenance hemodialysis population. *Journal of renal nutrition*, **26**(3), pp.141-148.
- Kalantar – Zadeh, K., Parameswaran, V., Ficociello, L.H., Anderson, L., Ofsthun, N.J., Kwoh, C., Mullon, C., Kossmann, R.J., Coyne, D.W. (2018). Real – world scenario improvements in serum phosphorus levels and pill burden in peritoneal dialysis patients treated with sucroferric oxyhydroxide. *American journal of nephrology*, **47**(3), pp.153-161.

- Karavetian, M., de Vries, N., Rizk, R., Elzein, H. (2014). Dietary educational interventions for management of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: a systematic review and meta – analysis. *Nutrition Reviews*, **72**(7), pp.471-482.
- Kendrick, J., Parameswaran, V., Ficociello, L.H., Ofsthun, N.J., Davis, S., Mullon, C., Kossmann, R.J., Kalantar – Zadeh, K. (2019). One – year historical cohort study of the phosphate binder sucroferric oxyhydroxide in patients on maintenance hemodialysis. *Journal of renal nutrition*, **29**(5), pp.428-437.
- Komaba, H., Wang, M., Taniguchi, M., Yamamoto, S., Nomura T., Schaubel, D.E., Smith, A.R., Zee, J., Karaboyas, A., Bieber, B., Fukagawa, M., Tentori, F. (2017). Initiation of sevelamer and mortality among hemodialysis patients treated with calcium – based phosphate binders. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, **12**(9), pp.1489-1497.
- Kovesdy, C.P., Anderson, J.E., Kalantar – Zadeh, K. (2010). Outcomes associated with serum phosphorus level in males with non – dialysis dependent chronic kidney disease. *Clinical nephrology*, **73**(4), pp.268-275.
- Lenglet, A., Liabeuf, S., Esper, N.E., Brisset, S., Mansour, J., Lemaire – Hurtel, A.S., Mary, A., Brazier, M., Kamel, S., Mentaverri, R., Choukroun, G., Fournier, A., Massy, Z.A. (2017). Efficacy and safety of nicotinamide in haemodialysis patients: the NICOREN study. *Nephrology, dialysis, transplantation*, **32**(5), pp.870-879.
- Lewis, J.B., Sika, M., Koury, M.J., Chuang, P., Schulman, G., Smith, M.T., Whittier, F.C., Linfert, D.R., Galphin, C.M., Arhreya, B.P., Nossuli, A.K.K., Chang, I.J., Blumenthal, S.S., Manley, J., Zeig, S., Kant, K.S., Olivero, J.J., Greene, T., Dwyer, J.P., CollaborativeStudyGroup. (2015). Ferric citrate controls phosphorus and delivers iron in patients on dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, **26**(2), pp.493-503.
- Locatelli, F., Spasovski, G., Dimkovic, N., Wanner, C. (2016). Long – term evaluation of colestilan in chronic kidney disease stage 5 dialysis patients with hyperphosphataemia. *Blood purification*, **41**(4), pp.247-253.
- Lopes, A.A., Tong, L., Thumma, J., Li, Y., Fuller, D.S., Morgenstern, H., Bommer, J., Kerr, P.G., Tentori, F., Akiba, T., Gillespie, B.W., Robinson, B.M., Port, F.K., Pisoni, R.L. (2012). Phosphate binder use and mortality among hemodialysis patients in the

Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): evaluation of possible confounding by nutritional status. *American Journal of Kidney Disease*, **60**(1), pp.90-101.

Mehrotra, R., Peralta, C.A., Chen, S.C., Li, S., Sachs, M., Shah, M., Shah, A., Norris, K., Saab, G., Whaley – Connell, A., Kestenbaum, B., McCullough, P.A. (2013). No independent association of serum phosphorus with risk for death or progression to end – stage renal disease in a large screen for chronic kidney disease. *Kidney International*, **84**(5), pp.989-997.

Moe, S.M., Zidehsarai, M.P., Chambers, M.A., Jackman, L.A., Radcliffe, J.S., Trevino, L.L., Donahue, S.E., Asplin, J.R. (2011). Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clinical Journal of American Society of Nephrology*, **6**(2), pp.257-264.

Morimoto, Y., Sakuma, M., Ohta, H., Suzuki, A., Matsushita, A., Umeda, M., Ishikawa, M., Taketani, Y., Takeda, E., Arai, H. (2014). Estimate of dietary phosphorus intake using 24 – h urine collection. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, **55**, pp.62-66.

Murtaugh, M.A., Filipowicz, R., Baird, B.C., Wei, G., Greene, T., Beddhu, S. (2012). Dietary phosphorus intake and mortality in moderate chronic kidney disease: NHANES III. *Nephrology, dialysis, transplantation*, **27**(3), pp.990-996.

Ng, J.K.C., Li, P.K.T. (2018). Chronic kidney disease epidemic: How do we deal with it? *Nephrology*, **23**(S4), pp.116-120.

Pires, A., Sobrinho, L., Ferreira, H.G. (2017). The calcium / phosphorus homeostasis in chronic kidney disease: From clinical epidemiology to pathophysiology. *Acta medica portuguesa*, **30**(6), pp.485-492.

Provenzano, M., Mancuso, C., Garofalo, C., De Nicola, L., Andreucci, M. (2019). Temporal variation of Chronic Kidney Disease's epidemiology. *Giornale italiano di nefrologia*, **36**(2), pp.2019.

Said, A., Desai, C., Lerma, E.V. (2015). Chronic kidney disease. *Disease – a – month*, **61**(9), pp.374-377.

Salomo, L., Kamper, A.L., Poulsen, G.M., Poulsen, S.K., Astrup, A., Rix, M. (2017). Habitual dietary phosphorus intake and urinary excretion in chronic kidney disease patients: a 3 – day observational study. *European journal of clinical nutrition*, **71**(6), pp.798-800.

Salomo, L., Rix, M., Kamper, A.L., Thomassen, J.Q., Sloth, J.J., Astrup, A. (2019). Short – term effect of the New Nordic Renal Diet on phosphorus homeostasis in chronic kidney disease Stages 3 and 4. *Nephrology, dialysis, transplantation*, **34**(10), pp.1691-1699.

Shima, H., Miya, K., Okada, K., Minakuchi, J., Kawashima, S. (2018). Sucroferic oxyhydroxide decreases serum phosphorus level and fibroblast growth factor 23 and improves renal anemia in hemodialysis patients. *BMC Research Notes*, **11**(1), pp.363.

Sim, J.J., Bhandari, S.K., Smith, N., Chung, J., Liu, I.L.A., Jacobsen, S.J., Kalantar – Zadeh, K. (2013). Phosphorus and risk of renal failure in subjects with normal renal function. *American Journal of Medicine*, **126**(4), pp.311-318.

Sombolos, K., Tsakiris, D., Boletis, J., Blahakos, D., Siamopoulos, K.C., Vargemezis, V., Nikolaidis, P., Iatrou, C., Dafnis, E., Xynos, K., Argyropoulos, C. (2014). Multicenter epidemiological study to assess the population of CKD patients in Greece: results from the PRESTAR study. *PLoS One*, **9**(11), e112767.

Spoendlin, J., Paik, J.M., Tsacogianis, T., Kim, S.C., Schneeweiss, S., Desai, R.J. (2019). Cardiovascular outcomes of calcium – free vs calcium – based phosphate binders in patients 65 years or older with end – stage renal disease requiring hemodialysis. *JAMA Internal medicine*, **179**(6), pp.741-749.

Staples, A.O., Greenbaum, L.A., Smith, J.M., Gipson, D.S., Filler, G., Warady, B.A., Martz, K., Wong, C.S. (2010). Association between clinical risk factors and progression of chronic kidney disease in children. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, **5**(12), pp.2172-2179.

Stremke, E.R., Gallant, K.M.H. (2018). Intestinal phosphorus absorption in chronic kidney disease. *Nutrients*, **10**(10), pp.1364.

- Stremke, E., Wiese, G., Wright, A., Moe, S., Moorthi, R., Gallant, K.H. (2019). 3318 Phosphorus Absorption in healthy adults and in patients with moderate chronic kidney disease. *Journal of Clinical and Translational Science*, **3**(S1), pp.51.
- Suki, W.N., Moore, L.W. (2016). Phosphorus regulation in chronic kidney disease. *Methodist Debaquey Cardiovascular Journal*, **12**(4), pp.6-9.
- Tao, X., Zhang, H., Yang, Y., Zhang, C., Wang, M. (2019). Daily dietary phosphorus intake variability and hemodialysis patient adherence to phosphate binder therapy. *Hemodialysis international*, **23**(4), pp.458-465.
- Verhelst, D. (2018). Characteristics and epidemiology of chronic kidney disease. *Soins*, **62**(826), pp.14-16.
- Webster, A.C., Nagler, E.V., Morton, R.L., Masson, P. (2017). Chronic Kidney Disease. *Lancet*, **389**(10075), pp.1238-1252.
- Wilkinson, T.J., Shur, N.F., Smith, A.C. (2016). “Exercise as medicine” in chronic kidney disease. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, **26**(8), pp.985-988.
- Yan, B., Su, X., Xu, B., Qiao, X., Wang, L. (2018). Effect of diet protein restriction on progression of chronic kidney disease: A systematic review and meta – analysis. *PLoS One*, **13**(11), e0206134.
- Yang, X., Bai, Q., Li, Y., Liu, H., Guo, H., Zhang, X. (2018). Comparative efficacy and safety of phosphate binders in hyperphosphatemia patients with chronic kidney disease. *Journal of parenteral and enteral nutrition*, **42**(4), pp.766-777.
- Zhang, L., Wang, F., Wang, L., Wang, W., Liu, B., Liu, J., Chen, M., He, Q., Liao, Y., Yu, X., Chen, N., Zhang, J., Hu, Z., Liu, F., Hong, D., Ma, L., et al. (2012). Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross – sectional survey. *Lancet*, **379**(9818), pp.815-822.
- Zou, J., Yu, Y., Wu, P., Lin, F.J., Yao, Y., Xie, Y., Jiang, G.R. (2016). Serum phosphorus is related to left ventricular remodeling independent of renal function in hospitalized patients with chronic kidney disease. *International Journal of cardiology*, **221**, pp.134-140.

